

(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 I

C O 7 D 239/91 (2006.01)

C O 7 D 239/91 C S P

A 6 1 K 31/517 (2006.01)

A 6 1 K 31/517

C O 7 D 401/04 (2006.01)

C O 7 D 401/04

C O 7 D 405/10 (2006.01)

C O 7 D 405/10

C O 7 D 401/10 (2006.01)

C O 7 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) 国際出願番号 PCT/EP2013/002577
 (87) 国際公開番号 W02014/048532
 (87) 国際公開日 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 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 591032596
 メルク パテント ゲゼルシャフト ミッ
 ト ベシュレンクテル ハフツング
 Merck Patent Gesell
 schaft mit beschrae
 nkter Haftung
 ドイツ連邦共和国 デー-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-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-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-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
"A5"	6-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
"A6"	8-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
"A7"	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
"A8"	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
"A9"	2-(4-tert-ブチル-フェニル)-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4- オン
"A10"	6-フルオロ-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-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-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-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

10

20

30

【表 2】

"A14"	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	10
"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	
"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	20
"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	
"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	30
"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	
"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-1H-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	40
"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	
"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	50

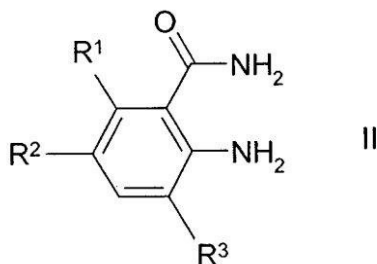
から選択される、化合物、または、それらの薬学的に許容し得る溶媒和物、塩、互変異性体もしくは立体異性体、あるいは、あらゆる比率でのそれらの混合物。

【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】

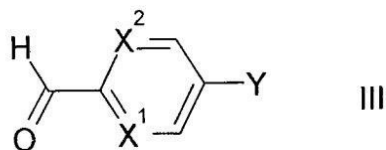


10

で表される化合物を、

i) 式 I I I

【化 2】



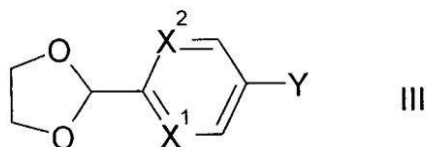
20

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】



30

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、

40

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、 R^1 、 R^2 は夫々、互いに独立して、H、F または Cl を示し、

R^3 は、H、F、Cl、 CH_3 または OCH_3 を示し、

X^1 、 X^2 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、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CH基および/またはCH₂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
の別個のバ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PARP-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、例えばがん、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Vaut-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、 β -カテニン破壊複合体による β -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、分解プロセスに参与する。 β -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、 β -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、 β -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、 β -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、DLG-1ががん細胞の成長を阻害する。彼らは、XAV939が、Wntに刺激された β -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、十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。

【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。

【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十分な期間、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十分なものである。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。

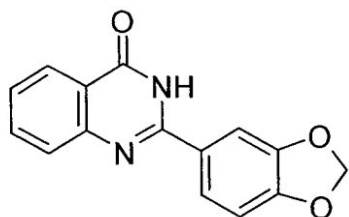
【0015】

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、

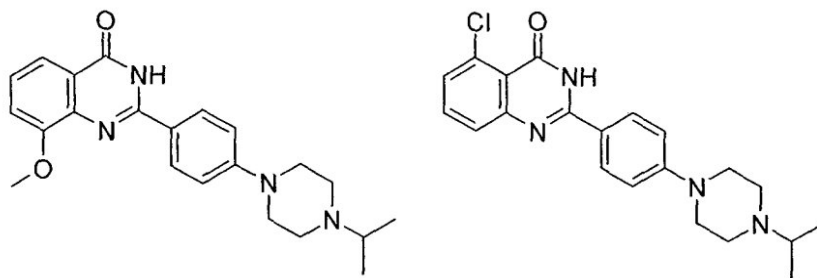
【化1】



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

【0016】

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、P A R P 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
 によって記載されている。

20

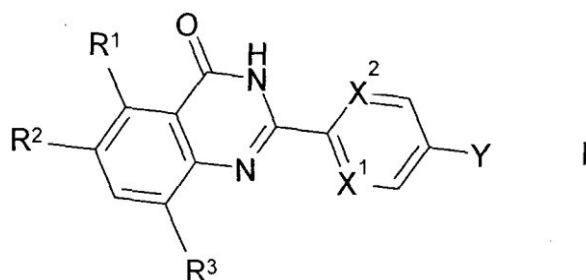
【発明の概要】

【0019】

本発明の概要

本発明は、式 I

【化 3】



30

式中、

R^1 、 R^2 は夫々、互いに独立して、H、FまたはClを示し、

R^3 は、H、F、Cl、 CH_3 または OCH_3 を示し、

X^1 、 X^2 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、

40

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、

【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 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、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

50

個の非隣接のCH基および/またはCH₂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-イソプロピル-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

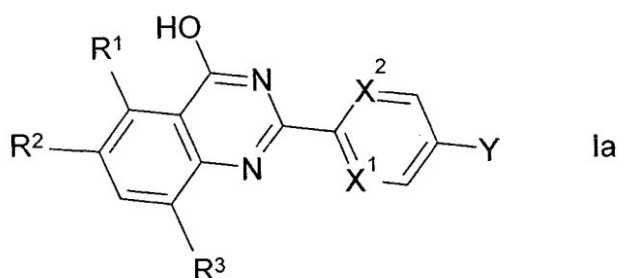
【発明を実施するための形態】

【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】



20

で表されるそれらの互変異異性体に関する。

【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、またいわゆるプロドラッグ化合物をも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ステルである。カルボン酸エステルは、分子上に存在するカルボン酸部分のいずれかをエステル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 GmH) によって記載された方

40

50

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「治療的有效量」は、この量を与えられていない対応する対象と比較して、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を有する量を示す。

10

表現「治療的有效量」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 : 100 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。

