

(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2008-502721

(P2008-502721A)

(43) 公表日 平成20年1月31日 (2008.1.31)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 215/12 (2006.01)	C07D 215/12 C S P	4 C O 3 1
A61K 31/47 (2006.01)	A61K 31/47	4 C O 8 5
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00 1 1 1	4 C O 8 6
A61P 35/00 (2006.01)	A61P 43/00 1 2 3	4 C 2 O 6
A61P 35/02 (2006.01)	A61P 35/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 45 頁) 最終頁に続く		

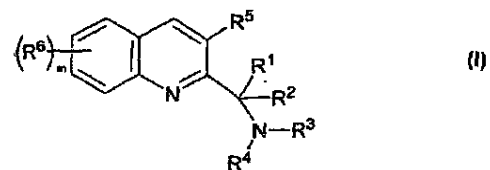
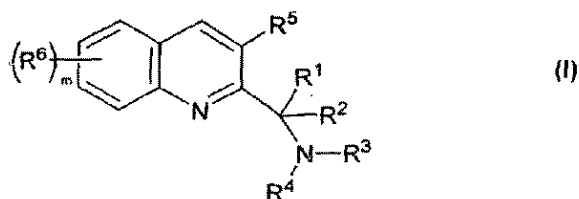
(21) 出願番号	特願2007-527522 (P2007-527522)	(71) 出願人	506361100
(86) (22) 出願日	平成17年5月19日 (2005. 5. 19)		ノバルティス ヴァクシNZ アンド ダ
(85) 翻訳文提出日	平成18年10月17日 (2006. 10. 17)		イアグノスティクス, インコーポレイテ
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/017961		ッド
(87) 国際公開番号	W02005/113507		アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6
(87) 国際公開日	平成17年12月1日 (2005. 12. 1)		0 8 - 2 9 1 6, エミリービル, ホー
(31) 優先権主張番号	60/573, 120		トン ストリート 4 5 6 0
(32) 優先日	平成16年5月21日 (2004. 5. 21)	(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】 分裂キネシンインヒビターとしての置換キノリン誘導体

(57) 【要約】

本発明は、新規置換キノリン化合物、およびそれらの薬学的に受容可能な塩、エステルまたはプロドラッグに関する。本発明は、さらに、薬学的に受容可能なキャリアと一緒にした該新規置換キノリン化合物の組成物に関する。本発明は、さらに、キネシンスピンドルタンパク質インヒビターとしての該新規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。

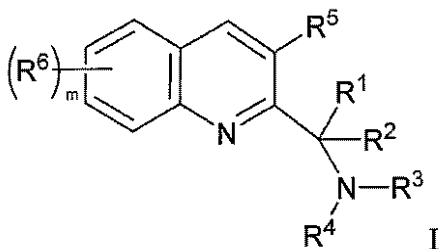


一般式 (I) 中の置換基および変数は、本明細書中に定義される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、エステルまたはプロドラッグ：
【化 1】



10

ここで：

m は、0 ~ 3 の整数である；

R^1 は、アシルアミノ、カルボキシルエステル、および $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択され、該 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、必要に応じて、ヒドロキシまたはハロで置換されている；

R^2 は、水素または $C_1 \sim C_5$ アルキルである；

R^3 は、 $-C(=X)-A$ であり、ここで、 A は、アリール、ヘテロアリール、複素環およびシクロアルキルからなる群から選択され、これらの全ては、必要に応じて、1個 ~ 4個の置換基で置換され得、該置換基は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、ハロ、ヒドロキシおよびニトロからなる群から選択され、そして X は、酸素またはイオウである；

20

R^4 は、 $-$ アルキレン $-$ 複素環または $-$ アルキレン $-NR^7R^8$ であり、ここで、該アルキレンは、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖アルキレンである； R^7 および R^8 は、別個に、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルおよびシクロアルキルアルキルからなる群から選択される；

R^5 は、 $L-A^1$ からなる群から選択され、ここで、 A^1 は、アリール、ヘテロアリール、複素環およびシクロアルキルからなる群から選択され、これらの全ては、必要に応じて、1個 ~ 4個の置換基で置換され得、該置換基は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、ハロ、ヒドロキシ、およびニトロからなる群から選択され、ここで、 L は、酸素、 $-NR^9$ 、 $-S(O)_q-$ および $C_1 \sim C_5$ アルキレンからなる群から選択され、ここで、 R^9 は、水素またはアルキルであり、ここで、 q は、0、1または2であり、そして該 $C_1 \sim C_5$ アルキレンは、必要に応じて、ヒドロキシ、ハロまたはアシルアミノで置換されている；そして

30

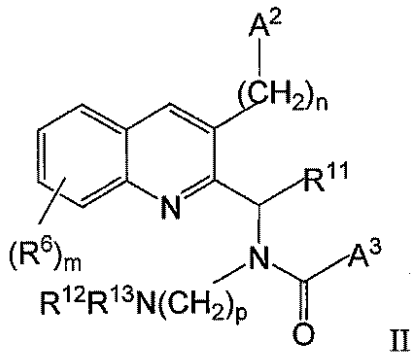
R^6 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_2 \sim C_5$ アルキニル、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ、ハロ、およびヒドロキシからなる群から選択される、化合物。

【請求項 2】

前記化合物が、式 I I で表わされるか、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、エステルまたはプロドラッグである、請求項 1 に記載の化合物：

40

【化 2】



10

ここで：

A² および A³ は、別個に、アリール、ヘテロアリール、複素環およびシクロアルキルからなる群から選択され、これらの全ては、必要に応じて、1個～4個の置換基で置換され得、該置換基は、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルコキシ、ハロ、ヒドロキシ、およびニトロからなる群から選択される；

各 R⁶ は、別個に、C₁～C₅アルキル、C₂～C₅アルケニル、C₂～C₅アルキニル、-CF₃、C₁～C₅アルコキシ、ハロおよびヒドロキシルからなる群から選択される；

R¹¹ は、C₂～C₃アルキルである；

R¹² および R¹³ は、別個に、水素、C₁～C₄アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルおよびシクロアルキルアルキルからなる群から選択される；

m は、0～2に等しい整数である；

n は、1～3に等しい整数である；そして

p は、1～4に等しい整数である、

化合物。

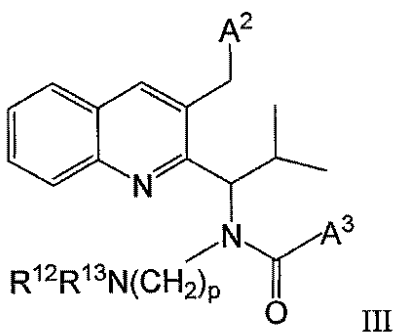
20

【請求項 3】

前記化合物が、式 III で表わされるか、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、エステルまたはプロドラッグである、請求項 1 に記載の化合物：

30

【化 3】



40

ここで：

A² および A³ は、別個に、アリール、ヘテロアリール、複素環およびシクロアルキルからなる群から選択され、これらの全ては、必要に応じて、1個～4個の置換基で置換され得、該置換基は、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルコキシ、ハロ、ヒドロキシ、およびニトロからなる群から選択される；

R¹² および R¹³ は、別個に、水素、C₁～C₄アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルおよびシクロアルキルアルキルからなる群から選択される；

p は、1～4に等しい整数である、

50

化合物。

【請求項 4】

R¹ が、C₁ ~ C₅ アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

R¹ が、イソプロピルまたは t - ブチルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

R² が、水素またはメチルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

X が、酸素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

A が、アリールである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

A が、フェニルまたはナフチルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

A が、ヘテロアリールである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

A が、ピリジニル、イミダゾリル、フラニル、ピラゾリルおよびチアゾリ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 12】

A が、シクロアルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 13】

A が、シクロヘキシルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 14】

A が、1 個 ~ 4 個の置換基で置換されており、該置換基が、クロロ、メチル、プロモ、フルオロ、ニトロ、-CF₃、メトキシおよび t - ブ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。

【請求項 15】

-C(O)-A が、以下からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物：

(2 - クロロ - 6 - メチルピリジン - 4 - イル) カルボニル；

(5 - メチルイミダゾール - 4 - イル) カルボニル；

(ナフタ - 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；

3, 4 - ジフルオロベンゾイル；

3, 4 - ジメチルベンゾイル；

3, 5 - ジメチルピラゾール - 3 - イルカルボニル；

2 - (3 - アミノプロパンアミド) - 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 - クロロベンゾイル；

2 - クロロピリジン - 3 - イルカルボニル；

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；

3, 4 - ジクロロベンゾイル；

3 - クロロベンゾイル；

3 - フルオロ - 4 - メチルベンゾイル；

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；

10

20

30

40

50

4 - メトキシベンゾイル ;
 4 - メチル - 3 - フルオロベンゾイル ;
 4 - メチルベンゾイル ;
 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 ;
 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 ;
 ピリジン - 2 - イルカルボニル ; および
 チアゾール - 4 - イルカルボニル。

10

【請求項 16】

- C (O) - A が、4 - メチル - 3 - フルオロベンゾイル、4 - メチルベンゾイルおよび 3 , 4 - ジメチルベンゾイルからなる群から選択される、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 17】

R⁴ が、以下からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物 :

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 - [(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 - アミノプロピル ;
 2 - アミノエチル ; ピペリジン - 3 - イルメチル ; および
 ピロリジン - 3 - イルメチル。

20

【請求項 18】

R⁴ が、3 - アミノプロピルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 19】

R⁵ が、アルキレン - A¹ であり、そして A¹ が、アリールである、請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 20】

R⁵ が、以下からなる群から選択される、請求項 19 に記載の化合物 :

ベンジル ;
 2 - メチルベンジル ;
 3 , 5 - ジフルオロベンジル ;
 3 - アセチルアミノベンジル ;
 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 ;
 4 - ジフルオロベンジル ; および
 4 - メチルベンジル。

40

【請求項 21】

R⁶ が、水素、フルオロ、クロロ、メチル、プロモ、エチル、ビニル、メトキシ、フェニル、エチニルおよび - C F₃ 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 22】

m が、1 であり、そして n が、1 である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 23】

R¹¹ が、イソプロピルである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 24】

p が、3 である、請求項 2 に記載の化合物。

50

【請求項 25】

R¹² および R¹³ が、水素である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 26】

A² が、フェニルである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 27】

A² が、フェニルである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 28】

p が、3 である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 29】

R¹² および R¹³ が、水素である、請求項 3 に記載の化合物。

10

【請求項 30】

以下からなる群から選択される、化合物：

N - (3 - アミノプロピル) - N - [1 - (3 - ベンジルキノリン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル] - 3 - フルオロ - 4 - メチルベンズアミド；

N - (3 - アミノプロピル) - N - [1 - (3 - ベンジルキノリン - 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 - (3 - ベンジルキノリン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル] - 3, 4 - ジメチルベンズアミド；

N - (3 - アミノプロピル) - N - [1 - (3 - ベンジル - 7 - クロロキノリン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル] - 4 - メチルベンズアミド；

20

N - (3 - アミノプロピル) - N - [1 - (3 - ベンジル - 7 - クロロキノリン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル] - 3 - フルオロ - 4 - メチルベンズアミド；および
それらの薬学的に受容可能な塩、エステルまたはプロドラッグ。

【請求項 31】

請求項 1 に記載の化合物の治療有効量と薬学的に受容可能なキャリアとを含有する、医薬組成物。

【請求項 32】

さらに、癌を治療するための少なくとも 1 種の追加薬剤を含有する、請求項 31 に記載の組成物。

【請求項 33】

30

前記癌を治療するための追加薬剤が、イリノテカン、トポテカン、ゲムシタビン、イマチニブ、トラスツズマブ、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、パクリタキセル、テザシタビン、シクロホスファミド、ピンカアルカロイド、アントラサイクリン、リツキシマブおよびトラスツズマブからなる群から選択される、請求項 31 に記載の組成物。

【請求項 34】

哺乳動物患者において、少なくとも一部、KSP で媒介される障害を治療する方法であって、このような治療を必要とする哺乳動物患者に、請求項 31 に記載の組成物の治療有効量を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 35】

40

前記疾患が、細胞増殖疾患である、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 36】

前記細胞増殖疾患が、癌である、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 37】

前記癌が、肺および気管支；前立腺；乳房；脾臓；大腸および直腸；甲状腺；胃；肝臓および肝内胆管；腎臓および腎盂；膀胱；子宮コーパス；子宮頸部；卵巣；多発性骨髄腫；食道；急性骨髄性白血病；慢性骨髄性白血病；リンパ球性白血病；骨髄球性白血病；脳；口腔および咽頭；喉頭；小腸；非ホジキンリンパ腫；黒色腫；および大腸絨毛腺腫からなる群から選択される、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 38】

50

さらに、前記哺乳動物患者に、癌を治療するための１種の追加薬剤を投与する工程を包含する、請求項３４に記載の方法。

【請求項３９】

前記癌を治療するための追加薬剤が、イリノテカン、トポテカン、ゲムシタピン、イマチニブ、トラスツズマブ、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、パクリタキセル、テザシタピン、シクロホスファミド、ピンカアルカロイド、アントラサイクリン、リツキシマブおよびトラスツズマブからなる群から選択される、請求項３８に記載の方法。

【請求項４０】

癌を治療する医薬を製造する際の、請求項３１に記載の組成物の使用。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本願は、米国特許法第１１９条第（ｅ）項に基づいて、２００４年５月２１日に出願された米国仮特許出願第６０／５７３，１２０号（その内容は、本明細書中で参考として援用されている）から優先権を主張している。

【０００２】

（発明の背景）

（発明の分野）

本発明は、置換キノリン化合物およびそれらの薬学的に受容可能な塩、エステルまたはプロドラッグ、これらの化合物と薬学的に受容可能なキャリアとの組成物、およびこれらの化合物の使用に関する。

20

【背景技術】

【０００３】

（従来技術）

キネシンは、微小管に結合して機械的力を生じるために、アデノシン三リン酸を使用するモータータンパク質である。キネシンは、約３５０のアミノ酸残基を有するモーター領域により特徴付けられる。いくつかのキネシンモータードメインの結晶構造が、決定されてきた。

【０００４】

30

現在、約１００種のキネシン関連タンパク質（ＫＰＰ）が同定されている。キネシンは、多様な細胞生物学的プロセス（細胞小器官および外形質の小胞の輸送、および外形質の小胞体の維持を含む）に関与する。いくつかのＫＰＰは、紡錘体の微小管と相互作用するか、または染色体と直接的に相互作用し、そして細胞周期の分裂期の間に重要な役割を果たすように見える。これらの分裂ＫＰＰは、癌治療の開発のために特に関心をもたれている。

