

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6276769号
(P6276769)

(45) 発行日 平成30年2月7日(2018.2.7)

(24) 登録日 平成30年1月19日(2018.1.19)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 239/91	(2006.01)	C 07 D 239/91	C S P
A61K 31/517	(2006.01)	A 61 K 31/517	
C07D 401/04	(2006.01)	C 07 D 401/04	
C07D 405/10	(2006.01)	C 07 D 405/10	
C07D 401/10	(2006.01)	C 07 D 401/10	

請求項の数 7 (全 60 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-533466 (P2015-533466)
 (86) (22) 出願日 平成25年8月27日 (2013.8.27)
 (65) 公表番号 特表2015-535831 (P2015-535831A)
 (43) 公表日 平成27年12月17日 (2015.12.17)
 (86) 國際出願番号 PCT/EP2013/002577
 (87) 國際公開番号 WO2014/048532
 (87) 國際公開日 平成26年4月3日 (2014.4.3)
 審査請求日 平成28年8月26日 (2016.8.26)
 (31) 優先権主張番号 12006707.9
 (32) 優先日 平成24年9月26日 (2012.9.26)
 (33) 優先権主張国 歐州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 591032596
 メルク パテント ゲゼルシャフト ミック
 ト ベシュレンクテル ハフツング
 Merck Patent Gesell
 schaft mit beschrae
 nker Haftung
 ドイツ連邦共和国 デーー64293 ダ
 ルムシュタット フランクフルター シュ
 トラーセ 250
 Frankfurter Str. 25
 O, D-64293 Darmstadt
 , Federal Republic o
 f Germany
 (74) 代理人 100102842
 弁理士 葛和 清司

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 PARPインヒビターとしてのキナゾリノン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の群

【表1】

番号	名称	
"A1"	6-フルオロー-2-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-フェニル]-3H-キナゾリン-4-オン	
"A2"	2-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-フェニル]-8-メトキシ-3H-キナゾリン-4-オン	
"A3"	8-フルオロー-2-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-フェニル]-3H-キナゾリン-4-オン	
"A4"	5-フルオロー-2-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-フェニル]-3H-キナゾリン-4-オン	10
"A5"	6-クロロー-2-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-フェニル]-3H-キナゾリン-4-オン	
"A6"	8-クロロー-2-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-フェニル]-3H-キナゾリン-4-オン	
"A7"	6-フルオロー-2-{4-[1-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-1-メチル-エチル]-フェニル}-3H-キナゾリン-4-オン	
"A8"	6-フルオロー-2-{4-[1-(2-メトキシ-エトキシ)-1-メチル-エチル]-フェニル}-3H-キナゾリン-4-オン	
"A9"	2-(4-tert-ブチル-フェニル)-6-フルオロー-3H-キナゾリン-4-オン	20
"A10"	6-フルオロー-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-3H-キナゾリン-4-オン	
"A11"	6, 8-ジフルオロー-2-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)フェニル]-3H-キナゾリン-4-オン	
"A12"	5, 6-ジフルオロー-2-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)フェニル]-3H-キナゾリン-4-オン	
"A13"	6-フルオロー-2-[5-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-2-ピリジル]-3H-キナゾリン-4-オン	30

【表2】

"A14"	2-[4-(1-エチル-1-ヒドロキシープロピル)フェニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン	
"A15"	6-フルオロ-2-[4-(2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)フェニル]-3H-キナゾリン-4-オン	
"A16"	6-フルオロ-2-[4-(1-ヒドロキシクロペンチル)フェニル]-3H-キナゾリン-4-オン	
"A17"	6-フルオロ-2-[4-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)フェニル]-3H-キナゾリン-4-オン	10
"A18"	2-[4-[1-(2-アミノエトキシ)-1-メチルエチル]フェニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン	
"A19"	6-フルオロ-2-[4-(4-ピペリジル)フェニル]-3H-キナゾリン-4-オン	
"A20"	6-フルオロ-2-[4-(1-メチル-4-ピペリジル)フェニル]-3H-キナゾリン-4-オン	
"A21"	6-フルオロ-2-[4-[1-(2-ヒドロキシエトキシ)-1-メチルエチル]フェニル]-8-メチル-3H-キナゾリン-4-オン	
"A22"	6-フルオロ-2-(4-イソプロピルフェニル)-3H-キナゾリン-4-オン	20
"A23"	5-クロロ-2-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェニル]-3H-キナゾリン-4-オン	
"A24"	2-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェニル]-8-メチル-3H-キナゾリン-4-オン	
"A25"	6-フルオロ-2-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェニル]-8-メチル-3H-キナゾリン-4-オン	
"A26"	5, 6, 8-トリフルオロ-2-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェニル]-3H-キナゾリン-4-オン	
"A27"	5, 8-ジフルオロ-2-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェニル]-3H-キナゾリン-4-オン	30
"A28"	フルオロ-8-メチル-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)フェニル]-3H-キナゾリン-4-オン	
"A29"	6-フルオロ-2-[4-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)フェニル]-8-メチル-3H-キナゾリン-4-オン	

【表3】

"A30"	2-[4-(1, 1-ジオキソ-1I6-チオモルホリン-4-イル)フェニル]-6-フルオロ-8-メチル-3H-キナゾリン-4-オン	
"A31"	6-フルオロ-2-[4-(4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル)フェニル]-8-メチル-3H-キナゾリン-4-オン	40
"A32"	6-フルオロ-8-メチル-2-[4-(4-メチル-[1, 4]ジアゼパン-1-イル)フェニル]-3H-キナゾリン-4-オン	
"A33"	6-フルオロ-8-メチル-2-(4-ピペリジン-4-イルフェニル)-3H-キナゾリン-4-オン	
"A34"	6, 8-ジフルオロ-2-(4-ピペリジン-4-イルフェニル)-3H-キナゾリン-4-オンヒドロクロリド	
"A35"	6, 8-ジフルオロ-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)フェニル]-3H-キナゾリン-4-オン	

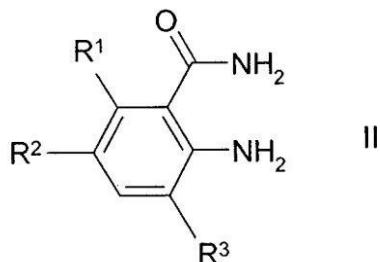
から選択される、化合物、または、それらの薬学的に許容し得る溶媒和物、塩、互変異性体もしくは立体異性体、あるいは、あらゆる比率でのそれらの混合物。

【請求項 2】

請求項 1 の化合物またはそれらの薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、互変異性体もしくは立体異性体の調製のための方法であって、

a) 式 I I

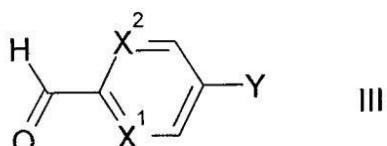
【化 1】



で表される化合物を、

i) 式 I I I

【化 2】

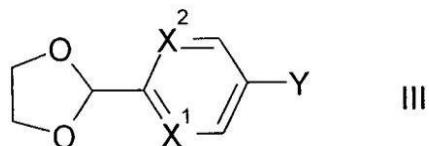


で表される化合物と反応させるか、

または

i i) 式 I V

【化 3】



で表される化合物と反応させること、

あるいは、

b) ラジカル Y を、他のラジカル Y へと、

i) アルコールをエーテル基へ変換することによって、

i i) エステル基をアルコール基へ変換することによって、

i i i) ニトロ基をアミノ基へ変換することによって、

i v) アミノ基をアルキル化アミノ基へ変換することによって、

変換すること、

および / または、請求項 1 の化合物の塩基もしくは酸を、その塩の 1 つへ変換すること、
ここで、R¹、R² は夫々、互いに独立して、H、F または C 1 を示し、

R³ は、H、F、C 1、C H₃ または O C H₃ を示し、

X¹、X² は夫々、互いに独立して、C H または N を示し、

Y は、A、C y c、あるいは、

非置換であるか、または、=O、H a l、O H および / または A' で单置換または二置換
されていてもよい、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロ
ピラニル、ピペラジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、チオモルホリニ
ルあるいはジアゼパニルを示し、

A' は、1 ~ 4 個の C 原子を有する非分枝状または分枝状のアルキルを示し、ここで、1

50

個の C H₂ 基が、 O 原子で置き換えられていてもよく、および / または、 H 原子が、 OH で置き換えられていてもよく、

A は、 2 ~ 10 個の C 原子を有する非分枝状または分枝状のアルキルを示し、ここで、 2 個の隣接する炭素原子が、二重結合を形成してもよく、および / または、 1 個もしくは 2 個の非隣接の C H 基および / または C H₂ 基が、 N 原子、 O 原子および / または S 原子で置き換えられていてもよく、ここで 1 ~ 7 個の H 原子が、 F 、 Cl および / または OH で置き換えられていてもよく、

Cyc は、非置換であるか、または、 OH 、 Hal もしくは A' で単置換された、 3 ~ 7 個の C 原子を有するシクロアルキルを示し、

Hal は、 F 、 Cl 、 Br または I を示し、

ただし、 R¹ 、 R² 、 R³ のうちの少なくとも 1 個が、 H ではなく、かつ、 Y が、 4 - イソプロピル - 1 - ピペラジニルではないという条件である、

を特徴とする、前記方法。

【請求項 3】

請求項 1 の少なくとも 1 種の化合物および / またはそれらの薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、互変異性体もしくは立体異性体、あるいは、あらゆる比率でのそれらの混合物を含み、任意に、薬学的に許容し得る担体、賦形剤またはビヒクルを含む、医薬。

【請求項 4】

がん、多発性硬化症、心血管疾患、中枢神経系損傷および種々の形態の炎症の処置および / または予防に使用するための請求項 3 に記載の医薬。

【請求項 5】

頭部、頸部、眼、口腔、咽喉、食道、気管支、喉頭、咽頭、胸部、骨、肺、結腸、直腸、胃、前立腺、膀胱、子宮、子宮頸部、乳房、卵巣、精巣または他の生殖器官、皮膚、甲状腺、血液、リンパ節、腎臓、肝臓、脾臓、脳、中枢神経系のがん、固形腫瘍および血液由来の腫瘍の群から選択される疾患の処置および / または予防に使用するための請求項 3 に記載の医薬。

【請求項 6】

請求項 1 の少なくとも 1 種の化合物および / またはそれらの薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、互変異性体もしくは立体異性体、あるいは、あらゆる比率でのそれらの混合物と、少なくとも 1 種のさらなる医薬活性成分とを含む、医薬。

【請求項 7】

(a) 有効量の、請求項 1 の化合物および / またはそれらの薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、互変異性体もしくは立体異性体、あるいは、あらゆる比率でのそれらの混合物、ならびに

(b) 有効量のさらなる医薬活性成分
の別個のパックからなるセット(キット)。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明の背景

本発明は、有益な特性を有する新規化合物、特に医薬の調製のために使用され得る特性を有するそれらを見出すことを目的とした。

【0002】

本発明は、タンキラーゼ (TANK) およびポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ P ARP - 1 の活性を阻害するキナゾリノン誘導体に関する。したがって、本発明の化合物は、例えがん、多発性硬化症、心血管疾患、中枢神経系損傷および種々の形態の炎症等の疾患を処置するのに有用である。本発明はまた、これらの化合物、これらの化合物を含む医薬組成物を調製するための方法、および、これらの化合物を含む医薬組成物を利用して疾患を処置する方法も提供する。

【背景技術】

10

20

30

40

50

【 0 0 0 3 】

核酵素ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ1(PARP-1)は、PARP酵素ファミリーのメンバーである。この増え続けるファミリーの酵素は、例えばPARP-1、PARP-2、PARP-3およびVault-PARP等のPARP；ならびに、例えばTANK-1およびTANK-2等のタンキラーゼ(TANK)からなる。PARPはまた、ポリ(アデノシン5'-ジホスホ-リボース)ポリメラーゼまたはPARS(ポリ(ADP-リボース)シンセターゼ)とも呼ばれる。

【 0 0 0 4 】

TANK-1は、有糸分裂紡錘体に関連したポリ(ADP-リボース)の重合に必要とされるようである。TANK-1のポリ(ADP-リボース)化活性は、紡錘体二極性の正確な形成および維持に極めて重大である可能性がある。さらに、TANK-1のPARP活性は、分裂後期の前の正常なテロメアの分離に必要とされることが示された。タンキラーゼPARP活性への干渉は異常な有糸分裂をもたらし、それによって、おそらく紡錘体チェックポイント活性により、一過性の細胞周期停止が生じ、その後、細胞死が起こる。したがって、タンキラーゼの阻害は、増殖する腫瘍細胞に対して細胞毒性効果を有することが予測される(WO 2008/107478)。

【 0 0 0 5 】

PARPインヒビターは、M. Rouleauらにより、Nature Reviews, Volume 10, 293-301 in clinical cancer studies (Table 2, page 298)に記載されている。

【 0 0 0 6 】

HorvathおよびSzaboによる報告(Drug News Perspect 20(3), April 2007, 171-181)によると、最新の研究は、主に、PARPインヒビターが様々なレベルでDNA修復に干渉することから、それらががん細胞死を促進することを実証した。つい最近の研究はまた、PARPインヒビターが、成長因子発現を阻害するか、または成長因子に誘導される細胞増殖応答を阻害するかのいずれかによって、血管新生を阻害することも実証した。これらの知見はまた、PARPインヒビターのin vivoでの抗がん作用機序にも関わる可能性がある。

【 0 0 0 7 】

Tentoriらによる研究(Eur. J. Cancer, 2007, 43 (14) 2124-2133)もまた、PARPインヒビターが、VEGFまたは胎盤成長因子に誘導される遊走を抑止し、細胞ベースのシステムにおける尿細管様ネットワークの形成を予防し、in vivoでの血管新生を損なうことを示す。該研究はまた、成長因子に誘導される血管新生が、PARP-1ノックアウトマウスにおいて不完全であることも実証する。研究の結果は、抗血管新生のためにPARPを標的にするための証拠を提供し、がん処置におけるPARPインヒビターの使用へ新規な治療との関連を加える。

【 0 0 0 8 】

保存的シグナリング経路における欠陥は、本質的に全てのがんの原発部位(origin)および性状において肝要な役割を果たすことが周知である(E.A.Fearon, Cancer Cell, Vol. 16, Issue 5, 2009, 366-368)。Wnt経路は、抗がん治療のための標的である。Wnt経路の肝要な特徴は、-カテニン破壊複合体による-カテニンの調節されたタンパク分解(分解)である。WTX、APCまたはAxinのようなタンパク質は、分解プロセスに関与する。-カテニンの適切な分解は、多くのがんにおいて観察されるWnt経路の不適切な活性化を避けるために重要である。タンキラーゼは、Axinの活性を阻害し、それ故、-カテニンの分解を阻害する。その結果として、タンキラーゼインヒビターは、-カテニンの分解を増進させる。Nature誌の学術論文は、Wntシグナリングを調節するタンパク質についての重要で新しい洞察を提示するのみならず、-カテニンのレベルおよび小分子を介する局在化に拮抗するためのアプローチもまたさらに支持する(Huang et al., 2009; Nature, Vol 461, 614-620)。化合物XAV939は、DLD-1がん細胞の成長を阻害する。彼らは、XAV939が、Wntに刺激された-カテニンの蓄積を、AXIN1タンパク質およびAXIN2タンパク質のレベルを上昇させることに

10

20

30

40

50

よって、ブロックすることを見出した。該著者らのその後の仕事は、XAV939が、その両者ともポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)タンパク質ファミリーのメンバーであるタンキラーゼ1および2(TNKS1およびTNKS2)の阻害を介してAXINレベルを調節することを確立した(S.J. Hsiao et al., Biochimie 90, 2008, 83-92)。

【0009】

本発明の化合物およびそれらの塩は、充分な忍容性を示しつつも、極めて有益な薬理学的特性を有することが見出された。

【0010】

本発明は、具体的には、タンキラーゼ1および2を阻害する式Iで表される化合物と、これらの化合物を含む組成物と、TANKに誘導される疾患および病状の処置のためのそれらの使用のための方法とに関する。 10

【0011】

式Iで表される化合物は、TANKの活性または発現の単離および調査のために、さらに使用され得る。加えて、それらは、非調節の、または妨げられたTANK活性に関連する疾患のための診断方法における使用に特に好適である。

【0012】

宿主または患者は、哺乳動物種のいずれにも属し得、例えば、霊長動物種、特にヒト；マウス、ラットおよびハムスターを含む齧歯動物；ウサギ；ウマ、ウシ、イヌ、ネコなどである。動物モデルは実験的調査を目的とし、ヒト疾患の処置のためのモデルを提供する。 20

【0013】

本発明の化合物による処置に対する特定の細胞の感受性は、in vitro試験によって決定され得る。典型的には、細胞の培養物は、例えば抗IgM等の活性薬剤にとって、例えば表面マーカーの発現等の細胞応答を誘導するのを可能にするのに充分な期間、通常約1時間と1週間との間、様々な濃度での本発明の化合物と組み合わせられる。in vitro試験は、血液または生検サンプルからの培養された細胞を使用して行われ得る。発現された表面マーカーの量は、該マーカーを認識する特異抗体を使用するフローサイトメトリーによって評価される。

【0014】

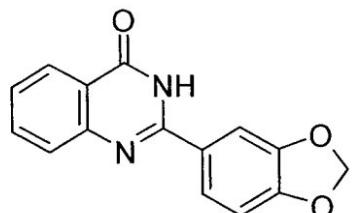
用量は、使用される具体的な化合物、具体的な疾患、患者の状態などに応じて変動する。治療用量は、典型的には、患者のバイアビリティが維持されつつ標的組織中の望まれない細胞集団を相当に低減するのに充分なものである。処置は、一般に、相当な低減（例えば細胞負荷において少なくとも約50%の低減等）が生じるまで続けられ、望まれない細胞が体内から本質的に検出されなくなるまで続けられてもよい。 30

【0015】

先行技術

E. Wahlberg et al., Nature Biotechnology (2012), 30(3), 283:
以下のキナゾリノンは、タンキラーゼインヒビターとして記載され、

【化1】



IC_{50} (TNKS1) = 590 nM, IC_{50} (TNKS2) = 600 nM; 細胞アッセイ: 30 μMでの効果はない。

【0016】

50

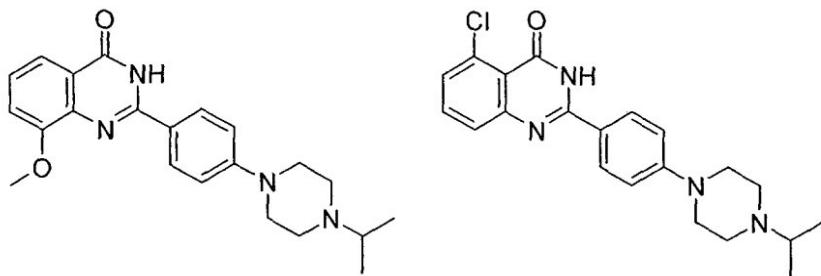
20

30

40

50

WO 2010/106436 (Resverlogix Corp.) :
以下の化合物は、抗炎症剤として記載される
【化 2】



10

(108頁および111頁)。

【0017】

(アザ-)イソキノリノン誘導体は、EP 1020445に、中間体として記載されている。イソキノリノン誘導体は、WO 2010/133647に、PARPインヒビターとして記載されている。

【0018】

イソキノリノン誘導体は、以下：

Won-Jea Cho et al, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (1998), 8, 41-46;

Sung Hoon Cheon et al, Archives of Pharmacal Research (1997), 20, 138-143;

Sung Hoon Cheon et al, Archives of Pharmacal Research (2001), 24, 276-280

20

によって記載されている。

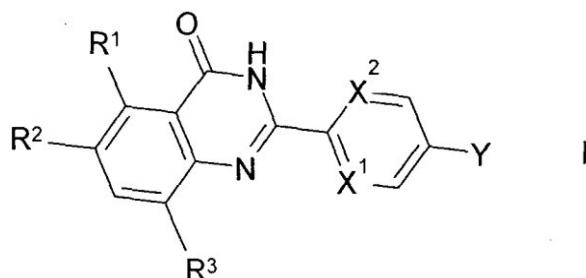
【発明の概要】

【0019】

本発明の概要

本発明は、式I

【化3】



30

式中、

R¹、R²は夫々、互いに独立して、H、FまたはC1を示し、

R³は、H、F、C1、CH₃またはOC₂H₅を示し、

X¹、X²は夫々、互いに独立して、CHまたはNを示し、

Yは、A、Cyc、あるいは、

非置換であるか、または、=O、Hal、OHおよび/またはA'で単置換または二置換されていてもよい、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピペラジニル、ピベリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、チオモルホリニルあるいはジアゼパニルを示し、

40

【0020】

A'は、1~4個のC原子を有する非分枝状または分枝状のアルキルを示し、ここで、1個のCH₂基が、O原子で置き換えられてもよく、および/または、H原子が、OHで置き換えられてもよく、

