

(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2005-539062

(P2005-539062A)

(43) 公表日 平成17年12月22日(2005. 12. 22)

|                                   |                |             |
|-----------------------------------|----------------|-------------|
| (51) Int. Cl. <sup>7</sup>        | F I            | テーマコード (参考) |
| <b>C 0 7 D 335/06</b>             | C O 7 D 335/06 | 4 C O 2 3   |
| <b>A 6 1 K 31/382</b>             | A 6 1 K 31/382 | 4 C O 8 6   |
| <b>A 6 1 P 9/00</b>               | A 6 1 P 9/00   |             |
| <b>A 6 1 P 9/10</b>               | A 6 1 P 9/10   |             |
| <b>A 6 1 P 29/00</b>              | A 6 1 P 29/00  |             |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 64 頁) 最終頁に続く |                |             |

|               |                              |          |                                                 |
|---------------|------------------------------|----------|-------------------------------------------------|
| (21) 出願番号     | 特願2004-536213 (P2004-536213) | (71) 出願人 | 501327514                                       |
| (86) (22) 出願日 | 平成15年9月11日 (2003. 9. 11)     |          | 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4月19日 (2005. 4. 19)     |          | C y t o k i n e t i c s I n c o r p o r a t e d |
| (86) 国際出願番号   | PCT/US2003/028696            |          | アメリカ合衆国 カリフォルニア州940                             |
| (87) 国際公開番号   | W02004/024086                |          | 80 サウス・サン・フランシスコ, イースト・グラント・アベニュー, 280          |
| (87) 国際公開日    | 平成16年3月25日 (2004. 3. 25)     | (74) 代理人 | 100091096                                       |
| (31) 優先権主張番号  | 60/410, 743                  |          | 弁理士 平木 祐輔                                       |
| (32) 優先日      | 平成14年9月13日 (2002. 9. 13)     | (74) 代理人 | 100096183                                       |
| (33) 優先権主張国   | 米国 (US)                      |          | 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】

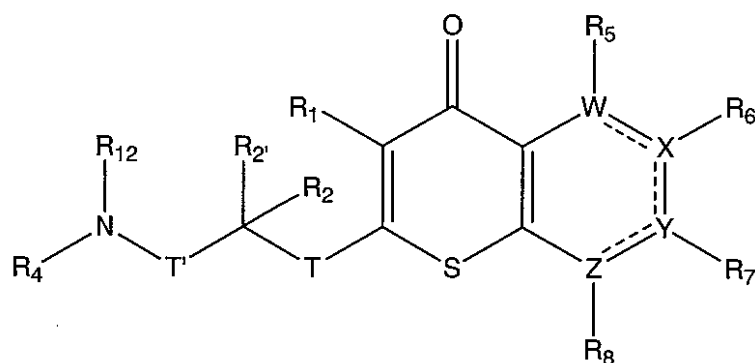
例えばK S P活性をモジュレートすることによる細胞増殖性疾病・疾患の治療のために有用な化合物、組成物および方法が開示されている。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I:

【化 1】



式 I

10

(式中:

W、X、Y、および Z は独立して N、C、CH、O、または S であり；そして Z は存在しなくても良く、ただし W、X、Y、および Z のうちの 2 以下は  $-N=$  であり、そして Z が存在しない場合にのみ W、X、または Y は O または S であることができ；

20

構造中の点線は所望により二重結合を表し；

T および T' は独立して共有結合、 $-C(O)-$ 、または置換されていてもよい低級アルキレンであり；

$R_1$  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、および置換されていてもよいヘテロアラルキルから選択され；

$R_2$  および  $R_{2'}$  は独立して水素、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ルコキシ、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、および置換されていてもよいヘテロアラルキルから選択され；または  $R_2$  および  $R_{2'}$  は一緒になって、置換されていてもよい 3～7 員環を形成し；

30

$R_{12}$  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、置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $-C(O)-R_3$ 、および  $-S(O)_2-R_{3a}$  から選択され；

$R_3$  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、置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $R_{15}O-$  および  $R_{17}NH-$  から選択され；

40

$R_{3a}$  は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、置換されていてもよいヘテロアラルキル、および  $R_{15}NH-$  から選択され；

$R_4$  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ラルキル、および置換されていてもよいヘテロシクリルから選択され；

または  $R_4$  および  $R_{12}$  は一緒になって、それらが結合している窒素とともに、置換されていてもよい 5～12 員窒素含有複素環を形成し、該複素環は複素環中に N、O、および S から選択される 1～2 個のさらなるヘテロ原子を所望により含み；

または  $R_4$  および  $R_2$  は一緒になって、置換されていてもよい 5～12 員窒素含有複素環

50

を形成し、該複素環は複素環中にN、O、およびSから選択される1～2個のさらなるヘテロ原子を所望により含み；

R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub> および R<sub>8</sub> は独立して水素、アシル、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、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、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、アルキルチオ、カルボキシル、アミノカルボニル、置換されていてもよいアリールおよび置換されていてもよいヘテロアリールから選択され、ただしW、X、Y、またはZがそれぞれ-N=、O、Sであるかまたは存在しない場合、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub> および R<sub>8</sub> は存在せず；

R<sub>15</sub> は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キルから選択され；そして

R<sub>17</sub> 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キルである；

により表される群より選択される化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

#### 【請求項2】

以下：

TおよびT'の1つまたは両方は共有結合であり；

W、X、YおよびZは独立して-C=または-N=であり；

R<sub>1</sub> は水素、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル、置換されていてもよいフェニル-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、置換されていてもよいヘテロアリール-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、置換されていてもよいナフタレニルメチル、置換されていてもよいフェニル、またはナフチルであり；

R<sub>2</sub> は置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキルであり；

R<sub>2</sub>' は水素であり；

R<sub>12</sub> は-C(O)R<sub>3</sub> であり；

R<sub>3</sub> は置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> アルキル、置換されていてもよいアリール-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、置換されていてもよいヘテロアリール-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアリール、R<sub>15</sub> O-およびR<sub>17</sub>-NH-から選択され；

R<sub>15</sub> は置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> アルキルおよび置換されていてもよいアリールから選択され；

R<sub>17</sub> は水素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル；シクロヘキシル；フェニル；およびハロ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルコキシ、またはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキルチオにより置換されているフェニルから選択され；

R<sub>4</sub> は水素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル；シクロヘキシル；ヒドロキシル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルコキシまたはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキルにより置換されているフェニル；ベンジル；ヘテロアリールメチル；ヘテロアリールエチル；ヘテロアリールプロピル；およびR<sub>16</sub>-アルキレンから選択され；

R<sub>16</sub> はヒドロキシル、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル)アミノ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル)アミノ、アミノ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシ、またはN-ヘテロシクリル（特に、ピロリジノ、ピペリジノまたはイミダゾリル）であり；そして

R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub> および R<sub>8</sub> は独立してメトキシ、水素、シアノ、またはハロであるが、ただしW、X、Y、またはZ、がそれぞれ-N=である場合、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub> および R<sub>8</sub> は存在しない；

の1以上を含んでなる請求項1の化合物。

#### 【請求項3】

以下：

10

20

30

40

50

TおよびT'の両方は共有結合であり；

W、X、YおよびZはCであり；

R<sub>1</sub>は置換されていてもよいフェニル-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル-または置換されていてもよいヘテロアリール-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル-であり；

R<sub>2</sub>はエチルまたはプロピルであり；

R<sub>3</sub>は置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、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アリールであり；

R<sub>4</sub>はR<sub>16</sub>-アルキレン-であり；

R<sub>16</sub>はアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルアミノ-、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)アミノ-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ-、ヒドロキシル、またはN-ヘテロシクリルであり；

10

R<sub>5</sub>はアミノ、アルキルアミノ、トリフルオロメチル、水素またはハロであり；

R<sub>6</sub>は水素、アルキル、またはハロであり；

R<sub>7</sub>は水素、ハロ、アルキル、アルコキシ、シアノ、またはトリフルオロメチルであり；  
そして

R<sub>8</sub>は水素またはハロである；

の1以上を含んでなる請求項2の化合物。

#### 【請求項4】

以下：

R<sub>1</sub>はナフチル、フェニル、プロモフェニル、クロロフェニル、メトキシフェニル、エトキシフェニル、トリル、ジメチルフェニル、クロロフルオロフェニル、メチルクロロフェニル、エチルフェニル、フェネチル、ベンジル、クロロベンジル、メチルベンジル、メトキシベンジル、シアノベンジル、ヒドロキシベンジル、ジクロロベンジル、ジメトキシベンジル、またはナフタレニルメチルであり；

20

R<sub>2</sub>はi-プロピルであり；

R<sub>3</sub>はトリル、ハロフェニル、ハロメチルフェニル、ヒドロキシメチルフェニル、メチレンジオキシフェニル、ホルミルフェニルまたはシアノフェニルであり；

R<sub>4</sub>はR<sub>16</sub>-アルキレン-であり；

R<sub>16</sub>はアミノであり；

R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、およびR<sub>8</sub>は水素であり；そして

R<sub>7</sub>はシアノ、メトキシまたはハロゲンである；

30

の1以上を含んでなる請求項3の化合物。

#### 【請求項5】

R<sub>1</sub>がベンジル、シアノベンジル、メトキシベンジル、またはナフタレニルメチルである請求項4の化合物。

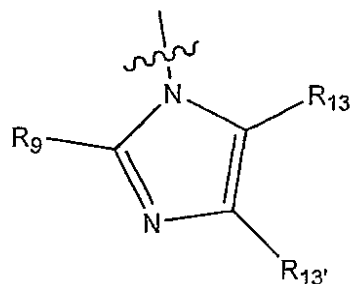
#### 【請求項6】

R<sub>1</sub>がベンジルである請求項5の化合物。

#### 【請求項7】

R<sub>4</sub>およびR<sub>12</sub>がそれらと結合している窒素と一緒にあって、式：

#### 【化2】



40

(式中、R<sub>9</sub>は水素、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、置換されていてもよい

50

アリール、置換されていてもよいアリール- $C_1-C_4$ -アルキル、置換されていてもよいヘテロアリール- $C_1-C_4$ -アルキル、置換されていてもよいアリール- $C_1-C_4$ -アルコキシ、置換されていてもよいヘテロアリール- $C_1-C_4$ -アルコキシ、置換されていてもよいヘテロアリールから選択され；そして

$R_{13}$  および  $R_{13'}$  は独立して水素、置換されていてもよい  $C_1-C_8$  アルキル、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リール- $C_1-C_4$ -アルキル（特には、置換されていてもよいアルキル）である）

の置換されていてもよいイミダゾリニル環を形成している請求項 1 の化合物。

【請求項 8】

以下：

$R_9$  は  $C_1-C_4$ -アルキル、 $C_1-C_4$ -アルコキシ、および／またはハロにより置換されているフェニル；フェニル；またはベンジルであり；

$R_{13}$  は水素であり；そして

$R_{13'}$  は置換されている  $C_1-C_4$  アルキルである；

の 1 以上を含んでなる請求項 7 の化合物。

【請求項 9】

以下：

$R_9$  はトリル；ハロフェニル；またはハロメチルフェニルであり；

$R_{13}$  は水素であり；そして

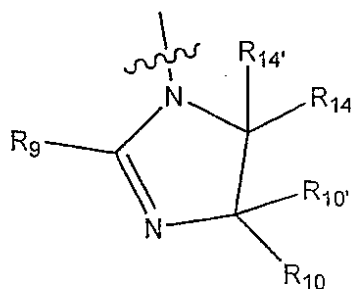
$R_{13'}$  はアミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アセチルアミノメチル、アセチルアミノエチル、ベンジルオキシカルボニルアミノメチルまたはベンジルオキシカルボニルアミノエチルである；

の 1 以上を含んでなる請求項 8 の化合物。

【請求項 10】

$R_{12}$  が  $R_4$  と一緒になって、以下の式：

【化 3】



（式中、 $R_9$  は水素、置換されていてもよい  $C_1-C_8$  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リール- $C_1-C_4$ -アルキル、および置換されていてもよいヘテロアリールから選択され；そして

$R_{10}$ 、 $R_{10'}$ 、 $R_{14}$ 、および  $R_{14'}$  は独立して水素、置換されていてもよい  $C_1-C_8$  アルキル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいアリール- $C_1-C_4$ -アルキルから選択される）

の置換されていてもよいイミダゾリニル環を形成している請求項 1 の化合物。

【請求項 11】

以下：

$R_9$  はメチレンジオキシフェニル；フェニル； $C_1-C_4$  アルキル、 $C_1-C_4$  アルコキシ、および／またはハロにより置換されているフェニル；またはベンジルであり；そして  $R_{10}$ 、 $R_{10'}$ 、 $R_{14}$ 、および  $R_{14'}$  は独立して水素または置換されていてもよいアルキルである；

の 1 以上を含んでなる請求項 10 の化合物。

【請求項 12】

以下：

R<sub>9</sub> はメチレンジオキシフェニル；フェニル；またはメトキシ、ハロおよび／またはメチルにより置換されているフェニルであり；

R<sub>10</sub> および R<sub>10</sub>′ は独立して水素または置換されていてもよい C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルからなる群より選択され；そして

R<sub>14</sub>′ および R<sub>14</sub> は水素である；

の 1 以上を含んでなる請求項 11 の化合物。

【請求項 13】

R<sub>2</sub> および R<sub>2</sub>′ が結合している立体中心が R 配置である前記請求項のいずれかに記載の化合物。

10

【請求項 14】

薬学的に許容される賦形剤および請求項 1～12 に記載のいずれかの化合物の有効量を含んでなる医薬製剤。

【請求項 15】

細胞増殖性疾患を患う患者に請求項 1～12 に記載のいずれかの化合物の有効量を投与することを含んでなる治療方法。

【請求項 16】

細胞増殖性疾患が癌、過形成、再狭窄、心肥大、免疫疾患または炎症である請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

疾患に冒された細胞における KSP キネシン活性をモジュレートするために十分な量で、細胞増殖性疾患を患う患者に請求項 1 の化合物を投与することを含んでなる、細胞増殖性疾患の治療方法。

20

【請求項 18】

請求項 1～12 のいずれかに記載の化合物および前記化合物の有効量を投与することによる細胞増殖性疾患の治療に関する説明書を含む添付文書または他のラベルを含んでなるキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

30

関連出願の相互参照

本出願は、2002 年 12 月 13 日に出願された米国仮特許出願第 60/410,743 号からの利益を請求し、全ての目的でこれは本願に組み込まれる。

【0002】

発明の属する技術分野

本発明は、有糸分裂キネシンである KSP の阻害剤であって、細胞増殖性疾患（例えば癌、過形成、再狭窄、心肥大、免疫疾患、真菌疾患、および炎症など）の治療に有用な化合物に関する。

【背景技術】

【0003】

40

癌の治療に用いられる治療剤の中には、微小管に作用するタキサン系薬剤およびビンカアルカロイドがある。微小管は紡錘体の主要な構造要素である。紡錘体は、細胞分裂により生じる 2 つの娘細胞のそれぞれへのゲノムの複製コピーの移動に関与する。これらの薬剤による紡錘体の破壊は、癌細胞分裂の抑制をもたらす、癌細胞死を引き起こすと推定される。しかしながら、微小管は、神経プロセスにおける細胞内輸送のためのレールを含む他のタイプの細胞構造を形成する。これらの薬剤は紡錘体を選択的に標的としないため、有用性の制限をもたらす副作用を有する。

【0004】

これらの薬剤の投与に伴う副作用が軽減されれば治療メリットが実感されるので、癌の治療に用いる薬剤の選択性の向上は大変重要である。従来、癌の治療における劇的な改善

50

は、新規なメカニズムにより作用する治療剤の特定と関係している。タキサン系薬剤のみでなく、トポイソメラーゼI阻害剤であるカンプトテシン類もまたこの例に含む。これらの両方の観点からすれば、有糸分裂キネシンは新規抗癌剤の魅力的な標的である。

#### 【0005】

有糸分裂キネシンは紡錘体の集合と機能に必須の酵素であるが、一般的には神経プロセスにおけるなどの他の微小管構造の一部ではない。有糸分裂キネシンは有糸分裂の全ての期にわたって必須の役割を果たしている。これらの酵素は、ATPの加水分解により放出されるエネルギーを、微小管にそって細胞積荷の指向性運動を駆動する機械力に変換する”分子モーター”である。この作業を満足する触媒ドメインは、およそ340アミノ酸のコンパクトな構造である。有糸分裂中は、キネシンは微小管を組織化して紡錘体である双極性構造にする。キネシンは、有糸分裂の特定の期に関連する紡錘体の構造変化と共に、紡錘体微小管にそっての染色体の移動を媒介する。有糸分裂キネシン機能を実験的に抑制すると、紡錘体の形成異常または機能異常をもたらす、高い頻度で細胞周期停止および細胞死をもたらす。

10

#### 【0006】

特定された有糸分裂キネシンの1つにKSPがある。KSPは、集合して逆方向のホモダイマーからなる双極性ホモテトラマーを形成する、プラス端方向微小管モーターである、進化的に保存されたキネシンサブファミリーに属する。有糸分裂中は、KSPは紡錘体の微小管に集合している。KSPに対する抗体のヒト細胞中へのマイクロインジェクションにより、前中期における紡錘体極の分離が阻害され、単極紡錘体が生じ、有糸分裂停止およびプログラム細胞死の誘導がもたらされる。他の、ヒト以外の生命体におけるKSPおよび関連キネシンは、逆平衡微小管を集合させ、お互いに相対的にスライドさせ、それにより2つの紡錘体極を反対側に動かす。KSPはまた、後期B紡錘体伸長および紡錘体極における微小管の集合にも介在することができる。

20

#### 【0007】

ヒトKSP(HsEg5とも言う)に関しては、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 and Rattner, J. Cell Sci., 111: 2551-61 (1998); Kaiserら JBC 274: 18925-31 (1999); GenBank 受け入れ番号: X85137, NM004523およびU37426 に記載されており、KSP遺伝子(TRIP5)のフラグメントはLeeら Mol Endocrinol., 9: 243-54 (1995); GenBank受け入れ番号L40372 に記載されている。ゼノパス(Xenopus)KSP相同体(Eg5)に加えて、ショウジョウバエ(Drosophila)KLP61 F/KRP1 30もまた報告されている。

30

#### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0008】

KSPを含む有糸分裂キネシンは、新規抗有糸分裂化学療法剤の発見および開発のための魅力的な標的である。従って、KSPの阻害に有用な化合物、組成物および方法を提供することが、本発明の目的である。

40

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0009】

#### 発明の概要

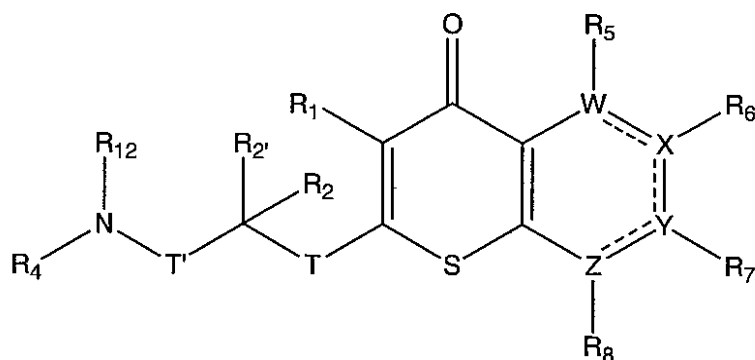
上記に概略した目的に基づき、本発明は細胞増殖性疾患の治療に使用できる化合物を提供する。本化合物はKSP阻害剤であり、特にヒトKSP阻害剤である。本発明はまた、細胞増殖性疾患の治療に使用することができるかかる化合物を含んでなる組成物、およびかかる化合物または組成物を用いる方法を提供する。

#### 【0010】

1つの態様において、本発明は、細胞増殖性疾患の治療方法に関し、そしてKSP活性の阻害による疾患の治療方法に関する。本方法は式I:

50

## 【化 1】



式 I

10

## 【0011】

(式中：

W、X、Y、およびZは独立してN、C、CH、O、またはSであり；そしてZは存在しなくても良く、ただしW、X、Y、およびZのうちの2以下は—N=であり、そしてZが存在しない場合にのみW、X、またはYはOまたはSであることができ；

構造中の点線は所望により二重結合を表し；

TおよびT'は独立して共有結合、—C(O)—、または置換されていてもよい低級アルキレンであり；

20

R<sub>1</sub>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、および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<sub>2</sub>およびR<sub>2</sub>'は独立して水素、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ルコキシ、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、および置換されていてもよいヘテロアラルキルから選択され；またはR<sub>2</sub>およびR<sub>2</sub>'は一緒になって、置換されていてもよい3～7員環を形成し；

R<sub>12</sub>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、置換されていてもよいヘテロアラルキル、—C(O)—R<sub>3</sub>、および—S(O)<sub>2</sub>—R<sub>3a</sub>から選択され；

30

R<sub>3</sub>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、置換されていてもよいヘテロアラルキル、R<sub>15</sub>O—およびR<sub>17</sub>—NH—から選択され；

R<sub>3a</sub>は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、置換されていてもよいヘテロアラルキル、およびR<sub>15</sub>—NH—から選択され；

R<sub>4</sub>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ラルキル、および置換されていてもよいヘテロシクリルから選択され；

40

またはR<sub>4</sub>およびR<sub>12</sub>は一緒になって、それらが結合している窒素とともに、置換されていてもよい5～12員窒素含有複素環を形成し、該複素環は複素環中にN、O、およびSから選択される1～2個のさらなるヘテロ原子を所望により含み；

またはR<sub>4</sub>およびR<sub>2</sub>は一緒になって、置換されていてもよい5～12員窒素含有複素環を形成し、該複素環は複素環中にN、O、およびSから選択される1～2個のさらなるヘテロ原子を所望により含み；

R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>およびR<sub>8</sub>は独立して水素、アシル、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、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、置換さ

50

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、アルキルチオ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、置換されていてもよいアリールおよび置換されていてもよいヘテロアリールから選択され、ただしW、X、Y、またはZがそれぞれN、O、Sであるかまたは存在しない場合、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub> および R<sub>8</sub> は存在せず；

R<sub>15</sub> は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、および置換されていてもよいヘテロアラルキルから選択され；そして

R<sub>17</sub> 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）

で表される化合物；式Iの化合物の薬学的に許容される塩；式Iの化合物の薬学的に許容される溶媒和物；または式Iの化合物の薬学的に許容される塩の薬学的に許容される溶媒和物（ただし式Iは単一の立体異性体および立体異性体の混合物を含む）を使用する。

#### 【0012】

1つの態様において、本発明は、式Iの化合物；式Iの化合物の薬学的に許容される塩；式Iの化合物の薬学的に許容される溶媒和物；または式Iの化合物の薬学的に許容される塩の薬学的に許容される溶媒和物の治療的有効量の投与によるKSPの阻害により治療できる細胞増殖性疾患および他の疾患の治療方法に関する。かかる疾病・疾患は、癌、過形成、再狭窄、心肥大、免疫疾患、真菌疾患および炎症を含む。

#### 【0013】

他の態様において、本発明はKSPキネシンの阻害に有用な化合物に関する。本化合物は、上記の式I；式Iの化合物の薬学的に許容される塩；式Iの化合物の薬学的に許容される溶媒和物；または式Iの化合物の薬学的に許容される塩の薬学的に許容される溶媒和物で表される構造を有する。本発明はまた、治療的有効量の式Iの化合物；式Iの化合物の薬学的に許容される塩；式Iの化合物の薬学的に許容される溶媒和物；または式Iの化合物の薬学的に許容される塩の薬学的に許容される溶媒和物；および1以上の医薬品賦形剤を含んでなる医薬組成物に関する。他の態様において、本組成物はさらに本発明の化合物以外の化学治療剤を含む。

#### 【0014】

さらなる態様において、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に置換または競合する化合物など）のスクリーニング法を提供する。本方法は、本発明の標識化合物、KSPキネシン、および少なくとも1つの候補薬剤を混合し、候補薬剤のKSPキネシンへの結合を測定することを含む。

#### 【0015】

さらなる態様において、本発明はKSPキネシン活性のモジュレーターのスクリーニング法を提供する。本方法は本発明の化合物、KSPキネシン、および少なくとも1つの候補薬剤を混合し、候補薬剤のKSPキネシンへの効果を測定することを含む。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0016】

発明の詳細な説明

定義

本明細書において用いる場合、以下の用語は、一般的に、これらが用いられている文脈中で他の意味で使われている場合を除いて以下に説明する意味を有する。以下の略語および用語は、本明細書全体にわたって表示した意味を有する：

A c = アセチル

B o c = t-ブチルオキシカルボニル

B u = ブチル

c - = シクロ

C B Z = カルボベンゾキシ = ベンジルオキシカルボニル

10

20

30

40

50

DCM = ジクロロメタン = 塩化メチレン =  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

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

Fmoc = 9-フルオレニルメトキシカルボニル

GC = ガスクロマトグラフィー

HMDS = ヘキサメチルジシラザン

HOAc = 酢酸

HOBt = ヒドロキシベンゾトリアゾール

Me = メチル

mesyl = メタンスルホニル

Ph = フェニル

PhOH = フェノール

Py = ピリジン

rt = 室温

sat'd = 飽和

s- = セカンダリー

t- = ターシャリー

TES = トリメチルシリル

TFA = トリフルオロ酢酸

THF = テトラヒドロフラン

TMS = トリメチルシリル

tosyl = p-トルエンシルホニル

アルキルは、構造が飽和または不飽和であることができる、直鎖、分枝鎖、または環式の脂肪族炭化水素構造もしくはそれらの組み合わせを含むことを意味する。低級-アルキルは1～5個の炭素原子、好ましくは1～4個の炭素原子のアルキル基を言う。低級-アルキル基の例は、メチル-、エチル-、プロピル-、イソプロピル-、ブチル-、s-およびt-ブチルなどを含む。好ましいアルキル基は $\text{C}_{20}$ 以下のものである。さらに好ましいアルキル基は $\text{C}_{13}$ 以下のものである。シクロアルキルはアルキルのサブセットであり、3～13炭素原子の環式脂肪族炭化水素基を含む。シクロアルキル基の例は、c-プロピル-、c-ブチル-、c-ペンチル-、ノルボルニル-、アダマンチルなどを含む。シクロアルキル-アルキル-はアルキルの他のサブセットであり、非環式アルキル-を介して親構造に結合しているシクロアルキルを言う。シクロアルキル-アルキルの例は、シクロヘキシルメチル-、シクロプロピルメチル-、シクロヘキシルプロピル-、などを含む。本出願において、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含み；これはビニル-、アリル-、イソプレニルなどを含むことを意味する。特定の炭素数を有するアルキル基を命名する場合、その炭素数を有する全ての幾何異性体が含まれることを意味し；従って例えば”ブチル”はn-ブチル-、sec-ブチル-、イソブチルおよびt-ブチル-を含み；”プロピル”はn-プロピル-、イソプロピル-、およびc-プロピル-を含むことを意味する。