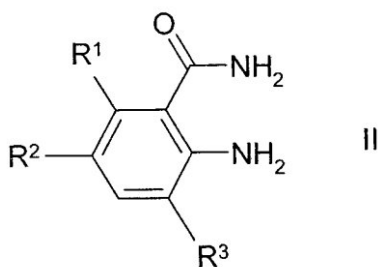
20

【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 I I

【化 5】

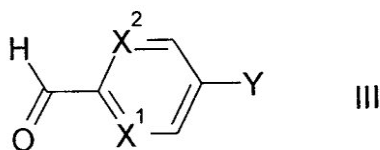


30

式中、 R^1 、 R^2 および R^3 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 I I I

【化 6】

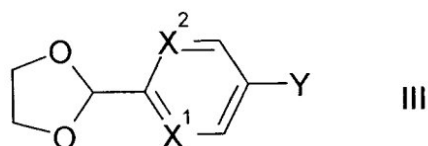


40

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か、または

i i) 式 I V

【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】

10

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】

20

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、例えばトリフルオロメチル等を示す。

30

【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 、 CH_2CH_2OH または $CH_2CH_2OCH_3$ 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。

40

【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、OH 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、ter

50

t . - ブチル、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 - オキサタン - 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 , 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 t e r t . - ブチルを示す。

【 0 0 3 7 】

10

H a l は、好ましくは、F、C l または B r、同様に I も示し、特に好ましくは F または C l を示す。

【 0 0 3 8 】

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。

【 0 0 3 9 】

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。化合物のいくつかの好ましい基は、式 I に従う以下の従属式 I a ~ I d 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、

20

I a において、X¹ は、C H を示し；

【 0 0 4 0 】

I b 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、t e r t . - ブチル、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 - オキサタン - 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

【 0 0 4 1 】

I d において、R¹、R² は夫々、互いに独立して、H、F または C l を示し、

R³ は、H、F、C l、C H₃ または O C H₃ を示し、

X¹ は、C H を示し、

X² は、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、オキサタニル、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

【 0 0 4 2 】

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 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、O H 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 C H 基および / または C H₂ 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、C l および / または O H で置き換えられていてもよく、

C y c は、非置換であるか、または、O H、H a l 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 1 は、F、C l、B r 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、
 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。

【0043】

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変形の使用もまた、なされ得る。

10

【0044】

式II、IIIおよびIV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。

【0045】

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IIで表される化合物を、式IIIで表される化合物と、または、式IV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。

20

【0046】

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。

【0047】

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tert-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（THF）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ーテル（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（DMA）、N-メチルピロリドン（NMP）もしくはジメチルホルムアミド（DMF）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（DMSO）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。

30

特に好ましくは、DMF、NMPまたはDMAである。

40

【0048】

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、
 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、
 変換することによって、得られ得る。

【0049】

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。

50

【 0 0 5 0 】

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 T H F 中の塩化アルキルマグネシウムとともに、または T H F 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 (I I I) の存在下で行われる。

【 0 0 5 1 】

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。

【 0 0 5 2 】

エステルは、例えば、酢酸を使用するか、あるいは、水中の N a O H もしくは K O H 、水 / T H F または水 / ジオキサンを使用して、0 と 1 0 0 ° との間の温度で、鹸化され得る。

【 0 0 5 3 】

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。

【 0 0 5 4 】

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 - およびモノアリアルスルホン酸塩（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。

【 0 0 5 5 】

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、ガラクトアル酸塩（ムチン酸からの）、ガラクトツロン酸塩、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、ヘキサノ酸塩、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、ラクトピオン酸塩、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

10

20

30

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(III)、鉄(II)、リチウム、マグネシウム、マンガン(III)、マンガン(II)、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(hydramine)、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、プリン、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、ピバリン酸塩、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、トシル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、マレイン酸塩、メシル酸塩、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、塩の形成をもたらさせる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。

【 0 0 6 2 】

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。

【 0 0 6 3 】

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、二フマル酸塩、ジメグルミン、ニリン酸塩、二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。

【 0 0 6 4 】

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の有効性に関し、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。

【 0 0 6 5 】

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、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 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F および ^{36}Cl 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。

【 0 0 6 6 】

例えば、例えば放射性同位体（例えば ^3H または ^{14}C 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（ ^{14}C ）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。

【 0 0 6 7 】

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。

10

【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。

20

【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。

30

【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 - 水素交換に関しての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、Gill 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。

40

【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、あらゆる比率でのこ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

50

応じて、例えば 0.5 mg ~ 1 g、好ましくは 1 mg ~ 700 mg、特に好ましくは 5 mg ~ 100 mg 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。

【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。

【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。

【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。

【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、カオリン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

10

20

30

40

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に、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、パルミトイル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ピ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-ε-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 】

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。

【 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 】

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 】

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

10

20

30

40

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、個別のビン、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态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の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。

【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。

【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】

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】

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、膵臓、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、膵臓、脾臓または脳に対する虚血性障害を含む。

【0113】

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って、その必要のある対象に、治療的有效量の式 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に、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（例えばシスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブシル、ブス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ピン）；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、ビンブラスチン、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ル）；トポイソメラーゼインヒビター（例えばエポドフィロトキシシン、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

30

【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（例えば酢酸メゲストロール）、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；

40

【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、例えばマリマスタットおよびウロキナーゼ型プラスミノゲン活性化因子受容体機能のインヒビター）；

【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 erb b 2 抗体トラスツズマブ [HerceptinTM] および抗 erb b 1 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 EGF R ファミリーチロシンキナー

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 - モルホリノプロボキシ) キナゾリン - 4 - アミン (ゲフィチニブ、A Z D 1 8 3 9)、N - (3 - エチニルフェニル) - 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、O S I - 7 7 4) 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 - モルホリノプロボキシ) キナゾリン - 4 - アミン (C I 1 0 3 3)、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。

【 0 1 2 1 】

(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W 0 97/22596、W 0 97/30035、W 0 97/32856およびW 0 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)、

10

【 0 1 2 2 】

(v i) 血管損傷剤、例えばコンプレタスタチン A 4 ならびに国際特許出願W 0 99/02166、W 0 00/40529、W 0 00/41669、W 0 01/92224、W 0 02/04434およびW 0 02/08213に開示されている化合物) ;