Aは、2~10個のC原子を有する非分枝状または分枝状のアルキルを示し、ここで、2個の隣接する炭素原子が、二重結合を形成してもよく、および/または、1個もしくは2

50

個の非隣接の C H 基および / または C H₂ 基が、 N 原子、 O 原子および / または S 原子で置き換えられていてもよく、ここで 1 ~ 7 個の H 原子が、 F 、 Cl および / または OH で置き換えられていてもよく、

Cyc は、非置換であるか、または、 OH 、 Hal もしくは A' で単置換された、 3 ~ 7 個の C 原子を有するシクロアルキルを示し、

Hal は、 F 、 Cl 、 Br または I を示し、

【 0021 】

ただし、 R¹ 、 R² 、 R³ のうちの少なくとも 1 個が H ではなく、かつ、 Y が 4 - イソブロピル - 1 - ピペラジニルではないという条件である。

で表される化合物、または、それらの薬学的に許容し得る塩、互変異性体もしくは立体異性体、あるいは、あらゆる比率でのそれらの混合物に関する。 10

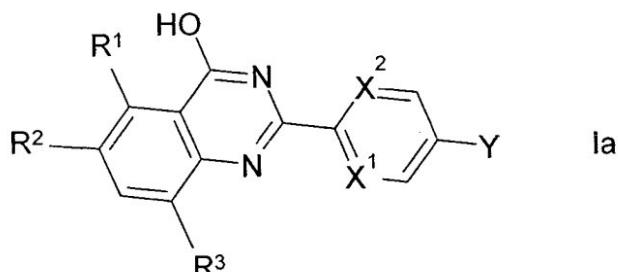
【発明を実施するための形態】

【 0022 】

本発明はまた、これらの化合物の光学活性形態（立体異性体）、鏡像異性体、ラセミ体、ジアステレオマーならびに水和物および溶媒和物にも関する。

本発明は、式 I で表される化合物および式 Ia

【化 4 】



で表されるそれらの互変異性体に関する。

【 0023 】

さらに、本発明は、式 I で表される化合物の薬学的に許容し得る誘導体に関する。

化合物の溶媒和物という用語は、それら相互の引力に起因して形成される、化合物上への不活性溶媒分子の付加体(adduction)を意味するものと解される。溶媒和物は、例えば一水和物もしくは二水和物またはアルコキシド等である。 30

【 0024 】

本発明はまた、塩の溶媒和物にも関することが理解される。

薬学的に許容し得る誘導体という用語は、例えば本発明の化合物の塩等を意味し、あるいはプロドラッグ化合物を意味するものと解される。

【 0025 】

本明細書において使用されるとおりであって、別段の指示がない限り、用語「プロドラッグ」は、活性化合物、特に式 I で表される化合物を提供するために、生物学的条件下 (in vitro または in vivo で) 、加水分解し得るか、酸化し得るか、またはそうでなければ、反応し得る、式 I で表される化合物の誘導体を意味する。プロドラッグの例としては、これらに限定されないが、例えば生体加水分解可能な(biohydrolyzable)アミド、生体加水分解可能なエステル、生体加水分解可能なカルバマート、生体加水分解可能なカルボナート、生体加水分解可能なウレイドおよび生体加水分解可能なホスファート類似体等の生体加水分解可能な部分(moiety)を含む、式 I で表される化合物の誘導体および代謝産物が挙げられる。ある態様において、カルボキシル官能基を有する化合物のプロドラッグは、カルボン酸の低級アルキルエ斯特爾である。カルボン酸エ斯特爾は、分子上に存在するカルボン酸部分のいずれかをエ斯特爾化することによって、都合よく形成される。プロドラッグは、典型的には、例えばBurger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6th ed . (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) およびDesign and Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers Gmfb) によって記載された方 40

法等の周知の方法を使用して調製され得る。

【0026】

表現「有効量」は、組織、系、動物またはヒトにおいて、例えば研究者もしくは医師等に求められるか、または所望される、生物学的あるいは医学的な応答をもたらす、医薬または医薬活性成分の量を示す。

【0027】

加えて、表現「治療的有効量」は、この量を与えられていない対象と比較して、以下の結果：

疾患、症候群、状態、病状、障害もしくは副作用の改善された処置、治癒、予防または除去、あるいは同様に、疾患、病状または障害の進行における緩和
10 を有する量を示す。

表現「治療的有効量」はまた、正常な生理的機能を向上させるのに有効な量も包含する。

【0028】

本発明はまた、例えば1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:10、1:10
0または1:1000等の比率での、例えば2種のジアステレオマーの混合物等、式Iで表される化合物の混合物の使用にも関する。

これらは、特に好ましくは、立体異性の化合物の混合物である。

【0029】

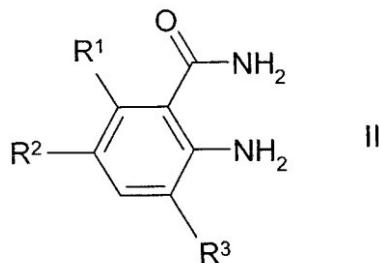
「互変異性体」は、互いに平衡にある化合物の異性体を指す。異性体の濃度は、化合物が見出された環境に依存するであろうし、例えば、化合物が固体であるか、または有機溶液中もしくは水溶液中にあるかに応じて異なってもよい。

【0030】

本発明は、式Iで表される化合物およびそれらの塩と、式Iで表される化合物ならびにそれらの薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、互変異性体および立体異性体の調製のための方法とに関し、

a) 式II

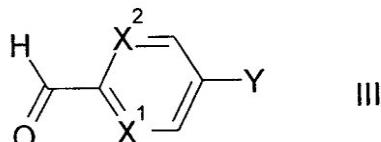
【化5】



式中、R¹、R²およびR³は、請求項1に示された意味を有する、
で表される化合物を、

i) 式III

【化6】



式中、X¹、X²およびYは、請求項1に示された意味を有する、
で表される化合物と反応させるか、

または

i i) 式IV

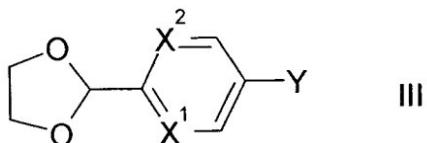
10

20

30

40

【化7】



式中、 X^1 、 X^2 および Y は、請求項 1 に示された意味を有する、
で表される化合物と反応させること、
あるいは、

【0031】

b) ラジカル Y を、他のラジカル Y へと、
i) アルコールをエーテル基へ変換することによって、
ii) エステル基をアルコール基へ変換することによって、
iii) ニトロ基をアミノ基へ変換することによって、
iv) アミノ基をアルキル化アミノ基へ変換することによって、
変換すること、

および / または、

式 I で表される塩基もしくは酸を、その塩の 1 つへ変換すること
を特徴とする。

【0032】

以上以下、ラジカル R^1 、 R^2 、 R^3 、 X^1 、 X^2 および Y は、明示的に別段の定めを
した場合を除き、式 I について示された意味を有する。

【0033】

A は、アルキルを示し、これは、非分枝状（直鎖状）または分枝状であり、2、3、4、
5、6、7、8、9 または 10 個の C 原子を有する。 A は、好ましくは、エチル、プロ
ピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec - ブチルまたは tert - ブチル、さ
らに、ペンチル、1 - 、2 - もしくは 3 - メチルブチル、1,1 - 、1,2 - もしくは 2
, 2 - ジメチルプロピル、1 - エチルプロピル、ヘキシル、1 - 、2 - 、3 - もしくは 4
- メチルペンチル、1,1 - 、1,2 - 、1,3 - 、2,2 - 、2,3 - もしくは 3,3
- ジメチルブチル、1 - もしくは 2 - エチルブチル、1 - エチル - 1 - メチルプロピル、
1 - エチル - 2 - メチルプロピル、1,1,2 - もしくは 1,2,2 - トリメチルプロピ
ルもまた、さらに好ましくは、例えはトリフルオロメチル等を示す。

【0034】

A は、極めて特に好ましくは、2、3、4、5 または 6 個の C 原子を有するアルキル、
好ましくは、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec - ブチル、
tert - ブチル、ペンチル、ヘキシル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチルま
たは 1,1,1 - トリフルオロエチルを示す。

さらに、 A は、好ましくは、 CH_2OCH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ または $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ を示す。

Cyc は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシ
クロヘプチル、好ましくは、非置換であるか、または、 OH 、 Hal もしくは A' で単置
換されたそれらを示す。

【0035】

A' は、アルキルを示し、これは非分枝状（直鎖状）または分枝状であり、1、2、3
または 4 個の C 原子を有し、ここで 1 個の CH_2 基が、O 原子で置き換えられていてもよ
く、および / または、1 個の H 原子が、O H で置き換えられていてもよく、

X^1 は、好ましくは CH を示す。

【0036】

Y は、好ましくは、1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル、(2 - メトキシ - エトキシ
) - 1 - メチル - エチル、(2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 1 - メチル - エチル、tert

10

20

30

40

50

t . - プチル、4 - メチル - ピペラジニル、1 - エチル、1 - ヒドロキシ - プロピル、2 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル、1 - ヒドロキシ - シクロペンチル、3 - ヒドロキシ - オキセタン - 3 - イル、(2 - アミノエトキシ) - 1 - メチル - エチル、ピペラジン - 1 - イル、4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル、ピペリジン - 4 - イル、1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル、1 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 1 - メチル - エチル、1 , 1 - ジオキソ - 1 1 6 - チオモルホリン - 4 - イル、4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - イルまたは4 - メチル - [1 , 4] ジアゼパン - 1 - イルを示す。

Yは、特に好ましくは、1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチルまたはtert . - プチルを示す。

【0037】

10

H_a1は、好ましくは、F、C₁またはB_r、同様にIも示し、特に好ましくはFまたはC₁を示す。

【0038】

本発明の全体を通して、1回より多く出現する全てのラジカルは、同じであっても、異なっていてもよい、すなわち、互いに独立している。

式Iで表される化合物は、1個または2個以上のキラル中心を有してもよく、したがって、様々な立体異性の形態で存在し得る。式Iは、これらの形態の全てを包含する。

【0039】

したがって、本発明は、特に、上記ラジカルのうち少なくとも1個が上で示された好ましい意味を有する、式Iで表される化合物に関する。化合物のいくつか的好ましい基は、式Iに従う以下の従属式Ia ~ Idによって表現されてもよく、ここで、より詳細には指定されていないラジカルは、式Iについて示される意味を有するが、式中、

Iaにおいて、X¹は、CHを示し；

【0040】

20

Ibにおいて、Yは、1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル、(2 - メトキシ - エトキシ) - 1 - メチル - エチル、(2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 1 - メチル - エチル、tert . - プチル、4 - メチル - ピペラジニル、1 - エチル、1 - ヒドロキシ - プロピル、2 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル、1 - ヒドロキシ - シクロペンチル、3 - ヒドロキシ - オキセタン - 3 - イル、(2 - アミノエトキシ) - 1 - メチル - エチル、ピペラジン - 1 - イル、4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル、ピペリジン - 4 - イルまたは1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルを示し；

30

【0041】

Idにおいて、R¹、R²は夫々、互いに独立して、H、FまたはC₁を示し、

R³は、H、F、C₁、CH₃またはOCH₃を示し、

X¹は、CHを示し、

X²は、CHまたはNを示し、

Yは、A、Cyc、あるいは、

非置換であるか、または、=O、H_a1、OHおよび/またはA'で単置換または二置換されていてもよい、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピペラジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、チオモルホリニルあるいはジアゼパニルを示し、

40

【0042】

A'は、1 ~ 4個のC原子を有する非分枝状または分枝状のアルキルを示し、ここで、1個のCH₂基が、O原子で置き換えられていてもよく、および/または、H原子が、OHで置き換えられていてもよく、

Aは、2 ~ 10個のC原子を有する非分枝状または分枝状のアルキルを示し、ここで、1個もしくは2個の非隣接のCH基および/またはCH₂基が、N原子および/またはO原子で置き換えられていてもよく、ここで1 ~ 7個のH原子が、F、C₁および/またはOHで置き換えられていてもよく、

Cycは、非置換であるか、または、OH、H_a1もしくはA'で単置換された、3 ~ 7

50

個の C 原子を有するシクロアルキルを示し、
 H a l は、 F 、 C l 、 B r または I を示し、
 ただし、 R ¹ 、 R ² 、 R ³ のうちの少なくとも 1 個が H ではなく、かつ、 Y が 4 - イソブ
 ロピル - 1 - ピペラジニルではないという条件である。
 および、それらの薬学的に許容し得る塩、互変異異性体および立体異性体、ならびに、あ
 らゆる比率でのそれらの混合物。

【 0 0 4 3 】

加えて、式 I で表される化合物、およびそれらの調製のための出発材料もまた、文献（
 例えばHouben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry]
], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 等の標準学術書）に記載されているように、それ自
 体が知られている方法によって、正確には、知られており、かつ上記反応に好適な反応条件
 下において、調製される。ここで、本明細書ではより詳細に言及されていないそれ自体
 が知られている变形の使用もまた、なされ得る。

【 0 0 4 4 】

式 I I 、 I I I および I V で表される出発化合物は、一般に知られている。しかしながら、
 それらが新規である場合、それらは、それ自体が知られている方法によって調製され
 得る。

【 0 0 4 5 】

式 I で表される化合物は、好ましくは、二亜硫酸ナトリウムのような酸化剤の存在下、
 式 I I で表される化合物を、式 I I I で表される化合物と、または、式 I V で表される化
 合物と、反応させることによって得られ得る。

【 0 0 4 6 】

使用される条件に応じて、反応時間は、数分間と 14 日間との間であり、反応温度は、
 約 10 ° と 160 ° との間、通常 30 ° と 160 ° との間、特に約 100 ° と約 160 °
 との間である。反応は、不活性溶媒中で行われる。

【 0 0 4 7 】

好適な不活性溶媒の例は、炭化水素、例えばヘキサン、石油エーテル、ベンゼン、トル
 エンもしくはキシレン等；塩化炭化水素、例えばトリクロロエチレン、1 , 2 - ジクロロ
 エタン、四塩化炭素、クロロホルムもしくはジクロロメタン等；アルコール、例えばメタ
 ノール、エタノール、イソプロパノール、n - プロパノール、n - ブタノールもしくは t
 e r t - ブタノール等；エーテル、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、
 テトラヒドロフラン (T H F) もしくはジオキサン等；グリコールエーテル、例えばエチ
 レングリコールモノメチルもしくはモノエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエ
 テル（ジグリム）等；ケトン、例えばアセトンもしくはブタノン等；アミド、例えばア
 セトアミド、ジメチルアセトアミド (D M A) 、N - メチルピロリドン (N M P) もしく
 はジメチルホルムアミド (D M F) 等；ニトリル、例えばアセトニトリル等；スルホキシ
 ド、例えばジメチルスルホキシド (D M S O) 等；二硫化炭素；カルボン酸、例えばギ酸
 もしくは酢酸等；ニトロ化合物、例えばニトロメタンもしくはニトロベンゼン等；エステ
 ル、例えば酢酸エチル等、または該溶媒の混合物などである。

特に好ましくは、 D M F 、 N M P または D M A である。

【 0 0 4 8 】

さらに、式 I で表される化合物は、ラジカル Y を、他のラジカル Y へと、
 i) アルコールをエーテル基へ変換することによって、
 i i) エステル基をアルコール基へ変換することによって、
 i i i) ニトロ基をアミノ基へ変換することによって、
 i v) アミノ基をアルキル化アミノ基へ変換することによって、
 変換することによって、得られ得る。

【 0 0 4 9 】

ステップ i) :

アルコールをエーテル基へ変換することは、標準的な条件下で行われる。

10

20

30

40

50

【0050】

ステップi i) :

エステル基をアルコール基へ変換することは、好ましくは、標準的な条件下THF中の塩化アルキルマグネシウムとともに、またはTHF中の水素化アルミニウムリチウムとともに、塩化セリウム(III)の存在下で行われる。

【0051】

ステップi i i) およびi v) :

ニトロ基をアミノ基へ変換すること、またはアミノ基をアルキル化アミノ基へ変換することは、標準的な条件下で行われる。

【0052】

エステルは、例えば、酢酸を使用するか、あるいは、水中のNaOHもしくはKOH、水/THFまたは水/ジオキサンを使用して、0と100°との間の温度で、鹹化され得る。

10

【0053】

薬学的塩および他の形態

本発明の上述の化合物は、それらの最終的な非塩形態で使用され得る。他方、本発明はまた、これらの化合物の薬学的に許容し得る塩の形態におけるそれらの使用も包含し、該塩は、当該技術分野において知られている手順によって様々な有機および無機の酸および塩基から誘導され得る。式Iで表される化合物の薬学的に許容し得る塩の形態は、その大部分が、従来の方法によって調製される。式Iで表される化合物がカルボキシリル基を含有する場合、その好適な塩の1種は、当該化合物を好適な塩基と反応させることによって対応する塩基付加塩が得られることによって、形成され得る。

20

【0054】

かかる塩基は、例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムおよび水酸化リチウムを含むアルカリ金属水酸化物；例えば水酸化バリウムおよび水酸化カルシウム等のアルカリ土類金属水酸化物；例えばカリウムエトキシドおよびナトリウムプロポキシド等のアルカリ金属アルコキシド；ならびに、例えばピペリジン、ジエタノールアミンおよびN-メチルグルタミン等の様々な有機塩基などである。式Iで表される化合物のアルミニウム塩も同様に含まれる。式Iで表される特定の化合物の場合、酸付加塩は、これらの化合物を、薬学的に許容し得る有機酸および無機酸、例えば、ハロゲン化水素(例えば塩化水素、臭化水素またはヨウ化水素等)、他の鉱酸およびそれらの対応する塩(例えば硫酸塩、硝酸塩またはリン酸塩など)、ならびに、アルキル-およびモノアリールスルホン酸塩(例えばエタンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩およびベンゼンスルホン酸塩等)、ならびに、他の有機酸およびそれらの対応する塩(例えば酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、アスコルビン酸塩など)により処置することによって、形成され得る。

30

【0055】

したがって、式Iで表される化合物の薬学的に許容し得る酸付加塩は、以下：酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アルギニン酸塩(arginate)、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩(ベシル酸塩)、重硫酸塩、重亜硫酸塩、臭化物、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、カプリル酸塩、塩化物、クロロ安息香酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、リン酸二水素塩、ジニトロ安息香酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、ガラクトタル酸塩(ムチン酸からの)、ガラクトロン酸塩、グルコヘプタン酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミコハク酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、馬尿酸塩、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、ヨウ化物、イセチオン酸塩、イソ酪酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタリン酸塩、メタンスルホン酸塩、メチル安息香酸塩、リン酸一水素塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、オレイン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニル酢酸塩、3-フェニルプロピオン酸

40

50

塩、リン酸塩、ホスホン酸塩、フタル酸塩を含むが、これは制限を表すものではない。

【0056】

さらに、本発明の化合物の塩基性塩は、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、鉄(II)、鉄(III)、リチウム、マグネシウム、マンガン(II)、マンガン(III)、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛の塩を含むが、これは制限を表すことを意図しない。上述の塩のうち、好ましいのは、アンモニウム；アルカリ金属塩、ナトリウムおよびカリウム、ならびに、アルカリ土類金属塩、カルシウムおよびマグネシウムである。
薬学的に許容し得る有機非毒性塩基に由来する式Iで表される化合物の塩は、一級、二級および三級アミン、天然に存在する置換アミンもまた含む置換アミン、環状アミン、ならびに、塩基性イオン交換樹脂、例えばアルギニン、ベタイン、カフェイン、クロロプロカイン、コリン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン(ベンザチン)、ジシクロヘキシルアミン、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン(hydrazamine)、イソプロピルアミン、リドカイン、リシン、メグルミン、N-メチル-D-グルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、ブリン、テオブロミン、トリエタノールアミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミンおよびトリス-(ヒドロキシメチル)メチルアミン(トロメタミン)等の塩を含むが、これは制限を表すことを意図しない。

【0057】

塩基性窒素含有基を含有する本発明の化合物は、例えば(C₁~C₄)アルキルハロゲン化物(例えばメチル、エチル、イソプロピルおよびtert-ブチル塩化物、臭化物ならびにヨウ化物等)；ジ(C₁~C₄)アルキル硫酸塩(例えばジメチル、ジエチルおよびジアミル硫酸塩等)；(C₁₀~C₁₈)アルキルハロゲン化物(例えばデシル、ドデシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリル塩化物、臭化物ならびにヨウ化物等)；ならびに、アリール(C₁~C₄)アルキルハロゲン化物(例えば塩化ベンジルおよび臭化フェネチル等)などの剤を使用して、四級化され得る。本発明の水溶性および油溶性の化合物はともに、かかる塩を使用して調製され得る。

【0058】

好ましい上述の薬学的塩は、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、ベシル酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、ヘミコハク酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、イセチオン酸塩、マンデル酸塩、メグルミン、硝酸塩、オレイン酸塩、ホスホン酸塩、ピバリニ酸塩、リン酸ナトリウム、ステアリン酸塩、硫酸塩、スルホサリチル酸塩、酒石酸塩、チオリンゴ酸塩、トシリ酸塩およびトロメタミンを含むが、これは制限を表すことを意図しない。