#### 【0017】

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-の他のサブセットであり、アルキル-と同一の残基を含むが、化学構造中に2つの結合部位を有する。アルキレンの例は、エチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ )、プロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ )、ジメチルプロピレン ( $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ ) およびシクロヘキシルプロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_{13})-$ ) を含む。同様にアルケニレンの例は、エチニレン ( $-\text{CH}=\text{CH}-$ )、プロペニレン ( $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ )、およびシクロヘキシルプロペニレン ( $-\text{CH}=\text{CHCH}(\text{C}_6\text{H}_{13})-$ ) を含む。アルキニレンの例は、エチニレン ( $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ) およびプロピニレン ( $-\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2-$ ) を含む。

## 【0018】

シクロアルケニルはアルキルのサブセットであり、3～13炭素原子の不飽和環式炭化水素を含む。シクロアルケニル基の例は、c-ヘキセニル、c-ペンテニルなどを含む。

## 【0019】

アルコキシまたはアルコシルは、酸素を介して親構造に結合している（即ち、アルキル-O-基）、直鎖、分枝鎖、または環式配置もしくはそれらの組み合わせの、好ましくは1～8炭素原子を含むアルキル基を言う。例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、シクロプロピルオキシ、シクロヘキシルオキシなどを含む。低級-アルコキシは、1～4炭素を含むアルコキシ基を言う。

10

## 【0020】

アシルは、カルボニル基を介して親構造に結合している、直鎖、分枝鎖、または環式配置もしくはそれらの組み合わせの1～8炭素原子の基を言う。かかる基は、飽和または不飽和であることができ、そして脂肪族または芳香族であることができる。アシル基の1以上の炭素は、親構造への結合個所がカルボニルのままである限り、酸素、窒素（例えばカルボキサミド）、または硫黄により置換することができる。例は、アセチル、ベンゾイル、プロピオニル、イソブチリル、オキサリル、t-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、モルホリニルカルボニルなどを含む。低級-アシルは、1～4炭素を含むアシル基を言う。

## 【0021】

20

アミノは-NH<sub>2</sub>基を言う。“置換アミノ”という用語は、-NHRまたは-NRR基を言い、ここで各Rは独立して以下の基：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ミノカルボニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、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（例えばジエチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、フラニルオキシルスルホンアミノ）から選択される。置換アミノは、基NR<sup>c</sup>COR<sup>b</sup>、-NR<sup>c</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、および-NR<sup>c</sup>CONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>を含み、ここで

R<sup>a</sup>は、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、またはヘテロアリール-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基であり；

30

R<sup>b</sup>はHまたは置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、またはヘテロアリール-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基であり；そして

R<sup>c</sup>は水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり；そして

ここで置換されていてもよいR<sup>b</sup>基のそれぞれは、独立して、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、ヘテロアリール-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキル、-OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、-OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルフェニル、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル-OH、-OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキル、ハロゲン、-OH、-NH<sub>2</sub>、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル-NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルフェニル)、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルフェニル)、シアノ、ニトロ、オキソ（ヘテロアリールの置換基として）、-CO<sub>2</sub>H、-C(O)OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、-CON(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、-CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、-CONH<sub>2</sub>、-NHC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、-NHC(O)(フェニル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)C(O)(フェニル)、-C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、-C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>フェニル、-C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキル、-OC(O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、-SO<sub>2</sub>(フェニル)、-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキル)、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、-SO<sub>2</sub>N

40

50

H (フェニル)、 $-\text{NH}\text{SO}_2$  ( $\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキル)、 $-\text{NH}\text{SO}_2$  (フェニル)、および  $-\text{NH}\text{SO}_2$  ( $\text{C}_1 - \text{C}_4$  ハロアルキル) から独立して選択される 1 以上の置換基により非置換あるいは置換されている。

#### 【0022】

抗有糸分裂剤 (antimitotic) は、例えば、分裂中期停止を引き起こすことにより有糸分裂を抑制または予防する薬剤を言う。一部の抗腫瘍剤は増殖を抑制し、抗有糸分裂剤と考えられている。

#### 【0023】

アリールおよびヘテロアリールは、O、N、または S から選択される 0 または 1 ~ 4 ヘテロ原子をそれぞれが含む、5 または 6 員の芳香環またはヘテロ芳香環；O、N、または S から選択される 0 または 1 ~ 4 (またはそれ以上の) ヘテロ原子をそれぞれが含む、9 または 10 員の 2 環式芳香環またはヘテロ芳香環系；または O、N、または S から選択される 0 または 1 ~ 4 (またはそれ以上の) ヘテロ原子をそれぞれが含む、12 ~ 14 員の三環式芳香環またはヘテロ芳香環系を意味する。6 ~ 14 員芳香族炭素環式環は、例えばフェニル、ナフチル、インダニル、テトラリニル、およびフルオレニルを含み、そして 5 ~ 10 員芳香族複素環は、例えばイミダゾリル、ピリジニル、インドリル、チエニル、ベンゾピラノニル、チアゾリル、フラニル、ベンゾイミダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、ピリミジニル、ピラジニル、テトラゾリルおよびピラゾリルを含む。

10

#### 【0024】

アラルキルは、アリール部分がアルキル残基を介して親構造に結合している基を言う。例は、ベンジル、フェネチル、フェニルビニル、フェニルアリルなどを含む。ヘテロアラルキルは、ヘテロアリール部分がアルキル残基を介して親構造に結合している基を言う。例は、フラニルメチル、ピリジニルメチル、ピリミジニルエチルなどを含む。

20

#### 【0025】

アラルコキシは、 $-\text{O}-$ アラルキル基を言う。同様に、ヘテロアラルコキシは、 $-\text{O}-$ ヘテロアラルキル基を言い；アリールオキシは $-\text{O}-$ アリール基を言い；アシルオキシは $-\text{O}-$ アシル基を言い；ヘテロアリールオキシは $-\text{O}-$ ヘテロアリール基を言い；そしてヘテロシクリルオキシは、 $-\text{O}-$ ヘテロシクリル基を言う (即ち、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリール、アシル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールが、酸素を介して親構造に結合している)。

30

#### 【0026】

カルボキシアリルは $-\text{Alkyl}-\text{COOH}$ 基を言う。

#### 【0027】

アミノカルボニルは $-\text{CONR}^b\text{R}^c$ 基を言い、ここで、 $\text{R}^b$  は H または置換されていてもよい  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール $-\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキル、またはヘテロアリール $-\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキル基であり；そして

$\text{R}^c$  は水素または  $\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキルであり；そして  
ここでそれぞれの置換されていてもよい  $\text{R}^b$  基は、独立して、非置換であるかまたは  $\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール $-\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキル、ヘテロアリール $-\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$  ハロアルキル、 $-\text{OC}_1 - \text{C}_4$  アルキル、 $-\text{OC}_1 - \text{C}_4$  アルキルフェニル、 $-\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキル $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_1 - \text{C}_4$  ハロアルキル、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキル $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{ アルキル})(\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{ アルキル})(\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{ アルキルフェニル})$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{ アルキルフェニル})$ 、シアノ、ニトロ、オキソ (ヘテロアリールの置換基として)、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1 - \text{C}_4$  アルキル、 $-\text{CON}(\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{ アルキル})(\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{CONH}(\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1 - \text{C}_4$

40

50

アルキル)、 $-\text{NHC}(\text{O})$  (フェニル)、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})\text{C}(\text{O})$  ( $\text{C}_1-\text{C}_4$  アルキル)、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})\text{C}(\text{O})$  (フェニル)、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1-\text{C}_4$  アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1-\text{C}_4$  フェニル、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1-\text{C}_4$  ハロアルキル、 $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_1-\text{C}_4$  アルキル、 $-\text{SO}_2$  ( $\text{C}_1-\text{C}_4$  アルキル)、 $-\text{SO}_2$  (フェニル)、 $-\text{SO}_2$  ( $\text{C}_1-\text{C}_4$  ハロアルキル)、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}$  (フェニル)、 $-\text{NH}\text{SO}_2$  ( $\text{C}_1-\text{C}_4$  アルキル)、 $-\text{NH}\text{SO}_2$  (フェニル)、および $-\text{NH}\text{SO}_2$  ( $\text{C}_1-\text{C}_4$  ハロアルキル)から独立して選択される1以上の置換基により置換されている。アミノカルボニルは、カルバモイルー；低級 $\alpha$ -アルキルカルバモイルー；ベンジルカルバモイルー；フェニルカルバモイルー；メトキシメチルーカルバモイルーなどを含む。

10

#### 【0028】

ハロゲンまたはハロは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を言う。フッ素、塩素および臭素が好ましい。ジハロアリールー、ジハロアルキルー、トリハロアリールなどは、示された複数のハロゲン（ここでは、それぞれ2、2または3である）により置換されているアリールおよびアルキルを言うが、必ずしも複数の同一のハロゲンで無くともよい。従って4-クロロ-3-フルオロフェニルはジハロアリーの範囲内である。

#### 【0029】

ヘテロシクリルは、1～4の炭素が酸素、窒素または硫黄などのヘテロ原子により置換されたシクロアルキルまたはアリール基を意味する。本発明の範囲内の複素環の例は、アゼチジニルー、イミダゾリニルー、ピロリジニルー、ピラゾリルー、ピロリルー、インドリルー、キノリニルー、イソキノリニルー、テトラヒドロイソキノリニルー、ベンゾフランニルー、ベンゾジオキサニルー、ベンゾジオキシル（置換基として存在する場合、通常、メチレンジオキシフェニルーと呼ばれる）、テトラゾリルー、モルホリニルー、チアゾリルー、ピリジニルー、ピリダジニルー、ピペリジニルー、ピリミジニルー、チエニルー、フラニルー、オキサゾリルー、オキサゾリニルー、イソオキサゾリルー、ジオキサニルー、テトラヒドロフランニルなどを含む。“N-ヘテロシクリル”は窒素含有複素環を意味する。

20

#### 【0030】

ヘテロシクリルという用語は、ヘテロシクリルーのサブセットであるヘテロアリールーを含む。N-ヘテロシクリル基の例は、アゼチジニルー、4-モルホリニルー、4-チオモルホリニルー、1-ピペリジニルー、1-ピロリジニルー、3-チアゾリジニルー、ピペラジニルおよび4-(3, 4-ジヒドロベンゾキサジニル)を含む。置換ヘテロシクリルの例は、4-メチルー1-ピペラジニルおよび4-ベンジル-1-ピペリジニルーを含む。

30

#### 【0031】

脱離基または原子は、反応条件下で出発物質から開裂し、それにより特定部位での反応を促進する任意の基または原子を言う。かかる基の適切な例は、特記しない限り、ハロゲン原子、メシルオキシ、p-ニトロベンゼンスルホニルオキシおよびトシルオキシ基である。

#### 【0032】

所望の(optional)または所望により(optionally)は、後に記載する事象または状況が存在してもしなくてもよいことを意味し、前記事象または状況が生じる例と生じない例を記載が含むことを意味する。例えば、本明細書に記載する時、“置換されていてよいアルキル”は“アルキル”および“置換アルキル”を含む。1以上の置換基を含む任意の基に関して、立体的に非現実的なおよび／または合成的に実現不能なおよび／または本質的に不安定であるいずれの置換または置換パターンがかかる基に導入されないものであることを当業者は理解できるであろう。

40

#### 【0033】

置換アルコキシは、アルキル構成成分が置換されているアルコキシ（即ち、 $-\text{O}-$ （置換アルキル））を言う。適切な置換アルコキシ基の1つは、“ポリアルコキシ”即ち $-\text{O}$

50

—（置換されていてもよいアルキレン）—（置換されていてもよいアルコキシ）であり、  
 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、およびポリエチレングリコールおよび $-O(CH_2CH_2O)_xCH_3$ （ここでxは約2～20の整数、好ましくは約2～10、そしてさらに好ましくは約2～5である）などのグリコールエーテル残基などの基を含む。他の適切な置換アルコキシ基はヒドロキシアルコキシまたは $-OCH_2(CH_2)_yOH$ （ここでyは約1～10、好ましくは約1～4の整数）である。

#### 【0034】

置換—アルキル—、アリール—、およびヘテロアリール—は、それぞれ、1以上の（最大約5まで、好ましくは最大約3まで）の水素原子が以下の基： $-R^a$ 、 $-OR^b$ 、 $-O(C_1-C_4\text{アルキル})O-$ （例えばメチレンジオキシ—またはエチレンジオキシ—）、 $-SR^b$ 、グアニジン、グアニジンの水素の1以上が低級—アルキル基により置換されているグアニジン、 $-NR^bR^c$ 、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-COR^b$ 、 $-CO_2R^b$ 、 $-CONR^bR^c$ 、 $-OCOR^b$ 、 $-OCO_2R^a$ 、 $-OCONR^bR^c$ 、 $-NR^cCOR^b$ 、 $-NR^cCO_2R^a$ 、 $-NR^cCONR^bR^c$ 、 $-CO_2R^b$ 、 $-CONR^bR^c-$ 、 $-NR^cCOR^b$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^bR^c$ 、および $-NR^cSO_2R^a$ 、

（ここで $R^a$ は置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキル—、アリール—、ヘテロアリール—、アリール— $C_1-C_4$ アルキル—、またはヘテロアリール— $C_1-C_4$ アルキル—基であり；

$R^b$ はHまたは置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキル—、アリール—、ヘテロアリール—、アリール— $C_1-C_4$ アルキル—、またはヘテロアリール— $C_1-C_4$ アルキル—基であり；

$R^c$ は水素または $C_1-C_4$ アルキル—であり；

ここで、置換されていてもよい $R^a$ 基およびおよび $R^b$ 基のそれぞれは、独立して、 $C_1-C_4$ アルキル—、アリール—、ヘテロアリール—、アリール— $C_1-C_4$ アルキル—、ヘテロアリール— $C_1-C_4$ アルキル—、 $C_1-C_4$ ハロアルキル—、 $-OC_1-C_4$ アルキル—、 $-OC_1-C_4$ アルキルフェニル—、 $-C_1-C_4$ アルキル—OH、 $-OC_1-C_4$ ハロアルキル—、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_1-C_4$ アルキル— $NH_2$ 、 $-N(C_1-C_4\text{アルキル})(C_1-C_4\text{アルキル})$ 、 $-NH(C_1-C_4\text{アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_4\text{アルキル})(C_1-C_4\text{アルキルフェニル})$ 、 $-NH(C_1-C_4\text{アルキルフェニル})$ 、シアノ、ニトロ、オキソ（ヘテロアリールの置換基として）、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_4\text{アルキル—}$ 、 $-CON(C_1-C_4\text{アルキル})(C_1-C_4\text{アルキル})$ 、 $-CONH(C_1-C_4\text{アルキル})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_4\text{アルキル})$ 、 $-NHC(O)(\text{フェニル})$ 、 $-N(C_1-C_4\text{アルキル})C(O)(C_1-C_4\text{アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_4\text{アルキル})C(O)(\text{フェニル})$ 、 $-C(O)C_1-C_4\text{アルキル—}$ 、 $-C(O)C_1-C_4\text{フェニル—}$ 、 $-C(O)C_1-C_4\text{ハロアルキル—}$ 、 $-OC(O)C_1-C_4\text{アルキル—}$ 、 $-SO_2(C_1-C_4\text{アルキル})$ 、 $-SO_2(\text{フェニル})$ 、 $-SO_2(C_1-C_4\text{ハロアルキル})$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1-C_4\text{アルキル})$ 、 $-SO_2NH(\text{フェニル})$ 、 $-NHOSO_2(C_1-C_4\text{アルキル})$ 、 $-NHOSO_2(\text{フェニル})$ 、および $-NHOSO_2(C_1-C_4\text{ハロアルキル})$ から独立して選択される1以上の置換基により非置換または置換されている）、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—、およびヘテロアリール—を言う。Tおよび／またはT'が置換アルキレンである式Iの化合物において、“置換”という用語はまた、1以上の（最大約3、特別には1）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（ $-CH_2-S-CH_2-$ など）も言う

スルファニルは $-S-$ （置換されていてもよいアルキル）、 $-S-$ （置換されていてもよいアリール）、 $-S-$ （置換されていてもよいヘテロアリール）、および $-S-$ （置換されていてもよいヘテロシクリル）基を言う。

#### 【0035】

10

20

30

40

50

スルフィニルは $-S(O)-H$ 、 $-S(O)-$ （置換されていてもよいアルキル）、 $-S(O)-$ （置換されていてもよいアリール）、 $-S(O)-$ （置換されていてもよいヘテロアリール）、 $-S(O)-$ （置換されていてもよいヘテロシクリル）；および $-S(O)-$ （置換されていてもよいアミノ）基を言う。

【0036】

スルホニルは $-S(O_2)-H$ 、 $S(O_2)-$ （置換されていてもよいアルキル）、 $S(O_2)-$ （置換されていてもよいアリール）、 $-S(O_2)-$ （置換されていてもよいヘテロアリール）、 $-S(O_2)-$ （置換されていてもよいヘテロシクリル）、 $-S(O_2)-$ （置換されていてもよいアルコキシ）、 $-S(O_2)-$ （置換されていてもよいアリールオキシ）、 $-S(O_2)-$ （置換されていてもよいヘテロアリールオキシ）、 $-S(O_2)-$ （置換されていてもよいヘテロシクリルオキシ）；および $-S(O_2)-$ （置換されていてもよいアミノ）基を言う。

10

【0037】

薬学的に許容される塩は、適切な酸または塩基により形成される、遊離化合物の生物学的効果を保持しかつ医薬用として生物学的に好ましくないかあるいは不適切ではない塩を言い、薬学的に許容される酸付加塩および塩基付加塩を含む。薬学的に許容される酸付加塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸から誘導される塩、および酢酸、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、ケイヒ酸、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、サリチル酸などの有機酸から誘導される塩を含む。

20

【0038】

薬学的に許容される塩基付加塩は、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、マンガン、およびアルミニウムの塩などの無機塩基から誘導される塩を含む。特定の実施形態は、アンモニウム、ナトリウム、カルシウム、およびマグネシウム塩である。塩基付加塩はまた、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、およびエタノールアミンなどの、一級、二級、および三級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミンおよび塩基性イオン交換樹脂の塩を含む、薬学的に許容される無毒の有機塩基から誘導される塩を含む。

30

【0039】

保護基は、有機合成において従来用いられている基を意味し、即ち、化学反応が他の保護されていない反応性部位に選択的に行われ、該基が選択的反応が完了した後に容易に除去されうる、多官能性化合物における1以上の反応性部位を選択的にふさぐ基の意味を有する。例えば、T. H. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, John Wiley & Sons, New York (1999) に、種々の保護基が開示されている（その全体を本明細書に組み込む）。例えば、ヒドロキシ保護体は、化合物中に存在する少なくとも1つのヒドロキシル基がヒドロキシ保護基により保護されているものを言う。同様に、アミンおよび他の反応性基も同じように保護できる。

【0040】

溶媒和物は、溶媒と式Iの化合物またはその塩の相互作用により形成される化合物を言う。式Iの化合物またはその塩の適切な溶媒和物は、水和物を含む薬学的に許容される溶媒和物である。

40

【0041】

本明細書に記載の化合物の多くは、1以上の不斉中心（例えば $R_2$  および  $R_2'$ （ $R_2$  は  $R_2'$  と異なっている）が結合している炭素が結合している）を含み、従って、絶対立体化学構造に関して（R）—または（S）—で定義される、エナンチオマー、ジアステレオマー、および他の立体異性体が生じる可能性がある。本発明は、ラセミ混合物、光学的純粋体および中間体混合物を含む、かかるあらゆる可能性のある異性体を含む。光学活性（R）—および（S）異性体は、キラルシントンまたはキラル試薬を用いるかあるいは慣

50

用法を用いて分割するかにより製造できる。本明細書に記載の化合物がオレフィン二重結合または他の幾何学的非対称中心を含み、かつ特段の記載が無い場合は、化合物はEおよびZ幾何異性体の両方を含む。同様に全ての互変異性体および回転異性体を含む。

#### 【0042】

所望であれば、結晶化などにより分離できる、ジアステレオ異性体塩または錯体の形成；結晶化、ガスクロマトグラフィーまたは液体クロマトグラフィーなどにより分離できる、ジアステレオ異性誘導体の生成；酵素的酸化または還元とそれに続く修飾および非修飾エナンチオマーの分離などの、エナンチオマー特異的試薬を用いるエナンチオマーの1つの選択的反応；またはキラルリガンド結合シリカなどのキラル担体を用いるかまたはキラル溶媒の存在下などでのキラル環境におけるガスクロマトグラフィーまたは液体クロマトグラフィーなどの、当業者に知られた方法を用いてR-およびS-異性体を分割できる。所望のエナンチオマーが前述の分離法の1つにより他の化学物質に変換される場合、所望のエナンチオマーを遊離するためにさらなる工程を所望されることが理解されるであろう。あるいはまた、光学活性の試薬、基質、触媒または溶媒を用いる不斉合成、または不斉変換による1つのエナンチオマーから他のエナンチオマーへの変換により、特定のエナンチオマーを合成できる

10

#### 本発明の化合物

本発明は、1以上の有糸分裂キネシン阻害剤であるチオクロメノン誘導体と記載できる、新規化合物の1つのクラスに関する。有糸分裂キネシンを阻害し、かつ他のキネシン（例えば輸送キネシン）を阻害しないことにより、細胞増殖を選択的に抑制することができる。特定の理論に拘束されることを意図するわけではないが、本発明は、有糸分裂キネシン機能を抑制することにより紡錘体の形成異常または機能異常をもたらし、しばしば細胞周期停止および細胞死につながるという所見を利用する。本発明の1つの実施形態によれば、本明細書に記載の化合物は有糸分裂キネシンであるKSPを阻害し、特にヒトKSPを阻害する。他の実施形態において、本化合物は、有糸分裂キネシン、KSPを阻害すると共に、HSET（米国特許第6,361,993号を参照のこと（その全体を本明細書に組み込む））；MCAK（米国特許第6,331,424号を参照のこと（その全体を本明細書に組み込む））；CENP-E（国際公開番号WO99/13061号を参照のこと（その全体を本明細書に組み込む））；Kif4（米国特許第6,440,684号を参照のこと（その全体を本明細書に組み込む））；MKLP1（米国特許第6,448,025号を参照のこと（その全体を本明細書に組み込む））；Kif15（米国特許第6,355,466号を参照のこと（その全体を本明細書に組み込む））；Kid（米国特許第6,387,644号を参照のこと（その全体を本明細書に組み込む））；Mpp1、CMKrp、KinI-3（米国特許第6,461,855号を参照のこと（その全体を本明細書に組み込む））；Kip3a（国際公開番号WO01/96593号を参照のこと（その全体を本明細書に組み込む））；Kip3d（米国特許第6,492,151号を参照のこと（その全体を本明細書に組み込む））；およびRabK6からなる群より選択されるヒト有糸分裂キネシンの1以上をモジュレートする。

20

30

#### 【0043】

有糸分裂キネシンの阻害方法は、本発明の阻害剤とキネシン（特にヒトキネシン、より具体的には、ヒトKSPまたはフラグメントおよびそれらの変異体）を接触させることを含む。本阻害は、紡錘体が破壊されるような、KSPキネシンおよび／または紡錘体形成のATP加水分解活性の阻害であることができる。減数分裂紡錘糸もまた破壊されうる。

40

#### 【0044】

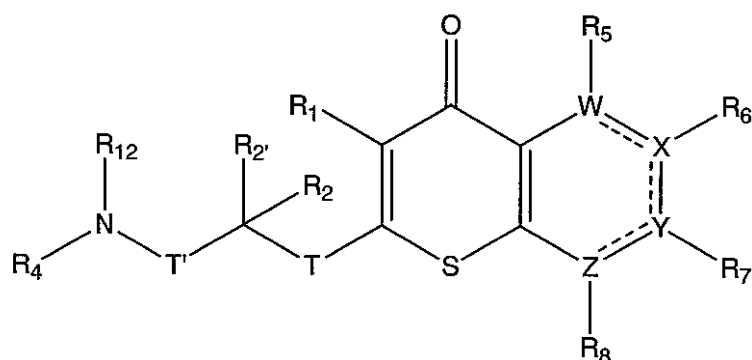
本発明は、細胞増殖が関連する疾患の治療のための、有糸分裂キネシン、特にKSP、そしてとりわけヒトKSPの阻害剤を提供する。本明細書に記載の化合物、組成物および方法は、異なる選択性を有することができ、癌、過形成、再狭窄、心肥大、免疫疾患、真菌疾患および炎症を非限定的に含む細胞増殖性疾患の治療に用いられる。

#### 【0045】

従って、本発明は、式I：

50

## 【化 2】



式 I

10

## 【0046】

(式中：

W、X、Y、およびZは独立してN、C、CH、O、またはSであり；そしてZは存在しなくても良く、ただしW、X、Y、およびZのうちの2以下は-N=であり、そしてZが存在しない場合にのみW、X、またはYはOまたはSであることができ；

20

構造中の点線は所望により二重結合を表し；

TおよびT'は独立して共有結合、-C(O)-、または置換されていてもよい低級アルキレンであり；

R<sub>1</sub>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、および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<sub>2</sub>およびR<sub>2'</sub>は独立して水素、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ルコキシ、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、および置換されていてもよいヘテロアラルキルから選択され；またはR<sub>2</sub>およびR<sub>2'</sub>は一緒になって、置換されていてもよい3～7員環を形成し；

30

R<sub>12</sub>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、置換されていてもよいヘテロアラルキル、-C(O)-R<sub>3</sub>、および-S(O)<sub>2</sub>-R<sub>3a</sub>から選択され；

R<sub>3</sub>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、置換されていてもよいヘテロアラルキル、R<sub>15</sub>O-およびR<sub>17</sub>-NH-から選択され；

R<sub>3a</sub>は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、置換されていてもよいヘテロアラルキル、およびR<sub>15</sub>-NH-から選択され；

40

R<sub>4</sub>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ラルキル、および置換されていてもよいヘテロシクリルから選択され；

またはR<sub>4</sub>およびR<sub>12</sub>は一緒になって、それらが結合している窒素とともに、置換されていてもよい5～12員窒素含有複素環を形成し、該複素環は複素環中にN、O、およびSから選択される1～2個のさらなるヘテロ原子を所望により含み；

またはR<sub>4</sub>およびR<sub>2</sub>は一緒になって、置換されていてもよい5～12員窒素含有複素環を形成し、該複素環は複素環中にN、O、およびSから選択される1～2個のさらなるヘテロ原子を所望により含み；

50

R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub> および R<sub>8</sub> は独立して水素、アシル、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、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、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、アルキルチオ、カルボキシル、アミノカルボニル、置換されていてもよいアリールおよび置換されていてもよいヘテロアリールから選択され、ただし W、X、Y、または Z がそれぞれ N、O、S であるかまたは存在しない場合、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub> および R<sub>8</sub> は存在せず；

R<sub>15</sub> は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、および置換されていてもよいヘテロアラルキルから選択され；そして

R<sub>17</sub> 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）

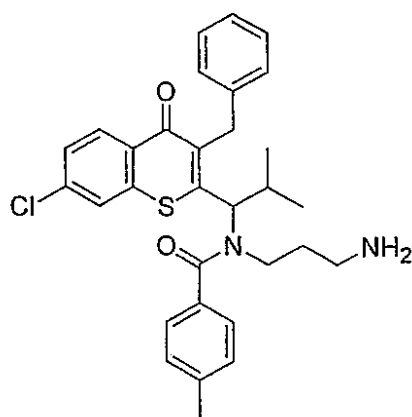
で表される化合物；式 I の化合物の薬学的に許容される塩；式 I の化合物の薬学的に許容される溶媒和物；または式 I の化合物の薬学的に許容される塩の薬学的に許容される溶媒和物（ただし式 I は単一の立体異性体および立体異性体の混合物を含む）を使用する方法に関する。特定の実施形態において、R<sub>2</sub> および R<sub>2</sub>′ が結合しているステレオ中心は R 配置である。