【 0 1 2 3 】

(v i i) 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 I S I S 2 5 0 3、抗 R a s アンチセンス ;

20

【 0 1 2 4 】

(v i i i) 例えば異常な遺伝子、例えば異常な p 5 3 または異常な B R C A 1 もしくは B R C A 2 の置換のためのアプローチ、G D E P T (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

【 0 1 2 5 】

(i x) 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。

30

【 0 1 2 6 】

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	シスプラチン 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)

【 0 1 2 7 】

【表 2】

	白金カルボキシフタレート 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-クロロデオキシアデノシン 6-メルカプトプリン 6-チオグアニン シタラビン 2-フルオロデオキシシチジン メトトレキサート イダトレキサート(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 Pharrna) DMDC(Hoffmann-La Roche) エチニルシチジン (Ethynylcytidine)(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 (Novuspharrna) レベッカマイシン類縁体 (Exelixis) BBR-3576(Novuspharrna)	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) デオキシルビシン 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 (Oxanthrazole) 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シソルビシン (Cyanomorpholinodoxorubicin) ミトキサントロン(Novantron)	マイトマイシン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 ビンブラスチン ビンクリスチン ビノレルビン ビンデシン ドラスタチン 10(NCI) リゾキシシン(Rhizoxin) (Fujisawa) ミボブリン(Mivobulin) (Warner-Lambert) セマドチン(Cemadotin) (BASF) RPR 109881A(Aventis) TXD 258(Aventis) エボシロン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) アウリスタチン(Auristatin)PE (Teikoku Hormone) BMS 247550(BMS) BMS 184476(BMS) BMS 188797(BMS) タキソプレキシシン(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) コンプレタスタチンA4(BMS) イソホモハリコンドリ (Isohomohalichondrin)-B (PharmaMar) ZD 6126(AstraZeneca) PEG-パクリタキセル(Enzon) AZ10992(Asahi) IDN-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)
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)
チミジル酸シタ 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)
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

【表 4】

	チメクタシン(Thymectacin) (NewBiotics)) エドトレオチド(Edotreotid) (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)
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)
ヒストン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) デブシペプチド (Fujisawa)
メタロプロテイナーゼ阻害剤 リボヌクレオシドレ ダクターゼ阻害剤	ネオバスタット(Neovastat) (Aeterna Laboratories) マリマスタット (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) ディドックス(Didox) (Molecules for Health)
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)
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 (Trogen) 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)

【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 ミトタン 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(Arzoifen) (Eli Lilly)
光力学性剤	タラポルフィン (Light Sciences) セラルックス(Theralux) (Theratechnologies) モテキサフィン(Motexafin)-ガ ドリニウム (Pharmacyclics)	Pd-バクテリオフェオホルビド (bacteriopheophorbide) (Yeda) ルテチウムテキサフィリン (Lutetium -texaphyrin) (Pharmacyclics) ヒペリチン(Hypericin)
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) ZD1839 (AstraZeneca) エルロチニブ (Oncogene Science) カネルトジニブ (Canertjib)(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) フェノキシジオール (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)
種々の剤	SR-27897 (CCK-A 阻害剤、 Sanofi-Synthelabo)	BCX-1777 (PNP 阻害剤、 BioCryst)

【表 6】

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

【表 7】

	アゴニスト、Point Therapeutics) ミドスタウリン(Midostaurin) (PKC阻害剤、Novartis) プリオスタチン-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(Ceflatonin)(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：

aq (水性)、h (時間)、g (グラム)、L (リットル)、mg (ミリグラム)、MHz (メガヘルツ)、min. (分)、mm (ミリメートル)、mmol (ミリモル)、mM (ミリモル)、m.p. (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)、CDCl₃ (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] - ジメチル - アンモニウムヘキサフルオロホスフェート)
)、HPLC (高速液体クロマトグラフィ)、i - PrOH (2 - プロパノール)、K₂CO₃ (炭酸カリウム)、LC (液体クロマトグラフィ)、MeOH (メタノール)、Mg
 SO₄ (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
 ザール - 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ホスフェ
 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)。

20

30

40

【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 = 洗剤；

50

CHAPS = 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産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, Codo
let, France) アッセイ様式として、Greiner 低容積 n b 3 8 4 ウェルマイクロタイターブ
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 nM 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 9 0 m i n インキュベートする。反応を、50 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)、
50 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、C i
sbio, Codolet, France)、800 m M の K F、0 . 1 % の B S A、20 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 340 n m (レーザーモード) ならびに発光波長 615 n m および 665 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 1.5×10^4 個の細胞で 96 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。24時間後、細胞を、溶解緩衝液 (20 m M
の トリス / H C l、p H 8 . 0、150 m M の N a C l、1 % の N P 4 0、10 % のグリ
セロール) に溶解し、溶解物を、96 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 x i n 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 x i n 2を、ポリクローナル抗A x i n 2抗体(Cell Signaling #2151)および適切なP E 蛍光性二次抗体で特異的に検出する。

【0141】

単離したA x i n 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 x i n 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 x i n 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-06 M)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。

【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。

【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nb384ウェルマイクロタイター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。

【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(LClabs, 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。

【0145】

TNK S1およびTNK S2のELISAアッセイの説明

TNK S1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)

TNK S1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TNK S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

の非存在 / 存在下で実行する。酵素反応の間に、G S T タグ付加 T N K S は、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 から移行させる。検出のために、ストレプトアビジン - H R P 複合体を加え、それはビオチン化 T N K S 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 T N K S の量を、H R P 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 T N K S の量と、および、したがって T N K S の活性と直接相関する。