【0059】

特に好ましいのは、塩酸塩、二塩酸塩、臭化水素酸塩、マレイイン酸塩、メシリ酸塩、リン酸塩、硫酸塩およびコハク酸塩である。

【0060】

式Iで表される塩基性化合物の酸付加塩は、従来のやり方で、遊離塩基形態を充分量の所望の酸に接触させ、塩の形成をもたらすことによって調製される。遊離塩基は、従来のやり方で、塩形態を塩基に接触させ、遊離塩基を単離することによって再生され得る。遊離塩基形態は、ある観点において、例えば極性溶媒への溶解性等のある物性に関し、対応するそれらの塩形態と異なる；しかしながら、本発明の目的において、塩は、他の観点において、それらの各遊離塩基形態に相当する。

【0061】

述べたとおり、式Iで表される化合物の薬学的に許容し得る塩基付加塩は、金属またはアミン、例えばアルカリ金属およびアルカリ土類金属または有機アミンを用いて形成される。好ましい金属は、ナトリウム、カリウム、マグネシウムおよびカルシウムである。好ましい有機アミンは、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリ

10

20

30

40

50

ン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、N-メチル-D-グルカミンおよびプロカインである。

【0062】

本発明の酸性化合物の塩基付加塩は、従来のやり方で、遊離酸形態を充分量の所望の塩基に接触させ、塩の形成をもたらさせることによって調製される。遊離酸は、従来のやり方で、塩形態を酸に接触させ、遊離酸を単離することによって再生され得る。遊離酸形態は、ある観点において、例えば極性溶媒への溶解性等のある物性に関し、対応する塩形態と異なる；しかしながら、本発明の目的において、塩は、他の観点において、各遊離酸形態に相当する。

【0063】

本発明の化合物が、このタイプの薬学的に許容し得る塩を形成することが可能な1個よりも多い基を含有する場合、本発明はまた、多重塩も包含する。典型的な多重塩形態は、例えば、重酒石酸塩、二酢酸塩、ニフマル酸塩、ジメグルミン、ニリン酸塩、ニナトリウムおよび三塩酸塩を含むが、これは制限を表すことを意図しない。

【0064】

上述に関し、本文脈における表現「薬学的に許容し得る塩」は、式Iで表される化合物をその塩の1種の形態で含む活性成分を意味するものと解されることが明らかであり、特に、この塩形態が、活性成分に対して、前に使用された活性成分の遊離形態または活性成分のいずれの他の塩形態と比較して改善された薬物動態学的特性を付与する場合に、このように解されることが明らかである。活性成分の薬学的に許容し得る塩形態はまた、前には有していないかった所望の薬物動態学的特性をも活性成分に初めて付与し得、身体におけるその治療的有効性に関し、この活性成分の薬力学に対して正の影響でさえも及ぼし得る。

【0065】

同位体

式Iで表される化合物は、同位体で標識されたその形態を含むことが、さらに意図される。同位体で標識された式Iで表される化合物の形態は、化合物の1個または2個以上の原子が、通常天然に存在する原子の原子質量または質量数と異なる原子質量または質量数を有する原子（単数）または原子（複数）によって置き換えられているという事実とは別にして、この化合物と同一である。商業的に容易に入手可能であり、周知の方法によって式Iで表される化合物に組み込まれ得る同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体、例えば、夫々²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸Fおよび³⁶Clを含む。上述の同位体および/または他の原子の他の同位体の1種あるいは2種以上を含有する、式Iで表される化合物、そのプロドラッグあるいはいずれかの薬学的に許容し得る塩は、本発明の一部であることが意図される。同位体で標識された式Iで表される化合物を、利益が得られるような多数の方法において使用され得る。

【0066】

例えば、例えば放射性同位体（例えば³Hまたは¹⁴C等）が組み込まれた、同位体で標識された式Iで表される化合物は、医薬および/または基質の組織分布アッセイに好適である。これらの放射性同位体、すなわちトリチウム（³H）および炭素14（¹⁴C）は、単純な調製および優れた検出可能性のために、特に好ましい。より重い同位体（例えば重水素（²H）等）の式Iで表される化合物中への組み込みは、この同位体で標識された化合物のより高い代謝安定性のために、治療的利点を有する。より高い代謝安定性は、増大したin vivoでの半減期またはより低い投薬量に直結し、それは、ほとんどの状況の下で本発明の好ましい態様を表すであろう。同位体で標識された式Iで表される化合物は、通常、本テキスト中の合成スキームおよび関連する記載に、例の部に、ならびに、調製の部に開示された手順を行うことによって、同位体で標識されていない反応体を、容易に入手可能な同位体で標識された反応体に置き換えることによって、調製され得る。

【0067】

10

20

30

40

50

重水素 (^2H) もまた、式 I で表される化合物の酸化的代謝を一次反応速度の同位体効果 (primary kinetic isotope effect) によって操作するための目的で、該化合物中へ組み込まれ得る。一次反応速度の同位体効果は、同位体核の交換に起因する化学反応の速度の変化であり、それは、この同位体交換後の共有結合形成に必要な基底状態エネルギーの変化によって順に引き起こされる。より重い同位体の交換の結果、通常、化学結合のための基底状態エネルギーの低下がもたらされ、よって律速的な結合破壊において速度の低下が引き起こされる。結合破壊が、多生成物反応の座標に沿った鞍点領域において、またはその近辺で生じる場合、生成物分布比は実質的に変更され得る。説明のために：重水素が、交換可能でない位置で炭素原子と結合される場合、 $k_M / k_D = 2 \sim 7$ の速度差が、典型的である。この速度差が、酸化されやすい式 I で表される化合物に首尾よく適用される場合、in vivo でのこの化合物のプロフィールは、大幅に修正され得、改善された薬物動態学的特性をもたらし得る。

【0068】

治療剤を発見し、進展させるとき、当業者は、薬物動態学的パラメーターを最適化し、同時に所望の in vitro 特性を保持することを試みる。薬物動態学的プロフィールの乏しい多くの化合物が、酸化的代謝を受けやすいものと推測することは、合理的である。現在利用可能な in vitro での肝臓ミクロソームアッセイは、このタイプの酸化的代謝の経過についての有益な情報を提供し、それによって次に、かかる酸化的代謝に対する耐性によって改善された安定性を有する、重水素化された式 I で表される化合物の合理的な設計が可能になる。式 I で表される化合物の薬物動態学的プロフィールにおける著しい改善は、それによって得られ、in vivo 半減期 ($t/2$)、最大治療効果における濃度 (C_{max})、用量反応曲線下面積 (AUC) および F の増大の点において；ならびに、低下したクリアランス、用量および材料コストの点において、定量的に表現され得る。

【0069】

以下は、上記のものを例示することが意図される：酸化的代謝のための複数の潜在的な攻撃部位（例えばベンジル水素原子および窒素原子に結合した水素原子等）を有する式 I で表される化合物は、様々な組み合わせの水素原子が、重水素原子に置き換えられている一連の類似体として、これらの水素原子のいくつか、ほとんど、または、全てが、重水素原子に置き換えられるように、調製される。半減期の決定は、酸化的代謝に対する耐性の改善が改善される程度に好ましく、かつ正確な決定を可能にする。このようにして、親化合物の半減期が、このタイプの重水素 - 水素交換の結果、最大 100% まで延長され得ることが決定される。

【0070】

式 I で表される化合物における重水素 - 水素交換はまた、望ましくない有毒な代謝産物を減少させるか、または消失させるための出発化合物の代謝産物範囲の好ましい修正を達成するためにも使用され得る。例えば、有毒な代謝産物が、酸化的炭素 - 水素 (C - H) 結合切断によって生じる場合、重水素化された類似体は、特定の酸化が律速ステップでない場合であっても、不要な代謝産物の生成を大いに減少させるか、または消失させるであろうことが合理的に推測され得る。重水素 - 水素交換に関する先端技術に関するさらなる情報は、例えば Hanzlik et al., J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990、Reider et al., J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987、Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985、Gillotte et al., Biochemistry 33(10) 2927-2937, 1994 および Jarman et al., Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993 に見出され得る。

【0071】

本発明はさらに、式 I で表される少なくとも 1 種の化合物、および / または、それらの薬学的に許容し得る誘導体、溶媒和物および立体異性体、ならびに、あらゆる比率でのそれらの混合物を含み、任意に賦形剤および / またはアジュバントを含む、医薬に関する。

【0072】

医薬製剤は、投薬単位あたり所定量の活性成分を含む投薬単位の形態で、投与され得る。かかる単位は、処置される状態、投与の方法、ならびに患者の年齢、体重および状態に

10

20

30

40

50

応じて、例えば0.5mg～1g、好ましくは1mg～700mg、特に好ましくは5mg～100mgの本発明の化合物を含み得るか、または、医薬製剤は、投薬単位あたり所定量の活性成分を含む投薬単位の形態で投与され得る。好ましい投薬単位製剤は、上に示されるように、1日用量もしくは部分用量を含むもの、または活性成分のこの対応する画分である。さらに、このタイプの医薬製剤は、薬学分野において一般的に知られている方法を使用して調製され得る。

【0073】

医薬製剤は、いずれの所望する好適な方法を介する、例えば経口（口腔内もしくは舌下を含む）、直腸内、鼻腔内、局所的（口腔内、舌下もしくは経皮的を含む）、腔内または非経口（皮下、筋肉内、静脈内もしくは皮内を含む）方法等による、投与に適合され得る。かかる製剤は、薬学分野において知られている全ての方法を使用して、例えば、活性成分を賦形剤（単数もしくは複数）またはアジュバント（単数もしくは複数）と組み合わせて、調製され得る。10

【0074】

経口投与に適合された医薬製剤は、別個の単位、例えばカプセルもしくは錠剤；散剤もしくは顆粒；水性もしくは非水性液体中の溶液もしくは懸濁液；食用発泡体もしくは発泡体食品；または水中油型液体エマルジョンもしくは油中水型液体エマルジョンとして、投与され得る。

【0075】

よって、例えば、錠剤またはカプセルの形態での経口投与の場合、活性成分要素は、経口的な、無毒性の、かつ薬学的に許容し得る不活性賦形剤、例えばエタノール、グリセロール、水などと組み合わせることができる。散剤は、化合物を好適な微細な大きさに粉碎し、これを同様にして粉碎された薬学的賦形剤、例えば食用炭水化物等（例えばデンプンまたはマンニトール等）と混合することによって、調製される。風味剤、保存剤、分散剤および色素も、同時に存在していてもよい。20

【0076】

カプセルは、上記のように散剤混合物を調製し、成形されたゼラチン殻をそれで充填することによって、製造される。流動促進剤および潤滑剤、例えば固体形態での高度に分散性のケイ酸、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムまたはポリエチレングリコール等は、充填操作の前に、散剤混合物へ加えられ得る。崩壊剤または可溶化剤、例えば寒天(agar-agar)、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウム等も同様に、カプセルが服用された後の医薬のアベイラビリティを改善するために加えられてもよい。30

【0077】

加えて、所望により、または所要に応じて、好適な結合剤、潤滑剤および崩壊剤ならびに染料も同様に、混合物中へ組み込まれ得る。好適な結合剤は、デンプン、ゼラチン、天然糖類、例えばグルコースまたはベータ-ラクトース等、トウモロコシから作られた甘味剤、天然および合成ゴム、例えばアカシア、トラガカントまたはアルギン酸ナトリウム等、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ろうなどを含む。これらの投薬形態で使用される潤滑剤は、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどを含む。崩壊剤は、これらに制限されずに、デンプン、メチルセルロース、カンテン(agar)、ベントナイト、キサンタンゴムなどを含む。錠剤は、例えば散剤混合物を調製し、混合物を顆粒化または乾燥圧縮し、潤滑剤および崩壊剤を加え、混合物全体を圧縮して錠剤を得ることによって、処方される。40

【0078】

散剤混合物は、好適なやり方で粉碎された化合物を、上記のように希釈剤または塩基と、任意に結合剤（例えばカルボキシメチルセルロース、アルギナート、ゼラチンまたはポリビニルピロリドン等）、溶解遅延剤（例えばパラフィン等）、吸収促進剤（例えば第四級塩等）および/または吸収剤（例えばベントナイト、カオリיןまたはリン酸二カルシウム等）と混合することによって調製される。散剤混合物は、それを、結合剤（例えばシロ50

ップ、デンプンペースト、アラビアゴム粘液またはセルロースもしくはポリマー材料の溶液等)で湿潤させ、それをふるいに通して押圧することによって顆粒化され得る。顆粒化の代わりとして、散剤混合物は、打錠機に通され得、不均一な形状の塊を得て、それが崩壊されて、顆粒を形成することができる。

【0079】

顆粒は、錠剤流延型への粘着を防止するため、ステアリン酸、ステアリン酸塩、タルクまたは鉱油の添加によって潤滑化され得る。次に、潤滑化された混合物は圧縮されて、錠剤が得られる。本発明の化合物はまた、自由流動の不活性賦形剤と組み合わせられ得、次に直接圧縮され得、顆粒化または乾燥圧縮ステップを行わずに錠剤が得られることも可能である。セラック密封層、糖またはポリマー材料の層およびろうの光沢層からなる透明または不透明な保護層が存在していてもよい。色素は、種々の投薬単位同士を区別することができるよう、これらのコーティングへ加えられ得る。10

【0080】

経口液体、例えば溶液、シロップおよびエリキシル剤等は、所定量が、予め特定された量の化合物を含むように、投薬単位の形態で調製され得る。シロップは、化合物を水性溶液に好適な風味剤とともに溶解することによって調製され得る一方、エリキシル剤は、無毒性アルコール性ビヒクル(vehicle)を使用して調製される。懸濁液は、化合物を無毒性ビヒクル中に分散させることによって、処方され得る。可溶化剤および乳化剤(例えばエトキシル化イソステアリルアルコールおよびポリオキシエチレンソルビトールエーテル等)、保存剤、風味添加剤(例えばペパーミント油または天然甘味剤もしくはサッカリン等)、あるいは他の人工甘味料なども同様に、加えられ得る。20

【0081】

経口投与用の投薬単位製剤は、所望により、マイクロカプセル中にカプセル封入され得る。製剤はまた、放出が延長されるかまたは遅延されるように、例えば粒子状材料をポリマー、ろうなどの中にコーティングするか、または包埋することによっても調製され得る。

【0082】

式Iで表される化合物ならびにそれらの薬学的な塩、互変異性体および立体異性体はまた、リポソーム送達系、例えば小さな単層小胞(small unilamellar vesicle)、大きな単層小胞(large unilamellar vesicle)、および多層小胞(multilamellar vesicle)の形態でも投与され得る。30

リポソームは、様々なリン脂質、例えばコレステロール、ステアリルアミンまたはホスファチジルコリン等から形成され得る。

【0083】

式Iで表される化合物ならびにそれらの塩、互変異性体および立体異性体はまた、化合物分子がカップリングされる個別の担体としてモノクローナル抗体を使用しても送達され得る。該化合物はまた、標的化された医薬担体としての可溶性ポリマーにもカップリングされ得るかかるポリマーは、パルミトイラジカルで置換された、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロビルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパラタミドフェノール(polyhydroxyethylaspartamidophenol)またはポリエチレンオキシドポリリジンを包含してもよい。該化合物はさらに、医薬の制御された放出を達成するのに好適な生分解性ポリマーのクラス、例えばポリ乳酸、ポリ-エプシロン-カプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロキシピラン、ポリシアノアクリレート、および、ヒドロゲルの架橋または両親媒性のブロックコポリマーにカップリングされてもよい。40

【0084】

経皮的投与に適合された医薬製剤は、レシピエントの表皮との長期間の、密接な接触のための独立した硬膏剤として投与され得る。よって、例えば、活性成分は、Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986) に一般論として記載されているように、イオン泳動により硬膏剤から送達され得る。50

【 0 0 8 5 】

局所投与に適合された医薬化合物は、軟膏、クリーム、懸濁液、ローション、散剤、溶液、ペースト、ゲル、スプレー、エアゾールまたは油として処方され得る。

【 0 0 8 6 】

眼または他の外部組織、例えば口腔および皮膚等の処置のために、製剤は、好ましくは、局所用軟膏またはクリームとして適用される。軟膏を施与するための製剤の場合、活性成分は、パラフィン系または水混和性クリームベースのいずれかとともに用いられ得る。代わりに、活性成分は、水中油型クリームベースまたは油中水型ベースを有するクリームを得るために、処方され得る。

【 0 0 8 7 】

10

眼への局所的適用に適合された医薬製剤は、点眼剤を含み、ここで活性成分は、好適な担体、特に水性溶媒中に溶解されるか、または懸濁される。

【 0 0 8 8 】

口腔における局所的適用に適合された医薬製剤は、薬用キャンディー、トローチおよび洗口剤を包含する。

直腸内投与に適合された医薬製剤は、坐剤または浣腸剤の形態で投与され得る。

【 0 0 8 9 】

担体物質が固体であって鼻腔内投与に適合された医薬製剤は、例えば20～500ミクロン等の範囲内の粒子の大きさを有する粗い粉末を含み、これは、嗅ぎ薬を服用するやり方で、すなわち鼻に近接して保持された散剤を含有する容器からの鼻道を介する迅速な吸入によって、投与される。担体物質としての液体とともに鼻腔内スプレーまたは点鼻剤としての投与に好適な製剤は、水中または油中の活性成分溶液を包含する。

20

【 0 0 9 0 】

吸入による投与に適合された医薬製剤は、微細粒子状の粉塵またはミストを包含し、これは、エアゾール、噴霧器または吸入器を有する様々なタイプの加圧ディスペンサーによって生じせしめ得る。

【 0 0 9 1 】

膣内投与に適合された医薬製剤は、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、発泡体またはスプレー製剤として投与され得る。

【 0 0 9 2 】

30

非経口投与に適合された医薬製剤は、酸化防止剤、緩衝剤、静菌剤および溶質を含む水性および非水性の無菌注射溶液であって、それによって製剤が処置されるべきレシピエントの血液と等張になるもの；ならびに、水性および非水性の無菌懸濁液であって、懸濁媒体および増粘剤を含んでもよいもの、を含む。製剤は、単一用量または複数用量の容器、例えば密封されたアンプルおよびバイアルで投与され得、使用の直前に無菌の担体液体、例えば注射用水を添加することしか必要とならないように、フリーズドライ（凍結乾燥）状態で貯蔵され得る。レシピに従って調製される注射溶液および懸濁液は、無菌の散剤、顆粒および錠剤から調製され得る。

【 0 0 9 3 】

40

上記で特に述べた構成成分に加えて、製剤はまた、製剤の特定のタイプに関して当該技術分野において通常である他の剤をも含んでもよいことは、言うまでもない；よって、例えば、経口投与に好適な製剤は、風味剤を含んでいてもよい。

【 0 0 9 4 】

式Iで表される化合物の治療的有効量は、例えば、動物の年齢および体重、処置を必要とする正確な状態およびその重篤度、製剤の性質ならびに投与の方法を含む多くの因子に応じて、最終的に、処置する医師または獣医師によって決定される。しかしながら、処置のための本発明の化合物の有効量は、一般的に、1日あたり0.1～100mg / レシピエント（哺乳動物）のkg体重の範囲内、特に典型的には1日あたり1～10mg / kg体重の範囲内である。よって、体重が70kgである成体の哺乳動物についての1日あたりの実際の量は、通常は70と700mgとの間であり、ここで、この量は、1日あたり

50

の単一の用量として、または、合計の1日用量が同一であるように、通常1日あたり一連の部分用量（例えば2回分、3回分、4回分、5回分もしくは6回分）で投与され得る。その塩もしくは溶媒和物の、または生理学的に官能性の誘導体の有効量は、本発明の化合物自体の有効量の比として決定され得る。同様の用量が、上述の他の状態の処置に好適であると推測され得る。

【0095】

このタイプの併用処置は、処置の個々の構成成分の同時の、連続的な、または別個の施しを活用することによって達成され得る。このタイプの組み合わせ生成物(combination product)は、本発明の化合物を用いる。

【0096】

本発明はさらに、式Iで表される少なくとも1種の化合物および／またはそれらの薬学的に許容し得る塩、互変異性体および立体異性体、ならびに、あらゆる比率でのそれらの混合物と、少なくとも1種のさらなる医薬活性成分とを含む医薬に関する。

【0097】

本発明はまた、
(a) 式Iで表される化合物および／またはそれらの薬学的に許容し得る塩、互変異性体および立体異性体、ならびに、あらゆる比率でのそれらの混合物の有効量、
ならびに

(b)さらなる医薬活性成分の有効量
の別個のパックからなるセット(キット)にも関する。

【0098】

セットは、好適な容器、例えば箱、個別の瓶、袋またはアンプル等を含む。セットは、例えば、個別のアンプル等を含んでもよく、各々が、有効量の式Iで表される化合物および／またはそれらの薬学的に許容し得る塩、互変異性体および立体異性体、ならびに、あらゆる比率でのそれらの混合物、
ならびに、有効量の溶解された形態または凍結乾燥形態でのさらなる医薬活性成分を含有する。

【0099】

本明細書中で使用される「処置」は、障害または疾患と関連する症状の全体的もしくは部分的な軽減、または、該症状のさらなる進行もしくは悪化の緩徐化もしくは停止、または、疾患もしくは障害を発症する危険にある対象における疾患もしくは障害の防止もしくは予防を意味する。

