

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-517057

(P2008-517057A)

(43) 公表日 平成20年5月22日(2008.5.22)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 209/14 (2006.01)	C O 7 D 209/14	4 C O 6 3
C O 7 D 235/14 (2006.01)	C O 7 D 235/14 C S P	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)	A 6 1 K 31/4184	4 C 2 0 4
A 6 1 K 31/4045 (2006.01)	A 6 1 K 31/4045	
C O 7 D 403/12 (2006.01)	C O 7 D 403/12	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 70 頁) 最終頁に続く		

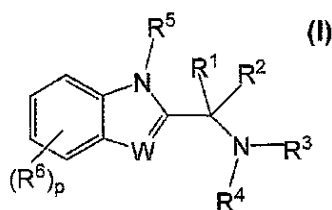
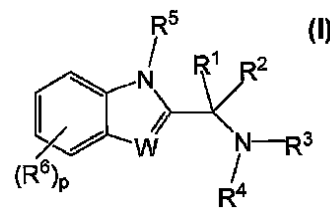
(21) 出願番号	特願2007-537929 (P2007-537929)	(71) 出願人	506361100
(86) (22) 出願日	平成17年10月14日 (2005.10.14)		ノバルティス ヴァクシNZ アンド ダ
(85) 翻訳文提出日	平成19年6月12日 (2007.6.12)		イアグノスティクス, インコーポレイテ
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/036803		ッド
(87) 国際公開番号	W02006/049835		アメリカ合衆国 カリフォルニア 946
(87) 国際公開日	平成18年5月11日 (2006.5.11)		08-2916, エミリービル, ホー
(31) 優先権主張番号	60/620,385		トン ストリート 4560
(32) 優先日	平成16年10月19日 (2004.10.19)	(74) 代理人	100078282
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 山本 秀策
		(74) 代理人	100062409
			弁理士 安村 高明
		(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 インドールおよびベンゾイミダゾール誘導体

(57) 【要約】

本発明は、新しいインドールおよびベンゾイミダゾール化合物およびそれらの薬学的に許容可能な塩、エステルまたはプロドラッグ、薬学的に許容可能な担体と一緒に、なって新しい化合物の組成物、および新しい化合物の使用に関する。本発明の化合物は、以下の一般式 (I) を有する。改善された化学療法剤の重要性に照らして、K S P および K S P 関連タンパク質の有効なインビド阻害剤である、キネシン関連タンパク質 (K S P) 阻害剤が必要とされる。

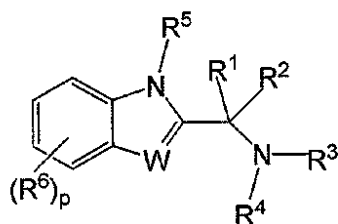


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物または、これらの薬学的に許容可能な塩、エステルおよびプロドラッグ：

【化 1】



I

式中：

W は、 $=CH-$ または $=N-$ であり；

R^1 は、随意にヒドロキシまたはハロで置換された、アミノアシル、アシルアミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アリーールおよびアルキルからなる群から選択され；

R^2 は、水素、随意に置換されたアルキルおよびアリーールからなる群から選択され；

R^3 は、 $-X-A$ であり、式中 A はアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、複素環式およびシクロアルキル（これらの全ては、アルキル、置換アルキル、アシルアミノ、複素環式、置換複素環式、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、アシル、カルボキシル、カルボキシルエステル、オキソ（置換アリーールまたは置換ヘテロアリーール上の置換基となる場合を除く）、ハロ、ヒドロキシ、およびニトロからなる群から独立に選択される、1～4 個の置換基で、随意に置換され得る）からなる群から選択され；

X は、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $S(O)_2-$ 、および $-S(O)_2NR-$ （式中 R は水素またはアルキルである）からなる群から選択され、そして X が $-C(O)-$ の場合、A はさらに、アミノ、置換アミノ、アルコキシおよび置換アルコキシからなる群から選択され；

R^4 は、水素、ヒドロキシ、アシル、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリーール、置換アリーール、ヘテロアリーール、置換ヘテロアリーール、複素環式、および置換複素環式からなる群から選択され；

または、 R^1 および R^4 は、 R^1 に結合した炭素原子および R^4 に結合した窒素原子と一緒にあって、複素環式、置換複素環式、ヘテロアリーールおよび置換ヘテロアリーールからなる群から選択される基を形成し；

または、 R^1 および R^4 が、 R^1 に結合した炭素原子および R^4 に結合した窒素原子と一緒にあって、複素環式、置換複素環式、ヘテロアリーールおよび置換ヘテロアリーールからなる群から選択される基を形成しない場合、 R^3 および R^4 は、これらに結合する窒素原子と一緒にあって、複素環式、置換複素環式、ヘテロアリーールおよび置換ヘテロアリーールからなる群から選択される基を形成し；

R^5 は、 $-L-A^1$ であり、式中 L は、 $-S(O)_r-$ （式中 r は 1 または 2 である）および $C_1 \sim C_2$ 直鎖アルキレン（随意にヒドロキシ、ハロおよびアシルアミノで置換される）からなる群から選択され；

A^1 は、アリーール、置換アリーール、ヘテロアリーール、置換ヘテロアリーール、複素環式、置換複素環式、シクロアルキル、および置換シクロアルキルからなる群から選択され；

各 R^6 は、アシル、アシルアミノ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アリーール、置換アリーール、アリーールオキシ、置換アリーールオキシ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロ

、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、複素環式、置換複素環式、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヒドロキシ、ニトロ、チオール、アルキルチオ、置換アルキルチオ、アリールチオ、置換アリールチオ、ヘテロアリールチオ、および置換ヘテロアリールチオからなる群から独立に選択され；

p は、0、1、2 または 3 に等しく；

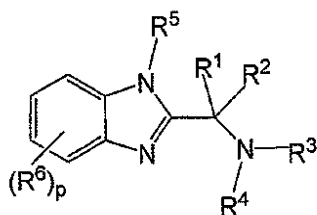
但し、W が = N - でそして A¹ が置換フェニルである場合、該置換フェニルは、オルト位に式 - Q - NR⁷R⁸（式中、Q は結合、C₁ ~ C₃ アルキル、C₂ ~ C₃ アルケニル、C₂ ~ C₃ アルキニルであり、ならびに R⁷ および R⁸ は独立に、随意に、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、シアノ、ニトロ、C₁ ~ C₈ アルキル、C₁ ~ C₈ シクロアルキル、ハロ C₁ ~ C₈ アルキル、C₁ ~ C₈ アルコキシ、ハロ C₁ ~ C₈ アルコキシからなる群から選択される 1 個から 3 個の置換基で置換された、C₁ ~ C₈ アルキルまたは C₁ ~ C₈ シクロアルキルであり、または R⁷ および R⁸ は、これらが結合する窒素原子と共同で、随意に置換された 3 ~ 7 員複素環式または随意に置換された 3 ~ 7 員ヘテロアリールを形成する）の置換基は含まない、化合物。

10

【請求項 2】

化合物が式 I A：

【化 2】



20

IA

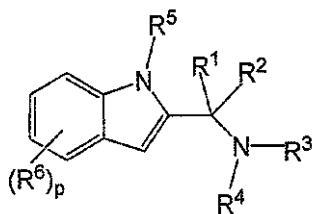
（式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ および p は、上で定義した通りである）である、請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 3】

化合物が式 I B：

【化 3】



40

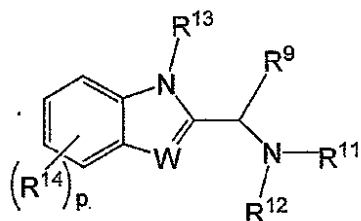
IB

（式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ および p は、上で定義した通りである）である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

式 I C の化合物：

【化 4】



IC

10

または、これらの薬学的に許容可能な塩、エステルまたはプロドラッグであり、式中、

Wは、 $=CH-$ または $=N-$ であり；

pは、0、1、2または3に等しく；

R^9 は、アルキルまたは置換アルキルであり；

R^{11} は、 $-X^1-A^2$ であり、式中 X^1 は $-C(O)-$ であり、そして A^2 は、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

R^{12} は、水素、 $-$ アルキレン $-$ アミノ、 $-$ アルキレン $-$ 置換アミノ、 $-$ アルキレン $-$ アリール、 $-$ アルキレン $-$ 置換アリール、 $-$ アルキレン $-$ ヘテロアリール、および $-$ アルキレン $-$ 置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

20

または、 R^9 および R^{12} は、 R^9 に結合した炭素原子および R^{12} に結合した窒素原子と一緒にあって、複素環式、置換複素環式、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択される基を形成し；

または、 R^9 および R^{12} が、 R^9 に結合した炭素原子および R^{12} に結合した窒素原子と一緒にあって、複素環式、置換複素環式、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択される基を形成しない場合、 R^{11} および R^{12} は、これらに結合する窒素原子と一緒にあって、複素環式、置換複素環式、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択される基を形成し；

R^{13} は、 $-L^1-A^3$ であり、式中 L^1 は、 $-S(O)_r-$ （式中rは1または2である）または $C_1 \sim C_2$ 直鎖アルキレンであり、そして A^3 は、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

30

各 R^{14} は、ハロ、 $C_2 \sim C_3$ アルキニル、 $C_2 \sim C_3$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、およびフェニルからなる群から独立に選択され；

但し、Wが $=N-$ でそして A^1 が置換フェニルである場合、該置換フェニルは、オルト位に式 $-Q-NR^7R^8$ （式中、Qは結合、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_2 \sim C_3$ アルケニル、 C_2 から C_3 アルキニルであり、ならびに R^7 および R^8 は独立に、随意に、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、シアノ、ニトロ、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ シクロアルキル、ハロ $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、ハロ $C_1 \sim C_8$ アルコキシからなる群から選択される1個から3個の置換基で置換された、 $C_1 \sim C_8$ アルキルまたは $C_1 \sim C_8$ シクロアルキルであり、または R^7 および R^8 は、これらが結合する窒素原子と共同で、随意に置換された3～7員複素環式または随意に置換された3～7員ヘテロアリールを形成する）の置換基は含まない、化合物。

40

【請求項 5】

R^1 がアルキルまたはアリールである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^1 がエチル、イソプロピル、*t*-ブチル、およびフェニルからなる群から選択される、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

R^2 が水素またはメチルである、請求項 1 に記載の化合物。

50

【請求項 8】

X が - C (O) - であり、そして A が、ハロ、アルキル、アシルアミノ、ニトロ、ヒドロキシからなる群から選択される置換基で随意に置換された、アリールまたはヘテロアリールである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

R³ が、(2 - クロロ - 6 - メチルピリジン - 4 - イル) カルボニル ; (5 - メチルイミダゾル - 4 - イル) カルボニル ; (ジメチルアミノ) メチルカルボニル ; (ナフト - 2 - イル) カルボニル ; (ピリジン - 3 - イル) カルボニル ; (ピリジン - 4 - イル) カルボニル ; 1 , 5 - ジメチルピラゾル - 3 - イルカルボニル ; 1 - メチル - 5 - トリフルオロメチルピラゾル - 4 - イルカルボニル ; 1 - メチル - 5 - クロロピラゾル - 4 - イルカルボニル ; 2 - (2 - アミノエチルアミド) - 4 - メチルベンゾイル ; 2 , 4 - ジフルオロベンゾイル ; 2 , 4 - ジメチルチアゾル - 5 - イルカルボニル ; 2 , 6 - ジフルオロベンゾイル ; 2 - アミノエチルカルボニル ; 2 - アミノチアゾル - 4 - イルカルボニル ; 2 - クロロベンゾイル ; 2 - クロロピリジン - 5 - イルカルボニル ; 2 - フルオロベンゾイル ; 2 - メトキシベンゾイル ; 2 - メチルピリジン - 5 - イルカルボニル ; 3 , 4 - ジクロロベンゾイル ; 3 , 4 - ジメチルベンゾイル ; 3 - クロロベンゾイル ; 3 - フルオロ - 4 - メチルベンゾイル ; 3 - ヒドロキシピリジン - 4 - イルカルボニル ; 4 - アミノピリジン - 3 - イルカルボニル ; 4 - プロモベンゾイル ; 4 - クロロベンゾイル ; 4 - クロロピリジン - 3 - イルカルボニル ; 4 - ジメチルアミノベンゾイル ; 4 - ヒドロキシベンゾイル ; 4 - ヒドロキシピリジン - 3 - イルカルボニル ; 4 - メトキシベンゾイル ; 4 - メチル - 2 - (アミノエチルカルボニルアミノ) ベンゾイル ; 4 - メチルベンゾイル ; 4 - メチルイソオキサゾル - 3 - イルカルボニル ; 4 - メチルピリジン - 3 - イルカルボニル ; 4 - モルホリノ - N - イルピリジン - 3 - イルカルボニル ; 4 - ニトロベンゾイル ; 4 - t - ブチルベンゾイル ; 4 - トリフルオロメチルベンゾイル ; 4 - トリフルオロメチルピリジン - 3 - イルカルボニル ; 5 - クロロピリジン - 3 - イルカルボニル ; 5 - メチルピラゾル - 3 - イルカルボニル ; 6 - クロロピリジン - 3 - イルカルボニル ; ベンゾイル ; シクロヘキシルカルボニル ; フラン - 3 - イルカルボニル ; イソオキサゾル - 3 - イルカルボニル、フェニルスルホニル ; ピペリジン - 4 - イルカルボニル ; ピラジン - 2 - イルカルボニル ; ピリダジン - 3 - イルカルボニル ; ピリダジン - 4 - イルカルボニル ; テトラヒドロフラン - 2 - イルカルボニル ; テトラヒドロフラン - 3 - イルカルボニル ; およびチアゾル - 4 - イルカルボニルからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

10

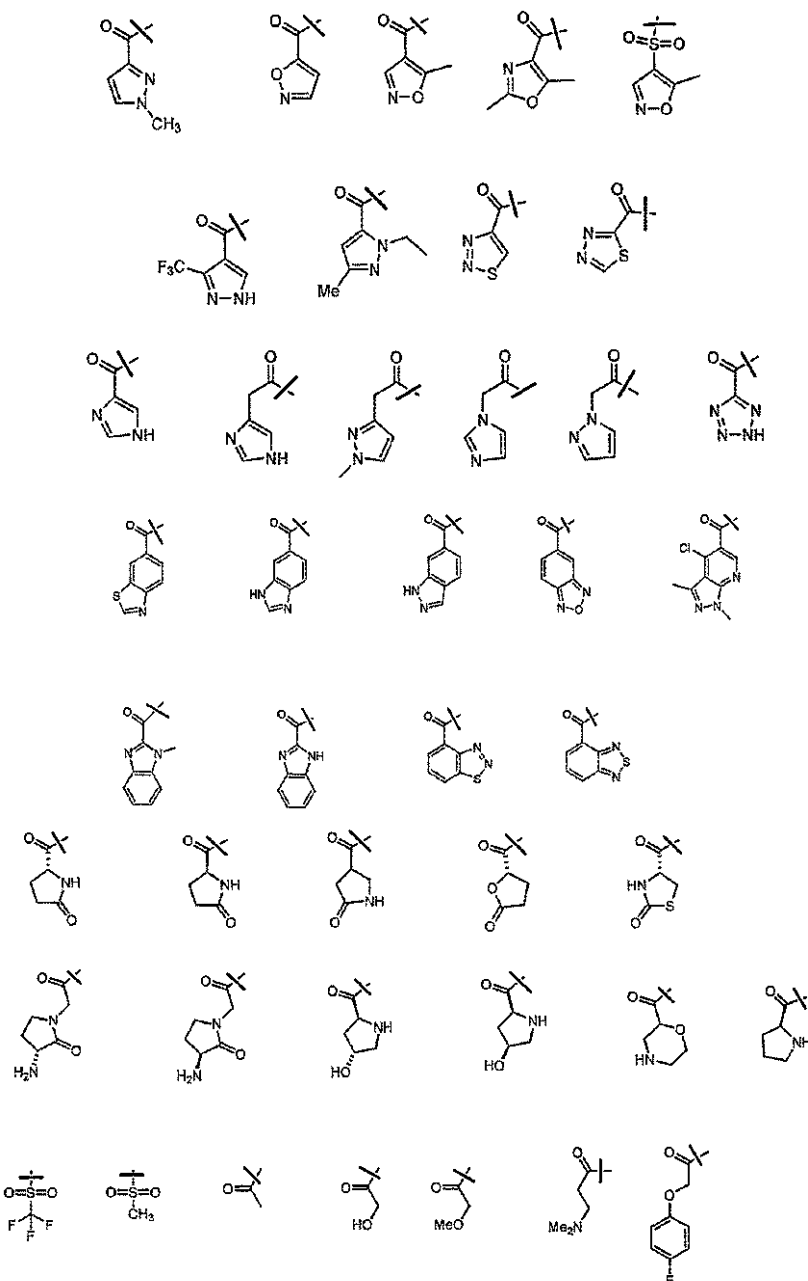
20

30

【請求項 10】

R³ が :

【化 5】



10

20

30

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 1】

R³ が、2 - アミノエチルカルボニル；4 - メチル - 2 - (アミノエチルカルボニルアミノ)ベンゾイル；(ナフト - 2 - イル)カルボニル；(ピリジン - 3 - イル)カルボニル；(ピリジン - 4 - イル)カルボニル；2 - (2 - アミノエチルアミド) - 4 - メチルベンゾイル；2, 4 - ジフルオロベンゾイル；2, 6 - ジフルオロベンゾイル；2 - フルオロベンゾイル；3, 4 - ジメチルベンゾイル；3 - フルオロ - 4 - メチルベンゾイル；4 - プロモベンゾイル；4 - クロロベンゾイル；4 - ヒドロキシベンゾイル；4 - メチルベンゾイル；4 - ニトロベンゾイル；およびベンゾイルからなる群から選択される、請求項 9 に記載の化合物。

40

【請求項 1 2】

R¹ および R⁴ が、R¹ に結合した炭素原子および R⁴ に結合した窒素原子と一緒になって複素環式基または置換複素環式基を形成する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

50

前記置換複素環式基が 3 - ヒドロキシ - ピロリジニルである、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

R³ および R⁴ が、それらに結合する窒素原子と一緒になって連結し、置換複素環式基を形成する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

前記複素環式基が、2 - アミノエチル - 5 - メチル - 8 - オキソ - 7 H - キナゾリン - 1 - イルである、請求項 1 4 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

R⁴ が、水素、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 1 7】

R⁴ が、水素；(アミノメチルカルボニル)アミノエチル；2, 2 - ジメチル - 3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)プロピル；2, 2 - ジメチル - 3 - ジメチルアミノプロピル；2 - アミノエチル；2 - ヒドロキシエチル - 3 - アミノプロピル；2 - ヒドロキシピリジン - 4 - イルメチル；2 - ヒドロキシピリジン - 5 - イルメチル；3 - (1 - シアノウレア)プロピル；3 - (ベンジルアミノ)プロピル；3 - (シクロブチルアミノ)プロピル；3 - (シクロヘキシルメチルアミノ)プロピル；3 - (ジエチルアミノ)プロピル；3 - (イソプロピルアミノ)プロピル；3 - (フェニルカルボニルオキシ)プロピル；3 - [(3 - トリフルオロメチルピリジン - 6 - イル)アミノ]プロピル；3 - [(5 - ピリジン - 3 - イルオキシインダゾル - 3 - イル)メチルアミノ]プロピル；3 - [(6 - フルオロインダゾル - 3 - イル)メチルアミノ]プロピル；3 - [(アミノメチル - カルボニル)アミノ]プロピル；3 - [5 - シアノピリジン - 2 - イル]プロピル；3 - {[5 - (ピリジン - 3 - イルオキシ)インダゾル - 3 - イル]メチルアミノ]プロピル；3 - アミノ - 3 - (アミノカルボニル - メチル)プロピル；3 - アミノプロピル；3 - ヒドロキシプロピル；3 - メチルスルホニルアミノプロピル；3 - ウレアプロピル；4 - メチルベンジル；5 - メトキシインダゾル - 3 - イルメチル；ベンジル；ピペリジン - 3 - イルメチル；ピペリジン - 4 - イル；およびピロリジン - 2 - イルメチルからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

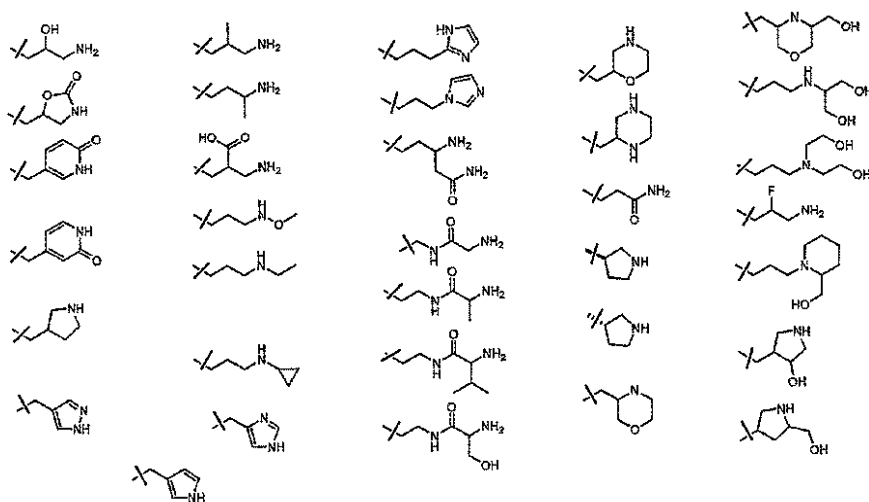
20

【請求項 1 8】

R⁴ が：

【化 6】

30



40

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 9】

R⁴ が、水素；3 - (1 - シアノウレア)プロピル；3 - (ベンジルアミノ)プロピル；3 - (シクロブチルアミノ)プロピル；3 - (シクロヘキシルメチルアミノ)プロピル；

50

3 - (ジエチルアミノ)プロピル; 3 - (イソプロピルアミノ)プロピル; 3 - アミノプロピル; 3 - ウレアプロピル; 4 - メチルベンジル; およびイミダゾール 4 - イルメチルからなる群から選択される、請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 20】

L が -SO₂- または -CH₂- であり、そして A¹ が随意に置換されたアリールである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 21】

R⁵ が、2, 4 - ジフルオロベンジル; 2 - メチルベンジル; 3 - (メチルアミド)ベンジル; 3, 5 - ジフルオロベンジル; 3 - クロロベンジル; 3 - フルオロベンジル; 3 - ヒドロキシベンジル; 3 - メチルベンジル; 4 - クロロベンジル; 4 - メチルベンジル; ベンジル; およびチアゾール - 4 - イルメチルからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 22】

R⁵ 基が、3 - (メチルアミド)ベンジル; 3, 5 - ジフルオロベンジル; 3 - クロロベンジル; 3 - フルオロベンジル; 3 - ヒドロキシベンジル; 4 - クロロベンジル; およびベンジルからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 23】

p が 1 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 24】

R⁶ が、プロパルギル; プロモ: -CF₃; クロロ; エチル; エチニル; フルオロ; メトキシ; メチル; フェニル; およびビニルからなる群から選択される、請求項 23 に記載の化合物。

20

【請求項 25】

R⁶ が、プロモ; クロロ; エチル; メトキシ; メチル; プロパルギル; ビニル; フルオロ; およびフェニルからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 26】

p が 0 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 27】

N - (3 - アミノプロピル) - N - [(1R) - 1 - (1 - ベンジル - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル] - 4 - クロロベンズアミド;

30

N - (3 - アミノプロピル) - N - [(1R) - 1 - (1 - ベンジル - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル] - 4 - メチルベンズアミド;

N - (3 - アミノプロピル) - N - [(1R) - 1 - (1 - ベンジル - 5 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル] - 4 - メチルベンズアミド;

N - (3 - アミノプロピル) - N - [(1R) - 1 - (1 - ベンジル - 5 - クロロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル] - 4 - メチルベンズアミド;

N - (3 - アミノプロピル) - N - {(1R) - 1 - [1 - (4 - クロロベンジル) - 6 - フルオロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル] - 2 - メチルプロピル} - 4 - メチルベンズアミド;

40

N - (3 - アミノプロピル) - N - [(1R) - 1 - (1 - ベンジル - 5 - クロロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル)プロピル] - 4 - メチルベンズアミド;

N - (3 - アミノプロピル) - N - [(1R) - 1 - (1 - ベンジル - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル] - 4 - プロモベンズアミド;

N - (3 - アミノプロピル) - N - [(1R) - 1 - (1 - ベンジル - 5 - プロモ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル] - 4 - メチルベンズアミド;

N - (3 - アミノプロピル) - N - [(1R) - 1 - (1 - ベンジル - 5 - プロモ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル)プロピル]ベンズアミド;

50

N - (3 - アミノプロピル) - N - [(1 R) - 1 - (1 - ベンジル - 5 - プロモ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) プロピル] - 4 - メチルベンズアミド ;

N - (3 - アミノプロピル) - N - { (1 R) - 1 - [1 - (3 - ヒドロキシベンジル) - 5 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル] - 2 - メチルプロピル } - 4 - メチルベンズアミド ;

N - (3 - アミノプロピル) - N - { (1 R) - 1 - [1 - (3 - フルオロベンジル) - 5 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル] - 2 - メチルプロピル } - 4 - メチルベンズアミド ;

N - (3 - アミノプロピル) - N - [(1 R) - 1 - (1 - ベンジル - 5 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル] - 4 - メチルベンズアミド ;