【０００５】

キネシンスピンドルタンパク質（ＫＳＰ）（Ｅｇ ５、ＨｓＫＳＰ、ＫＮＳＬ１またはＫＩＦＩＩとしても公知）は、紡錘体に位置しているいくつかのキネシン様モータータンパク質のうちの１つであり、そして二極性紡錘体の形成および／または機能のために必要とされることが公知である。

40

【０００６】

１９９５年に、ＫＳＰのＣ末端に配向した抗体を使用しての、ＫＳＰの枯渇は、１つの星型の微小管の並びを有する有糸分裂において、ＨｅＬａ細胞を拘束すると示された（非特許文献１）。ｂｉｍＣ遺伝子およびｃｕｔ７遺伝子（これらは、ＫＳＰの相同体であると考えられる）における変異は、*Aspergillus nidulans*（非特許文献２）ならびに*Schizosaccharomyces pombe*（非特許文献３）において中心体分離の不全を引き起こす。ＡＴＲＡ（全てトランスのレチノイン酸）（これは、ＫＳＰ発現をタンパク質レベルで減少させる）のいずれかでの細胞の処理、またはアンチセンスオリゴヌクレオチドを使用してのＫＳＰの枯渇は、ＤＡＮ－Ｇ膀胱癌細胞の有

50

意な増殖阻害を明らかにし、これはKSPが全てトランスのレチノイン酸の抗増殖作用に関与し得ると示した（非特許文献4）。興味深いことに、*Xenopus laevis* Aurora関連のプロテインキナーゼpEg2は、XIEg5に会合し、これを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な基質は、癌の薬物開発のために特に興味をもたれている。例えば、Aurora1キナーゼおよびAurora2キナーゼは、タンパク質レベルおよびRNAレベルで過剰発現され、そしてこの遺伝子は、結腸癌の患者において増幅される。

【0007】

KSPに対する第1の細胞透過性小分子インヒビターである「モナストロール」は、従来の化学療法（例えば、タキサンおよびビンカルカロイド）のようには微小管の重合に影響を与えることなく、単極の紡錘を有する細胞を拘束すると示された（非特許文献6）。モナストロールは、表現型ベースのスクリーニングにおいてインヒビターとして同定され、そしてこの化合物は、抗癌薬物の開発の先導として機能し得ると示唆された。この阻害は、アデノシン三リン酸に対して競合物でなく、素早く可逆性であると決定された（非特許文献7；非特許文献8）。

【非特許文献1】Blangyら、Cell、1995年、第83巻、p.1159~1169

【非特許文献2】Enos, A. P., およびN. R. Morris, Cell、1990年、第60巻、p.1019~1027

【非特許文献3】Hagan, I., およびM. Yanagida, Nature、1990年、第347巻、563~566

【非特許文献4】Kaiser, A., ら、J. Biol. Chem、1999年、第274巻、p.18925-18931

【非特許文献5】Giet, R., ら、J. Biol. Chem., 1999年、第274巻、p.15005-15013

【非特許文献6】Mayer, T. U., ら、Science、1999年、第286巻、p.971-974

【非特許文献7】DeBonis, S. ら、Biochemistry、2003年、第42巻、p.338-349

【非特許文献8】Kapoor, T. M., ら、J Cell Biol., 2000年、第150巻、p.975-988

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

改良された化学療法の重要性に照らして、KSPおよびKSP関連タンパク質のインヒビターとして有効であるKSPインヒビターが必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0009】

（本発明の化合物）

本発明は、式Iの化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、エステルまたはプロドラッグに関する：

【0010】

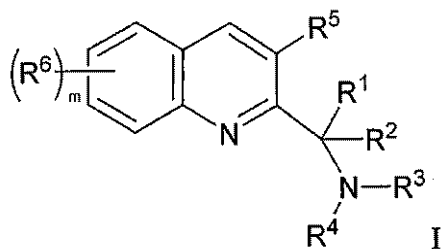
10

20

30

40

【化 4】



ここで：

m は、0 ~ 3 の整数である；

R^1 は、アシルアミノ、カルボキシルエステル、および $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択され、該 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、必要に応じて、ヒドロキシまたはハロで置換されている；

R^2 は、水素または $C_1 \sim C_5$ アルキルである；

R^3 は、 $-C(=X)-A$ であり、ここで、 A は、アリール、ヘテロアリール、複素環およびシクロアルキルからなる群から選択され、これらの全ては、必要に応じて、1個 ~ 4個の置換基で置換され得、該置換基は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、ハロ、ヒドロキシおよびニトロからなる群から選択され、そして X は、酸素またはイオウである；

R^4 は、 $-$ アルキレン $-$ 複素環または $-$ アルキレン $-NR^7R^8$ であり、ここで、該アルキレンは、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖アルキレンである； R^7 および R^8 は、別個に、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルおよびシクロアルキルアルキルからなる群から選択される；

R^5 は、 $L-A^1$ からなる群から選択され、ここで、 A^1 は、アリール、ヘテロアリール、複素環およびシクロアルキルからなる群から選択され、これらの全ては、必要に応じて、1個 ~ 4個の置換基で置換され得、該置換基は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、ハロ、ヒドロキシ、およびニトロからなる群から選択され、ここで、 L は、酸素、 $-NR^9$ 、 $-S(O)_q-$ および $C_1 \sim C_5$ アルキレンからなる群から選択され、ここで、 R^9 は、水素またはアルキルであり、ここで、 q は、0、1または2であり、そして該 $C_1 \sim C_5$ アルキレンは、必要に応じて、ヒドロキシ、ハロまたはアシルアミノで置換されている；そして

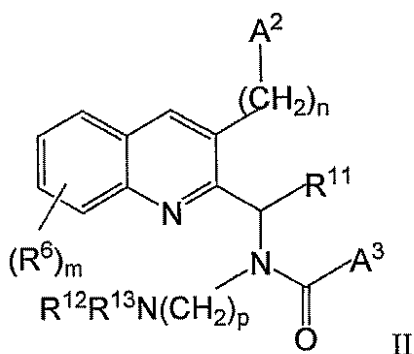
R^6 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_2 \sim C_5$ アルキニル、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ、ハロ、およびヒドロキシからなる群から選択される。

【0011】

別の好ましい実施形態では、本発明の前記化合物は、式IIで表わされるか、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、エステルまたはプロドラッグである：

【0012】

【化 5】



ここで：

A^2 および A^3 は、別個に、アリール、ヘテロアリール、複素環およびシクロアルキルからなる群から選択され、これらの全ては、必要に応じて、1個～4個の置換基で置換され得、該置換基は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、ハロ、ヒドロキシ、およびニトロからなる群から選択される；

各 R^6 は、別個に、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_2 \sim C_5$ アルキニル、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ、ハロおよびヒドロキシルからなる群から選択される；

R^{11} は、 $C_2 \sim C_3$ アルキルである；

R^{12} および R^{13} は、別個に、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルおよびシクロアルキルアルキルからなる群から選択される；

m は、0～3に等しい整数である；

n は、1～3に等しい整数である；そして

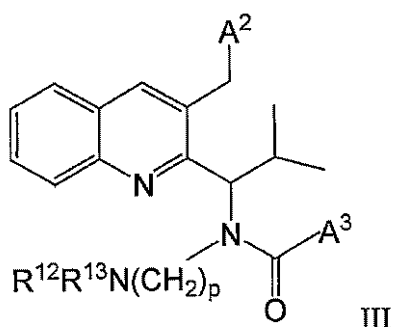
p は、1～4に等しい整数である。

【0013】

さらに好ましい実施形態では、本発明の化合物は、式 III で表わされるか、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、エステルまたはプロドラッグである；

【0014】

【化6】



ここで：

A^2 および A^3 は、別個に、アリール、ヘテロアリール、複素環およびシクロアルキルからなる群から選択され、これらの全ては、必要に応じて、1個～4個の置換基で置換され得、該置換基は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、ハロ、ヒドロキシ、およびニトロからなる群から選択される；

R^{12} および R^{13} は、別個に、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルおよびシクロアルキルアルキルからなる群から選択される；

p は、1～4に等しい整数である。

【0015】

(好ましい実施形態)

式 I の化合物において、好ましくは、 R^1 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、さらに好ましくは、 R^1 は、イソプロピルまたは t-ブチルである。

【0016】

式 I の化合物において、好ましくは、 R^2 は、水素またはメチルである。

【0017】

式 I の化合物において、好ましくは、X は、酸素である。式 I、II および III の化合物において、好ましくは、A は、アリールであり、さらに好ましくは、A は、フェニルまたはナフチルである。式 I、II および III の他の化合物において、好ましくは、A は、ヘテロアリールであり、さらに好ましくは、A は、ピリジニル、イミダゾリル、フランニル、ピラゾリルおよびチアゾリルからなる群から選択される。式 I、II および III のさらに他の化合物において、好ましくは、A は、シクロアルキルであり、さらに好まし

くは、Aは、シクロヘキシルである。

【0018】

好ましくは、Aは、1個～4個の置換基で置換されており、該置換基は、クロロ、メチル、プロモ、フルオロ、ニトロ、 $-CF_3$ 、メトキシおよびt-ブチルからなる群から選択される。

【0019】

さらにより好ましくは、 $-C(O)-A$ は、以下からなる群から選択される：

(2-クロロ-6-メチルピリジン-4-イル)カルボニル；

(5-メチルイミダゾール-4-イル)カルボニル；

(ナフタ-2-イル)カルボニル；

10

(ピリジン-3-イル)カルボニル；

(ピリジン-4-イル)カルボニル；

3,4-ジフルオロベンゾイル；

3,4-ジメチルベンゾイル；

3,5-ジメチルピラゾール-3-イルカルボニル；

2-(3-アミノプロパンアミド)-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-クロロベンゾイル；

2-クロロピリジン-3-イルカルボニル；

20

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；

3,4-ジクロロベンゾイル；

3-クロロベンゾイル；

3-フルオロ-4-メチルベンゾイル；

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-メトキシベンゾイル；

30

4-メチル-3-フルオロベンゾイル；

4-メチルベンゾイル；

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；

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；

ピリジン-2-イルカルボニル；および

チアゾール-4-イルカルボニル。

40

【0020】

最も好ましくは、 $-C(O)-A$ は、4-メチル-3-フルオロベンゾイル、4-メチルベンゾイルおよび3,4-ジメチルベンゾイルからなる群から選択される。

【0021】

1実施形態では、 A^3 は、4-メチル-3-フルオロフェニル、4-メチルフェニルおよび3,4-ジメチルフェニルからなる群から選択される。

【0022】

好ましい実施形態では、 R^4 は、以下からなる群から選択される：

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；

50

- 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 - [(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 - アミノプロピル ;
- 2 - アミノエチル ; ピペリジン - 3 - イルメチル ; および
ピロリジン - 3 - イルメチル。

【0023】

他の実施形態では、 R^4 は、3 - アミノプロピルである。

【0024】

10

いくつかの実施形態では、 R^5 は、アルキレン - A^1 であり、そして A^1 は、アリーールである。さらに他の実施形態では、 R^5 は、ベンジルである。

【0025】

好ましくは、 R^5 は、以下からなる群から選択される :

- ベンジル ;
- 2 - メチルベンジル ;
- 3 , 5 - ジフルオロベンジル ;
- 3 - アセチルアミノベンジル ;
- 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 ;
- 4 - ジフルオロベンジル ; および
- 4 - メチルベンジル。

20

【0026】

式 I、II および III の他の化合物において、好ましくは、 R^6 は、以下からなる群から選択される :

- 水素 ;
- フルオロ ;
- クロロ ;
- メチル ;
- ブロモ ;
- エチル ;
- ビニル ;
- メトキシ ;
- フェニル ;
- エチニル ; および
- CF_3 。

30

【0027】

式 I、II および III の他の化合物において、好ましい実施形態では、 m は、1 であり、 n は、1 であり、 R^{11} は、イソプロピルであり、 p は、3 であり、 R^{12} および R^{13} は、水素であり、 A^2 は、フェニルであり、そして A^3 は、アリーールであり、該アリーールは、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、および / またはハロで置換されている。

40

【0028】

式 III の化合物において、好ましい実施形態では、 A^2 は、フェニルであり、 A^3 は、アリーールであり、該アリーールは、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、および / またはハロで置換されており、 p は、3 であり、そして R^{12} および R^{13} は、水素である。

【0029】

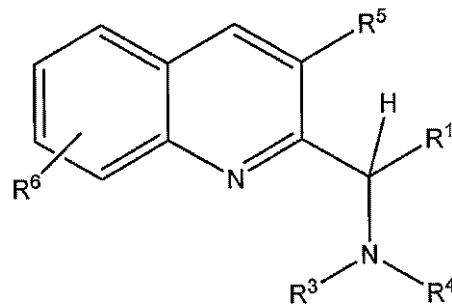
本発明の範囲内の置換キノリン誘導体は、次のように表 1 で示したものにより、例示される。

【0030】

50

【表 1】

表 1



化合物番号	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
1	イソプロピル	4-メチル-1-フルオロベンゾイル	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	3,4-ジメチルベンゾイル	3-アミノプロピル	ベンジル	H
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	7-クロロ
5	イソプロピル	4-メチル-3-フルオロベンゾイル	3-アミノプロピル	ベンジル	7-クロロ

本発明の範囲内の具体的な化合物は、以下により例示される：

N - (3 - アミノプロピル) - N - [1 - (3 - ベンジルキノリン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル] - 3 - フルオロ - 4 - メチルベンズアミド；

N - (3 - アミノプロピル) - N - [1 - (3 - ベンジルキノリン - 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 - (3 - ベンジルキノリン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル] - 3 , 4 - ジメチルベンズアミド；

N - (3 - アミノプロピル) - N - [1 - (3 - ベンジル - 7 - クロロキノリン - 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 - (3 - ベンジル - 7 - クロロキノリン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル] - 3 - フルオロ - 4 - メチルベンズアミド；および

それらの薬学的に受容可能な塩、エステルまたはプロドラッグ。

【 0 0 3 1 】

(本発明の方法および組成物)

また、式 I、II および / または III の化合物 (それらの混合物を含めて) と薬学的に受容可能な賦形剤またはキャリアとを含有する組成物も、提供されている。

【 0 0 3 2 】

別の局面では、本発明は、少なくとも一部、KSPで媒介される障害に罹った哺乳動物患者を治療する方法を提供する。それゆえ、本発明は、このような治療を必要とする哺乳動物患者を治療する方法を提供し、該方法は、該患者に、式 I、II および / または III の化合物 (それらの混合物を含めて) の治療有効量を、単独でかまたは他の抗癌剤と併用してかのいずれかで投与する工程を包含する。