【 0 1 4 6 】

活性 E L I S A を、3 8 4 ウェルグルタチオン被覆マイクロタイタープレート (Express capture Glutathione coated plate, Biocat, Heidelberg, Germany) において実行する。プレートを、P B S で予め平衡化した。次に、プレートを、夫々 5 0 μ l の 2 0 n g / ウェルの G S T タグ付加 T n k s - 1 (1 0 2 3 ~ 1 3 2 7 a a 、社内で調製した) および G S T タグ付加 T n k s - 2 (8 7 3 ~ 1 1 6 6 a a 、社内で調製した) とともに、アッセイ緩衝液 (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、2 m M の D T T 、 p H 7 . 7) 中で、4 で終夜インキュベートする。プレートを、P B S - Tween-20 で 3 回洗浄する。ウェルを、5 0 μ l のブロッキング緩衝液 (P B S 、 0 . 0 5 % の Tween-20、0 . 5 % の B S A) との 2 0 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、P B S - Tween-20 で 3 回洗浄する。酵素反応を、5 0 μ l の反応溶液 (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) 中で、補助基質としての 1 0 μ M の bio-NAD (Biolog, Life science Inst., Bremen, Germany) とともに、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、3 0 で 1 時間実行する。

【 0 1 4 7 】

反応を、P B S - 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、P B S / 0 . 0 5 % Tween-20 / 0 . 0 1 % B S A 中 2 0 n g / μ l のストレプトアビジン、H R P 複合体 (MoBiTec, Goettingen, Germany) の 5 0 μ l を加え、プレートを室温で 3 0 分間インキュベートする。P B S - Tween-20 での 3 回の洗浄の後、5 0 μ l 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、7 0 0 n m 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口値は、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 4 8 】

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、p H を、必要に応じて、最終生成物の構成に依存して 2 ~ 1 0 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 R f 値；溶離剤：酢酸エチル / メタノール 9 : 1。

【 0 1 4 9 】

H P L C / M S 条件 A

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

勾配：1 . 8 m i n で、A : B = 9 9 : 1 ~ 0 : 1 0 0

流速：2 . 0 m l / m i n

溶離液 A：水 + 0 . 0 5 % ギ酸

溶離液 B：アセトニトリル + 0 . 0 4 % ギ酸

波長：2 2 0 n m

質量分析：ポジティブモード

【 0 1 5 0 】

H P L C / M S 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

【 0 1 5 1 】

H P L C / M S 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

【 0 1 5 2 】

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 () を、残留溶媒シグナル (DMSO-d₆ 中の ¹H NMR について = 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)。

【 0 1 5 3 】

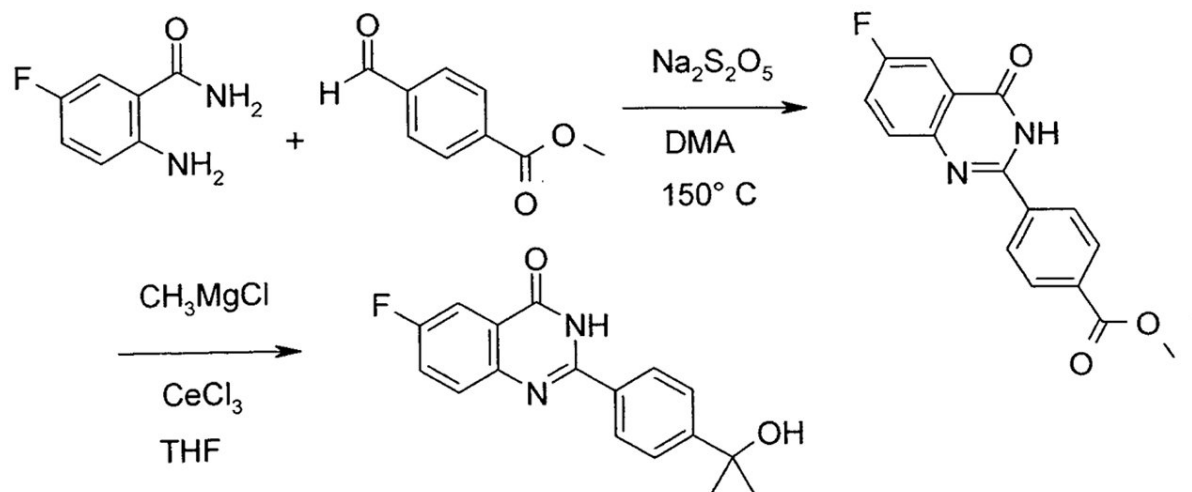
マイクロ波化学を、Personal Chemistry からの単一モードマイクロ波反応器 Emrys™ Optimiser で実行する。

30

例 1

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】



40

【 0 1 5 4 】

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 mmol)

50

01) および二亜硫酸ナトリウム (1.26 g、6.62 mmol) の懸濁液 (13 ml) を、150 °C 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.

【0155】

THF 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 (1.53 g、5.13 mmol) の懸濁液 (20 ml) へ、塩化セリウム (III) (1.33 g、5.38 mmol) 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 (THF 中 20% 溶液、7.54 ml、20.5 mmol) 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 THF 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ー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]-3H-キナゾリン-4-オンが得られる;

【数1】

HPLC/MS 2.22 min (B), [M+H]⁺ 299.

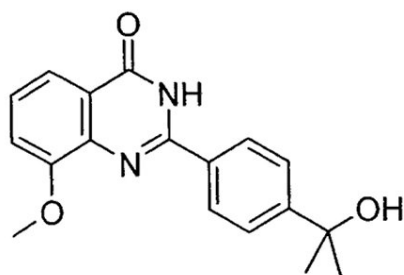
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.57 (s, 1H), 8.12 (m, 2H), 7.81 (m, 2H), 7.71 (td, J=8.7, 3.0, 1H), 7.63 (m, 2H), 5.14 (s, 1H), 1.47 (s, 6H).