N - (3 - アミノプロピル) - N - { (1 R) - 1 - [5 - エチル - 1 - (3 - ヒドロキシベンジル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル] - 2 - メチルプロピル } - 4 - メチルベンズアミド ;

N - (3 - アミノプロピル) - N - { (1 R) - 1 - [5 - エチル - 1 - (3 - フルオロベンジル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル] - 2 - メチルプロピル } - 4 - メチルベンズアミド ;

N - 1 - [(1 R) - 1 - (1 - ベンジル - 5 - プロモ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル] - N - 1 - (4 - メチルベンジル) - アラニンアミド ;

N - (3 - アミノプロピル) - N - [(1 R) - 1 - (1 - ベンジル - 5 - ビニル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル] - 4 - メチルベンズアミド ;

N - (3 - アミノプロピル) - N - [(1 R) - 1 - (1 - ベンジル - 5 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル] - 4 - メチルベンズアミド ;

N - (3 - アミノプロピル) - N - [(1 R) - 1 - (1 - ベンジル - 5 - フェニル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル] - 4 - メチルベンズアミド ;

2 - (- アラニルアミノ) - N - [(1 R) - 1 - (1 - ベンジル - 5 - プロモ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル] - 4 - メチルベンズアミド ;

(3 R , 5 R) - 5 - [1 - (3 - ヒドロキシベンジル) - 5 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル] - 1 - (4 - メチルベンゾイル) ピロリジン - 3 - オール ;

N - (3 - アミノプロピル) - N - [(1 R) - 1 - (1 - ベンジル - 5 - エチニル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル] - 4 - メチルベンズアミド ;

2 - (2 - アミノエチル) - 3 - [(1 R) - 1 - (1 - ベンジル - 5 - プロモ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル] - 7 - メチルキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

N - (3 - アミノプロピル) - 3 - フルオロ - N - { (1 R) - 1 - [1 - (3 - フルオロベンジル) - 5 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル] - 2 - メチルプロピル } - 4 - メチルベンズアミド ;

N - (3 - アミノプロピル) - N - { (1 R) - 1 - [1 - (3 - フルオロベンジル) - 5 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル] - 2 - メチルプロピル } ベンズアミド ;

N - (3 - アミノプロピル) - 2 , 4 - ジフルオロ - N - { (1 R) - 1 - [1 - (3 - フルオロベンジル) - 5 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル] - 2 - メチルプロピル } ベンズアミド ;

N - (3 - アミノプロピル) - N - { (1 R) - 1 - [1 - (3 - フルオロベンジル)

10

20

30

40

50

- 5 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル] - 2 - メチルプロピル } - 3 , 4
- ジメチルベンズアミド ;
- N - ((1 R) - 1 - { 1 - [3 - (アセチルアミノ) ベンジル] - 5 - プロモ - 1 H
- ベンゾイミダゾール - 2 - イル } - 2 - メチルプロピル) - N - (3 - アミノプロピル
-) - 4 - メチルベンズアミド ;
- N - (3 - アミノプロピル) - 2 , 6 - ジフルオロ - N - { (1 R) - 1 - [1 - (3
- フルオロベンジル) - 5 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル] - 2 - メチル
- プロピル } ベンズアミド ;
- N - (3 - アミノプロピル) - 2 - フルオロ - N - { (1 R) - 1 - [1 - (3 - フル
- フルオロベンジル) - 5 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル] - 2 - メチルプロ
- ピル } ベンズアミド ;
- N - (3 - アミノプロピル) - N - { (1 R) - 1 - [5 - プロモ - 1 - (3 - クロロ
- ベンジル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル] - 2 - メチルプロピル } ベンズアミ
- ド ;
- N - (3 - アミノプロピル) - N - { (1 R) - 1 - [1 - (3 - フルオロベンジル)
- 5 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル] - 2 - メチルプロピル } - 4 - ニ
- トロベンズアミド ;
- N - (3 - アミノプロピル) - N - { (1 R) - 1 - [1 - (3 - フルオロベンジル)
- 5 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル] - 2 - メチルプロピル } ニコチン
- アミド ;
- N - (3 - アミノプロピル) - N - { (1 R) - 1 - [1 - (3 - フルオロベンジル)
- 5 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル] - 2 - メチルプロピル } イソニコ
- チンアミド ;
- N - (3 - アミノプロピル) - N - { (1 R) - 1 - [1 - (3 - フルオロベンジル)
- 5 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル] - 2 - メチルプロピル } - 2 - ナ
- フトアミド ;
- N - (3 - アミノプロピル) - N - { (1 R) - 1 - [1 - (3 - フルオロベンジル)
- 5 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル] - 2 , 2 - ジメチルプロピル } ベ
- ンズアミド ;
- N - (3 - アミノプロピル) - N - { (1 R) - 1 - [1 - (3 - フルオロベンジル)
- 5 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル] - 2 - メチルプロピル } - 4 - ヒ
- ドロキシベンズアミド ;
- N - [3 - (ベンジルアミノ) プロピル] - N - [(1 R) - 1 - (1 - ベンジル - 5
- クロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル] - 4 - メチル
- ベンズアミド ;
- N - [(1 R) - 1 - (1 - ベンジル - 5 - クロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 -
- イル) - 2 - メチルプロピル] - N - { 3 - [(シクロヘキシルメチル) アミノ] プロピ
- ル } - 4 - メチルベンズアミド ;
- N - (3 - アミノプロピル) - N - [(1 R) - 1 - (1 - ベンジル - 1 H - ベンゾイ
- ミダゾール - 2 - イル) - 2 , 2 - ジメチルプロピル] ベンズアミド ;
- N - [(1 R) - 1 - (1 - ベンジル - 5 - クロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 -
- イル) - 2 - メチルプロピル] - N - [3 - (イソプロピルアミノ) プロピル] - 4 - メ
- チルベンズアミド ;
- N - [(1 R) - 1 - (1 - ベンジル - 5 - クロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 -
- イル) - 2 - メチルプロピル] - N - [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] - 4 - メチル
- ベンズアミド ;
- N - [(1 R) - 1 - (1 - ベンジル - 5 - クロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 -
- イル) - 2 - メチルプロピル] - N - [3 - (シクロブチルアミノ) プロピル] - 4 - メ
- チルベンズアミド ;
- N - (3 - アミノプロピル) - N - { (1 R) - 1 - [5 - プロモ - 1 - (3 , 5 - ジ

フルオロベンジル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル] - 2 - メチルプロピル} ベンズアミド;

N - (3 - アミノプロピル) - N - [1 - (1 - ベンジル - 5 - クロロ - 1 H - インドール - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル] ベンズアミド;

N - (3 - アミノプロピル) - N - [1 - (1 - ベンジル - 5 - クロロ - 1 H - インドール - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル] - 4 - メチルベンズアミド;

N - (3 - アミノプロピル) - N - { 1 - [5 - クロロ - 1 - (フェニルスルホニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 2 - メチルプロピル} - 4 - メチルベンズアミド;

N - { 3 - [(アミノカルボニル) (シアノ) アミノ] プロピル} - N - [(1 R) - 1 - (1 - ベンジル - 5 - クロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル] - 4 - メチルベンズアミド;

N - { 3 - [(アミノカルボニル) アミノ] プロピル} - N - [(1 R) - 1 - (1 - ベンジル - 5 - クロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル] - 4 - メチルベンズアミド;

N - { (1 R) - 1 - [1 - (3 - フルオロベンジル) - 5 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル] - 2 - メチルプロピル} - N - (1 H - イミダゾール - 4 - イルメチル) ベンズアミド;

からなる群から選択される化合物およびその薬学的に許容可能な塩、エステル、およびプロドラッグ。

【請求項 28】

治療上有効な量の請求項 1 の化合物および薬学的に許容可能な担体を含む、薬学組成物。

【請求項 29】

さらに、癌の処置のための少なくとも一つの追加の薬剤を含む、請求項 28 に記載の組成物。

【請求項 30】

前記癌の処置のための少なくとも一つの追加の薬剤が、イリノテカン (irinotecan)、トポテカン、ゲムシタビン (gemcitabine)、イマチニブ (imatinib)、トラスツズマブ (trastuzumab)、5 - フルオロウラシル、ロイコボリン、カルボプラチン、シスプラチン、ドセタキセル (docetaxel)、パクリタキセル、テザシタビン (tezacitabine)、シクロホスファミド、ピンカアルカロイド類、アントラサイクリン類、リツキシマブ、およびトラスツズマブ (trastuzumab) からなる群から選択される、請求項 29 に記載の組成物。

【請求項 31】

少なくとも部分的に、KSP によって哺乳類被験体に媒介される、障害を処置する方法であって、このような処置を必要とする哺乳類被験体に、治療上有効な量の請求項 28 の組成物を投与する工程を含む、方法。

【請求項 32】

前記障害が細胞増殖疾患 (cellular proliferative disease) である、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 33】

前記細胞増殖疾患が癌である、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 34】

前記癌が、肺および気管支; 前立腺; 乳房; 脾臓; 結腸および直腸; 甲状腺; 胃; 肝臓および肝臓内胆管; 腎臓および腎盤; 膀胱; 子宮体; 子宮頸部; 卵巣; 多発性骨髄腫; 食道; 急性骨髄芽球性白血病; 慢性骨髄芽球性白血病; リンパ性白血病; 骨髄性白血病; 脳; 口腔および咽頭; 喉頭; 小腸; 非ホジキンリンパ腫; 黒色腫; および結腸絨毛腺腫からなる群から選択される、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 35】

さらに、哺乳類被験体に、癌の処置のための一つの追加の薬剤を投与する工程を含む、請求項 34 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 36】

前記癌の処置のための追加の薬剤が、イリノテカン (irinotecan)、トポテカン、ゲムシタビン (gemcitabine)、イマチニブ (imatinib)、トラスツズマブ (trastuzumab)、5-フルオロウラシル、ロイコボリン、カルボプラチン、シスプラチン、ドセタキセル (docetaxel)、パクリタキセル、テザシタビン (tezacitabine)、シクロホスファミド、ピンカルカロイド類、アントラサイクリン類、リツキシマブ、およびトラスツズマブ (trastuzumab) からなる群から選択される、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 37】

哺乳類被験体において KSP キネシンを抑制するための方法であって、該方法は、該被験体に KSP を抑制するのに有効な量の請求項 1 に記載の化合物を投与する工程を含む、方法。

10

【請求項 38】

癌の処置のための医薬の製造における、請求項 28 に記載の組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

この出願は米国特許法 (35 U.S.C.) 第 119 (e) の下での 2004 年 10 月 19 日に提出された米国仮出願番号 60/620,385 号 (これは、本明細書によってその全体を参考として援用する) に関する特典を請求する。

20

【背景技術】

【0002】

(背景技術)

(発明の分野)

本発明は、置換インドールおよびベンゾイミダゾール化合物、ならびにこれらの薬学的に許容可能な塩、エステル、異性体、異性体の混合物、誘導体、およびプロドラッグ、薬学的に許容可能な担体と一緒にこれら化合物の組成物、およびこれらの化合物の使用に関する。

【0003】

(現況技術)

30

キネシンは、微小管に結合し、機械的力を発生するのにアデノシン三リン酸を使用する運動性タンパク質である。キネシンは、約 350 のアミノ酸残基を有する運動性ドメインによって特徴づけられる。数個のキネシン運動性ドメインの結晶構造が、分析されている。

【0004】

現在、約 100 のキネシン関連タンパク質 (KRP) が同定されている。キネシンは、オルガネラおよび小胞の輸送、および小胞体の維持を包含する種々の細胞生物学的過程に関与する。数種の KRP は紡錘体の微小管とまたは染色体と直接に相互作用し、そして細胞周期の有糸分裂ステージの間で中枢の役割を果たすようである。これらの有糸分裂 KRP は、癌治療剤の開発のために特に重要性を有する。

40

【0005】

キネシン紡錘タンパク質 (Kinesin spindle protein (KSP)) (Eg5、HsEg5、KNSL1、または KIF11 としても知られる) は、数種のキネシン様運動性タンパク質の一つであり、紡錘体に局在化し、そして二極性の紡錘体の形成および / または機能のために必要であることが知られる。

【0006】

1995 年に、KSP の C 末端に向けられた抗体を使用して KSP を枯渇することが、HeLa 細胞を、単星微小管配列の有糸分裂中に、止めることが示された (非特許文献 1)。bimC および cut7 遺伝子 (これらは、KSP の相同物であると考えられている) の突然変異は、Aspergillus nidulans (非特許文献 2) および S

50

chizosaccharomyces pombe (非特許文献3)において中心体の分離の失敗を引き起こす。ATRA(全てトランスのレチノイン酸)(これはタンパク質レベルでのKSPの発現を減少させる)か、またはアンチセンスオリゴヌクレオチドを使用したKSPの枯渇によるかどちらかの細胞の処理によって、DAN-G膀胱癌細胞において著しい成長阻害が起こることが明らかにされて、KSPがATRAの抗増殖作用に関与し得たことが示された(非特許文献4)。興味を引くことに、*Xenopus laevis* Aurora関連タンパク質キナーゼpEg2が、XlEg5と結合しそしてリン酸化することが示された(非特許文献5)。Aurora関連キナーゼの潜在的基質は、癌薬剤の開発のために、特に重要である。例えば、結腸癌の患者においては、Aurora1および2キナーゼは、タンパク質およびRNAレベルで過剰発現されており、そしてその遺伝子は増幅されている。

10

【0007】

KSPの最初の細胞透過性小分子阻害剤である「モノストロール(*monastrol*)」は、タキサンおよびビンカルカロイドなどの従来の化学療法剤がするようには微小管の重合に影響せずに、単極紡錘体の細胞を止めることが示された(非特許文献6)。モノストロールは、表現型に基づいた検査で阻害剤として同定され、そしてこの化合物は、抗がん剤の開発のためのいとぐちとして役に立つことが示唆された。阻害は、アデノシン三リン酸に関して競合的ではなく、そして急速に可逆反応が起こることが決定された(非特許文献7; 非特許文献8)。

20

【非特許文献1】Blangy et al., *Cell* (1995) 83: 1159 - 1169

【非特許文献2】Enos, A. P., and N. R. Morris, *Cell* (1990) 60: 1019 - 1027

【非特許文献3】Hagan, I., and M. Yanagida, *Nature* (1990) 347: 563 - 566

【非特許文献4】Kaiser, A., et al., *J. Biol. Chem.* (1999) 274, p. 18925 - 18931

【非特許文献5】Giet, R., et al., *J. Biol. Chem.* (1999) 274: 15005 - 15013

【非特許文献6】Mayer, T. U., et al., *Science* (1999) 286: 971 - 974

30

【非特許文献7】DeBonis, S., et al., *Biochemistry* (2003) 42: 338 - 349

【非特許文献8】Kapoor, T. M., et al., *J. Cell Biol* (2000) 750: 975 - 988

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

改善された化学療法剤の重要性に照らして、KSPおよびKSP関連タンパク質の有効なインビボ阻害剤である、KSP阻害剤が必要とされる。

40

【課題を解決するための手段】

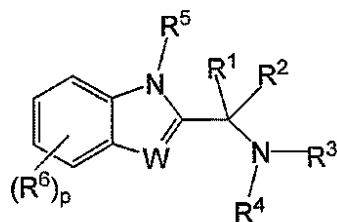
【0009】

(発明の概要)

本発明は、KSPの活性を調整する、式I:

【0010】

【化 7】



I

10

式中

W は、 $=CH-$ または $=N-$ であり；

R^1 は、随意にヒドロキシまたはハロで置換された、アミノアシル、アシルアミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アリーールおよびアルキルからなる群から選択され；

R^2 は、水素、随意に置換されたアルキルおよびアリーールからなる群から選択され；

R^3 は、 $-X-A$ であり、式中 A はアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、複素環式およびシクロアルキル（これらの全ては、アルキル、置換アルキル、アシルアミノ、複素環式、置換複素環式、ヘテロシクリルオキシ（heterocycl oxy）、置換ヘテロシクリルオキシ、アシル、カルボキシル、カルボキシルエステル、オキソ（置換アリーールまたは置換ヘテロアリーール上の置換基となる場合を除く）、ハロ、ヒドロキシ、およびニトロからなる群から独立に選択される、1～4 個の置換基で、随意に置換され得る）からなる群から選択され；

20

X は、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $S(O)_2-$ 、および $-S(O)_2NR-$ （式中 R は水素またはアルキルである）からなる群から選択され、そして X が $-C(O)-$ の場合、A はさらに、アミノ、置換アミノ、アルコキシおよび置換アルコキシからなる群から選択され；

R^4 は、水素、ヒドロキシ、アシル、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリーール、置換アリーール、ヘテロアリーール、置換ヘテロアリーール、複素環式、および置換複素環式からなる群から選択され；

30

または、 R^1 および R^4 は、 R^1 に結合した炭素原子および R^4 に結合した窒素原子と一緒にあって、複素環式、置換複素環式、ヘテロアリーールおよび置換ヘテロアリーールからなる群から選択される基を形成し；

または、 R^1 および R^4 が、 R^1 に結合した炭素原子および R^4 に結合した窒素原子と一緒にあって、複素環式、置換複素環式、ヘテロアリーールおよび置換ヘテロアリーールからなる群から選択される基を形成しない場合、その時は、 R^3 および R^4 は、これらに結合する窒素原子と一緒にあって、複素環式、置換複素環式、ヘテロアリーールおよび置換ヘテロアリーールからなる群から選択される基を形成し；

R^5 は、 $-L-A^1$ であり、式中 L は、 $-S(O)_r-$ （式中 r は 1 または 2 である）および $C_1 \sim C_2$ 直鎖アルキレン（随意にヒドロキシ、ハロおよびアシルアミノで置換される）からなる群から選択され；

40

A^1 は、アリーール、置換アリーール、ヘテロアリーール、置換ヘテロアリーール、複素環式、置換複素環式、シクロアルキル、および置換シクロアルキルからなる群から選択され；

各 R^6 は、アシル、アシルアミノ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アリーール、置換アリーール、アリーールオキシ、置換アリーールオキシ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロ、ヘテロアリーール、置換ヘテロアリーール、ヘテロアリーールオキシ、置換ヘテロアリーールオキシ、複素環式、置換複素環式、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヒ

50

ドロキシ、ニトロ、チオール、アルキルチオ、置換アルキルチオ、アリールチオ、置換アリールチオ、ヘテロアリールチオ、および置換ヘテロアリールチオからなる群から独立に選択され；

p は、0、1、2 または 3 に等しく；

但し、W が = N - でそして A¹ が置換フェニルである場合、該置換フェニルは、オルト位に式 - Q - N R⁷ R⁸ (式中、Q は結合、C₁ ~ C₃ アルキル、C₂ ~ C₃ アルケニル、C₂ ~ C₃ アルキニルであり、ならびに R⁷ および R⁸ は独立に、随意に、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、シアノ、ニトロ、C₁ ~ C₈ アルキル、C₁ ~ C₈ シクロアルキル、ハロ C₁ ~ C₈ アルキル、C₁ ~ C₈ アルコキシ、ハロ C₁ ~ C₈ アルコキシからなる群から選択される 1 個から 3 個の置換基で置換された、C₁ ~ C₈ アルキルまたは C₁ ~ C₈ シクロアルキルであり、または R⁷ および R⁸ は、これらが結合する窒素原子と共同で、随意に置換された 3 ~ 7 員複素環式または随意に置換された 3 ~ 7 員ヘテロアリールを形成する) の置換基は含まないという条件がある；

によって表されるインドールおよびベンゾイミダゾール化合物、またはこれらの薬学的に許容可能な塩、エステルおよびプロドラッグに関する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

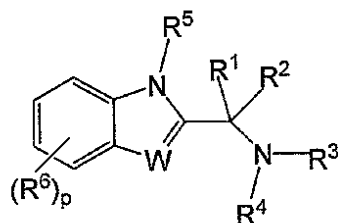
(発明の詳細な説明)

(A：本発明の化合物)

上述したように、本発明の化合物は式 I：

【0012】

【化 8】



I

式中

W は、= CH - または = N - であり；

R¹ は、随意にヒドロキシまたはハロで置換された、アミノアシル、アシルアミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アリールおよびアルキルからなる群から選択され；

R² は、水素、随意に置換されたアルキルおよびアリールからなる群から選択され；

R³ は、- X - A であり、式中 A はアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環式およびシクロアルキル (これらの全ては、アルキル、置換アルキル、アシルアミノ、複素環式、置換複素環式、ヘテロシクリルオキシ (heterocycl oxy)、置換ヘテロシクリルオキシ、アシル、カルボキシル、カルボキシルエステル、オキソ (置換アリールまたは置換ヘテロアリール上の置換基となる場合を除く)、ハロ、ヒドロキシ、およびニトロからなる群から独立に選択される、1 ~ 4 個の置換基で、随意に置換され得る) からなる群から選択され；

X は、- C (O) -、- C (S) -、- S (O) -、S (O)₂ -、および - S (O)₂ NR - (式中 R は水素またはアルキルである) からなる群から選択され、そして X が - C (O) - の場合、A はさらに、アミノ、置換アミノ、アルコキシおよび置換アルコキシからなる群から選択され；

R⁴ は、水素、ヒドロキシ、アシル、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素

環式、および置換複素環式からなる群から選択され；

または、 R^1 および R^4 は、 R^1 に結合した炭素原子および R^4 に結合した窒素原子と一緒にあって、複素環式、置換複素環式、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択される基を形成し；

または、 R^1 および R^4 が、 R^1 に結合した炭素原子および R^4 に結合した窒素原子と一緒にあって、複素環式、置換複素環式、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択される基を形成しない場合、その時は、 R^3 および R^4 は、これらに結合する窒素原子と一緒にあって、複素環式、置換複素環式、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択される基を形成し；

R^5 は、 $-L-A^1$ であり、式中 L は、 $-S(O)_r-$ （式中 r は 1 または 2 である）および $C_1 \sim C_2$ 直鎖アルキレン（随意にヒドロキシ、ハロおよびアシルアミノで置換される）からなる群から選択され；

A^1 は、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、置換複素環式、シクロアルキルおよび置換シクロアルキルからなる群から選択され；

各 R^6 は、アシル、アシルアミノ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、複素環式、置換複素環式、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヒドロキシ、ニトロ、チオール、アルキルチオ、置換アルキルチオ、アリールチオ、置換アリールチオ、ヘテロアリールチオ、および置換ヘテロアリールチオからなる群から独立に選択され；

p は、0、1、2 または 3 に等しく；

但し、 W が $=N-$ でそして A^1 が置換フェニルである場合、該置換フェニルは、オルト位に式 $-Q-NR^7R^8$ （式中、 Q は結合、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_2 \sim C_3$ アルケニル、 C_2 から C_3 アルキニルであり、ならびに R^7 および R^8 は独立に、随意に、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、シアノ、ニトロ、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ シクロアルキル、ハロ $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、ハロ $C_1 \sim C_8$ アルコキシからなる群から選択される 1 個から 3 個の置換基で置換された、 $C_1 \sim C_8$ アルキルまたは $C_1 \sim C_8$ シクロアルキルであり、または R^7 および R^8 は、これらが結合する窒素原子と共同で、随意に置換された 3～7 員複素環式または随意に置換された 3～7 員ヘテロアリールを形成する）の置換基は含まないという条件がある；

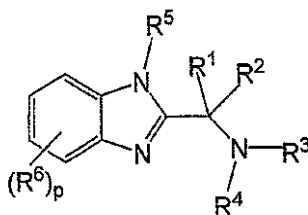
のもの、またはこれらの薬学的に許容可能な塩、エステルおよびプロドラッグを含む。

【0013】

一つの実施形態では、本発明は式 I A：

【0014】

【化 9】



IA

（式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および p は、上で定義した通りである）

10

20

30

40

50

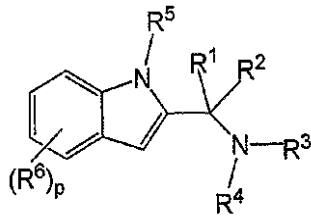
のベンゾイミダゾール化合物に関する。

【 0 0 1 5 】

別の実施形態では、本発明は式 I B :

【 0 0 1 6 】

【 化 1 0 】



IB

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および p は、上で定義した通りである)

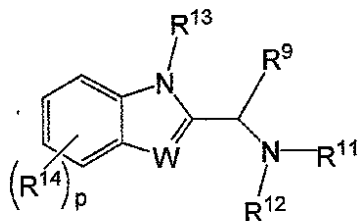
のインドール化合物に関する。

【 0 0 1 7 】

さらに別の実施形態では、本発明は式 I C :

【 0 0 1 8 】

【 化 1 1 】



IC

式中、

W は、 $=CH-$ または $=N-$ であり ;

p は、0、1、2 または 3 に等しく ;

R^9 は、アルキルまたは置換アルキルであり ;

R^{11} は、 $-X^1-A^2$ であり、式中 X^1 は $-C(O)-$ であり、そして A^2 は、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールからなる群から選択され ;

R^{12} は、水素、 $-$ アルキレン $-$ アミノ、 $-$ アルキレン $-$ 置換アミノ、 $-$ アルキレン $-$ アリール、 $-$ アルキレン $-$ 置換アリール、 $-$ アルキレン $-$ ヘテロアリール、および $-$ アルキレン $-$ 置換ヘテロアリールからなる群から選択され ;

または、 R^9 および R^{12} は、 R^9 に結合した炭素原子および R^{12} に結合した窒素原子と一緒にあって、複素環式、置換複素環式、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択される基を形成し ;