【 発明を実施するための最良の形態 】

【 0 0 3 3 】

(発明の詳細な説明)

(定義)

上述のように、本発明は、新規置換キノリン化合物に関する。

【0034】

本明細書中で使用する術語は、特定の実施形態を記述する目的のためにのみ提示され、本発明の範囲を限定するとは解釈されないことが理解できるはずである。本明細書中および請求の範囲で使用する単数形「a」、「an」および「the」は、特に明記しない限り、複数の指示物を含むことに注目しなければならない。本明細書中および特許請求の範囲において、多数の用語に対する言及がなされ、これらは、以下の意味を有すると定義される。

【0035】

本明細書中で別に定義していない限り、「アルキル」とは、1個～5個の炭素原子、さらに好ましくは、1個～3個の炭素原子を有する一価飽和脂肪族ヒドロカルビル基を意味する。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-ペンチルなどのような基で例示される。

【0036】

「置換アルキル」とは、1個～3個、好ましくは、1個～2個の置換基を有するアルキル基であり、この置換基は、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、ヒドロキシル、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、複素環および置換複素環からなる群から選択される。

【0037】

「アルキレン」とは、好ましくは、1個～5個の炭素原子、さらに好ましくは、1個～3個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のいずれかである二価飽和脂肪族ヒドロカルビル基を意味する。この用語は、メチレン(-CH₂-)、エチレン(-CH₂CH₂-)、n-プロピレン(-CH₂CH₂CH₂-)、イソ-プロピレン(-CH₂CH(CH₃)-)などのような基により、例示される。

【0038】

本明細書中で別に定義していない限り、「アルコキシ」とは、「アルキル-O-」基を意味し、これらは、一例として、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、第二級ブトキシ、n-ペントキシなどが挙げられる。

【0039】

「置換アルコキシ」とは、「置換アルキル-O-」基を意味する。

【0040】

「アシル」とは、H-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)-、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-C(O)-および置換複素環-C(O)-基を意味し、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、複素環および置換複素環は、本明細書中で定義したとおりである。

【0041】

「アミノアシル」とは、-C(O)NR¹⁰R¹⁰基を意味し、ここで、各R¹⁰は、別個に、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、置換複素環からなる群から選択され、ここで、各R¹⁰は、それらが結合する窒素と一緒にあって、複素環または置換複素環を形成し、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

10

20

30

40

50

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、複素環および置換複素環は、本明細書中で定義したとおりである。

【0042】

「アシルオキシ」とは、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 - C (O) O - および置換複素環 - C (O) O - 基を意味し、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、複素環および置換複素環は、本明細書中で定義したとおりである。

10

【0043】

「アルケニル」とは、2個～6個の炭素原子、好ましくは、2個～4個の炭素原子と、少なくとも1個、好ましくは、1個～2個のアルケニル不飽和部位とを有するアルケニル基を意味する。このような基は、ビニル、アリル、ブタ - 3 - エン - 1 - イルなどで例示される。

【0044】

「置換アルケニル」とは、1個～3個の置換基、好ましくは、1個～2個の置換基を有するアルケニル基を意味し、この置換基は、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、ヒドロキシル、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、複素環および置換複素環からなる群から選択されるが、但し、任意のヒドロキシル置換基は、ビニル（不飽和）炭素原子に結合されていない。

20

【0045】

「アルキニル」とは、2個～6個の炭素原子、好ましくは、2個～3個の炭素原子と、少なくとも1個、好ましくは、1個～2個のアルキニル不飽和部位とを有するアルキニル基を意味する。

30

【0046】

「置換アルキニル」とは、1個～3個の置換基、好ましくは、1個～2個の置換基を有するアルキニル基を意味し、この置換基は、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、ヒドロキシル、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、複素環および置換複素環からなる群から選択される。

【0047】

「アミノ」とは、- NH₂ 基を意味する。

【0048】

「シアノ」とは、- CN 基を意味する。

40

【0049】

「置換アミノ」とは、- NR¹⁴R¹⁵ 基を意味し、ここで、R¹⁴ および R¹⁵ は、別個に、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、置換複素環からなる群から選択され、ここで、R¹⁴ および R¹⁵ は、それらが結合する窒素と一緒にあって、複素環または置換複素環を形成するが、但し、R¹⁴ および R¹⁵ は、両方共に水素になることはない。R¹⁴ が水素であり、そして R¹⁵ がアルキルのとき、この置換アミノ基は、時には、本明細書中では、アルキルアミノと呼ばれる。R¹⁴ および R¹⁵ がアルキルであるとき、この置換

50

アミノ基は、時には、本明細書中では、ジアルキルアミノと呼ばれる。一置換アミノと呼ぶとき、 R^{14} または R^{15} のいずれかが水素であるが両方共に水素にはならないことを意味する。二置換アミノと呼ぶとき、 R^{14} または R^{15} のいずれも水素ではないことを意味する。

【0050】

「アシルアミノ」とは、 $-NR^{16}C(O)$ アルキル、 $-NR^{16}C(O)$ 置換アルキル、 $-NR^{16}C(O)$ シクロアルキル、 $-NR^{16}C(O)$ 置換シクロアルキル、 $-NR^{16}C(O)$ アルケニル、 $-NR^{16}C(O)$ 置換アルケニル、 $-NR^{16}C(O)$ アルキニル、 $-NR^{16}C(O)$ 置換アルキニル、 $-NR^{16}C(O)$ アリーール、 $-NR^{16}C(O)$ 置換アリーール、 $-NR^{16}C(O)$ ヘテロアリーール、 $-NR^{16}C(O)$ 置換ヘテロアリーール、 $-NR^{16}C(O)$ 複素環および $-NR^{16}C(O)$ 置換複素環基を意味し、ここで、 R^{16} は、水素またはアルキルであり、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、複素環および置換複素環は、本明細書中で定義したとおりである。

10

【0051】

「ニトロ」とは、 $-NO_2$ 基を意味する。

【0052】

「アリーール」または「Ar」は、単一環（例えば、フェニル）または複数の縮合環（例えば、ナフチルまたはアントリル）を有する6個～14個の炭素原子の一価芳香族炭素環基を意味し、この縮合環は、芳香族であり得るかあり得ず（例えば、2-ベンゾキサゾリン、2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン-7-イルなど）、但し、その結合点は、芳香族炭素原子にある。好ましいアリーールには、フェニルおよびナフチルが挙げられる。

20

【0053】

「置換アリーール」とは、1個～3個の置換基、好ましくは、1個～2個の置換基で置換されたアリーール基を意味し、この置換基は、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、チオール、アルキルチオ、置換アルキルチオ、アリーールチオ、置換アリーールチオ、ヘテロアリーールチオ、置換ヘテロアリーールチオ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、複素環チオ、置換複素環チオ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ハロ、ニトロ、ヘテロアリーール、置換ヘテロアリーール、複素環、置換複素環、ヘテロアリーールオキシ、置換ヘテロアリーールオキシ、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。

30

【0054】

「アリーールオキシ」とは、アリーール-O-基を意味し、これには、一例として、フェノキシ、ナフトキシなどが挙げられる。

40

【0055】

「置換アリーールオキシ」とは、置換アリーール-O-基を意味する。

【0056】

「カルボキシル」とは、 $-COOH$ またはそれらの塩を意味する。

【0057】

「カルボキシルエステル」とは、 $-C(O)O$ -アルキル、 $-C(O)O$ -置換アルキル、 $-C(O)O$ -アリーールおよび $-C(O)O$ -置換アリーール基を意味し、ここで、アルキル、置換アルキル、アリーールおよび置換アリーールは、本明細書中で定義したとおりである。

【0058】

50

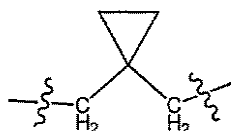
「シクロアルキル」とは、単一または複数の環を有する 3 個～10 個の炭素原子の環状アルキル基を意味し、これには、一例として、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロオクチルなどが挙げられる。

【0059】

「スピロシクロアルキル」とは、以下の構造で例示されるように、スピロ結合（その環の唯一の共通メンバーである単一原子により形成される結合）と共にシクロアルキル環を有する 3 個～10 個の炭素原子の環状基を意味する：

【0060】

【化 7】



「置換シクロアルキル」および「置換シクロアルケニル」とは、1 個～5 個の置換基を有するシクロアルキルまたはシクロアルケニル基を意味し、この置換基は、オキシ（=O）、チオキシ（=S）、アルキル、置換アルキル、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、ヒドロキシル、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、複素環および置換複素環からなる群から選択される。

【0061】

「シクロアルコキシ」とは、-O-シクロアルキル基を意味する。

【0062】

「置換シクロアルコキシ」とは、-O-置換シクロアルキル基を意味する。

【0063】

「ハロ」または「ハロゲン」とは、フルオロ、クロロ、プロモおよびヨード、好ましくは、フルオロまたはクロロを意味する。

【0064】

「ヒドロキシ」とは、-OH 基を意味する。

【0065】

「ヘテロアリール」とは、環内に、1 個～10 個の炭素原子と 1 個～4 個のヘテロ原子とを有する芳香族基を意味し、このヘテロ原子は、酸素、窒素およびイオウからなる群から選択される。このようなヘテロアリール基は、単一の環（例えば、ピリジルまたはフリル）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）を有し得、ここで、この縮合環は、芳香族であり得るかあり得ず、および/またはヘテロ原子を含有し得るか含有し得ないが、但し、結合点は、芳香族ヘテロアリール基の原子を介している。好ましいヘテロアリールには、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。

【0066】

「置換ヘテロアリール」とは、1 個～3 個の置換基で置換したヘテロアリール基を意味し、この置換基は、置換アリールについて定義した置換基と同じ置換基から選択される。

【0067】

「ヘテロアリールオキシ」とは、-O-ヘテロアリール基を意味し、そして「置換ヘテロアリールオキシ」とは、-O-置換ヘテロアリール基を意味する。

【0068】

「ヘテロサイクル」または「複素環」または「ヘテロシクロアルキル」または「ヘテロシクリル」とは、環内に単一の環または複数の縮合環を有する飽和基または不飽和基を意味し、この基は、1 個～10 個の炭素原子と 1 個～4 個のヘテロ原子とを有し、このヘテロ原子は、窒素、イオウまたは酸素からなる群から選択され、ここで、縮合環系では、1 個またはそれ以上の環は、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり得るが

10

20

30

40

50

、但し、結合点は、その複素環を介している。

【 0 0 6 9 】

「置換複素環」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」とは、置換シクロアルキルについて定義した置換基と同じ 1 個～3 個の置換基で置換したヘテロシクリル基を意味する。

【 0 0 7 0 】

ヘテロシクリルおよびヘテロアリーの例には、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、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、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、フェノチアジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ペペリジン、ペペラジン、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（これはまた、チアモルホリニルとも呼ばれる）、ペペリジニル、ピロリジン、テトラヒドロフラニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【 0 0 7 1 】

「チオール」とは、- S H 基を意味する。

20

【 0 0 7 2 】

「アルキルチオ」または「アルキルチオエーテル」または「チオアルコキシ」とは、- S - アルキル基を意味する。

【 0 0 7 3 】

「置換アルキルチオ」または「置換アルキルチオエーテル」または「置換チオアルコキシ」とは、- S - 置換アルキル基を意味する。

【 0 0 7 4 】

「アリールチオ」とは、- S - アリール基を意味し、ここで、アリールは、上で定義されている。

30

【 0 0 7 5 】

「置換アリールチオ」とは、- S - 置換アリール基を意味し、ここで、置換アリールは、上で定義されている。

【 0 0 7 6 】

「ヘテロアリールチオ」とは、- S - ヘテロアリール基を意味し、ここで、ヘテロアリールは、上で定義したとおりである。

【 0 0 7 7 】

「置換ヘテロアリールチオ」とは、- S - 置換ヘテロアリール基を意味し、ここで、置換ヘテロアリールチオは、上で定義されている。

【 0 0 7 8 】

「複素環チオ」とは、- S - 複素環基を意味し、そして「置換複素環チオ」とは、- S - 置換複素環基を意味し、ここで、複素環および置換複素環。

40

【 0 0 7 9 】

「ヘテロシクリルオキシ」とは、ヘテロシクリル - O - 基を意味し、そして「置換ヘテロシクリル - O - 」とは、置換ヘテロシクリル - O - 基を意味し、ここで、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルは、上で定義されている。

【 0 0 8 0 】

「シクロアルキルチオ」とは、- S - シクロアルキル基を意味し、そして「置換シクロアルキルチオ」とは、- S - 置換シクロアルキル基を意味し、ここで、シクロアルキルおよび置換シクロアルキルは、上で定義されている。

50

【 0 0 8 1 】

「アリールアルキル」とは、アリール基で置換されたアルキル基を意味し、ここで、アルキルおよびアリールは、本明細書中で定義したとおりである。この基は、代替的には、-アルキレン-アリールとして表わされる。

【0082】

「ヘテロアリールアルキル」とは、ヘテロアリール基で置換されたアルキル基を意味し、ここで、アルキルおよびヘテロアリールは、本明細書中で定義したとおりである。この基は、代替的には、-アルキレン-ヘテロアリールとして表わされる。

【0083】

「シクロアルキルアルキル」とは、シクロアルキル基で置換されたアルキル基を意味し、ここで、アルキルおよびシクロアルキルは、本明細書中で定義したとおりである。

10

【0084】

本明細書中で使用する「生物活性」とは、実施例3で概説されたアッセイの少なくとも1つで試験されるときの阻害濃度を意味する。

【0085】

本明細書中で使用する「薬学的に受容可能な塩」とは、式I、IIおよび/またはIIIの化合物の非毒性の酸またはアルカリ土類金属塩を意味する。これらの塩は、式I、IIおよび/またはIIIの化合物の最終的な単離および精製中にて、その場で調製できるか、またはその塩基または酸官能基をそれぞれ適当な有機または無機酸または塩基と別々に反応させることにより、調製できる。代表的な塩には、以下が挙げられるが、これらに限定されない：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、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、ジグルコン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ドデシルスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩(hemisulfate)、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、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチニン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、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およびウンデカン酸塩。また、その塩基性窒素含有基は、ハロゲン化アルキル(例えば、塩化、臭化およびヨウ化メチル、エチル、プロピルおよびブチル)；硫酸ジアルキル(例えば、硫酸ジメチル、ジエチル、ジブチルおよびジアミル)、長鎖ハロゲン化物(例えば、塩化、臭化およびヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリル)、ハロゲン化アラルキル(例えば、臭化ベンジルおよびフェネチル)などのような試薬で四級化され得る。それにより、水溶性または油溶性または水分散性または油分散性の生成物が得られる。