#### 【0047】

##### 命名法

式 I の化合物は、以下に示すように（例えば、ISIS-DRAW の AutoNom version 2.1 または ChemDraw を用いて）命名し、番号付けをすることができる。例えば、以下の化合物：

#### 【化3】



#### 【0048】

（即ち、W、X、Y、および Z は C であり、T および T′ は存在せず、R<sub>1</sub> はベンジルであり、R<sub>2</sub> はプロピル（特に、i-プロピル）であり、R<sub>2</sub>′ は水素であり；R<sub>12</sub> は C(O)R<sub>3</sub> であり；R<sub>3</sub> は p-トリルであり；R<sub>4</sub> は 3-アミノプロピルであり；R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、および R<sub>8</sub> は水素であり；そして R<sub>7</sub> はクロロである、式 I による化合物）は、N-（3-アミノプロピル）-N-〔1-（3-ベンジル-7-クロロ-4-オキソ-4H-チオクロメン-2-イル）-2-メチルプロピル〕-4-メチルベンズアミドと命名することができる。

#### 【0049】

##### 合成反応パラメーター

式 I の化合物は、以下の反応スキームに関連して記載した以下の方法にしたがって製造できる。

#### 【0050】

特記しない限り、“溶媒”、“不活性有機溶媒”または“不活性溶媒”という用語は、溶媒に関連して記載されている反応条件下で不活性な溶媒〔例えばベンゼン、トルエン、

10

20

30

40

50

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（即ち、ジクロロメタン）、ジエチルエーテル、メタノール、ピリジンなどを含む」を意味する。特記しない限り、本発明の反応に用いる溶媒は不活性有機溶媒である。

#### 【0051】

“適量(q.s.)”という用語は、例えば、溶液を所望の用量（すなわち、100%）にするなど、規定の機能を達成するために十分な量を加えることを意味する。

#### 【0052】

一般に、カルボン酸のエステルは、通常のエステル化法により製造でき、例えばアルキルエステルは、所要の活性化カルボン酸と適切なアルカノールとを、一般的に酸性条件下で反応させることにより製造できる。同様にアミドは、通常のアミド化法を用いて製造でき、例えばアミドは、所要の活性化カルボン酸と適切なアミンとを反応させることにより製造できる。あるいはまた、酸のメチルエステルなどの低級アルキルエステルを、Tetrahedron Lett. 48, 4171-4173, (1977). に記載の方法に従って、所望によりトリメチルアルミニウムの存在下で、アミンと反応させて所望のアミドを得ることができる。カルボキシル基は、メチルエステルなどのアルキルエステルとして保護化できるが、かかるエステルは慣用法を用いて製造および除去でき、カルボメトキシからカルボキシルへ変換する便利な方法の1つには、水酸化リチウム水溶液の使用がある。

10

#### 【0053】

本明細書に記載の化合物の塩および溶媒和物は、必要に応じて、当業界で通常用いられる方法により製造できる。例えば、発明化合物が酸である場合、所望の塩基付加塩は、例えばアミン（一級、二級、または三級）；水酸化アルカリ金属または水酸化アルカリ土類金属；などの無機または有機塩基と遊離酸を反応させることにより製造できる。適切な塩の具体例は、グリシンおよびアルギニンなどのアミノ酸；アンモニア；一級、二級、および三級アミン（エチレンジアミンなど、およびシクロヘキシルアミン、ピペリジン、モルホリン、およびピペラジンなどの環状アミン）；から誘導される有機塩、ならびにナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウム、およびリチウムから誘導される無機塩を含む。

20

#### 【0054】

化合物が塩基の場合、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、などの無機酸、あるいは酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸、ピラノシジル酸（グルクロン酸またはガラクトン酸など）、 $\alpha$ -ヒドロキシ酸（クエン酸または酒石酸など）、アミノ酸（アスパラギン酸またはグルタミン酸など）、芳香族酸（安息香酸またはケイヒ酸など）、スルホン酸（p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸など）などの有機酸と遊離塩基とを反応させることを含む、当該技術分野で知られている適切な方法のいずれによっても所望の酸付加塩を製造できる。

30

#### 【0055】

本明細書に記載の化合物および中間体の分離および精製は、所望であれば、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、もしくはそれらの組み合わせなどの任意の適切な分離または精製法により行うことができる。適切な分離および単離法の特定の例は、以下の実施例を参照することにより得られる。しかしながら、もちろん、他の同等な分離法または単離法もまた使用することができる。

40

#### 【0056】

#### 式Iの化合物の合成

以下の反応スキームに関連して記載した方法に従って、式Iの化合物を製造できる。

#### 【0057】

#### 反応スキームの簡単な説明

反応スキーム1は、式Iの化合物の合成における中間体である式113の化合物の合成

50

を説明する。

【0058】

反応スキーム2は、 $R_{12}$  が  $-C(O)R_3$  である式Iの化合物の合成を説明する。

【0059】

反応スキーム3は、 $R_7$  が  $-OH$  である式Iの化合物の合成を説明する。

【0060】

反応スキーム4は、 $R_7$  が  $-OCH_3$  である式Iの化合物の合成を説明する。

【0061】

反応スキーム5は、 $R_{12}$  が  $-SO_2R_{3a}$  である式Iの化合物の合成を説明する。

【0062】

反応スキーム6は、式Iの化合物の合成を説明する。

10

【0063】

反応スキーム7は、 $R_{12}$  および  $R_4$  がそれらと結合している窒素と一緒にあって置換されていてもよいイミダゾリルを形成する式Iの化合物の合成を説明する。

【0064】

反応スキーム8は、 $R_{12}$  および  $R_4$  がそれらと結合している窒素と一緒にあって置換されていてもよいイミダゾリルを形成する式Iの化合物の他の合成を説明する。

【0065】

反応スキーム9は、 $R_{12}$  および  $R_4$  がそれらと結合している窒素と一緒にあって置換されていてもよいイミダゾリルを形成する式Iの化合物の合成を説明する。

20

【0066】

反応スキーム10は、 $R_{12}$  および  $R_4$  がそれらと結合している窒素と一緒にあって置換されていてもよいイミダゾリルを形成する式Iの化合物の第2の合成を説明する。

【0067】

反応スキーム11は、 $R_{12}$  が、 $R_3$  が  $-OR_{15}$  である  $-C(O)R_3$  である式Iの化合物を説明する。

【0068】

反応スキーム12は、 $R_{12}$  が、 $R_3$  が  $-NHR_{17}$  である  $-C(O)R_3$  である式Iの化合物の合成を説明する。

【0069】

反応スキーム13は、 $R_{12}$  および  $R_4$  がそれらと結合している窒素と一緒にあって置換されていてもよいジアゼピノン形成する式Iの化合物の合成を説明する。

30

【0070】

反応スキーム14は、 $R_{12}$  および  $R_4$  がそれらと結合している窒素と一緒にあって置換されていてもよいジアゼピノン形成する式Iの化合物の合成を説明する。

【0071】

反応スキーム15は、 $R_{12}$  および  $R_4$  がそれらと結合している窒素と一緒にあって置換されていてもよいピペラジン環を形成する式Iの化合物の合成を説明する。

【0072】

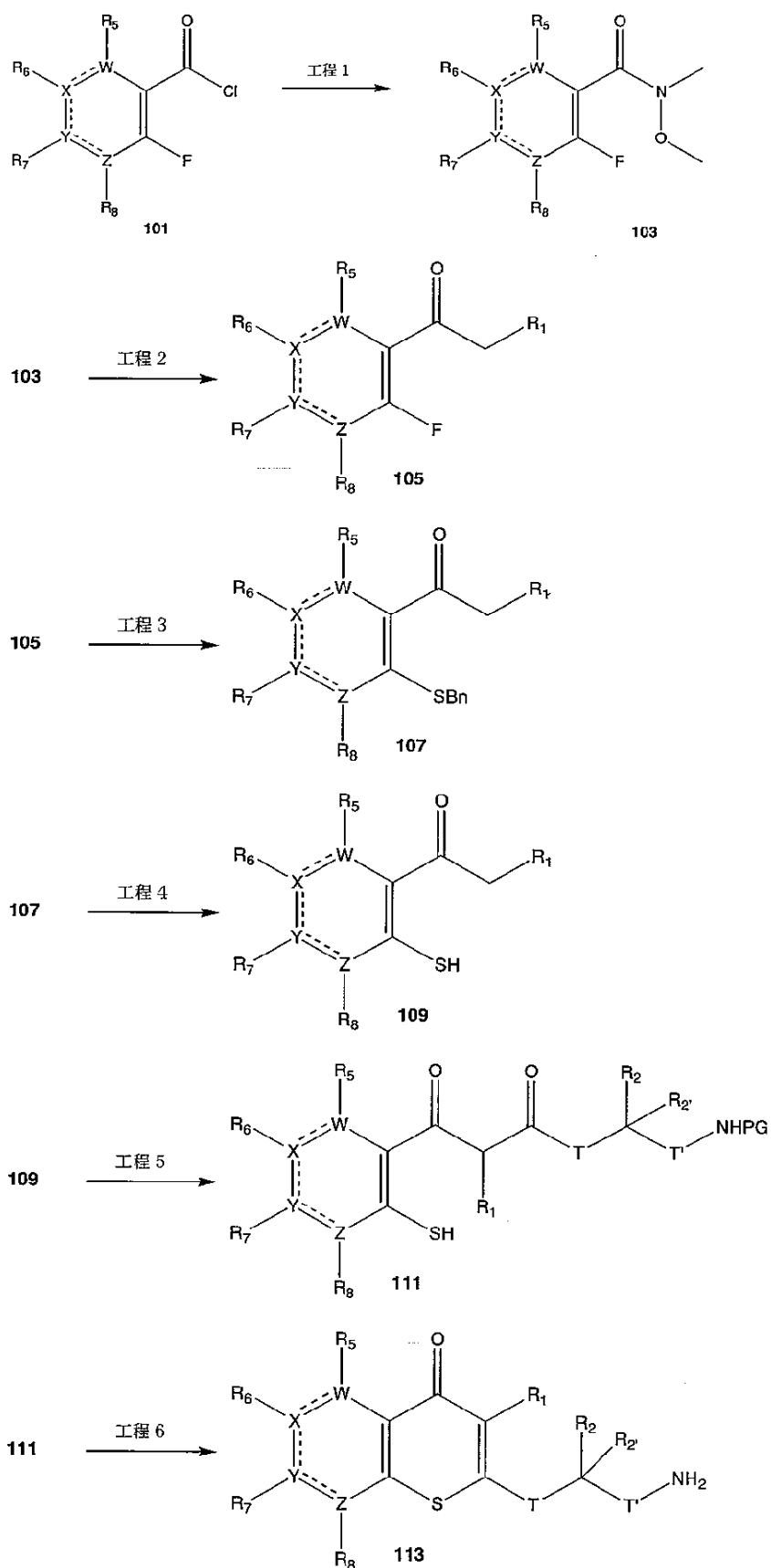
出発物質

40

置換されていてもよい式101の化合物は市販されている（例えば、Aldrich Chemical Company（ウィスコンシン州ミルウォーキー）から）。他の反応剤もまた同様に市販されているかあるいは、通常用いられる合成方法論を用いて当業者により容易に合成される。PCTWO03/39460、WO03/49678、WO03/50122、WO03/49527、WO0349679、WO03/50064もまた参照のこと（それぞれをその全体を本明細書に組み込む）。

【化 4】

## 反応スキーム 1



10

20

30

40

【 0 0 7 3 】

50

式 1 0 3 の化合物の製造

反応スキーム 1 工程 1 に関しては、式 1 0 1 の化合物およびトリエチルアミンなどの塩基の、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  などの非極性非プロトン性溶媒中の  $0^\circ\text{C}$  溶液に、N, N-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（好ましくは約 1.2 当量）を加える。約 15 分後、生成物（式 1 0 3 の化合物）を単離し、さらに精製せずに用いる。

## 【0074】

式 1 0 5 の化合物の製造

反応スキーム 1 工程 2 に関しては、式  $\text{R}_1\text{CH}_2\text{Br}$ （約 1.2 当量）の化合物、マグネシウム屑、および THF などの非極性非プロトン性溶媒をおよそ室温にて、不活性雰囲気下で混合する。～10 分後、反応混合物は発熱を始め、反応混合物を放置して還流に至らせる。1.5 時間後、グリニャール反応は完了し、溶液を冷却して室温にする。

10

## 【0075】

式 1 0 3 の化合物および、THF などの非極性非プロトン性溶媒の溶液を、上記で製造したグリニャール試薬の溶液にカニユールを通して加える。内部温度計により温度をモニターし、～ $40^\circ\text{C}$  を超えないようにした。約 3 時間後、室温で、生成物（式 1 0 5 の化合物）を分離し精製する。

## 【0076】

式 1 0 7 の化合物の製造

反応スキーム 1 工程 3 に関しては、水素化ナトリウムなどの塩基を、DMF などの極性非プロトン性溶媒中の約 1 当量の  $\alpha$ -トルエンチオール室温溶液に加える。約 30 分後、式 1 0 5 の化合物を一度に加える。室温で約 1 時間後、生成物（式 1 0 7 の化合物）を分離しさらに精製せずに用いる。

20

## 【0077】

式 1 0 9 の化合物の製造

反応スキーム 1 工程 4 に関しては、三塩化アルミニウム（約 2.75 当量）を、トルエンなどの非極性非プロトン性溶媒中の、式 1 0 7 の化合物の室温溶液に加える。室温で約 1 時間後、生成物（式 1 0 9 の化合物）を分離し精製する。

## 【0078】

式 1 1 1 の化合物の製造

反応スキーム 1 工程 5 に関しては、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（好ましくは約 1.0 M の THF 溶液、さらに好ましくは約 4 当量以上）などの強塩基を、THF などの非極性非プロトン性溶媒中の式 1 0 9 の化合物の  $-78^\circ\text{C}$  溶液に加える。添加が完了した後、得られた溶液を  $-78^\circ\text{C}$  に約 1 時間維持する。ついで反応溶液を  $0^\circ\text{C}$  に 2 時間暖める。ついで反応溶液を  $-78^\circ\text{C}$  に冷却する。式  $\text{F}-(\text{CO})-\text{R}-\text{C}(\text{R}_2)(\text{R}_2')-\text{T}'-(\text{NHPG})$  の酸フッ化物の溶液および TFH などの非極性非プロトン性溶媒を、シリンジを通して反応溶液に滴下する。 $-78^\circ\text{C}$  で約 15 分後、反応溶液を室温に温める。約 2 時間後、生成物（式 1 1 1 の化合物）を分離しさらに精製せずに用いる。

30

## 【0079】

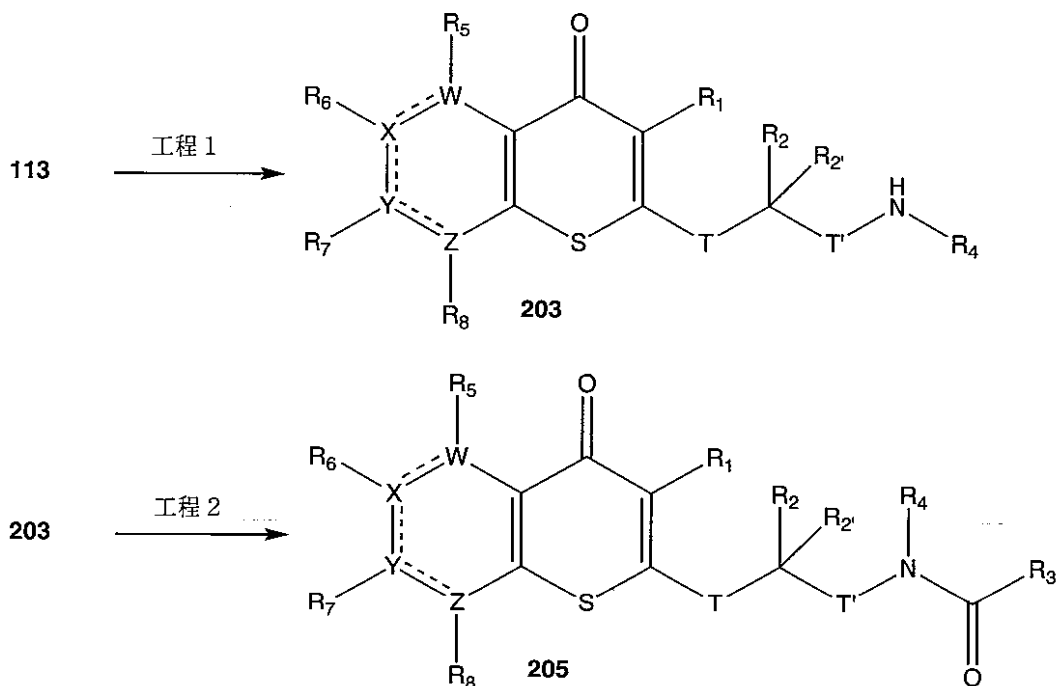
式 1 1 3 の化合物の製造

反応スキーム 1 工程 6 に関しては、式 1 1 1 の化合物および 30%  $\text{HBr} \cdot \text{AcOH}$  の溶液を約 1 時間室温で維持する。生成物（式 1 1 3 の化合物）を分離し精製する。

40

## 【化 5】

## 反応スキーム 2



10

20

## 【0080】

## 式 203 の製造

反応スキーム 2 工程 1 に関しては、式 113 の化合物の溶液に、 $R_4 \cdot$ （即ち、 $R_4 \cdot CH_2-$ は  $R_4$  に相当し、そして  $R_4$  は前述のとおりであるかあるいは、例えば（3-オキソプロピル）-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル）などの置換基への保護化前駆体である、式  $R_4 \cdot CHO$  を有する化合物）を含んでなるアルデヒドの小過剰（好ましくは約 1.2 当量）およびトリアセトキシホウ水素化ナトリウムなどの還元剤を連続して加える。得られる化合物を数時間攪拌する。生成物（式 203 の化合物）を分離し精製する。

30

## 【0081】

## 式 205 の製造

反応スキーム 2 工程 2 に関しては、式 203 の化合物およびジクロロメタンなどの非極性非プロトン性溶媒中のジイソプロピルエチルアミンなどのアミン塩基の溶液に、塩化  $R_3$  アシル（ $R_3$  が前述のものである  $Cl-C(O)-R_3$  など）を加える。得られる溶液を室温、窒素雰囲気下で数時間攪拌する。生成物（式 205）を分離し精製する。

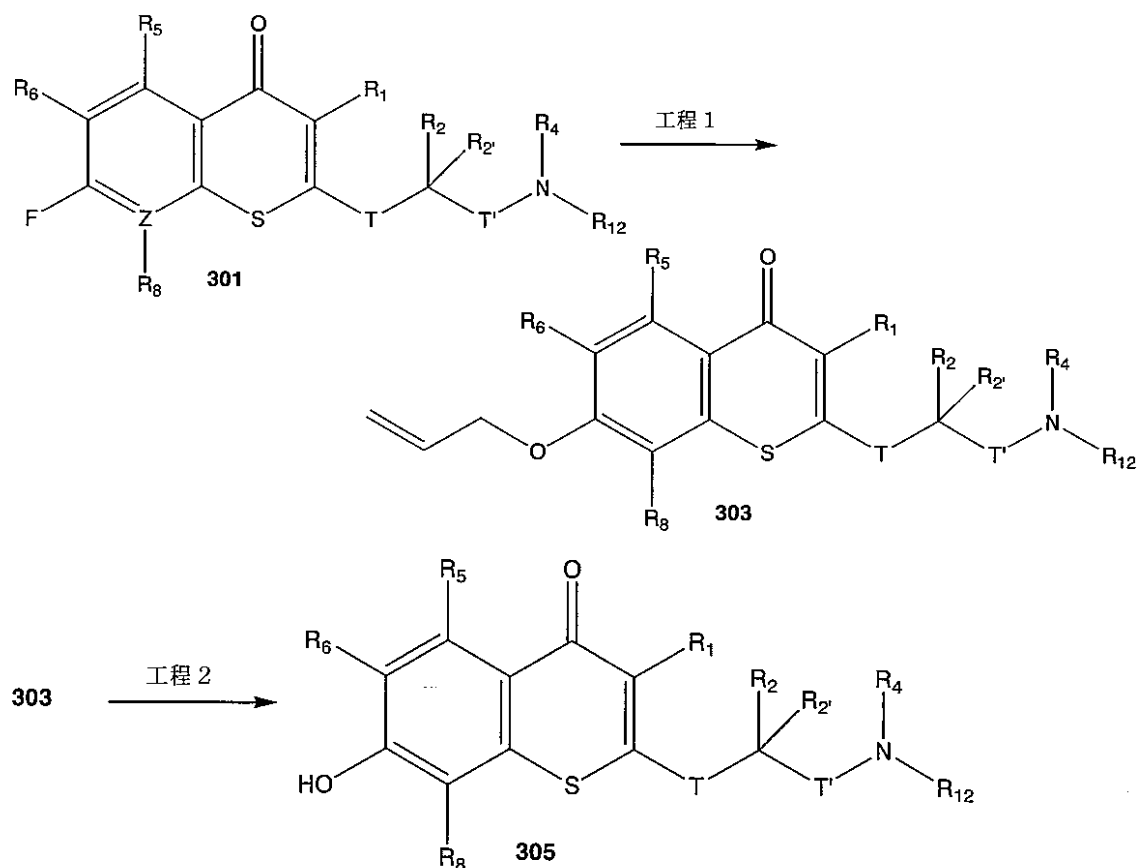
## 【0082】

ついで所望により、式 205 の化合物の任意の保護基を除去する。例えば、保護基が Boc 基である保護化アミンを  $R_4$  が含む場合、反応物をおよそ室温に維持しながら、ジクロロメタンなどの非極性非プロトン性溶媒中で、トリフルオロ酢酸などの酸で式 205 の化合物を処理することにより、Boc 基を除去できる。反応は、例えば TLC によりモニターされる。反応終了時に、生成物（遊離アミン）を分離し精製する。

40

【化 6】

## 反応スキーム 3



10

20

【0083】

## 式 303 の化合物の製造

反応スキーム 3 工程 1 に関しては、DMF などの非極性非プロトン性溶媒中の式 301 の化合物の溶液に NaH を加える。得られた溶液を 45℃ で約 5 分間攪拌し、ついでアリルアルコール（約 1.4 当量）をピペットを通して加える。得られる溶液を 45℃ で約 12 時間攪拌し、ついで室温に冷却する。生成物（式 303 の化合物）を分離し、さらに精製せずに用いる。

30

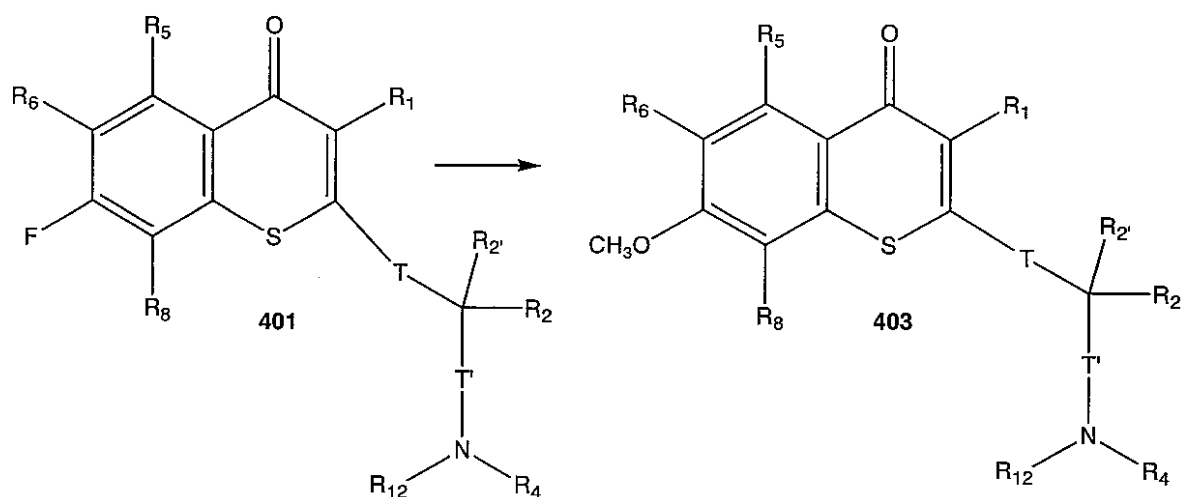
【0084】

## 式 305 の化合物の製造

反応スキーム 3 工程 2 に関しては、アセトニトリルなどの非プロトン性溶媒中の式 303 の化合物の室温溶液に、モルホリンを加え、ついで  $Pd(PPh_3)_4$  を加える。得られる溶液を約 5 分間攪拌する。生成物（式 305 の化合物）を分離し精製する。

## 【化 7】

反応スキーム 4



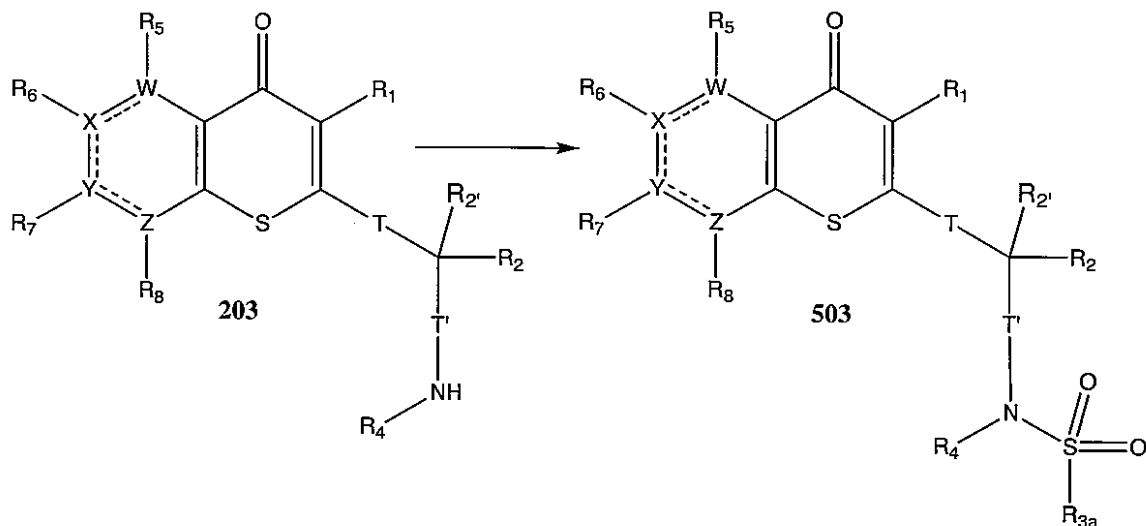
## 【 0 0 8 5 】

反応スキーム 4 に関しては、式 401 の化合物をメタノール中の 0.5 M ナトリウムメトキシドに溶解し、約 70℃ に加熱する。温度を約 70℃ で約 12 時間維持し、ついで室温に冷却する。生成物（式 403 の化合物）を分離し精製する。