または、 R^9 および R^{12} が、 R^9 に結合した炭素原子および R^{12} に結合した窒素原子と一緒にあって、複素環式、置換複素環式、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択される基を形成しない場合、 R^{11} および R^{12} は、これらに結合する窒素原子と一緒にあって、複素環式、置換複素環式、ヘテロアリールおよび置換ヘテロ

10

20

30

40

50

アリールからなる群から選択される基を形成し；

R^{1-3} は、 $-L^1-A^3$ であり、式中 L^1 は、 $-S(O)_r-$ (式中 r は 1 または 2 である) または $C_1 \sim C_2$ 直鎖アルキレンであり、そして A^3 は、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

各 R^{1-4} は、ハロ、 $C_2 \sim C_3$ アルキニル、 $C_2 \sim C_3$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、およびフェニルからなる群から独立に選択され；

但し、 W が $=N-$ でそして A^1 が置換フェニルである場合、該置換フェニルは、オルト位に式 $-Q-NR^7R^8$ (式中、 Q は結合、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_2 \sim C_3$ アルケニル、 $C_2 \sim C_3$ アルキニルであり、ならびに R^7 および R^8 は独立に、随意に、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、シアノ、ニトロ、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ シクロアルキル、ハロ $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、ハロ $C_1 \sim C_8$ アルコキシからなる群から選択される 1 個から 3 個の置換基で置換された、 $C_1 \sim C_8$ アルキルまたは $C_1 \sim C_8$ シクロアルキルであり、または R^7 および R^8 は、これらが結合する窒素原子と共同で、随意に置換された 3 ~ 7 員複素環式または随意に置換された 3 ~ 7 員ヘテロアリールを形成する) の置換基は含まないという条件がある；

の化合物、またはこれらの薬学的に許容可能な塩、エステルまたはプロドラッグに関する。

【0019】

式 I、IA、IB および / または IC において、以下の、単独か、または他の実施形態と組み合わせてかのどちらかの実施形態は、以下を含む。

【0020】

(1. $R^1(R^9)$)

本発明のいくつかの実施形態では、 R^1 はアルキルまたはアリールであり、または R^1 はエチル、イソプロピル、*t*-ブチル、またはフェニルであり、そして好ましくは、対応する L-アミノ酸から由来する。

【0021】

(2. R^2)

いくつかの実施形態では、 R^2 は水素またはメチルである。いくつかの実施形態では、 R^2 はアルキルである。

【0022】

(3. $R^3(R^{11})$)

いくつかの実施形態では、 X は $-C(O)-$ であり、そして A は、随意にハロ、アルキル、アシルアミノ、ニトロ、またはヒドロキシで置換された、アリールまたはヘテロアリールである。

【0023】

他の実施形態では、 R^3 は、(2-クロロ-6-メチルピリジン-4-イル)カルボニル；(5-メチルイミダゾル-4-イル)カルボニル；(ジメチルアミノ)メチルカルボニル；(ナフト-2-イル)カルボニル；(ピリジン-3-イル)カルボニル；(ピリジン-4-イル)カルボニル；1,5-ジメチルピラゾル-3-イルカルボニル；1-メチル-5-トリフルオロメチルピラゾル-4-イルカルボニル；1-メチル-5-クロロピラゾル-4-イルカルボニル；2-(2-アミノエチルアミド)-4-メチルベンゾイル；2,4-ジフルオロベンゾイル；2,4-ジメチルチアゾル-5-イルカルボニル；2,6-ジフルオロベンゾイル；2-アミノエチルカルボニル；2-アミノチアゾル-4-イルカルボニル；2-クロロベンゾイル；2-クロロピリジン-5-イルカルボニル；2-フルオロベンゾイル；2-メトキシベンゾイル；2-メチルピリジン-5-イルカルボニル；3,4-ジクロロベンゾイル；3,4-ジメチルベンゾイル；3-クロロベンゾイル；3-フルオロ-4-メチルベンゾイル；3-ヒドロキシピリジン-4-イルカルボニル；4-アミノピリジン-3-イルカルボニル；4-プロモベンゾイル；4-クロロベンゾイル；4-クロロピリジン-3-イルカルボニル；4-ジメチルアミノベンゾイル；4-ヒドロキシベンゾイル；4-ヒドロキシピリジン-3-イルカルボニル；4-メトキシ

10

20

30

40

50

ベンゾイル； 4 - メチル - 2 - (アミノエチルカルボニルアミノ) ベンゾイル； 4 - メチルベンゾイル； 4 - メチルイソオキサゾル - 3 - イルカルボニル； 4 - メチルピリジン - 3 - イルカルボニル； 4 - モルホリノ - N - イルピリジン - 3 - イルカルボニル； 4 - ニトロベンゾイル； 4 - t - ブチルベンゾイル； 4 - トリフルオロメチルベンゾイル； 4 - トリフルオロメチルピリジン - 3 - イルカルボニル； 5 - クロロピリジン - 3 - イルカルボニル； 5 - メチルピラゾル - 3 - イルカルボニル； 6 - クロロピリジン - 3 - イルカルボニル； ベンゾイル； シクロヘキシルカルボニル； フラン - 3 - イルカルボニル； イソオキサゾル - 3 - イルカルボニル、フェニルスルホニル； ピペリジン - 4 - イルカルボニル； ピラジン - 2 - イルカルボニル； ピリダジン - 3 - イルカルボニル； ピリダジン - 4 - イルカルボニル； テトラヒドロフラン - 2 - イルカルボニル； テトラヒドロフラン - 3 - イルカルボニル； およびチアゾル - 4 - イルカルボニルからなる群から選択される。

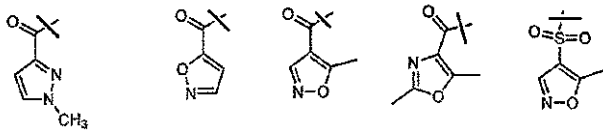
10

【 0 0 2 4 】

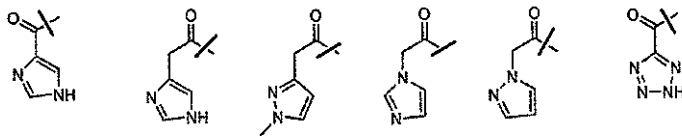
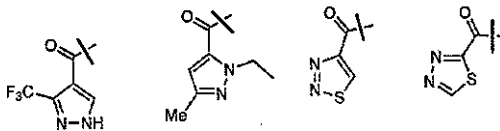
R³ の追加の実施形態は、以下の部分を含む：

【 0 0 2 5 】

【 化 1 2 - 1 】



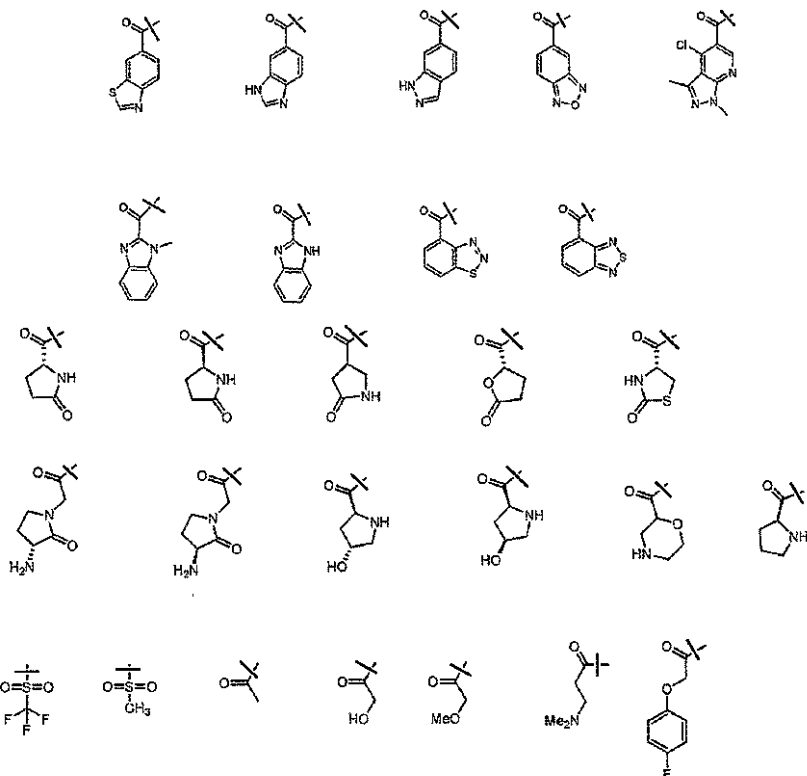
20



【 0 0 2 6 】

30

【化 1 2 - 2】



10

20

式中、 X は、結合点を示す。

【0027】

特に好ましい実施形態は、2 - アミノエチルカルボニル；4 - メチル - 2 - (アミノエチルカルボニルアミノ) ベンゾイル；(ナフト - 2 - イル) カルボニル；(ピリジン - 3 - イル) カルボニル；(ピリジン - 4 - イル) カルボニル；2 - (2 - アミノエチルアミド) - 4 - メチルベンゾイル；2, 4 - ジフルオロベンゾイル；2, 6 - ジフルオロベンゾイル；2 - フルオロベンゾイル；3, 4 - ジメチルベンゾイル；3 - フルオロ - 4 - メチルベンゾイル；4 - ブロモベンゾイル；4 - クロロベンゾイル；4 - ヒドロキシベンゾイル；4 - メチルベンゾイル；4 - ニトロベンゾイル；およびベンゾイルからなる群から選択される $\text{X} - \text{A}$ を含む。

30

【0028】

(4. R^1 および R^4 (R^9 および R^{12}))

R^1 および R^4 は、 R^1 に結合した炭素原子および R^4 に結合した窒素原子と一緒になって複素環式基または置換複素環式基を形成し、そして一つの実施形態ではこの基は 3 - ヒドロキシ - ピロリジニルである。

【0029】

(5. R^3 および R^4 (R^{11} および R^{12}))

R^1 および R^4 が上述のようには環化しない場合の実施形態では、 R^3 および R^4 は、それらに結合する窒素原子と一緒になって、置換複素環式基を形成するよう結びつき得る。一つの実施形態では、この基は、2 - アミノエチル - 5 - メチル - 8 - オキソ - 7H - キナゾリン - 1 - イルである。

40

【0030】

(6. R^4 (R^{11}))

一つの実施形態では、 R^4 は、水素、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択される。

【0031】

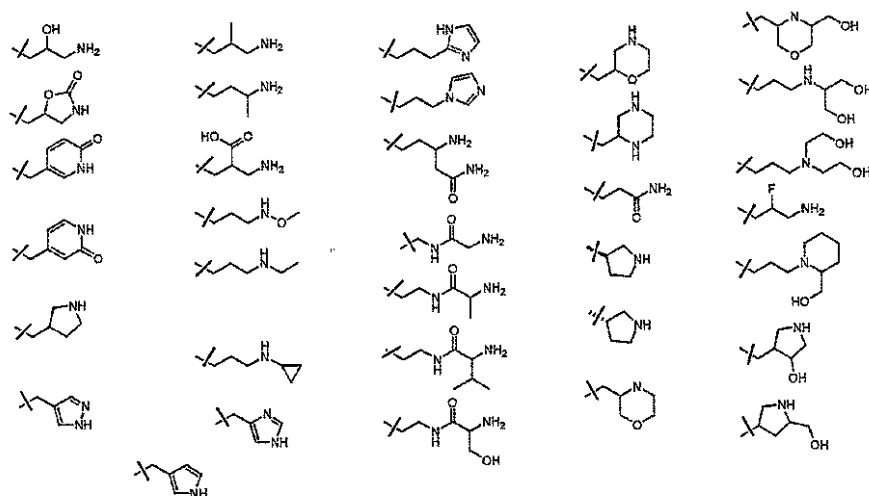
他の実施形態では、 R^4 は、水素；(アミノメチルカルボニル) アミノエチル；2, 2

50

- ジメチル - 3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロピル ; 2 , 2 - ジメチル - 3 - ジメチルアミノプロピル ; 2 - アミノエチル ; 2 - ヒドロキシエチル - 3 - アミノプロピル ; 2 - ヒドロキシピリジン - 4 - イルメチル ; 2 - ヒドロキシピリジン - 5 - イルメチル ; 3 - (1 - シアノウレア) プロピル ; 3 - (ベンジルアミノ) プロピル ; 3 - (シクロブチルアミノ) プロピル ; 3 - (シクロヘキシルメチルアミノ) プロピル ; 3 - (ジエチルアミノ) プロピル ; 3 - (イソプロピルアミノ) プロピル ; 3 - (フェニルカルボニルオキシ) プロピル ; 3 - [(3 - トリフルオロメチルピリジン - 6 - イル) アミノ] プロピル ; 3 - [(5 - ピリジン - 3 - イルオキシインダゾル - 3 - イル) メチルアミノ] プロピル ; 3 - [(6 - フルオロインダゾル - 3 - イル) メチルアミノ] プロピル ; 3 - [(アミノメチル - カルボニル) アミノ] プロピル ; 3 - [5 - シアノピリジン - 2 - イル] プロピル ; 3 - { [5 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) インダゾル - 3 - イル] メチルアミノ } プロピル ; 3 - アミノ - 3 - (アミノカルボニル - メチル) プロピル ; 3 - アミノプロピル ; 3 - ヒドロキシプロピル ; 3 - メチルスルホニルアミノプロピル ; 3 - ウレアプロピル ; 4 - メチルベンジル ; 5 - メトキシインダゾル - 3 - イルメチル ; ベンジル ; ピペリジン - 3 - イルメチル ; ピペリジン - 4 - イル ; ピロリジン - 2 - イルメチル ;

【 0 0 3 2 】

【 化 1 3 】



式中、 は結合点を示す、
からなる群から選択される。

【 0 0 3 3 】

より好ましくは、 R^4 は、水素 ; 3 - (1 - シアノウレア) プロピル ; 3 - (ベンジルアミノ) プロピル ; 3 - (シクロブチルアミノ) プロピル ; 3 - (シクロヘキシルメチルアミノ) プロピル ; 3 - (ジエチルアミノ) プロピル ; 3 - (イソプロピルアミノ) プロピル ; 3 - アミノプロピル ; 3 - ウレアプロピル ; 4 - メチルベンジル ; およびイミダゾール 4 - イルメチルからなる群から選択される。

【 0 0 3 4 】

(7 . R^5 (R^{13}))

本発明の一つの実施形態においては、 L は - SO_2 - または - CH_2 - であり、そして A^1 は随意に置換されたアリールである。他の実施形態では、 R^5 は、2 , 4 - ジフルオロベンジル ; 2 - メチルベンジル ; 3 - (メチルアミド) ベンジル ; 3 , 5 - ジフルオロベンジル ; 3 - クロロベンジル ; 3 - フルオロベンジル ; 3 - ヒドロキシベンジル ; 3 - メチルベンジル ; 4 - クロロベンジル ; 4 - メチルベンジル ; ベンジル ; およびチアゾール - 4 - イルメチルからなる群から選択される。

【 0 0 3 5 】

特に好ましい R^5 基は、3 - (メチルアミド) ベンジル ; 3 , 5 - ジフルオロベンジル

； 3 - クロロベンジル； 3 - フルオロベンジル； 3 - ヒドロキシベンジル； 4 - クロロベンジル；およびベンジルからなる群から選択される。

【 0 0 3 6 】

(8 . R^6)

p が 0 でない場合、 R^6 は、プロパルギル；プロモ： - CF_3 ；クロロ；エチル；エチニル；フルオロ；メトキシ；メチル；フェニル；およびビニルからなる群から選択される。

【 0 0 3 7 】

いくつかの実施形態では R^6 は、以下から選択される：プロモ；クロロ；エチル；メトキシ；メチル；プロパルギル；ビニル；フルオロ；およびフェニル。

10

【 0 0 3 8 】

(9 . R^{14})

いくつかの実施形態では、 R^{14} は、プロパルギル、プロモ、 - CF_3 、クロロ、エチル、エチニル、フルオロ、メトキシ、メチル、フェニル、またはビニルである。いくつかの実施形態では、 R^{14} は、プロモ、クロロ、エチル、メトキシ、メチル、プロパルギル、ビニル、フルオロ、またはフェニルである。

【 0 0 3 9 】

(10 . p)

いくつかの実施形態では、p は 0 または 1 である。

20

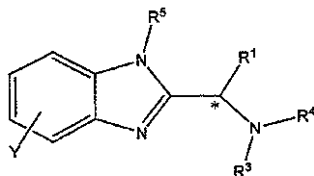
【 0 0 4 0 】

本発明の範囲内のインドールおよびベンゾイミダゾール化合物が、以下のように表 1 および 2 に示されているものによって、例示される。

【 0 0 4 1 】

【表 1 - 1】

表 1



化合物 No.	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
1	イソプロピル	4-クロロベンゾイル	3-アミノプロピル	ベンジル	H
2	イソプロピル	4-メチルベンゾイル	3-アミノプロピル	ベンジル	H
3	イソプロピル	4-メチルベンゾイル	3-アミノプロピル	ベンジル	5-メチル
4	イソプロピル	4-メチルベンゾイル	3-アミノプロピル	ベンジル	5-クロロ
5	イソプロピル	4-メチルベンゾイル	3-アミノプロピル	4-クロロベンジル	6-フルオロ
6	エチル	4-メチルベンゾイル	3-アミノプロピル	ベンジル	5-クロロ
7	イソプロピル	4-プロモベンゾイル	3-アミノプロピル	ベンジル	H
8	イソプロピル	4-メチルベンゾイル	3-アミノプロピル	ベンジル	5-プロモ
9	エチル	ベンゾイル	3-アミノプロピル	ベンジル	5-プロモ
10	エチル	4-メチルベンゾイル	3-アミノプロピル	ベンジル	5-プロモ
11	イソプロピル	4-メチルベンゾイル	3-アミノプロピル	3-ヒドロキシベンジル	5-メチル
12	イソプロピル	4-メチルベンゾイル	3-アミノプロピル	3-フルオロベンジル	5-メチル
13	イソプロピル	4-メチルベンゾイル	3-アミノプロピル	ベンジル	5-エチル
14	イソプロピル	4-メチルベンゾイル	3-アミノプロピル	3-ヒドロキシベンジル	5-エチル
15	イソプロピル	4-メチルベンゾイル	3-アミノプロピル	3-フルオロベンジル	5-エチル
16	イソプロピル	2-アミノエチルカルボニル	4-メチルベンジル	ベンジル	5-プロモ
17	イソプロピル	4-メチルベンゾイル	3-アミノプロピル	ベンジル	5-ビニル
18	イソプロピル	4-メチルベンゾイル	3-アミノプロピル	ベンジル	5-メトキシ
19	イソプロピル	4-メチルベンゾイル	3-アミノプロピル	ベンジル	フェニル
20	イソプロピル	4-メチル-2-(アミノエチルカルボニルアミノ)ベンゾイル	H	ベンジル	5-プロモ
21	R ¹ /R ⁴ =4-ヒドロキシピロリジン-2-イル	4-メチルベンゾイル	--	3-ヒドロキシベンジル	5-メチル
22	イソプロピル	4-メチルベンゾイル	3-アミノプロピル	ベンジル	5-プロパルギル
23	イソプロピル	R ³ /R ⁴ =2-アミノエチル-5-メチル-8-オキソ-7H-キナゾリン-1-イル	--	ベンジル	5-プロモ
24	イソプロピル	3-フルオロ-4-メチルベンゾイル	3-アミノプロピル	3-フルオロベンジル	5-メチル
25	イソプロピル	ベンゾイル	3-アミノプロピル	3-フルオロベンジル	5-メチル

シンボル(*)は、キラル中心を示す。別なふうに述べられない限り、このキラル中心は、(R)立体配置および(S)立体配置の両方ならびにこれらの混合物を、企図する。他のキラル中心もまた化合物中に存在し得、そして別なふうに述べられない限り、(R)立体配置および(S)立体配置が企図される。

【0042】

【表 1 - 2】

化合物 No.	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
26	イソプロピル	2,4-ジフルオロベンゾイル	3-アミノプロピル	3-フルオロベンジル	5-メチル
27	イソプロピル	3,4-ジメチルベンゾイル	3-アミノプロピル	3-フルオロベンジル	5-メチル
28	イソプロピル	4-メチルベンゾイル	3-アミノプロピル	3-(メチルアミド)ベンジル	5-ブromo
29	イソプロピル	2,6-ジフルオロベンゾイル	3-アミノプロピル	3-フルオロベンジル	5-メチル
30	イソプロピル	2-フルオロベンゾイル	3-アミノプロピル	3-フルオロベンジル	5-メチル
31	イソプロピル	ベンゾイル	3-アミノプロピル	3-クロロベンジル	5-ブromo
32	イソプロピル	4-ニトロベンゾイル	3-アミノプロピル	3-フルオロベンジル	5-メチル
33	イソプロピル	(ピリジン-3-イル)カルボニル	3-アミノプロピル	3-フルオロベンジル	5-メチル
34	イソプロピル	(ピリジン-3-イル)カルボニル	3-アミノプロピル	3-フルオロベンジル	5-メチル
35	イソプロピル	(ナフタ-2-イル)カルボニル	3-アミノプロピル	3-フルオロベンジル	5-メチル
36	t-ブチル	ベンゾイル	3-アミノプロピル	3-フルオロベンジル	5-メチル
37	イソプロピル	4-ヒドロキシベンゾイル	3-アミノプロピル	3-フルオロベンジル	5-メチル
38	イソプロピル	4-メチルベンゾイル	3-(ベンジルアミノ)プロピル	ベンジル	5-クロロ
39	イソプロピル	4-メチルベンゾイル	3-(シクロヘキシルメチルアミノ)プロピル	ベンジル	5-クロロ
40	t-ブチル	ベンゾイル	3-アミノプロピル	ベンジル	H
41	イソプロピル	4-メチルベンゾイル	3-(イソプロピルアミノ)プロピル	ベンジル	5-クロロ
42	イソプロピル	4-メチルベンゾイル	3-(ジエチルアミノ)プロピル	ベンジル	5-クロロ
43	イソプロピル	4-メチルベンゾイル	3-(シクロブチルアミノ)プロピル	ベンジル	5-クロロ
44	イソプロピル	ベンゾイル	3-アミノプロピル	3,5-ジフルオロベンジル	5-ブromo
48	イソプロピル	4-メチルベンゾイル	3-(N-シアノウレア)プロピル	ベンジル	5-クロロ
49	イソプロピル	4-メチルベンゾイル	3-ウレアプロピル	ベンジル	5-クロロ
50	イソプロピル	ベンゾイル	イミダゾール-4-イルメチル	3-フルオロベンジル	5-メチル

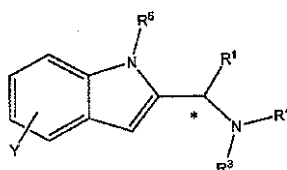
10

20

【0043】

【表 2 - 1】

表 2



30

化合物 No.	Y	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵
45	5-クロロ	イソプロピル	ベンゾイル	3-アミノプロピル	ベンジル
46	5-クロロ	イソプロピル	4-メチルベンゾイル	3-アミノプロピル	ベンジル

【0044】

【表 2 - 2】

化合物 No.	Y	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵
47	5-クロロ	イソプロピル	ベンゾイル	3-アミノプロピル	フェニルスルホニル

40

シンボル(*)は、キラル中心を示す。別なふうに述べられない限り、このキラル中心は、(R)立体配置および(S)立体配置の両方ならびにこれらの混合物を、企図する。他のキラル中心もまた化合物中に存在し得、そして別なふうに述べられない限り、(R)立体配置および(S)立体配置が企図される。

【0045】

50

(本発明の代表的化合物)

本発明の範囲内の特定の化合物は、実験の部の表3に例示されている。

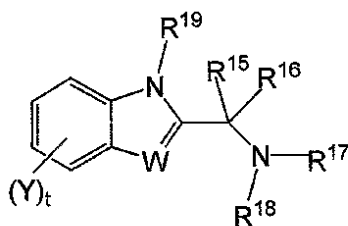
【0046】

(代替の実施形態)

代替の実施形態では、本発明は式II:

【0047】

【化14】



II

式中:

R¹⁵は、随意にヒドロキシまたはハロで置換された、アミノアシル、アシルアミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アリール、C₁~C₈アルキルからなる群から選択され;

R¹⁶は、水素、C₁~C₈アルキル、およびアリールからなる群から選択され;

R¹⁷は、-X²-A³であり、式中A³はアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環式およびシクロアルキル(これらの全ては、C₁~C₈アルキル、C₁~C₈置換アルキル、C₁~C₈アルコキシ、C₁~C₈置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、複素環式、置換複素環式、ヘテロシクリルオキシ(heterocycl oxy)、置換ヘテロシクリルオキシ、アシル、カルボキシル、カルボキシルエステル、オキソ(置換アリールまたは置換ヘテロアリール上の置換基となる場合は含まない)、ハロ、ヒドロキシ、およびニトロからなる群から独立に選択される、1~4個の置換基で、随意に置換され得る)からなる群から選択され、ならびにX²は、-C(O)-、-C(S)-、-S(O)-、S(O)₂-、および-S(O)₂NR-(式中Rは水素またはC₁~C₈アルキル)からなる群から選択され、そしてX²が-C(O)-の場合は、A³はさらに、アミノ、置換アミノ、アルコキシおよび置換アルコキシからなる群から選択され;