20

30

【0086】

薬学的に受容可能な酸付加塩を形成するのに使用され得る酸の例には、無機酸(例えば、塩酸、硫酸およびリン酸)および有機酸(例えば、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)が挙げられる。塩基付加塩は、式I、IIおよび/またはIIIの化合物の最終的な単離および精製中にて、その場で調製できるか、またはカルボン酸部分を適当な塩基(例えば、薬学的に受容可能な金属カチオンの水酸化物、炭酸塩または炭酸水素塩)またはアンモニア、または有機第一級、第二級または第三級アミンと反応させることにより、別々に調製できる。薬学的に受容可能な塩には、アルカリおよびアルカリ土類金属塩(例えば、ナトリウム塩、リチウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アルミニウム塩など)ベースのカチオンだけでなく、アンモニウム、四級アンモニウムおよびアミンカチオン(これには、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、エチルアミンなどが挙げられるが、これらに限定されない)が挙げられるが、これらに限定されない。塩基付加塩の形成に有用な他の代表的な有機アミンには、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

40

50

ラジンなどが挙げられる。

【0087】

本明細書中で使用する「薬学的に受容可能なエステル」は、インビボで加水分解し得るエステルを意味し、これらには、体内で分解して親化合物またはその塩を残すものが挙げられる。適当なエステル基には、例えば、薬学的に受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ジオン酸）が挙げられ、ここで、各アルキル部分またはアルケニル部分は、有利には、6個以下の炭素原子を有する。特定のエステルの代表例には、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が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0088】

本明細書中で使用する「薬学的に受容可能なプロドラッグ」との用語は、本発明の化合物のプロドラッグであって、適切な医学的判断の範囲内において、過度の毒性、刺激、アレルギー応答などなしで、ヒトおよび下等動物の組織と接触して使用するのに適当なプロドラッグであって、合理的な有益性/リスク比と釣り合いかつそれらの目的用途に有効なプロドラッグを意味するだけでなく、可能な場合、本発明の化合物の双性イオン形状も意味する。「プロドラッグ」との用語は、例えば、血液内の加水分解により、インビボで急速に変換されて、上式の親化合物を生じる化合物を意味する。プロドラッグの論述は、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., Bio-reversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987で提供されており、両方の内容は、本明細書中で参考として援用されている。

20

【0089】

本明細書中で使用する「抗癌剤」または「癌を治療する薬剤」とは、例としてのみ、以下を含む薬剤を意味する：アポトーシスを誘発する薬剤；ポリヌクレオチド（例えば、リボザイム）；ポリペプチド（例えば、酵素）；薬物；生物模倣物；アルカロイド；アルキル化剤；抗腫瘍性抗生物質；代謝拮抗剤；ホルモン；白金化合物；抗癌剤、毒素および/または放射性核種と抱合されたモノクローナル抗体；生物学的応答調製物質（例えば、インターフェロンおよびインターロイキンなど）；養子免疫治療剤；造血成長因子；腫瘍の細胞分化を誘発する薬剤

30

（例えば、オールトランスレチノイン酸など）；遺伝子治療試薬；アンチセンス試薬およびヌクレオチド；腫瘍ワクチン；血管新生のインヒビターなど。他の多数の薬剤は、当業者の認識範囲内に入る。

【0090】

上で定義した全ての置換基において、置換基をそれらに自体に対するさらなる置換基と共に定義することにより帰着する重合体（例えば、それ自体、置換アリールなど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）は、本明細書中に含めるとは解釈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個である。すなわち、上記定義の各々は、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、という制限により束縛される。

40

【0091】

同様に、上記定義は、許容できない置換パターン（例えば、5個のフルオロ基あるいはエチレン性またはアセチレン性不飽和に対してアルファにあるヒドロキシル基で置換されたメチル）を含めるとは解釈されないことが理解される。このような許容できない置換パターンは、当業者に周知である。

【0092】

本発明の化合物は、化合物中における1個またはそれ以上の非対称またはキラル中心の

50

存在によって、立体異性を示し得る。本発明は、種々の立体異性体およびそれらの混合物を考慮している。本発明の化合物のある種のもは、非対称的に置換された炭素原子を含む。このような非対称的に置換された炭素原子は、特定の非対称的に置換された炭素原子における複数の立体異性体の混合物または単一立体異性体を含む本発明の化合物を生じ得る。結果として、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、単一鏡像異性体だけでなく、単一ジアステレオマーが本発明に含まれる。本明細書中で使用する「S」および「R」立体配置は、IUPAC 1974「RECOMMENDATIONS FOR SECTION E、FUNDAMENTAL STEREOCHEMISTRY」、Pure Appl. Chem. 45:13-30, 1976で定義されたとおりである。望ましい鏡像異性体は、当業者に周知の方法によって、市販のキラル出発物質から、キラル合成により得られる、または公知技術を使用することによって、所望の鏡像異性体を分離することにより、鏡像異性体の混合物から得られる。

10

【0093】

本発明の化合物はまた、幾何異性を示し得る。幾何異性体には、アルケニルまたはアルケニレニル部分を有する本発明の化合物のシスおよびトランス形状が挙げられる。本発明は、個々の幾何異性体および立体異性体およびそれらの混合物を包含する。

【0094】

(化合物の調製)

本発明の化合物は、以下の一般的な方法および手順を使用して、容易に入手できる出発物質から調製できる。典型的なまたは好ましいプロセス条件(すなわち、反応温度、時間、反応物のモル比、溶媒、圧力)が示される場合、特に明記しない限り、他のプロセス条件もまた使用できることが理解される。最適な反応条件は、使用される特定の反応物または溶媒と共に変わり得るが、このような条件は、常套的な最適化手順によって、当業者により決定できる。

20

【0095】

さらに、当業者に明らかなように、ある種の官能基が望ましくない反応を受けることを防止するために、通常のプロtection基が必要であり得る。種々の官能基に適当な保護基だけでなく、特定の官能基を保護および脱保護するのに適当な条件は、当該技術分野で周知である。例えば、多数の保護基は、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, Second Edition, Wiley, New York, 1991、およびそこで引用された参考文献に記載されている。

30

【0096】

本発明の化合物は、本発明の化合物を合成する方法を説明する以下の合成スキームにより、さらにより理解され得る。特に明記しない限り、以下の実施例で使用される試薬は、市販されており、そしてSigma-Aldrich Company, Inc. (Milwaukee, WI, USA)のような業者から購入され得る。

【0097】

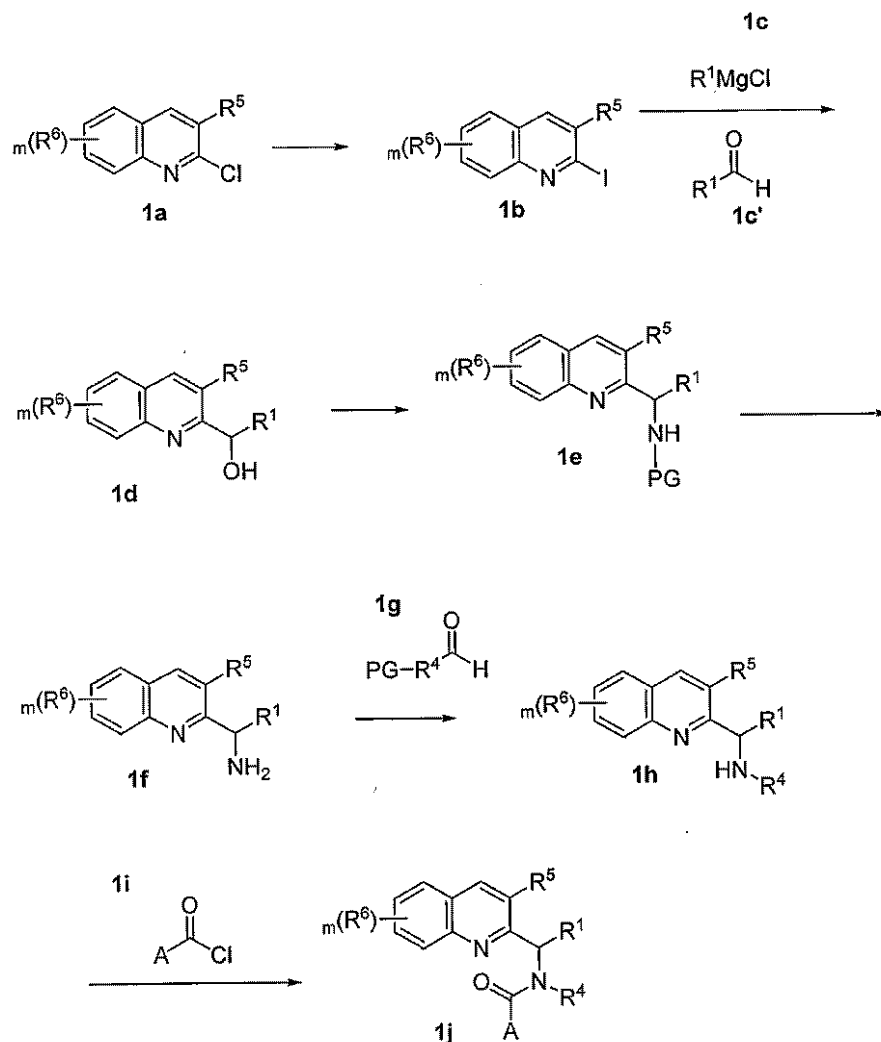
本発明の化合物は、以下のスキーム1に従って、合成され得る。

【0098】

40

【化 8】

スキーム 1



10

20

30

R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 m および A は、本明細書中で定義したとおりである。各 PG は、別個に、アミノ保護基（例えば、フタルアミド）を意味する。

【0099】

具体的には、スキーム 1 において、適当に置換したクロロキノリン誘導体 1a は、適当な不活性溶媒（例えば、メチルエチルケトン、アセトンなど）中で、過剰（典型的には、約 2 ~ 20 当量、好ましくは、約 10 当量）のヨウ化ナトリウムと混ぜ合わされる。次いで、過剰のヨウ化水素酸が加えられる。1 実施形態では、得られた混合物は、まず最初に、約 50 ~ 約 80 の高温、好ましくは、還流状態で、約 2 ~ 12 時間にわたって、加熱され、続いて、その反応物は、室温で、約 12 ~ 24 時間にわたって、維持される。この反応が実質的に完結すると、得られたヨードキノリン誘導体 1b は、回収でき、必要に応じて、通常の方法（例えば、沈殿、濾過、蒸発、結晶化、クロマトグラフィーなど）により、精製できる。あるいは、化合物 1b は、精製および/または単離することなく、次の工程で直接使用できる。

40

【0100】

次に、ヨードキノリン誘導体 1b は、その溶液の温度を約 -50 ~ 約 -80 で維持しつつ、攪拌しながら、適当な溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、グリムなど）に溶解される。攪拌は、この温度で、およそ 0.1 ~ 1 時間継続され、次いで、その溶液に、過剰（例えば、3 当量）の有機塩化マグネシウム化合物 1c が加えられる。化合物 1c の添加は、長時間（例えば、1 時間）にわたって、行われる。次いで、その反応混合物に、こ

50

の有機塩化マグネシウムに対応する過剰のアルデヒド化合物 1 c' が加えられ、得られた混合物は、およそ 1 時間にわたって、室温まで温められる。得られたアルコール 1 d は、通常の方法（例えば、沈殿、濾過、蒸発、結晶化、クロマトグラフィーなど）により、回収できる。あるいは、化合物 1 d は、精製および / または単離することなく、次の工程で直接使用できる。

【0101】

保護アミン 1 e は、アルコール 1 d と過剰（例えば、約 3 当量）の適当なアミン保護基（例えば、フタルイミド）との反応により、調製される。次いで、その反応物に、この反応物を約 -20 ~ 約 10 の温度で維持しつつ、過剰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（DIA D）が加えられる。この反応物は、室温まで温められ、そして実質的に完結するまで（典型的には、2 ~ 24 時間）、行われる。次いで、得られた保護アミン 1 e は、回収され、必要に応じて、通常の方法（例えば、沈殿、濾過、蒸発、結晶化、クロマトグラフィーなど）により、精製される。あるいは、化合物 1 e は、精製および / または単離することなく、次の工程で直接使用できる。

10

【0102】

次いで、その保護基は、通常の技術により除去されて、アミン 1 f が得られ、これは、次いで、回収され、必要に応じて、通常の方法（例えば、沈殿、濾過、蒸発、結晶化、クロマトグラフィーなど）により、精製される。あるいは、化合物 1 f は、精製および / または単離することなく、次の工程で直接使用できる。

20

【0103】

アミン 1 f は、通常の還元アミノ化条件下にて、アルデヒド 1 g と反応されて、置換アミン 1 h が得られ、これは、回収され、必要に応じて、通常の方法（例えば、沈殿、濾過、蒸発、結晶化、クロマトグラフィーなど）により、精製される。あるいは、化合物 1 h は、精製および / または単離することなく、次の工程で直接使用できる。

【0104】

次いで、置換アミン 1 h は、通常のアミノ化条件下にて、塩化アシル 1 i と反応される。得られたアミド生成物 1 j に残っているいずれかの保護基は、通常の方法により除去でき、その生成物は、回収でき、そして通常の方法（例えば、沈殿、濾過、蒸発、結晶化、クロマトグラフィーなど）により、精製できる。

30

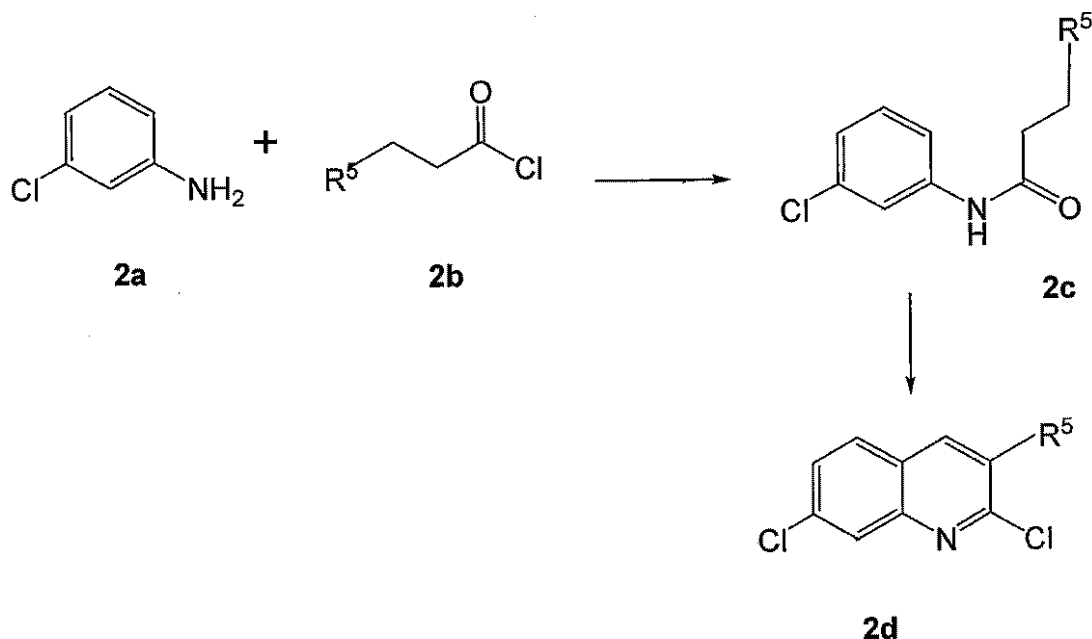
【0105】

キノリン化合物 1 a は、市販されているか、または以下のスキーム 2 で示すような適当に置換したアニリン化合物から調製でき、ここで、例示の目的のためにのみ、m は、1 であり、そして R⁶ は、クロロである。