20

## 【化 8】

反応スキーム 5



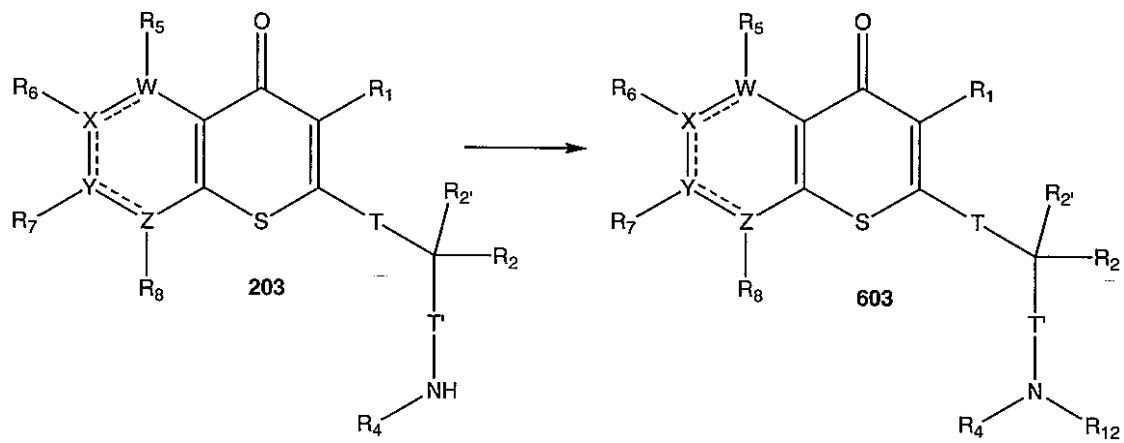
## 【 0 0 8 6 】

反応スキーム 5 に関しては、式 203 の化合物およびジクロロメタンなどの非極性非プロトン性溶媒中のイソプロピルエチルアミンなどのアミン塩基の溶液に、 $R_{3a}$  が前述のものである、式  $Cl-S(O)_2-R_{3a}$  または  $O-(S(O)_2-R_{3a})_2$  を有する化合物を加える。得られる溶液を窒素雰囲気下、室温で数時間攪拌する。生成物（式 503 の化合物）を分離し精製する。

40

【化 9】

反応スキーム 6



10

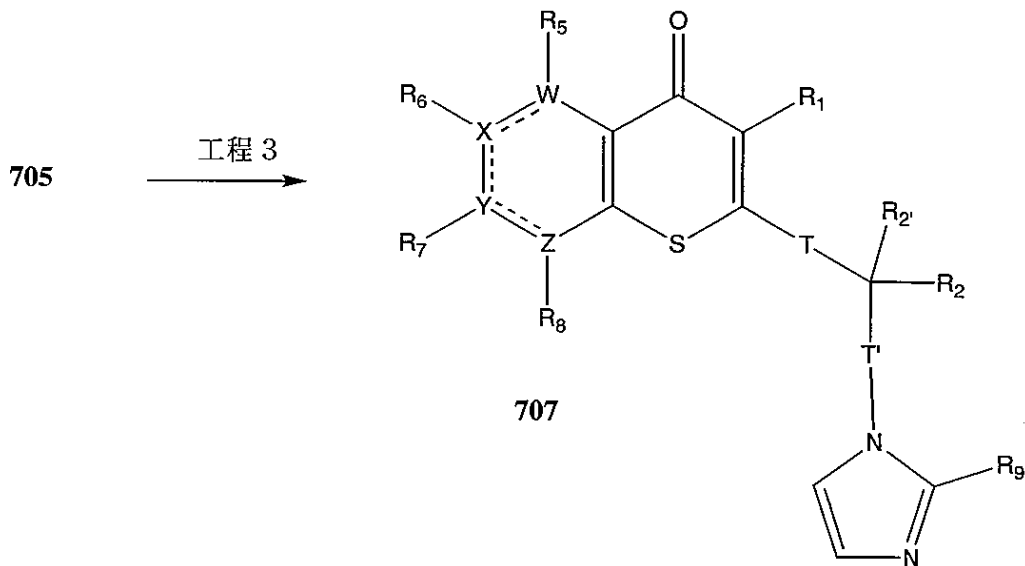
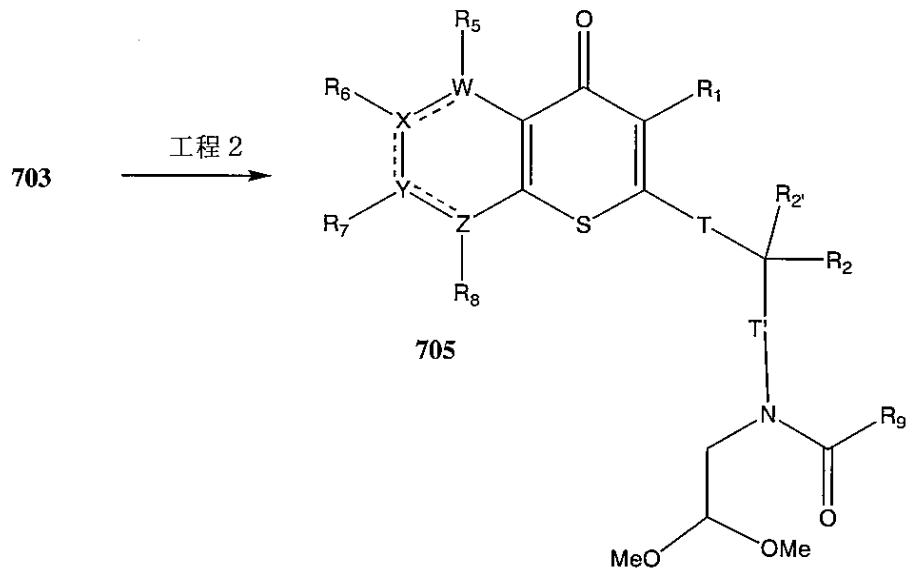
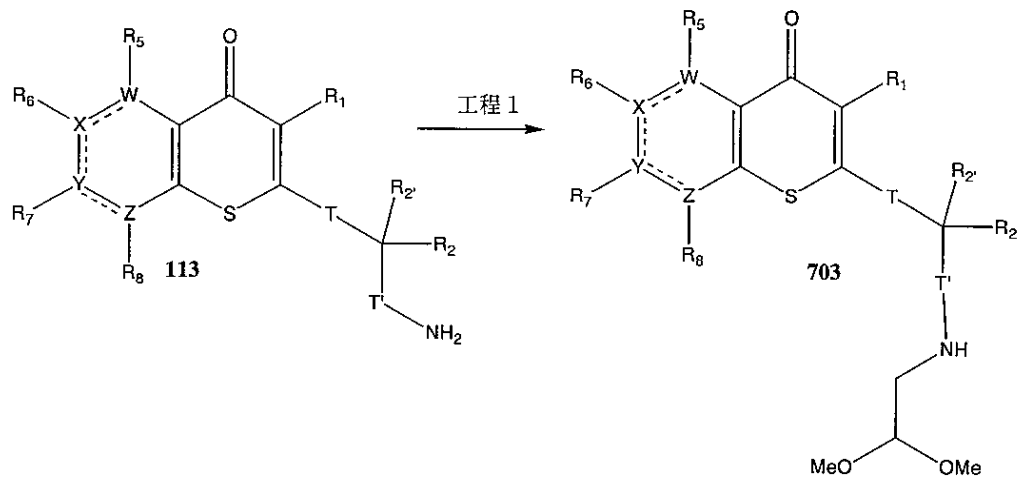
【0087】

反応スキーム 6 に関しては、式 203 の化合物およびジクロロメタンなどの非極性非プロトン性溶媒中でジイソプロピルエチルアミンなどのアミン塩基の溶液に、R<sub>12</sub> が前述のものであり、X が Br または Cl である式 X-R<sub>12</sub> を有する化合物を加える。得られる溶液を、窒素雰囲気下、室温あるいは加熱下数時間攪拌する。生成物（式 603 の化合物）を分離し精製する。

20

【化 1 0】

## 反応スキーム 7



【 0 0 8 8 】

式 703 の製造

反応スキーム 7 工程 1 に関しては、塩基（炭酸カリウムなど）の存在下、極性非プロトン性溶媒（DMF など）中に溶解した置換されていてもよい式 113 の化合物に、脱離基（好ましくはハロゲン化物）をアルデヒドがさらに含む、置換されていてもよい適切な保護化アルデヒドの 1 当量を加える。溶液を還流条件下で加熱し、反応の完了を例えば TLC によりモニターする。反応混合物を冷却し、置換されていてもよい式 703 に対応する化合物を分離し精製する。

**【0089】**式 705 の製造

反応スキーム 7 工程 2 に関しては、約 1.5 モル当量のアミン塩基（トリエチルアミンなど）の存在下、不活性溶媒（ジクロロメタンなど）中の置換されていてもよい式 703 の化合物に、R<sub>9</sub> が前述のものである、C1-C(O)-R<sub>9</sub> などの R<sub>9</sub> 酸塩化物を約 1.5 モル当量加える。室温で 4～24 時間攪拌することにより反応を行う。反応の完了を例えば TLC によりモニターする。式 705 に対応する化合物を分離し精製する。

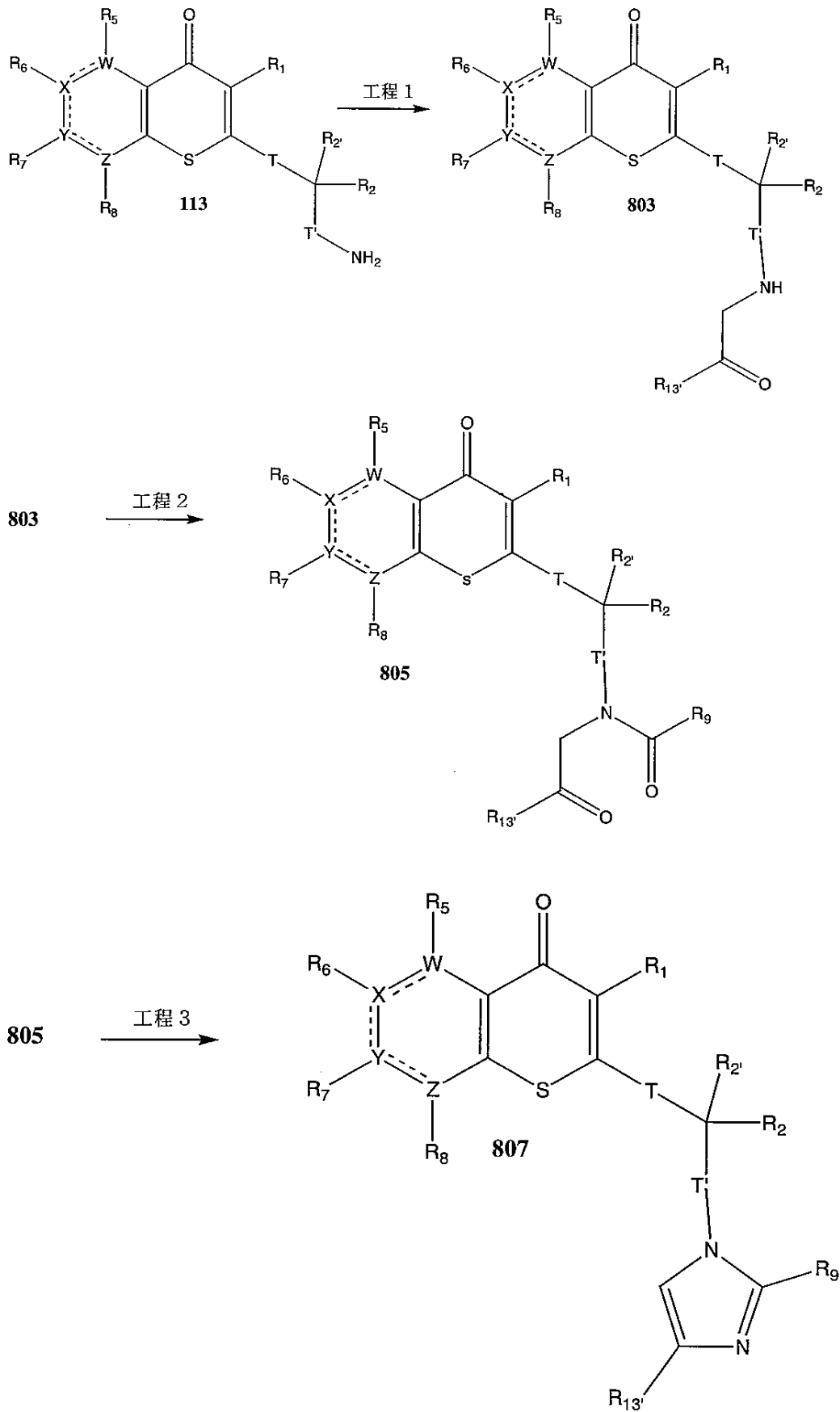
10

**【0090】**式 707 の製造

反応スキーム 7 工程 3 に関しては、式 805 の化合物および過剰量の酢酸中の酢酸アンモニウムの溶液を、還流条件下で 1～4 時間加熱する。反応の完了を、例えば TLC でモニターする。式 707 に対応する化合物を分離し精製する。

【化 1 1】

## 反応スキーム 8



【0091】

式 8 0 3 の 製 造

反応スキーム 8 工程 1 に関しては、DMF などの極性非プロトン性溶媒中の、式 1 1 3 の化合物、X がハロゲン化物であり  $R_{13}$  が本明細書に記載のものである式  $R_{13}$  (CO)CH<sub>2</sub>X の  $\alpha$ -ハロケトン試薬、および炭酸カリウムなどの約 1 当量の塩基の懸濁液を室温で攪拌する。反応物を水で希釈し、得られる固体 (式 8 0 3 の化合物) を、さらに精製せずに次の工程に用いる。

【 0 0 9 2 】式 8 0 5 の 製 造

反応スキーム 8 工程 2 に関しては、塩化メチレンなどの有機溶媒中の、式 8 0 3 の化合物、トリエチルアミンなどの約 1 当量のアミン塩基および約 1 当量の酸塩化物 (式  $R_9$ -COCl の化合物など) の溶液を、室温で数時間攪拌する。反応の完了は、例えば TLC によりモニターする。式 8 0 5 に対応する化合物を分離し精製する。

10

【 0 0 9 3 】式 8 0 7 の 製 造

反応スキーム 8 工程 3 に関しては、式 8 0 5 の化合物および酢酸中の酢酸アンモニウムの過剰量の溶液を、ディーンスタークのトラップおよび冷却管を用い、還流条件下で加熱する。反応の完了は例えば TLC によりモニターする。式 8 0 7 に対応する化合物を分離し精製する。

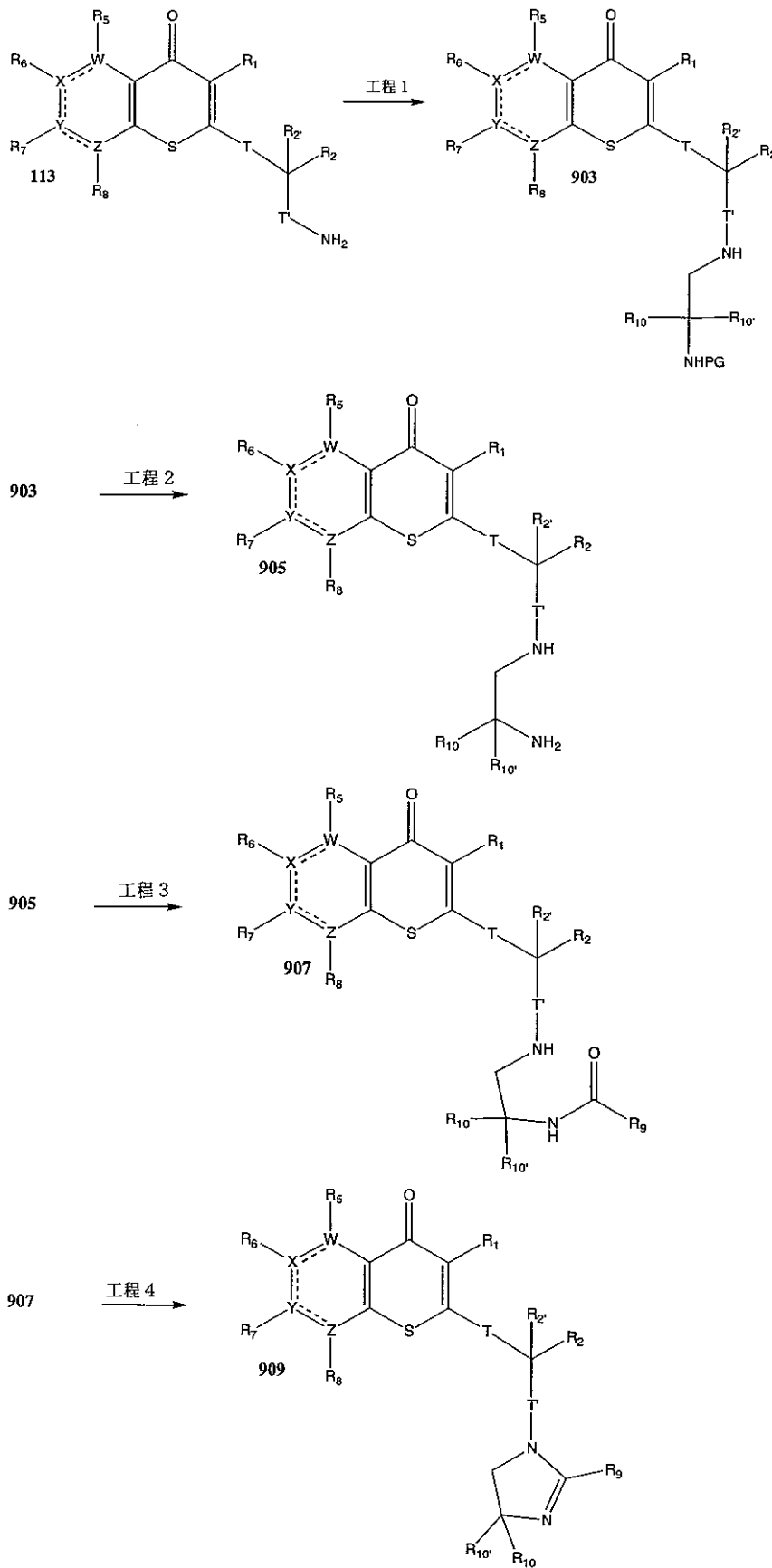
【 0 0 9 4 】

所望により、 $R_{10}$  がフタルイミド保護基を含む場合、該保護基は以下のように除去される。エタノールなどの極性プロトン性溶媒中の、式 9 0 7 の化合物および過剰量の無水ヒドラジンを還流条件下で加熱する。反応物を約 5℃ に冷却し、沈殿物があれば濾去する。濾液を減圧下で濃縮し、精製して対応する遊離アミンを得る。当業者は、他の保護基を除去するために他の条件が使用できることを理解できるであろう。

20

【化 1 2】

## 反応スキーム 9



10

20

30

40

50

【0095】

式 903 の製造

反応スキーム 9 工程 1 に関しては、置換されていてもよいアルデヒド含有カルバミン酸エステルを用いる式 113 のアミンの還元的アミノ化により、ウレタン中間体を得る。Boc 保護基の除去により、式 905 のアミンを得る。

**【0096】**

さらに具体的には、ジクロロメタン中の、式 113 の化合物および適切に保護化されたアルデヒド (Seki et. al. Chem. Pharm. Bull. 1996, 44, 2061) の 1 当量の溶液に、トリアセトキシホウ水素化ナトリウムなどの還元剤の小過剰量を加える。得られるくもった混合物を周囲温度に維持する。反応の完了を、例えば T L C によりモニターする。式 903 に対応する化合物を分離し、精製せずに次の工程に用いる。

10

**【0097】**式 905 の製造

反応スキーム 9 工程 2 に関して、ジクロロメタンなどの非極性非プロトン性溶媒中の式 903 の化合物に、トリフルオロ酢酸などの強酸を加える。得られる溶液を周囲温度に終夜維持し、減圧下で濃縮する。残渣を分離して式 905 の化合物を得、これを精製せずに次の工程に用いた。

**【0098】**式 907 の製造

反応スキーム 9 工程 3 に関しては、ジクロロメタンなどの非極性非プロトン性溶媒中の、式 1005 の化合物の溶液に、過剰量、好ましくは約 2 当量のトリエチルアミンなどのアミン塩基を加え、ついで約 1 当量または小過剰量の酸塩化物を加える。得られる溶液を周囲温度で約 3 時間攪拌する。反応の完了を、例えば T L C によりモニターする。式 907 に対応する化合物を分離し精製する。

20

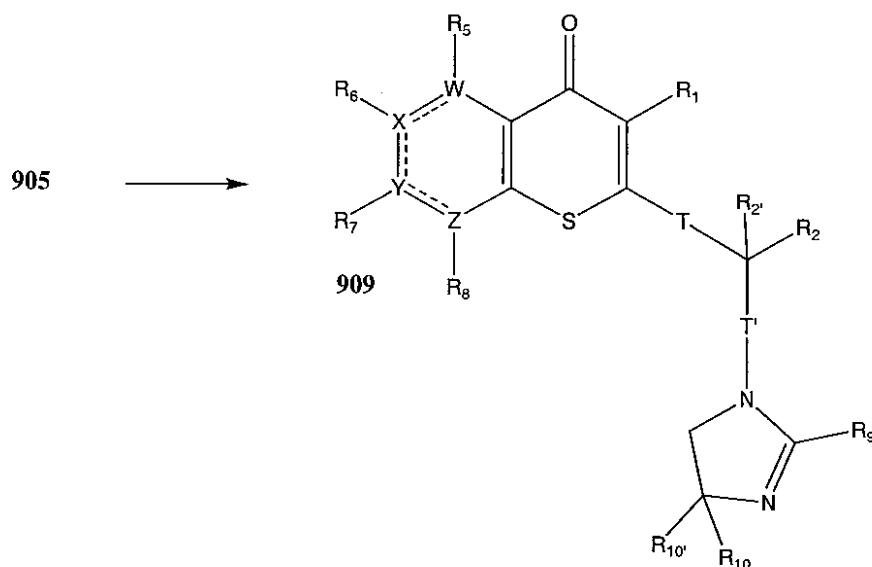
**【0099】**式 909 の製造

反応スキーム 9 工程 4 に関しては、過剰量のオキシ塩化リン中の式 907 の化合物の溶液を還流条件下で加熱する。8 時間後、反応混合物を放置して周囲温度に冷却し、減圧下で濃縮する。式 909 に対応する化合物を分離し精製する。

**【化 13】**

反応スキーム 10

30



40

**【0100】**式 1009 の製造

反応スキーム 9 の工程 3 および 4 の代替法として、式 905 の一級アミンをアシル化し、ついで酢酸を用いて環化することにより中間体アミドを分離することなく目的化合物の

50

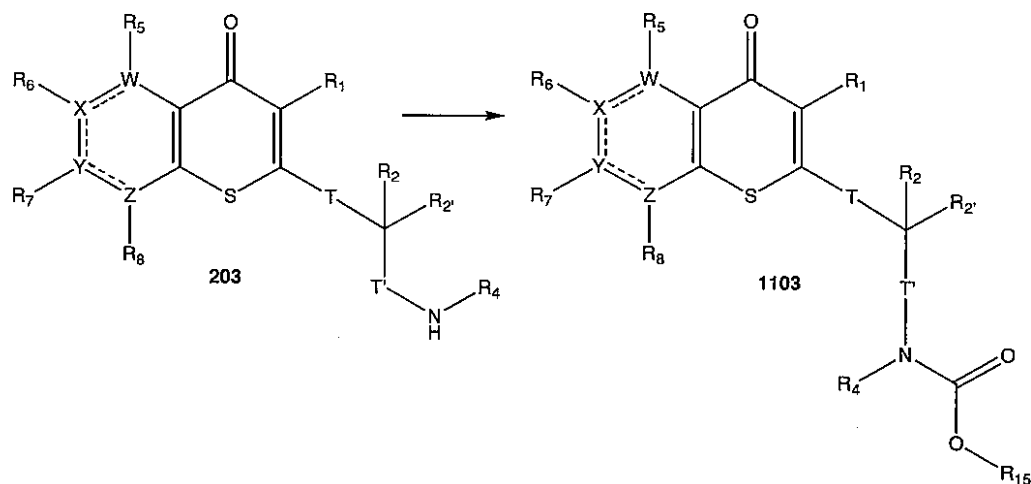
式 909 を得ることができる。この経路を反応スキーム 10 に示す。

【0101】

さらに具体的には、ジクロロメタンなどの非極性非プロトン性溶媒中の式 905 の化合物の溶液に、過剰量、好ましくは約 2 当量のトリエチルアミンなどのアミン塩基を加え、ついで約 1 当量の酸塩化物を加える。得られる溶液を周囲温度で 2 時間攪拌し、ついで減圧下溜去する。得られる固体を氷酢酸で処理し、ついで得られる懸濁液を還流条件下で約 48 時間加熱する。反応物を周囲温度に冷却し、ついで減圧下で溜去する。式 909 に対応する化合物を分離し精製する。

【化 14】

反応スキーム 11



10

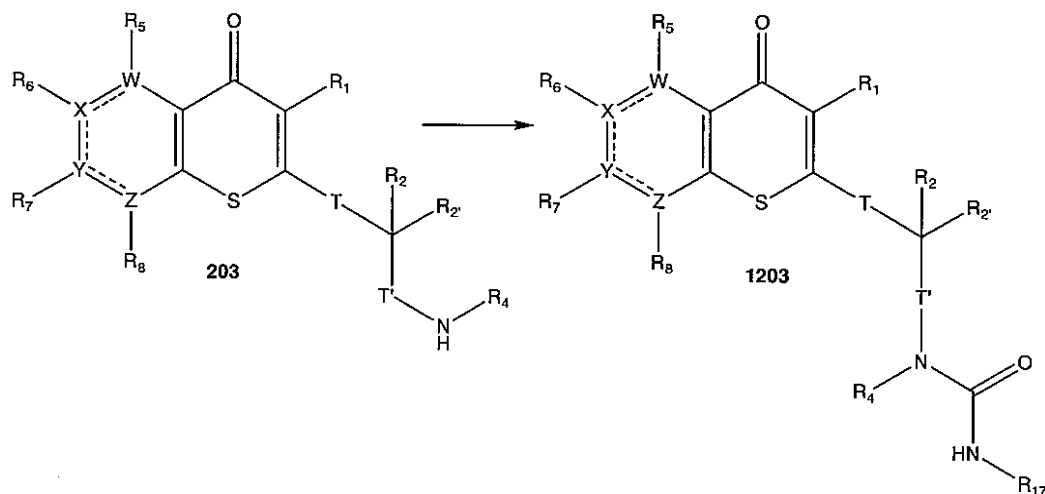
20

【0102】

反応スキーム 11 に関しては、ジクロロメタンなどの非極性非プロトン性溶媒中で、トリエチルアミンなどの塩基の存在下、式 203 の化合物と小過剰の式  $R_{15}O(CO)Cl$  の化合物を反応させる。生成物（式 1103 の化合物）を分離し精製する。