R¹⁸は、水素、アルキレン-アミノアシル、アルキレン-オキシアシル、アルキレン-OH、[アルキレン]_q-窒素含有複素環式、-[アルキレン]_q-置換窒素含有複素環式、-[アルキレン]_q-窒素含有ヘテロアリール、-[アルキレン]_q-置換窒素含有ヘテロアリール、-[アルキレン]_q-NR¹⁹R²⁰、-[アルキレン]_q-アリール、および-[アルキレン]_q-置換アリール(ここで、qは0または1であり、アルキレンは、アミノ、置換アミノ、ヒドロキシ、アルキル、置換アルキル、カルボキシル、カルボキシルエステル、オキソ、およびハロからなる群から独立に選択される1個または2個の置換基で随意に一置換または二置換されたC₁~C₈の直鎖アルキレン基であり、R¹⁹およびR²⁰は、水素、C₁~C₈アルキル、C₁~C₈置換アルキル、シアノ、アミノアシル、-S(O)-アルキル、-S(O)-置換アルキル、-S(O)₂-アルキル、-S(O)₂-置換アルキル、複素環式、置換複素環式、アシル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキルおよび置換シクロアルキルからなる群から独立に選択され、またはR¹⁹が水素の場合、R²⁰はさらに、ヒドロキシ、アルコキシ、または置換アルコキシからなる群から選択される)からなる群から選択され;

または、R¹⁵およびR¹⁸は、R¹⁵に結合した炭素原子およびR¹⁸に結合した窒素原子と一緒に、複素環式、不飽和複素環式、置換複素環式または置換不飽和複素

10

20

30

40

50

環式基を形成し；

R^{19} は、 $-L^2-A^4$ であり、式中 L^2 は、 $-S(O)_r-$ （式中 r は 1 または 2 である）および $C_1 \sim C_2$ 直鎖アルキレン（随意にヒドロキシ、ハロまたはアシルアミノで置換される）からなる群から選択され、そして A^4 は、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、置換複素環式、シクロアルキルおよび置換シクロアルキルからなる群から選択され；

W は、 $=CH-$ または $=N-$ であり；

Y は、アシル、アシルアミノ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、複素環式、置換複素環式、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヒドロキシ、ニトロ、チオール、アルキルチオ、置換アルキルチオ、アリールチオ、置換アリールチオ、ヘテロアリールチオ、および置換ヘテロアリールチオからなる群から選択され；

t は、0、1、2 または 3 に等しく；

W が $=N-$ でそして A^4 が置換フェニルである場合、該置換フェニルは、オルト位に式 $-Q-NR^{22}R^{23}$ （式中、 Q は結合、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_2 \sim C_3$ アルケニル、 $C_2 \sim C_3$ アルキニルであり、ならびに R^{22} および R^{23} は独立に、随意に、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、シアノ、ニトロ、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ シクロアルキル、ハロ $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、ハロ $C_1 \sim C_8$ アルコキシからなる群から選択される 1 個から 3 個の置換基で置換された、 $C_1 \sim C_8$ アルキルまたは $C_1 \sim C_8$ シクロアルキルであり、または R^{22} および R^{23} は、これらが結合する窒素原子と共同で、3 から 7 員の複素環式基を形成する）の置換基は含まないという条件があり；

；

のものを含む、本発明の化合物、またはこれらの薬学的に許容可能な塩、エステルおよびプロドラッグに関する。

【0048】

（本発明の方法および組成物）

式 I、IA、IB および IC の化合物（これらの混合物および / または塩を含む）および薬学的に許容される賦形剤または担体を含む組成物もまた提供される。

【0049】

別の態様では、本発明は、少なくとも部分的には KSP が媒介となっている障害を患っている哺乳類の患者を処置する方法を提供する。このように、本発明は、治療上有効な量の式 I、IA、IB、IC および / または II の化合物（これらの混合物を含む）を、単独でかまたは他の抗がん剤と組み合わせてのどちらかで、患者に投与する工程を含む、このような処置を必要とする哺乳類患者を処置する方法を提供する。

【0050】

（B．定義および概観）

上で論じたように、本発明は、新しい置換イミダゾール化合物に関する。

【0051】

本明細書において使用される用語法は、特定の実施形態を説明する目的のみのためであり、そして本発明の範囲を限定することは意図しないことが理解されるべきである。本明細書および特許請求の範囲において使用されるときは、文脈が別なふうに明瞭に規定しない限り、単数形の「a」および「the」は複数形の指示対象を含むことは、注意されなければならない。本明細書においておよび続く特許請求の範囲において、以下の意味を有すると定義される多数の用語への言及がなされる。

【0052】

本明細書において使用される時は、「アルキル」は 1 個から 8 個の炭素原子、好ましくは 1 個から 6 個、そしてより好ましくは 1 個から 3 個の炭素原子を有する、一価の飽和脂

10

20

30

40

50

肪族ヒドロカルビル (hydrocarbonyl) 基をいう。アルキル基は直鎖または分枝であり得る。この用語は、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、n-ペンチルおよびその他などの基によって例示される。

【0053】

「置換アルキル」は、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、スピロシクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、置換複素環式、 $-SO_2-$ アルキル、および $-SO_2-$ 置換アルキルからなる群から選択される、1個から3個、そして好ましくは1個から2個の置換基を有するアルキル基をいう。

10

「アルキレン」は、直鎖かまたは分枝のどちらかの、好ましくは1個から5個までのそしてより好ましくは1個から3個の炭素原子を有する、二価の飽和脂肪族ヒドロカルビル基をいう。この用語は、メチレン ($-CH_2-$)、エチレン ($-CH_2CH_2-$)、n-プロピレン ($-CH_2CH_2CH_2-$)、イソ-プロピレン ($-CH_2CH(CH_3)-$) または ($-CH(CH_3)CH_2-$) およびその他などの基によって例示される。

【0054】

「アルコキシ」は、基「アルキル-O-」をいい、これは、例示のために挙げると、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソ-プロポキシ、n-ブトキシ、t-ブトキシ、sec-ブトキシ、n-ペントキシおよびその他を含む。

20

【0055】

「置換アルコキシ」は、基「置換アルキル-O-」をいう。

【0056】

「アシル」は、基、 $H-C(O)-$ 、アルキル- $C(O)-$ 、置換アルキル- $C(O)-$ 、アルケニル- $C(O)-$ 、置換アルケニル- $C(O)-$ 、アルキニル- $C(O)-$ 、置換アルキニル- $C(O)-$ 、シクロアルキル- $C(O)-$ 、置換シクロアルキル- $C(O)-$ 、アリール- $C(O)-$ 、置換アリール- $C(O)-$ 、ヘテロアリール- $C(O)-$ 、置換ヘテロアリール- $C(O)-$ 、複素環式 $C(O)-$ 、および置換複素環式 $C(O)-$ をいい、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、および置換複素環式は、本明細書において定義される通りである。

30

【0057】

「アミノアシル」は、基- $C(O)NR^{30}R^{30}$ をいい、ここで各 R^{30} は、独立に、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、置換複素環式からなる群から選択され、そしてここで各 R^{30} は、窒素原子と一緒になって複素環式または置換複素環式環を形成するよう結びつき、ここでアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は本明細書において定義されるとおりである。

40

【0058】

「アシロキシ」は、基、アルキル- $C(O)O-$ 、置換アルキル- $C(O)O-$ 、アルケニル- $C(O)O-$ 、置換アルケニル- $C(O)O-$ 、アルキニル- $C(O)O-$ 、置換アルキニル- $C(O)O-$ 、アリール- $C(O)O-$ 、置換アリール- $C(O)O-$ 、シクロアルキル- $C(O)O-$ 、置換シクロアルキル- $C(O)O-$ 、ヘテロアリール- $C(O)O-$ 、置換ヘテロアリール- $C(O)O-$ 、複素環式 $C(O)O-$ 、および置換複素環式 $C(O)O-$ をいい、ここでアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、

50

置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は本明細書において定義されるとおりである。

【0059】

「オキシアシル」または「カルボキシルエステル」は、基、 $-C(O)O$ -アルキル、 $-C(O)O$ -置換アルキル、 $-C(O)O$ -アルケニル、 $-C(O)O$ -置換アルケニル、 $-C(O)O$ -アルキニル、 $-C(O)O$ -置換アルキニル、 $-C(O)O$ -アリール、 $-C(O)O$ -置換アリール、 $-C(O)O$ -シクロアルキル、 $-C(O)O$ -置換シクロアルキル、 $-C(O)O$ -ヘテロアリール、 $-C(O)O$ -置換ヘテロアリール、 $-C(O)O$ -複素環式、および $-C(O)O$ -置換複素環式をいい、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は本明細書において定義されるとおりである。

10

【0060】

「アルケニル」は、2個から6個の炭素原子をそして好ましくは2個から4個の炭素原子を有し、および少なくとも1ヶ所のそして好ましくは1ヶ所から2ヶ所のアルケニル不飽和を有するアルケニル基をいう。このような基は、ビニル、アリル、ブト-3-エン-1-イル、およびその他によって例示される。

【0061】

「置換アルケニル」は、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式からなる群（但し、いかなるヒドロキシ置換も、ビニル（不飽和）炭素原子に結合していないという条件付で）から選択される1個から3個の置換基を、および好ましくは1個から2個の置換基を有するアルケニル基をいう。

20

【0062】

「アルキニル」は、2個から6個の炭素原子をそして好ましくは2個から3個の炭素原子を有し、および少なくとも1ヶ所のそして好ましくは1ヶ所から2ヶ所のアルキニル不飽和を有するアルキニル基をいう。アルキニルの例としては、これらに限られるわけではないが、プロパルギル、ブチン、ペンチン、その他が挙げられる。

30

【0063】

「置換アルキニル」は、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式からなる群（但し、いかなるヒドロキシ置換も、アセチレニック炭素原子に結合していないという条件付で）から選択される1個から3個の置換基を、および好ましくは1個から2個の置換基を有するアルキニル基をいう。

【0064】

「アミノ」は、基、 $-NH_2$ をいう。

40

【0065】

「シアノ」は、基、 $-CN$ をいう。

【0066】

「置換アミノ」は、基、 $-NR^{31}R^{32}$ をいい、ここで R^{31} および R^{32} は独立に、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式、シアノ、アミノアシル、 $-SO_2$ -アルキル、 $-SO_2$ -置換アルキルからなる群から選択され、もし R^{31} および R^{32} が両方とも水素でない場合で、 R^{31} および R^{32} が結合する場合、これらに結合する窒素と一緒にあって、複素環式基または置換複素環式基を形成する。 R^{31} が水素でそし

50

て $R^{3\ 2}$ がアルキルの場合、この置換アミノ基は、時々本明細書においてアルキルアミノと呼ばれる。 $R^{3\ 1}$ および $R^{3\ 2}$ がアルキルの場合、この置換アミノ基は、時々本明細書においてジアルキルアミノと呼ばれる。一置換アミノという場合、 $R^{3\ 1}$ かまたは $R^{3\ 2}$ のどちらかが水素であり、両方ではないことを意味する。二置換アミノという場合、 $R^{3\ 1}$ も $R^{3\ 2}$ もどちらも水素ではないことを意味する。

【0067】

「アシルアミノ」は基、 $-NR^{3\ 3}C(O)$ アルキル、 $-NR^{3\ 3}C(O)$ 置換アルキル、 $-NR^{3\ 3}C(O)$ シクロアルキル、 $-NR^{3\ 3}C(O)$ 置換シクロアルキル、 $-NR^{3\ 3}C(O)$ アルケニル、 $-NR^{3\ 3}C(O)$ 置換アルケニル、 $-NR^{3\ 3}C(O)$ アルキニル、 $-NR^{3\ 3}C(O)$ 置換アルキニル、 $-NR^{3\ 3}C(O)$ アリール、 $-NR^{3\ 3}C(O)$ 置換アリール、 $-NR^{3\ 3}C(O)$ ヘテロアリール、 $-NR^{3\ 3}C(O)$ 置換ヘテロアリール、 $-NR^{3\ 3}C(O)$ 複素環式、および $-NR^{3\ 3}C(O)$ 置換複素環式（ここで、 $R^{3\ 3}$ は水素またはアルキルである）をいい、そしてここでアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は、本明細書において定義されるとおりである。

10

【0068】

「ニトロ」は、基、 $-NO_2$ をいう。

【0069】

「アリール (Aryl)」または「Ar」は、単一環（例えば、フェニル）を有するまたは複数の縮合環（例えば、ナフチルまたはアントリル）（ここで、結合点が芳香族炭素原子であるという条件で、縮合環は芳香族であってもなくてもよい（例えば、2-ベンゾオキサゾリノン、2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン-7-イル、およびその他））を有する、6個から14個の炭素原子の一価の芳香族炭素環基をいう。

20

【0070】

「置換アリール」は、ヒドロキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、チオール、アルキルチオ、置換アルキルチオ、アリールチオ、置換アリールチオ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、複素環式チオ、置換複素環式チオ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロ、ニトロ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、置換複素環式、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、アミノスルホニル (NH_2-SO_2-) および置換アミノスルホニルからなる群から選択される1個から3個の置換基で、および好ましくは1個から2個の置換基で置換されたアリール基をいう。

30

【0071】

「アリールオキシ」は、基、アリール-O-をいい、これは、例示のために挙げると、フェノキシ、ナフトキシ、およびその他を含む。

40

【0072】

「置換アリールオキシ」は、置換アリール-O-基をいう。

【0073】

「カルボキシル」は、 $-COOH$ またはこれの塩をいう。

【0074】

「カルボキシルエステル」は、 $-COOR^{3\ 3}$ をいい、ここで $R^{3\ 3}$ は上で定義した通りである。

【0075】

「シクロアルキル」は、単一の環式環または複数の環式環を有する、3個から10個の炭素原子の環式アルキル基をいい、例示のために挙げると、アダマンチル、シクロプロピ

50

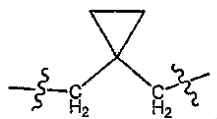
ル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロオクチルおよびその他を含む。

【0076】

「スピロシクロアルキル」は、スピロ結合（環の唯一の共通メンバーである1個の炭素原子によって形成される結合）を有するシクロアルキル環を有する、3個から10個の炭素原子の環式基をいい、以下の構造によって例示される：

【0077】

【化15】



10

。

【0078】

「置換シクロアルキル」は、アルキル、置換アルキル、オキシ（=O）、チオキシ（=S）、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アリール、置換アリール、アリーロキシ、置換アリーロキシ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、置換複素環式、 $-SO_2-$ アルキルおよび $-SO_2-$ シクロアルキルからなる群から選択される1個から5個の置換基を有する、シクロアルキル基をいう。

20

【0079】

「ハロ（halo）」または「ハロゲン（halogen）」は、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードをいい、そして好ましくは、フルオロまたはクロロである。

【0080】

用語「ハロアルキル（haloalkyl）」は、1個以上のハロゲン原子で置換された、分枝、直鎖または環状アルキル基をいう（例えば「ハロ $C_1 \sim C_8$ アルキル」基は、1個から8個の炭素原子を有する）。用語「ハロアルコキシ」は、酸素ブリッジを経て結合する、上で定義されたハロアルキル基をいう。「ハロ $C_1 \sim C_8$ アルキル」基は、1個から8個の炭素原子を有する。

30

【0081】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、基、 $-OH$ をいう。

【0082】

「ヘテロアリール」は、1個から10個の炭素原子を有し、そして環内に、酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される1個から4個のヘテロ原子を有する芳香族基をいう。このようなヘテロアリール基は、単一の環（例えば、ピリジニルまたはフリル）を有し得または複数の縮合環（例えば、インドリジニルまたはベンゾチエニル）（ここで縮合環は芳香族であってもなくてもよく、および/または、結合点が芳香族ヘテロアリール基の原子を通してであるという条件で、縮合環はヘテロ原子を含んでいてもいなくてもよい）を有し得る。一つの実施形態では、ヘテロアリール基の窒素環原子および/または硫黄環原子は、随意に酸化され、N-酸化物（ $N=O$ ）、スルフィニル、またはスルホニル部分を与える。好ましいヘテロアリールとしては、ピリジニル、ピロリル、インドリル、チオフェニル、およびフラニルが挙げられる。

40

【0083】

「置換ヘテロアリール」は、置換アリールのために定義した置換基と同じ群から選択される1個から3個の置換基で置換されるヘテロアリール基をいう。

【0084】

用語「窒素含有ヘテロアリール」は、少なくとも1個の環メンバーが窒素である、ヘテロアリール基をいう。用語「置換窒素含有ヘテロアリール」は、少なくとも1個の環メンバーが窒素である、置換ヘテロアリール基をいう。

50

【 0 0 8 5 】

「ヘテロアリアルオキシ」は、基、 $-O-$ ヘテロアリアルをいい、そして「置換ヘテロアリアルオキシ」は、基、 $-O-$ 置換ヘテロアリアルをいう（ここでヘテロアリアルおよび置換ヘテロアリアルは、本明細書において定義される通りである）。

【 0 0 8 6 】

「複素環」または「複素環式」または「ヘテロシクロアルキル」または「ヘテロシクリル」は、単一の環を、または、縮合した、ペンダントの (pendant)、およびスピロの環系を含む複数の縮合環を有し、1個から10個の炭素原子、および環内に、窒素、硫黄または酸素からなる群から選択される1個から4個のヘテロ原子を有する、飽和のまたは不飽和の（しかし芳香族ではない）基をいい、ここで、縮合環系では、一つの環が複素環式環でありそして1個以上の環がシクロアルキル、アリアルまたはヘテロアリアルであり得る。一つの実施形態では、複素環式基の窒素および/または硫黄原子は、随意に酸化され、N-酸化物、スルフィニル、およびスルホニル部分を与える。

【 0 0 8 7 】

「置換複素環式」または「置換ヘテロシクロアルキル」または「置換ヘテロシクリル」は、置換シクロアルキルのために定義されたものと同じ置換基の1個から3個で置換された、ヘテロシクリル基をいう。

【 0 0 8 8 】

ヘテロシクリルおよびヘテロアリアルの例としては、これらに限られるわけではないが、アゼチジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、ジヒドロインドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチルピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シノリン (cinnoline)、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン (phenanthridine)、アクリジン、フェナントロリン、イソチアゾール、フェナジン、イソオキサゾール、フェノキサジン (phenoxazine)、フェノチアジン、イミダゾリジン (imidazolidine)、イミダゾリン (imidazoline)、ピペリジン、ピペラジン、インドリン、フタルイミド、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン、チアゾール、チアゾリジン、チオフェン、ベンゾ [b] チオフェン、モルホリニル、チオモルホリニル（チアモルホリニル (thiamorpholinyl)）とも呼ばれる）、1, 1-ジオキソチオモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジン、テトラヒドロフラニル、およびその他が挙げられる。

【 0 0 8 9 】

用語「窒素含有複素環式」は、少なくとも1個の環メンバーが窒素原子である、複素環式基をいう。用語「置換窒素含有複素環式」は、少なくとも1個の環メンバーが窒素原子である、置換複素環式基を言う。

【 0 0 9 0 】

「チオール」は、基、 $-SH$ をいう。

【 0 0 9 1 】

「アルキルチオ」または「チオアルコキシ」は、基、 $-S-$ アルキルをいう。

【 0 0 9 2 】

「置換アルキルチオ」または「置換チオアルコキシ」は、基、 $-S-$ 置換アルキルをいう。

【 0 0 9 3 】

「アリアルチオ」は、基、 $-S-$ アリアルをいい、ここでアリアルは上で定義されたとおりである。

【 0 0 9 4 】

「置換アリアルチオ」は、基、 $-S-$ 置換アリアルをいい、ここで置換アリアルは上で定義されたとおりである。

【 0 0 9 5 】

10

20

30

40

50

「ヘテロアリールチオ」は、基、- S - ヘテロアリールをいい、ここでヘテロアリールは上で定義されたとおりである。

【0096】

「置換ヘテロアリールチオ」は、基、- S - 置換ヘテロアリールをいい、ここで置換ヘテロアリールは上で定義されたとおりである。

【0097】

「複素環式チオ」は、基、- S - 複素環式をいい、そして「置換複素環式チオ」は、基、- S - 置換複素環式をいう（ここで複素環式および置換複素環式は、上で定義されたとおりである）。

【0098】

「ヘテロシクリルオキシ」は、基、ヘテロシクリル - O - をいい、そして「置換ヘテロシクリルオキシ」は、基、置換ヘテロシクリル - O - をいう（ここでヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルは上で定義されたとおりである）。

【0099】

「シクロアルキルチオ」は、基、- S - シクロアルキルをいい、そして「置換シクロアルキルチオ」は、基、- S - 置換シクロアルキルをいう（ここでシクロアルキルおよび置換シクロアルキルは上で定義されたとおりである）。

【0100】

「生物学的活性」は、本明細書において使用される場合は、実施例7または8において概略が述べられるアッセイのうちの少なくとも一つにおいて試験されるときにの阻害濃度、または実施例9において試験されるときにの光学的濃度の減少をいう。

【0101】

本明細書で使用される場合は、用語「薬学的に許容可能な塩」は、式 I、I A、I B、I C および I I の化合物の無毒の酸またはアルカリ土類金属の塩をいう。これらの塩は、式 I、I A、I B、I C および I I の化合物の最終の単離および精製の間にインシチューで調製され得、または別に塩基または酸官能基と適切な有機または無機のそれぞれ酸または塩基と反応させることによって調製され得る。代表的塩としては、これらに限られるわけではないが、以下が挙げられる：酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩 (c a m p h o r s u l f o n a t e)、ニグルコン酸塩 (d i g l u c o n a t e)、シクロペンタンプロピオン酸塩 (c y c l o p e n t a n e p r o p i o n a t e)、ドデシル硫酸塩 (d o d e c y l s u l f a t e)、エタンスルホン酸塩 (e t h a n e s u l f o n a t e)、グルコヘプタン酸塩 (g l u c o h e p t a n o a t e)、グリセロリン酸塩 (g l y c e r o p h o s p h a t e)、ヘミ - 硫酸塩 (h e m i - s u l f a t e)、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸塩 (2 - h y d r o x y e t h a n e s u l f o n a t e)、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩 (m e t h a n e s u l f o n a t e)、ニコチン酸塩、2 - ナフト - アレンスルホン酸塩 (2 - n a p t h - a l e n e s u l f o n a t e)、シュウ酸塩、パモエート (p a m o a t e)、ペクチン酸塩 (p e c t i n a t e)、過硫酸塩、3 - フェニルプロピオン酸塩 (3 - p h e n y l p r o i o n a t e)、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩 (p - t o l u e n e s u l f o n a t e) およびウンデカン酸塩 (u n d e c a n o a t e) である。同様に、塩基性の窒素含有基は、例えば塩化、臭化、およびヨウ化のメチル、エチル、プロピル、およびブチルなどのハロゲン化アルキル；硫酸のジメチル、ジエチル、ジブチル、およびジアミルなどの硫酸ジアルキル、塩化、臭化およびヨウ化のデシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリルなどの長鎖ハロゲン化物、臭化のベンジルおよびフェネチルなどのアルキルハロゲン化物、およびその他などの試薬で、四級化 (q u a t e r n i z e d) し得る。

【0102】

10

20

30

40

50

薬学的に許容可能な酸付加塩を形成するのに使用され得る酸の例としては、塩酸、硫酸およびリン酸などの無機酸、ならびにシュウ酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、コハク酸およびクエン酸などの有機酸が挙げられる。塩基付加塩は、式 I、I A、I B、I C および I I の化合物の最終の単離および精製の間インシチューで調整され得、またはカルボン酸部分と、薬学的に許容可能な金属陽イオンの水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩などの適切な塩基を、またはアンモニア、もしくは有機第 1 級、第 2 級もしくは第 3 級アミンを、反応させることによって別に調製され得る。薬学的に許容可能な塩としては、これらに限られるわけではないが、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム塩およびその他などの、アルカリ金属およびアルカリ土類金属に基づく陽イオン、ならびに、これらに限られるわけではないが、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチルアミン、およびその他をふくむ、アンモニウム、第 4 級アンモニウム、およびアミン陽イオンが挙げられる。塩基付加塩の形成のために有用な他の代表的有機アミンとしては、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンおよびその他が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0103】

本明細書で使用するときは、用語「薬学的に許容可能なエステル」は、インビボで加水分解するエステルをいい、人体内で分解して親化合物を残すもの、これらの塩、または薬学的に活性な代謝物を含む。適切なエステル基としては、例えば、薬学的に許容可能な脂肪族カルボン酸、特に、アルカン酸、アルケン酸、シクロアルカン酸およびアルカン二酸（ここでそれぞれのアルキルまたはアルケニル部分は、有利には、6 個を超えない炭素原子を有する）から由来するもの、が挙げられる。特定のエステルの代表的例としては、これらに限られるわけではないが、ギ酸エステル、酢酸エステル、プロピオン酸エステル、酪酸エステル、アクリル酸エステルおよびエチルコハク酸エステル (ethyl succinates) が挙げられる。

【0104】

用語「薬学的に許容可能なプロドラッグ」は、本明細書において使用される場合は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、およびその他が無しにヒトおよび下等動物の組織と接触させて使用するのに適切であり、妥当な利益/危険性比 (benefit/risk ratio) と釣り合っており、そしてそれらの意図される使用のために有効である、本発明の化合物のプロドラッグ、ならびに、それが可能であるところでは、本発明の化合物の両性イオン性形態をいう。用語「プロドラッグ」は、インビボで急速に変換され、親化合物または上の式の薬学的に活性な代謝物を、例えば血中の加水分解によって、生成する化合物を言う。論文が、T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, および Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 に与えられる（これらの両方ともを参考として本明細書において援用する）。