【0100】

式(I)で表される化合物に関連する用語「有効量」は、障害または疾患と関連する症状を全体的に、もしくは部分的に軽減するか、または、該症状のさらなる進行もしくは悪化を緩徐化もしくは停止するか、または、本明細書中に開示された疾患を有するかもしくは発症する危険にある対象における疾患もしくは障害、例えば炎症性状態、免疫学的状態、がんもしくは代謝的状態等を防止するかもしくは予防を提供することが可能な量を意味し得る。

【0101】

一態様において、式(I)で表される化合物の有効量は、細胞におけるタンキラーゼを例えばin vitroまたはin vivo等で阻害する量である。いくつかの態様において、有効量の式(I)で表される化合物は、細胞におけるタンキラーゼを、未処置の細胞のタンキラーゼの活性と比較して、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%または99%まで阻害する。例えば医薬組成物中の有効量の式(I)で表される化合物は、所望の効果を発揮するであろうレベル；例えば、経口投与および非経口的投与の両方のための単位投薬において対象の体重の約0.005mg/kg～対象の体重の約10mg/kgであり得る。

【0102】

使用

10

20

30

40

50

本化合物は、がん、多発性硬化症、心血管疾患、中枢神経系損傷および種々の形態の炎症の処置における哺乳動物のための、特にヒトのための医薬活性成分として好適である。

【0103】

本発明は、式Iで表される化合物および/またはそれらの薬学的に許容し得る塩、互変異性体および立体異性体の、がん、多発性硬化症、心血管疾患、中枢神経系損傷および種々の形態の炎症の処置または予防のための医薬の調製のための使用を包含する。

【0104】

炎症性疾患の例は、リウマチ性関節炎、乾癬、接触性皮膚炎、遅延型過敏反応などを含む。

【0105】

式Iで表される化合物および/またはそれらの薬学的に許容し得る塩、互変異性体および立体異性体の、哺乳動物におけるタンキラーゼによって誘導される疾患またはタンキラーゼによって誘導される状態の処置または予防のための医薬の調製のための使用もまた包含され、ここで、この方法に対して、治療的有効量の本発明の化合物が、かかる処置を必要とする罹患した哺乳動物に投与される。治療量は、具体的な疾患に従って変動し、過度の努力を伴わずに当業者によって決定され得る。

10

【0106】

表現「タンキラーゼに誘導される疾患または状態」は、1種または2種以上のタンキラーゼの活性に依存する病理学的状態を指す。タンキラーゼ活性に関連した疾患は、がん、多発性硬化症、心血管疾患、中枢神経系損傷および種々の形態の炎症を含む。

20

【0107】

本発明は、特に、タンキラーゼの阻害、調節および/または変調が役割を果たす疾患の処置のための使用のための、

式Iで表される化合物およびそれらの薬学的に許容し得る塩、互変異性体および立体異性体、ならびに、あらゆる比率でのそれらの混合物に関する。

【0108】

本発明は、特に、タンキラーゼの阻害のための使用のための、式Iで表される化合物ならびにそれらの薬学的に許容し得る塩、互変異性体および立体異性体、ならびに、あらゆる比率でのそれらの混合物に関する。

【0109】

30

本発明は、特に、がん、多発性硬化症、心血管疾患、中枢神経系損傷および種々の形態の炎症の処置のための使用のための、式Iで表される化合物ならびにそれらの薬学的に許容し得る塩、互変異性体および立体異性体、ならびに、あらゆる比率でのそれらの混合物に関する。

【0110】

本発明は、特に、がん、多発性硬化症、心血管疾患、中枢神経系損傷および種々の形態の炎症を処置または防止する方法であって、その必要のある対象に、有効量の式Iで表される化合物またはそれらの薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体もしくは溶媒和物を投与することを含む、上記方法に関する。

【0111】

40

式Iで表される化合物が処置または防止に有用である代表的ながんは、これらに限定されないが、頭部、頸部、眼、口腔、咽喉、食道、気管支、喉頭、咽頭、胸部、骨、肺、結腸、直腸、胃、前立腺、膀胱、子宮、子宮頸部、乳房、卵巣、精巣または他の生殖器、皮膚、甲状腺、血液、リンパ節、腎臓、肝臓、脾臓、脳、中枢神経系のがん、固形腫瘍および血液由来の腫瘍を含む。

【0112】

式Iで表される化合物が処置または防止に有用である代表的な心血管疾患は、これらに限定されないが、再狭窄、アテローム性動脈硬化症およびその結果、例えば脳卒中、心筋梗塞、心臓、肺、腸、腎臓、肝臓、脾臓または脳に対する虚血性障害を含む。

【0113】

50

本発明は、増殖性、自己免疫、抗炎症性または感染性の疾患障害を処置する方法であつて、その必要のある対象に、治療的有効量の式Iで表される化合物を投与することを含む、上記方法に関する。

好ましくは、本発明は、疾患ががんである方法に関する。

【0114】

特に好ましくは、本発明は、疾患ががんである方法に関し、ここで投与が、少なくとも1種の他の活性薬剤の投与と同時、連続的または交互である。

【0115】

開示された式Iで表される化合物は、抗がん剤を含む他の知られている治療剤と組み合わせて投与され得る。本明細書中で使用される用語「抗がん剤」は、がんを処置する目的のために、がんを患う患者に投与される剤のいずれにも関する。10

【0116】

本明細書中で定義される抗がん処置は、単独療法として適用されてもよく、または、本発明の化合物に加えて、従来の手術もしくは放射線療法もしくは化学療法を含んでもよい。かかる化学療法は、以下のカテゴリーの抗腫瘍剤の1種または2種以上を含んでもよい：:

【0117】

(i) 医学的腫瘍学において使用する抗増殖 / 抗悪性腫瘍 / DNA 損傷剤およびそれらの組み合わせ、例えばアルキル化剤（例えばシスプラチニン、カルボプラチニン、シクロホスフアミド、ナイトロジエンマスター、メルファラン、クロラムブシル、ブルファンおよびニトロソ尿素）；代謝拮抗薬（例えば葉酸代謝拮抗薬、例えばフルオロピリミジン、例えば5-フルオロウラシルおよびテガフル、ラルチトレキセド、メトトレキサート、シトシンアラビノシド、ヒドロキシ尿素およびゲムシタビン）；抗腫瘍抗生物質（例えばアントラサイクリン、例えばアドリアマイシン、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシンC、ダクチノマイシンおよびミトラマイシン）；有糸分裂阻害薬（例えばビンカアルカロイド、例えばビンクリスチン、ビンプラスチニン、ビンデシンおよびビノレルビン、ならびにタキソイド、例えばタキソールおよびタキソテール）；トポイソメラーゼインヒビター（例えばエピポドフィロトキシン、例えばエトポシドおよびテニポシド、アムサクリン、トポテカン、イリノテカンおよびカンプトセシン）ならびに細胞分化剤（例えば全トランス型レチノイン酸、13-シスレチノイン酸およびフェンレチニド）；20

【0118】

(ii) 細胞分裂インヒビター、例えば抗エストロゲン(antioestrogen)（例えばタモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン(droloxifene)およびヨードキシフェン(iodoxyfene)）、エストロゲン受容体下方調節剤(downregulator)（例えばフルベストラント）、抗アンドロゲン（例えばビカルタミド、フルタミド、ニルタミドおよび酢酸シプロテロン）、LHRHアンタゴニストまたはLHRHアゴニスト（例えばゴセレリン、リュープロレリンおよびブセレリン）、プロゲステロン（例えば酢酸メgestロール）、アロマターゼ阻害薬（例えばアナストロゾール、レトロゾール、ボロゾールおよびエキセメスタン）ならびに5-還元酵素のインヒビター、例えばフィナステリド；30

【0119】

(iii) がん細胞侵入を抑制する剤（例えばメタロプロテイナーゼインヒビター、例えばマリマstattatおよびウロキナーゼ型プラスミノーゲン活性化因子受容体機能のインヒビター）；40

【0120】

(iv) 成長因子機能のインヒビター、例えばかかるインヒビターは、成長因子抗体、成長因子レセプター抗体（例えば抗erb2抗体トラスツズマブ[HerceptinTM]および抗erb1抗体セツキシマブ[C225]）、ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター、チロシンキナーゼインヒビターおよびセリン/トレオニンキナーゼインヒビター、例えば上皮成長因子ファミリーのインヒビター（例えばEGFRファミリーチロシンキナーゼ50

ゼインヒビター、例えばN-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-4-アミン(ゲフィチニブ、AZD1839)、N-(3-エチルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン(エルロチニブ、OSI-774)および6-アクリルアミド-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-4-アミン(CI 1033)、例えば血小板由来成長因子ファミリーのインヒビターおよび例えば肝細胞成長因子ファミリーのインヒビターを含む。

【0121】

(v) 抗血管新生薬、例えば血管内皮成長因子の効果を抑制するもの(例えば抗血管内皮細胞成長因子抗体ベバシズマブ[AvastinTM]、化合物、例えば公表された国際特許出願WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856およびWO 98/13354に開示されているもの)および他の機構によって作動する化合物(例えばリノミド(linomide)、インテグリン v 3 機能およびアンジオスタチンのインヒビター)、

【0122】

(vi) 血管損傷剤、例えばコンプレタスタチンA4ならびに国際特許出願WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434およびWO 02/08213に開示されている化合物)；

【0123】

(vii) アンチセンス療法、例えば上に列挙した標的に向けられるもの、例えばISI S 2503、抗Rasアンチセンス；

【0124】

(viii) 例えば異常な遺伝子、例えば異常なp53または異常なBRCA1もしくはBRCA2の置換のためのアプローチ、GDEPT(遺伝子指向性酵素プロドラッグ療法)アプローチ、例えばシトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼまたは細菌性ニトロ還元酵素を使用するもの、および化学療法または放射線療法に対する患者耐性を増加させるためのアプローチ、例えば多剤耐性遺伝子療法を含む、遺伝子療法アプローチ；ならびに

【0125】

(ix) 例えば患者腫瘍細胞の免疫原性を増加させるためのex-vivoおよびin vivoアプローチ、例えばサイトカイン、例えばインターロイキン2、インターロイキン4または顆粒球マクロファージコロニー刺激因子でのトランスフェクション、T細胞アネルギーを減少させるためのアプローチ、トランスフェクトした免疫細胞、例えばサイトカインでトランスフェクトした樹状細胞を使用するアプローチ、サイトカインでトランスフェクトした腫瘍細胞系を使用するアプローチ、および抗イディオタイプ抗体を使用するアプローチを含む、免疫療法アプローチ。

【0126】

以下の表1からの医薬は、好ましくは、しかし排他的でなく、式Iで表される化合物と組み合わせられる。

【表1】

表1		
アルキル化剤	シクロホスファミド ブスルファン イホスファミド メルファラン ヘキサメチルメラミン チオテパ クロラムブシル ダカルバジン カルムスチン	ロムスチン プロカルバジン アルトレタミン リン酸エストラムスチン メクロレタミン ストレプトゾシン テモゾロミド セムスチン
白金剤	시스プラチン オキサリプラチン スピロプラチン	カルボプラチン ZD-0473 (AnorMED) ロバプラチン (Aeterna)

【0127】

【表2】

	白金カルボキシフタラート テトラプラチン オルミプラチン(Ormiplatin) イプロプラチン	サトラプラチン(Johnson Matthey) BBR-3464(Hoffmann-La Roche) SM-11355(Sumitomo) AP-5280(Access)
代謝拮抗薬	アザシチジン ゲムシタビン カペシタビン 5-フルオロウラシル フロクスウリジン 2-クロロデソキシアデノシン 6-メルカブトプリン 6-チオグアニン シタラビン 2-フルオロデソキシシチジン メトレキセート イダトレキセート(Idatrexate)	トムデックス(Tomudex) トリメトレキセート デオキシコホルマイシン フルダラビン ペントスタチン ラルチトレキセド ヒドロキシ尿素 デシタビン(SuperGen) クロファラビン(Bioenvision) イロフルベン(Irofulven)(MGI Pharma) DMDC(Hoffmann-La Roche) エチニルシチジン(Ethyngylcytidine)(Taiho)
トポイソメラーゼ阻害薬	アムサクリン エピルビシン エトポシド テニポシドまたはミトキサントロン イリノテカン(CPT-11) 7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシン トポテカン デクスラゾキサン(TopoTarget) ピクサントロン(Novuspharma) レベッカマイシン類縁体(Exelixis) BBR-3576(Novuspharma)	ルビテカン(SuperGen) エキサテカンメシレート(Exatecan mesylate)(Daiichi) キナメド(Quinamed)(ChemGenex) ギマテカン(Gimatecan)(Sigma-Tau) ジフロモテカン(Diflomotecan)(Beaufour-Ipsen) TAS-103(Taiho) エルサミトルシン(Elsamitrucin)(Spectrum) J-107088(Merck & Co) BNP-1350(BioNumerik) CKD-602(Chong Kun Dang) KW-2170(Kyowa Hakko)
抗腫瘍抗生物質	ダクチノマイシン(アクチノマイシンD) ドキソルビシン(アドリアマイシン) デオキシリビシン バルルビシン ダウノルビシン(ダウノマイシン) エピルビシン テラルビシン(Therarubicin) イダルビシン	アモナフィド(Amonafide) アゾナフィド(Azonafide) アントラピラゾール(Anthrapyrazole) オキサントラゾール(Oxantrazole) ロソキサントロン(Losoxantrone) 硫酸ブレオマイシン(Blenoxan) ブレオマイシン酸 ブレオマイシンA ブレオマイシンB

【表3】

	ルビダゾン(Rubidazon) プリカマイシン ポルフィロマイシン シアノモルホリノドキソルビシン (Cyanomorpholinodoxorubicin) ミトキサントロン(Novantron)	マイトイシンC MEN-10755(Menarini) GPX-100(Gem Pharmaceuticals)	
有糸分裂阻害薬	パクリタキセル ドセタキセル コルヒチン ピンプラスチン ピンクリスチン ビノレルピン ビンデシン ドラスタチン 10(NCI) リゾキシン(Rhizoxin) (Fujisawa) ミボブリン(Mivobulin) (Warner-Lambert) セマドチン(Cemadotin) (BASF) RPR 109881A(Aventis) TXD 258(Aventis) エポシロンB(Novartis) T 900607(Tularik) T 138067(Tularik) クリプトフィシン 52(Eli Lilly) ビンフルニン(Vinflunine) (Fabre) アウリストチン(Auristatin)PE (Teikoku Hormone) BMS 247550(BMS) BMS 184476(BMS) BMS 188797(BMS) タキソプレキシン(Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010(Abbott) PG-TXL(Cell Therapeutics) IDN 5109(Bayer) A 105972(Abbott) A 204197(Abbott) LU 223651(BASF) D 24851(ASTA Medica) ER-86526(Eisai) コンプレタスタンA4(BMS) イソホモハリコンドリン (Isohomohalichondrin)-B (PharmaMar) ZD 6126(AstraZeneca) PEG-パクリタキセル(Enzon) AZ10992(Asahi) !DN-5109(Indena) AVLB(Prescient NeuroPharma) アザエポチロン(Azaepothilon) B(BMS) BNP-7787(BioNumerik) CA-4-プロドラッグ (OXiGENE) ドラスタチン-10(NrH) CA-4(OXiGENE)	10
アロマターゼ阻害剤	アミノグルテチミド レトロゾール アナストラゾール ホルメスタン	エキセメスタン アタメスタン(Atamestane) (BioMedicines) YM-511(Yamanouchi)	20
チミジル酸シントーゼ阻害剤	ペメトレキセド(Eli Lilly) ZD-9331(BTG)	ノラトレキセド(Nolatrexed) (Eximias) CoFactor™(BioKeys)	30
DNAアンタゴニスト	トラベクテジン(PharmaMar) グルホスファミド(Baxter International) アルブミン+32P(Isotope Solutions)	マホスファミド(Mafosfamide) (Baxter International) アバジコン(Apaziquone) (Spectrum Pharmaceuticals) O6-ベンジルグアニン	40

【表4】

	チメクタシン(Thymectacin) (NewBiotics) エドトレオチド(Edotreotide) (Novartis)	(Paligent)	
ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤	アルグラビン(Arglabin) (NuOncology Labs) イオナファルニブ(Ionafarnib) (Schering-Plough) BAY-43-9006(Bayer)	チピファルニブ(Tipifarnib) (Johnson & Johnson) ペリリルアルコール(Perillyl alcohol)(DOR BioPharma)	10
ポンプ阻害剤	CBT-1(CBA Pharma) タリキダール(Tariquidar) (Xenova) MS-209(Schering AG)	ゾスキダール(Zosuquidar)三 塩酸塩(Eli Lilly) ビリコダール(Biricodar)ニクエ ン酸塩(Vertex)	
ヒストニアセチルトランスフェラーゼ阻 害剤	タセジナリン(Tacedinaline) (Pfizer) SAHA(Aton Pharma) MS-275(Schering AG)	酪酸ピバロイルオキシメチル (Titan) デプシペプチド(Fujisawa)	
メタロプロテイナ ゼ阻害剤 リボヌクレオシドレ ダクターゼ阻害剤	ネオバstatt(Neovastat) (Aeterna Laboratories) マリマstatt(British Biotech) ガリウムマルトレート(Titan) トリアピン(Vion)	CMT-3(CollaGenex) BMS-275291(Celltech) テザシタビン(Tezacitabine) (Aventis) デイドックス(Didox) (Molecules for Health)	20
TNF-アルファアゴニスト／アンタゴニスト	ビルリジン(Virulizin)(Lorus Therapeutics) CDC-394(Celgene)	レビミド(Revimid)(Celgene)	
エンドセリン- A受容体アンタゴニスト	アトラセンタン(Atrasentan) (Abbot) ZD-4054(AstraZeneca)	YM-598(Yamanouchi)	30
レチノイン酸受容体 アゴニスト	フェンレチニド(Fenretinide) (Johnson & Johnson) LGD-1550(Ligand)	アリトレチノイン(Ligand)	
免疫調節物質	インターフェロン オンコファージ(Oncophage) (Antigenics) GMK(Progenics) 腺癌ワクチン(Biomira) CTP-37(AVI BioPharma) JRX-2(Immuno-Rx) PEP-005(Peplin Biotech) シンクロバックス(Synchrovax) ワクチン(CTL Immuno) メラノーマワクチン(CTL Immuno)	デキソソーム(Dexosome)療法 (Anosys) ペントリックス(Pentrix) (Australian Cancer Technology) JSF-154(Tragen) 癌ワクチン(Intercell) ノレリン(Norelin)(Biostar) BLP-25(Biomira) MGV(Progenics) !3-アレチン(Alethin) (Dovetail) CLL-テラ(Thera)(Vasogen)	40

【表5】

p21-RAS ワクチン(GemVax)			
ホルモン剤および 抗ホルモン剤	エストロゲン 共役エストロゲン エチニルエストラジオール クロロトリニアニセン イデネストロール(idenestrol) カブロン酸ヒドロキシプロゲス テロン メドロキシプロゲステロン テストステロン プロピオン酸テストステロン フルオキシメステロン メチルテストステロン ジエチルスチルベストロール メゲストロール タモキシフェン トレモフィン(Toremofin) デキサメタゾン	プレドニゾン メチルプレドニゾロン プレドニゾロン アミノグルテチミド リュープロリド ゴセレリン リュープロレリン ビカルタミド フルタミド オクトレオチド ニルタミド ミタン P-04(Novogen) 2-メトキシエストラジオール (EntreMed) アルゾキシフェン(Arzoxifen) (Eli Lilly)	10
光力学性剤	タラボルフィン(Light Sciences) セラルックス(Theralux) (Theratechnologies) モテキサфин(Motexafin)－ガ ドリニウム(Pharmacyclics)	Pd-バクテリオフェオホルビド (bacteriopheophorbid)(Yeda) ルテチウムテキサフィリン (Lutetium -texaphyrin) (Pharmacyclics) ヒペリチン(Hypericin)	20
チロシンキナーゼ阻 害剤	イマチニブ(Novartis) レフルノミド (Sugen/Pharmacia) ZDI839(AstraZeneca) エルロチニブ(Oncogene Science) カネルトジニブ (Canertjnib)(Pfizer) スクアラミン(Genaera) SU5416(Pharmacia) SU6668(Pharmacia) ZD4190(AstraZeneca) ZD6474(AstraZeneca) バタラニブ (Vatalanib)(Novartis) PKI166(Novartis) GW2016(GlaxoSmithKline) EKB-509(Wyeth) EKB-569(Wyeth)	カハリド(Kahalide)F (PharmaMar) CEP-701(Cephalon) CEP-751(Cephalon) MLN518(Millenium) PKC412(Novartis) フェノキソジオール (Phenoxodiol)O トラスツズマブ(Genentech) C225(ImClone) rhu-Mab(Genentech) MDX-H210(Medarex) 2C4(Genentech) MDX-447(Medarex) ABX-EGF(Abgenix) IMC-1C11(ImClone)	30
種々の剤	SR-27897(CCK-A阻害剤、 Sanofi-Synthelabo)	BCX-1777(PNP阻害剤、 BioCryst)	40