【化 15】

反応スキーム 12



30

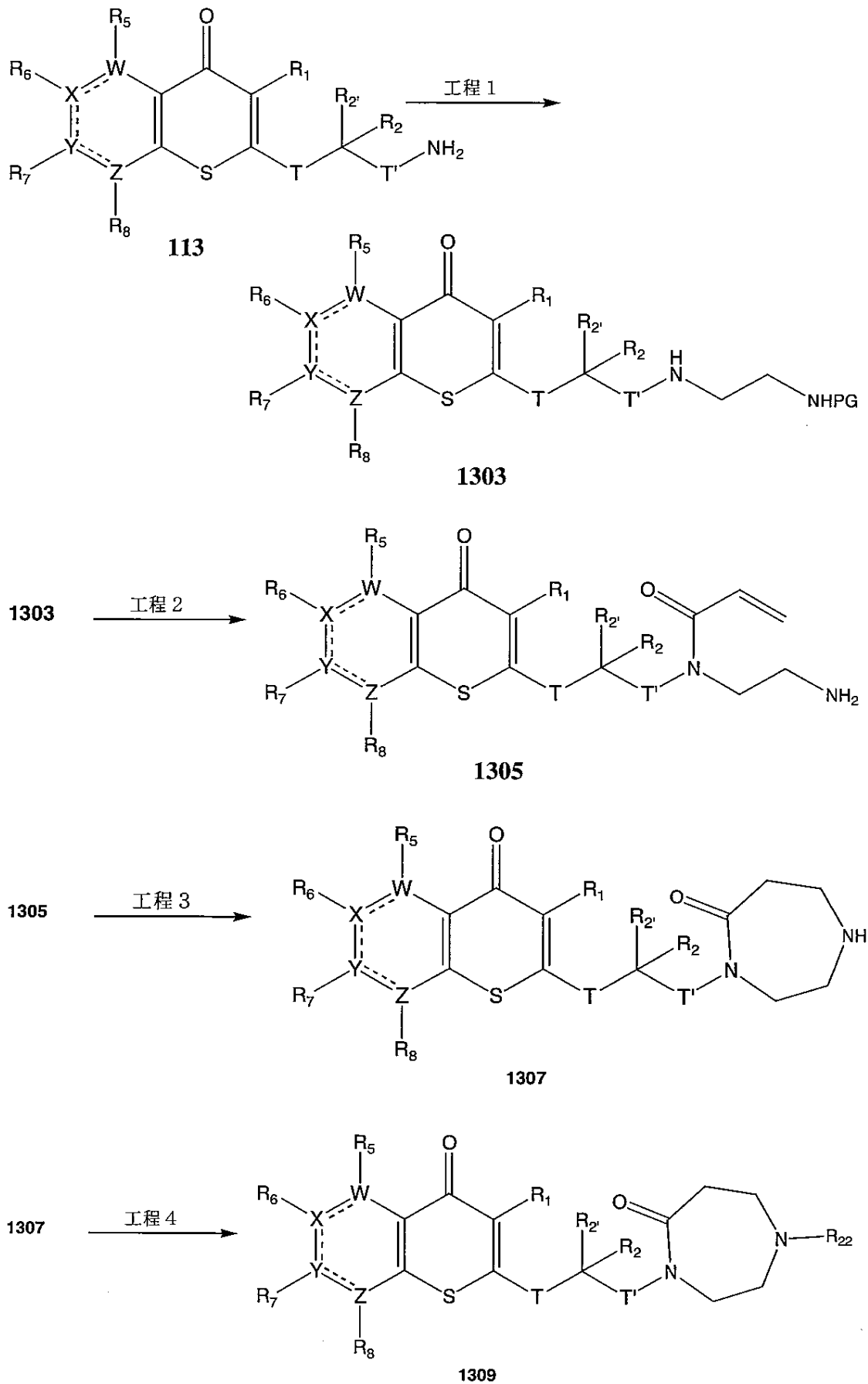
40

【0103】

反応スキーム 12 に関しては、ジクロロメタンなどの非極性非プロトン性溶媒中で、トリエチルアミンなどの塩基の存在下、式 1203 の化合物を小過剰量のイソシアネート  $R_{17}-N=C=O$  で処理する。生成物（式 1203 の化合物）を分離し精製する。

【化 1 6】

## 反応スキーム 1 3

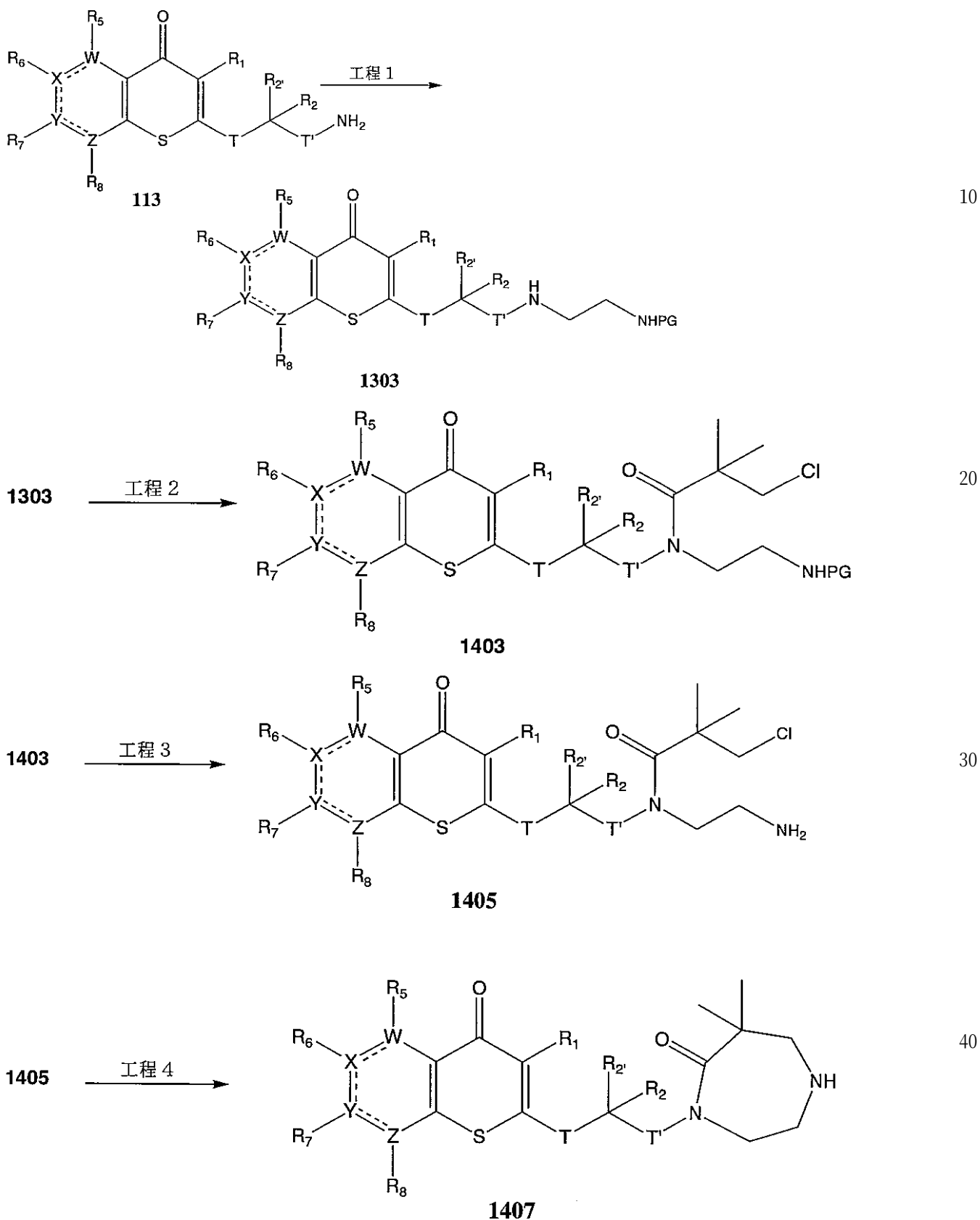


【0104】

反応スキーム 13 に関しては、(2-オキソエチル)-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステルを用いる、式 113 の化合物の一級アミノ基の還元的アミノ化により対応する二級アミンを得た。塩化アクリロイルを用いるアシル化とそれに続く三級アミンの脱保護および塩基による環化反応により所望のジアゼパノンを得た。所望であれば、当業者に良く知られている条件下で、塩基性アミンのさらなる官能基化を行うことができる。

【化 1 7】

## 反応スキーム 1 4



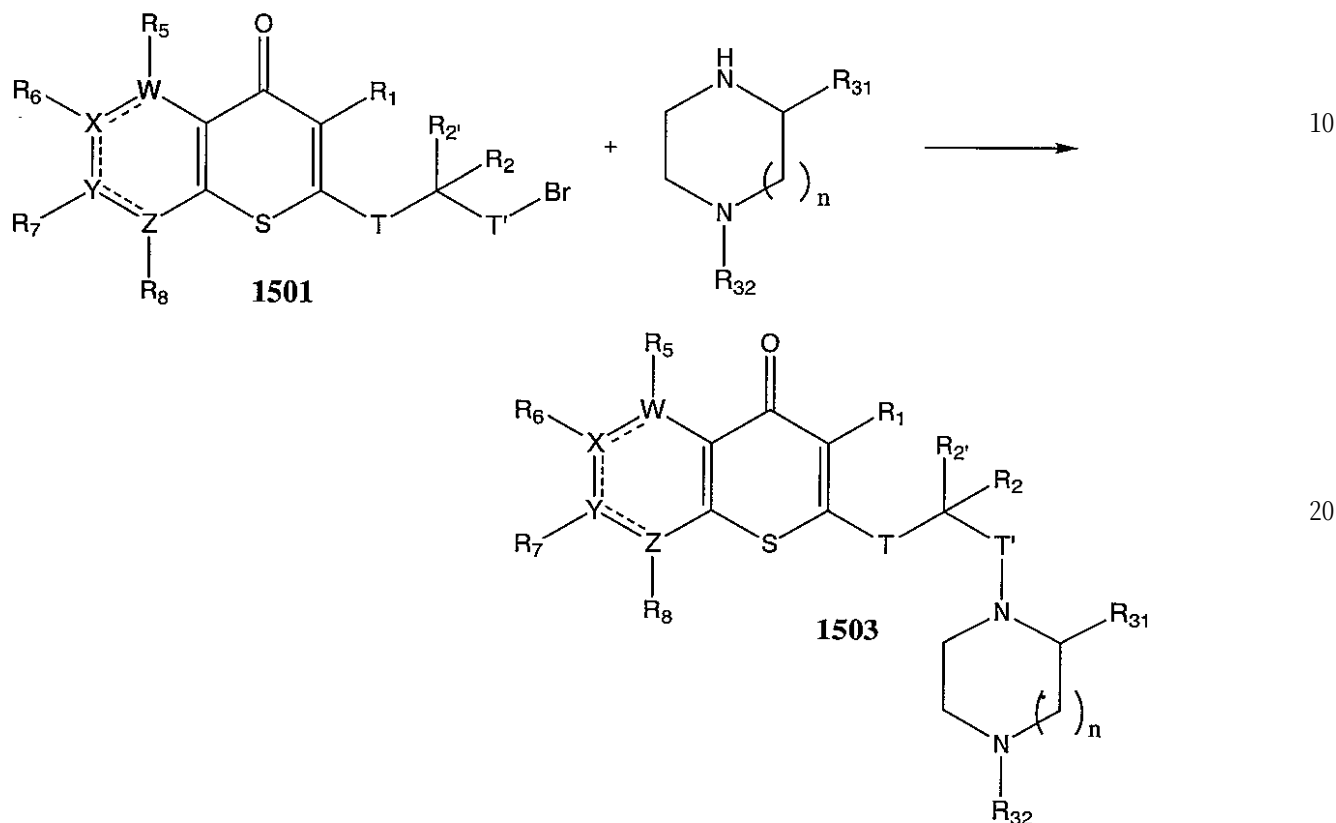
【0105】

反応スキーム 1 4 に関しては、(2-オキソエチル) -カルバミン酸 *tert*-ブチルエステルを用いる式 1 1 3 の化合物の一級アミノ基の還元的アミノ化により、対応する

二級アミンを得た。塩化クロロピバロイルを用いるアシル化とそれに続く三級アミドの脱保護および塩基による環化により、所望のジアゼパノンを得た。所望であれば、当業者に良く知られている条件下で、塩基性アミンのさらなる官能基化を行うことができる。

【化 1 8】

反応スキーム 1 5



【0106】

反応スキーム 1 5 に関しては、式 1 5 0 1 の化合物、2 分の 1 モル当量の置換されていてもよいピペラジンまたはジアゼパム（ $R_{32}$  が本明細書に記載のものである、前記のもの）および過剰量の炭酸カリウムを有機溶媒（例えばアセトニトリル）中に混合する。窒素雰囲気下、高温（例えば  $100^{\circ}\text{C}$ ）で 8 時間反応を行い、ついで少し低めの温度（例えば  $60^{\circ}\text{C}$ ）で 5 日間反応を行う。生成物（式 1 5 0 3 の化合物）を分離し精製する。

【0107】

所望により、 $R_{32}$  が Boc などのアミン保護基の場合、例えば TFA / 水の 95 / 5 混合物を用いて処理し、ついで室温で 1 時間攪拌することによりこの基を除去できる。生成物（ $R_{32}$  が水素である式 1 5 0 3 の化合物）を分離し精製できる。所望であれば、当業者に良く知られている条件下で、塩基性アミンのさらなる官能基化を行うことができる。

【0108】

#### プロセスおよび最終工程

所望により、式 I の化合物を薬学的に許容される酸または塩基と接触させ、対応する酸または塩基付加塩を形成させる。

【0109】

所望により、薬学的に許容される式 I の化合物の酸付加塩を塩基と接触させ、対応する式 I の遊離塩基を形成させる。

【0110】

所望により、薬学的に許容される式 I の化合物塩基付加塩を酸と接触させ、対応する式 I

の遊離酸を形成させる。

#### 【0111】

本発明の化合物の特定の実施形態

W、X、Y、およびZ

式Iの化合物を考慮する時、1つの実施形態において、W、X、YおよびZは独立して—C=および—N=から選択される。他の実施形態において、W、X、Y、および所望によりZを含む環は、置換されていてもよいピリジニル—、ピリミジニル—、ピラゾリル—、チアゾリル—、またはオキサゾリル環である。他の実施形態において、W、X、YおよびZは—C=である。

#### 【0112】

構造中の点線は所望により二重結合を表す。従って、特定の実施形態においてW、X、Y、および所望によりZを含んでなる環は、置換されていてもよい芳香環または置換されていてもよいヘテロ芳香環である。他の実施形態において、環は芳香族あるいはヘテロ芳香族では無い。

#### 【0113】

TおよびT'

式Iの化合物を考慮する時、Tは置換されていてもよいアルキレン、—C(O)—、または共有結合（即ち存在しない）であり；T'は置換されていてもよいアルキレン、—C(O)—であるか、または存在しない。1つの実施形態において、TおよびT'の1つは存在せず（即ち共有結合である）そしてもう1つは置換されていてもよいアルキレン（特に、所望により置換メチレン）である。他の実施形態において、両方とも存在しない。

#### 【0114】

R<sub>1</sub>

式Iの化合物を考慮する時、特定の実施形態において、R<sub>1</sub>は、水素、置換されていてもよいC<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキル、置換されていてもよいフェニル—C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>—アルキル—、置換されていてもよいヘテロアリール—C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>—アルキル—、置換されていてもよいナフタレニルメチル、置換されていてもよいフェニル、またはナフチル（特に、置換されていてもよいアリールおよび置換されていてもよいアリール—C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>—アリル—）から選択される。さらに特定の実施形態において、R<sub>1</sub>は水素、置換されていてもよいC<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキル、置換されていてもよいフェニル—C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>—アルキル—、置換されていてもよいナフタレニルメチル、置換されていてもよいフェニル、およびナフチルから選択される。より具体的には、R<sub>1</sub>は置換されていてもよいフェニル—C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>—アルキル—または置換されていてもよいヘテロアリール—C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>—アルキル—である。

#### 【0115】

最も特定の実施形態において、R<sub>1</sub>はナフチル、フェニル、ブロモフェニル、クロロフェニル、メトキシフェニル、エトキシフェニル、トリル、ジメチルフェニル、クロロフルオロフェニル、メチルクロロフェニル、エチルフェニル、フェネチル、ベンジル、クロロベンジル、メチルベンジル、メトキシベンジル、シアノベンジル、ヒドロキシベンジル、ジクロロベンジル、ジメトキシベンジル、またはナフタレニルメチルである。より具体的には、R<sub>1</sub>はベンジル、シアノベンジル、メトキシベンジル、またはナフタレニルメチルである。最も具体的には、R<sub>1</sub>はベンジルである。

#### 【0116】

R<sub>2</sub>

式Iの化合物を考慮する時、当業者に理解されるであろうが、本明細書に記載の化合物は、R<sub>2</sub>およびR<sub>2</sub>・が結合している炭素部位でキラル中心を有する可能性がある。R<sub>2</sub>およびR<sub>2</sub>・基は同一であっても異なっても良く；異なる場合、化合物はキラルである（即ち、ステレオ中心を有する）。R<sub>2</sub>およびR<sub>2</sub>・が異なる場合、特定の実施形態において、R<sub>2</sub>・は水素でありR<sub>2</sub>は水素以外のものである。本発明は純粋なエナンチオマーおよびラセミ混合物を含むエナンチオマーの混合物を考慮するが、実質的に光学的にならぬエナンチオマーが一般的に好ましい。“実質的に光学的に純粋な”または“エナンチオマ

10

20

30

40

50

一的に純粋な”という用語は、少なくとも約 95% の記載のエナンチオマーを有し、かつ約 1% 以上の単一の不純物を伴わず、特に少なくとも約 97.5% エナンチオマー過剰率を有することを意味する。特定の実施形態において、 $R_2$  および  $R_{2'}$  が結合しているステレオ中心は R 配置である。

#### 【0117】

1 つの実施形態において、 $R_2$  は置換されていてもよい  $C_1 - C_4$  アルキルであり、そして  $R_{2'}$  は水素または置換されていてもよい  $C_1 - C_4$  アルキルである。より具体的には、 $R_{2'}$  は水素であり、そして  $R_2$  は置換されていてもよい  $C_1 - C_4$  アルキルである。最も特定の実施形態において、 $R_2$  はメチル、エチル、プロピル（特に、*c*-プロピルまたは *i*-プロピル）、ブチル（特に、*t*-ブチル）、メチルチオエチル、メチルチオメチル、アミノブチル、(CBZ) アミノブチル、シクロヘキシルメチル、ベンジルオキシメチル、メチルスルフィニルエチル、メチルスルフィニルメチル、およびヒドロキシメチルから選択され、そして  $R_{2'}$  は水素である。特に好ましいのは、 $R_{2'}$  が水素であり、 $R_2$  エチルまたはプロピル（特に *c*-プロピルまたは *i*-プロピル）の場合である。より具体的には、 $R_2$  は *i*-プロピルである。さらに好ましいのは  $R_2$  および  $R_{2'}$  が結合しているステレオ中心が R 配置の実施形態である。

10

#### 【0118】

他の実施形態において、 $R_2$  および  $R_{2'}$  の両方は共に水素である。

#### 【0119】

$R_4$  と一緒になった  $R_{2'}$

20

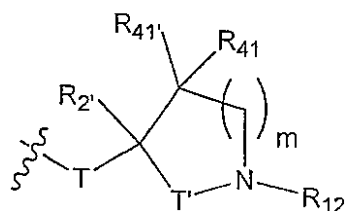
他の実施形態において、 $R_2$  および  $R_4$  は一緒になって、複素環中に N、O、および S から選択される 1~2 個のさらなるヘテロ原子を所望により含む 5~12 員環を形成し、かつ 1 以上の以下の基：ヒドロキシル、ハロゲン（特にクロロおよびフルオロ）、置換されていてもよい  $C_1 - C_4$  アルキル（特にメチル）、 $C_1 - C_4$  アルコキシ（特にメトキシ）、シアノ、アミノ、置換アミノ、オキソ、またはカルバミルにより置換されていても良く；そして  $R_{2'}$  は上記で定義したものである。特定の実施形態において、 $R_4$  はオキソ基により置換されていてもよい  $C_1 - C_4$  アルキルである。

#### 【0120】

特定の実施形態において、 $R_2$  および  $R_4$  は、一緒になって以下の式：

#### 【化 19】

30



#### 【0121】

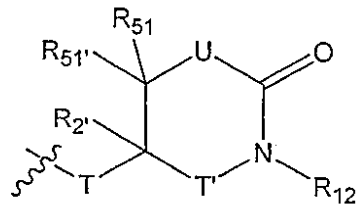
（式中  $R_{41}$  および  $R_{41'}$  は、独立して水素、アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、置換アルキル、置換アリール、置換アラルキル、および置換ヘテロアリールから選択され； $m$  は 0、1、2、または 3 であり；そして T、 $T'$ 、 $R_{12}$ 、および  $R_{2'}$  は上記で定義したものである）の置換されていてもよい環を形成する。さらに特定の実施形態において、 $R_{41}$  は水素である。他の特定の実施形態において、 $R_{41}$  および  $R_{41'}$  の両方は水素である。他の実施形態において、 $R_{12}$  は置換されていてもよいアラルキル（特にベンジル）または置換されていてもよいアシル（特に *p*-メチルベンゾイル）である。例えば米国特許出願第 60/414,756 号を参照のこと（その全体を本明細書に組み込む）。

40

#### 【0122】

他の実施形態において、 $R_2$  および  $R_4$  は、一緒になって以下の式：

## 【化 20】



## 【0123】

(式中、 $R_{12}$ 、 $R_{2'}$ 、 $T$ 、および $T'$ は上記で定義したものであり； $R_{51}$ および $R_{51'}$ は独立して水素、アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、置換アルキル、置換アリール、置換アラルキルおよび置換ヘテロアリールから選択され； $U$ 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および置換されていてもよいアルコキシから選択され；そして $R''$ 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、および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、ただし $T'$ が存在しない場合、 $U$ は共有結合ではない)の置換されていてもよい環を形成する。

## 【0124】

特定の実施形態において、 $R_{51}$ は水素または置換されていてもよい低級アルキルであり；より具体的には、 $R_{51}$ は水素である。他の実施形態において、 $R_{51'}$ は水素または置換されていてもよい低級アルキルであり；より具体的には、 $R_{51'}$ は水素である。

## 【0125】

1つの実施形態において、 $R_{12}$ は、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ラルキルであり；より具体的には、 $R_{12}$ は置換されていてもよいフェニル、ベンジルまたはメチルベンジル（特に、ベンジルまたはメチルベンジル）である。他の実施形態において、 $R_{12}$ は $-C(O)R_3$ であり、 $R_3$ は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ラルキルである。

## 【0126】

1つの実施形態において、 $U$ は $R'$ および／または $R''$ が水素である $CR'R''$ である。他の実施形態において、 $U$ は $R''$ が水素または置換されていてもよいアルキルである $NR''$ である。より具体的には、 $R''$ は水素または置換されていてもよいアミノ低級アルキルである。例えば米国特許出願第60/398,224号を参照のこと（全ての目的のために本明細書に組み込まれる）。

## 【0127】

 $R_{12}$ 

1つの実施形態において、 $R_{12}$ は $C_1-C_{13}$ アルキル；置換低級アルキル；フェニル；ナフチル；ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、またはトリフルオロメチルで置換されているフェニル；ビフェニル、ベンジルおよびヘテロシクリルから選択される。より具体的には、 $R_{12}$ は置換フェニル、ヘテロシクリルおよびナフチルから選択される。最も具体的には、 $R_{12}$ はハロフェニル、ポリハロフェニル、トリル、ジメチルフェニル、メトキシフェニル、ジメトキシフェニル、シアノフェニル、トリフルオロメチルフェニル、トリフルオロメトキシフェニル、ビス（トリフルオロメチル）フェニル、カルボキシフェニル、 $\alpha$ -ブチルフェニル、メトキシカルボニルフェニル、ペリジニルおよびナフチルから選択される。

## 【0128】

 $R_{12}$ が $-C(O)R_3$ である $R_3$ 基

$R_{12}$ が $-C(O)R_3$ である式Iの化合物を考慮する場合、特定の実施形態において、 $R_3$ は、置換されていてもよい $C_1-C_8$ アルキル、置換されていてもよいアリール

10

20

30

40

50

C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル -、置換されていてもよいヘテロアリール - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル -、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアリール、R<sub>15</sub> O - および R<sub>17</sub> - NH - から選択され、R<sub>15</sub> は置換されていてもよい C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル および置換されていてもよいアリールから選択され、そして R<sub>17</sub> は水素、置換されていてもよい C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル および置換されていてもよいアリールから選択される。特定の R<sub>3</sub> は、置換されていてもよい C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル (例えば低級 - アルコキシにより置換されている C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル)、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アリールである。

#### 【0129】

さらに特定の実施形態において、R<sub>3</sub> が R<sub>17</sub> NH - または R<sub>15</sub> O - でない場合、R<sub>3</sub> は、フェニル；以下の置換基：ハロ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、ヒドロキシにより置換されている C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル (例えばヒドロキシメチル)、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> により置換されているアルコキシ C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、ニトロ、ホルミル、カルボキシ、シアノ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アシル (例えばアセチル)、-N - アシル (例えば N - アセチル) またはトリフルオロメチルの 1 以上により置換されているフェニル；ベンジル；フェノキシメチル -；ハロフェノキシメチル -；フェニルビニル -；ヘテロアリール -；C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルまたはハロにより置換されている C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル (例えば CF<sub>3</sub>) により置換されているヘテロアリール -；C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ - により置換されている C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル およびベンジロキシメチル - から選択される。

#### 【0130】

最も具体的な実施形態において、R<sub>3</sub> が R<sub>17</sub> NH - または R<sub>15</sub> O - でない場合、R<sub>3</sub> はフェニル、ハロフェニル、ジハロフェニル、シアノフェニル、ハロ (トリフルオロメチル) フェニル、ヒドロキシメチルフェニル、メトキシフェニル、エトキシフェニル、カルボキシフェニル、エチルフェニル、トリル、メチレンジオキシフェニル、エチレンジオキシフェニル、メトキシクロロフェニル、ジヒドロ - ベンゾジオキシニル、メチルハロフェニル、トリフルオロメチルフェニル、ビス (トリフルオロメチル) フェニルベンジル、フラニル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル置換フラニル、トリフルオロメチルフラニル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル置換トリフルオロメチルフラニル、ベンゾフラニル、チオフェニル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル置換チオフェニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアジアゾリル、ピリジニル、インドリル、メチルピリジニル、トリフルオロメチルピリジニル、ピロリル、キノリニル、ピコリニル、ピラゾリル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル置換ピラゾリル、N - メチルピラゾリル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル置換 N - メチルピラゾリル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル置換ピラジニル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル置換イソオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、モルホリノメチル、メチルチオメチル、メトキシメチル、N - メチルイミダゾリル、およびイミダゾリルから選択される。さらにより具体的には、R<sub>3</sub> は、トリル、ハロフェニル、ハロメチルフェニル、ヒドロキシメチルフェニル、メチレンジオキシフェニル、ホルミルフェニルまたはシアノフェニルである。