【0156】

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-3H-キナゾリン-4-オン ("A2")

【化9】



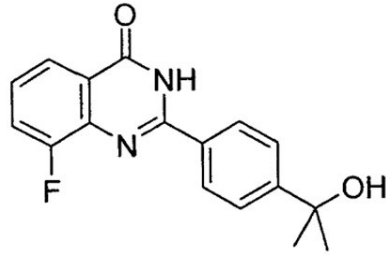
HPLC/MS 1.61 min (C), [M+H]⁺ 311;

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);

【0157】

8-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 ("A3")

【化 1 0】

HPLC/MS 2.11 min (B), [M+H]⁺ 299;

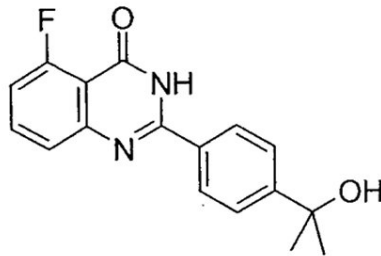
10

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);

【 0 1 5 8】

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 (“ A 4 ”)

【化 1 1】



20

HPLC/MS 1.81 min (C), [M+H]⁺ 299;

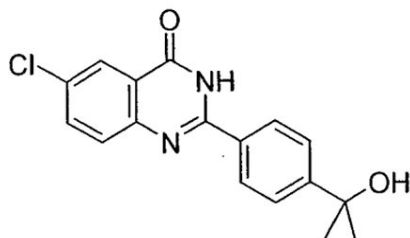
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.63 (s, 1H), 8.14 (m, 2H), 7.96 (d, *J*=8.0, 1H), 7.70 (ddd, *J*=10.7, 8.0, 1.3, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.49 (td, *J*=8.0, 4.8, 1H), 5.17 (s, 1H), 1.47 (s, 6H);

30

【 0 1 5 9】

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 (“ A 5 ”)

【化 1 2】



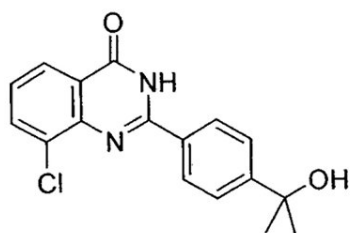
HPLC/MS 2.44 min (B), [M+H]⁺ 315;

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);

【 0 1 6 0】

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 1 3】



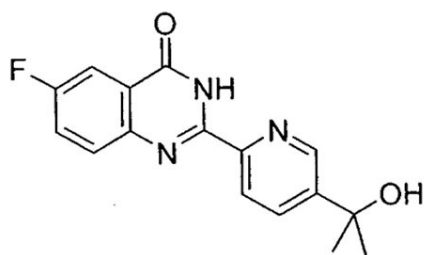
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.70 (s, 1H), 8.18 (d, J=8.6, 2H), 8.11 (dd, J=7.9, 1.4, 1H), 7.98 (dd, J=7.8, 1.4, 1H), 7.65 (d, J=8.6, 2H), 7.47 (t, J=7.8, 1H), 5.17 (s, 1H), 1.47 (s, 6H);

HPLC/MS 2.50 min (B), [M+H]⁺ 315;

【 0 1 6 1】

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 1 3 ”)

【化 1 4】



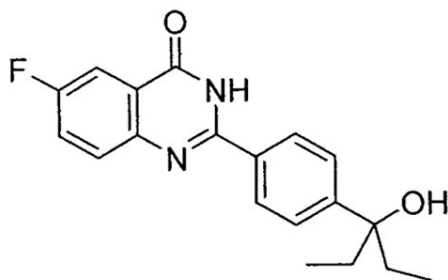
HPLC/MS 2.30 min (B), [M+H]⁺ 300;

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);

【 0 1 6 2 】

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 - 3 H
- キナゾリン - 4 - オン (“ A 1 4 ”)

【 化 1 5 】



10

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

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

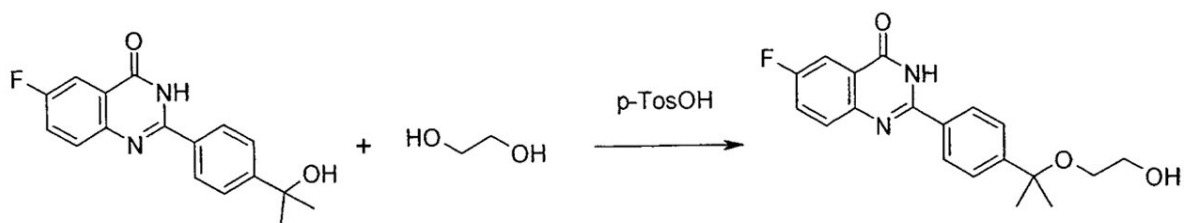
【 0 1 6 3 】

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 } - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (“ A 7 ”) の合成

【 化 1 6 】



30

【 0 1 6 4 】

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] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (1 4 9 m g 、 0 . 5 0 m m o l
) の懸濁液 (2 m l) へ、トルエン - 4 - スルホン酸一水和物 (1 1 4 m g 、 0 . 6 0 m
m o l) 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 8 0 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 } - 3 H - 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- d_6) 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).

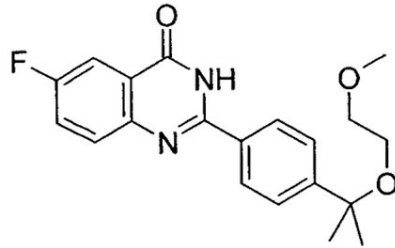
50

【 0 1 6 5 】

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 } - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (“ A 8 ”)

【 化 1 7 】



10

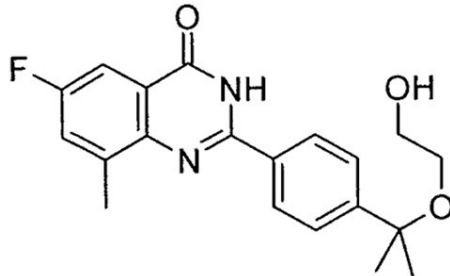
HPLC/MS 2.61 min (B), [M+H] 357;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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);

【 0 1 6 6 】

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 - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (“ A 2 1 ”)

【 化 1 8 】



30

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

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

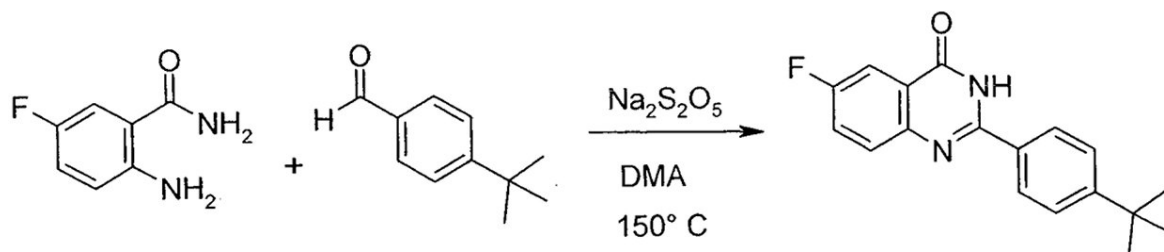
【 0 1 6 7 】

例 3

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 (“ A 9 ”) の合成

40

【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 mg、1.0 mmol)、4 - tert - ブチルベンズアルデヒド (162 mg、1.0 mmol) 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 時間撹拌する。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 - tert - 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;