【0131】

【表6】

	トクラデシン(Tocladesine)(サイクリック AMP アゴニスト、Ribapharm) アルボシジブ(Alvocidib)(CDK 阻害剤、Aventis) CV-247(COX-2 阻害剤、Ivy Medical) P54(COX-2 阻害剤、Phytopharm) CapCell(登録商標)(CYP450 刺激剤、Bavarian Nordic) GCS-IOO(gal3 アンタゴニスト、GlycoGenesys) G17DT 免疫原(ガストリン阻害剤、Aphton) エファプロキシラル(酸素添加剤、Allos Therapeutics) PI-88(ヘパラナーゼ阻害剤、Progen) テスマリフェン(Tesmilifen)(ヒスタミンアンタゴニスト、YM BioSciences) ヒスタミン(ヒスタミン-H2受容体アゴニスト、Maxim) チアゾフリン(IMPDH 阻害剤、Ribapharm) シレンギチド(Cilengitide)(インテグリンアンタゴニスト、Merck KGaA) SR-31747(IL-1アンタゴニスト、Sanofi-Synthelabo) CCI-779(mTOR キナーゼ阻害剤、Wyeth) エクシスリンド(Exisulind)(PDE-V 阻害剤、Cell Pathways) CP-461(PDE-V 阻害剤、Cell Pathways) AG-2037(GART 阻害剤、Pfizer) WX-UK1(プラスミノーゲンアクチベーター阻害剤、Wilex) PBI-1402(PMN 刺激剤、ProMetic LifeSciences) ボルテゾミブ(プロテアソーム阻害剤、Millennium) SRL-172(T細胞刺激剤、SR Pharma) TLK-286(グルタチオン-S-トランスフェラーゼ阻害剤、Telik) PT-100(成長因子)	ランピルナーゼ(Ranpirnase)(リボヌクレアーゼ刺激剤、Alfacell) ガラルビシン(Galarubicin)(RNA合成阻害剤、Dong-A) チラバザミン(還元剤、SRI International) N-アセチルシステイン(還元剤、Zambon) R-フルルビプロフェン(NF-カッパB阻害剤、Encore) 3CPA(NF-カッпаB阻害剤、Active Biotech) セオカルシトール(Seocalcitol)(ビタミンD受容体アゴニスト、Leo) 131-I-TM-601(DNAアンタゴニスト、TransMolecular) エフロールニチン(ODC阻害剤、ILEX Oncology) ミノドロニック酸(Minodronic acid)(破骨細胞阻害剤、Yamanouchi) インジスラム(p53 刺激剤、Eisai) アブリジン(Aplidin)(PPT 阻害剤、PharmaMar) リツキシマブ(CD20 抗体、Genentech) ゲムツズマブ(CD33 抗体、Wyeth Ayerst) PG2(造血プロモーター、Pharmagenesis) Immunol(登録商標)(トリクロサン口腔洗浄、Endo) トリアセチルウリジン(ウリジンプロドラッグ、Wellstat) SN-4071(肉腫剤、Signature BioScience) TransMID-107(登録商標)(免疫毒素、KS Biomedix) PCK-3145(アポトーシスプロモーター、Procyon) ドランダゾール(アポトーシスプロモーター、Pola) CHS-828(細胞傷害性薬物、Leo)	10 20 30 40
--	--	---	----------------------

【表7】

アゴニスト、Point Therapeutics ミドスタウリン(Midostaurin) (PKC阻害剤、Novartis) ブリオスタチン-1 (PKC刺激剤、GPC Biotech) CDA-II(アポトーシスプロモーター、Everlife) SDX-101(アポトーシスプロモーター、Salmedix) セフラトニン(Ceflelonin)(アポトーシスプロモーター、ChemGenex)	トランスレチノイン酸(分化剤(differentiator)、NIH) MX6(アポトーシスプロモーター、MAXIA) アポミン(Apomin)(アポトーシスプロモーター、ILEX Oncology) ウロシジン(Urocidine)(アポトーシスプロモーター、Bioniche) Ro-31-7453(アポトーシスプロモーター、La Roche) ブロスタリシン(Brostallicin)(アポトーシスプロモーター、Pharmacia)	10
--	---	----

【0133】

以下の略語は、それぞれ以下の定義を指す：

a q (水性)、h (時間)、g (グラム)、L (リットル)、mg (ミリグラム)、M Hz (メガヘルツ)、min. (分)、mm (ミリメートル)、mmol (ミリモル)、mM (ミリモル)、mp. (融点)、eq (当量)、mL (ミリリットル)、L (マイクロリットル)、ACN (アセトニトリル)、AcOH (酢酸)、CDC13 (重水素化クロロホルム)、CD3OD (重水素化メタノール)、CH3CN (アセトニトリル)、c-hex (シクロヘキサン)、DCC (ジシクロヘキシルカルボジイミド)、DCM (ジクロロメタン)、DIC (ジイソプロピルカルボジイミド)、DIEA (ジイソプロピルエチル - アミン)、DMF (ジメチルホルムアミド)、DMSO (ジメチルスルホキシド)、DMSO-d6 (重水素化ジメチルスルホキシド)、EDC (1-(3-ジメチルアミノ - プロピル) - 3 - エチルカルボジイミド、ESI (エレクトロスプレーイオン化)、EtOAc (酢酸エチル)、Et2O (ジエチルエーテル)、EtOH (エタノール)、HATU (ジメチルアミノ - ([1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン - 3 - イルオキシ) - メチレン] - デメチル - アンモニウムヘキサフルオロスフェート)、HPLC (高速液体クロマトグラフィ)、i-PrOH (2 - プロパンオール)、K2CO3 (炭酸カリウム)、LC (液体クロマトグラフィ)、MeOH (メタノール)、MgSO4 (硫酸マグネシウム)、MS (質量分析)、MTBE (メチルtert-ブチルエーテル)、NaHCO3 (重炭酸ナトリウム)、NaBH4 (水素化ホウ素ナトリウム)、NMM (N - メチルモルホリン)、NMR (核磁気共鳴)、PyBOP (ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシ - トリス - ピロリジノ - ホスホニウムヘキサフルオロスフェート、RT (室温)、Rt (保持時間)、SPE (固相抽出)、TBTU (2-(1-H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1,1,3,3 - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート、TEA (トリエチルアミン)、TFA (トリフルオロ酢酸)、THF (テトラヒドロフラン)、TLC (薄層クロマトグラフィ)、UV (紫外線)。

【0134】

in vitroアッセイの説明

略語：

GST = グルタチオン - S - 転移酵素

FRET = 蛍光共鳴エネルギー移動

HTRF (登録商標) = (均質時間分解蛍光)

HEPES = 4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジンエタンスルホン酸緩衝液

DTT = ジチオトレイトール

BSA = ウシ血清アルブミン

CHAPS = 洗浄剤；

10

20

30

40

50

C H A P S = 3 - [(3 - クロルアミドプロピル) ジメチルアンモニオ] - 1 - プロパンスルホネート

【 0 1 3 5 】

Streptavidin-XLent(登録商標)は、カップリング条件がいくつかのアッセイについて増強された性能を有する複合体、特に高い感受性を必要とするものを产生するように最適化されている、ハイグレードのストレプトアビジン - X L 6 6 5 複合体である。

【 0 1 3 6 】

タンキラーゼ 1 および 2 の生化学的活性試験：オートパラジレーション(autoparsylation)アッセイ

オートパラジレーションアッセイを、2ステップにおいて行う：夫々 G S T タグ付加タンキラーゼ - 1 およびタンキラーゼ - 2 がビオチン化 A D P - リボースをそれ自体に、補助基質としてのビオチン化 N A D から移行させた酵素反応ならびに酵素の G S T タグに結合したクリプタートで標識された抗 G S T とビオチン - パラジレーション残基に結合した Xlent(登録商標)で標識されたストレプトアビジンとの間の時間分解 F R E T を分析した検出反応。オートパラジレーション活性は、H T R F シグナルの増加を介して直接検出可能であった。

【 0 1 3 7 】

オートパラジレーションアッセイを、384ウェルH T R F (登録商標) (Cisbio, Codolet, France) アッセイ様式として、Greiner低容積 n b 384ウェルマイクロタイタープレート中で実行し、ハイスループットスクリーニングのために使用する。補助基質として 250 n M の G S T タグ付加タンキラーゼ - 1 (1 0 2 3 ~ 1 3 2 7 a a) 、 約 250 n M の G S T タグ付加タンキラーゼ - 2 (8 7 3 ~ 1 1 6 6 a a) および 5 μ M の bio-NAD (Biolog, Life science Inst., Bremen, Germany) を夫々、5 μ l の全容積 (5 0 m M の H E P E S 、 4 m M の塩化M g 、 0 . 0 5 % の Pluronic F-68 、 1 . 4 m M の D T T 、 0 . 5 % の D M S O 、 p H 7 . 7) において、試験化合物 (1 0 種の希釈濃度) の非存在下または存在下で、30 で 90 m i n インキュベートする。反応を、5 0 m M の E D T A 溶液 1 μ l の添加によって停止する。

【 0 1 3 8 】

2 μ l の検出溶液 (1 . 6 μ M の SA-Xlent(登録商標) (Cisbio, Codolet, France) 、 5 0 m M の H E P E S 中の 7 . 4 n M の抗 G S T - K (登録商標) (E u 標識抗 G S T 、 Cisbio, Codolet, France) 、 8 0 0 m M の K F 、 0 . 1 % の B S A 、 2 0 m M の E D T A 、 0 . 1 % の C H A P S 、 p H 7 . 0) を加える。室温での 1 h のインキュベーションの後、H T R F を、Envisionマルチモードリーダー (Perkin Elmer LAS Germany GmbH) で、励起波長 3 4 0 n m (レーザーモード) ならびに発光波長 6 1 5 n m および 6 6 5 n m で測定する。発光シグナルの比を決定する。使用した完全な値は、インヒビターなしの反応である。使用した薬理学的ゼロ値は、5 μ M の最終濃度におけるXAV-939 (Tocris) である。阻害値 (I C 5 0) を、GeneDataからのプログラムSymyx Assay Explorer(登録商標)またはCondosseo(登録商標)のいずれかを使用して決定する。

【 0 1 3 9 】

タンキラーゼの細胞阻害の測定

タンキラーゼが A x i n 2 の細胞レベルを変調させると記載されているため (Huang et al., 2009; Nature) 、 A x i n 2 レベルの増加を、 Luminexをベースとしたアッセイにおいてタンキラーゼの細胞阻害の決定についての読み出しとして使用する。

【 0 1 4 0 】

結腸がん細胞株 D L D 1 の細胞を、ウェルあたり $1 . 5 \times 1 0 ^ 4$ 個の細胞で 9 6 ウェルプレート中に播種する。翌日、細胞を、7ステップで段階希釈した試験化合物で 3 重に、0 . 3 % の最終 D M S O 濃度で、処置する。2 4 時間後、細胞を、溶解緩衝液 (2 0 m M のトリス / H C l 、 p H 8 . 0 、 1 5 0 m M の N a C l 、 1 % の N P 4 0 、 1 0 % のグリセロール) に溶解し、溶解物を、9 6 ウェルフィルタープレート (0 . 6 5 μ m) を介した遠心分離によって澄ませる。A x i n 2 タンパク質を、細胞溶解物から、蛍光性カルボ

10

20

30

40

50

キシビーズ(carboxybeads)に結合したモノクローナル抗A_{xin}2抗体(R&D Systems #M AB6078)とのインキュベーションによって、単離する。次に、結合したA_{xin}2を、ポリクローナル抗A_{xin}2抗体(Cell Signaling #2151)および適切なPE蛍光性二次抗体で特異的に検出する。

【0141】

単離したA_{xin}2タンパク質の量を、Luminex200機械(Luminex Corporation)において製造元の使用説明書に従ってウェルあたり100の事象を計数することにより決定する。試験化合物によるタンキラーゼの阻害の結果、より高いレベルのA_{xin}2がもたらされ、それは、検出可能な蛍光の増加と直接相関する。対照として、細胞を、溶媒のみで(中立の対照)、および最大に増加したA_{xin}2のための対照として参照するタンキラーゼ基準インヒビターIWR-2(3E-06M)で、処置する。分析のために、得られたデータを、未処置の溶媒対照に対して標準化し、Assay Explorer software(Accelrys)を使用してEC₅₀値の決定のためにフィッティングさせる。10

【0142】

PARP1アッセイの説明

PARP-1の生化学的活性試験：オートパラジレーションアッセイ

オートパラジレーションアッセイを、2ステップにおいて行う：Hisタグ付加Parp-1がビオチン化ADP-リボース/ADP-リボースをそれ自体に、補助基質としてのビオチン化NAD/NADから移行させた酵素反応ならびに酵素のHisタグに結合したクリプタート標識抗His抗体とビオチン-パラジレーション残基に結合したXlent(登録商標)標識ストレプトアビジンとの間の時間分解FRETを分析した検出反応。オートパラジレーション活性は、HTRFシグナルの増加によって直接検出可能である。20

【0143】

オートパラジレーションアッセイを、384ウェルHTRF(登録商標)(Cisbio, Codolet, France)アッセイ様式として、Greiner低容積n b 384ウェルマイクロタイプレート中で実行する。35nMのHisタグ付加Parp-1(ヒト、組換え、Enzo Life Sciences GmbH, Loerrach, Germany)および125nMのbio-NAD(Biolog, Life science Inst., Bremen, Germany)と補助基質としての800nMのNADとの混合物を、6μlの全容積(100mMのトリス/HCl、4mMの塩化Mg、0.01%のIGEPAL(登録商標)CA630、1mMのDTT、0.5%のDMSO、pH8、13ng/μlの活性化DNA(BPS Bioscience, San Diego, US))において、試験化合物(10種の希釈濃度)の非存在下または存在下で、23で150minインキュベートする。30

【0144】

反応を、4μlの停止/検出溶液(70nMのSA-Xlent(登録商標)(Cisbio, Codolet, France)、50mMのHEPES中の2.5nMのAnti-His-K(登録商標)(Eu標識抗His、Cisbio, Codolet, France)、400mMのKF、0.1%のBSA、20mMのEDTA、pH7.0)の添加によって停止する。室温での1hのインキュベーションの後、HTRFを、Envisionマルチモードリーダー(Perkin Elmer LAS Germany GmbH)で、励起波長340nm(レーザーモード)ならびに発光波長615nmおよび665nmで測定する。発光シグナルの比を決定する。使用した完全な値は、インヒビターなしの反応である。使用した薬理学的ゼロ値は、1μMの最終濃度におけるOlaparib(LC labs, Woburn, US)である。阻害値(IC₅₀)を、GeneDataからのプログラムSymyx Assay Explorer(登録商標)またはCondosseo(登録商標)のいずれかを使用して決定する。40

【0145】

TNKs1およびTNKs2のELISAアッセイの説明

TNKs1および2の生化学的活性試験：活性ELISA(オートパラジレーションアッセイ)

TNKs1および2のオートパラジレーション活性の分析のために、活性ELISAを実行する：最初のステップにおいて、GSTタグ付加TNKsを、グルタチオンでコーティングしたプレート上で捕獲する。次に、ビオチン化NADでの活性アッセイを、化合物50

の非存在 / 存在下で実行する。酵素反応の間に、GSTタグ付加TNKSは、ビオチン化ADPリボースをそれ自体に、補助基質としてのビオチン化NADから移行させる。検出のために、ストレプトアビシン - HRP複合体を加え、それはビオチン化TNKSに結合し、それによってプレートに捕獲される。夫々ビオチン化された、およびオートパラジレートされたTNKSの量を、HRPのためのルミネセンス基質で検出する。ルミネセンスシグナルのレベルは、オートパラジレートされたTNKSの量と、および、したがってTNKSの活性と直接相関する。

【0146】

活性ELISAを、384ウェルグルタチオン被覆マイクロタイプレート(Express capture Glutathione coated plate, Biocat, Heidelberg, Germany)において実行する。プレートを、PBSで予め平衡化した。次に、プレートを、夫々50μlの20ng/ウェルのGSTタグ付加TNks-1(1023~1327aa、社内で調製した)およびGSTタグ付加TNks-2(873~1166aa、社内で調製した)とともに、アッセイ緩衝液(50mMのHEPES、4mMの塩化Mg、0.05%のPluronic F-68、2mMのDTT、pH7.7)中で、4℃で終夜インキュベートする。プレートを、PBS-Tween-20で3回洗浄する。ウェルを、50μlのブロッキング緩衝液(PBS、0.05%のTween-20、0.5%のBSA)との20分間室温でのインキュベーションによってブロッキングする。後に、プレートを、PBS-Tween-20で3回洗浄する。酵素反応を、50μlの反応溶液(50mMのHEPES、4mMの塩化Mg、0.05%のPluronic F-68、1.4mMのDTT、0.5%のDMSO、pH7.7)中で、補助基質としての10μMのbio-NAD(Biolog, Life science Inst., Bremen, Germany)とともに、試験化合物(10種の希釈濃度)の非存在下または存在下で、30℃で1時間実行する。

【0147】

反応を、PBS-Tween-20で3回洗浄することによって停止する。検出のために、PBS/0.05%Tween-20/0.01%BSA中20ng/μlのストレプトアビシン、HRP複合体(MoBiTec, Goettingen, Germany)の50μlを加え、プレートを室温で30分間インキュベートする。PBS-Tween-20での3回の洗浄の後、50μlのSuperSignal ELISA Femto Maximum感受性基質溶液(ThermoFisherScientific(Pierce), Bonn, Germany)を加える。室温での1分間のインキュベーションに続いて、ルミネセンスシグナルを、Envisionマルチモードリーダー(Perkin Elmer LAS Germany GmbH)で、700nmで測定する。使用した完全な値は、インヒビターなしの反応である。使用した薬理学的ゼロ値は、5μMの最終濃度におけるXAV-939(Tocris)である。阻害値(IC50)を、GeneDataからのプログラムSymyx Assay Explorer(登録商標)またはCondosseo(登録商標)のいずれかを使用して決定する。

【0148】

以上以下、全ての温度を℃で示す。以下の例において、「従来のワークアップ(work-up)」は、以下を意味する：必要に応じて水を加え、pHを、必要に応じて、最終生成物の構成に依存して2~10の値に調整し、混合物を酢酸エチルまたはジクロロメタンで抽出し、相を分離し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させ、残留物を、シリカゲル上のクロマトグラフィおよび/または結晶化によって精製する。シリカゲル上のRf値；溶離剤：酢酸エチル/メタノール9:1。

【0149】

HPLC/MSC条件A

カラム：Chromolith PerformanceROD RP-18e, 100 x 3 mm²

勾配：1.8minで、A:B=99:1~0:100

流速：2.0ml/min

溶離液A：水+0.05%ギ酸

溶離液B：アセトニトリル+0.04%ギ酸

波長：220nm

10

20

30

40

50

質量分析：ポジティブモード

【0150】

HPLC/MS 条件B

カラム：Chromolith PerformanceROD RP-18e, 100 x 3 mm²

勾配：3.5 minで、A : B = 99 : 1 ~ 0 : 100

流速：2.0 ml/min

溶離液A：水 + 0.05% ギ酸

溶離液B：アセトニトリル + 0.04% ギ酸

波長：220 nm

質量分析：ポジティブモード

10

【0151】

HPLC/MS 条件C

カラム：Chromolith PerformanceROD RP-18e, 50 x 4.6 mm²

勾配：2.8 minで、A : B = 96 : 4 ~ 0 : 100

流速：2.40 ml/min

溶離液A：水 + 0.05% ギ酸

溶離液B：アセトニトリル + 0.04% ギ酸

波長：220 nm

質量分析：ポジティブモード

【0152】

20

¹H NMRを、内部基準として重水素化溶媒の残留シグナルを使用して、Bruker DPX-300、DRX-400またはAVII-400分光計に記録した。化学シフト(δ)を、残留溶媒シグナル(DMSO-d₆中の¹H NMRについてδ = 2.49 ppm)と比較してppmで報告する。¹H NMRデータを、以下のように報告する：化学シフト(多重度、結合定数および水素の数)。多重度を、以下のように略す：s(一重項)、d(二重項)、t(三重項)、q(四重項)、m(多重項)、br(広い)。

【0153】

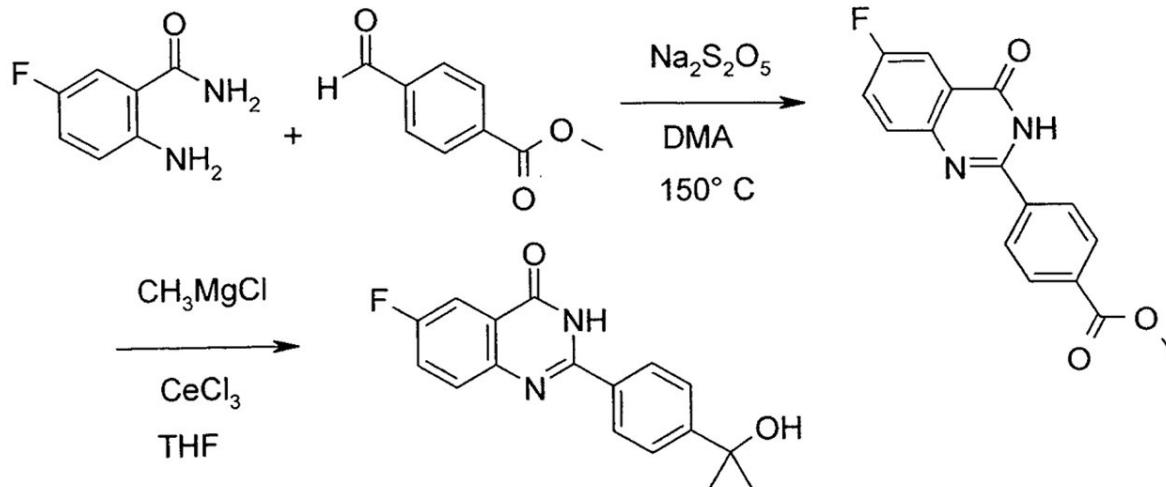
マイクロ波化学を、Personal Chemistryからの単一モードマイクロ波反応器EmrysTM Optimiserで実行する。

例1

30

6-フルオロ-2-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-フェニル]-3H-キナゾリン-4-オン("A1")の合成

【化8】



【0154】

N,N-ジメチルアセトアミド中の2-アミノ-5-フルオロベンズアミド(1.00 g、6.49 mmol)、メチル4-ホルミルベンゾアート(1.06 g、6.49 mm

50

o 1) および二亜硫酸ナトリウム (1 . 2 6 g、 6 . 6 2 m m o l) の懸濁液 (1 3 m l) を、 1 5 0 ℃まで加熱し、この温度で 3 時間攪拌する。反応混合物を、室温に達するまで放置し、氷水中に注いだ。得られた沈殿物を、濾過によって回収し、水で洗浄し、真空下で乾燥させることによって、黄色固体として 4 - (6 - フルオロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル) - 安息香酸メチルエステルが得られる ; HPLC/MS 2.08 min (C), [M+H] 299.