【0106】

【化 9】

スキーム 2



10

20

R⁵ および R⁶ は、本明細書中で定義したとおりである。

【0107】

具体的には、スキーム 2 において、市販アニリンである化合物 2 a は、通常の条件下にて、僅かに過剰（- 10 %）の 3 - 置換塩化プロピオニル 2 b でアミド化されて、アミド 2 c が得られ、これは、回収され、そして通常の方法（例えば、沈殿、濾過、蒸発、結晶化、クロマトグラフィーなど）により、精製される。次に、その反応物を約 - 20 ~ 約 10 で維持しつつ、典型的には、約 1 時間にわたって、過剰のオキシトリ塩化リンおよび 1 ~ 2 当量のジメチルホルムアミド（DMF）が撹拌される。次いで、撹拌することにより、アミド 2 c が加えられ、その反応物は、室温まで温められ、次いで、約 60 ~ 約 90 まで加熱され、そして実質的に完結するまで（典型的には、2 ~ 2.4 時間）、加熱される。

30

【0108】

次いで、得られた保護キノリン 2 d は、回収され、必要に応じて、通常の方法（例えば、沈殿、濾過、蒸発、結晶化、クロマトグラフィーなど）により、精製される。あるいは、化合物 2 d は、精製および / または単離することなく、次の工程で直接使用できる。

【0109】

（医薬品処方）

医薬品として使用するとき、本発明の化合物は、通常、医薬組成物の形態で投与される。これらの化合物は、種々の経路（経口、非経口、経皮、局所、直腸および鼻内を含めて）により、投与できる。これらの化合物は、注射可能送達組成物および経口組成物の両方として、有効である。このような組成物は、医薬品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有する。

40

【0110】

本発明はまた、医薬組成物を包含し、これは、その活性成分として、薬学的に受容可能なキャリアと会合した上記本発明の化合物の 1 種またはそれ以上を含有する。本発明の組成物を製造する際には、この活性成分は、通常、賦形剤と混合されるか、賦形剤で希釈されるか、またはカプセル、におい袋、紙または他の容器の形状であり得るこのようなキャリア内に封入される。使用される賦形剤は、典型的には、ヒト被験体または他の哺乳動物

50

に投与するのに適当な賦形剤である。この賦形剤は、希釈剤として働くとき、固形物質、半固形物質または液状物質であり得、それは、ビヒクル、活性成分用のキャリアまたは媒体として作用する。それゆえ、これらの組成物は、錠剤、丸薬、粉剤、薬用ドロップ、香粉、カシュ剤、エリキシル剤、懸濁液、乳濁液、溶液、シロップ、エアロゾル（固形物として、または液状媒体中で）、軟膏（これは、例えば、10重量%までの活性化合物を含有する）、軟質および硬質ゼラチンカプセル、座剤、無菌注射可能溶液、および無菌包装粉剤の形状であり得る。

【0111】

処方を調製する際に、他の成分と配合する前に、この活性化合物を粉砕して適当な粒径にする必要があり得る。もし、この活性化合物が実質的に不溶であるなら、それは、通常、200メッシュ未満の粒径まで粉砕される。もし、この活性化合物が実質的に水溶性であるなら、その粒径は、通常、その処方で実質的に均一な分布（例えば、約40メッシュ）が得られるように粉砕することにより、調節される。

10

【0112】

適当な賦形剤の一部の例には、ラクトース、デキストロース、スクロース、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。これらの処方は、さらに、以下を含有する：滑沢剤（例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウムおよび鉱油）、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、防腐剤（例えば、ヒドロキシ安息香酸メチルおよびプロピル）、甘味料、および香味料。本発明の組成物は、当該技術分野で公知の手段を使用することにより患者に投与した後、その活性成分の迅速放出、持続放出または遅延放出を生じるように、処方できる。

20

【0113】

その医薬組成物および単位剤形中の活性成分（すなわち、本発明の化合物）の量は、特定の用途、特定の化合物の有効性および所望の濃度に依存して、広く変更または調節され得る。

【0114】

これらの組成物は、好ましくは、単位剤形で処方され、各投薬量は、約1～約500mg、通常、約5～約100mg、時々、約10～約30mgの活性成分を含有する。「単位剤形」との用語は、ヒト被験体および他の哺乳動物に単一の投薬量として適当な物理的に別個の単位を意味し、各単位は、適当な医薬賦形剤と会合して、所望の治療効果を生じるように計算された所定量の活性物質を含有する。好ましくは、上記本発明の化合物は、その医薬組成物の約20重量%以下、さらに好ましくは、約15重量%以下で使用され、残りは、薬学的に不活性なキャリアである。

30

【0115】

この活性化合物は、広い投薬量範囲にわたって有効であり、一般に、薬学的または治療的に有効な量で投与される。しかしながら、実際に投与される化合物の量は、関連した状況（治療する病気、治療する病気の重症度、選択した投与経路、実際に投与する化合物、個々の患者の年齢、体重および応答、患者の症状の重症度などを含めて）に照らして、医師により決定されることが分かる。

40

【0116】

温血動物における癌を治療するかそれと戦う治療用途では、これらの化合物またはそれらの医薬組成物は、治療を受ける動物において治療的に有効な濃度（すなわち、量または血液レベル）の活性成分を得てそれを維持する剤形で、任意の適当な経路（例えば、経口的、局所的、経皮的および/または非経口的）により、投与される。一般に、活性成分の投薬のこのような治療有効量（すなわち、有効投薬量）は、約5μg～約50mg/体重1kg/日、さらに好ましくは、約1.0～約50mg/体重1kg/日の範囲である。

【0117】

固形組成物（例えば、錠剤）を調製するために、主要な活性成分は、医薬賦形剤と混合

50

されて、固形プレ処方組成物（これは、本発明の化合物の均一混合物を含有する）を形成する。これらのプレ処方組成物を均一であると呼ぶとき、それは、この組成物が同等に有効な単位剤形（例えば、錠剤、丸薬およびカプセル剤）に容易に細分され得るように、この活性成分が組成物全体にわたって一様に分散されていることを意味する。この固形プレ処方は、次いで、上記種類の単位剤形（これは、例えば、0.1～約500mgの本発明の活性成分を含有する）に細分される。

【0118】

本発明の錠剤または丸薬は、長期にわたる作用の利点を生じる剤形を提供するために、被覆され得るか、そうでなければ、配合され得る。例えば、この錠剤または丸薬は、内部投薬成分および外部投薬成分を含有でき、後者は、前者の上を覆うエンベロープの形態である。これらの2種の成分は、腸溶層（これは、胃内での崩壊に抵抗するように働き、その内部成分が無傷で十二指腸の中に入れるか、放出を遅らせる）により、分離できる。このような腸溶層または被覆には、種々の物質が使用でき、これには、多数の高分子酸、および高分子酸と、セラック、セチルアルコールおよび酢酸セルロースのような物質との混合物が挙げられる。

10

【0119】

本発明の新規組成物が経口投与または注射による投与のために取り込まれ得る液体形状には、水溶液、適当に風味を加えたシロップ、水性または油性懸濁液、および食用油（例えば、とうもろこし油、綿実油、ゴマ油、やし油または落花生油）で風味を加えた乳濁液だけでなく、エリキシル剤および類似の医薬ビヒクルが挙げられる。

20

【0120】

吸入またはガス注入用の組成物には、薬学的に受容可能な水性溶媒または有機溶媒中の溶液および懸濁液、またはそれらの混合物、および粉末が挙げられる。これらの液状または固形組成物は、上記の適当な薬学的に受容可能な賦形剤を含有し得る。好ましくは、これらの組成物は、局所効果または全身効果のために、経口経路または鼻内呼吸経路により、投与される。好ましくは、薬学的に受容可能な溶媒中の組成物は、不活性ガスを使用することにより、霧状にされ得る。霧状にした溶液は、霧化装置から直接的に吸入され得るか、または霧化装置は、フェースマスク Tent または断続正圧呼吸装置に装着され得る。溶液、懸濁液または粉末組成物は、好ましくは、この処方を適当な様式で送達する装置から、経口または鼻内で、投与され得る。

30

【0121】

以下の処方実施例は、本発明の代表的な医薬組成物を例示する。

【0122】

（処方実施例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：

成分	量
	(mg / カプセル)
活性成分	30.0
デンプン	305.0
ステアリン酸マグネシウム	5.0。

40

【0123】

上記成分を混合し、そして340mgの量で、硬質ゼラチンカプセルに充填する。

【0124】

（処方実施例2）

以下の成分を使用して、錠剤処方を調製する：

成分	量
	(mg / 錠剤)
活性成分	25.0
微結晶セルロース	200.0
コロイド状二酸化ケイ素	10.0

50

ステアリン酸 5 . 0 。

【 0 1 2 5 】

これらの成分をブレンドし、そして圧縮して、錠剤（それぞれ、240mgの重量）を形成する。

【 0 1 2 6 】

（処方実施例3）

以下の成分を含有する乾燥粉末吸入処方を調製する：

成分	重量 %	
活性成分	5	
ラクトース	95。	10

【 0 1 2 7 】

この活性成分をラクトースと混合し、その混合物を乾燥粉末吸入器に加える。

【 0 1 2 8 】

（処方実施例4）

以下のようにして、錠剤（各々は、30mgの活性成分を含有する）を調製する：

成分	量 (mg / 錠剤)	
活性成分	30 . 0 mg	
デンプン	45 . 0 mg	
微結晶セルロース	35 . 0 mg	20
ポリビニルピロリドン (10%水溶液として)	4 . 0 mg	
カルボキシメチルデンプンナトリウム	4 . 5 mg	
ステアリン酸マグネシウム	0 . 5 mg	
タルク	1 . 0 mg	
全量	120 mg。	

【 0 1 2 9 】

この活性成分、デンプンおよびセルロースをNo. 20メッシュU.S.シープに通し、そして十分に混合する。得られた粉末に、ポリビニルピロリドンの溶液を混合し、これを、次いで、16メッシュU.S.シープに通す。そのように製造した顆粒を50 ~ 60で乾燥し、そして16メッシュU.S.シープに通す。次いで、この顆粒に、No. 30メッシュU.S.シープに予め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加え、これらを、混合後、錠剤機で圧縮して、錠剤（各々は、120mgの重量である）を得る。

【 0 1 3 0 】

（処方実施例5）

以下のようにして、カプセル（各々は、40mgの医薬を含有する）を調製する：

成分	量 (mg / カプセル)	
活性成分	40 . 0 mg	40
デンプン	109 . 0 mg	
ステアリン酸マグネシウム	1 . 0 mg	
全量	150 mg。	

【 0 1 3 1 】

この活性成分、デンプンおよびステアリン酸マグネシウムをブレンドし、No. 20メッシュU.S.シープに通し、そして150mgの量で、硬質ゼラチンカプセルに充填する。

【 0 1 3 2 】

（処方実施例6）

以下のようにして、座剤（各々は、25mgの活性成分を含有する）を製造する：

50

成分	量
活性成分	25 mg
飽和脂肪酸グリセリド	2,000 mg。

【0133】

この活性成分を No. 60 メッシュ U.S. シーブに通し、そして飽和脂肪酸グリセリド（これは、必要な最低限の熱を使用して、予め融解した）に懸濁させる。次いで、その混合物を、名目容量 2.0 g の座剤金型に注ぎ、そして冷却させる。

【0134】

（処方実施例 7）

以下のようにして、懸濁液（各々は、5.0 ml 用量あたり、50 mg の医薬を含有する）を製造する： 10

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%）		
微結晶セルロース（89%）	50.0 mg	
スクロース	1.75 g	
安息香酸ナトリウム	10.0 mg	
香料および着色料	q.v.	
精製水	5.0 ml まで。	20

【0135】

この活性成分、スクロースおよびキサンタンガムをブレンドし、No. 10 メッシュ U.S. シーブに通し、次いで、微結晶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予め製造した水溶液と混合する。この安息香酸ナトリウム、香料および着色料を一部の水で希釈し、そして攪拌しつつ加える。次いで、十分な水を加えて、必要な容量を製造する。

【0136】

（処方実施例 8）

成分	量 (mg / カプセル)	
活性成分	15.0 mg	
デンプン	407.0 mg	
ステアリン酸マグネシウム	3.0 mg	
全量	425.0 mg。	30

【0137】

この活性成分、デンプンおよびステアリン酸マグネシウムをブレンドし、No. 20 メッシュ U.S. シーブに通し、そして 425 mg の量で、硬質ゼラチンに充填する。

【0138】

（処方実施例 9）

以下のようにして、皮下処方を調製し得る： 40

成分	量
活性成分	5.0 mg
とうもろこし油	1.0 ml。

【0139】

（処方実施例 10）

以下のようにして、局所処方を調製し得る：

成分	量	
活性成分	1 ~ 10 mg	
乳化ワックス	30 g	
液状パラフィン	20 g	50

白色軟質パラフィン

100gまで。

【0140】

この白色軟質パラフィンを、溶融するまで加熱する。この液状パラフィンおよび乳化ワックスを混入し、そして溶解するまで攪拌する。この活性成分を加え、そして分散するまで、攪拌を継続する。次いで、その混合物を、固化するまで、冷却する。

【0141】

(処方実施例11)

以下のようにして、静脈内処方を調製し得る：

成分	量
活性成分	250.0mg
等張性生理食塩水	1000.0ml。

10

【0142】

本発明の方法で使用される他の好ましい処方は、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、本発明の化合物を制御した様式で連続または不連続に注入するために、使用され得る。薬剤を送達するための経皮パッチの構造および使用は、当該技術分野で周知である。例えば、米国特許第5,023,252号(その内容は、本明細書中で参考として援用されている)を参照。このようなパッチは、薬剤を連続送達、脈動送達または要求即応送達するように構成され得る。