#### 【0131】

さらに具体的な実施形態において、R<sub>3</sub> が R<sub>17</sub> NH - の場合、R<sub>17</sub> は水素、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル；シクロヘキシル；フェニル；およびハロ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ、または C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルチオにより置換されているフェニルから選択される。

#### 【0132】

最も具体的な実施形態において、R<sub>3</sub> が R<sub>17</sub> NH - の場合、R<sub>17</sub> は水素、イソプロピル、ブチル、シクロヘキシル、フェニル、プロモフェニル、ジクロロフェニル、メトキシフェニル、エチルフェニル、トリル、トリフルオロメチルフェニルまたはメチルチオフェニルである。

#### 【0133】

1 つの実施形態において、R<sub>3</sub> が R<sub>15</sub> O - の場合、R<sub>15</sub> は置換されていてもよい C

10

20

30

40

50

$1 - C_8$  アルキルおよび置換されていてもよいアリールから選択される。

# 【0134】

$R_{12}$  が  $-SO_2R_{3a}$  の場合の  $R_{3a}$  基

1つの実施形態において、 $R_{12}$  が  $-SO_2R_{3a}$  の場合、 $R_{3a}$  は  $C_1 - C_{13}$  アルキル；フェニル；ナフチル；ハロ、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_4$  アルコキシ、シアノ、ニトロ、メチレンジオキシ、またはトリフルオロメチルにより置換されているフェニル；ビフェニルおよびヘテロアリールから選択される。より具体的には、 $R_{3a}$  はハロ、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_4$  アルコキシ、シアノ、ニトロ、メチレンジオキシ、またはトリフルオロメチルにより置換されているフェニルおよびナフチルから選択される。

# 【0135】

$R_4$  基

特定の実施形態において、水素、置換されていてもよい  $C_1 - C_{13}$  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リール- $C_1 - C_4$ -アルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、および置換されていてもよいヘテロアリール- $C_1 - C_4$ -アルキル（特に水素または置換されていてもよい  $C_1 - C_{13}$  アルキル）から選択される。

# 【0136】

より具体的には、 $R_4$  は水素、 $C_1 - C_4$  アルキル；シクロヘキシル；ヒドロキシル、 $C_1 - C_4$  アルコキシまたは  $C_1 - C_4$  アルキルにより置換されているフェニル；ベンジル；ヘテロアリールメチル；ヘテロアリールエチル；ヘテロアリールプロピル；および  $R_{16}$ -アルキレンーから選択され、ここで  $R_{16}$  はヒドロキシル、ジ（ $C_1 - C_4$  アルキル）アミノ、（ $C_1 - C_4$  アルキル）アミノ、アミノ、 $C_1 - C_4$  アルコキシ、または  $N$ -ヘテロシクリルであり、特にピロリジノ、ピペリジノまたはイミダゾリルである。

# 【0137】

より具体的には、 $R_4$  は  $R_{16}$ -アルキレンーであり、ここで  $R_{16}$  はアミノ、 $C_1 - C_4$  アルキルアミノ、ジ（ $C_1 - C_4$  アルキル）アミノ、 $C_1 - C_4$  アルコキシ、ヒドロキシル、または  $N$ -ヘテロシクリルである。特に  $R_{16}$  はアミノである。

# 【0138】

最も具体的な実施形態において、 $R_4$  は水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロヘキシル、カルボキシエチル、カルボキシメチル、メトキシエチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ジメチルアミノエチル、ジメチルアミノプロピル、ジエチルアミノエチル、ジエチルアミノプロピル、アミノプロピル、メチルアミノプロピル、2, 2-ジメチル-3-（ジメチルアミノ）プロピル、1-シクロヘキシル-4-（ジエチルアミノ）ブチル、アミノエチル、アミノブチル、アミノペンチル、アミノヘキシル、アミノエトキシエチル、イソプロピルアミノプロピル、ジイソプロピルアミノエチル、1-メチル-4-（ジエチルアミノ）ブチル、（ $t$ -Boc）アミノプロピル、ヒドロキシフェニル、ベンジル、メトキシフェニル、メチルメトキシフェニル、ジメチルフェニル、トリル、エチルフェニル、（オキシピロリジニル）プロピル、（メトキシカルボニル）エチル、ベンジルピペリジニル、ピリジニルエチル、ピリジニルメチル、モルホリニルエチル、モルホリニルプロピル、ピペリジニル、アゼチジニルメチル、アゼチジニルエチル、アゼチジニルプロピル、ピロリジニルエチル、ピロリジニルプロピル、ピペリジニルメチル、ピペリジニルエチル、イミダゾリルプロピル、イミダゾリルエチル、（エチルピロリジニル）メチル、（メチルピロリジニル）エチル、（メチルピペリジニル）プロピル、（メチルピペラジニル）プロピル、フラニルメチルおよびインドリルエチルから選択される。

# 【0139】

より具体的には、 $R_4$  はアミノエチル、アミノプロピル、アミノブチル、アミノペンチル、アミノヘキシル、メチルアミノエチル、メチルアミノプロピル、メチルアミノブチル、メチルアミノペンチル、メチルアミノヘキシル、ジメチルアミノエチル、ジメチルアミノプロピル、ジメチルアミノブチル、ジメチルアミノペンチル、ジメチルアミノヘキシル

10

20

30

40

50

、エチルアミノエチル、エチルアミノプロピル、エチルアミノブチル、エチルアミノペンチル、エチルアミノヘキシル、ジエチルアミノエチル、ジエチルアミノプロピル、ジエチルアミノブチル、ジエチルアミノペンチル、またはジエチルアミノヘキシルであり、最も具体的にはアミノプロピルである。

#### 【0140】

$R_4$  と一緒になった  $R_{12}$

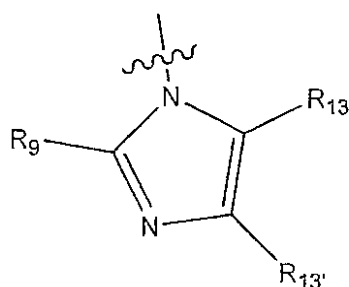
式Iの化合物を考慮する時、1つの実施形態において、 $R_4$  は  $R_{12}$  と一緒になって、それらが結合している窒素と共に、置換されていてもよい5～12員窒素含有複素環を形成し、該複素環は所望により複素環中にN、O、およびSから選択される1～2個のさらなるヘテロ原子を含む。

10

#### 【0141】

特定の実施形態において、 $R_4$  は  $R_{12}$  と一緒になって、それらが結合している窒素と共に、以下の式：

#### 【化21】



20

#### 【0142】

(式中、 $R_9$  は水素、置換されていてもよい  $C_1 - C_8$  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リール- $C_1 - C_4$  アルキル、置換されていてもよいヘテロアリール- $C_1 - C_4$  アルキル、置換されていてもよいアリール- $C_1 - C_4$  アルコキシ、置換されていてもよいヘテロアリール- $C_1 - C_4$  アルコキシ、置換されていてもよいヘテロアリールから選択され；そして  $R_{13}$  および  $R_{13'}$  は独立して、水素、置換されていてもよい  $C_1 - C_8$  アルキル、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リール- $C_1 - C_4$  アルキル（特に置換されていてもよいアリール）の置換されていてもよいイミダゾリニル環を形成する。より具体的には、 $R_9$  は  $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_4$  アルコキシ、および／またはハロ（特に  $C_1 - C_4$  アルキルおよび／またはハロ）；により置換されているフェニル；フェニル；またはベンジルである。さらにより具体的には、 $R_9$  はトリル；ハロフェニル；またはハロメチルフェニルである。

30

#### 【0143】

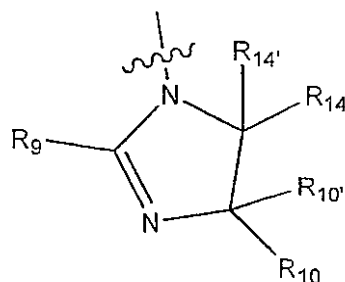
特定の実施形態において、 $R_{13}$  は水素であり、 $R_{13'}$  は置換  $C_1 - C_4$  アルキルである。より具体的には、 $R_{13}$  は水素であり、 $R_{13'}$  はアミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アセチルアミノメチル、アセチルアミノエチル、ベンジルオキシカルボニルアミノメチルまたはベンジルオキシカルボニルアミノエチルである。例えば PCT/US 03/14787 を参照のこと（その全体を本明細書に組み込む）。

40

#### 【0144】

他の特定の実施形態において、 $R_{12}$  は  $R_4$  と一緒になって、以下の式：

## 【化 2 2】



10

## 【0145】

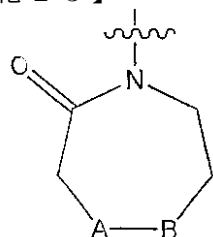
(式中、 $R_9$  は水素、置換されていてもよい  $C_1 - C_8$  アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリール- $C_1 - C_4$  アルキル、および置換されていてもよいヘテロアリールから選択され；そして  $R_{10}$ 、 $R_{10'}$ 、 $R_{14}$ 、および  $R_{14'}$  は水素、置換されていてもよい  $C_1 - C_8$  アルキル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいアリール- $C_1 - C_4$  アルキルから独立して選択される) の置換されていてもよいイミダゾリニル環を形成する。より具体的には、 $R_9$  はメチレンジオキシフェニル；フェニル； $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_4$  アルコキシ、および／またはハロフェニル；またはベンジルである。特定の実施形態において、 $R_9$  はメチレンジオキシフェニル；フェニル；またはメトキシ、ハロおよび／またはメチル（特にハロおよび／またはメチル、トリルを含む）により置換されているフェニルであり、より具体的にはメチレンジオキシフェニルまたは前記の置換フェニルである。他の特定の実施形態において、 $R_{10}$ 、 $R_{10'}$ 、 $R_{14}$ 、および  $R_{14'}$  は独立して水素または置換されていてもよいアルキル（特に置換されていてもよい  $C_1 - C_4$  アルキル）である。より具体的には、 $R_{10}$  および  $R_{10'}$  は独立して水素または置換されていてもよい  $C_1 - C_4$  アルキル（そしてより具体的には、メチルまたはアミノアルキル）からなる群より選択され、そして  $R_{14}$  および  $R_{14'}$  は水素である。

20

## 【0146】

他の実施形態において、 $R_4$  は  $R_{12}$  と一緒になって以下の式：

## 【化 2 3】



30

## 【0147】

(式中、A および B はそれぞれ独立して C ( $R_{20}$ ) ( $R_{21}$ )、N ( $R_{22}$ )、O または S から選択され、 $R_{20}$  および  $R_{21}$  はそれぞれ独立して H、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および置換されていてもよいヘテロアリールから選択され；そして  $R_{22}$  は H、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ラキル、置換されていてもよいヘテロアラキル、置換されていてもよいアルキルカルボニル、置換されていてもよいアリールカルボニル、置換されていてもよいヘテロアリールカルボニル、置換されていてもよいアラキルカルボニル、置換されていてもよいヘテロアラキルカルボニル、置換されていてもよいアルコキシカルボニル、置換されていてもよいアリールオキシカルボニル、置換されていてもよいヘテロアリールオキシカルボニル、置換されていてもよいアラキルオキシカルボニル、置換されていてもよいヘテロアラキルオキシカルボニルである) の置換されていてもよいジアゼピノン環を形成する。

40

50

さらに特定の実施形態において、ジアゼピノン環は以下の基：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、および置換されていてもよいヘテロアラルキルの1以上によりさらに置換されている。

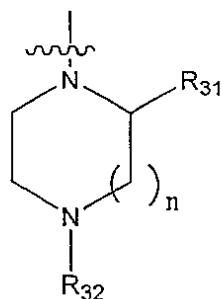
#### 【0148】

式Iの化合物のさらに他の実施形態において、AまたはBの1つは、C(R<sub>20</sub>)(R<sub>21</sub>)であり、ここでR<sub>20</sub>およびR<sub>21</sub>はそれぞれ独立してHまたはC<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキルから選択され、そしてAまたはBのもう1つはN(R<sub>22</sub>)であり、ここでR<sub>22</sub>はH、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキル、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ラルキル、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルカルボニル、置換されていてもよいアリールカルボニル、置換されていてもよいヘテロアリールカルボニル、置換されていてもよいアラルキルカルボニル、置換されていてもよいヘテロアラルキルカルボニル、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、置換されていてもよいアリールオキシカルボニル、置換されていてもよいヘテロアリールオキシカルボニル、置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいヘテロアラルキルオキシカルボニルであり、ここで置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリール基または部分は、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>ハロアルコキシ、アミノ、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキルアミノ、ジ—C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキルアミノ、カルボキシ、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキルカルボニルオキシ、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルコキシカルボニル、カルボキサミド、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキルカルボキサミド、アミノカルボニル、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキルアミノカルボニル、ジ—C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキルアミノカルボニル、シアノ、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキルカルボニル、ハロゲン、ヒドロキシル、メルカプトおよびニトロから選択される1以上の置換基により非置換であるかあるいは置換されている。他の実施形態において、AはC(R<sub>20</sub>)(R<sub>21</sub>)であり、ここでR<sub>20</sub>およびR<sub>21</sub>はそれぞれHまたはC<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキルであり、そしてBはN(R<sub>22</sub>)であり、ここでR<sub>22</sub>はH、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニルである。式Iの化合物の特定の実施形態において、AはCH<sub>2</sub>であり、そしてBはN(R<sub>22</sub>)であり、ここでR<sub>22</sub>はH、メチル、ベンジルまたはアセチル(—C(O)メチル)である。例えば米国特許出願第60/435,001号を参照のこと(その全体を本明細書に組み込む)。

#### 【0149】

他の実施形態において、R<sub>4</sub>はR<sub>12</sub>と一緒にあって、以下の式：

#### 【化34】



#### 【0150】

(R<sub>31</sub>およびR<sub>32</sub>は独立して水素、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ヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、および置換されていてもよいヘテロアラルキルから独立して選択され；そしてnは1または2である)の置換されていてもよいピペラジンまたはジアゼパムを形成する。より具体的には、R<sub>31</sub>はアリール(特にフェニル)、置換アリール(特に低級アルキル、低級アルコキシ、および/またはハロ置換フェニル)、アラルキル(特にベンジルおよびフェニルビニル)、ヘテロアラルキル、置換アラルキル(特に置換ベンジルおよび置

換フェニルビニル)、または置換ヘテロアラキルであり;  $R_{32}$  は水素であり; そして  $n$  は 1 である。例えば米国特許出願第 60/404,864 号を参照のこと(その全体を本明細書に組み込む)。

### 【0151】

#### $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、および $R_8$ 基

式 I の化合物を考慮する場合、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$  および  $R_8$  は独立して水素; アシル; アルキル; アルキル、アルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルスルホニル、アルキルスルホンアミド、アルキルチオ、カルボキシアルキル、カルボキサミド、アミノカルボニル、低級-アルキルアミノカルボニル(例えばメチルアミノカルボニルまたはエチルアミノカルボニル)、ジ(低級アルキル)アミノカルボニル(例えばジメチルアミノカルボニルまたはジエチルアミノカルボニル)、アリール、またはヘテロアリールにより置換されているアルキル; アルコキシ; アルキル、アシル、アルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ジアルキルアミノ、アルキルスルホニル、アルキルスルホンアミド、アルキルチオ、カルボキシアルキル、カルボキサミド、アミノカルボニル、低級-アルキルアミノカルボニル(例えばメチルアミノカルボニルまたはエチルアミノカルボニル)、ジ(低級-アルキル)アミノカルボニル(例えばジメチルアミノカルボニルまたはジエチルアミノカルボニル)、アリール、またはヘテロアリールにより置換されているアルコキシ; ハロゲン; ヒドロキシル; ニトロ; シアノ; アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ; アルキルスルホニル; アルキルスルホンアミド; アルキルチオ; アミノカルボニル; アリール; アルキル、アシル、アルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ジアルキルアミノ、アルキルスルホニル、アルキルスルホンアミド、アルキルチオ、カルボキシアルキル、カルボキサミド、アミノカルボニル、低級-アルキルアミノカルボニル(例えばメチルアミノカルボニルまたはエチルアミノカルボニル)、ジ(低級-アルキル)アミノカルボニル(例えばジメチルアミノカルボニルまたはジエチルアミノカルボニル)、アリール、またはヘテロアリールにより置換されているアリール; ヘテロアリール; またはアルキル、アシル、アルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ジアルキルアミノ、アルキルスルホニル、アルキルスルホンアミド、アルキルチオ、カルボキシアルキル、カルボキサミド、アミノカルボニル、低級-アルキルアミノカルボニル(例えばメチルアミノカルボニルまたはエチルアミノカルボニル)、ジ(低級-アルキル)アミノカルボニル(例えばジメチルアミノカルボニルまたはジエチルアミノカルボニル)、アリール、またはヘテロアリールにより置換されているヘテロアリールから選択される。

### 【0152】

より具体的には、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、および  $R_8$  は独立して水素、アミノ、アルキルアミノ、ヒドロキシル、ハロゲン(特にクロロおよびフルオロ)、 $C_1-C_4$  アルキル(特にメチル)、 $C_1-C_4$  ハロアルキル(特にトリフルオロメチル)、 $C_1-C_4$  アルコキシ(特にメトキシ)、 $C_1-C_4$  ハロアルコキシおよびシアノから選択される。より具体的には、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、および  $R_8$  はメトキシ、水素、シアノ、またはハロ(特に Cl、F) である。さらに特定の置換基のそれぞれに関しては:  $R_5$  はアミノ、アルキルアミノ、トリフルオロメチル、水素またはハロであり;  $R_6$  は水素、アルキル(特に、メチル)またはハロであり;  $R_7$  は水素、ハロ、アルキル(特に、メチル)、アルコキシ(特に、メトキシ)、シアノ、またはトリフルオロメチルであり; そして  $R_8$  は水素またはハロである。さらに特定の化合物は、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、および  $R_8$  の少なくとも 1 つが水素ではなく、特に  $R_7$  が水素ではない化合物である。より具体的には、 $R_5$ 、 $R_6$ 、および  $R_8$  が水素であり、 $R_7$  がシアノ、メトキシまたはハロゲン(特に Cl、F) である化合物である

#### 塩形態

本発明の化合物は、一般的に酸付加塩を形成することができる(即ち、酸付加塩を形成する薬学的に許容される酸と反応する部位を含む)。本発明は、式 I の化合物の薬学的に

許容される酸付加塩を含む。本化合物の酸付加塩は、親化合物および塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、酢酸、マレイン酸、コハク酸またはメタンスルホン酸などの過剰量の酸から、適切な溶媒中、標準的な方法で製造できる。

#### 【0153】

薬学的に許容されない式Iの化合物の塩および／または溶媒和物は、式Iの化合物の薬学的に許容される塩および／または溶媒和物または式Iの化合物それ自身の製造における中間体として有用でありうるが、そのことは本発明の他の態様を形成する。

#### 【0154】

##### 特定の亜属

式Iの化合物の特定の亜属 (subgenus) において、

W、X、Y、およびZはCであり；

TおよびT'は存在せず；

R<sub>1</sub>は置換されていてもよいアリール-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、置換されていてもよいヘテロアリール-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、またはナフタレニルメチル（特にベンジル、ハロベンジル、メトキシベンジル、シアノベンジル、またはナフタレニルメチル）であり；

R<sub>2</sub>は置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル（特にエチルまたはプロピル）であり；

R<sub>2</sub>'は水素であり；

R<sub>12</sub>は-C(O)R<sub>3</sub>であり；

R<sub>3</sub>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ラキル、置換されていてもよいヘテロアラキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアリール、R<sub>15</sub>O-およびR<sub>17</sub>-NH-から選択され、ここでR<sub>15</sub>は置換されていてもよいアルキルおよび置換されていてもよいアリールから選択され、そしてR<sub>17</sub>は水素、置換されていてもよいアルキルおよび置換されていてもよいアリールから選択され；

R<sub>4</sub>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キル、置換されていてもよいヘテロアラキル、および置換されていてもよいヘテロシクリルから選択され

R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、およびR<sub>8</sub>は水素であり；そして

R<sub>7</sub>はハロ、シアノ、メトキシ、またはヒドロキシルである。

#### 【0155】

より具体的には、R<sub>4</sub>は、R<sub>16</sub>がヒドロキシ、ジ（低級アルキルアミノ）、（低級アルキル）アミノ、アミノ、ピロリジノ、ピペリジノ、イミダゾリルおよびモルホリノであるR<sub>16</sub>-アルキレンである。

#### 【0156】

他の実施形態において、W、X、Y、Z、T、T'、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>2</sub>'、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、およびR<sub>8</sub>は上記で定義したものであり；そしてR<sub>12</sub>は水素である。

#### 【0157】

他の実施形態において、W、X、Y、Z、T、T'、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>2</sub>'、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、およびR<sub>8</sub>は上記で定義したものであり；そしてR<sub>12</sub>はR<sub>4</sub>と一緒に置換されていてもよいイミダゾリル環を形成する。

#### 【0158】

他の実施形態において、W、X、Y、Z、T、T'、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>2</sub>'、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、およびR<sub>8</sub>は上記で定義したものであり；そしてR<sub>12</sub>はR<sub>4</sub>と一緒に置換されていてもよいイミダゾリル環を形成する。

#### 【0159】

他の実施形態において、W、X、Y、Z、T、T'、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>2</sub>'、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、およびR<sub>8</sub>は上記で定義したものであり；そしてR<sub>12</sub>はR<sub>3a</sub>が置換フェニルおよびナフチルから選択される-SO<sub>2</sub>R<sub>3a</sub>である。

10

20

30

40

50

## 【0160】

本発明の特定の化合物はN-(3-アミノプロピル)-N-[1-(3-ベンジルー7-クロロ-4-オキソ-4H-チオクロメン-2-イル)-2-メチルプロピル]-4-メチルベンズアミドである。

## 【0161】

有用性、試験および投与

一般的有用性

ひとたび製造されれば、本発明の化合物は、有糸分裂の変化を含む種々の適用に使用できる。当業者には理解されるように、有糸分裂は種々の方法により変化を受けさせることができる。即ち、細胞分裂経路における成分の活性を増加させるかまたは減少させるかのいずれかにより有糸分裂に影響を及ぼすことができる。つまり、有糸分裂は、特定の成分を阻害または活性化することのいずれかを用いて平衡を阻害することにより影響を受けさせる（例えば、攪乱する）ことができる。減数分裂を変化させるために同様な方法を用いることができる。

## 【0162】

特定の実施形態において、本発明の化合物は、有糸分裂における長期の細胞周期停止をもたらす、紡錘体形成の抑制に用いられる。“抑制する”は、本明細書においては、紡錘体形成を減少させるかまたは妨害する、もしくは紡錘体機能異常をもたらすことを意味する。“紡錘体形成”は、本明細書においては、有糸分裂キネシンによる微小管の双極性構造への組織化を意味する。“紡錘体機能異常”は、本明細書においては、有糸分裂停止および単極性紡錘体形成を意味する。

## 【0163】

本発明の化合物は、有糸分裂キネシンであるKSPに結合するために、および／またはそのキネシン活性を抑制するために有用である。1つの実施形態において、該KSPはヒトKSPであるが、本化合物は、他の生物由来のKSPキネシンに結合するために、またはそのキネシン活性を抑制するために有用であることができる。本明細書においては、“抑制する”は、形成異常、即ち紡錘体極の扁平化をもたらすかあるいは、他の紡錘体の形態学的混乱をもたらす、紡錘体極の分離の増加または減少のいずれかを意味する。この目的のためには、KSPの変異体および／またはフラグメントもまたKSPの定義に含まれる。米国特許第6,437,115号を参照のこと（その全体を本明細書に組み込む）。本発明の化合物はKSPに関して選択性を有することが示されている。しかしながら、本発明は、他の有糸分裂キネシンに結合するかまたはそれをモジュレートする化合物の使用を含む。

## 【0164】

本発明の化合物は、細胞増殖性疾患の治療に用いられる。本明細書に記載の化合物、組成物および方法により治療できる病状は、癌（以下にさらに説明する）、自己免疫疾患、真菌疾患、関節炎、移植片拒絶、炎症性腸疾患、医療処置（外科手術、血管形成などを非限定的に含む）後に誘発される細胞増殖を非限定的に含む。治療は細胞増殖抑制を含む。細胞が異常な状態ではないにもかかわらず治療を必要とする場合があることは認められるであろう。従って、1つの実施形態において、本発明は、患っている細胞または患者、もしくはこれらの疾患または病状のいずれか1つにより患う可能性のある被験者への適用を含む。

## 【0165】

本明細書に記載の化合物、医薬製剤および方法は、皮膚癌、乳癌、脳腫瘍、子宮頸癌、睾丸癌などの固形癌を含む癌の治療にとりわけ有用であると考えられる。より具体的には、治療できる癌は以下を非限定的に含む：

心臓：肉腫（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、脂肪腫および奇形腫；

肺：気管支原性癌（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；

10

20

30

40

50

消化管：食道（扁平上皮癌、腺癌、子宮平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌、リンパ腫、子宮平滑筋肉腫）、膵臓（管状腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、VIP分泌腫瘍）、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）；

泌尿生殖路：腎臓（腺癌、ウィルムス腫瘍〔腎芽細胞腫〕、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）、睪丸（精上皮腫、奇形腫、胎児性癌、奇形癌、絨毛癌、肉腫、間細胞癌、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、脂肪腫）；

肝臓：肝癌（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫；

10

骨：骨発生性肉腫（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、悪性巨細胞脊索腫、骨軟骨腫（骨軟骨性骸骨腫）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫および巨細胞腫；  
神経系：頭蓋骨（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜炎腫、神経膠腫症）、脳（星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫〔松果体腫〕、多型膠芽腫、乏突起膠腫、神経鞘腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、脊髓神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）；

婦人科：子宮（子宮内膜癌）、子宮頸（子宮頸癌、前癌頸管異形成）、卵巣（卵巣癌〔悪性病変嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺腫、分類されていない癌〕、顆粒膜細胞癌、S e r t o l l i - L e y d i g 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、メラノーマ）、膣（明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、ファロピウス管（癌））；

20

血液学：血液（骨髄性白血病〔急性及び慢性〕、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、脊髄増殖性疾患、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：悪性メラノーマ、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、モル異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬；および

副腎：神経芽細胞腫。

#### 【0166】

本明細書においては、癌の治療は、上記の疾患のいずれか1つに罹患している細胞を含む、癌細胞の治療を含む。従って、本明細書に記載の“癌細胞”という用語は、上記の疾患のいずれか1つに罹患している細胞を含む。

30

#### 【0167】

本発明の他の有用な態様は、式Iの化合物、塩または溶媒和物を有するキットならびに該化合物、塩または溶媒和物の有効量を投与することによる細胞増殖性疾患の治療に関する説明書を含む添付文書または他のラベルである。本発明のキット中の式Iの化合物、塩または溶媒和物は、特に、細胞増殖性疾患の一連の治療のための1以上の投与剤で提供され、各投与剤は、薬学的に許容される賦形剤および式Iの化合物、塩または溶媒和物を含む医薬製剤であることができる。