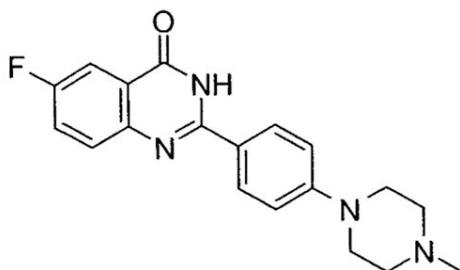
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.59 (s, 1H), 8.12 (m, 2H), 7.81 (ddd, J=8.9, 6.4, 4.0, 2H), 7.72 (td, J=8.7, 3.0, 1H), 7.57 (m, 2H), 1.33 (s, 9H).

【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】



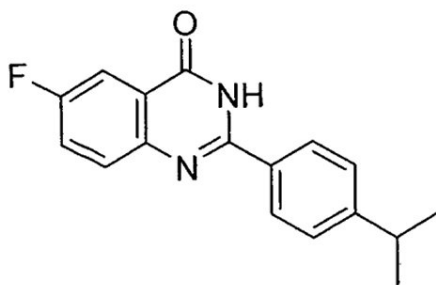
HPLC/MS 1.67 min (B), [M+H]⁺ 339;

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 2 1】



HPLC/MS 2.99 min (B), [M+H]⁺ 283;

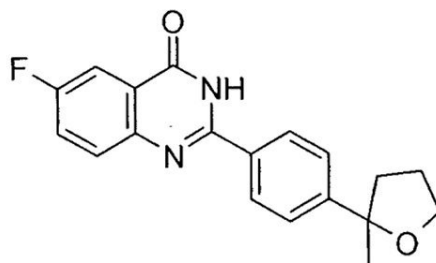
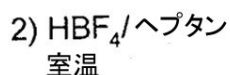
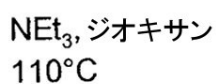
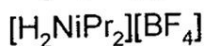
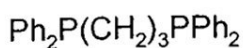
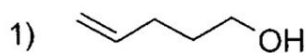
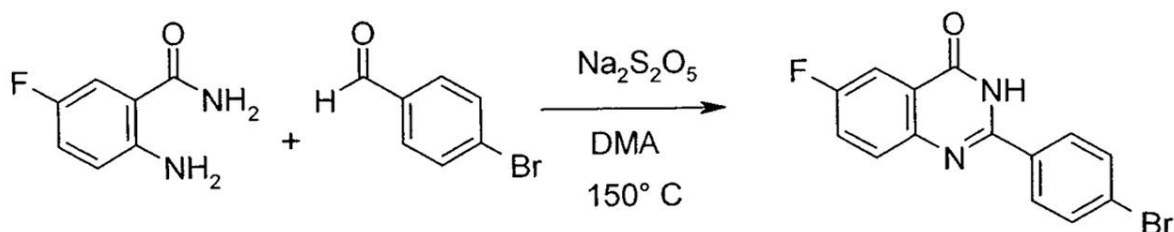
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.57 (s, 1H), 8.43 – 7.95 (m, 2H), 7.87 – 7.78 (m, 2H), 7.73 (td, *J* = 8.7, 3.0 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.00 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.26 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).

【 0 1 7 0 】

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 1 5 ”) の合成

【化 2 2】



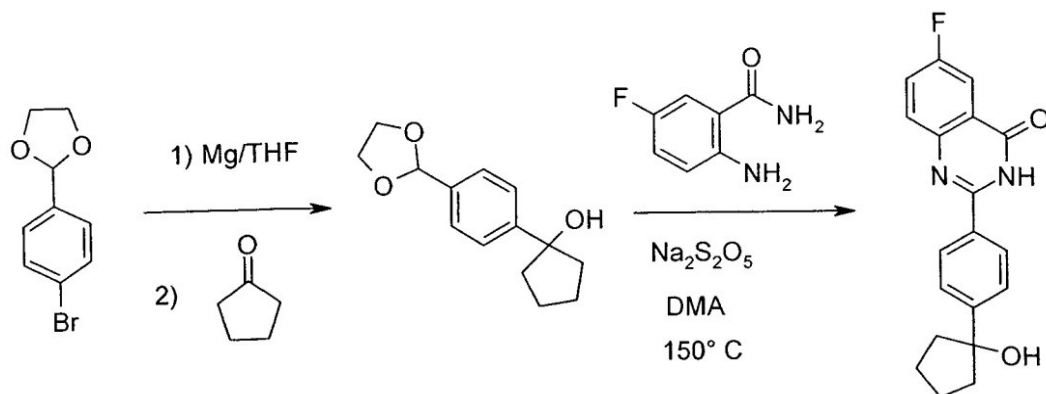
第 2 ステップは、M. McConville et al., Org. Biomol. Chem., 2010, 8, 5614 - 5619
に従った。

【 0 1 7 1 】

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 1 6 ”) の合成

【化 2 3】



10

【 0 1 7 2 】

THF中2-(4-ブロモフェニル)-[1,3]ジオキソラン(1.15g、5.00mmol)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撹拌する。その後、THF中シクロペンタノン(465μl、5.25mmol)の溶液(5ml)を滴加し、混合物を55℃でもう1時間撹拌する。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)-シクロペンタノールが得られる；HPLC/MS 1.71 min (A), [M+H]⁺ 235.

20

【 0 1 7 3 】

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)-シクロペンタノール(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時間撹拌する。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；

30

【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).