【0105】

本明細書において使用される場合は、「抗癌剤」または「癌を処置するための薬剤」は、例示のみのために挙げると、アポトーシスを誘起する薬剤；ポリヌクレオチド（例えば、リボゾーム）；ポリペプチド（例えば、酵素）；薬物；生物学的ミメティック (biological mimetic)；アルカロイド；アルキル化剤；抗腫瘍抗生物質；代謝拮抗物質；ホルモン；白金化合物；抗癌薬、毒素、および/または放射性核種を結合したモノクローナル抗体；生物的反応修飾物質（例えば、インターフェロンおよびインターロイキン、その他）；養子免疫療法薬；造血成長因子 (hematopoietic growth factor)；腫瘍細胞分化を誘起する薬剤（例えば全てトランスのレチノイン酸、その他）；遺伝子治療試薬；アンチセンス治療試薬およびヌクレオチド；腫瘍

ワクチン；血管新生の阻害剤およびその他、を含む薬剤をいう。多数の他の薬剤が、当業者の活動の範囲内にある。

【0106】

上記された全ての置換基において、それ自身へのさらなる置換基を有する置換基を定義することによってたどり着くポリマー（例えば、それ自身が置換アリール基で置換された置換基としての置換アリール基を有する置換アリールなど）を、本明細書において含めることは意図されないことが理解される。このような場合、このような置換基の最大数は3である。換言すれば、上記の定義のそれぞれは、例えば、置換アリール基は - 置換アリール - （置換アリール） - 置換アリールに限定されるなどの限定によって制約を受ける。

【0107】

同様に、上の定義は許すことのできない置換パターン（例えば、5個のフルオロ基で置換されたメチル、またはエテンのまたはアセチレンの不飽和に対し 1 位に位置するヒドロキシ基）を含むことは意図されないことが理解される。このような許すことのできない置換パターンは、当業者に周知である。

【0108】

本発明の化合物は、化合物中の1個以上の不斉中心またはキラル中心の存在のために、立体異性を示し得る。本発明は、種々の立体異性体およびこれらの混合物を企図する。本発明の化合物のあるものは不斉に置換された炭素原子を含む。このような不斉に置換された炭素原子は、特定の不斉に置換された炭素原子での立体異性体の混合物または単一の立体異性体を含む、本発明の化合物という結果になり得る。この結果、本発明の化合物のラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、単一エナンチオマー、ならびに単一ジアステレオマーが、本発明のに包含される。用語「S」および「R」配置は、本明細書において使用される時は、the IUPAC 1974「RECOMMENDATIONS FOR SECTION E, FUNDAMENTAL STEREOCHEMISTRY」, Pure Appl. Chem. 45:13-30, 1976によって定義されるとおりである。望まれるエナンチオマーは、当該分野で周知の方法によって、市販のものが利用可能なキラル出発材料から、キラル合成によって得られ得、またはエナンチオマーの混合物から、公知の技術を使用して、望まれるエナンチオマーを分離することによって得られ得る。

【0109】

本発明の化合物は、幾何異性も示し得る。幾何異性体は、アルケンルまたはアルケニル部分を含む本発明の化合物の、cisおよびtrans型を含む。本発明は、個々の幾何異性体および立体異性体ならびにこれらの混合物を含む。

【0110】

（C. 化合物の調製）

本発明の化合物は、容易に利用可能な出発材料から、以下の一般的方法および手順を使用して、調製され得る。別なふうに指示されない限り、出発材料は、市販のものが利用可能であり、そして当該分野で周知である。典型的なまたは好ましいプロセス条件（即ち、反応温度、時間、反応物のモル比、溶媒、圧力）が与えられるところでは、別なふうに述べられない限り、他のプロセス条件もまた使用され得ることが、認識される。最適反応条件は、使用される特定の反応物または溶媒と共に変化し得るが、しかしこのような条件は、当業者によって、ルーチンの最適化手順によって、決定され得る。

【0111】

加えて、当業者には明白であるように、従来の保護基が、ある種の官能基が望ましくない反応を起こすのを防ぐために、必要であり得る。種々の官能基のための適切な保護基、ならびに特定の官能基を保護しそして脱保護する適切な条件は、当該分野で周知である。例えば、多数の保護基が、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley, New York, 1999, およびそこに引用されている参考文献に記載されている。

10

20

30

40

50

【 0 1 1 2 】

さらにその上、本発明の化合物は、1個以上のキラル中心を含み得る。従って、望まれるならば、このような化合物は、純粋な立体異性体として（即ち個々のエナンチオマーまたはジアステレオマーとして）、または立体異性体が濃縮された混合物として調製され得または単離され得る。このような立体異性体（および濃縮混合物）は、別なふうに指示されない限り、本発明の範囲に含められる。純粋な立体異性体（または濃縮混合物）は、例えば、当該分野で周知の、光学活性な出発材料または立体選択的試薬を使用して調製され得る。代替としては、このような化合物のラセミ混合物が、例えば、キラルカラムクロマトグラフィー、キラル分解試薬（chiral resolving agent）、およびその他を使用して分離され得る。

10

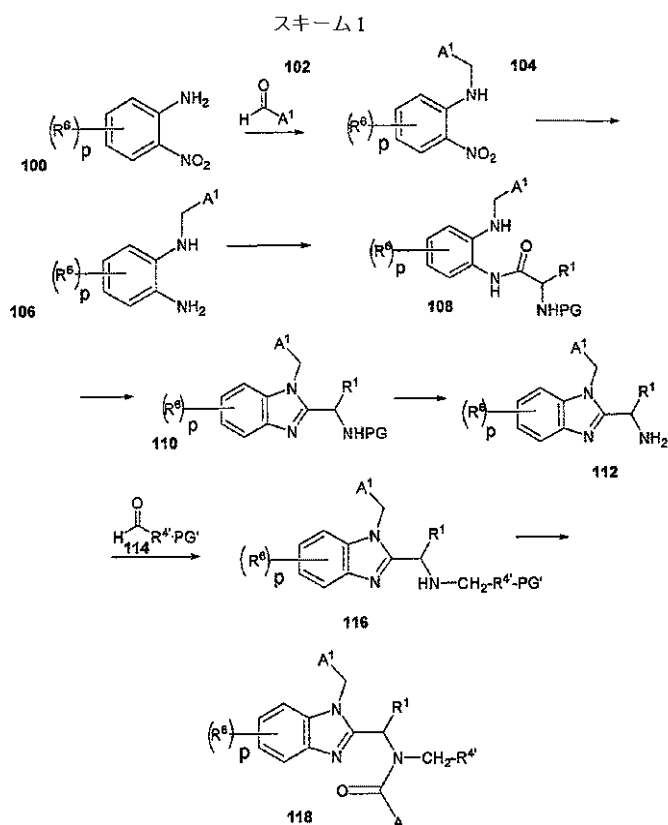
【 0 1 1 3 】

本発明の化合物は、本発明の化合物の合成のための方法を例示する、以下の合成スキームによってよりよく理解され得る。別なふうに指示されない限り、以下の例で使用される試薬は、市販のものが利用可能で、そして、Sigma-Aldrich Company, Inc. (Milwaukee, WI, USA)などの業者から購入され得、または当該分野で公知である。ベンゾイミダゾール化合物は、以下のスキーム1によって合成され得る。

【 0 1 1 4 】

【 化 1 6 】

20



30

40

A、 A^1 、 R^1 、 R^3 、 R^6 および p は、本明細書において定義される通りである。

PG は、Boc などの、適切な窒素保護基である。

PG' は、フタルイミドなどの、別の適切な窒素保護基である。

CH_2-R^4 は、 R^4 であり、ここで R^4 は本明細書において定義されるとおりである。

【 0 1 1 5 】

具体的にいうと、スキーム1では、適切に置換したニトロアリアルアミン100を、適切な溶媒（例えばジクロロメタン）中で、還元的アミノ化条件下で、水素化ホウ素ナトリウムなどの適切な還元剤の存在下で、アルデヒド102に結合させる。反応物を、室温

50

下で、完了するまで攪拌する。結果として生じる置換アミン 104 を、従来の方法（例えば沈殿、濾過、蒸発、結晶化、クロマトグラフィー、およびその他）によって回収し得る。代替として、置換アミン 104 を、精製または単離なしで、次のステップにおいて使用し得る。

【0116】

R⁵ が L - A¹ でありそして L が - S (O)_r - である本発明の化合物を、適切な塩化スルホニルを使用して、合成し得る。種々の塩化スルホニルの記載が、例えば米国特許第 6,489,300 号に見られる（これは本明細書において参考として援用する）。

【0117】

置換アミン 104 上のニトロ基を、次に、亜鉛または鉄などの還元剤を使用して、酸性条件下で、還元し、ジアミン 106 を得る。結果として生じたジアミン 106 を、次に、従来の方法（例えば、沈殿、濾過、蒸発、結晶化、クロマトグラフィー、およびその他）によって、回収し得る。代替として、ジアミン 106 を、さらなる精製または単離なしで、次のステップにおいて使用し得る。

【0118】

ジアミンを、次に、化学量論的に当量のまたはわずかに過剰量の、適切にアミノ基を保護した (PG) - アミノ酸 107 (示さず) に、カップリングする。このアミノ酸は、好ましくは、公知のアミノ酸であり、または、従来の合成手順によって、公知の化合物から調製し得る。さらに、選択されるアミノ酸は、(D) かまたは (L) かどちらかの配置であるか、またはラセミ混合物であり得、適切な (R) もしくは (S) 配置の化合物 108 またはラセミ混合物の化合物 108 を生成する。カップリングは、当該分野で周知の、従来のアミド生成条件を経て、典型的には、TBTU (N, N, N', N' - テトラメチル - O - (ベンゾトライゾル - 1 - イル) ウロニウム テトラフルオロボレート) (N, N, N', N' - tetramethyl - O - (benzotriazol - 1 - yl) uronium tetrafluoroborate) などの適切なカップリング剤の存在下に、進行する。アミノ酸 107 は、典型的に市販のものが利用可能であり、
- 二置換アミノ酸 (PG - NH - C (R¹) (R²) - COOH) も同様であることは注目されるべきである。実質上の反応の完了後（典型的には 8 時間から 12 時間後）、結果として生じた置換ジアミン 108 を、従来の方法（例えば、沈殿、濾過、蒸発、結晶化、クロマトグラフィー、およびその他）によって、回収し得る。代替として、置換ジアミン 108 を、精製または単離なしで、次のステップにおいて使用し得る。

【0119】

置換ジアミン 108 を、次に、環化条件下（これは、例えば、ジアミンの溶液を 2 時間から 4 時間、約 100 から約 110 の温度で加熱する工程を含む）、酸性条件下で処理し、置換アリアルイミダゾール 110 を得る。反応は、実質上完了し、置換アリアルイミダゾール 110 を与えるまで、継続する。この生成物を、従来の方法（例えば、沈殿、濾過、蒸発、結晶化、クロマトグラフィー、およびその他）によって、回収し得る。代替として、置換アリアルイミダゾール 110 を、精製なしで、次のステップにおいて使用し得る。

【0120】

置換アリアルイミダゾール 110 の保護基を、従来の技術によって取り除き、アミン 112 を得る。アミン 112 を、次に、従来の方法（例えば、沈殿、濾過、蒸発、結晶化、クロマトグラフィー、およびその他）によって、回収し得る。代替として、置換アリアルイミダゾール 110 を、精製なしで、次のステップにおいて使用し得る。

【0121】

アミン 112 を、上記したような従来の還元的アミノ化条件下で、アルデヒド 114 と反応させ、置換アミン 116 を得、これを、次に、従来の方法（例えば、沈殿、濾過、蒸発、結晶化、クロマトグラフィー、およびその他）によって、回収し得る。代替として、置換アミン 116 を、精製および / または単離なしで、次のステップにおいて直接に使用し得る。

10

20

30

40

50

【 0 1 2 2 】

置換アミン 1 1 6 を、次に、従来のアミド生成条件下で、適切な塩化アシルと反応させる。P G ' などの、結果として生じるアミド生成物 1 1 8 上に残る、いかなる保護基も、従来の手順によって除去し得、そして生成物を、従来の方法（例えば、沈殿、濾過、蒸発、結晶化、クロマトグラフィー、およびその他）によって、回収し得そして精製し得る。

【 0 1 2 3 】

市販のものが利用可能な 1 - アミノ - 2 - ニトロアリールおよび 1 - アミノ - 2 - ニトロヘテロアリール化合物の例としては、例えば、2 - ニトロアニリン、2 - フルオロ - 5 - ニトロアニリン、4 - フルオロ - 2 - ニトロアニリン、2 - クロロ - 5 - ニトロアニリン、4 - クロロ - 2 - ニトロアニリン、2 - ブロモ - 5 - ニトロアニリン、4 - メチル - 2 - ニトロアニリン、4 - アミノ - 3 - ニトロベンゾニトリル、2 - アミノ - 3 - ニトロピリジン、およびその他が挙げられる。このような化合物の、上のスキーム 1 において有用な他の出発材料への誘導は、当該分野の技術内によく収まる。

10

【 0 1 2 4 】

上記の調製物を、本発明の他のイミダゾール化合物を合成するために、修飾することは、当該分野の技術内によく入る。

【 0 1 2 5 】

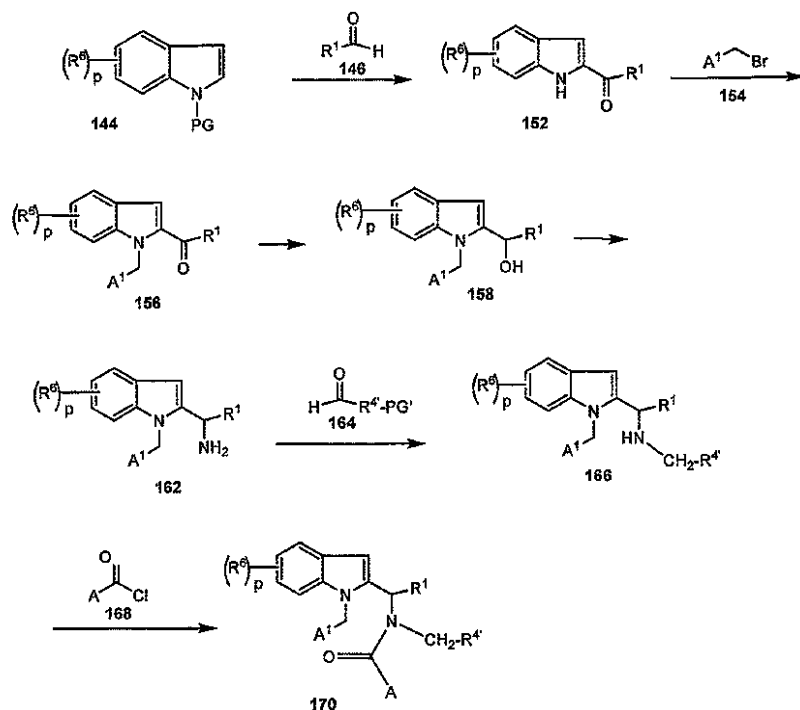
本発明のインドール化合物を、以下のスキーム 2 に従って合成し得る。

【 0 1 2 6 】

【 化 1 7 】

20

スキーム 2



30

40

A、A¹、R¹、R³、R⁶ および p は、本明細書において定義される通りである。

P G は、B o c などの、適切な窒素保護基である。

P G ' は、フタルイミドなどの、別の適切な窒素保護基である。

C H₂ - R⁴ ' は、R⁴ であり、ここで R⁴ は本明細書において定義されるとおりである。

【 0 1 2 7 】

スキーム 2 において具体的には、適切に保護されたインドール 1 4 4 と、わずかに過剰量の、n - ブチルリチウムなどの、適切なアルキルリチウムとを、テトラヒドロフラン (T H F) などの適切な溶媒中で、結合させる。保護されたインドール 1 4 4 は、市販のも

50

のが利用可能なインドールを、保護基で、従来の方法の下で、保護することによって合成し得る。次に、この混合物を温め、アニオン形成をもたらす（示さず）そしてその後冷却する。アルデヒド 146 の溶液を、ゆっくり加える。結果として生じるアルコールを、次に、従来の方法を用いて、対応するケトンへと酸化する。次に、従来の方法を用いて、窒素から保護基を取り除く。結果として生じるケトン 152 を、次に、従来の方法（例えば、沈殿、濾過、蒸発、結晶化、クロマトグラフィー、およびその他）によって、回収しそして随意に精製する。代替として、ケトン 152 を、さらなる精製および／または単離なしで、次のステップにおいて使用し得る。

【0128】

ケトン 152 を、次に、適切な、アリールまたはヘテロアリール - 置換ハロゲン化アルキル 154（例えば臭化ベンジルなど）と反応させる。典型的には、これは、ケトン 152 を過剰量の水酸化カリウムおよび DMF で攪拌し、そして次に、少なくとも等モル量のアリールまたはヘテロアリール - 置換ハロゲン化アルキル 154 を加えることによって、達成される。結果として生じるケトン 156 を、次に、従来の方法（例えば、沈殿、濾過、蒸発、結晶化、クロマトグラフィー、およびその他）を用いて、回収しそして随意に精製する。代替として、ケトン 156 を、さらなる精製および／または単離なしで、次のステップにおいて使用し得る。

10

【0129】

もし、L が $-S(O)_r-$ であり、そして r が 2 ならば、ハロゲン化アルキル 154 の代わりに、適切に置換された塩化スルホニルが使用され得る。

20

【0130】

ケトン 156 を、次に、対応するアルコール 158 へ、従来条件下で、水素化ホウ素ナトリウムなどの従来還元剤によって、還元する。

【0131】

アミン 162 を、過剰量の、例えば約 3 当量の、適切なアミノ保護基（例えばフタルイミドなど）とアルコール 156 から調製する。次に反応物へ、反応物を約 -20 から約 10 までの温度に維持しながら、過剰量の、トリフェニルホスフィンおよびジアゾジカルボン酸ジイソプロピル (DIAD) の両方に加える。反応物を、室温まで温め、反応を実質上完了するまで（典型的には約 2 時間から約 24 時間）続けた。結果として生じる保護されたアミン（示さず）を、次に、従来の方法（例えば、沈殿、濾過、蒸発、結晶化、クロマトグラフィー、およびその他）によって、回収しそして随意に精製する。代替として、保護されたアミンを、精製および／または単離なしで、次のステップにおいて直接使用し得る。

30

【0132】

保護基を、次に、従来技術によって取り除き、アミン 162 を得、これを次に、従来方法（例えば、沈殿、濾過、蒸発、結晶化、クロマトグラフィー、およびその他）によって、回収しそして随意に精製する。代替として、アミン 162 を、精製および／または単離なしで、次のステップにおいて直接使用し得る。

【0133】

アミン 162 を、上記した従来還元剤のアミノ化条件下で、アルデヒド 164 と反応させ、置換アミン 166 を得、これを、次に、従来方法（例えば、沈殿、濾過、蒸発、結晶化、クロマトグラフィー、およびその他）によって、回収しそして随意に精製する。代替として、置換アミン 166 を、精製および／または単離なしで、次のステップにおいて直接使用し得る。

40

【0134】

置換アミン 166 を、次に、従来アミド生成条件下で、塩化アシル 168 と反応させる。結果として生じるアミド生成物上に残るいかなる保護基も、従来方法によって取り除き得、生成物を、従来方法（例えば、沈殿、濾過、蒸発、結晶化、クロマトグラフィー、およびその他）によって、回収し得そして精製し得る。

【0135】

50

上記の調製物を、本発明の他の化合物を合成するために、さらに修飾することは、当該分野の技術内によく入る。

【0136】

(D. 薬学処方物)

薬として使用される場合は、本発明の化合物は、通常、薬学組成物の形態で投与される。これらの組成物は、経口、腸管外、経皮、局所、直腸および鼻腔内などを含む種々の経路によって投与され得る。これらの化合物は、例えば、注射可能組成物および経口組成物として、有効である。このような組成物は、薬学の分野で周知の様式で調製され、そして少なくとも1種の活性化合物を含む。

【0137】

本発明は、薬学的に許容可能な担体とともに、活性成分として、1種以上の上記の本発明の化合物を含有する、薬学組成物も含む。本発明の組成物を作製するとき、活性成分は、普通、補形剤と混合され、補形剤によって希釈され、または、カプセル、サシェ、紙または他のコンテナの形態になり得るような担体中に包まれる。使用される補形剤は、典型的には、ヒト被験体または他の哺乳類へ投与するのに適切な補形剤である。補形剤が希釈液として役に立つ場合、これは、活性成分の賦形剤、担体または媒体として作用する、固体、半固体または液体の材料であり得る。このように、組成物は、錠剤、丸薬、粉剤、ロゼンジ、サシェ、カシェ剤、エリキシル、懸濁剤、乳剤、水剤、シロップ剤、エーロゾル（固体としてまたは液体媒体で）、例えば10重量%までの活性化合物を含有する軟膏剤、軟質および硬質ゼラチンカプセル、坐剤、滅菌注射可能水剤、および滅菌包装粉剤の形態であり得る。

【0138】

処方物を調整する際、他の成分と混合する前に、適切な粒子サイズを与えるよう、活性化合物を製粉することが必要であり得る。もし活性化合物が実質上不溶性であるならば、これは通常、200メッシュより小さい粒子サイズへ、製粉される。もし活性化合物が実質上水溶性であるならば、粒子サイズは普通製粉によって、処方物中に実質上均一な分布を与えるよう調節される（例えば約40メッシュ）。

【0139】

適切な補形剤のいくつかの例としては、乳糖、デキストロース、ショ糖、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アラビアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、滅菌水、シロップ、およびメチルセルロースが挙げられる。処方物は加えて、タルク、ステアリン酸マグネシウム、および鉱油などの潤滑剤；湿潤剤；乳化剤および懸濁剤；メチル - およびプロピルヒドロキシ - 安息香酸塩などの保存剤；スイートニング剤、および調味料を包含し得る。本発明の組成物は、当該分野で公知の手順を使用することによって、患者へ投与した後の、活性成分の、迅速な、持続するまたは遅延する放出を与えるよう処方され得る。

【0140】

薬学組成物中およびそれらの単位投薬形態中の（本発明による化合物である）活性成分の量は、特定の適用、特定の化合物の有効性および望ましい濃度に依存して広く変化させ得または調節され得る。

【0141】

組成物は、好ましくは単位投薬形態で処方され、それぞれの投与量は、活性成分を、約1mgから約500mg、普通約5mgから約100mg、時折約10mgから約30mg含有する。用語「単位投薬形態（unit dosage form）」は、ヒト被験体および他の哺乳類のための単位投薬として適切な、物理的に別々のユニットをいう（それぞれの単位は、適切な薬学補形剤に付随させて、望ましい治療効果を生成するよう計算された、あらかじめ決められた量の活性材料を含有する）。好ましくは、上記の本発明の化合物は、薬学組成物の約20重量パーセントを超えない量、より好ましくは約15重量パーセントを超えない量（薬学的に不活性な担体を釣り合いを取るものとして使用する）

で使用される。

【0142】

活性化合物は、広い投薬量範囲にわたり有効であり、そして概して、薬学的に有効な量または治療上有効な量で投与される。しかし、実際に投与される化合物の量は、医師によって、処置される状態、処置される状態の重症度、選択された投与の経路、投与される実際の化合物、患者個人の、年齢、体重、および反応、患者の症状の重症度、およびその他を含む関連する状況に照らして、決められる、ことが理解される。

【0143】

哺乳類において癌を処置しまたは癌と戦うための治療上の使用では、化合物またはそれらの薬学的組成物は、経口、局所、経皮、および/または腸管外などのいかなる適切な経路によっても、治療上有効な処置を受けている哺乳類中の活性成分の量、または血中濃度である、濃度を得そして維持するための投薬量で投与される。これは、次のセクションでより詳細に、論ぜられる。

10

【0144】

錠剤などの固体の組成物を調製するためには、主な活性成分は薬学補形剤と混合され、本発明の化合物の均質な混合物を含有する、固体の前処方組成物 (pre formulation composition) を形成する。これらの前処方組成物が均質であるという場合、それは、活性成分が組成物中にわたって均等に分散させられ、組成物を容易に、錠剤、丸薬およびカプセルなどの等しく有効な単位投薬形態に分割し得ることを意味する。この固体前処方物を、次に、例えば 0.1 mg から約 500 mg の本発明の活性成分を含有する、上記した型の単位投薬形態へ分割する。

20

【0145】

本発明の錠剤または丸薬は、長くされた作用という利点を与える投与形態を提供するよう、被覆または別なふうに調合され得る。例えば、錠剤または丸薬は、内部投与成分および外部投与成分を含み得、後者は前者を被う包みの形態である。この二つの成分は、腸溶性層によって分離され得、これは胃内における分解に抵抗するのに役立ち、そして内部成分が無傷で十二指腸へ通過すること、または内部成分の放出が遅らせられることを可能にする。種々の材料を、このような腸溶性層または被覆のために使用し得、このような材料としては、多数のポリマー酸およびポリマー酸とシェラック、セチルアルコール、および酢酸セルロースのような材料との混合物が挙げられる。

30

【0146】

本発明の新規な組成物を、経口または注射による投与のために、組み込み得る、液体形態としては、水溶液、適切に香味をつけたシロップ、水性または油性懸濁液、および、トウモロコシ油、綿実油、胡麻油、ヤシ油、または落花生油などの可食油で香味付けされた乳剤、ならびにエリキシルおよび同様の薬学賦形剤が挙げられる。

【0147】

吸入または通気のための組成物としては、水剤、および薬学的に許容可能な水性もしくは有機の溶媒中の、またはこれらの混合物中の懸濁液、および粉剤が挙げられる。この液体または固体の組成物は、上記のような適切な薬学的に許容可能な補形剤を含む。好ましくは、組成物は、局所のまたは全身性の効果のために、経口または鼻呼吸器系の経路によって投与される。好ましくは薬学的に許容可能な溶媒中の組成物は、不活性ガスの使用によって霧状にされ得る。霧状にされた水剤は、噴霧装置から直接に吸入し得、または噴霧装置は顔マスクテント、または間欠性陽圧呼吸模擬装置へ取り付けられ得る。水剤の、懸濁液の、または粉剤の組成物は、好ましくは経口または経鼻で、処方物を適切な様式で送達する装置から、投与し得る。