#### 【0168】

40

#### 試験

K S P－モジュレーター活性のアッセイに関しては、一般的に、K S Pまたは本発明による化合物のいずれかが、分離したサンプル結合領域を有する不溶性担体（例えばマイクロタイタープレート、アレイなど）に、遊離しないかたちで結合されている。不溶性担体は、サンプルを結合できるものであればいずれの組成のものからでも製造でき、溶解性物質から容易に分離でき、そして他の点でもスクリーニングの全方法に適合する。かかる担体の表面は、固体でも多孔性であっても良く、そして任意の都合のよい形状であってもよい。適切な不溶性担体の例は、マイクロタイタープレート、アレイ、膜およびビードを含む。これらは一般的に、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（登録商標）などからできている。少量の試薬およ

50

びサンプルを用いて多くのアッセイを同時に実施できるため、マイクロタイタープレートおよびアレイが特に便利である。試薬および本発明の方法全体と適合し、サンプルの活性が維持されそして拡散しない限りにおいて、サンプル結合は特定の方法に限定されない。特定の結合方法は、抗体（タンパク質が担体と結合している時、リガンド結合部位または活性化順序のどちらも立体的に阻害しない）、“粘着性のある”またはイオン性担体への直接結合、化学的架橋、タンパク質の合成または表面への試薬などの使用を含む。サンプルの結合に続いて、過剰の未結合物質を洗浄により除去する。ついで、サンプルの結合領域をウシ血清アルブミン（BSA）、カゼインまたは他の無害のタンパク質もしくは他の部分を用いるインキュベーションにより遮断することができる。

#### 【0169】

10

本発明の化合物は、単独で、有糸分裂キネシン（特にKSP）の活性を阻害するために用いることができる。1つの実施形態において、本発明の化合物はKSPと混合し、KSPの活性が検査される。キネシン（KSPを含む）活性は当該技術分野で公知であり、1以上のキネシン活性を含む。キネシン活性はATP加水分解；微小管結合；すべりおよび重合／脱重合（微小管ダイナミクスへの影響）；紡錘体の他のタンパク質への結合；細胞周期調節に関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への基質としてしての機能；および紡錘体極分離などの特定のキネシン細胞活性に影響する能力を含む。

#### 【0170】

運動性アッセイの測定方法は、当該技術分野で良く知られている（例えば、Hallら(1996), Biophys. 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: 1809-15; Winkelmannら 1995, Biophys. J. 68: 2444-53; Winkelmannら 1995, Biophys. J. 68: 72S. を参照のこと）。

20

#### 【0171】

当該技術分野で知られている、ATPアーゼ加水分解活性の測定方法もまた使用できる。適切には、溶液に基づく試験が用いられる。米国特許第6,410,254号（その全体を本明細書に組み込む）は、かかるアッセイを記載している。あるいはまた、慣用法が用いられる。例えば、キネシンからのPi放出が定量できる。1つの実施形態において、ATPアーゼ加水分解活性アッセイは、0.3MPCA（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修酸塩、および0.8mMトリトンX-100）を用いる。試験を行うために、10μLの反応混合物を90μLの冷やした0.3MPCAを加えて反応を停止する。放出されたmM無機リン酸にデータを変換できる様に無機リン酸を用いる。全ての反応物と標準物質がPCA中で反応停止した時点で、100μLのマラカイトグリーン試薬をマイクロタイタープレート中の該当するウェルなどに加える。混合物を10～15分間発色させ、プレートを650nmの吸光度で読み取る。リン酸標準物質を用いれば、吸光度の読み取りをmMPi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、当該技術分野で知られているATPアーゼアッセイは、ルシフェラーゼアッセイを含む。

30

#### 【0172】

40

キネシンのモータードメインのATPアーゼ活性はまた、薬剤の効果をモニターすることにも使用でき、これは当業者に良く知られている。1つの実施形態において、キネシンのATPアーゼアッセイは微小管の非存在下で実施される。他の実施形態において、ATPアーゼアッセイは微小管の存在下で行われる。上記のアッセイにおいて、異なるタイプの薬剤を検出できる。1つの実施形態において、薬剤の効果は微小管およびATPの濃度に依存しない。他の実施形態において、ATP、微小管または両方の濃度を増加させることにより、キネシンATPアーゼへの薬剤の効果を減少させることができる。さらに他の実施形態において、ATP、微小管またはその両方の濃度を増加させることにより、薬剤の効果は増加する。

#### 【0173】

50

次に、インビトロでKSPの生化学的活性を抑制する化合物を、インビボでスクリーニングすることができる。インビボスクリーニング法は、細胞周期分布、細胞生存性または紡錘体の存在、形態学、活性、分布、もしくは数のアッセイを含む。細胞集団の細胞周期分布を例えばフローサイトメトリーによりモニターする方法は、細胞生存性を測定する方法として当業者に良く知られている。例えば、米国特許第6,437,115号を参照のこと（その全体を本明細書に組み込む）。紡錘体形成および形成異常を顕微鏡的方法でモニターする方法は、当業者に良く知られている（例えば、Whitehead and Rattner (1998), J. Cell Sci. 111: 2551-61; Galgio et al, (1996) J. Cell Biol., 135: 399-414を参照のこと）（それぞれその全体を本明細書に組み込む）。

#### 【0174】

10

本発明の化合物はKSPキネシンを阻害する。阻害の指標の1つは、 $IC_{50}$ であり、対照と比較してKSP活性が50%減少する化合物の濃度で定義される。好ましい化合物は約1mM未満の $IC_{50}$ 値を有し、好ましい実施形態において約100 $\mu$ M未満の $IC_{50}$ 値を有し、さらに好ましい実施形態において約10 $\mu$ M未満の $IC_{50}$ 値を有し、特に好ましい実施形態において約1 $\mu$ M未満の $IC_{50}$ 値を有し、とりわけ好ましい実施形態において約100nM未満の $IC_{50}$ 値を有し、そして最も好ましい実施形態において約10nM未満の $IC_{50}$ 値を有する。 $IC_{50}$ の測定は、例えば本明細書に記載されているATPアーゼアッセイを用いて実施される。

#### 【0175】

阻害の他の指標は、 $K_i$ である。1 $\mu$ M未満の $IC_{50}$ 値を有する化合物に関しては、 $K_i$ または $K_d$ は本明細書に記載の化合物とKSPとの相互作用に関する解離速度定数として定義される。好ましい化合物は約100 $\mu$ M未満の $K_i$ 値を有し、好ましい実施形態において約10 $\mu$ M未満の $K_i$ 値を有し、特に好ましい実施形態において約1 $\mu$ M未満の $K_i$ 値を有し、とりわけ好ましい実施形態において約100nM未満の $K_i$ 値を有し、そして最も好ましい実施形態において約10nM未満の $K_i$ 値を有する。

20

#### 【0176】

化合物に関する $K_i$ 値は、3つの仮定およびミカエリス・メンテンの式に基づく $IC_{50}$ から決定できる。第1に、ただ1つの分子のみが酵素に結合し、協同性が働かない。第2に、活性酵素および試験化合物の濃度が既知である（即ち、調合液中に有意な量の不純物または不活性形がない）。第3に、速度（即ち、化合物濃度）データが以下の式を満たす：

30

#### 【数1】

$$V = V_{\max} E_0 \left[ 1 - \frac{(E_0 + I_0 + K_d) - \sqrt{(E_0 + I_0 + K_d)^2 - 4 E_0 I_0}}{2 E_0} \right]$$

#### 【0177】

40

（ここで、 $V$ は実測速度であり、 $V_{\max}$ は遊離酵素の速度であり、 $I_0$ は阻害剤濃度であり、 $E_0$ は酵素濃度であり、そして $K_d$ は酵素－阻害剤複合体の解離定数である）。

#### 【0178】

阻害の他の指標は $GI_{50}$ であり、細胞増殖速度を50%抑制する化合物の濃度として定義される。好ましい化合物は約1mM未満の $GI_{50}$ 値を有し；約20 $\mu$ M未満の $GI_{50}$ 値を有する化合物はさらに好ましく；約10 $\mu$ M未満の $GI_{50}$ 値を有する化合物はさらに好ましく；約1 $\mu$ M未満の $GI_{50}$ 値を有する化合物はさらに好ましく；約100nM未満の $GI_{50}$ 値を有する化合物はさらに好ましく；そして約10nM未満の $GI_{50}$ 値を有する化合物はよりさらに好ましい。 $GI_{50}$ の測定は、例えば本明細書に記載の細胞増殖アッセイを用いて実施される。本クラスの化合物は、細胞増殖を阻害することが見出

50

された。

#### 【0179】

小分子阻害剤のインビトロ有効性は、例えば、化合物の9ポイント希釈シリーズへの72時間暴露による、ヒト卵巣癌細胞（SKOV3）の生存性アッセイにより測定される。市販試薬であるMTS/PMSの生物還元により生成される生成物である、ホルマゾン（formazon）の吸光度を測定することにより、細胞生存性が測定される。用量反応曲線上の各ポイントは、72時間での無処理対照細胞のパーセントからバックグラウンド吸収（完全細胞死）を差し引いたものとして算出される。

#### 【0180】

癌の治療のために臨床上成功裏に用いられている増殖抑制化合物（癌化学療法剤）は、広い範囲のGI<sub>50</sub>値を有する。例えば、A4549細胞においては、パクリタキセルのGI<sub>50</sub>値は4 nMであり、ドキソルビシンは63 nMであり、5-フルオロウラシルは1 μMであり、そしてヒドロキシウレアは500 μMである（米国立癌研究所・開発治療プログラム <http://dtp.nci.nih.gov/> により提供されているデータ）。従って、細胞増殖を抑制する化合物は、阻害を発揮する濃度に関わりなく、臨床的有用性を有する可能性を有する。

10

#### 【0181】

KSPキネシンに結合する化合物のスクリーニング法に本発明の化合物を用いるために、KSPを担体に結合させ、そして本発明の化合物をアッセイに加える。あるいはまた、本発明の化合物を担体に結合させ、そしてKSPを加える。新規結合剤を求めることができる化合物のクラスには、特定の抗体、化学ライブラリーのスクリーニングで特定された非天然結合剤、ペプチド類似体などが含まれる。特に興味を持たれるスクリーニングアッセイには、ヒト細胞に対して低毒性を有する候補薬剤に関するものがある。標識インビトロタンパクタンパク結合アッセイ、電気泳動移動度シフトアッセイ、タンパク結合用イムノアッセイ、機能アッセイ（リン酸化アッセイなど）などを含む多種多様のアッセイがこの目的のために使用できる。

20

#### 【0182】

本発明の化合物のKSPへの結合の測定は、多くの方法により実施できる。1つの実施形態において、例えば蛍光または放射活性部分により本化合物を標識化し、結合を直接測定する。例えば、全部または一部のKSPを固定担体に結合させ、標識化されている試験化合物（例えば、少なくとも1つの原子が検出可能なアイソトープにより置換された本発明の化合物）を加え、過剰の試薬を洗い落とし、固体担体上に存在する標識の量を測定することにより、これが実施できる。

30

#### 【0183】

本明細書において、“標識化されている”は、例えば放射性同位体、蛍光タグ、酵素、抗体、磁気粒子などの粒子、化学発光タグ、または特異的結合分子などの検出可能シグナルを提供する標識により直接または間接のいずれかにより標識化されていることを意味する。特異的結合分子はビオチンおよびスト렙トアビジン、ジゴキシンおよび抗ジゴキシンなどの対を含む。特異的結合メンバーに関しては、相補的なメンバーは、通常、上記に概略を述べた公知の方法に基づき検出のために提供される分子により標識化されているであろう。標識は、検出可能シグナルを直接または間接に提供することができる。

40

#### 【0184】

一部の実施形態において、成分の1つのみが標識化されている。例えば、キネシンタンパク質は<sup>125</sup>Iまたはフルオロフォアによりチロシン位置を標識化できる。あるいはまた、2以上の成分を異なる標識を用いて標識化でき、例えばタンパク質に関しては<sup>125</sup>Iを用い、そして抗有糸分裂剤に関してはフルオロフォアを用いて標識化できる。

#### 【0185】

本発明の化合物はさらなる薬剤候補をスクリーニングするためのコンペティターとしても使用できる。本明細書においては、“候補薬剤”または“薬剤候補”または文法的同義物は、例えば、生物活性を試験するためのタンパク質、オリゴペプチド、小有機分子、多

50

糖、ポリヌクレオチド、などの任意の分子を言う。本化合物は、核酸配列およびタンパク質配列を含む細胞増殖表現型または細胞増殖配列の発現を直接または間接に変えることができる。他の場合においては、細胞増殖タンパク質の結合および／または活性の変化がスクリーニングされる。この種類のスクリーニングは、微小管の存在下あるいは非存在下のいずれかで実施できる。タンパク質の結合または活性がスクリーニングされる場合は、特定の実施形態は、例えば微小管などのポリマー構造およびATPなどのエネルギー源などの特定のタンパク質に結合することが既に知られている分子を除く。本明細書におけるアッセイの特定の実施形態は、本明細書において「外因的な」薬剤と呼ぶ、内因的天然状態の細胞増殖タンパク質に結合しない候補薬剤を含む。他の実施形態において、外因的薬剤はさらに、KSPに対する抗体を含む。

10

#### 【0186】

候補薬剤は、多くの化学的クラスを含むことができるが、該薬剤は一般的に有機分子であり、好ましくは100より大きくかつ約2,500ダルトン未満の分子量を有する小有機化合物である。候補薬剤は、特に水素結合および親油性結合などのタンパク質との構造的相互作用に必要な官能基を含み、そして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を含み、好ましくは少なくとも2つの官能基を含む。候補薬剤は、しばしば、1以上の上記の官能基により置換されている、環式炭素環式または複素環式構造および／または芳香族または多環芳香族構造を含む。候補薬剤はまた、ペプチド、糖質、脂肪酸、ステロイド、プリン類、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含む生物分子から見出される。

20

#### 【0187】

候補薬剤は、合成または天然の化合物のライブラリーを含む広範囲の供給源から得られる。例えば、無作為化オリゴヌクレオチドの発現を含む、広範囲の有機化合物の無作為型合成および志向型合成のために多くの手段が利用できる。あるいはまた、細菌、真菌、植物および動物抽出物の形の天然化合物のライブラリーが入手可能であるかまたは容易に製造できる。さらに、天然からあるいは合成的に製造されたライブラリーおよび化合物は、通常の化学、物理および生化学的手段により容易に修飾される。既知薬剤にアシル化、アルキル化、エステル化、および／またはアミド化などの志向型または無作為型化学修飾を受けさせて、構造類似体を製造することができる。

#### 【0188】

KSPおよび薬剤候補を第1のサンプル中に混合することにより競合スクリーニングアッセイを行うことができる。第2のサンプルは本発明の化合物、KSPおよび薬剤候補を含む。このアッセイは、微小管の存在下または非存在下のいずれかで実施できる。両方のサンプルに関して薬剤候補の結合を測定し、両サンプル間の結合における変化または差異は、KSPに結合できるその活性を阻害する可能性のある薬剤候補の存在を示す。即ち、薬剤候補の結合が第1のサンプルに比較して第2のサンプルに差異が見られれば、薬剤候補はKSPに結合する能力がある。

30

#### 【0189】

特定の実施形態において、候補薬剤のKSPへの結合は、競合結合アッセイを用いて測定される。この実施形態において、コンペティターは、抗体、ペプチド、結合パートナー、リガンドなどのKSPに結合する結合成分である。特定の環境下で、候補薬剤および結合成分間と結合成分および候補薬剤間の置換のような競合結合が存在しうる。

40

#### 【0190】

1つの実施形態において、候補薬剤は標識化されている。存在する場合、候補薬剤、またはコンペティターのいずれか、あるいは両方をKSPに最初に加えて結合するのに十分な時間放置する。最適活性を容易にするいずれの温度でもインキュベーションを行うことができるが、一般的に4〜40℃で行う。

#### 【0191】

最適活性のためにインキュベーション時間を選択するが、迅速なハイスループットスクリーニングを容易にするために最適化することもできる。一般的に、0.1〜1時間で十

50

分である。過剰な試薬は、一般的に取り除くかあるいは洗い落とす。ついで第2の成分を加え、結合を示す標識化合物の有無を確認する。

#### 【0192】

他の実施形態において、コンペティターを最初に加え、ついで候補薬剤を加える。コンペティターが置換されることは、候補薬剤がKSPへ結合することを示し、それにより候補薬剤がKSPに結合することができ、かつKSPの活性を抑制できる可能性を示す。この実施形態において、どちらの成分も標識できる。従って、例えば、コンペティターが標識されている場合、洗浄溶液中の標識の存在は薬剤による置換を示す。あるいはまた、候補薬剤が標識されている場合、担体上の標識の存在は置換を示す

他の実施形態において、候補薬剤を最初に加え、インキュベートし洗浄した後コンペティターを加える。コンペティターが結合しない場合は、候補薬剤がKSPと高い親和性をもって結合していることを示す。従って、候補薬剤が標識されている場合、担体上の標識の存在およびコンペティター結合の非存在により、候補薬剤がKSPに結合できることを示すことができる。

#### 【0193】

上記のように候補薬剤とKSPとを混合する工程とKSPの生物活性の変化を測定することを含んでなる、KSP活性を阻害する能力を有する候補薬剤をスクリーニングすることにより阻害を試験する。従って、この実施形態において、候補薬剤はKSPと結合（これは必ずしも必要ではないが）し、かつ本明細書に記載のKSPの生物学的または生化学的活性を変化させなければならない。本方法は、前記に概略を述べた様に、細胞周期分布、細胞生存性における変化、または紡錘体の存在、形態学、活性、分布、もしくは量の変化に関する、細胞のインビトロスクリーニング法およびインビボスクリーニングの両方を含む。

#### 【0194】

あるいはまた、天然のKSPには結合するが修飾KSPには結合できない薬剤候補を特定するためにディファレンシャルスクリーニングを行うことができる。

#### 【0195】

陽性対照および陰性対照を本アッセイに使用することができる。統計的に有意な結果を得るために、適切には、全ての対照サンプルおよび試験サンプルを少なくとも3回行う。薬剤がタンパク質に結合するために十分な時間、全てのサンプルのインキュベーションを行う。インキュベーションに続いて、全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き、一般的には標識されている結合薬剤を測定する。例えば、放射性標識を用いる場合、サンプルをシンチレーションカウンター中で計数して結合している化合物の量を測定する。

#### 【0196】

種々の他の薬剤を本スクリーニングアッセイに用いることができる。これらの薬剤は、最適なタンパク-タンパク結合を容易にするために、および／または非特異的またはバックグラウンドの相互作用を減少させるために使用することができる、塩、中性タンパク質（例えばアルブミン）、界面活性剤などの薬剤を含む。また別のやり方で本アッセイの効率を改善する薬剤（例えば、プロテアーゼインヒビター、ヌクレアーゼ阻害剤、抗菌剤など）も使用することができる。必要な結合を提供する成分の混合物を任意の順序で加えることができる。

#### 【0197】

#### 投与

したがって、本発明の化合物を細胞に投与する。本明細書において、“投与する”は、細胞培養または患者のいずれかにおける細胞に本発明の化合物の治療的有効量を投与することを意味する。本明細書において、“治療的有効量”は、投与の目的とする効果を生む投与量を意味する。正確な投与量は治療の目的により決まり、公知の技術を用いて当業者により確認される。当該技術分野で知られている様に、全身または局所送達、年齢、体重、一般健康状態、性別、食事、投与時間、薬剤相互作用および疾患の重篤度に関する調整

10

20

30

40

50

が必要とされ、当業者によりルーチン試験を用いて確認される。本明細書においては、“細胞”は、有糸分裂または減数分裂を変化させることができる任意の細胞を意味する。

【0198】

本発明の目的に関する“患者”は、ヒトおよび動物の両方を含み、特に哺乳動物および他の生命体を含む。したがって、本方法は、ヒトの治療および獣医治療の両方に適用できる。好ましい実施形態において、患者は哺乳動物であり、そして最も好ましい実施形態において患者はヒトである。

【0199】

所望の薬理活性を有する本発明の化合物は、本明細書に記載のように、好ましくは、医薬賦形剤を含んでなる薬学的に許容される組成物で患者に投与することができる。序論の方法に従って、以下で説明するように、種々の方法で本化合物を製剤化することができる。本製剤における治療活性化合物の濃度は、約0.1～100重量%の範囲で変化させることができる。

【0200】

本製剤は、単独で、あるいは他の治療（即ち、放射線療法または微小管形成に作用すると推定される薬剤であるタキサン系薬剤またはトポイソメラーゼI阻害剤であるカンプトテシン系薬剤などの化学療法剤）と組み合わせて投与することが可能である。用いられる場合、他の化学療法剤は、本発明の化合物の投与の前、同時、または後に投与することが可能である。本発明の1つの態様において、本発明の化合物を1以上の他の化学療法剤と同時投与する。“同時投与する”は、実際に本化合物を同時を含んで投与するか否かに関わらず、本化合物と同時投与する化合物が患者の血流中に同時に見出される様に本化合物を患者に投与することを意味する。

【0201】

本発明の化合物および組成物の投与は、皮下、静脈内、鼻内、経皮、腹腔内、筋肉内、肺内、経膈、直腸内、または眼内を非限定的に含む種々の方法により行うことができる。場合によって、例えば、創傷および炎症の治療において、本化合物または組成物は溶液またはスプレーで直接に適用できる。

【0202】

医薬製剤は、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは塩の溶媒和物および1以上の医薬品賦形剤を含む。当該技術分野で知られている様に、医薬品賦形剤は、種々の製剤（例えば：錠剤、カプセル剤、および液剤などの経口剤；経皮剤、点眼剤、および点耳剤などの局所剤；座剤；注射剤；呼吸器系剤など）における薬物または薬剤の送達を可能にする、または増強する働きをする補助的な成分である。医薬品賦形剤は、活性成分の医薬効果に実質的に貢献する不活性または反応性のない成分、共力剤もしくは化学物質を含む。例えば、医薬品賦形剤は、投与剤の扱いと投与を容易にし、使用の利便性のために、あるいは生物学的利用率を調節するために、流動特性、製品の均一性、安定性、味覚、または外観を改善する働きをすることができる。医薬品賦形剤は、通常不活性または反応性がないと記載されているが、医薬品賦形剤の性質とそれを含む製剤との間に関連が存在することは当業者に認められている。

【0203】

担体または希釈剤として使用する適切な医薬品賦形剤は、当業界に公知であり、種々の製剤に使用できる。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, A. R. Gennaro, Editor, Mack Publishing Company (1990); Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, A. R. Gennaro, Editor, Lippincott Williams & Wilkins (2000); Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd Edition, A. H. Kibbe, Editor, American Pharmaceutical Association, and Pharmaceutical Press (2000); および Handbook of Pharmaceutical Additives, compiled by Michael and Irene Ash, Gower (1995) を参照のこと（その全体を本明細書に組み込む）。

【0204】

錠剤などの経口固体製剤は一般的に1以上の医薬品賦形剤を含むが、これは例えば、錠

剤に十分な加工特性および圧縮特性を付与するのに役立ち、あるいはさらなる所望される物理的特性を付与するのに役立つ。希釈剤、結合剤、流動促進剤、滑沢剤、崩壊剤、色素、風味剤、甘味剤、ポリマー、ワックスまたは他の溶解性遅延物質からかかる医薬品賦形剤を選択することができる。

#### 【0205】

静脈内投与用組成物は、一般に静脈内輸液（即ち、糖類、アミノ酸または電解質などの単純な化学物質の滅菌溶液であり、これらは容易に循環系で運ばれ吸収される）を含む。かかる輸液は注射用蒸留水U S Pから製造される。

#### 【0206】

非経口投与用製剤は、一般に静脈内輸液（即ち、糖類、アミノ酸または電解質などの単純な化学物質の滅菌溶液であり、これらは容易に循環系で運ばれ吸収される）を含む。かかる輸液は注射用蒸留水U S Pから製造される。静脈内注射用に通常用いられる輸液は、Remington, The Science and Practice of Pharmacy [詳しい引用は前述]に開示されており、以下を含む：

アルコール（例えば5%アルコール）（例えば、デキストロースおよび水溶液（"D/W"）または通常の生理食塩水（"NSS"）中のD/W溶液、5%デキストロースおよび水（"D5/W"）、またはNSS中のD5/W溶液を含む）；

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のNSS溶液（例えば10%）またはD5/W溶液（例えば10%）；

デキストラン70のNSS溶液（例えば6%）またはD5/W溶液（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%デキストロースおよび0.22-0.9%NaCl）；

乳酸リンゲル液（Hartmann's）（例えば、NaCl 0.6%、KCl 0.03%、CaCl<sub>2</sub> 0.02%）；

乳酸（0.3%）；

マンニトール（例えば5%）（所望によりデキストロース（例えば10%）またはNaCl（例えば15または20%）と組み合わせて）；

複数の電解質溶液（種々の組み合わせの電解質、デキストロース、フルクトース、転化糖リンゲル液（例えば、NaCl 0.86%、KCl 0.03%、CaCl<sub>2</sub> 0.033%）を含む）；

炭酸水素ナトリウム（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）；および

滅菌注射用蒸留水。

#### 【0207】

かかる注射用輸液のpHは変化させることができ、当該技術分野で知られている様に一般的に3.5-8である。

#### 【0208】

本発明の化合物、薬学的に許容される塩および溶媒和物は、単独で、あるいは他の治療（即ち、放射線療法または微小管形成に作用すると思われる薬剤であるタキサン系薬剤またはトポイソメラーゼI阻害剤であるカンプトテシン系薬剤などの化学療法剤）と組み合わせて投与することが可能である。このように用いられる場合、他の治療剤は、本発明の活性成分の投与の前、同時（分離製剤または混合製剤のいずれかで）、または後に投与することが可能である。

#### 【実施例】

#### 【0209】

以下の実施例により、上記の発明の使用方法をさらに十分に説明すると共に、本発明の

10

20

30

40

50

種々の態様を実施するために考えられた最良の形態を説明する。これらの実施例は、本発明の真の範囲を限定するものでは決してなく、むしろ説明の目的のために提供されると理解される。本明細書に記載の特許および特許出願を非限定的に含む全ての出版物は、各出版が特別に個別に全てが説明されていると同様にその全体を本明細書に組み込むように、本願に参照として取り入れられる。