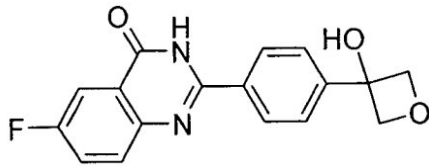
40

【 0 1 7 4 】

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”)

【化 2 4】



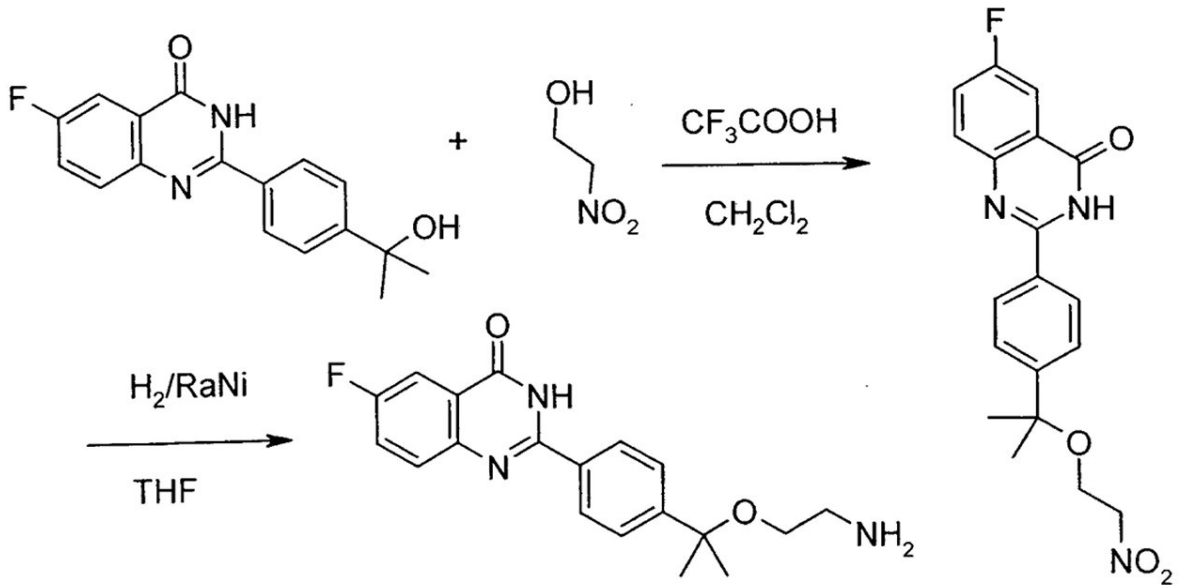
【 0 1 7 5】

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 (“ A 1 8 ”) の合成

10

【化 2 5】



20

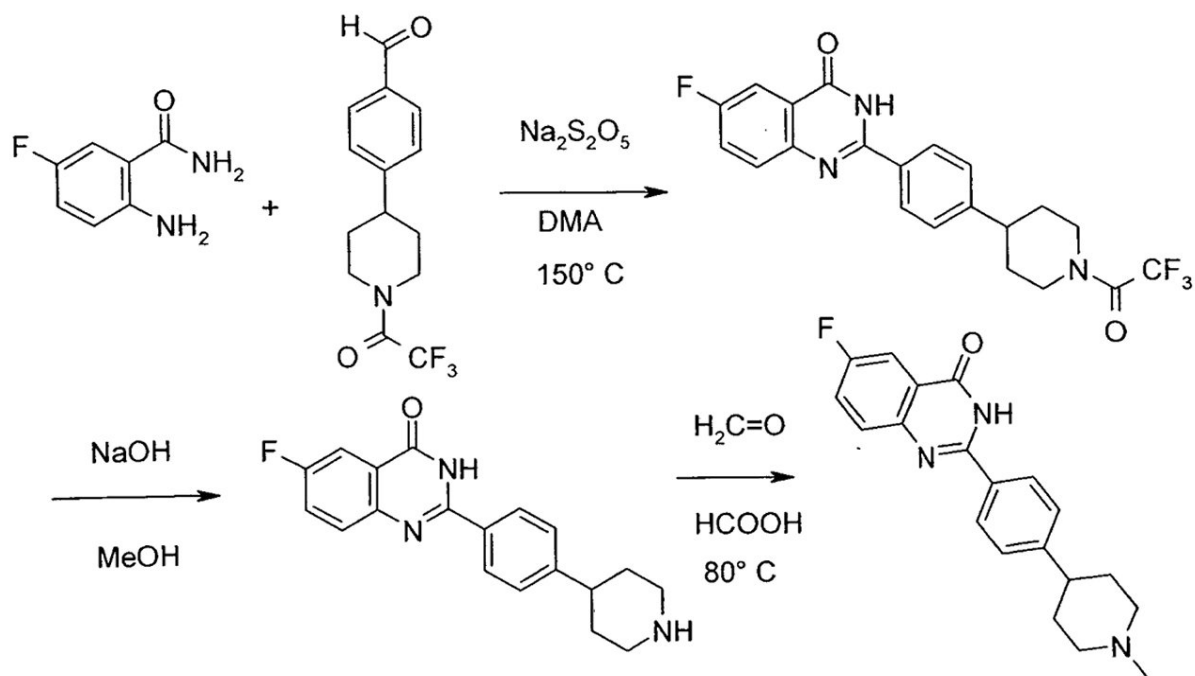
【 0 1 7 6】

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 (“ A 1 9 ”) 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 (“ A 2 0 ”) の合成