40

【0148】

以下の処方例は、本発明の代表的薬学組成物を例示する。

【0149】

(処方例 1)

以下の成分を含有する、硬質ゼラチンカプセルを調製する：

50

成分	量
	(m g / カプセル)
活性成分	3 0 . 0
デンプン	3 0 5 . 0
ステアリン酸マグネシウム	5 . 0

上記の成分を混合し、そして、3 4 0 m g の量で、硬質ゼラチンカプセルに充填する。

【 0 1 5 0 】

(処方例 2)

以下の成分を用いて、錠剤処方を調製する：

成分	量
	(m g / 錠剤)
活性成分	2 5 . 0
セルロース、微結晶性	2 0 0 . 0
コロイド状二酸化ケイ素	1 0 . 0
ステアリン酸	5 . 0

10

成分を、混合しそして圧縮して、それぞれ 2 4 0 m g の重量の、錠剤を形成する。

【 0 1 5 1 】

(処方例 3)

以下の成分を含有する、乾燥粉剤吸入器処方物を調製する。

【 0 1 5 2 】

20

成分	重量 %
活性成分	5
乳糖	9 5

活性成分を乳糖と混合し、そして混合物を乾燥粉剤吸入器具に加える。

【 0 1 5 3 】

(処方例 4)

それぞれ 3 0 m g の活性成分を含有する錠剤を、以下のようにして調製する

成分	量
	(m g / 錠剤)
活性成分	3 0 . 0 m g
デンプン	4 5 . 0 m g
微結晶性セルロース	3 5 . 0 m g
ポリビニルピロリドン	4 . 0 m g
(1 0 % の滅菌水水溶液として)	
カルボキシメチルデンプンナトリウム	4 . 5 m g
ステアリン酸マグネシウム	0 . 5 m g
タルク	1 . 0 m g
合計	1 2 0 m g

30

活性成分、デンプンおよびセルロースを、No. 2 0 メッシュの U . S . 篩に通し、そして徹底的に混合する。ポリビニルピロリドンの溶液を、結果として生じる粉と混合し、これを次に 1 6 メッシュの U . S . 篩に通す。このようにして生成した細粒を、5 0 から 6 0 で乾燥し、そして 1 6 メッシュの U . S . 篩に通す。前もって No. 3 0 メッシュの U . S . 篩に通した、カルボキシメチルデンプンナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、およびタルクを、次に細粒に加え、これを、混合後、錠剤機で圧縮し、それぞれ 1 2 0 m g の重量を有する錠剤を生成する。

40

【 0 1 5 4 】

(処方例 5)

それぞれ 4 0 m g の医薬を含有するカプセルを、以下のようにして作製する：

成分	量
	(m g / カプセル)

50

活性成分	40.0	mg
デンプン	109.0	mg
ステアリン酸マグネシウム	1.0	mg
合計	150.0	mg

活性成分、デンプンおよびステアリン酸マグネシウムを混合し、No. 20メッシュのU. S. 篩に通し、そして、150 mgの量で、硬質ゼラチンカプセルに充填する。

【0155】

(処方例6)

それぞれ25 mgの活性成分を含有する坐剤を、以下のようにして作製する：

成分	量	
活性成分	25	mg
飽和脂肪酸グリセリド	2,000	mg

10

活性成分を、No. 60メッシュのU. S. 篩に通し、そして、前もって必要な最低の熱を用いて融解した、飽和脂肪酸グリセリド中に懸濁する。混合物を、次に、名目上2.0 g容量の坐剤鋳型に注ぎそして冷ます。

【0156】

(処方例7)

それぞれ5.0 mL投与量当たり50 mgの医薬を含有する坐剤を、以下のようにして作製する：

成分	量	
活性成分	50.0	mg
キサンタンガム	4.0	mg
カルボキシメチルセルロースナトリウム(11%)		
微結晶性セルロース(89%)	50.0	mg
ショ糖	1.75	g
安息香酸ナトリウム	10.0	mg
香料および着色料	所要量	
精製水で埋めて	5.0	mL

20

活性成分、ショ糖およびキサンタンガムを混合し、No. 10メッシュのU. S. 篩に通し、そして次に、前もって作製された微結晶性セルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウムの水溶液で混合する。安息香酸ナトリウム、香料、および着色料を、いくつかの水で希釈し、そして攪拌しながら加える。必要とされる容量を生成するよう、十分な量の水を加える。

30

【0157】

(処方例8)

	量
成分	(m g / カプセル)
活性成分	1 5 . 0 m g
デンプン	4 0 7 . 0 m g
ステアリン酸マグネシウム	3 . 0 m g
合計	4 2 5 . 0 m g

40

活性成分、デンプン、およびステアリン酸マグネシウムを混合し、No. 20メッシュのU. S. 篩に通し、そして、425.0 mgの量で、硬質ゼラチンカプセル中へ充填する。

【0158】

(処方例9)

皮下処方物を、以下のようにして、調製し得る：

成分	量	
活性成分	5.0	mg

50

トウモロコシ油 1 . 0 m L

(処方例 1 0)

局所処方物を、以下のようにして、調製し得る：

成分	量
活性成分	1 - 1 0 g
乳化口ウ	3 0 g
流動パラフィン	2 0 g
白色ワセリン	で埋めて 1 0 0 g

白色ワセリンを、融解するまで加熱する。流動パラフィンおよび乳化口ウを組み込み、そして溶解するまで攪拌する。活性成分を加え、そして分散するまで攪拌を続ける。混合物を次に固体になるまで冷ます。

10

【 0 1 5 9 】

(処方例 1 1)

静脈処方物を、以下のようにして、調製し得る：

成分	量
活性成分	2 5 0 m g
等張生理食塩水	1 0 0 0 m L

本発明の方法において使用される別の好ましい処方物は、経皮送達装置（「パッチ」）を使用する。このような経皮パッチは、本発明の化合物の、制御された量での、連続的または不連続的な注入を提供するために、使用され得る。薬学剤の送達のための経皮パッチの作製および使用は、当該分野において周知である。例えば、1991年6月11日に発行された、米国特許第5,023,252号明細書（これを本明細書において参考として援用する）を参照されたい。このようなパッチは、薬学剤の連続的、拍動性の、または需要があり次第の送達のために、作製し得る。

20

【 0 1 6 0 】

しばしば、薬学組成物を脳に、直接的にかまたは間接的にかのどちらかで、導入することが、望ましいまたは必要である。直接法の技術は普通、薬剤送達カテーテルを、宿主の脳室システムに設置し、血液 - 脳関門を迂回することを伴う。生体の特定の解剖学的領域へ生物学的因子を輸送するために使用される、一つのそのような移植可能送達システムが、米国特許第5,011,472号明細書（これを本明細書において参考として援用する）に記載されている。

30

【 0 1 6 1 】

一般に好ましい間接法の技術は、普通、親水性薬剤を脂溶性薬剤に変換することによって、薬剤ラテンシエーション（drug latentiation）を与えるように、組成物を処方することを伴う。ラテンシエーション（latentiation）は、一般に、薬剤上に存在する、ヒドロキシ基、カルボニル基、硫酸基、および第一級アミン基をブロックし、薬剤をより脂溶性にしそして血管 - 脳関門を横切る輸送により従順にすることを通して達成される。代替としては、親水性の薬剤の送達を、一時的に血管 - 脳関門を開き得る高張性の溶液の動脈内輸液によって、高め得る。

40

【 0 1 6 2 】

本発明において使用するための他の適切な処方物が、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA, 17th ed. (1985)に見出され得る。

【 0 1 6 3 】

(E . 投薬量および投与 (dosage and administration))

上記したように、本明細書において記載される化合物は、上記の種々の薬剤送達システムでの使用のために適切である。加えて、投与される化合物のインビボの血清半減期を高めるために、化合物を、カプセル化し得、リポソームの内腔に導入し得、コロイドとして調製し得、または、化合物の延長された血清半減期を与える従来の技術を使用し得る。リ

50

ボソームを調製するための種々の方法が、例えばS z o k aらによる米国特許第4, 235, 871号明細書、米国特許第4, 501, 728号明細書および米国特許第4, 837, 028号明細書(これらのそれぞれを本明細書において参考として援用する)に記載されているように、利用可能である

本発明の化合物は、少なくとも部分的に、K S Pの活性によって媒介される、障害を抑制または処置するために有用である。一つの態様では、少なくとも部分的にK S Pによって媒介される障害は、細胞性増殖疾患(c e l l u l a r p r o l i f e r a t i v e d i s o r d e r)である。用語「細胞性増殖疾患(c e l l u l a r p r o l i f e r a t i v e d i s o r d e r)」または「細胞増殖疾患(c e l l p r o l i f e r a t i v e d i s o r d e r)」は、例えば、癌、腫瘍、過形成、再狭窄、心臓肥大、免疫疾患および炎症を含む疾患をいう。本発明は、このような処置を必要とする、ヒトまたは哺乳類の被験体を処置する方法を与え、この方法は、式IまたはIIの化合物を単独でかまたは他の抗癌剤と組み合わせてかのどちらかで、治療上有効な量を患者に投与する工程を含む。

【0164】

本発明の化合物は、癌細胞の成長を抑制するのに、インビトロまたはインビボで有用である。用語「癌(c a n c e r)」は、例えば、肺および気管支；前立腺；乳房；脾臓；結腸および直腸；甲状腺；胃；肝臓および肝臓内胆管；腎臓および腎盤；膀胱；子宮体；子宮頸部；卵巣；骨髓腫；食道；急性骨髓芽球性白血病；慢性骨髓芽球性白血病；リンパ性白血病；骨髓性白血病；脳；口腔および咽頭；喉頭；小腸；非ホジキンリンパ腫；黒色腫；および結腸絨毛腺腫を含む癌疾患をいう。

【0165】

癌は、癌腫(c a r c i n o m a)、腺癌、肉腫、および血液学的悪性疾患からなる群から選択される腫瘍または新生物も含む

加えて、癌の型は、固形腫瘍/悪性疾患の成長、粘液様のおよび円形の細胞の癌腫、局所的に進んだ腫瘍、ヒト柔組織癌腫、癌転移、鱗状細胞癌腫、食道鱗状細胞癌腫、口癌腫、皮膚T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、副腎皮質の癌、A C T H産生腫瘍、非小細胞癌、乳癌、胃腸癌、泌尿器科学癌、雌性生殖管の悪性疾患、雄性生殖管の悪性疾患、腎臓癌、脳癌、骨組織癌、皮膚癌、甲状腺癌、網膜芽腫、神経芽腫、腹膜滲出、悪性胸膜滲出、中皮腫、ウィルムス腫、胆嚢癌、栄養膜新生物、血管周囲細胞腫、およびカボージ肉腫からなる群から選択され得る。

【0166】

本発明の化合物または組成物は、哺乳類へ、経口、静脈内、腸管外、経皮、局所、経直腸、または鼻腔内などの適切な経路によって投与され得る。

【0167】

哺乳類としては、例えば、ヒトおよび他の霊長目、犬や猫などのペットまたはコンパニオン動物、ラット、マウスおよびウサギなどの実験室動物、ならびにウマ、ブタ、ヒツジ、およびウシなどの農場動物が挙げられる。

【0168】

腫瘍または新生物は、細胞の増殖が統制されておらずそして進行性である、組織細胞の成長を含む。このような成長のあるものは良性であるが、他のものは「悪性」と名づけられ、そして生物体の死と導き得る。悪性新生物または「癌」は、良性の成長と、これらは集中的な細胞増殖を示すのに加え、周囲の組織に侵入し得そして転移し得る点で、区別される。さらにその上、悪性新生物は、これらは互いに関しておよび周囲の組織に関して、より大きな分化の喪失(より大きな脱分化)およびより大きな組織化の喪失を示す点で特徴づけられる。この性質は「退生(a n a p l a s i a)」と呼ばれる。

【0169】

望ましい生物学的活性を有する化合物は、必要に応じて、改善された薬理学的特性(例えば、インビボの安定性、生体利用可能性)、または診断アプリケーション中で検出される能力などの、望ましい特性を与えるよう修飾され得る。安定性は、ペプチダーゼまたは

ヒト血漿または血清とのインキュベーションの間の、化合物の半減期の測定によるなど種々の方法でアッセイし得る。

【0170】

診断の目的のために、非常に多様なラベルが、化合物に連結され得、これは直接にまたは間接に検出可能シグナルを与え得る。このように、本発明の化合物および/または組成物は、一方でまだ生物学的活性を維持したまま、種々の最終目的のために種々の仕方で修飾され得る。加えて、種々の反応部位を、粒子、固体基質、高分子、およびその他に連結するために、導入し得る。

【0171】

標識された化合物は、種々のインビボまたはインビトロのアプリケーションにおいて使用され得る。放射性核種（例えば、テクネチウム - 99 またはインジウム - 111 などの - 放射ラジオアイソトープなど）、フルオレサー（fluorescer）（例えば、フルオレセイン）、酵素、酵素基質、酵素補因子、酵素阻害剤、化学発光化合物、生物発光化合物、およびその他などの非常に多様な標識が使用され得る。当業者は、複合体に結合する他の適切な標識を知っており、または慣用的な実験を用いてそのようなものを突き止めることができる。これらの標識の結合は、当業者に普通の標準的技術を使用して達成される。

【0172】

本発明の薬学組成物は、種々の薬剤送達システムにおける使用のために適切である。本発明における使用のために適切な処方物が、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Company, Philadelphia, Pa., 17th ed. (1985) に見られる。

【0173】

患者に投与される量は、何が投与されているのか、予防または治療などの投与の目的、患者の状態、投与の様式、およびその他に依存して変化する。治療の適用において、組成物を、すでに疾患を患っている患者に、疾患およびその合併症の進行または症状を、治療しまたは少なくとも部分的に阻止するのに十分な量で、投与する。これを達成するのに十分な量が、「治療上有効な投与量（therapeutically effective dose）」として定義される。この使用のために有効な量は、処置されている疾患状況に依存し、ならびに、疾患、障害または状況の重症度、患者の年齢、体重および一般的状況、およびその他などの要因に依存する、付き添う臨床家の判断によって依存する。

【0174】

患者に投与される化合物は、典型的には上記の薬学組成物の形態である。これらの組成物を、従来の滅菌技術によって滅菌し得、または滅菌濾過し得る（may be sterile filtered）。結果として生じる水溶液を、現状のままで包装し得、または凍結乾燥し得る（凍結乾燥調製物は投与の前に滅菌水性担体と混合される）。化合物調製物のpHは、典型的には約3から11の間、より好ましくは約5から9までの間、そして最も好ましくは約7から8までの間である。前述の補形剤、担体、または安定化剤のある種のものの使用の結果、薬学的塩が形成されることが理解される。

【0175】

本発明の化合物および/または組成物の治療上の投与量は、例えば、そのために処置がなされる特定の利用法、化合物の投与の様式、患者の健康および状況、および処方する医師の判断によって変化する。例えば、経口投与のためには、投与量は、典型的に1日当たり体重1キログラム当たり約5 μ g から約50 mg の範囲であり、好ましくは1日当たり体重1キログラム当たり約1 mg から約10 mg の範囲である。代替としては、静脈内投与のために、投与量は典型的には体重1キログラム当たり約5 μ g から約50 mg の範囲であり、好ましくは体重1キログラム当たり約500 μ g から約5000 μ g の範囲である。予想される投与の代替の経路としては、これらに限られるわけではないが、鼻腔内、経皮、吸入、皮下および筋肉内が挙げられる。有効投与量を、インビトロのテストシステムまたは動物モデルテストシステムに由来する用量 - 反応曲線から推定し得る。

【0176】

一般的に、本発明の化合物および／または組成物は、治療上有効な量で、同様の効用になう薬剤のための投与の許容された様式のいずれかによって投与される。このような化合物の毒性および治療効果を、例えばLD₅₀（母集団の50%に対して致死の薬量）およびED₅₀（母集団の50%で治療上有効な薬量）を測定するためなどの、細胞培養または実験動物における標準的な薬学手順によって、測定し得る。毒性効果および治療効果の間の薬量比は、治療指数であり、そしてそれは、比LD₅₀/ED₅₀として表し得る。大きな治療指数を示す化合物が好ましい。

【0177】

細胞培養アッセイおよび動物を用いた研究から得られるデータを、ヒトにおいて使用する投与量の範囲を処方化するのに使用し得る。このような化合物の投与量は、好ましくは、ED₅₀を含み、毒性がほとんどないかまたはない血行濃度の範囲内にある。投与量は、この範囲内で、使用される投与剤型および利用される投与の経路に依存して、変化し得る。本発明の方法において使用されるどんな化合物および／または組成物についても、治療上有効な投与量は、最初に細胞培養アッセイから推定され得る。細胞培養において測定されるIC₅₀（活性の阻害の最大値の半分を達成するテスト化合物の濃度）を含む血行血漿濃度範囲を達成する投与量が、動物モデルにおいて処方化され得る。このような情報を、ヒトにおいて有用な投与量をより正確に測定するために、使用し得る。血漿中の濃度は、例えば、高速液体クロマトグラフィーによって、測定し得る。

10

【0178】

以下の合成例および生物学例は、本発明を例示するために与えられ、そして、いかなるふうにも本発明の範囲を限定する意にとるべきではない。

20

【実施例】

【0179】

（実施例）

続く例を参照して、本発明の化合物を、本明細書において記載される方法、または、当該分野において周知である他の方法を用いて、合成した。

【0180】

化合物および／または中間体を、2690 Separation Moduleを有するWaters Millennium chromatography system (Milford, MA)を用いる高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によって特徴づけた。分析カラムは、Alltima C-18逆相、4.6×250mm (Alltech (Deerfield, IL)から)であった。典型的には、5%アセトニトリル/95%水で出発して、そして40分の期間の間に、100%アセトニトリルまで進む、傾斜溶離が用いられた。全ての溶媒は、0.1%トリフルオロ酢酸(TFA)を含有した。化合物は、220nmまたは254nmかのどちらかの波長での紫外光(UV)吸収によって検出した。HPLC溶媒は、Burdick and Jackson (Muskegan, MI)、またはFisher Scientific (Pittsburgh, PA)からであった。いくつかの例では、純度は、例えばBaker-Flex Silica Gel 1B2-F flexible sheetsなどの、ガラスまたはプラスチックで裏打ちしたシリカゲルプレートを用いる、薄層クロマトグラフィー(TLC)によって評価した。TLCの結果は、紫外光の下で、または周知のヨウ素蒸気および他の種々の染色技術を使用することによって、容易に視覚的に検出された。

30

40

【0181】

質量分光分析は、2機のLC/MS器械：Waters System (Alliance HT HPLCおよびMicromass ZQ mass spectrometer; カラム：Eclipse XDB-C18, 2.1×50mm; 溶媒システム：0.05%のTFAを有する, 5-95% (または35-95%, または65-95% または95-95%) のアセトニトリル/水; 流出速度0.8mL/分; 分子量範囲500-1500; cone Voltage 20V; カラム温度40) またはHewle

50

t t Packard System (Series 1100 HPLC ; カラム : Eclipse XDB - C18 , 2 . 1 x 50 mm ; 溶媒システム : 0 . 05 % の TFA を有する , 1 - 95 % アセトニトリル / 水 ; 流出速度 0 . 4 mL / min ; 分子量範囲 150 - 850 ; cone Voltage 50 V ; カラム温度 30) のうちのひとつで、実行された。全ての質量が、プロトン付加親イオンのそれと同様に、報告された。

【0182】

GC / MS 分析は、Hewlett Packard の器械 (Mass Selective Detector 5973 を有する、HP6890 Series gas chromatograph ; インゼクター容量 : 1 mL ; 初期カラム温度 : 50 ; 最終カラム温度 : 250 ; ランプ時間 : 20 分 ; ガス流出速度 : 1 mL / min ; カラム : 5 % フェニルメチルシロキサン , Model No . HP 190915 - 443 , サイズ : 30 . 0 m x 25 m x 0 . 25 m) で実行された。

10

【0183】

核磁気共鳴 (NMR) 分析が、化合物のいくつかについて、Varian 300 MHz NMR (Palo Alto , CA) を用いて、実行された。スペクトルの基準は、TMS かまたは溶媒の公知の化学シフトのどちらかであった。いくつかの化合物サンプルを、高い温度 (例えば 75) で、分析器械にかけ、サンプル溶解度が増加するようにした。

【0184】

本発明の化合物のいくつかの純度を、元素分析 (Desert Analytics , Tucson , AZ) によって評価した。

20

【0185】

融点を、Laboratory Devices Mel - Temp apparatus (Holliston , MA) で測定した。

【0186】

分取的分離を、Flash 40 chromatography system および KP - Sil、60A (Biotage , Charlottesville , VA) を使用して、またはシリカゲル (230 - 400 メッシュ) 充填材料を用いた、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって、または C - 18 逆相カラムを用いた HPLC によって実施した。Flash 40 Biotage system および flash column chromatography のために使用される、典型的な溶媒は、ジクロロメタン、メタノール、EtOAc、ヘキサン、アセトン、水性ヒドロキシアミンおよびトリエチルアミンであった。逆相 HPLC のために使用される典型的溶媒は、0 . 1 % のトリフルオロ酢酸を有する様々な濃度のアセトニトリルおよび水であった。

30

【0187】

別なふうに述べられない限り、全ての温度は摂氏温度である。そしてその上、これらの例においておよび他の場所でも、略語は以下の意味を有する。

【0188】

別なふうに述べられない限り、全ての温度は摂氏温度である。そしてその上、これらの例においておよび他の場所でも、略語は以下の意味を有する。

40

【0189】

aq . = 水性の
ATP = アデノシン三リン酸
boc = t - ブトキシカルボニル
BSA = ウシ血清アルブミン
DCM = ジクロロメタン
DIAD = ジアゾジカルボン酸ジイソプロピル (diisopropyl diazodicarboxylate)
DMAP = ジメチルアミノピリジン
DME = ジメトキシエタン

50

DMF = ジメチルホルムアミド
 DMSO = ジメチルスルホキシド
 DTT = ジチオトレイトール
 eq. = 当量 (equivalence)
 Et₃N = トリエチルアミン

EtOAc = 酢酸エチル

EtOH = エタノール

g = グラム

h = 時間

HPLC = 高速液体クロマトグラフィー

L = リットル

M = モル濃度

MeOH = メタノール

mg = ミリグラム

min = 分

mL = ミリリットル

mM = ミリモル濃度

mmol = ミリモル

mol = モル

N = 規定

nm = ナノメートル

Ph = フェニル

Ph₃P = トリフェニルホスフィン

TBTU = N, N, N', N' - テトラメチル - O - (ベン
 ゾトライゾル 1 - イル) ウロニウム テトラフルオロボレート

THF = テトラヒドロフラン

TMS = トリメチルシリル

μg = マイクログラム

μl = マイクロリットル

μM = マイクロモル濃度

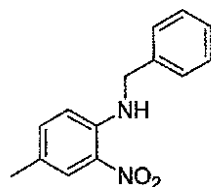
(実施例 1)

(N - (3 - アミノ - プロピル) - N - [1 - (1 - ベンジル - 5 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチル - プロピル] - 4 - メチル - ベンズアミド (化合物 3))

(ステップ 1. ベンジル - (4 - メチル - 2 - ニトロ - フェニル) - アミン)

【0190】

【化18】



室温の 4 - メチル - 2 - ニトロ - フェニルアミン (202 mg、1.33 mmol) およびベンズアルデヒド (0.68 mL、6.65 mmol) の 5 mL 乾燥ジクロロメタン溶液へ、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (282 mg、1.33 mmol) を加えた。次いで酢酸 (76 μl、1.33 mmol) を加えた。反応混合物を、室温下で 1 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、そして固体を酢酸エチル中に溶解した。有機層を飽和 NaHCO₃ で洗い、MgSO₄ 上で乾燥し、濾過し、そして溶媒を真空中で除去した。粗

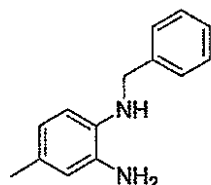
材料を、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、300 mg (1.24 mmol、94%) のベンジル - (4 - メチル - 2 - ニトロ - フェニル) - アミンを生成した。

【0191】

(ステップ2. N1 - ベンジル - 4 - メチル - ベンゼン - 1, 2 - ジアミン)

【0192】

【化19】



10

ベンジル - (4 - メチル - 2 - ニトロ - フェニル) - アミン (300 mg、1.24 mmol) の 5 mL 酢酸溶液に、鉄 (300 mg、1.24 mmol) を加えた。反応混合物を、アルゴン下で2時間40℃まで加熱した。混合物を周囲温度まで冷まし、そしてセライトを通して濾過し、そしてろ液を濃縮した。結果として生じる固体を、酢酸エチル中に溶解した。有機層を飽和 NaHCO₃ で洗い、MgSO₄ 上で乾燥し、濾過し、そしてろ液を真空中で濃縮し、ステップ3で使用される粗生成物を産出した。

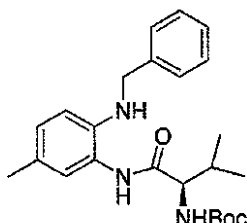
【0193】

(ステップ3. [1 - (2 - ベンジルアミノ - 5 - メチル - フェニルカルバモイル) - 2 - メチル - プロピル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル)