【 0 1 5 5 】

T H F 中 4 - (6 - フルオロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル) - 安息香酸メチルエステル (1 . 5 3 g、 5 . 1 3 m m o l) の懸濁液 (2 0 m l) へ、塩化セリウム (I I I) (1 . 3 3 g、 5 . 3 8 m m o l) を加える。混合物を室温で 4 時間攪拌する。その後、メチルマグネシウムクロリド (T H F 中 2 0 % 溶液、 7 . 5 4 m l、 2 0 . 5 m m o l) を加え、反応混合物を室温でもう 1 時間攪拌する。反応混合物を T H F で希釈し、飽和塩化ナトリウム溶液を慎重に加える。混合物を徹底的に攪拌し、吸引濾過する。濾過物の有機相を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発させる。残渣を、溶離液としてメタノール / ジクロロエタンを用いてシリカゲルカラム上でクロマトグラフィを行うことによって、白色結晶固体として 6 - フルオロ - 2 - [4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - フェニル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オンが得られる ;

【 数 1 】

HPLC/MS 2.22 min (B), [M+H] 299.

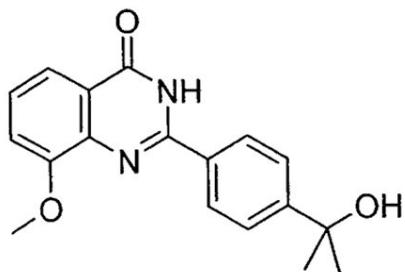
²⁰ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.57 (s, 1H), 8.12 (m, 2H), 7.81 (m, 2H), 7.71 (td, *J*=8.7, 3.0, 1H), 7.63 (m, 2H), 5.14 (s, 1H), 1.47 (s, 6H).

【 0 1 5 6 】

以下の化合物を類似して調製する :

2 - [4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - フェニル] - 8 - メトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (“ A 2 ”)

【 化 9 】



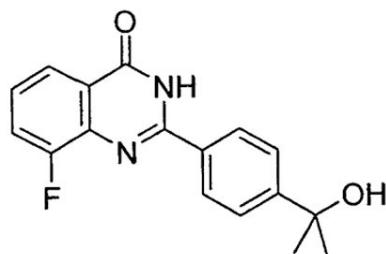
HPLC/MS 1.61 min (C), [M+H] 311;

⁴⁰ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.47 (s, 1H), 8.13 (m, 2H), 7.72 (dd, *J*=7.8, 1.5, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.45 (t, *J*=7.9, 1H), 7.39 (dd, *J*=8.1, 1.4, 1H), 5.16 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.48 (s, 6H);

【 0 1 5 7 】

8 - フルオロ - 2 - [4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - フェニル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (“ A 3 ”)

【化10】



HPLC/MS 2.11 min (B), [M+H] 299;

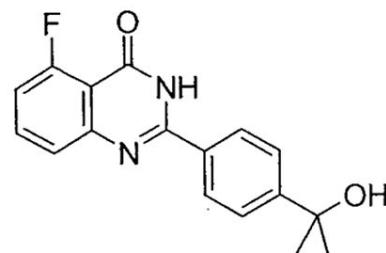
10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.45 (s, 1H), 8.12 (m, 2H), 7.79 (td, J=8.2, 5.7, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.54 (d, J=8.0, 1H), 7.23 (ddd, J=11.0, 8.2, 0.9, 1H), 5.15 (s, 1H), 1.47 (s, 6H);

【0158】

5 - フルオロ - 2 - [4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - フェニル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (“A4”)

【化11】



HPLC/MS 1.81 min (C), [M+H] 299;

20

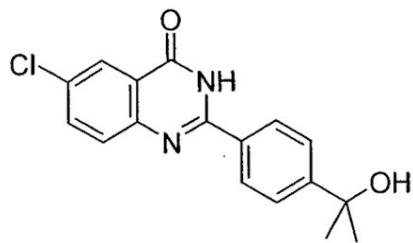
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.63 (s, 1H), 8.14 (m, 2H), 7.96 (d, J=8.0, 1H), 7.70 (ddd, J=10.7, 8.0, 1.3, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.49 (td, J=8.0, 4.8, 1H), 5.17 (s, 1H), 1.47 (s, 6H);

30

【0159】

6 - クロロ - 2 - [4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - フェニル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (“A5”)

【化12】



HPLC/MS 2.44 min (B), [M+H] 315;

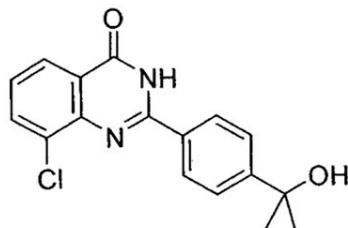
10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.64 (s, 1H), 8.12 (d, J=8.6, 2H), 8.09 (d, J=2.4, 1H), 7.85 (dd, J=8.7, 2.5, 1H), 7.76 (d, J=8.7, 1H), 7.63 (d, J=8.6, 2H), 5.19 (s, 1H), 1.47 (s, 6H);

【0160】

8 - クロロ - 2 - [4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - フェニル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (“ A 6 ”)

【化13】



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.70 (s, 1H), 8.18 (d, J=8.6, 2H), 8.11 (dd, J=7.9, 1.4, 1H), 7.98 (dd, J=7.8, 1.4, 1H), 7.65 (d, J=8.6, 2H), 7.47 (t, J=7.8, 1H), 5.17 (s, 1H), 1.47 (s, 6H);

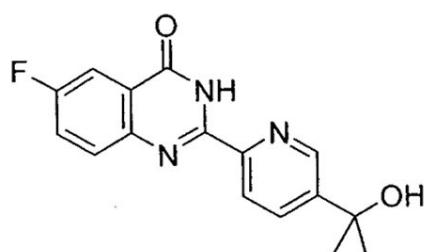
30

HPLC/MS 2.50 min (B), [M+H] 315;

【0161】

6 - フルオロ - 2 - [5 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 2 - ピリジル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (“ A 13 ”)

【化14】



HPLC/MS 2.30 min (B), [M+H] 300;

40

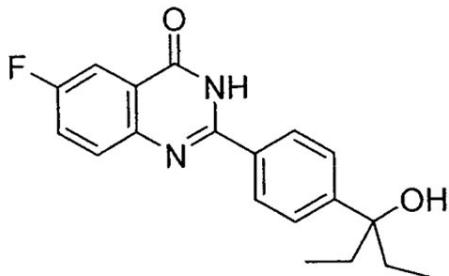
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11.96 (s, 1H), 8.86 (d, J=1.6, 1H), 8.38 (d, J=8.3, 1H), 8.12 (dd, J=8.3, 2.2, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.76 (td, J=8.7, 3.1, 1H), 5.42 (s, 1H), 1.52 (s, 6H);

50

【0162】

2-[4-(1-エチル-1-ヒドロキシ-プロピル)フェニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン ("A14")

【化15】



10

HPLC/MS 2.62 min (B), [M+H] 327;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.57 (s, 1H), 8.17 – 8.08 (m, 2H), 7.81 (m, 2H), 7.71 (td, *J* = 8.7, 3.0 Hz, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 2H), 4.67 (s, 1H), 1.77 (m, 4H), 0.66 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H).

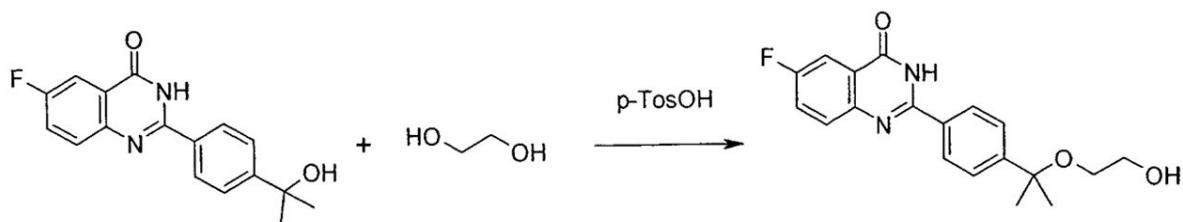
【0163】

20

例2

6-フルオロ-2-{4-[1-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-1-メチル-エチル]-フェニル}-3H-キナゾリン-4-オン ("A7") の合成

【化16】



30

【0164】

エタン-1,2-ジオール中 6-フルオロ-2-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-フェニル]-3H-キナゾリン-4-オン (149 mg, 0.50 mmol) の懸濁液 (2 ml) へ、トルエン-4-スルホン酸一水和物 (114 mg, 0.60 mmol) を加える。反応混合物を外気温で 3 時間攪拌する。その後、懸濁液を 80 ℃まで加熱し、得られる澄明な溶液をこの温度で 5 時間攪拌する。反応混合物を室温まで冷却し、水を加える。得られる沈殿物を濾過して除き、水で洗浄する。残渣を、溶離液としてシクロヘキサン / 酢酸エチルを用いるシリカゲルカラム上でクロマトグラフィを行うことによって、白色結晶として 6-フルオロ-2-{4-[1-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-1-メチル-エチル]-フェニル}-3H-キナゾリン-4-オンが得られる；

40

【数2】

HPLC/MS 2.28 min (B), [M+H]

343;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.60 (s, 1H), 8.15 (d, *J*=8.6, 2H), 7.82 (m, 2H), 7.72 (td, *J*=8.7, 3.0, 1H), 7.61 (d, *J*=8.6, 2H), 4.58 (t, *J*=5.7, 1H), 3.50 (q, *J*=5.6, 2H), 3.19 (t, *J*=5.6, 2H), 1.51 (s, 6H).

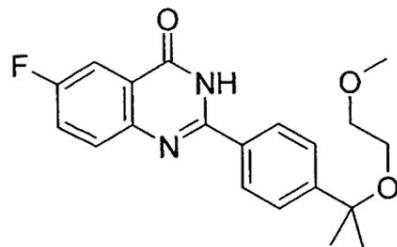
50

【0165】

以下の化合物を類似して調製する：

6 - フルオロ - 2 - { 4 - [1 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 1 - メチル - エチル] - フェニル } - 3H - キナゾリン - 4 - オン (“ A 8 ”)

【化17】



10

HPLC/MS 2.61 min (B), [M+H] 357;

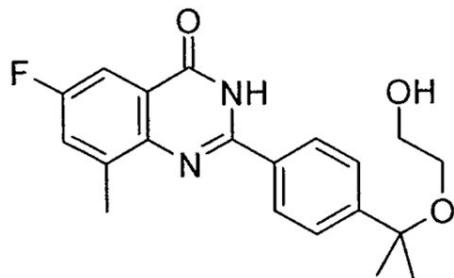
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.60 (s, 1H), 8.15 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 7.72 (td, J=8.7, 3.0, 1H), 7.59 (m, 2H), 3.45 (dd, J=5.7, 4.2, 2H), 3.29 (dd, J=5.7, 4.2, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.51 (s, 6H);

【0166】

20

6 - フルオロ - 2 - { 4 - [1 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 1 - メチル - エチル] - フェニル } - 8 - メチル - 3H - キナゾリン - 4 - オン (“ A 21 ”)

【化18】



30

HPLC/MS 1.90 min (A), [M+H] 327;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.60 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.73 – 7.44 (m, 4H), 4.56 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.52 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.52 (s, 6H).

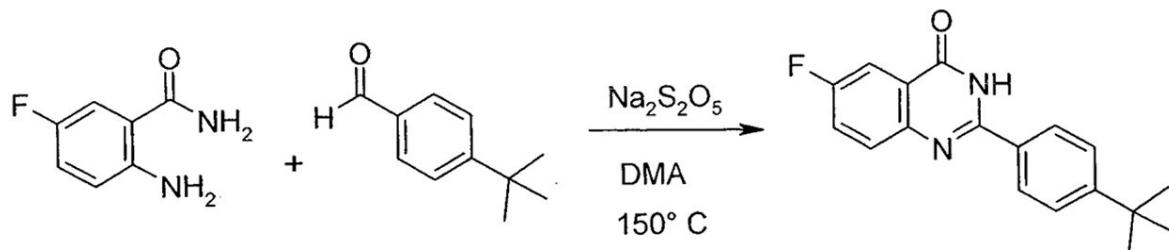
【0167】

40

例3

2 - (4 - t e r t - ブチル - フェニル) - 6 - フルオロ - 3H - キナゾリン - 4 - オン (“ A 9 ”) の合成

【化19】



N, N - ジメチルアセトアミド中の 2 - アミノ - 5 - フルオロベンズアミド (154 m g、1.0 mmol)、4 - t e r t - ブチルベンズアルデヒド (162 mg、1.0 m mol) および二亜硫酸ナトリウム (194 mg、1.02 mmol) の懸濁液 (2 ml) を、150 まで加熱し、この温度で 3 時間攪拌する。反応混合物を室温に達するまで放置し、氷水中へ注ぐ。得られる沈殿物を濾過によって回収し、水で洗浄し、真空下で乾燥することによって、ライトグレーの固体として 2 - (4 - t e r t - ブチル - フェニル) - 6 - フルオロ - 3 H - キナゾリン - 4 - オンが得られる；

【数3】

HPLC/MS 3.10 min (B), [M+H] 297;

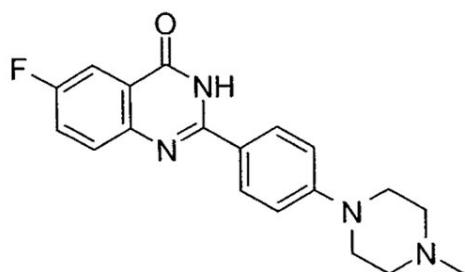
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.59 (s, 1H), 8.12 (m, 2H), 7.81 (ddd, J=8.9, 6.4, 4.0, 2H), 7.72 (td, J=8.7, 3.0, 1H), 7.57 (m, 2H), 1.33 (s, 9H).

【0168】

以下の化合物を類似して調製する：

6 - フルオロ - 2 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (“ A 10 ”)

【化20】



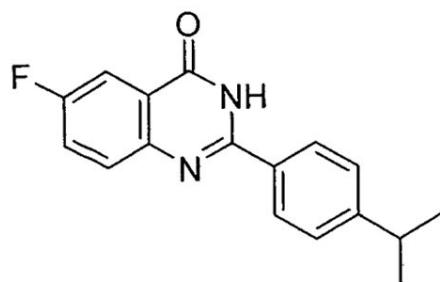
HPLC/MS 1.67 min (B), [M+H] 339;

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.36 (s, 1H), 8.10 (d, J=9.1, 2H), 7.76 (m, 2H), 7.67 (td, J=8.7, 3.0, 1H), 7.04 (d, J=9.1, 2H), 3.32 (m, 4H), 2.47 (m, 4H), 2.25 (s, 3H);

【0169】

6 - フルオロ - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (“ A 22 ”)

【化21】



HPLC/MS 2.99 min (B), [M+H] 283;

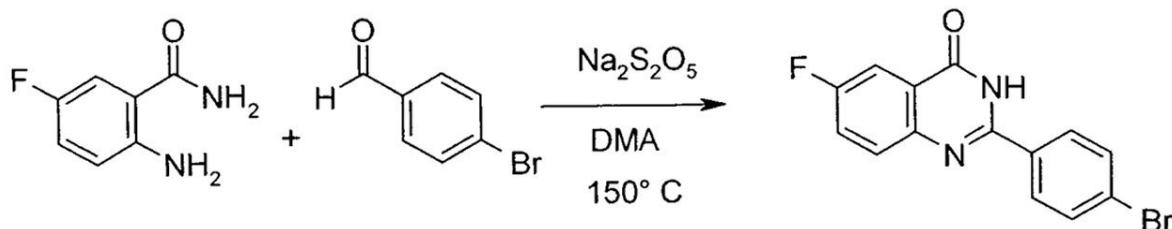
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.57 (s, 1H), 8.43 – 7.95 (m, 2H), 7.87 – 7.78 (m, 2H), 7.73 (td, *J* = 8.7, 3.0 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.00 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.26 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).

【0170】

例4

6 - フルオロ - 2 - [4 - (2 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル) フェニル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (“ A 15 ”) の合成

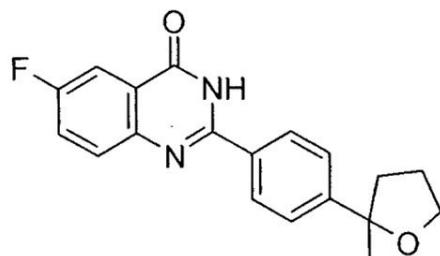
【化22】



1) OH

Pd(OAc)₂Ph₂P(CH₂)₃PPh₂[H₂NiPr₂][BF₄]NEt₃, ジオキサン

110°C

2) HBF₄/ヘプタン
室温

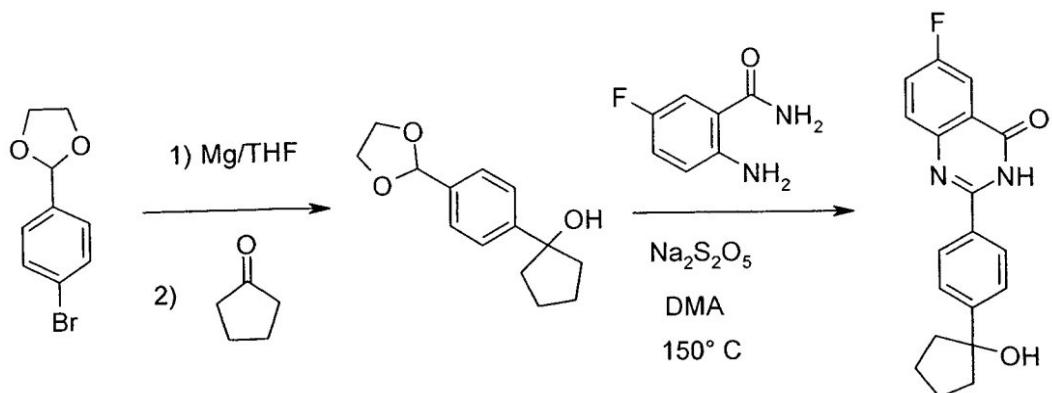
第2ステップは、M. McConville et al., Org. Biomol. Chem., 2010, 8, 5614 - 5619に従い行った。

【0171】

例5

6 - フルオロ - 2 - [4 - (1 - ヒドロキシシクロペンチル) フェニル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (“ A 16 ”) の合成

【化23】



【0172】

THF中2-(4-ブロモフェニル)-[1,3]ジオキソラン(1.15g、5.0mmol)の溶液(5.0ml)を、THF(5ml)中のマグネシウムの削りくず(turnings)(146mg、6.0mmol)およびヨウ素の結晶へ、55で滴加する。混合物を55で1h攪拌する。その後、THF中シクロペントノン(465μl、5.25mmol)の溶液(5ml)を滴加し、混合物を55でもう1時間攪拌する。反応混合物をTHFで希釈し、1NのHCl(4ml)で酸性化し、ブラインで3回洗浄する。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、蒸発乾固させる。残渣を、溶離液としてシクロヘキサン/酢酸エチルを用いるシリカゲルカラム上でクロマトグラフィを行うことによって、黄色油として1-(4-[1,3]ジオキソラン-2-イル-フェニル)-シクロペントノールが得られる; HPLC/MS 1.71 min (A), [M+H] 235.