【0143】

しばしば、この医薬組成物を直接的または間接的に脳に導入することが望ましいかまたは必要である。直接技術は、通常、血液脳関門を迂回するために、ホストの脳室系に薬剤送達カテーテルを配置することを包含する。身体の特定の解剖学的領域に生体因子を輸送するのに使用されるこのような移植可能送達系の1つは、米国特許第5,011,472号で記述され、その内容は、本明細書中で参考として援用されている。

20

【0144】

間接技術は、一般に、好ましいが、通常、親水性薬剤を脂質溶解性薬剤に変換することにより薬剤潜在化を与えるように組成物を処方することを包含する。潜在化は、一般に、その薬剤に存在している水酸基、カルボニル基、サルフェート基および第一級アミン基をブロックして、その薬剤をさらに溶解性にするか血液脳関門を横切る輸送ができるようにすることにより、達成される。あるいは、親水性薬剤の輸送は、高張液(これは、血液脳関門を一時的に開くことができる)を動脈内注入することにより、高められ得る。

30

【0145】

本発明で使用するのに適当な他の処方、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Company, Philadelphia, PA, 17版(1985)で見られる。

【0146】

(投薬および投与)

上で述べたように、本明細書中で記述した化合物は、上記の種々の薬剤送達系で使用するのに適当である。さらに、投与した化合物のインビボでの血清半減期を高めるために、これらの化合物は、カプセル化され、リボソームの管腔に導入され、コロイドとして調製され得るか、または他の通常の技術を使用して、それらの化合物の長時間の血清半減期が得られる。例えば、Szokaら、米国特許第4,235,871号、第4,501,728号および第4,837,028号(各々の内容は、本明細書中で参考として援用されている)で記述されているように、リボソームを調製するために、種々の方法が利用可能である。

40

【0147】

本発明の化合物は、KSPキネシンの活性を阻害するのに有用である。1局面では、少なくとも一部、KSPにより媒介される障害は、細胞増殖障害である。「細胞増殖障害」との用語は、例えば、癌、腫瘍、過形成、再狭窄、心肥大、免疫不全および炎症を含む疾患を意味する。本発明は、このような治療を必要とするヒトまたは動物被験体を治療する

50

方法を提供し、該方法は、該被験体に、式 I ~ I I I の化合物の治療有効量を、単独で、または他の抗癌剤と併用して、いずれかで、投与する工程を包含する。

【0148】

本発明の化合物は、インビトロまたはインビボで、癌細胞の成長を阻止する際に有用である。「癌」との用語は、例えば、以下を含めた癌疾患を意味する：肺および気管支；前立腺；乳房；脾臓；大腸および直腸；甲状腺；胃；肝臓および肝内胆管；腎臓および腎盂；膀胱；子宮コーパス；子宮頸部；卵巣；多発性骨髄腫；食道；急性骨髄性白血病；慢性骨髄性白血病；リンパ球性白血病；骨髄球性白血病；脳；口腔および咽頭；喉頭；小腸；非ホジキンリンパ腫；黒色腫；および大腸絨毛腺腫。

【0149】

癌には、また、癌腫、腺癌および肉腫からなる群から選択される腫瘍または新生物が挙げられる。

【0150】

さらに、癌の種類は、固形腫瘍／悪性腫瘍の増殖、粘液様および円形細胞癌腫、局所的に進行した腫瘍、ヒト軟組織癌腫、癌転移、扁平上皮癌、食道扁平上皮癌、経口癌腫、皮膚T細胞性リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、副腎皮質の癌、ACTH産生腫瘍、非小細胞癌、乳癌、胃腸の癌、泌尿器の癌、女性生殖器の悪性腫瘍、男性生殖器の悪性腫瘍、腎癌、脳腫瘍、骨癌、皮膚癌、甲状腺癌、網膜芽細胞腫、神経芽細胞腫、腹水、癌性胸水、中皮腫、ウィルムス腫瘍、胆嚢癌、栄養膜新生物、血管外皮腫、およびカポジ肉腫からなる群から選択できる。

【0151】

本発明の化合物または組成物は、適当な経路（例えば、経口的、静脈内、非経口的、経皮的、局所的、直腸的または鼻腔内）により、哺乳動物に投与され得る。

【0152】

哺乳動物には、例えば、ヒトおよび他の霊長類、ペットまたはコンパニオンアニマル（例えば、イヌおよびネコ）、実験動物（例えば、ラット、マウスおよびウサギ）、および家畜（ウマ、ブタ、ヒツジおよびウシ）が挙げられる。

【0153】

腫瘍または新生物には、細胞の増殖が制御できず進行性である組織の成長が挙げられる。いくつかのこのような成長は、良性であるが、他のものは、「悪性」と呼ばれ、そして生物体の死を引き起こし得る。悪性新生物または「癌」は、攻撃的な細胞の増殖を示すことに加えて、周囲の組織に侵入して転移できる点で、良性の成長とは区別される。さらに、悪性新生物は、互いにまたは周囲の組織と比べて、分化および組織化のより大きな喪失（大きな「脱分化」）を示す点に特徴付けられる。この特性は、「退形成」と呼ばれている。

【0154】

所望の生物活性を有する化合物は、所望の特性（例えば、向上した薬理特性（例えば、インビボ安定性、バイオアベイラビリティ）、または診断用途において検出される性能）を得るために、必要に応じて、変性され得る。安定性は、種々の様式で、例えば、ポリペプチドあるいはヒトの血漿または血清とのインキュベーション中におけるこれらの化合物の半減期を測定することにより、アッセイできる。

【0155】

診断目的のために、これらの化合物には、多種多様な標識が結合され得、これらは、直接的また間接的に、検出可能な信号を提供し得る。それゆえ、本発明の化合物および／または組成物は、生物活性を保持しつつ、種々の最終目的のために、種々の様式で、変性され得る。それに加えて、粒子、固形基質、高分子などに結合するために、種々の反応部位が導入され得る。

【0156】

標識された化合物は、種々のインビボまたはインビトロ用途で利用できる。多種多様な標識（例えば、線を放射する放射性同位元素（例えば、テクネチウム - 99 またはイン

10

20

30

40

50

ジウム - 111)、蛍光剤(例えば、フルオレセン)、酵素、酵素基質、酵素補助因子、酵素インヒビター、化学発光化合物、生物発光化合物など)が使用され得る。当業者は、これらの錯体に結合する他の適当な標的について知っているか、またはこのような使用の常套的な実験を確認できる。これらの標識の結合は、当業者に通例の標準的な技術を使用して、達成される。

【0157】

本発明の医薬組成物は、種々の薬剤送達系で使用するのに適当である。本発明で使用するのに適当な処方、Remington's Pharmaceutical Sciences, Macce Publishing Company, Philadelphia, Pa., 17th ed. (1985)で見られる。

10

【0158】

患者に投与する量は、投与するもの、投与の目的(例えば、予防または治療)、患者の状態、投与様式などに依存して、変わる。治療用途では、組成物は、既に病気に罹っている患者に、この病気またはその合併症の進行または症状を治癒するか少なくとも部分的に阻止するのに十分な量で、投与される。これを達成するのに十分な量は、「治療有効用量」として、定義される。この用途に有効な量は、治療する疾患だけでなく、担当医の判断に依存しており、この判断は、疾患、障害または病気の重症度、患者の年齢、体重および一般的な健康状態などに依存している。

【0159】

患者に投与する化合物は、典型的には、上記医薬組成物の形態である。これらの組成物は、通常の滅菌技術により滅菌され得るか、または滅菌濾過され得る。得られた水溶液は、使用のためにそのまま包装され得るか、凍結乾燥され得、凍結乾燥した製剤は、投与前に、無菌水性キャリアと配合される。この化合物製剤のpHは、典型的には、約3と11の間、さらに好ましくは、約5~9、最も好ましくは、約7~8である。前述の賦形剤、キャリアまたは安定剤の一部を使用すると、医薬塩が形成されることが分かる。

20

【0160】

本発明の化合物および/または組成物の治療投薬量は、例えば、その治療を行う特定の用途、この化合物の投与様式、患者の健康状態、および処方医の判断に従って、変わる。例えば、経口投与には、その用量は、典型的には、約5 μ g~約50mg/体重1kg/日、好ましくは、約1mg~約10mg/体重1kg/日の範囲である。代案として、静脈内投与には、その用量は、典型的には、約5 μ g~約50mg/体重1kg、好ましくは、約500 μ g~約5000 μ g/体重1kgの範囲である。考慮される代替投与経路には、鼻内、経皮、吸入、皮下および筋肉内が挙げられるが、これらに限定されない。有効用量は、インビトロまたは動物モデル系から誘導した用量-応答曲線から外挿できる。

30

【0161】

一般に、本発明の化合物および/または組成物は、類似の有用性を与える薬剤の許容できる投与様式のいずれかにより、投与される。このような化合物の毒性および治療有効性は、例えば、LD₅₀(その集団の50%を致死させる用量)およびED₅₀(その集団の50%で治療的に有効な用量)を決定することにより、細胞培養物または実験動物で標準的な薬学的処置により、決定できる。毒性効果と治療効果との間の用量比は、治療指数であり、それは、LD₅₀/ED₅₀の比で表わすことができる。大きい治療指数を示す化合物が好ましい。

40

【0162】

これらの細胞培養アッセイおよび動物研究から得られたデータは、ヒトで使用するのに毒性がない投薬量範囲を処方する際に、使用できる。このような化合物の投薬量は、好ましくは、殆どまた全く毒性がないED₅₀を含む循環血液濃度範囲内にある。この投薬量は、使用する剤形および利用する投与経路に依存して、変え得る。本発明の方法で使用する任意の化合物および/または組成物について、その治療有効用量は、最初は、細胞培養アッセイから推定できる。用量は、動物モデルにおいて、細胞培養物中で決定される循環血漿濃度範囲(これは、IC₅₀(すなわち、活性の最大半減阻害を達成する試験化合物

50

濃度)を含む)を達成するために、動物モデルにおいて、処方され得る。このような情報は、ヒトで有用な用量をさらに正確に決定するのに使用できる。血漿レベルは、例えば、高速液体クロマトグラフィーで測定され得る。

【0163】

以下の合成および生物実施例は、本発明例示するために提供されており、いずれの様式でも、本発明の範囲を限定するとは解釈されない。

【実施例】

【0164】

以下の実施例を参照して、本明細書中で記述した方法または当該技術分野で周知の他の方法を使用して、本発明の化合物および/または中間体を合成した。これらの化合物は、
2690 Separation Module (Milford, MA)を備えたWaters Millenniumクロマトグラフィーシステムを使用して、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により、本発明の化合物を性質決定した。その分析用カラムは、Alltech (Deerfield, IL)製のAlltima C-18逆相(4.6×250mm)であった。40分間にわたって、典型的には、5%アセトニトリル/95%水で出発し100%アセトニトリルまで進行させて、勾配溶出を使用した。全ての溶媒は、0.1%トリフルオロ酢酸(TFA)を含有していた。220nmまたは254nmのいずれかの紫外光(UV)吸収により、化合物を検出した。HPLC溶媒は、Burdick and Jackson (Muskegan, MI)またはFisher Scientific (Pittsburg, PA)製であった。ある場合には、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(例えば、Baker-Flex Silica Gel 1B2-F可撓性シート)を使用して、薄層クロマトグラフィー(TLC)により、純度を評価した。TLCの結果は、紫外光下にて視覚的に、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り、容易に検出した。

【0165】

質量分析は、以下の2つのLCMS器具のうちの1つで実行した：Waters System (Alliance HT HPLCおよびMicromass ZQ質量分析計；カラム：Eclipse XDB-C18, 2.1×50mm；溶媒系：水中の5~95% (または35~95%または65~95%または95~95%)アセトニトリルと0.05%TFA；流速0.8mL/分；分子量範囲500~1500；コーン電圧20V；カラム温度40)またはHewlett Packard System (Series 1100 HPLC；カラム：Eclipse XDB-C18, 2.1×50mm；溶媒系：水中の1~95%アセトニトリルと0.05%TFA；流速0.4mL/分；分子量範囲150~850；コーン電圧50V；カラム温度30)。全ての質量は、プロトン化した親イオンのものとして、報告する。

【0166】

GCMS分析は、Hewlett Packard機器 (Mass Selective Detector 5973を備えたHP6890 Seriesガスクロマトグラフ；噴射器容量：1μL；初期カラム温度：50；最終カラム温度：250；ランプ時間：20分間；気体流速：1mL/分；カラム：5%フェニルメチルシロキサン、Model #HP 190915-443、寸法：30.0m×2.5m×0.25m)で実行する。

【0167】

核磁気共鳴(NMR)分析は、Varian 300 Mhz NMR (Palo Alto, CA)で、化合物の一部に対して実行した。そのスペクトル参照は、TMSまたは溶媒の既知化学シフトのいずれかであった。一部の化合物試料は、高い試料溶解度を促進するために、高温(例えば、75)で作業した。

【0168】

本発明の化合物の純度は、元素分析で評価する (Desert Analytics, Tuscon, AZ)。

10

20

30

40

50

【0169】

融点は、a Laboratory Devices Mel-Temp 装置 (Holliston, MA) で決定する。

【0170】

分取は、Flash 40 クロマトグラフィーシステムおよび KP-Sil, 60 Å (Biotage, Charlottesville, Virginia) を使用して、またはシリカゲル (230 ~ 400 メッシュ) 充填材料を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、または C-18 逆相カラムを使用する HPLC により、実行した。Flash 40 Biotage システムおよびフラッシュカラムクロマトグラフィー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、酢酸エチル、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 に使用する典型的な溶媒は、0.1% トリフルオロ酢酸と共に濃度を変えたアセトニトリルおよび水であった。

10

【0171】

特に明記しない限り、全ての温度は、摂氏である。また、これらの実施例および他の箇所において、略語は、以下の意味を有する：

μg = マイクログラム

μl = マイクロリットル

μM = マイクロモル

aq = 水性

20

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

DEA = ジイソプロピルエチルアミン

DMAp = ジメチルアミノピリジン

DMF = ジメチルホルムアミド

DMSO = ジメチルスルホキシド

eq. = 当量

g = グラム

h = 時間

HPLC = 高速液体クロマトグラフィー

30

kg = キログラム

L = リットル

M = モル

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

40

nM = ナノメートル

PTFE = テフロン (登録商標) テトラフルオロエチレン

rt = 室温

THF = テトラヒドロフラン

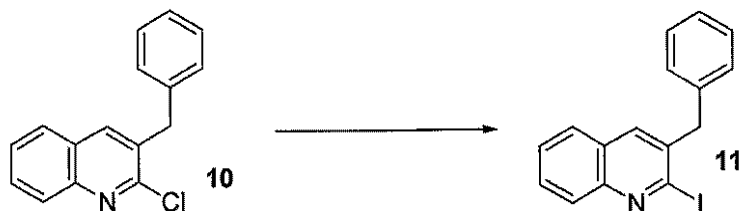
(実施例 1)