20

【0194】

【化20】



30

N1 - ベンジル - 4 - メチル - ベンゼン - 1, 2 - ジアミン (1.24 mmol) およびトリエチルアミン (0.26 mL、1.86 mmol) の乾燥 DMF (5 mL) 溶液に、boc - D - バリン (296 mg、1.36 mmol) を加え、続いて TBTU (400 mg、1.24 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。酢酸エチルを加えた。有機層を飽和 NaHCO₃ で洗い、MgSO₄ 上で乾燥し、濾過し、そしてろ液を真空中で濃縮した。粗材料を、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、[1 - (2 - ベンジルアミノ - 5 - メチル - フェニルカルバモイル) - 2 - メチル - プロピル] - カルバミン酸 t - ブチルエステルを生成した。

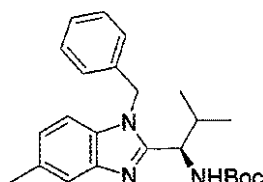
【0195】

(ステップ4. [1 - (1 - ベンジル - 5 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチル - プロピル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル)

40

【0196】

【化21】



[1 - (2 - ベンジルアミノ - 5 - メチル - フェニルカルバモイル) - 2 - メチル - プ

50

ロピル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル (400 mg、0.97 mmol) の酢酸 (4 mL) 溶液を、100 で2時間加熱した。溶媒を、真空中で除去し、そして結果として生じる固体を酢酸エチルに溶解した。有機層を飽和 NaHCO₃ で洗い、MgSO₄ 上で乾燥し、濾過し、そしてろ液を真空中で濃縮した。粗材料を、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、[1 - (1 - ベンジル - 5 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチル - プロピル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル (300 mg) を得た。

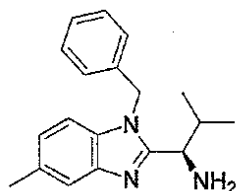
【0197】

(ステップ5. 1 - (1 - ベンジル - 5 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチル - プロピルアミン)

10

【0198】

【化22】



1 - (1 - ベンジル - 5 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチル - プロピルアミンのDCM (2 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を加えた。反応混合物を室温下で30分間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、遊離のアミン生成物を得た。

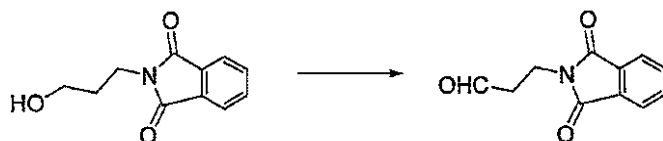
20

【0199】

(ステップ6a. 3 - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - プロピオンアルデヒド (3 - (1, 3 - Dioxo - 1, 3 - dihydro - isoindol - 2 - yl) - propionaldehyde))

【0200】

【化23】



30

反応を、オーブンで乾燥したガラス器具で行った。DMSO (85 μl、1.1 mmol) を、塩化オキサリル溶液 (5 mL の乾燥 DCM を有する 0.35 mL 2 M DCM 溶液) に、-78 下で加えた。反応混合物を、-78 下で10分間攪拌した。2 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - イソインドール - 1, 3 - ジオン溶液 (102 mg、0.5 mmol、2 mL DCM 中) を、一滴ずつ2分間で加えた。次に、トリエチルアミン (0.35 mL、2.5 mmol) を、一滴ずつ2分間で加えた。混合物を、追加の30分間、-78 下で攪拌し、そして室温まで温めた。反応混合物を、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重炭酸ナトリウムで洗い、MgSO₄ 上で乾燥し、濾過し、そしてろ液を真空中で濃縮した。粗材料を、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、3 - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - プロピオンアルデヒドを得た。

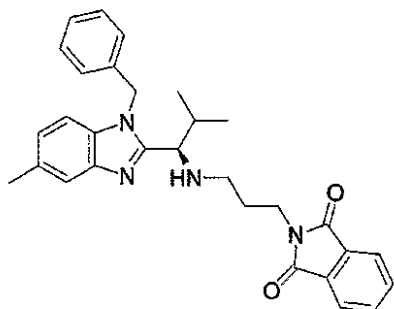
40

【0201】

(ステップ6b. 2 - {3 - [1 - (1 - ベンジル - 5 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチル - プロピルアミノ] - プロピル} - イソインドール - 1, 3 - ジオン)

【0202】

【化 2 4】



10

室温の 1 - (1 - ベンジル - 5 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチル - プロピルアミン (0 . 5 6 m m o l) および 3 - (1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - プロピオンアルデヒド (1 1 4 m g 、 0 . 5 6 m m o l) の乾燥 D C M (3 m L) 溶液へ、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (sodium triacetoxymborohydride) (1 1 9 m g 、 0 . 5 6 m m o l) を加えた。10 分後、酢酸 (3 4 μ l 、 0 . 5 6 m m o l) を、反応混合物に加えた。混合物を、室温下で 1 時間攪拌した。溶媒を、真空中で除去し、そして固体を酢酸エチルに溶解した。有機層を飽和 N a H C O ₃ で洗い、M g S O ₄ 上で乾燥し、濾過し、そしてろ液を真空中で濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィーによって

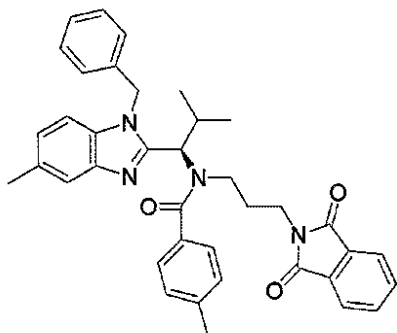
20

【 0 2 0 3 】

(ステップ 7 . N - [1 - (1 - ベンジル - 5 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチル - プロピル] - N - [3 - (1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - プロピル] - 4 - メチル - ベンズアミド)

【 0 2 0 4 】

【化 2 5】



30

0 の 2 - { 3 - [1 - (1 - ベンジル - 5 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチル - プロピルアミノ] - プロピル } - イソインドール - 1 , 3 - ジオン (0 . 5 6 m m o l) およびトリエチルアミン (0 . 5 8 m L , 3 . 3 6 m m o l) の D C M (3 m L) 溶液に、塩化 p - トルオイル (0 . 3 8 m L 、 2 . 8 m m o l) を加えた。反応混合物を、0 °C で 3 0 分間攪拌した。酢酸エチルおよび飽和重炭酸ナトリウムを加えた。混合物を、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、M g S O ₄ 上で乾燥し、濾過し、そしてろ液を真空中で濃縮した。粗材料を、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、N - [1 - (1 - ベンジル - 5 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチル - プロピル] - N - [3 - (1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - プロピル] - 4 - メチル - ベンズアミド (1 8 1 m g) を得た。

40

【 0 2 0 5 】

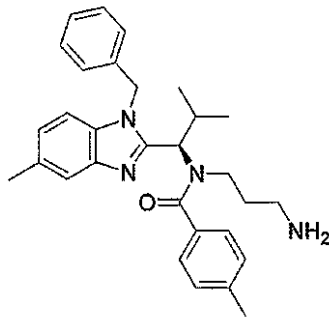
(ステップ 8 . N - (3 - アミノ - プロピル) - N - [1 - (1 - ベンジル - 5 - メチ

50

ル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチル - プロピル] - 4 - メチル - ベンズアミド)

【0206】

【化26】



10

室温の N - [1 - (1 - ベンジル - 5 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチル - プロピル] - N - [3 - (1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - プロピル] - 4 - メチル - ベンズアミド (0 . 3 0 2 mmol) のエタノール溶液に、ヒドラジン (0 . 1 9 mL、6 mmol) を加えた。反応物を、室温下で 1 時間、攪拌した。粗生成物を逆相クロマトグラフィーを経て精製し、N - (3 - アミノ - プロピル) - N - [1 - (1 - ベンジル - 5 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチル - プロピル] - 4 - メチル - ベンズアミド (1 2 9 mg) を得た。

20

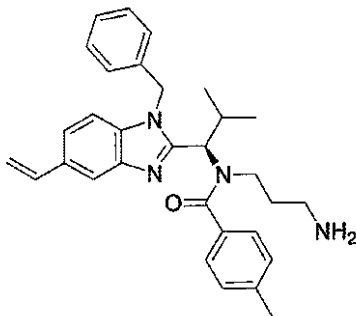
【0207】

(実施例 2)

(N - (3 - アミノ - プロピル) - N - [1 - (1 - ベンジル - 5 - ビニル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチル - プロピル] - 4 - メチル - ベンズアミド)

【0208】

【化27】



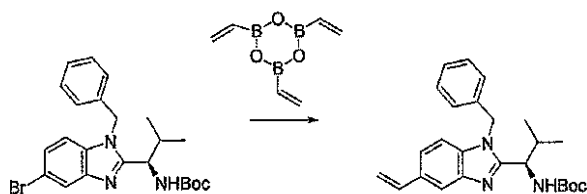
30

(ステップ 1 . [1 - (1 - ベンジル - 5 - ビニル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチル - プロピル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル)

40

【0209】

【化28】



[1 - (1 - ベンジル - 5 - プロモ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - メ

50

チル - プロピル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル (この化合物は、4 - プロモ - 2 - ニトロ - フェニルアミンから出発して、実施例 1 のステップ 1 ~ 4 を経て得られる) (58 mg、0.127 mmol) の DME (2 mL) 溶液に、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (9 mg、0.008 mmol) を加えた。混合物を、室温でアルゴン下で 10 分間、攪拌した。次に、炭酸カリウム (18 mg、0.127 mmol)、水 (0.6 mL) および 2, 4, 6 - トリビニル - シクロトリボロオキサン ピリジン複合体 (2, 4, 6 - trivinyl - cyclotriboroxane pyridine complex) (48 mg、0.127 mmol) を、反応混合物に加えた。混合物を、110 でアルゴン下で 1 時間加熱し、そして次に、室温まで冷ました。酢酸エチルおよび飽和重炭酸ナトリウム溶液を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を MgSO₄ 上で乾燥し、濾過し、そして溶媒を真空中で除去した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィーにかけ、[1 - (1 - ベンジル - 5 - ビニル - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチル - プロピル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル (43 mg) を得た。

【0210】

N - (3 - アミノ - プロピル) - N - [1 - (1 - ベンジル - 5 - ビニル - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチル - プロピル] - 4 - メチル - ベンズアミドを、実施例 1 のステップ 5 からステップ 8 を経て、ヒドラジンの代わりにメチルヒドラジンを用いて、前述の化合物から合成した。

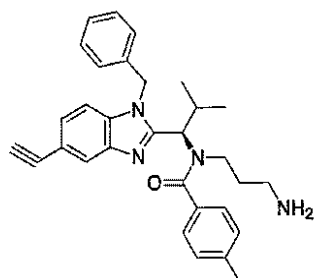
【0211】

(実施例 3)

(N - (3 - アミノ - プロピル) - N - [1 - (1 - ベンジル - 5 - エチニル - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチル - プロピル] - 4 - メチル - ベンズアミド (化合物 22))

【0212】

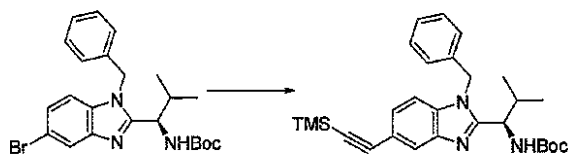
【化 29】



(ステップ 1. [1 - (1 - ベンジル - 5 - トリメチルシリルエチニル - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチル - プロピル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル)

【0213】

【化 30】



マイクロ波反応試験管内に入れられた [1 - (1 - ベンジル - 5 - プロモ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチル - プロピル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル (この化合物は、4 - プロモ - 2 - ニトロ - フェニルアミンから出発して、実施例 1 のステップ 1 ~ 4 を経て得られる) (48 mg、0.105 mmol) のジオキサン (3 mL) 溶液に、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (12 mg、0.

0.1 mmol)、銅(I)ヨウ化物(2 mg、0.01 mmol)、エチニル-トリメチル-シラン(22 μ l、0.16 mmol)、およびトリエチルアミン(0.4 mL)を加えた。混合物から、5分間、アルゴンを追い出し、そして次に混合物を、マイクロ波反応器中で10分間120℃まで加熱した。反応物を、室温まで冷ました。酢酸エチルおよび飽和重炭酸ナトリウムを加えた。混合物を、酢酸エチルで抽出した。有機層をMgSO₄上で乾燥し、濾過し、そして溶媒を真空中で除去した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィーにかけ、[1-(1-ベンジル-5-トリメチルシリルエチニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸t-ブチルエステル(20 mg)を得た。

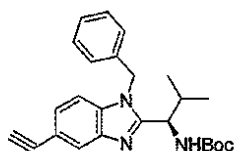
【0214】

10

(ステップ2: [1-(1-ベンジル-5-エチニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸t-ブチルエステル)

【0215】

【化31】



室温の[1-(1-ベンジル-5-トリメチルシリルエチニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸t-ブチルエステル(20 mg、0.042 mmol)の2 mL THF溶液に、0.2 mLのフッ化テトラブチルアンモニウム溶液(1 Nの0.2 mL THF溶液)を加えた。反応混合物を、室温下で、15分間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、そして残渣を酢酸エチルおよび飽和重炭酸ナトリウムの混合物中に溶解した。混合物を、酢酸エチルで抽出した。有機層をMgSO₄上で乾燥し、濾過し、そして溶媒を真空中で除去した。粗原料を、次の合成で直接使用した。

20

【0216】

N-(3-アミノ-プロピル)-N-[1-(1-ベンジル-5-エチニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-メチル-プロピル]-4-メチル-ベンズアミドを、実施例1のステップ5からステップ8を経て、ヒドラジンの代わりにメチルヒドラジンを用いて、前述の化合物を使用して合成した。

30

【0217】

(実施例4)

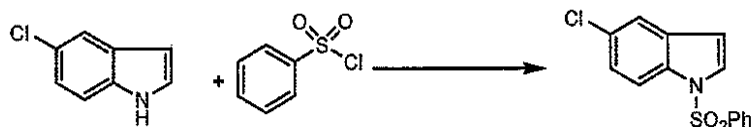
(N-(3-アミノプロピル)-N-[1-(1-ベンジル-5-クロロ-1H-インドール-2-イル)-2-メチルプロピル]ベンズアミド)(化合物45)

(ステップ1: 1-フェニルスルホニル-5-クロロインドール)

【0218】

【化32】

40



0 の攪拌された5-クロロインドール(20 g、131.93 mmol、1 eq.)の乾燥DMF(250 mL)溶液に、NaH(5.38 g、134.57 mmol、1.02 eq.)を加えた。室温下で1時間攪拌した後、塩化ベンゼンスルホニル(23.77 g、134.57 mmol、1.02 eq.)を徐々に加えた。反応混合物を、追加の1時間攪拌し、次に1 Lの5% aq. NaHCO₃に注ぎ、そしてEtOAcで抽出した

50

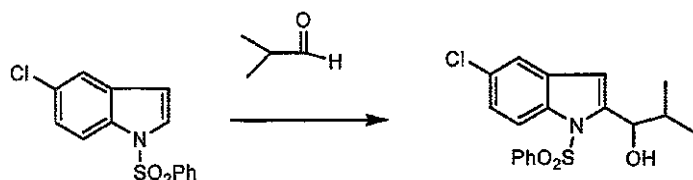
($\times 3$)。有機層を合わせ、水($\times 3$)、ブライン($\times 3$)で洗い、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、そして濾液を濃縮した。材料を、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、30 gの1-フェニルスルホニル-5-クロロインドールを、無色の結晶として、産出した。

【0219】

(ステップ2. 1-(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール)-2-メチルプロパン-1-オール)

【0220】

【化33】



10

- 78 の1-フェニルスルホニル-5-クロロインドール(6.8 mmol)の乾燥THF(20 mL)溶液に、*n*-ブチリチウム(10.2 mmol)を一滴ずつ(約30分間)加えた。10分間の攪拌の後、混合物を-20℃まで温めた。次に、これを-78℃まで冷却し、イソブチルアルデヒド(10.2 mmol)の5 mL乾燥THF溶液を徐々に加えた。一晩で、室温まで温めた後、混合物を水に注ぎ、次にEtOAc($\times 3$)で抽出した。有機層を合わせ、水($\times 3$)、ブライン($\times 3$)で洗い、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、そして濾液を濃縮した。材料を、フラッシュクロマトグラフィー(20% EtOAc:ヘキサン)によって精製し、2.4 gの1-(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール)-2-メチルプロパン-1-オールを産出した。

20

【0221】

(ステップ3. 1-(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール)-2-メチルプロパン-1-オン)

【0222】

【化34】



30

1-(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール)-2-メチルプロパン-1-オール(700 mg)の35 mLクロロホルム溶液に、 MnO_2 (6.7 g)を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、セライトで濾過し、そして濾液を濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー(30% EtOAc:ヘキサン)によって精製し、1-(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール)-2-メチルプロパン-1-オンを、無色のオイルとして産出した。

40

【0223】

(ステップ4. 1-(5-クロロ-1H-インドール-2-イル)-2-メチルプロパン-1-オン)

【0224】

【化 3 5】



エタノール (20 mL) および 10% aq. NaOH (10 mL) の溶液に、1-(5-クロロ-1-フェニルスルホニインドール)-2-メチルプロパン-1-オン (290 mg) を加えた。混合物を、還流させながら、2 時間加熱した。冷却後、溶液を水に注ぎ、そして EtOAc (×3) で抽出した。有機層を合わせ、水 (×3)、ブライン (×3) で洗い、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、そして濾液を濃縮し、227 mg の 1-(5-クロロ-1H-インドール-2-イル)-2-メチルプロパン-1-オンを得た。

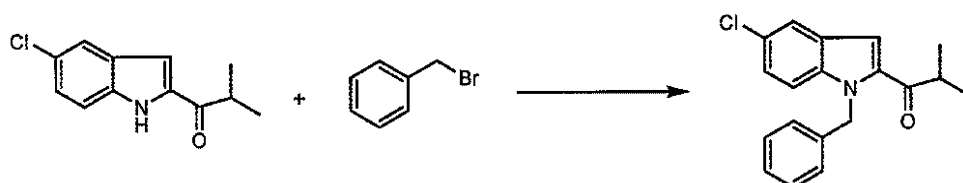
10

【0225】

(ステップ 5. 1-(1-ベンジル-5-クロロ-1H-インドール-2-イル)-2-メチルプロパン-1-オン)

【0226】

【化 3 6】



20

1-(5-クロロ-1H-インドール-2-イル)-2-メチルプロパン-1-オン (1 mmol) の 15 mL DMF 溶液に、KOH (2 mmol) を 0 °C で加えた。混合物を 30 分間攪拌し、続いて臭化ベンジル (2 mmol) を徐々に加えた。混合物を室温まで温め、そして追加の 1 時間攪拌した。溶液を水に注ぎ、EtOAc (×3) で抽出した。有機層を合わせ、水 (×3)、ブライン (×3) で洗い、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして濾液を濃縮した。材料を、フラッシュクロマトグラフィー (10% EtOAc : ヘキサン) によって精製し、1-(1-ベンジル-5-クロロ-1H-インドール-2-イル)-2-メチルプロパン-1-オンを産出した。

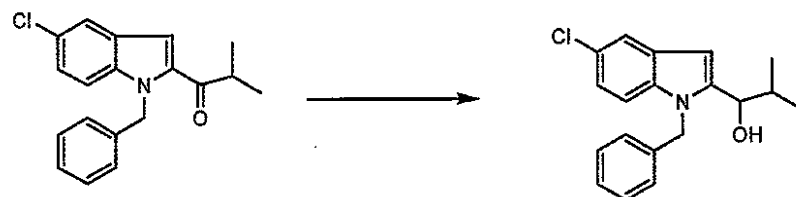
30

【0227】

(ステップ 6. 1-(1-ベンジル-5-クロロ-1H-インドール-2-イル)-2-メチルプロパン-1-オール)

【0228】

【化 3 7】



40

1-(1-ベンジル-5-クロロ-1H-インドール-2-イル)-2-メチルプロパン-1-オン (0.6 mmol) の 5 mL MeOH 溶液に、0 °C の NaBH₄ (1.8 mmol) を加えた。混合物を追加の 30 分間攪拌した。溶液を、氷水に注ぎ、そして EtOAc (×3) で抽出した。有機層を合わせ、水 (×3)、ブライン (×3) で洗い、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、そして濾液を濃縮し、182 mg の 1-(1-ベンジル-5-クロロ-1H-インドール-2-イル)-2-メチルプロパン-1-オールを産出した。

50

【0229】

(ステップ7, 2 - (1 - (1 - ベンジル - 5 - クロロ - 1H - インドール - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン)

【0230】

【化38】



10

1 - (1 - ベンジル - 5 - クロロ - 1H - インドール - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オール (0.6 mmol)、 Ph_3P (1 mmol)、フタルイミド (1.8 mmol) の 5 mL 乾燥 THF 溶液 (0) に、DIAD (1 mmol) を一滴ずつ加えた。混合物を徐々に室温まで温め、そして一晩攪拌した。溶液を、水に注ぎ、そして EtOAc (×3) で抽出した。有機層を合わせ、水 (×3)、ブライン (×3) で洗い、乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、そして濾液を濃縮した。材料をフラッシュクロマトグラフィー (10% EtOAc : ヘキサン) によって精製し、170 mg の表題化合物を産出した。

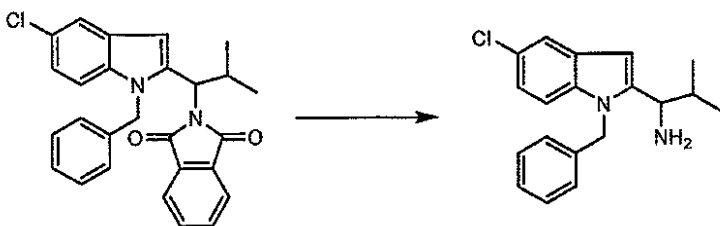
20

【0231】

(ステップ8, 1 - (1 - ベンジル - 5 - クロロ - 1H - インドール - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - アミン)

【0232】

【化39】



30

ステップ7の生成物 (0.4 mmol) の 10 mL EtOH 溶液に、0 下でヒドラジン (4 mmol) を加えた。混合物を、80 で一晩攪拌した。溶液を、水に注ぎ、そして EtOAc (×3) で抽出した。有機層を合わせ、10% NaOH、水 (×3)、ブライン (×3) で洗い、乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、そして濾液を濃縮した。材料をフラッシュクロマトグラフィー (20% EtOAc : ヘキサン) によって精製し、52 mg の 1 - (1 - ベンジル - 5 - クロロ - 1H - インドール - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - アミンを産出した。

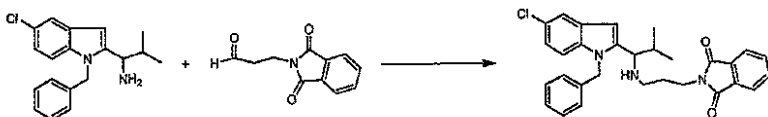
40

【0233】

(ステップ9)

【0234】

【化40】



1 - (1 - ベンジル - 5 - クロロ - 1H - インドール - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - アミン (0.44 mmol) の 10 mL 無水 DCM 溶液に、0 のアルデヒド (

50

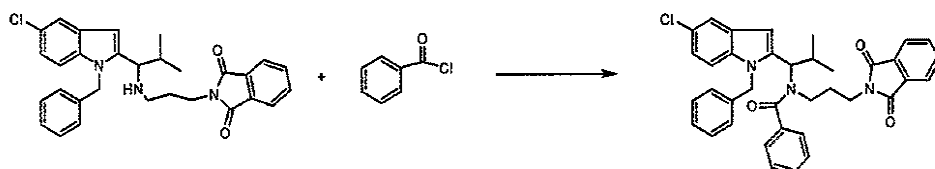
0.44 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.44 mmol) を加えた。混合物を、室温で一晩攪拌した。溶液を、10% aq. NaOH に注ぎ、そして EtOAc (×3) で抽出した。有機層を合わせ、水 (×3)、ブライン (×3) で洗い、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして濾液を濃縮した。材料をフラッシュクロマトグラフィー (20% EtOAc : ヘキサン) によって精製し、40 mg の表題化合物を産出した。

【0235】

(ステップ10. N-(1-(1-ベンジル-5-クロロ-1H-インドール-2-イル)-2-メチルプロピル)-N-(3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロピル)ベンズアミド)

【0236】

【化41】



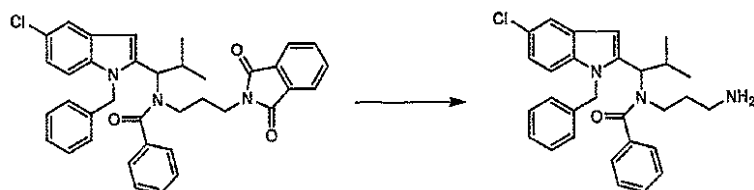
0 のステップ9の生成物 (0.1 mmol) の2 mL 無水DCM溶液に、DMAP (0.01 mmol)、Et₃N (0.4 mmol) および塩化p-トルオイル (0.4 mmol) を加えた。混合物を、室温で1時間攪拌した。溶液を、水に注ぎ、そして EtOAc (×3) で抽出した。有機層を合わせ、水 (×3)、ブライン (×3) で洗い、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして濾液を濃縮した。材料をフラッシュクロマトグラフィー (10% EtOAc : ヘキサン) によって精製し、50 mg 表題化合物を産出した。

【0237】

(ステップ11. N-(3-アミノプロピル)-N-[1-(1-ベンジル-5-クロロ-1H-インドール-2-イル)-2-メチルプロピル]ベンズアミド)