【0173】

N,N-ジメチルアセトアミド中の2-アミノ-5-フルオロベンズアミド(135mg、0.88mmol)、1-(4-[1,3]ジオキソラン-2-イル-フェニル)-シクロペントノール(206mg、0.88mmol)および二亜硫酸ナトリウム(170mg、0.89mmol)の懸濁液(2ml)を、150まで加熱し、この温度で3時間攪拌する。反応混合物を室温に達するまで放置し、氷水中に注ぐ。得られる沈殿物を濾過によって回収し、水で洗浄する。それを、溶離液としてメタノール/ジクロロメタンを用いるシリカゲルカラム上でクロマトグラフィを行うことによって、白色固体として6-フルオロ-2-[4-(1-ヒドロキシ-シクロペンチル)-フェニル]-3H-キナゾリン-4-オンが得られる;

【数4】

HPLC/MS 1.80 min (A), [M+H] 325;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.59 (s, 1H), 8.13 (d, *J*=8.5, 2H), 7.81 (m, 2H), 7.71 (td, *J*=8.7, 3.0, 1H), 7.69 (m, 2H), 4.93 (s, 1H), 1.89 (s, 6H), 1.78 (m, 2H).

【0174】

以下の化合物を類似して調製する:

6-フルオロ-2-[4-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)フェニル]-3H-キナゾリン-4-オン("A17")

10

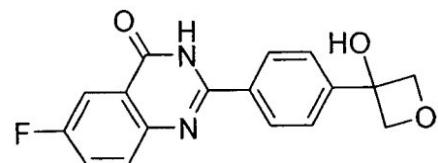
20

30

30

40

【化24】



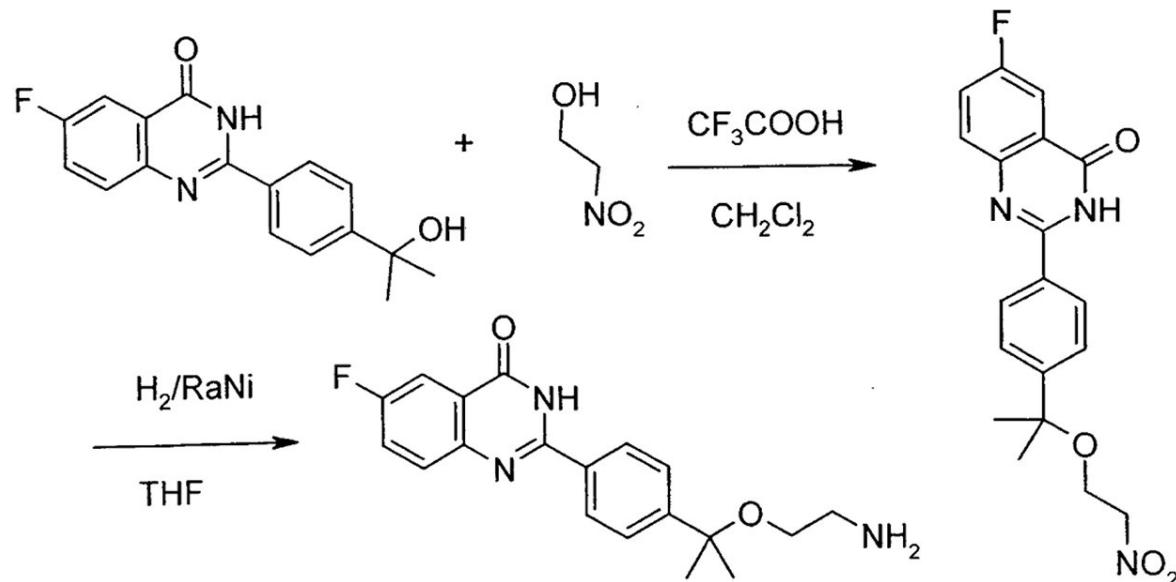
【0175】

例6

2 - [4 - [1 - (2 - アミノエトキシ) - 1 - メチル - エチル] フェニル] - 6 - フル
オロ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (“A18”) の合成

10

【化25】



20

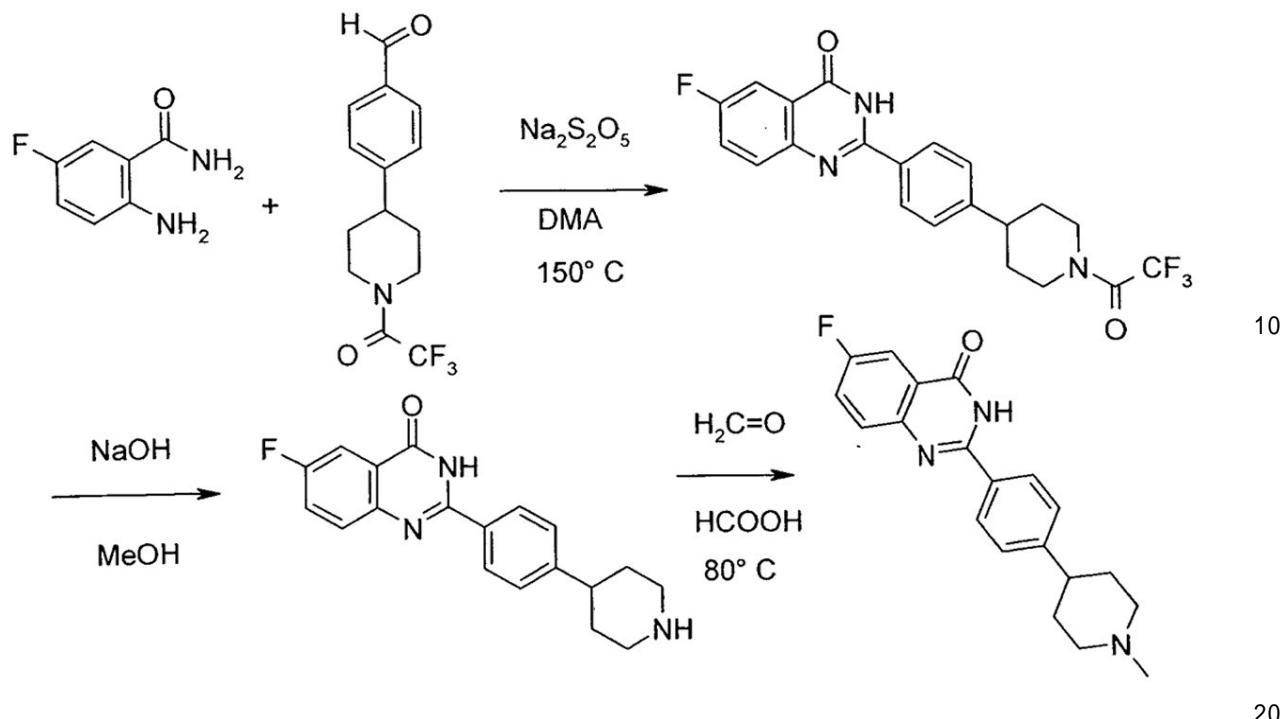
【0176】

例7

6 - フルオロ - 2 - [4 - (4 - ピペリジル) フェニル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (“A19”) および 6 - フルオロ - 2 - [4 - (1 - メチル - 4 - ピペリジル) フェニル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (“A20”) の合成

30

【化26】

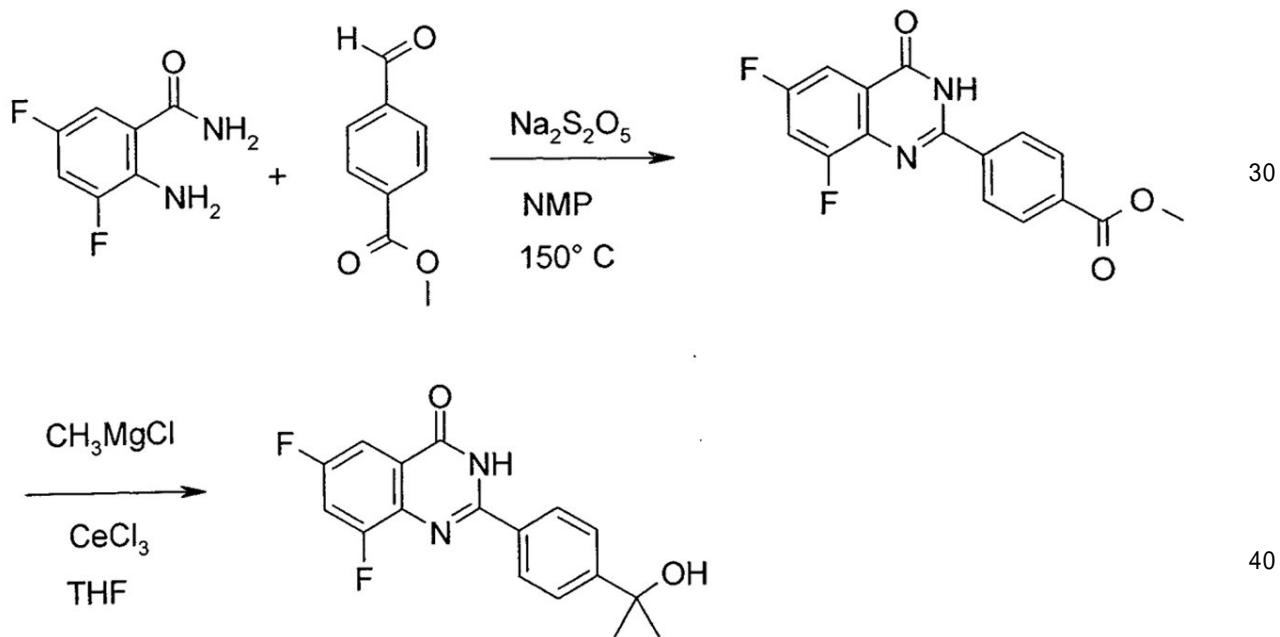


【0177】

例8

6,8 -ジフルオロ -2 - [4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) フェニル] - 3H - キナゾリン - 4 - オン (“A11”) の合成

【化27】



【0178】

N - メチル - ピロリドン中の 2 - アミノ - 3 , 5 - ジフルオロ - ベンズアミド (86.2 mg、0.50 mmol) 、メチル4 - ホルミルベンゾアート (82.1 mg、0.50 mmol) および二亜硫酸ナトリウム (97 mg、0.51 mmol) の溶液 (1 ml) を、150°で加熱し、この温度で16時間攪拌する。反応混合物を室温に達するまで放置し、氷水中へ注ぐ。得られる沈殿物を濾過によって回収し、水で洗浄し、真空下で乾燥することによって、茶色固体として 4 - (6,8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 3,4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル) - 安息香酸メチルエステルが得られる ; HPLC/MS 1.88

min (A), [M+H] 316.

【0179】

T H F 中 4 - (6 , 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル) - 安息香酸メチルエステル (1 5 2 m g , 0 . 4 8 m m o l) の懸濁液 (2 0 m l) へ、塩化セリウム (I I I) (1 3 0 m g , 0 . 5 3 m m o l) を加える。混合物を室温で 1 時間攪拌する。その後、メチルマグネシウムクロリド (T H F 中 2 0 % 溶液、 6 7 1 μ l , 2 . 0 1 m m o l) を加え、反応混合物を室温で 2 0 分間攪拌する。反応混合物を T H F で希釈し、飽和塩化ナトリウム溶液を慎重に加える。混合物を徹底的に攪拌し、吸引濾過する。濾過物の有機相を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発させる。残渣を、溶離液としてメタノール / ジクロロメタンを用いるシリカゲルカラム上でクロマトグラフィを行うことによって、白色粉末として 6 , 8 - ジフルオロ - 2 - [4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - フェニル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オンが得られる；

【数5】

HPLC/MS 2.37 min (B), [M+H] 317;

1 H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.76 (s, 1H), 8.12 (d, *J*=8.5, 2H), 7.83 (ddd, *J*=10.4, 9.1, 2.9, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.64 (d, *J*=8.5, 2H), 5.17 (s, 1H), 1.47 (s, 6H).

10

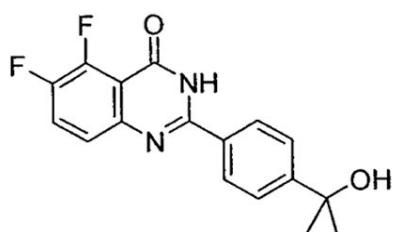
20

【0180】

以下の化合物を類似して調製する

5 , 6 - ジフルオロ - 2 - [4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) フェニル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (“ A 1 2 ”)

【化28】



30

HPLC/MS 2.28 min (B), [M+H] 317;

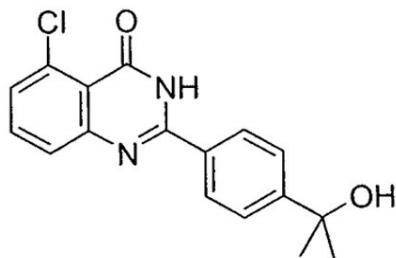
1 H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.58 (s, 1H), 8.38 – 8.02 (m, 2H), 8.02 – 7.76 (m, 1H), 7.73 – 7.37 (m, 3H), 5.16 (s, 1H), 1.46 (s, 6H);

【0181】

5 - クロロ - 2 - [4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - フェニル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (“ A 2 3 ”)

40

【化29】



HPLC/MS 2.33 min (B), [M+H] 315;

10

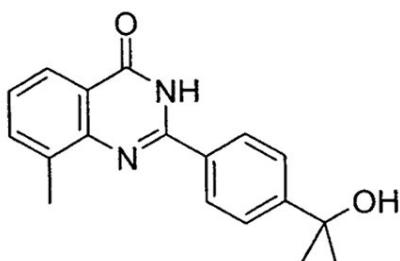
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.45 (s, 1H), 8.32 – 7.98 (m, 2H), 7.73 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.65 – 7.61 (m, 2H), 7.49 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 1.47 (s, 6H);

【0182】

2 - [4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - フェニル] - 8 - メチル - 3H - キナゾリン - 4 - オン (“A24”)

【化30】

20



HPLC/MS 2.52 min (B), [M+H] 295;

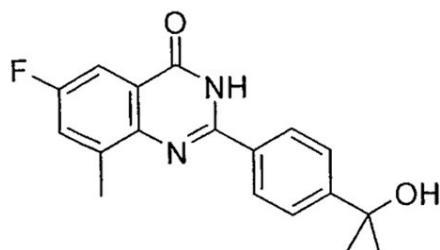
30

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.45 (s, 1H), 8.22 – 8.08 (m, 2H), 8.09 – 7.90 (m, 1H), 7.75 – 7.66 (m, 1H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.47 (s, 6H);

【0183】

6 - フルオロ - 2 - [4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - フェニル] - 8 - メチル - 3H - キナゾリン - 4 - オン (“A25”)

【化31】



HPLC/MS 1.89 min (A), [M+H] 313;

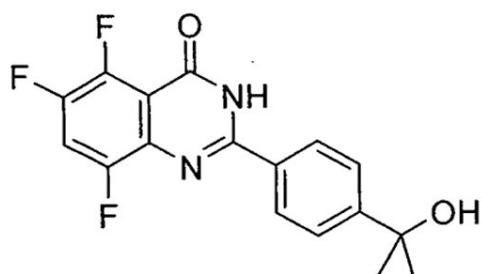
10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.58 (s, 1H), 8.38 – 8.01 (m, 2H),
7.75 – 7.42 (m, 4H), 5.15 (s, 1H), 2.64 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 1.47 (s, 6H);

【0184】

5,6,8 - トリフルオロ - 2 - [4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - フェニル] - 3H - キナゾリン - 4 - オン (“ A 2 6 ”)

【化32】



HPLC/MS 2.39 min (B), [M+H] 335;

20

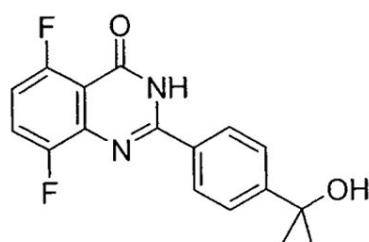
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.73 (s, 1H), 8.32 – 7.97 (m, 3H),
7.80 – 7.55 (m, 2H), 5.16 (s, 1H), 1.47 (s, 6H);

30

【0185】

5,8 - ジフルオロ - 2 - [4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - フェニル] - 3H - キナゾリン - 4 - オン (“ A 2 7 ”)

【化33】



40

HPLC/MS 1.68 min (A), [M+H] 317;

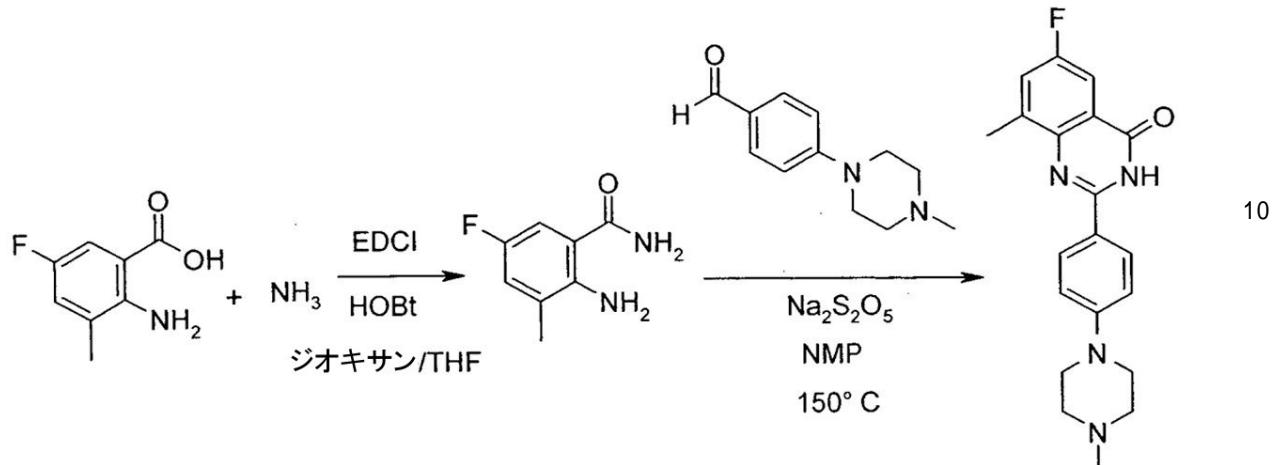
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.64 (s, 1H), 8.50 – 7.96 (m, 2H),
7.70 (ddd, J = 10.0, 9.0, 4.3 Hz, 1H), 7.67 – 7.62 (m, 2H), 7.24 (ddd, J = 10.4,
9.0, 3.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 1.47 (s, 6H).

【0186】

50

例 9

6 - フルオロ - 8 - メチル - 2 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (“ A 2 8 ”) の合成
【化 3 4】

【 0 1 8 7 】

T H F 中の 2 - アミノ - 5 - フルオロ - 3 - メチル - 安息香酸 (4 . 8 0 g、 2 8 . 4 mmol) の溶液 (6 0 ml) へ、 ジオキサン (2 8 3 ml、 1 4 2 mmol) 中の、 N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N ' - エチルカルボジイミドヒドロクロリド (1 0 . 9 g、 5 6 . 8 mmol) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (4 . 3 4 g、 2 8 . 4 mmol) および 5 M 溶液としてのアンモニアを加える。

得られるスラリーを 3 時間攪拌する。反応混合物をセライトに通して濾過し、 T H F で洗浄する。濾過物を蒸発させ、水と酢酸エチルとの間で分配する。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発させる。残渣を 2 - プロパノールから結晶化することによって、ベージュ色結晶として 2 - アミノ - 5 - フルオロ - 3 - メチル - ベンズアミドが得られる ; HPLC /MS 1.68 min (B), [M+H] 169.

【 0 1 8 8 】

N - メチル - ピロリドン中の 2 - アミノ - 5 - フルオロ - 3 - メチル - ベンズアミド (8 4 . 1 mg、 0 . 5 0 mmol) 、 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ベンズアルデヒド (1 2 3 mg、 0 . 6 0 mmol) および二亜硫酸ナトリウム (9 7 mg、 0 . 5 1 mmol) の溶液 (1 ml) を、 1 5 0 まで加熱し、 この温度で 1 6 時間攪拌する。反応混合物を室温に達するまで放置し、氷水中へ注ぐ。得られる沈殿物を濾過によって回収し、水で洗浄し、乾燥する。残渣を、溶離液としてメタノール / ジクロロメタンを用いるシリカゲルカラム上でクロマトグラフィを行うことによって、茶色粉末として 6 - フルオロ - 8 - メチル - 2 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オンが得られる；

【 数 6 】

HPLC/MS 1.47 min (A), [M+H] 353; ¹H

NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.34 (s, 1H), 8.69 – 7.90 (m, 2H), 7.86 – 7.26 (m, 2H), 7.28 – 6.73 (m, 2H), 3.33 – 3.27 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.45 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.23 (s, 3H).