### 【0210】

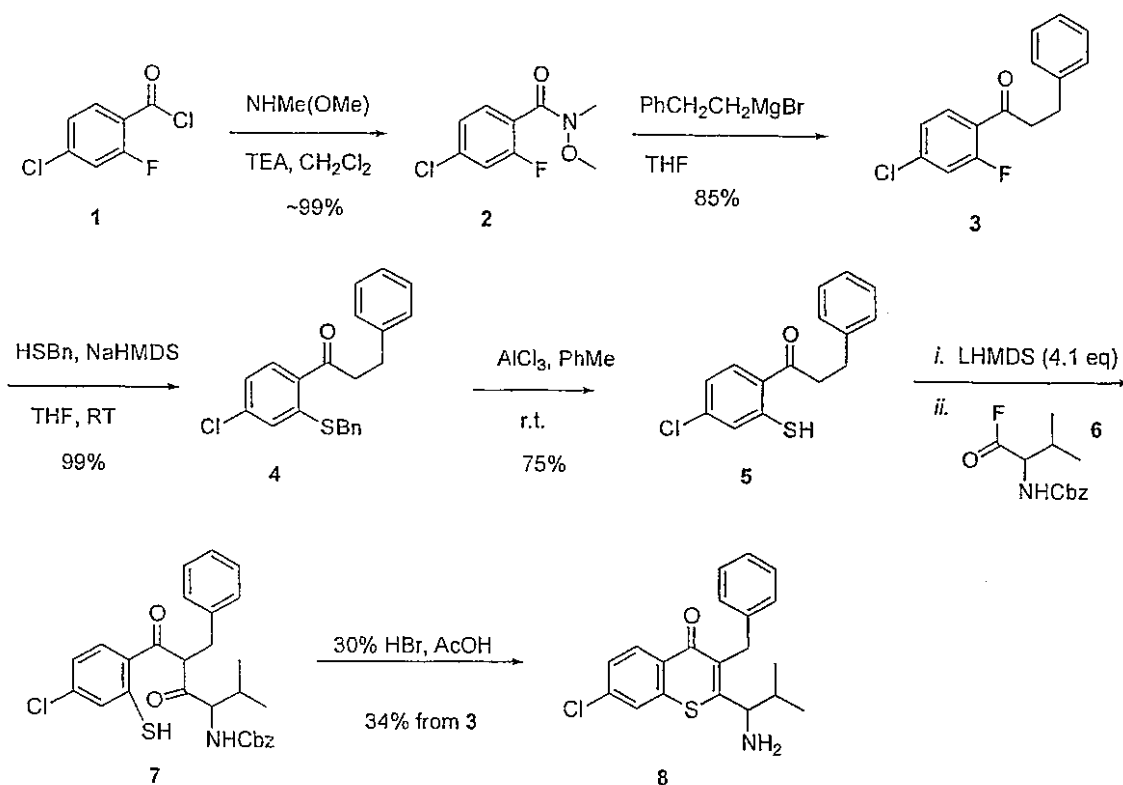
全ての無水溶媒は、SureSeal（登録商標）容器に入ったものをAldrich Chemical社から購入した。大部分の試薬はAldrich Chemical社から購入した。

### 【0211】

#### 実施例 1

#### 化合物の合成

### 【化25】



### 【0212】

N, N-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (11.55 g, 125 mmol) を 1 (20 g, 104 mmol)、トリエチルアミン (43 mL, 312 mmol)、および CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL) の 0 °C 溶液に加えた。15 分後、反応混合物に H<sub>2</sub>O (100 mL) を加えて反応を停止し、2 層を分離した。有機層をブライン (100 mL) で洗浄した。有機層を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、濾過し、そして濃縮して 22.6 g (~99%) の 2 を得、これをさらに精製せずに用いた。

### 【0213】

還流冷却器を装着した 1 L 丸底フラスコ中、23 °C、N<sub>2</sub> 雰囲気下で (2-ブロモエチル) ベンゼン (28.0 mL, 208 mmol)、マグネシウム屑 (5.6 g, 229 mmol)、および THF (300 mL) を混合した。~10 分後、反応混合物は発熱を開始し、反応混合物を放置すると還流に至った。1.5 時間後、グリニャール反応は完結し、溶液は 23 °C に冷えていた。2 (~22.6 g, ~104 mmol) および THF (100 mL) の溶液をカニュレを通して臭化フェネチルマグネシウムの 20 °C 溶液に加えた。温度を内部温度計によりモニターし、~40 °C を超えないようにした。3 h 後、23 °C で、反応混合物を 1 N HCl (300 mL) 中に注いで反応を停止した。2 層を分離し

、有機層をブライン（100 mL）で洗浄した。有機層を乾燥（ $\text{MgSO}_4$ ）し、濾過し濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン（100%）；ヘキサン： $\text{EtOAc}$ （50：1）；ヘキサン： $\text{EtOAc}$ （25：1））により精製し、23.2 g（85%）の3を得た。LRMS（MH） $m/z$  263.2

$\alpha$ -トルエンチオール（3.66 mL, 30.9 mmol）の23℃DMF（150 mL）溶液に、水素化ナトリウム（1.36 g, 34 mmol）を加えた。30分後、ケトン3（8.1 g, 30.9 mmol）を一度に加えた。1時間後23℃で、反応混合物を1 N HCl（100 mL）および $\text{EtOAc}$ （150 mL）に注いで反応を停止した。2層を分離し、有機層をブライン（3 x 150 mL）で洗浄した。有機層を乾燥（ $\text{MgSO}_4$ ）し、濾過し、濃縮して、11.3 g（~99%）の4を得、これをさらに精製せずに用いた。 10

#### 【0214】

三塩化アルミニウム（12.4 g, 92.7 mmol）を、ケトン4（12.3 g, 33.5 mmol）およびPhMe（160 mL）の23℃溶液に加えた。1時間後、23℃で、反応混合物を $\text{H}_2\text{O}$ （200 mL）および $\text{EtOAc}$ （150 mL）に注いで反応を停止した。2層を分離し、有機層をブライン（100 mL）で洗浄した。有機層を乾燥（ $\text{MgSO}_4$ ）し、濾過し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン： $\text{EtOAc}$ （30：1））により精製し、9.27 g（85%）の5を得た。LRMS（MH） $m/z$  277.1

リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（LHMDS, THF 1.0 M 溶液, 15.0 mL, 4.1 当量）をケトン5（1.015 g, 3.66 mmol）およびTHF（15 mL）の-78℃溶液を加えた。添加完了後、得られた溶液を-78℃で1時間維持した。ついで反応溶液を0℃で2時間暖めた。ついで反応溶液を-78℃に冷却した。酸フッ化物6（1.019 g, 4.03 mmol）およびTHF（10 mL）の溶液を反応溶液にシリンジを通して滴下した。-78℃で15分後、反応溶液を23℃に加温した。2時間後、反応溶液に1 N HCl（20 mL）を加えて反応を停止した。2層を分離し、有機層をブライン（20 mL）で洗浄した。有機層を乾燥（ $\text{MgSO}_4$ ）し、濾過し濃縮した。得られた残渣をさらに精製せずに用いた。 20

#### 【0215】

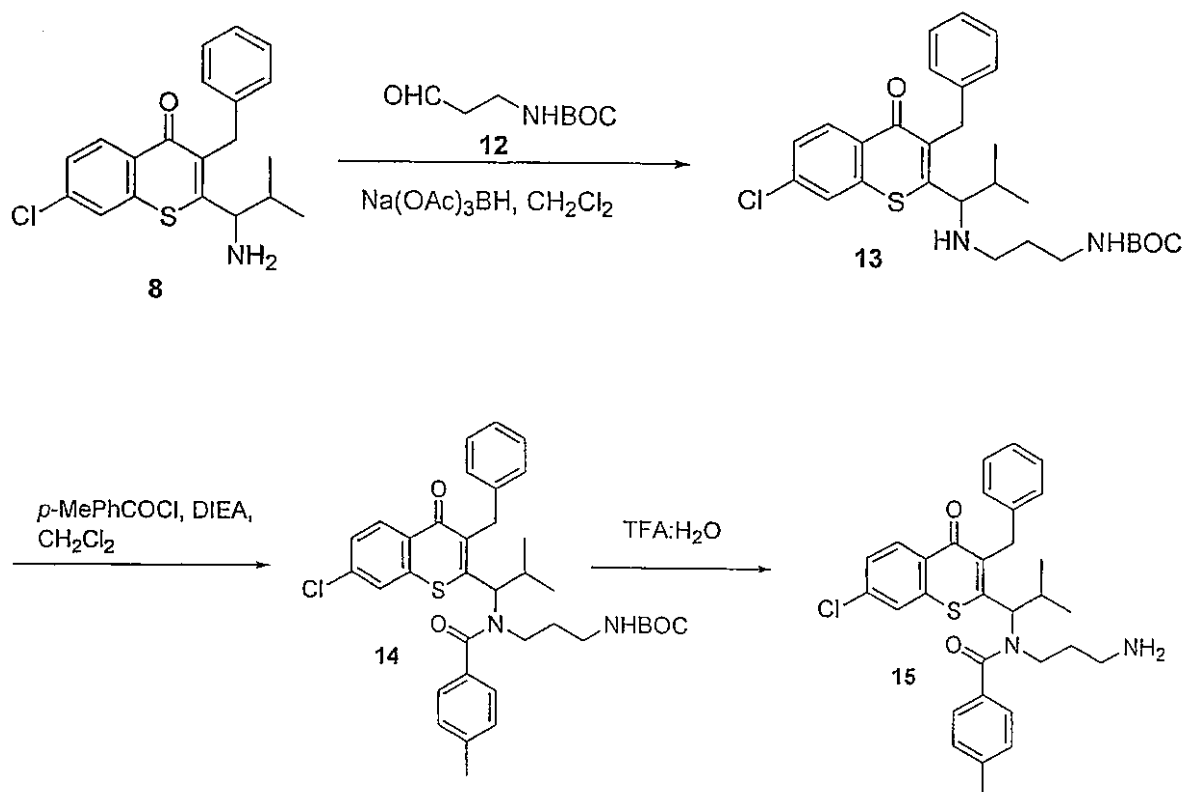
未精製の7（~3.66 mmol）および30% HBr 酢酸（30 mL）溶液の溶液を、23℃で1時間維持した。ついで反応溶液を濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン： $\text{EtOAc}$ （2：1））により精製し、441 mg（5から34%）の8を得た。LRMS（MH） $m/z$  358.1 30

文献法（J. Org. Chem., 56(8), 2611-14; 1991）に従ってCbz-バリン-Fを製造した。

#### 【0216】

#### 実施例 2

## 【化 2 6】



10

20

## 【0217】

チオクロメノン 8 (420 mg, 1.24 mmol)、アルデヒド 12 (280 mg, 1.6 mmol)、 $\text{NaCN}(\text{OAc})_3\text{BH}$  (790 mg, 3.7 mmol)、および  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4.1 mL) を  $23^\circ\text{C}$  で 3 時間維持する。反応混合物を  $\text{EtOAc}$  (20 mL) で希釈し、1 N  $\text{NaOH}$  (5 mL) およびブライン (5 mL) で洗浄する。有機層を乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) し、濾過し、濃縮する。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン： $\text{EtOAc}$  (5:1)；ヘキサン： $\text{EtOAc}$  (3:1)) で精製して 460 mg (75%) の 13 を粘性のあるオイルで得る。

30

## 【0218】

チオクロメノン 13 (1.3 g, 2.6 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン ( $\text{DIEA}$ , 1.8 mL)、および  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7.5 mL) の溶液に、 $23^\circ\text{C}$  で、塩化 p-ートルオイル (0.7 mL, 5.22 mmol) を加える。2.5 時間後、反応混合物を  $\text{EtOAc}$  (100 mL) で希釈し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 ( $2 \times 20$  mL) およびブライン (20 mL) で洗浄する。有機層を乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) し、濾過し、濃縮する。得られる残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン： $\text{EtOAc}$  (3:1)) で精製し、1.43 g (89%) の 14 を無色オイルで得る。

40

## 【0219】

チオクロメノン 14 (1.43 g, 2.32 mmol) および  $\text{TFA}:\text{H}_2\text{O}$  (97.5:2.5, 30 mL) を  $23^\circ\text{C}$  で 1 時間維持する。反応混合物を濃縮する。残渣を  $\text{EtOAc}$  (100 mL) に溶解し、1 N  $\text{NaOH}$  (25 mL) およびブライン (25 mL) で洗浄する。有機層を乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) し、濾過し、濃縮して白色固体を得るが、これは  $^1\text{H NMR}$  および  $\text{LCMS}$  分析により純度 95% 以上と推定された。

## 【0220】

## 実施例 3

## KSP 阻害剤で処理した細胞集団における有糸分裂停止の誘導

DNA 含量を測定することによる、細胞周期ステージを決定するための FACS 分析を以下のように行う。Skov-3 細胞 (ヒト卵巣癌) を 1:10 に分割し、10 cm ディ

50

ッシュにプレーティングし、5%ウシ胎児血清(FBS)を含有するRPMI1640培地を用いてサブコンフルエンスに増殖させる。ついで細胞を、10nMのパクリタキセル、400nMの試験化合物、200nMの試験化合物、または0.25%DMSO(化合物用ビヒクル)のいずれかで24時間処理する。例えばパクリタキセルなどのよく知られた抗有糸分裂剤を陽性対照として用いる。ついで、細胞を5mMEDTAを含むPBSでプレートから洗い流し、ペレット化し、1%FCSを含むPBSで一回洗浄し、ついで4℃、85%エタノール中で終夜固定する。分析の前に、細胞をペレット化し、一回洗浄し、10pgのヨウ化プロピジウムおよび250pgのリボヌクレアーゼ(RNase)A/mlの溶液中、37℃で半時間染色する。フローサイトメトリー分析をBecton-Dickinson FACSscanを用いて行い、Modifitソフトウェアを用いて、10サンプルについて10,000細胞からのデータを分析する。

10

#### 【0221】

##### 実施例 4

##### KSP阻害剤適用後の単極性紡錘体形成

G2/M期の蓄積の性質を決定するために、4,000細胞/ウェル(Skov-3 & HeLa)または8,000細胞/ウェル(A549)の密度で、ヒト癌細胞株のSkov-3(卵巣)、HeLa(子宮頸部)、およびA549(肺)を96-ウェルプレートにプレーティングし、24時間放置して付着させ、種々の濃度の試験化合物で24時間処理する。細胞を4%ホルムアルデヒド中で固定し、抗チューブリン抗体(ついで蛍光標識二次抗体を用いて認識する)およびヘキスト染料(DNAを染色する)を用いて染色する。試験化合物の効果を評価するために、細胞を視覚的に調べることができる。例えば抗KSP抗体のマイクロインジェクションは、単極性紡錘体を示す停止細胞を伴う有糸分裂停止をもたらす。

20

#### 【0222】

##### 実施例 5

##### KSP阻害剤で処理した癌細胞株における細胞増殖抑制

細胞を、1000~2500細胞/ウェル(細胞株によって決める)の密度で96-ウェルプレートにプレーティングし、24時間付着/増殖させる。ついでこれらの細胞を種々の濃度の試験化合物で48時間処理する。化合物を添加した時間を $T_0$ とみなす。3-(4,5-ジメチルチアゾール-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)試薬(米国特許第5,185,450号)(Promega製品カタログ#G3580, CellTiter96(登録商標)Aqueous One Solution Proliferation Assayを参照のこと)を用いるテトラゾリウムに基づくアッセイを、 $T_0$ での生存細胞数および化合物暴露の48時間後に残存している細胞数を測定するために使用する。48時間後に残存している細胞数と試験化合物の添加時の生存細胞数とを比較しうることにより、増殖抑制の算出が可能となる。ビヒクルのみ(0.25%DMSO)で処理した対照ウェル中の細胞の48時間かけた増殖を100%増殖とみなし、化合物を加えたウェル中での細胞の増殖とこれとを比較する。活性なKSP阻害剤は、以下の腫瘍タイプのヒト腫瘍細胞種の1以上における細胞増殖を抑制する：肺(NCI-H460, A549)、胸部(MDA-MB-231, MCF-7, MCF-7/ADR-RES)、結腸(HT29, HCT15)、卵巣(SKOV-3, OVCAR-3)、白血病(HL-60(TB), K-562)、中枢神経系(SF-268)、腎臓(A498)、骨肉腫(U2-OS)、および子宮頸部(HeLa)、ならびにマウス腫瘍細胞株(B16,メラノーマ)。

30

40

#### 【0223】

$GI_{50}$ の算出：処理ウェル中での細胞増殖の細胞増殖のパーセントに対する $\mu M$ での化合物濃度をプロットすることにより算出される。化合物に関して算出される $GI_{50}$ は、対照と比較して増殖が50%抑制される算出濃度、すなわち以下で示される濃度である。

#### 【0224】

50

$$100 \times [( \text{処理物}(\text{Treated}_{48}) - T_0) / ( \text{対照}(\text{Control}_{48}) - T_0)] = 50$$

化合物の全ての濃度で2度測定し、対照を12ウェルについて平均する。大変類似した96ウェルプレートレイアウトおよびGI<sub>50</sub>算出スキームがNational Cancer Instituteにより用いられている (Monks, et al., J. Natl. Cancer Inst. 83: 757-766 (1991)を参照のこと)。しかしながら、National Cancer Instituteが細胞数を定量するために用いている方法は、MTSではなく、その代わりに代替法を用いている。

#### 【0225】

IC<sub>50</sub>の算出：化合物のKSP活性に関するIC<sub>50</sub>の測定にはATPアーゼアッセイを用いる。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塩 (Sigma P-7127)、2mMATP (Sigma A-3377)、1mMIDTT (Sigma D-9779)、5μMパクリタキセル (Sigma T-7402)、10ppmアンチフォーム289 (Sigma A-8436)、25mMPipes/KOHPH6.8 (Sigma P6757)、2mMMgCl<sub>2</sub> (VWR JT400301)、および1mMEGTA (Sigma E3889) からなる。溶液2は、1mMNADH (Sigma N8129)、0.2mg/mlBSA (Sigma A7906)、ピルビン酸キナーゼ7U/ml、L-乳酸脱水素酵素10U/ml (Sigma P0294)、100nMKSPモータードメイン、50pg/ml微小管、1mMDTT (Sigma D9779)、5μMパクリタキセル (Sigma T-7402)、10ppmアンチフォーム289 (Sigma A-8436)、25mMPipes/KOHPH6.8 (Sigma P6757)、2mMMgCl<sub>2</sub> (VWRJT4003-01)、および1mMEGTA (Sigma E3889) からなる。組成物の連続希釈液 (8~12の二倍希釈液) は、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) 中で作成する。連続希釈に続いて、各ウェルに50μlの溶液1を入れる。各ウェルに溶液2を50μl添加することにより反応を開始する。添加は、手動または自動液体処理装置のいずれかで多チャンネルピペットを用いて実施できる。ついでマイクロタイタープレートをマイクロプレート吸光度リーダーに移し、各ウェルに関し速度論的方法で340nmで複数回吸光度の読み取りを行う。ついで、観察された速度の変化 (ATPアーゼの速度に比例する) を化合物濃度に応じてプロットする。標準のIC<sub>50</sub>測定のためには、得られたデータを非線形フィッティングプログラム (例えば、Grafit4) を用いる以下の4パラメーター方程式に当てはめる：

#### 【数2】

$$y = \frac{\text{範囲}}{1 + \left( \frac{x}{IC_{50}} \right)^s} + \text{バックグラウンド}$$

#### 【0226】

(式中、yは実測速度であり、xは化合物濃度である)。

#### 【0227】

#### 実施例6

#### KSP阻害剤で処理した癌細胞株における細胞生存性の抑制

#### 材料および溶液：

細胞：SKOV3 (ヒト卵巣癌)

培地：フェノールレッド不含RPMI+5%ウシ胎児血清+2mML-グルタミン

細胞生存性測定のための比色試薬：Promega MTSテトラゾリウム化合物

細胞死滅に関する対照化合物：トポテカン (1μM)

手順：1日目-細胞プレーティング：付着SKOV3細胞を10mLのPBSで洗浄し、ついで2mLの0.25%トリプシンを加え、37℃でインキュベーションを5分間行う。細胞を、8mLの培地 (フェノールレッド不含RPMI+5%FBS) を用いてフラスコから洗い落として、新しいフラスコに移す。細胞濃度をコールターカウンターを用い

て測定し、1000細胞／100 $\mu$ Lを実現するために適切な細胞の用量を算出する。100 $\mu$ Lの培地の細胞浮遊液（1000細胞／100 $\mu$ Lに調節）を96－ウェルプレートの全ウェルに加え、ついで37℃、100%の湿度、および5%のCO<sub>2</sub>で18～24時間インキュベートし、細胞をプレートに付着させる。

【0228】

手順：2日目－化合物添加：加熱滅菌したアッセイブロックのウェルの一行に、最大所望濃度である400Xで試験化合物の最初の2.5 $\mu$ lを加える。1.25 $\mu$ Lの400X（400 $\mu$ M）のトポテカンを他のウェルに加える（これらのウェルの吸光度を死細胞およびビヒクルのバックグラウンド吸光度として差し引くために用いる）。DMSOを含まない500 $\mu$ Lの培地を試験化合物を含むウェルに加え、そして250 $\mu$ lをトポテカンウェルに加える。250 $\mu$ Lの培地＋0.5%DMSOを残る全てのウェルに加え、これに試験化合物を順次希釈する。列単位で、化合物を含む培地をアッセイブロックから対応する細胞プレートに複製プレーティング（2回）する。細胞プレートを、37℃、100%の湿度、および5%のCO<sub>2</sub>で72時間インキュベートする。

10

【0229】

手順：4日目－MTS添加およびOD読み取り：プレートをインキュベーターから取り出し40 $\mu$ lのMTS／PMSを各ウェルに加える。ついでプレートを37℃、100%の湿度、5%のCO<sub>2</sub>で120分間インキュベートし、次に96ウェル分光光度計中で5秒振盪サイクルの後に490nmの吸光度を読み取る。

20

【0230】

データ分析 対照（吸光度－バックグラウンド）の正規化%を算出し、生存性を50%抑制するために必要とする化合物の濃度を測定するための用量反応曲線を作成するためにX L f i tを使用する。

## 【国際調査報告】

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                      |     |                                                                                                                                                                                                 |     |                                                                                   |     |                                                                                                                                                                          |     |                                                                                                                                                                     |     |                                                                                                                                                                                                                                              |     |                                                                          |     |                                           |     |                                                                                                    |  |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| <b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                              | International application No.<br>PCT/US03/28696                   |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                      |     |                                                                                                                                                                                                 |     |                                                                                   |     |                                                                                                                                                                          |     |                                                                                                                                                                     |     |                                                                                                                                                                                                                                              |     |                                                                          |     |                                           |     |                                                                                                    |  |  |
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                      |     |                                                                                                                                                                                                 |     |                                                                                   |     |                                                                                                                                                                          |     |                                                                                                                                                                     |     |                                                                                                                                                                                                                                              |     |                                                                          |     |                                           |     |                                                                                                    |  |  |
| IPC(7) : C07D 331/02, 335/00, 409/00, 333/32, 333/34; A01N 43/00, 43/02, 43/18, 43/32                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                      |     |                                                                                                                                                                                                 |     |                                                                                   |     |                                                                                                                                                                          |     |                                                                                                                                                                     |     |                                                                                                                                                                                                                                              |     |                                                                          |     |                                           |     |                                                                                                    |  |  |
| US CL : 549/1, 13, 62; 514/183, 430, 432, 444                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                      |     |                                                                                                                                                                                                 |     |                                                                                   |     |                                                                                                                                                                          |     |                                                                                                                                                                     |     |                                                                                                                                                                                                                                              |     |                                                                          |     |                                           |     |                                                                                                    |  |  |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                      |     |                                                                                                                                                                                                 |     |                                                                                   |     |                                                                                                                                                                          |     |                                                                                                                                                                     |     |                                                                                                                                                                                                                                              |     |                                                                          |     |                                           |     |                                                                                                    |  |  |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                      |     |                                                                                                                                                                                                 |     |                                                                                   |     |                                                                                                                                                                          |     |                                                                                                                                                                     |     |                                                                                                                                                                                                                                              |     |                                                                          |     |                                           |     |                                                                                                    |  |  |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>U.S. : b                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                      |     |                                                                                                                                                                                                 |     |                                                                                   |     |                                                                                                                                                                          |     |                                                                                                                                                                     |     |                                                                                                                                                                                                                                              |     |                                                                          |     |                                           |     |                                                                                                    |  |  |
| 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)<br>STN, CASONLINE, HCAPLUS, REGISTRY                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                      |     |                                                                                                                                                                                                 |     |                                                                                   |     |                                                                                                                                                                          |     |                                                                                                                                                                     |     |                                                                                                                                                                                                                                              |     |                                                                          |     |                                           |     |                                                                                                    |  |  |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                      |     |                                                                                                                                                                                                 |     |                                                                                   |     |                                                                                                                                                                          |     |                                                                                                                                                                     |     |                                                                                                                                                                                                                                              |     |                                                                          |     |                                           |     |                                                                                                    |  |  |
| Category *                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                           | Relevant to claim No.                                             |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                      |     |                                                                                                                                                                                                 |     |                                                                                   |     |                                                                                                                                                                          |     |                                                                                                                                                                     |     |                                                                                                                                                                                                                                              |     |                                                                          |     |                                           |     |                                                                                                    |  |  |
| A,E                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Database CAPLUS on STN, AN 2003:793608, KITAMURA, K. "Two-step curable polymer compositions, manufacture of moldings with fine surface structure from them, and precision machines using them". JP 2003286301 A2 (OMRON CORP.) 10 October 2003 (10.10.2003). | 1-18                                                              |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                      |     |                                                                                                                                                                                                 |     |                                                                                   |     |                                                                                                                                                                          |     |                                                                                                                                                                     |     |                                                                                                                                                                                                                                              |     |                                                                          |     |                                           |     |                                                                                                    |  |  |
| <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: <table border="0"> <tr> <td>"A"</td> <td>document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>"T"</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>"E"</td> <td>earlier application or patent published on or after the international filing date</td> <td>"X"</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>"L"</td> <td>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)</td> <td>"Y"</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>"O"</td> <td>document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td>"&amp;"</td> <td>document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>"P"</td> <td>document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> <td></td> </tr> </table> |                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                   | "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 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 |  |  |
| "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 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<br>14 December 2003 (14.12.2003)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                              | Date of mailing of the international search report<br>23 APR 2004 |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                      |     |                                                                                                                                                                                                 |     |                                                                                   |     |                                                                                                                                                                          |     |                                                                                                                                                                     |     |                                                                                                                                                                                                                                              |     |                                                                          |     |                                           |     |                                                                                                    |  |  |
| Name and mailing address of the ISA/US<br>Mail Stop PCT, Attn: ISA/US<br>Commissioner for Patents<br>P.O. Box 1450<br>Alexandria, Virginia 22313-1450<br>Facsimile No. (703)305-3230                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                              | Authorized officer<br>Sabina Qazi<br>Telephone No. 703-308-1235   |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                      |     |                                                                                                                                                                                                 |     |                                                                                   |     |                                                                                                                                                                          |     |                                                                                                                                                                     |     |                                                                                                                                                                                                                                              |     |                                                                          |     |                                           |     |                                                                                                    |  |  |

フロントページの続き

|                          |               |             |
|--------------------------|---------------|-------------|
| (51)Int.Cl. <sup>7</sup> | F I           | テーマコード (参考) |
| A 6 1 P 35/00            | A 6 1 P 35/00 |             |
| A 6 1 P 37/02            | A 6 1 P 37/02 |             |
| A 6 1 P 43/00            | A 6 1 P 43/00 | 1 1 1       |

(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,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(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 1 2 3 カリフォルニア州, サン フランシスコ, グリーン ストリート  
 1 5 5 4, アパートメント エフ

(72)発明者 ツォウ, ハンージエ  
 アメリカ合衆国 9 4 4 0 4 カリフォルニア州, フォスター シティ, ビーチ パーク ブル  
 バード 1 4 4 1, ナンバー 1 0 1

Fターム(参考) 4C023 KA03

4C086 AA01 AA02 AA03 BB01 MA01 MA04 NA14 ZA36 ZA40 ZB07  
 ZB11 ZB26 ZB32 ZC20