【0238】

【化42】



ステップ10の生成物 (50 mg) の1 mL EtOH溶液に、ヒドラジン (0.1 mL) を加えた。混合物を、室温で2時間攪拌した。溶液を、水に注ぎ、そして EtOAc (×3) で抽出した。有機層を合わせ、10% NaOH aq.、水 (×3)、ブライン (×3) で洗い、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして濾液を濃縮した。材料を、分取HPLC (preparatory HPLC) によって精製し、N-(3-アミノプロピル)-N-[1-(1-ベンジル-5-クロロ-1H-インドール-2-イル)-2-メチルプロピル]ベンズアミドを産出した。

【0239】

(実施例5)

(N-(3-アミノプロピル)-N-[1-(1-ベンジル-5-クロロ-1H-インドール-2-イル)-2-メチルプロピル]-4-メチルベンズアミド (化合物46))

表題化合物を、実施例4のステップ10において塩化ベンゾイルの代わりに塩化p-トルオイルを使用して、実施例4におけるのと同様の手順を使用して、合成した。

【0240】

(実施例6)

10

20

30

40

50

(N - (3 - アミノプロピル) - N - { 1 - [5 - クロロ - 1 - (フェニルスルホニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 2 - メチルプロピル } - 4 - メチルベンズアミド (化合物 47))

表題化合物を、実施例 4 のステップ 7 で、1 - (1 - ベンジル - 5 - クロロ - 1 H - インドール - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オールの代わりに 1 - (5 - クロロ - 1 - フェニルスルホニルインドール) - 2 - メチルプロパン - 1 - オール (実施例 4 のステップ 2 の生成物) を使用して、実施例 4 におけるのと同様な手順を用いて、合成した。

【 0 2 4 1 】

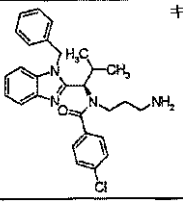
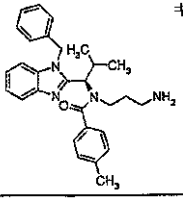
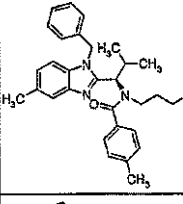
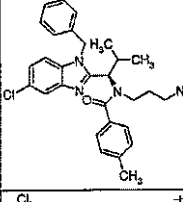
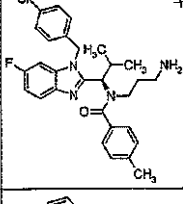
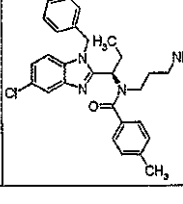
以下の表の化合物は、前述の実施例および方法で記載した方法を用いて調製し得る。以下の表は、実験のセクションにおいて記載される化合物も含む。合成において使用される出発材料は、当業者に確認可能であり、そして市販のものが利用可能であり、または公知の方法を用いて調製された。化合物は、ACD / Name Batch Version 5.04 (Advanced Chemistry Development Inc . ; Toronto , Ontario ; www . acdlabs . com) を用いて、命名された。

10

【 0 2 4 2 】

【表 3 - 1】

表 3

化合物	構造	MH+	名称
1	キラル 	475.3	N-(3-アミノプロピル)-N-[(1R)-1-(1-ベンジル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-メチルプロピル]-4-クロロベンズアミド
2	キラル 	455.2	N-(3-アミノプロピル)-N-[(1R)-1-(1-ベンジル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-メチルプロピル]-4-メチルベンズアミド
3	キラル 	468.64	N-(3-アミノプロピル)-N-[(1R)-1-(1-ベンジル-5-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-メチルプロピル]-4-メチルベンズアミド
4	キラル 	489.06	N-(3-アミノプロピル)-N-[(1R)-1-(1-ベンジル-5-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-メチルプロピル]-4-メチルベンズアミド
5	キラル 	507.1	N-(3-アミノプロピル)-N-[(1R)-1-[1-(4-クロロベンジル)-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-メチルプロピル]-4-メチルベンズアミド
6	キラル 	475.3	N-(3-アミノプロピル)-N-[(1R)-1-(1-ベンジル-5-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)プロピル]-4-メチルベンズアミド

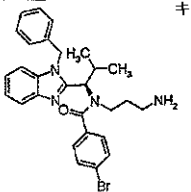
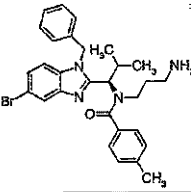
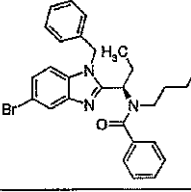
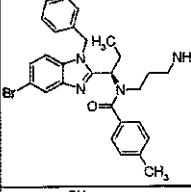
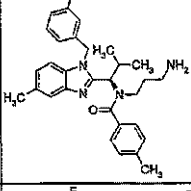
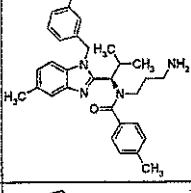
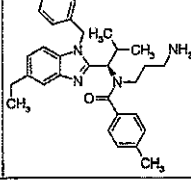
10

20

30

【 0 2 4 3 】

【表 3 - 2】

化合物	構造	MH+	名称
7	キラル 	521.0	N-(3-アミノプロピル)-N-[(1R)-1-(1-ベンジル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-メチルプロピル]-4-プロモベンズアミド
8	キラル 	535.3	N-(3-アミノプロピル)-N-[(1R)-1-(1-ベンジル-5-プロモ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-メチルプロピル]-4-メチルベンズアミド
9	キラル 	505.0	N-(3-アミノプロピル)-N-[(1R)-1-(1-ベンジル-5-プロモ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)プロピル]ベンズアミド
10	キラル 	519.1	N-(3-アミノプロピル)-N-[(1R)-1-(1-ベンジル-5-プロモ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)プロピル]-4-メチルベンズアミド
11	キラル 	485.4	N-(3-アミノプロピル)-N-[(1R)-1-(1-(3-ヒドロキシベンジル)-5-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-メチルプロピル]-4-メチルベンズアミド
12	キラル 	487.2	N-(3-アミノプロピル)-N-[(1R)-1-(1-(3-フルオロベンジル)-5-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-メチルプロピル]-4-メチルベンズアミド
13	キラル 	483.2	N-(3-アミノプロピル)-N-[(1R)-1-(1-ベンジル-5-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-メチルプロピル]-4-メチルベンズアミド

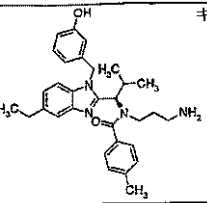
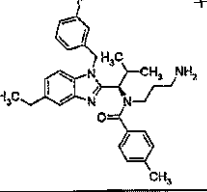
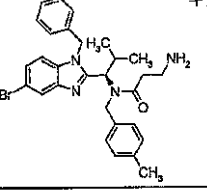
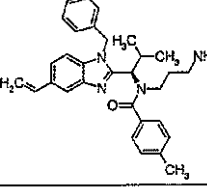
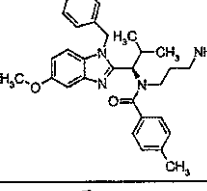
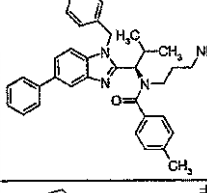
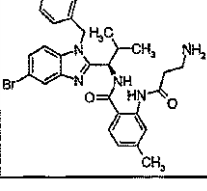
10

20

30

40

【表 3 - 3】

化合物	構造	MH+	名称
14	 キラル	499.2	N-(3-アミノプロピル)-N-[(1R)-1-[5-エチル-1-(3-ヒドロキシベンジル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-メチルプロピル]-4-メチルベンズアミド
15	 キラル	501.2	N-(3-アミノプロピル)-N-[(1R)-1-[5-エチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-メチルプロピル]-4-メチルベンズアミド
16	 キラル	535.1	N-1-[(1R)-1-(1-ベンジル-5-プロモ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-メチルプロピル]-N-1-(4-メチルベンジル)-β-アラニンアミド
17	 キラル	481.2	N-(3-アミノプロピル)-N-[(1R)-1-(1-ベンジル-5-ビニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-メチルプロピル]-4-メチルベンズアミド
18	 キラル	485.2	N-(3-アミノプロピル)-N-[(1R)-1-(1-ベンジル-5-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-メチルプロピル]-4-メチルベンズアミド
19	 キラル	531.2	N-(3-アミノプロピル)-N-[(1R)-1-(1-ベンジル-5-フェニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-メチルプロピル]-4-メチルベンズアミド
20	 キラル	564.1	2-(β-アラニルアミノ)-N-[(1R)-1-(1-ベンジル-5-プロモ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-メチルプロピル]-4-メチルベンズアミド

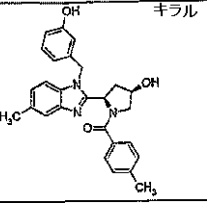
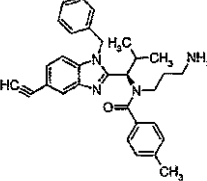
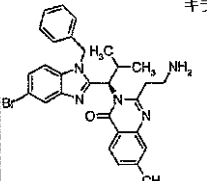
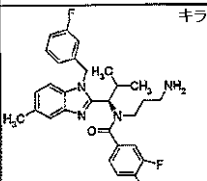
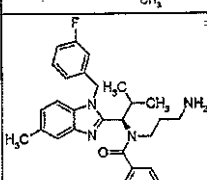
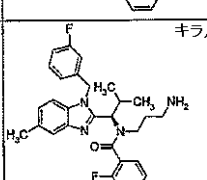
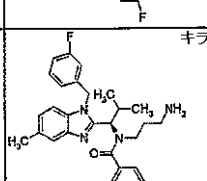
10

20

30

40

【表 3 - 4】

化合物	構造	MH+	名称
21	 キラル	442.2	(3R, 5R)-5-[1-(3-ヒドロキシベンジル)-5-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-1-(4-メチルベンゾイル)ピロリジン-3-オール
22	 キラル	479.2	N-(3-アミノプロピル)-N-[(1R)-1-(1-ベンジル-5-エチニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-メチルプロピル]-4-メチルベンズアミド
23	 キラル	546.1	2-(2-アミノエチル)-3-[(1R)-1-(1-ベンジル-5-ブromo-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-メチルプロピル]-7-メチルキナゾリン-4(3H)-オン
24	 キラル	505.2	N-(3-アミノプロピル)-3-フルオロ-N-[(1R)-1-[1-(3-フルオロベンジル)-5-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-メチルプロピル]-4-メチルベンズアミド
25	 キラル	473.2	N-(3-アミノプロピル)-N-[(1R)-1-[1-(3-フルオロベンジル)-5-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-メチルプロピル]ベンズアミド
26	 キラル	509.1	N-(3-アミノプロピル)-2,4-ジフルオロ-N-[(1R)-1-[1-(3-フルオロベンジル)-5-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-メチルプロピル]ベンズアミド
27	 キラル	501.1	N-(3-アミノプロピル)-N-[(1R)-1-[1-(3-フルオロベンジル)-5-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-メチルプロピル]-3,4-ジメチルベンズアミド

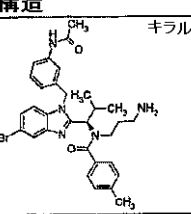
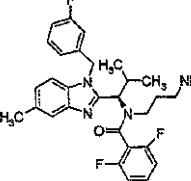
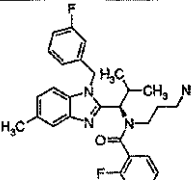
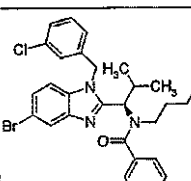
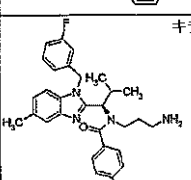
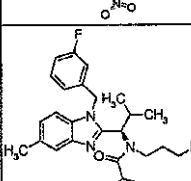
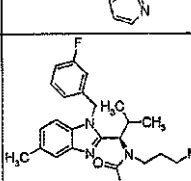
10

20

30

40

【表 3 - 5】

化合物	構造	MH+	名称
28		590.0	N-((1R)-1-[1-[3-(アセチルアミノ)ベンジル]-5-ブロモ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-メチルプロピル)-N-(3-アミノプロピル)-4-メチルベンズアミド
29		509.1	N-(3-アミノプロピル)-2,6-ジフルオロ-N-[(1R)-1-[1-(3-フルオロベンジル)-5-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-メチルプロピル]ベンズアミド
30		491.2	N-(3-アミノプロピル)-2-フルオロ-N-[(1R)-1-[1-(3-フルオロベンジル)-5-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-メチルプロピル]ベンズアミド
31		553.0	N-(3-アミノプロピル)-N-[(1R)-1-[5-ブロモ-1-(3-クロロベンジル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-メチルプロピル]ベンズアミド
32		518.2	N-(3-アミノプロピル)-N-[(1R)-1-[1-(3-フルオロベンジル)-5-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-メチルプロピル]-4-ニトロベンズアミド
33		474.2	N-(3-アミノプロピル)-N-[(1R)-1-[1-(3-フルオロベンジル)-5-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-メチルプロピル]ニコチンアミド
34		474.2	N-(3-アミノプロピル)-N-[(1R)-1-[1-(3-フルオロベンジル)-5-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-メチルプロピル]イソニコチンアミド

10

20

30

40

【表 3 - 6】

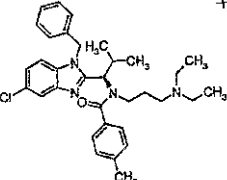
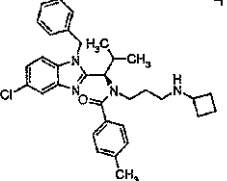
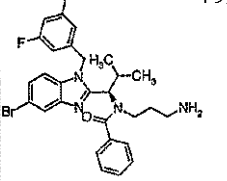
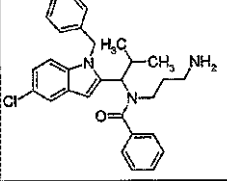
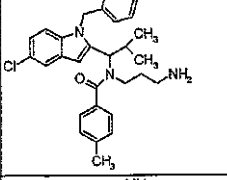
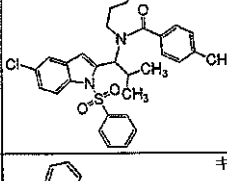
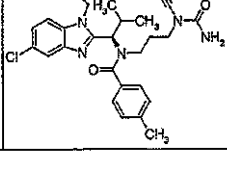
化合物	構造	MH+	名称
35	キラル 	523.2	N-(3-アミノプロピル)-N-[(1R)-1-[1-(3-フルオロベンジル)-5-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-メチルプロピル]-2-ナフトアミド
36	キラル 	487.2	N-(3-アミノプロピル)-N-[(1R)-1-[1-(3-フルオロベンジル)-5-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2,2-ジメチルプロピル]ベンズアミド
37	キラル 	489.2	N-(3-アミノプロピル)-N-[(1R)-1-[1-(3-フルオロベンジル)-5-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-メチルプロピル]-4-ヒドロキシベンズアミド
38	キラル 	579.2	N-[3-(ベンジリアミノ)プロピル]-N-[(1R)-1-(1-ベンジル-5-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-メチルプロピル]-4-メチルベンズアミド
39	キラル 	585.3	N-[(1R)-1-(1-ベンジル-5-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-メチルプロピル]-N-[3-[(シクロヘキシルメチル)アミノ]プロピル]-4-メチルベンズアミド
40	キラル 	455.2	N-(3-アミノプロピル)-N-[(1R)-1-(1-ベンジル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2,2-ジメチルプロピル]ベンズアミド
41	キラル 	531.2	N-[(1R)-1-(1-ベンジル-5-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-メチルプロピル]-N-[3-(イソプロピルアミノ)プロピル]-4-メチルベンズアミド

10

20

30

【表 3 - 7】

化合物	構造	MH+	名称
42		545.16	N-[(1R)-1-(1-ベンジル-5-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-メチルプロピル]-N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-4-メチルベンズアミド
43		543.2	N-[(1R)-1-(1-ベンジル-5-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-メチルプロピル]-N-[3-(シクロブチルアミノ)プロピル]-4-メチルベンズアミド
44		557.0	N-(3-アミノプロピル)-N-[(1R)-1-[5-ブromo-1-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-メチルプロピル]ベンズアミド
45		474.1	N-(3-アミノプロピル)-N-[1-(1-ベンジル-5-クロロ-1H-インドール-2-イル)-2-メチルプロピル]ベンズアミド
46		488.2	N-(3-アミノプロピル)-N-[1-(1-ベンジル-5-クロロ-1H-インドール-2-イル)-2-メチルプロピル]-4-メチルベンズアミド
47		538.1	N-(3-アミノプロピル)-N-[1-[5-クロロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-2-イル]-2-メチルプロピル]-4-メチルベンズアミド
48		557.1	N-[3-[(アミノカルボニル)(シアノ)アミノ]プロピル]-N-[(1R)-1-(1-ベンジル-5-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-メチルプロピル]-4-メチルベンズアミド

10

20

30

【表 3 - 8】

化合物	構造	MH+	名称
49	キラル 	532.1	N-[3-[(アミノカルボニル)アミノ]プロピル]-N-[(1R)-1-[(1-ベンジル-5-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-メチルプロピル]-4-メチルベンズアミド
50	キラル 	496.2	N-[(1R)-1-[(1-(3-フルオロベンジル)-5-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-メチルプロピル]-N-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)ベンズアミド

10

(実施例 7)

(KSP 活性測定のためのアッセイ)

この実施例は、インビトロで KSP 活性を測定するための代表的インビトロアッセイを提供する。ウシ脳から得られた精製微小管を Cytoskeleton Inc. (Denver, Colorado, USA) から購入した。ヒト KSP の運動性ドメイン (Eg5、KNSLI) をクローン化し、発現させ、そして 95 % を超える均質性まで精製した。Biomol Green を Affinity Research Products Ltd. (Matford Court, Exeter, Devon, United Kingdom) より購入した。微小管および KSP 運動性タンパク質 (即ち、KSP 運動性ドメイン) を、アッセイ緩衝液 (20 mM トリス - HCl (pH 7.5)、1 mM MgCl₂、10 mM DTT および 0.25 mg/mL BSA) 中に希釈し、最終濃度を 35 μg/mL の微小管および 45 nM の KSP とした。微小管 / KSP 混合物を、次に、37 °C で 10 分間プレインキュベート (pre-incubate) し、KSP の微小管への結合を促進した。

20

【0250】

1.25 μL の阻害剤または試験化合物の DMSO 溶液 (対照の場合は DMSO のみ) を含む試験プレート (384 ウェルプレート) の各ウェルに、25 μL の ATP 溶液 (ATP は、アッセイ緩衝液中で 300 μM の濃度まで希釈した) および 25 μL の上記微小管 / KSP 溶液を加えた。プレートを室温下で 1 時間インキュベートした。インキュベーションに続けて、65 μL の Biomol Green (無機リン酸の放出を検知するマラカイトグリーンを基剤とした染料) を各ウェルに加えた。プレートを追加の 5 分間から 10 分間インキュベートし、次に、630 nm における吸収を Victor II plate reader を使用して測定した。630 nm における吸収の量が、サンプルの KSP 活性の量に相当した。各阻害剤または試験化合物の IC₅₀ を、次に、各濃度における 630 nm での吸収の減少に基づいて、Excel の XLFit か、または GraphPad Software Inc. による Prism data analysis software かのどちらかを使用した非線形回帰を経て、測定した。

30

40

【0251】

本発明の好ましい化合物は、上記の実施例 7 において記載されたアッセイプロトコールにおいて約 1 mM よりも少ない IC₅₀ によって測定される、生物学的活性を有し、好ましい実施形態では約 25 μM より少ない IC₅₀ の生物学的活性を有し、特に好ましい実施形態では約 1000 nM より少ない IC₅₀ の生物学的活性を有し、そして最も好ましい実施形態では約 100 nM より少ない IC₅₀ の生物学的活性を有する。

【0252】

(実施例 8)

(KSP 阻害剤を処置した腫瘍細胞系における細胞増殖の阻害)

50

細胞を、96ウェルプレートのウェル当たり約500細胞の密度で、96ウェルプレートに平板培養し、そして24時間成長させる。細胞を、次に種々の濃度の化合物で72時間処置する。次に、100 μ lのCell Titer Gloを加える。Cell Titer Gloは、試薬、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)(米国特許第5,185,450号)(Promega product catalog #G3580, Cell Titer 96 Aqueous One Solution Cell 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である。細胞を、次に暗黒下で30分間インキュベートする。ウェル当たりの細胞数に相関する、ルミネセンスの量を、各ウェルについて、Wallac Trilux plate readerを用いて測定する。DMSO(0.5%)のみを受け入れたウェルの生存細胞数は、0%阻害を示すものとして役に立ち、細胞のないウェルは細胞成長の100%阻害として役に立つ。50%の成長阻害に終わる化合物濃度(GI₅₀)を、対数変換した用量値に対する72時間化合物へ連続的にさらした時の細胞数(対照に対する%)のシグモイダルな用量-反応曲線から図表を用いて決定する。

10

【0253】

使用される細胞系を以下に列挙する。

【0254】

細胞増殖アッセイを、上記のように行う。

20

【0255】

(癌細胞系)

Colo 205 - 結腸癌腫

RPMI 1640 + 10% FBS + 1% L - グルタミン + 1% P/S + 1% NaPy r . + ヘペス + 4.5 g/L グルコース + 1% NaBicarb .

MDA 435 - 乳癌 - high met

EMEM + 10% FBS + 1% P/S + 1% L - グルタミン + 1% NEAA + 1% NaPy r + 1% ビタミン

HCT - 15 および HCT 116 - 結腸癌腫

RPMI 1640 + 10% FBS + 1% L - グルタミン + 1% P/S

30

薬剤抵抗性細胞系

KB3.1 - 結腸表皮癌腫; 親細胞系 (parental cell line)

Iscove's + 10% FBS + 1% L - グルタミン + 1% P/S

KBV1 - p - 糖タンパク質付随性多剤耐性細胞系

RPMI 1640 + 10% FBS + 1% L - グルタミン + 1% P/S + 0.2 μ g/ml ビンブラスチン

KB85 - p - 糖タンパク質付随性多剤耐性細胞系

DMEM + 10% FBS + 1% L - グルタミン + 1% P/S + 10 ng/ml コルヒチン

40

本発明の好ましい化合物は、上記のアッセイプロトコールにおいて約1 mMよりも少ないGI₅₀によって測定される、生物学的活性を有し、いくつかの実施形態では約25 μ Mよりも少ないGI₅₀の生物学的活性を有し、他の実施形態では約1000 nMよりも少ないGI₅₀の生物学的活性を有し、そしてさらに他の実施形態では約100 nMよりも少ないGI₅₀の生物学的活性を有する。

【0256】

(実施例9)

軟寒天試験管内腫瘍細胞感受性試験プロトコール

ヒト癌細胞を、6ウェルプレートに、ウェル当たり3 \times 10⁵細胞の密度で、平板培養する。翌日、ある一定の濃度の関心のある化合物を、各ウェルに加える。24時間および48時間のインキュベーションの後に、細胞を採取し、洗いそして数を数える。以下のス

50

テップを、Multimek 96 robotを使用して行う。次に、ウェルの底に細胞が付着するのを防止するためPolyHemaで被覆した96ウェルプレートに、ウェル当たり500個の生存細胞を、平板培養する。アガロース(3%ストック)を、溶かし、温めた培地中で希釈し、そして最終濃度が0.5%となるように細胞に加える。軟寒天が固まった後、プレートを37℃で6日間インキュベートする。Alamar blue染料を、細胞に加え、そして追加の6時間プレートをインキュベートする。光学濃度変化は、Tecan plate readerで測定され、そして軟寒天中に形成されたコロニーの数と相関すると見なされた。癌性細胞は、寒天で成長でき、そしてそれゆえ光学濃度の上昇を示す。減少した光学濃度の示度は、癌細胞が抑制されていることを意味する。本発明の化合物が、光学濃度の減少を示すことが、予想される。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 2 3	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00		
A 6 1 P 35/02 (2006.01)		A 6 1 P 35/02		

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

(72)発明者 ボイス, ラスタム エス.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 6 2 - 8 0 9 7, エミリービル, ピー.オー. ボックス 8 0 9 7, ノバルティス ヴァクシンズ アンド ダイアグノスティクス, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 シェ, イー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 6 2 - 8 0 9 7, エミリービル, ピー.オー. ボックス 8 0 9 7, ノバルティス ヴァクシンズ アンド ダイアグノスティクス, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 クオ, ホンヤン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 6 2 - 8 0 9 7, エミリービル, ピー.オー. ボックス 8 0 9 7, ノバルティス ヴァクシンズ アンド ダイアグノスティクス, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 メンデンフル, クリス ジー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 6 2 - 8 0 9 7, エミリービル, ピー.オー. ボックス 8 0 9 7, ノバルティス ヴァクシンズ アンド ダイアグノスティクス, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ウォルター, アネット オー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 6 2 - 8 0 9 7, エミリービル, ピー.オー. ボックス 8 0 9 7, ノバルティス ヴァクシンズ アンド ダイアグノスティクス, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ワン, ウェイボ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 6 2 - 8 0 9 7, エミリービル, ピー.オー. ボックス 8 0 9 7, ノバルティス ヴァクシンズ アンド ダイアグノスティクス, インコーポレイテッド 気付

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB09 CC26 DD25 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC39 GA07 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZB27
ZC02
4C204 BB01 CB03 DB13 EB02 FB10 GB01 GB03 GB24