【 0 1 8 9 】

以下の化合物を類似して調製する：

6 - フルオロ - 2 - [4 - (4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - 8 - メチル - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (“ A 2 9 ”)

10

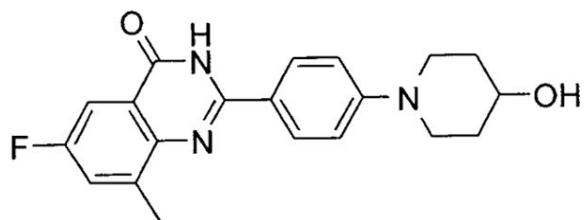
20

30

40

50

【化35】



HPLC/MS 2.54 min (B), [M+H] 354;

10

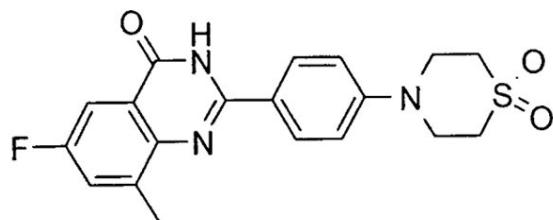
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.33 (s, 1H), 8.23 – 8.03 (m, 2H), 7.72 – 7.42 (m, 2H), 7.16 – 6.91 (m, 2H), 4.69 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 3.74 (m, 3H), 3.05 (ddd, *J* = 13.0, 9.8, 3.1 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.89 – 1.74 (m, 2H), 1.54 – 1.35 (m, 2H);

【0190】

2 - [4 - (1 , 1 - ジオキソ - 1 1 6 - チオモルホリン - 4 - イル) - フエニル] - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (“ A 3 0 ”)

20

【化36】



HPLC/MS 1.88 min (A), [M+H] 388;

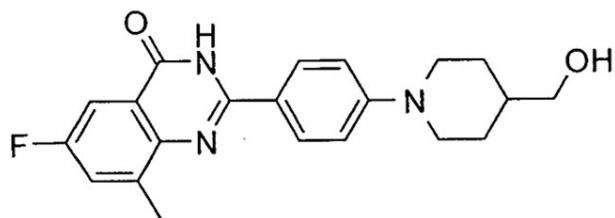
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.41 (s, 1H), 8.46 – 8.01 (m, 2H), 7.82 – 7.47 (m, 2H), 7.30 – 6.90 (m, 2H), 3.95 (m, 4H), 3.15 (m, 4H), 2.63 (s, 3H);

30

【0191】

6 - フルオロ - 2 - [4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - イル) - フエニル] - 8 - メチル - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (“ A 3 1 ”)

【化37】



HPLC/MS 2.57 min (B), [M+H] 368;

10

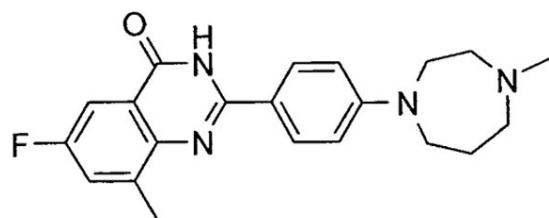
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.30 (s, 1H), 8.36 – 7.93 (m, 2H), 7.73 – 7.39 (m, 2H), 7.22 – 6.76 (m, 2H), 4.45 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.93 (dt, *J* = 12.7, 3.4 Hz, 2H), 3.34 – 3.25 (m, 2H), 2.81 (td, *J* = 12.6, 2.7 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.75 (dd, *J* = 13.4, 3.5 Hz, 2H), 1.61 (dtd, *J* = 13.1, 6.6, 2.6 Hz, 1H), 1.31 – 1.11 (m, 2H);

【0192】

6 - フルオロ - 8 - メチル - 2 - [4 - (4 - メチル - [1 , 4] ジアゼパン - 1 - イル) - フェニル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (“A32”)

20

【化38】



HPLC/MS 2.00 min (B), [M+H] 367;

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, TFA-d₁) δ [ppm] 8.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.65 (dd, *J* = 8.6, 3.1 Hz, 1H), 7.57 – 7.53 (m, 1H), 7.04 – 6.79 (m, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.88 – 3.69 (m, 1H), 3.69 – 3.54 (m, 2H), 3.55 – 3.44 (m, 2H), 3.35 – 3.17 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.23 (m, 2H).

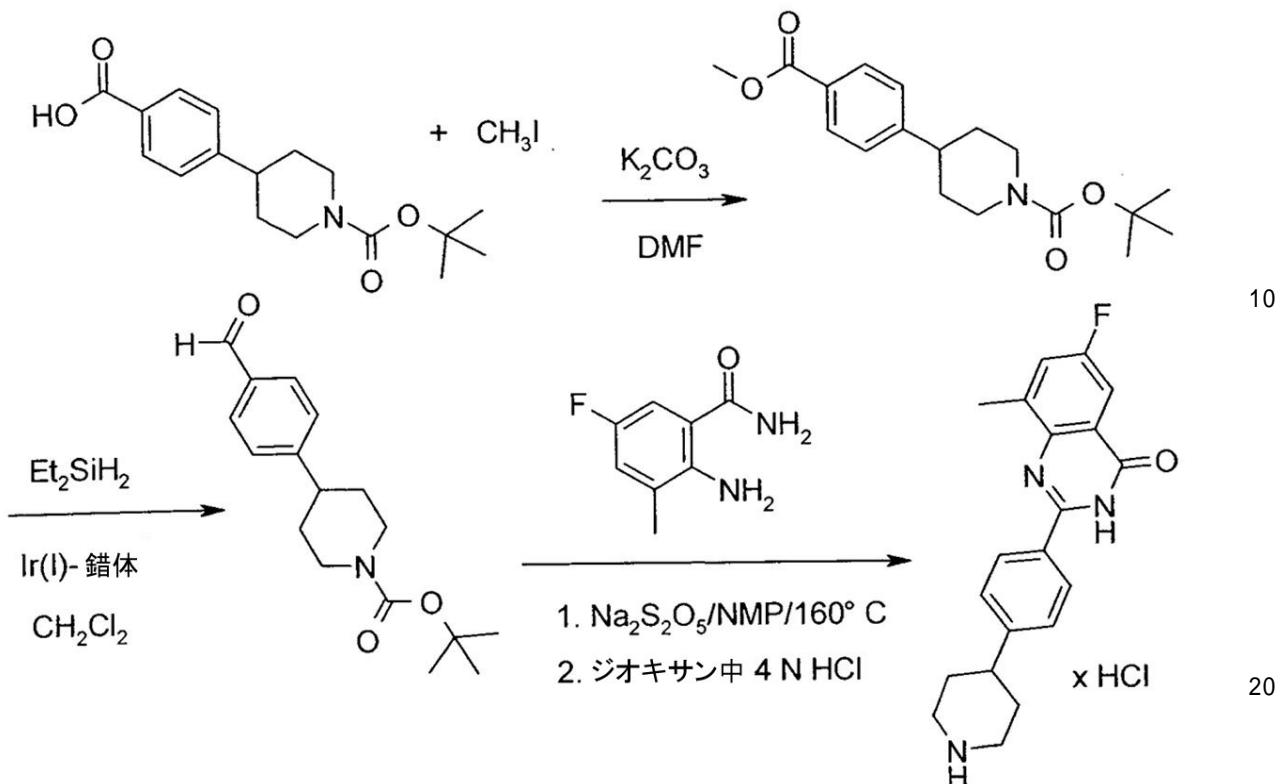
【0193】

例10

40

6 - フルオロ - 8 - メチル - 2 - (4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オンヒドロクロリド (“A33”) の合成

【化39】



【0194】

D MF 中 4 - (4 - カルボキシ - フェニル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (828 mg、 2 . 71 mm o l) の溶液 (5 m l) へ、 ヨードメタン (577 mg、 4 . 07 μ l) および炭酸カリウム (375 mg、 2 . 71 mm o l) を加え、 反応混合物を室温で 4 時間攪拌する。反応混合物を蒸発させ、 残渣をジクロロメタンで処置する。固体を濾過して除き、 濾過物を蒸発乾固させることによって、 黄色固体として 4 - (4 - メトキシ - カルボニル - フェニル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルが得られる ; HPLC/MS 2.21 min (A), [M-tBu] 264.

30

【0195】

ジクロロメタン中 4 - (4 - メトキシカルボニル - フェニル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (776 mg、 2 . 43 mm o l) の溶液 (10 m l) へ、 ジエチルシラン (470 μ l、 3 . 64 mm o l) およびクロロビス (シクロオクテニ) イリジウム (I) 二量体 (22 mg、 0 . 025 mm o l) を加え、 混合物を、 マイクロ波反応器中、 50 °C で 1 . 5 時間照射する。反応混合物を、 2 N の塩酸 (0 . 6 m l) とともに 30 分間勢いよく攪拌する。有機層を分離し、 硫酸ナトリウム上で乾燥し、 蒸発させる。残渣を、 溶離液としてシクロヘキサン / 酢酸エチルを用いてシリカゲルカラム上でクロマトグラフィを行うことによって、 黄色レジンとして 4 - (4 - ホルミル - フェニル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルが得られる ; HPLC/MS 2.10 min (A), [M-tBu] 234.

40

【0196】

N - メチル - ピロリドン中の 2 - アミノ - 5 - フルオロ - 3 - メチル - ベンズアミド (84 . 1 mg、 0 . 50 mm o l) 、 4 - (4 - ホルミル - フェニル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (145 mg、 0 . 50 mm o l) および二亜硫酸ナトリウム (97 mg、 0 . 51 mm o l) の溶液 (1 m l) を、 160 °C まで加熱し、 この温度で 2 時間攪拌する。反応混合物を、 室温に達するまで放置し、 氷水中へ注ぐ。得られる沈殿物を濾過によって回収し、 水で洗浄する。固体をメタノールですりつぶし、 再び吸引濾過する。残渣を、 ジオキサン中 4 N の H C l (1 m l) 中でスラリー化し、 メ

50

タノール(0.25ml)を加える。混合物を室温で16時間攪拌する。反応混合物を、分取HPLCでクロマトグラフィを行うことによって、ライトベージュ色の粉末として6-フルオロ-8-メチル-2-(4-ピペリジン-4-イル-フェニル)-3H-キナゾリン-4-オンヒドロクロリドが得られる；

【数7】

HPLC/MS

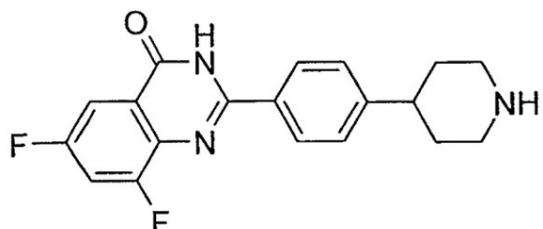
1.53 min (A), [M+H] 338; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, TFA-d₁) δ [ppm] 8.34 – 8.20 (m, 2H), 7.70 (dd, *J* = 8.5, 3.1 Hz, 1H), 7.52 (ddd, *J* = 9.3, 3.1, 1.0 Hz, 1H), 7.49 – 7.36 (m, 2H), 3.47 (dt, *J* = 12.7, 2.5 Hz, 2H), 3.09 (td, *J* = 12.8, 3.5 Hz, 2H), 3.00 (tt, *J* = 11.8, 3.9 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.11 – 1.85 (m, 4H).

【0197】

以下の化合物を類似して調製する：

6, 8-ジフルオロ-2-(4-ピペリジン-4-イル-フェニル)-3H-キナゾリン-4-オンヒドロクロリド(“A34”)

【化40】



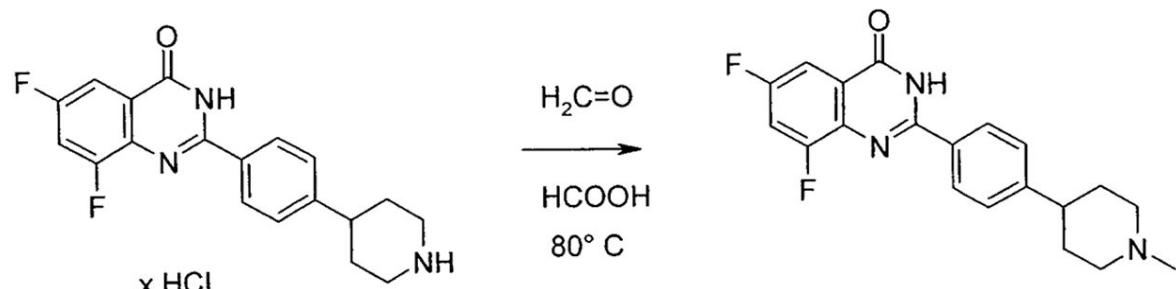
HPLC/MS 1.44 min (A), [M+H] 342; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, TFA-d₁) δ [ppm] 8.35 – 8.17 (m, 2H), 7.72 (ddd, *J* = 8.3, 2.9, 1.4 Hz, 1H), 7.61 (ddd, *J* = 10.2, 8.9, 2.9 Hz, 1H), 7.52 – 7.31 (m, 2H), 3.61 – 3.38 (m, 2H), 3.08 (td, *J* = 12.8, 3.2 Hz, 2H), 3.00 (tt, *J* = 11.8, 3.9 Hz, 1H), 2.14 – 2.01 (m, 2H), 2.01 – 1.86 (m, 2H).

【0198】

例11

6, 8-ジフルオロ-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-フェニル]-3H-キナゾリン-4-オントリフルオロアセタート(“A35”)の合成

【化41】



【0199】

ギ酸中6, 8-ジフルオロ-2-(4-ピペリジン-4-イル-フェニル)-3H-キナゾリン-4-オンヒドロクロリド(238mg、0.63mmol)の溶液(2.0m

10

20

30

40

50

1) へ、ホルムアルデヒド (3 7 % 水溶液、 $160\ \mu\text{l}$ 、 $1.27\ \text{mmol}$) を加える。混合物を 80 $^{\circ}\text{C}$ まで加熱し、この温度で 18 時間攪拌する。反応混合物を蒸発させ、残渣を 2 N の NaOH で処置する。固体を濾過して除き、分取 HPLC で精製することによって、白色粉末として 6 , 8 - ジフルオロ - 2 - [4 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - フェニル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オントリフルオロアセタートが得られる；
【数 8】

HPLC/MS 1.43 min (A), [M+H] 356. ^1H NMR (500 MHz,
DMSO-d₆) δ [ppm] 12.80 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.23 – 8.14 (m, 2H), 7.85
(ddd, $J = 10.3, 9.0, 2.9\ \text{Hz}$, 1H), 7.71 (ddd, $J = 8.3, 2.9, 1.2\ \text{Hz}$, 1H), 7.46
(d, $J = 8.0\ \text{Hz}$, 2H), 3.60 – 3.46 (m, 2H), 3.10 (t, $J = 12.6\ \text{Hz}$, 2H), 2.92 (td,
 $J = 10.3, 8.5, 5.9\ \text{Hz}$, 1H), 2.12 – 2.02 (m, 2H), 2.00 – 1.80 (m, 2H).

【0200】

6 - フルオロ - 8 - メチル - 2 - [4 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - フェニル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (“ A 36 ”) を類似して調製する；白色粉末；HPLC/MS 1.54 min (A), [M+H] 352.

【0201】

薬理学的データ

10

20

【表8】

表2 式Iで表されるいくつかの代表的な化合物のタンキラーゼの阻害

化合物番号	IC ₅₀ タンキラーゼ 1 (酵素アッセイ)	IC ₅₀ タンキラーゼ 2 (酵素アッセイ)	EC ₅₀ タンキラーゼ 1/2 (細胞アッセイ)
"A1"	A	B	A
"A2"	A	A	B
"A3"	A	A	B
"A4"	A	A	B
"A5"	A	B	C
"A6"	A	A	
"A7"	A	B	B
"A8"	B	B	B
"A9"	A	B	B
"A10"	A	B	B
"A11"	A	A	B
"A12"	A	A	B
"A13"	B	C	C
"A14"	A	B	A
"A16"	A	B	B
"A21"	B	B	A
"A22"	B	B	BB

【0202】

【表9】

"A23"	B	B	B
"A24"	A	A	A
"A25"	A	A	A
"A26"	A	B	A
"A27"	A	B	B
"A28"	B	B	A
"A29"	B	B	A
"A30"	B	B	A
"A31"	B	B	A
"A32"	B	B	B
"A33"	A	B	A
"A34"	A	B	B

10

20

30

IC₅₀: < 0.3 μM = A 0.3 - 3 μM = B 3-50 μM = C

【0203】

表2に示した化合物は、本発明の特に好ましい化合物である。

【表10】

表3 式Iで表されるいくつかの代表的な化合物のタンキラーーゼの阻害

化合物番号	IC ₅₀ PARP	IC ₅₀ TNKS1 ELISA	IC ₅₀ TNKS2 ELISA
"A1"	B	A	A
"A8"	C	A	A
"A7"	B	A	A
"A2"	B	A	A
"A4"	B	A	A
"A3"	B	A	A
"A5"		A	A
"A9"	C	A	A

【0204】

10

20

30

【表 1 1】

"A6"	B	A	A
"A10"	B	A	A
"A12"	B	A	A
"A14"	B	A	A
"A16"	B	A	A
"A13"			
"A11"	B	A	A
"A21"	B	A	A
"A23"		A	A
"A24"	A	A	A
"A25"	A	A	A
"A26"	B	A	A
"A27"			
"A28"	A	A	A
"A29"	A	A	A
"A30"	B	A	A
"A31"	B	A	A
"A32"			
"A33"	B	A	A

10

20

30

40

$$IC_{50} : < 0.3 \mu\text{M} = A \quad 0.3 - 3 \mu\text{M} = B \quad 3-50 \mu\text{M} = C$$

【0205】

表 3 に示した化合物は、本発明の特に好ましい化合物である。

以下の例は、医薬に関する：

【0206】

例 A：注射バイアル

100 g の式 I で表される活性成分および 5 g のリン酸水素二ナトリウムを 3 l の 2 回

50

蒸留水に溶解させた溶液を、2N塩酸を用いてpH6.5に調整し、滅菌濾過し、注射バイアル中に移し、滅菌条件下で凍結乾燥させ、滅菌条件下で密封する。各注射バイアルは、5mgの活性成分を含有する。

【0207】

例B：座剤

20gの式Iで表される活性成分の100gの大ドレシチンおよび1400gのココアバターとの混合物を、溶融し、型中に注入し、放冷する。各座剤は、20mgの活性成分を含有する。

【0208】

例C：溶液

940mlの2回蒸留水中の1gの式Iで表される活性成分、9.38gのNaH₂PO₄・2H₂O、28.48gのNa₂HPO₄・12H₂Oおよび0.1gの塩化ベンザルコニウムから、溶液を調製する。pHを6.8に調整し、溶液を1lにし、放射線により滅菌する。この溶液を、点眼剤の形態で用いることができる。

【0209】

例D：軟膏

500mgの式Iで表される活性成分を、99.5gのワセリンと、無菌条件下で混合する。

【0210】

例E：錠剤

1kgの式Iで表される活性成分、4kgのラクトース、1.2kgのジャガイモデンプン、0.2kgのタルクおよび0.1kgのステアリン酸マグネシウムの混合物を、各錠剤が10mgの活性成分を含有するように従来のやり方で圧縮して、錠剤を得る。

【0211】

例F：糖衣錠

例Eと類似して、錠剤を圧縮し、続いて、従来のやり方で、スクロース、ジャガイモデンプン、タルク、トラガカントおよび染料の被膜で被覆する。

【0212】

例G：カプセル

2kgの式Iで表される活性成分を、硬質ゼラチンカプセル中に、各カプセルが20mgの活性成分を含有するように従来のやり方で導入する。

【0213】

例H：アンプル

1kgの式Iで表される活性成分を60lの2回蒸留水に溶解させた溶液を、滅菌濾過し、アンプル中に移送し、滅菌条件下で凍結乾燥させ、滅菌条件下で密封する。各アンプルは、10mgの活性成分を含有する。

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
C 0 7 D	417/10	C 0 7 D 417/10
A 6 1 K	31/54	A 6 1 K 31/54
C 0 7 D	403/10	C 0 7 D 403/10
A 6 1 K	31/551	A 6 1 K 31/551
A 6 1 P	35/00	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P	35/02	A 6 1 P 35/02
A 6 1 P	43/00	A 6 1 P 43/00 1 1 1

(72)発明者 ドルシュ , ディーター

 ドイツ連邦共和国 6 4 3 7 2 オーバー - ラムシュタット、ケニヒスベルガー シュトラーセ
 1 7 エー

(72)発明者 ブッフシュタラー , ハンス - ペーター

ドイツ連邦共和国 6 4 3 4 7 グリースハイム、ネッカーシュトラーセ 6

審査官 伊佐地 公美

(56)参考文献 特開昭57-123170(JP,A)

米国特許出願公開第2012/0157306(US,A1)

特表2001-511776(JP,A)

国際公開第2004/014873(WO,A1)

特表平09-510704(JP,A)

特表2012-520867(JP,A)

LAYEVA, A. A. , SYNTHESIS OF 5- AND 5 FLUOROQUINAZOLIN-4(1H)-ONES , RUSSIAN CHEMICAL BULLETIN , 2007年 , Vol. 56, No. 9 , pp. 1821-1827

COSTANTINO, G. et al. , MODELING OF POLY (ADP-RIBOSE) POLYMERASE (PARP) INHIBITORS. 以下省略 , JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , 2001年 , Vol. 44, No. 23 , pp. 3786-3794

XU, W. et al. , COPPER-CATALYZED DOMINO SYNTHESIS 以下省略 , ORGANIC LETTERS , 米国 , 2011年 , Vol. 13, No. 6 , pp. 1274-1277

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

A 6 1 P

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)