(N - (3 - アミノプロピル) - N - [1 - (3 - ベンジルキノリン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル] - 3 - フルオロ - 4 - メチルベンズアミド (表 1 の化合物 1))

(工程 1. 3 - ベンジル - 2 - ヨードキノリン)

【0172】

【化 1 0】



本明細書中で記述した方法または当該技術分野で公知の通常の手順のいずれかにより、キノリン 10 を調製する。キノリン 10 (1 当量、5 g) およびヨウ化ナトリウム (10 当量、29.5 g) のメチルエチルケトン (40 mL) 溶液に、ヨウ化水素酸 (過剰、20 mL) を加えた。その反応物を、80 で、8 時間還流し、次いで、室温で、一晚撹拌した。溶媒を蒸発させ、その残渣を酢酸エチルに溶解した。有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和塩化ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム溶液で洗浄し、木炭と共に硫酸マグネシウムで乾燥し、セライトで濾過し、そして濃縮した。その褐色油状物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、緑色がかった褐色油状物として、7.5 g の表題生成物 11 を得、これを、0 で、保存した。

10

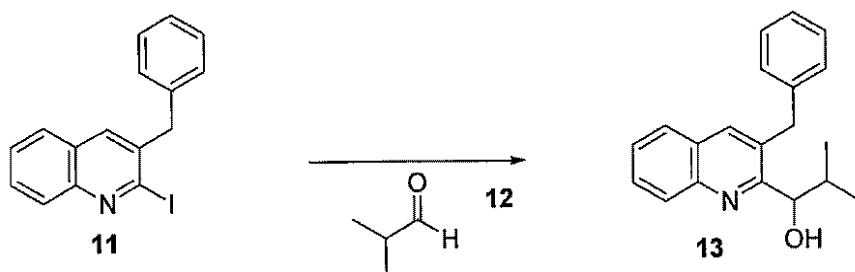
【0 1 7 3】

(工程 2. 1 - (3 - ベンジルキノリン - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オール)

20

【0 1 7 4】

【化 1 1】



30

3 - ベンジル - 2 - ヨードキノリン 11 (1 当量、1.45 g) の乾燥テトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に、-78 で、イソプロピル 塩化マグネシウム (3 当量、6.3 mL) を加えた。この溶液の色は、1 時間で、緑色から橙色へと変化した。イソブチルアルデヒド 12 (3 当量、1.15 mL) を加え、その反応混合物を室温まで温め、さらに 1 時間撹拌した。酢酸エチルを加えた。有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。その粗製物質をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、150 mg の 1 - (3 - ベンジルキノリン - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オール 13 を得た。

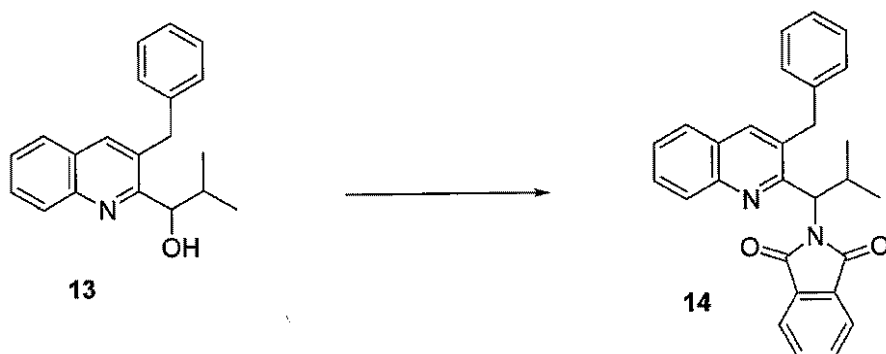
【0 1 7 5】

(工程 3. 2 - [1 - (3 - ベンジルキノリン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル] - 1H - イソインドール - 1, 3 (2H) - ジオン)

40

【0 1 7 6】

【化 1 2】



10

1 - (3 - ベンジルキノリン - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オール (1 0 2 m g 、 1 当量) の乾燥テトラヒドロフラン (3 m L) 溶液に、0 で、フタルイミド (1 5 4 m g 、 3 当量) 、トリフェニルホスフィン (1 3 8 m g 、 1 . 5 当量) および D I A D (1 . 5 当量、1 0 4 μ l) を加えた。その反応物を室温まで温め、そして一晩撹拌した。溶媒を蒸発させた。その残渣を酢酸エチルに溶解した。有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。この物質をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、黄色油状物として、9 1 m g の 2 - [1 - (3 - ベンジルキノリン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル] - 1 H - イソインドール - 1、3 (2 H) - ジオン 1 4 を得た。

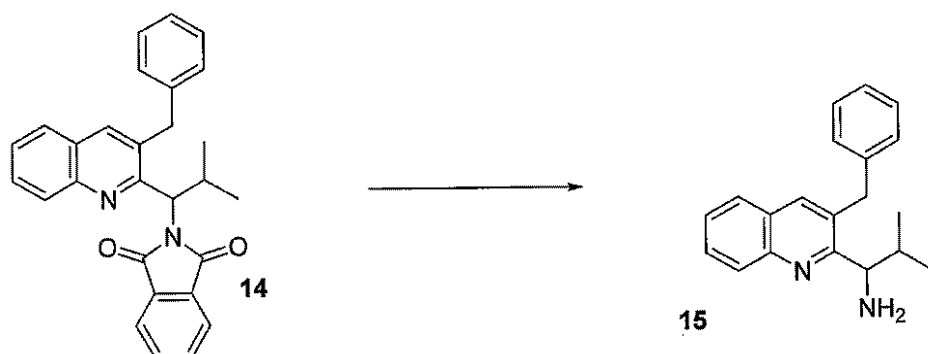
20

【 0 1 7 7 】

(工程 4 . 1 - (3 - ベンジルキノリン - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - アミン)

【 0 1 7 8 】

【化 1 3】



30

1 - (3 - ベンジルキノリン - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - アミン (9 1 m g 、 1 当量) のエタノール (2 m L) 溶液に、ヒドラジン (1 0 μ l 、 1 . 5 当量) を加えた。その反応物を、室温で、1 時間撹拌したが、非常に僅かの生成物が検出された。それを、3 時間にわたって、4 0 まで加熱し、そして 2 7 % の出発物質を検出した。さらに多くのヒドラジン (1 0 μ l 、 1 . 5 当量) を加え、その反応混合物を、さらに半時間撹拌した。沈殿物を P T F E フィルターで濾過し、さらに多くの C H ₂ C l ₂ で洗浄した。その濾液を濃縮し、その粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、透明油状物として、3 1 m g の 1 - (3 - ベンジルキノリン - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - アミン 1 5 を得た。

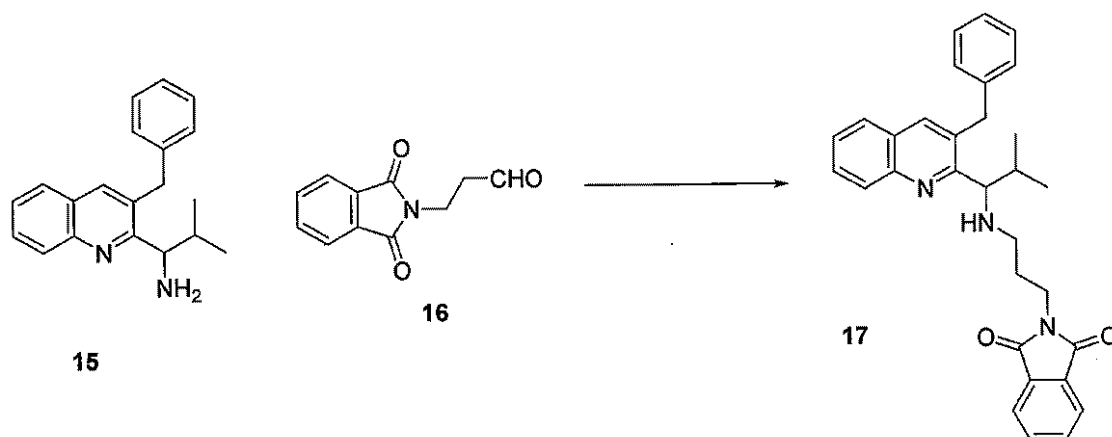
40

【 0 1 7 9 】

(工程 5 . 2 - (3 - ([1 - (3 - ベンジルキノリン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル] アミノ) プロピル) - 1 H - イソインドール - 1、3 (2 H) - ジオン)

【 0 1 8 0 】

【化 1 4】



10

1 - (3 - ベンジルキノリン - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - アミン (31 mg、1 当量) の CH_2Cl_2 (3 mL) 溶液に、アルデヒド 16 (0.8 当量、17 mg)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムおよび酢酸を加えた。その反応混合物を、室温で、3 時間撹拌した。水を加え、次いで、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して、46 mg の 2 - (3 - { [1 - (3 - ベンジルキノリン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル] アミノ } プロピル) - 1 H - イソインドール - 1、3 (2 H) - ジオン 17 を得た。

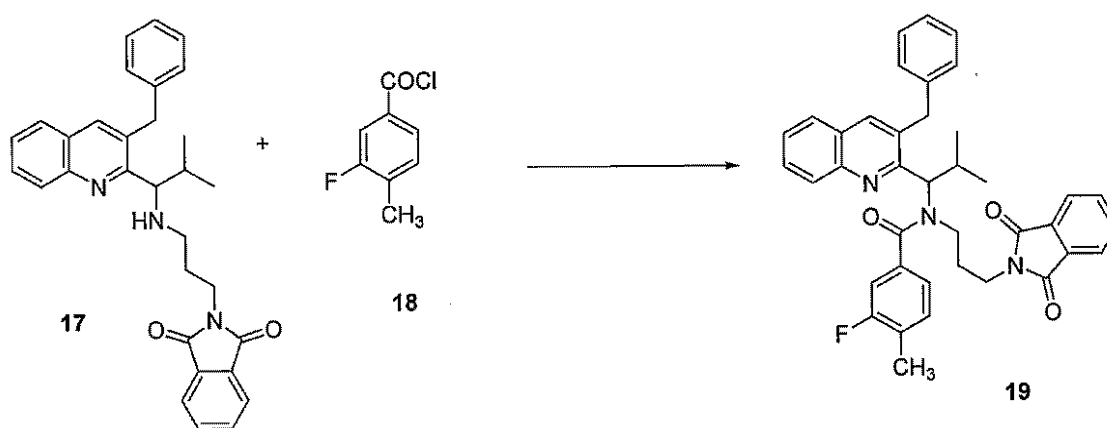
20

【 0 1 8 1】

(工程 6 . N [1 - (3 - ベンジルキノリン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル] - 3 - フルオロ - N [3 - (1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - 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 1 8 2】

【化 1 5】



30

2 - (3 - { [1 - (3 - ベンジルキノリン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル] アミノ } プロピル) - 1 H - イソインドール - 1、3 (2 H) - ジオン 17 (15 mg、1 当量) の CH_2Cl_2 (1 mL) 溶液に、塩化 3 - フルオロ - 4 - メチルベンゾイル 18 (11 mg、2 当量) を加えた。塩化ベンゾイル 18 は、当該技術分野で公知の通常の手段を使用して、調製する。次いで、トリエチルアミン (18 μl 、4 当量) を加えた。その反応混合物を、室温で、一晩撹拌した。水を加えることにより、この反応をクエンチした。有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して、19 mg の N - [1 - (3 - ベンジルキノリン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル] - 3 - フルオロ - N - [3 - (1、3 - ジオキソ - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) プロピル] - 4 - メチルベンズアミド 19 を得た。

40

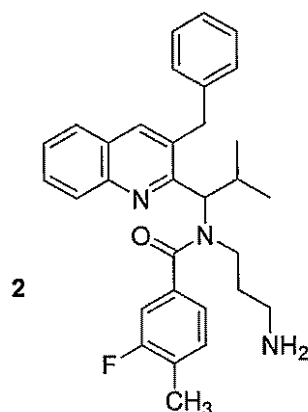
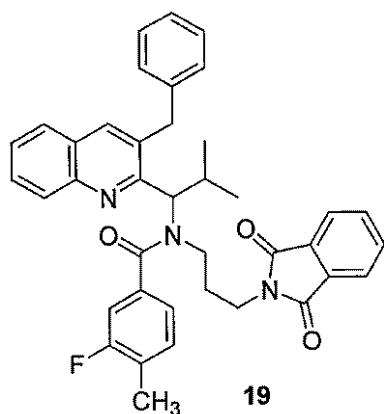
50

【 0 1 8 3 】

(工程 7 . N - (3 - アミノプロピル) - N - [1 - (3 - ベンジルキノリン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル] - 3 - クロロ - 4 - メチルベンズアミド)

【 0 1 8 4 】

【 化 1 6 】



10

N - [1 - (3 - ベンジルキノリン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル] - 3 - フルオロ - N - [3 - (1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) プロピル] - 4 - メチルベンズアミド 19 (19 m g 、 1 当量) のエタノール (1 m L) 溶液に、ヒドラジン (3 μ L 、 3 当量) を加えた。その反応物を、室温で、2 時間攪拌し、次いで、さらに 1 時間にわたって、40 °C まで加熱した。その沈殿物を P T F E フィルターで濾過し、そして C H ₂ C l ₂ で洗浄した。その濾液を濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィーで精製して、白色固形物として、2 m g の N (3 - アミノプロピル) - N [1 - (3 - ベンジルキノリン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル] - 3 - フルオロ - 4 - メチルベンズアミド 2 を得た。

20

【 0 1 8 5 】

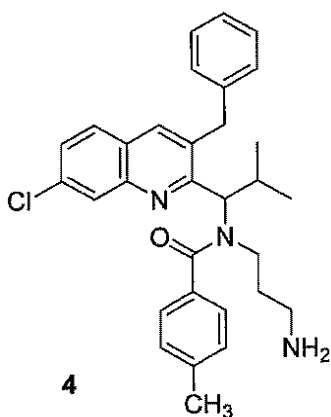
(実施例 2)

(N - (3 - アミノプロピル) - N - [1 - (3 - ベンジル - 7 - クロロキノリン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル] - 4 - メチルベンズアミド (表 1 の化合物 4))

30

【 0 1 8 6 】

【 化 1 7 】



40

以下の工程に従い、次いで、実施例 1 の工程 3 ~ 7 と類似の手順を使用して、実施例 1 の工程 3 における 1 - (3 - ベンジルキノリン - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オールに代えて、1 - (3 - ベンジル - 7 - クロロキノリン - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オールで出発して、N - (3 - アミノプロピル) - N - [1 - (3 - ベンジル - 7 - クロロキノリン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル] - 4 - メチルベンズアミド 4 を合成した。

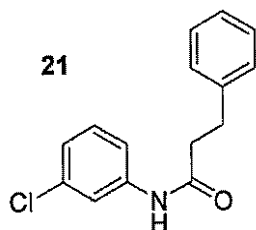
50

【 0 1 8 7 】

(工程 1 . N - (3 - クロロフェニル) - 3 - フェニルプロパンアミド)

【 0 1 8 8 】

【 化 1 8 】



10

無水 D C M (1 5 0 m L) 中の 3 - クロロアニリン (8 . 3 m L 、 7 8 . 4 m m o l) 、 D M A P (1 . 0 g 、 7 . 8 m m o l) およびピリジン (6 . 9 m L 、 8 6 . 2 m m o l) の混合物に、0 で、塩化 3 - フェニルプロピオニル (1 2 . 8 m L 、 8 6 . 2 m m o l) を加えた。その混合物を周囲温度まで温め、そして N₂ 下にて、一晚攪拌した。この反応混合物に、過剰の D C M を加えた。有機層を、1 N H C l (3 ×) 、飽和 N a H C O₃ (3 ×) 、ブラインで洗浄し、M g S O₄ で乾燥し、そして真空中で溶媒を除去して、桃色着色粗固形物として、2 1 . 6 g の N - (3 - クロロフェニル) - 3 - フェニルプロパンアミド 2 1 を得た。

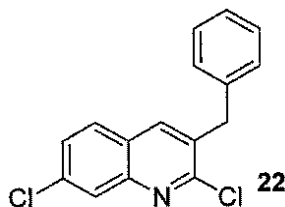
20

【 0 1 8 9 】

(工程 2 . 3 - ベンジル - 2 , 7 - ジクロロキノリン)

【 0 1 9 0 】

【 化 1 9 】



30

P O C l₃ (2 8 . 7 m L 、 3 0 8 m m o l) に、0 で、DMF (4 . 5 m L 、 5 7 . 8 m m o l) を滴下した。その溶液を、0 で、1 時間攪拌した。N - (3 - クロロフェニル) - 3 - フェニルプロパンアミド (1 0 g 、 3 8 . 5 m m o l) を加えた。その反応混合物を周囲温度まで温め、次いで、7 5 で、1 8 時間加熱した。この熱い反応混合物を氷 5 0 0 m L に注ぎ、そして酢酸エチル (3 ×) で抽出した。合わせた有機層を、N a H C O₃ 、ブラインで洗浄し、M g S O₄ で乾燥し、濾過し、そして真空中で溶媒を除去した。その粗生成物を I S C O 精製システム (これは、溶離溶媒として、ヘキサン中の酢酸エチル (0 ~ 1 0 0 %) を使用する) で精製して、白色固形物として、8 . 1 g (2 8 . 1 m m o l 、 7 3 %) の 3 - ベンジル - 2 , 7 - ジクロロキノリン 2 2 を得た。

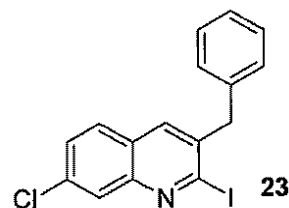
【 0 1 9 1 】

(工程 3 . 3 - ベンジル - 7 - クロロ - 2 - ヨード - キノリン)

40

【 0 1 9 2 】

【 化 2 0 】



メチルエチルケトン 3 0 m L 中の 3 - ベンジル - 2 , 7 - ジクロロキノリン (3 . 0 g 、 1 0 . 4 m m o l) およびヨウ化ナトリウム (1 5 . 6 g 、 1 0 4 m m o l) の混合物

50

を 80℃ まで加熱した。これに、ヨウ化水素酸 (1.13 mL、13.2 mmol) を加えた。その反応混合物を、80℃ で、1.5 時間加熱し、次いで、周囲温度まで冷却した。その反応を H₂O でクエンチした。この反応混合物に過剰の酢酸エチルを加え、そして有機層を、飽和 NaHCO₃、飽和 Na₂S₂O₃、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、そして真空中で溶媒を除去して、黄褐色固形物として、3.9 g (10.3 mmol、99%) の 3-ベンジル-7-クロロ-2-ヨード-キノリン 23 を得た。

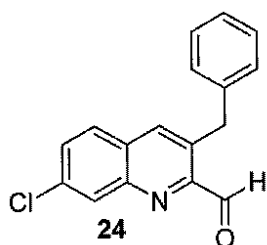
【0193】

(工程 4. 3-ベンジル-7-クロロキノリン-2-カルバルデヒド)

【0194】

【化 21】

10



3-ベンジル-7-クロロ-2-ヨード-キノリン (1.5 g、3.95 mmol) の無水 THF (15 mL) 溶液に、-78℃ で、塩化イソプロピルマグネシウム (5.93 mL、11.85 mmol) を加えた。-78℃ で 30 分間撹拌した後、DMF (1.5 mL、19.8 mmol) を加えた。その反応混合物を、2 時間にわたって、周囲温度までゆっくりと温めた。次いで、それを飽和 NH₄Cl でクエンチし、そして酢酸エチル (3×) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、そして真空中で溶媒を除去して、褐色油状物として、1.23 g の 3-ベンジル-7-クロロキノリン-2-カルバルデヒド 24 を得た。

20

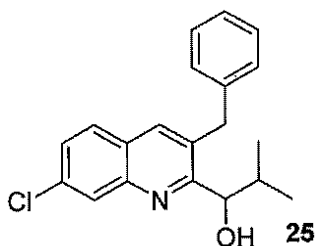
【0195】

(工程 5. 1-(3-ベンジル-7-クロロキノリン-2-イル)-2-メチルプロパン-1-オール)

【0196】

【化 22】

30



3-ベンジル-7-クロロキノリン-2-カルバルデヒド (1.23 g、4.4 mmol) の無水 DCM (12 mL) 溶液に、-78℃ で、塩化イソプロピルマグネシウム (6.6 mL、13.2 mmol) を加えた。得られた溶液を、1 時間にわたって、周囲温度まで温めた。次いで、その反応混合物を飽和 NH₄Cl でクエンチし、そして DCM (3×) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、そして真空中で溶媒を除去した。その粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (これは、ISCO 精製システムを使用する) にかけた。酢酸エチル (0~100%) の勾配を使ってヘキサンで溶出すると、赤色油状物として、1-(3-ベンジル-7-クロロキノリン-2-イル)-2-メチルプロパン-1-オール 25 (0.44 g、1.3 mmol、30%) が得られた。

40

【0197】

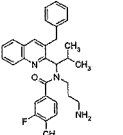
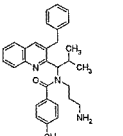
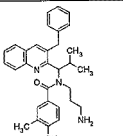
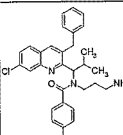
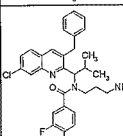
以下の表の化合物は、先の実施例および方法で記述された手順を使用して、調製され得る。この合成で使用する出発物質は、当業者に識別可能であり、市販されているか、ま

50

たは公知方法を使用して調製され得る。これらの化合物は、A C D / N a m e B a t c h V e r s i o n 5 . 0 4 (A d v a n c e d C h e m i s t r y D e v e l o p m e n t I n c . ; T o r o n t o , O n t a r i o ; w w w . a c d l a b s . c o m) を使用して、命名した。

【 0 1 9 8 】

【 表 2 】

化合物	構造	MH+	名称
1		484.2	N-(3-アミノプロピル)-N-[1-(3-ベンジルキノリン-2-イル)-2-メチルプロピル]-3-フルオロ-4-メチルベンズアミド
2		466.2	N-(3-アミノプロピル)-N-[1-(3-ベンジルキノリン-2-イル)-2-メチルプロピル]-4-メチルベンズアミド
3		480.2	N-(3-アミノプロピル)-N-[1-(3-ベンジルキノリン-2-イル)-2-メチルプロピル]-3,4-ジメチルベンズアミド
4		500.2	N-(3-アミノプロピル)-N-[1-(3-ベンジル7-クロロキノリン-2-イル)-2-メチルプロピル]-4-メチルベンズアミド
5		518.2	N-(3-アミノプロピル)-N-[1-(3-ベンジル7-クロロキノリン-2-イル)-2-メチルプロピル]-3-フルオロ-4-メチルベンズアミド

(実 施 例 3)

(K S P 活性を決定するためのアッセイ)

この実施例は、インビトロでKSP活性を決定するための代表的なインビトロアッセイを提供する。ウシ脳由来の精製した微小管を、C y t o s k e l e t o n I n c . (D e n v e r , C o l o r a d o , U S A) から購入した。ヒトKSP (E g 5 、 K N S L 1) のモータードメインを、クローン化し、そして95%より高い純度に精製した。B i o m o l G r e e n を、A f f i n i t y R e s e a r c h P r o d u c t s L t d . (M a t f o r d C o u r t , E x e t e r , D e v o n , U n i t e d K i n g d o m) から購入した。微小管およびKSPモータータンパク質(すなわち、KSPモータードメイン)を、アッセイ緩衝液(20mM T r i s - H C l (p H 7 . 5) 、 1 m M M g C l 2 、 1 0 m M D T T および 0 . 2 5 m g / m L B S A) で、35 μ g / m L の微小管および45 n M のKSPの最終濃度に希釈した。次いで、微小管/KSPの混合物を、37 で10分間プレインキュベートし、微小管へのKSPの結合を促進した。

【 0 1 9 9 】

試験プレート(384ウェルプレート)の各ウェル(これは、DMSO中1.25 μ L の試験化合物(または対照の場合、DMSOのみ)を含む)に、25 μ L のATP溶液(アッセイ緩衝液中で、300 μ M まで希釈されたATP)および25 μ L の上記微小管/KSP溶液を加えた。このプレートを、室温で1時間インキュベートした。インキュベーションに続いて、65 μ L のB i o m o l G r e e n (無機ホスフェートの放出を検出するマラカイトグリーン系染料)を、各ウェルに添加した。このプレートを、さらに5 ~ 10分間インキュベートし、次いで、V i c t o r I I プレート読み取り装置を使用し

て、630nmにて、吸光度を決定した。630nmにおける吸光度の量は、その試料中のKSP活性の量に対応していた。次いで、Excel用のXLFitまたはGraph Pad Software Inc.によるPrismデータ解析ソフトウェアのいずれかを使用して、非線形回帰によって、各濃度における630nmでの吸光度の減少に基づいて、各インヒビターまたは試験化合物のIC₅₀を決定した。

【0200】

本発明の好ましい化合物は、以下の実施例3あたりのIC₅₀で測定したとき、約1mM未満の生物活性を有し、好ましい実施形態は、約25μM未満の生物活性を有し、特に好ましい実施形態は、約1000nM未満の生物活性を有し、最も好ましい実施形態は、約100nM未満の生物活性を有する。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US2005/017961

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7 C07D215/12 C07D215/18 A61K31/47 A61P35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC 7 C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/106426 A (CYTOKINETICS, INC; SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION; MCDONALD, ANDREW; L) 24 December 2003 (2003-12-24) paragraph '0009! - paragraph '0010!	1-40
A	WO 01/98278 A (CYTOKINETICS, INC; FINER, JEFFREY, T; BERGNES, GUSTAV; FENG, BAINIAN;) 27 December 2001 (2001-12-27) page 4, line 7 - page 6, line 14	1-40
A	WO 03/088903 A (CYTOKINETICS, INC; SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION; MCDONALD, ANDREW; B) 30 October 2003 (2003-10-30) paragraph '0009! - paragraph '0010!	1-40
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance 'E' earlier document but published on or after the international filing date 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed 'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention 'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone 'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art 'Z' document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
17 August 2005		26/08/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Uselli, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 national application No.
PCT/US2005/017961
Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: —
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 34-39 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

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	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	13/08 (2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	15/00 (2006.01)	A 6 1 P	13/08	
A 6 1 P	1/18 (2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	5/14 (2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	5/14	
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	13/10 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	7/00 (2006.01)	A 6 1 P	13/10	
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	7/00	
A 6 1 K	31/4725 (2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 K	31/7068 (2006.01)	A 6 1 K	31/4725	
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/7068	
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	31/513 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 K	31/519 (2006.01)	A 6 1 K	31/513	
A 6 1 K	31/282 (2006.01)	A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K	33/24 (2006.01)	A 6 1 K	31/282	
A 6 1 K	31/337 (2006.01)	A 6 1 K	33/24	
A 6 1 K	31/475 (2006.01)	A 6 1 K	31/337	
A 6 1 K	31/675 (2006.01)	A 6 1 K	31/475	
A 6 1 K	31/704 (2006.01)	A 6 1 K	31/675	
		A 6 1 K	31/704	

(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,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,L T,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ワン, ウエイボ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 6 2 - 8 0 9 7, エミリーヴィル, ピー・オー・ボックス 8 0 9 7, カイロン コーポレーション

(72)発明者 コンスタンティン, ライアン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 6 2 - 8 0 9 7, エミリーヴィル, ピー・オー・ボックス 8 0 9 7, カイロン コーポレーション

(72)発明者 ラニトン, リアナ マリー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 6 2 - 8 0 9 7, エミリーヴィル, ピー・オー・ボックス 8 0 9 7, カイロン コーポレーション

(72)発明者 バイア, ケニス

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 6 2 - 8 0 9 7, エミリーヴィル, ピー・オー・ボックス 8 0 9 7, カイロン コーポレーション

F ターム(参考) 4C031 BA02

4C085 AA14 CC23 EE03

4C086 AA01 AA02 AA03 BC28 BC43 BC50 CB09 CB21 CB22 DA38

	EA10	EA17	GA07	GA08	GA12	HA12	MA01	MA02	MA04	MA07
	NA05	NA14	NA15	ZA51	ZA59	ZA66	ZA75	ZA81	ZB26	ZB27
	ZC06	ZC20								
4C206	AA01	AA02	AA03	JB16	MA01	MA02	MA04	MA11	MA14	MA17
	MA24	MA28	MA30	NA05	NA14	ZA51	ZA59	ZA66	ZA75	ZA81
	ZB26	ZB27	ZC06	ZC20						