30

【化 2 6】

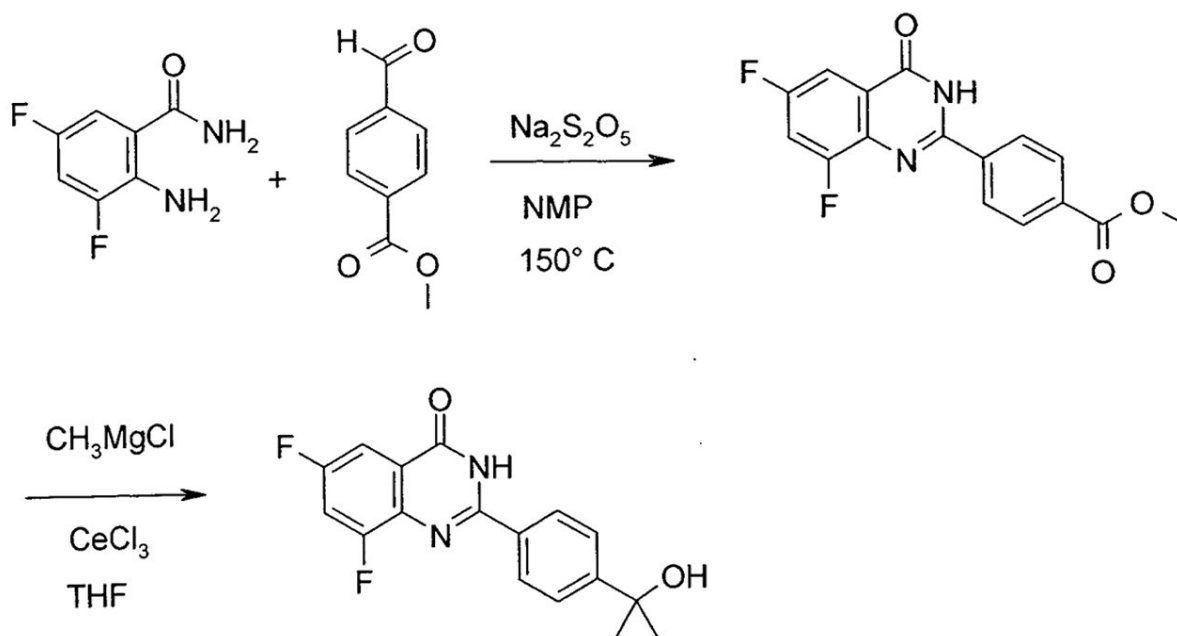


【 0 1 7 7 】

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] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (“ A 1 1 ”) の合成

【化 2 7】



【 0 1 7 8 】

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.

【 0 1 7 9 】

THF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(152mg、0.48mmol)の懸濁液(20ml)へ、塩化セリウム(III)(130mg、0.53mmol)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(THF中20%溶液、671μl、2.01mmol)を加え、反応混合物を室温で20分間攪拌する。反応混合物をTHF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

10

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]-3H-キナゾリン-4-オンが得られる

【 数 5 】
HPLC/MS 2.37 min (B), [M+H] 317;

¹H 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).

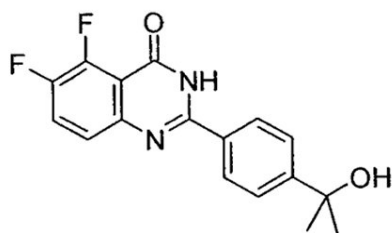
20

【 0 1 8 0 】

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]-3H-キナゾリン-4-オン(“A12”)

【 化 2 8 】



30

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

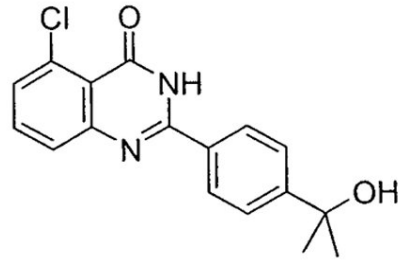
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.58 (s, 1H), 8.38 – 8.02 (m, 2H), 8.02 – 7.76 (m, 1H), 7.73 – 7.37 (m, 3H), 5.16 (s, 1H), 1.46 (s, 6H);

【 0 1 8 1 】

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(“A23”)

40

【化 2 9】



HPLC/MS 2.33 min (B), [M+H]⁺ 315;

10

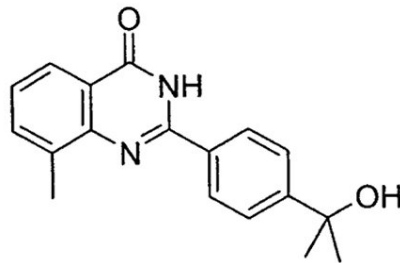
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.45 (s, 1H), 8.32 – 7.98 (m, 2H), 7.73 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.65 – 7.61 (m, 2H), 7.49 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 1.47 (s, 6H);

【 0 1 8 2】

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

【化 3 0】

20



HPLC/MS 2.52 min (B), [M+H]⁺ 295;

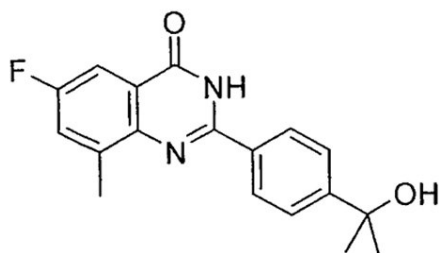
30

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);

【 0 1 8 3】

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 - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (“ A 2 5 ”)

【化 3 1】

HPLC/MS 1.89 min (A), [M+H]⁺ 313;

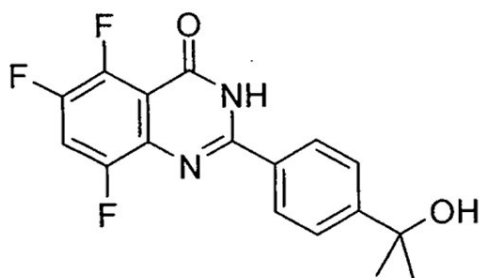
10

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);

【 0 1 8 4 】

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] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (“ A 2 6 ”)

【化 3 2】



20

HPLC/MS 2.39 min (B), [M+H]⁺ 335;

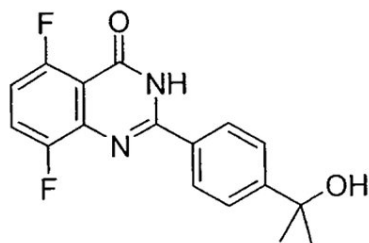
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.73 (s, 1H), 8.32 – 7.97 (m, 3H), 7.80 – 7.55 (m, 2H), 5.16 (s, 1H), 1.47 (s, 6H);

30

【 0 1 8 5 】

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] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (“ A 2 7 ”)

【化 3 3】



40

HPLC/MS 1.68 min (A), [M+H]⁺ 317;

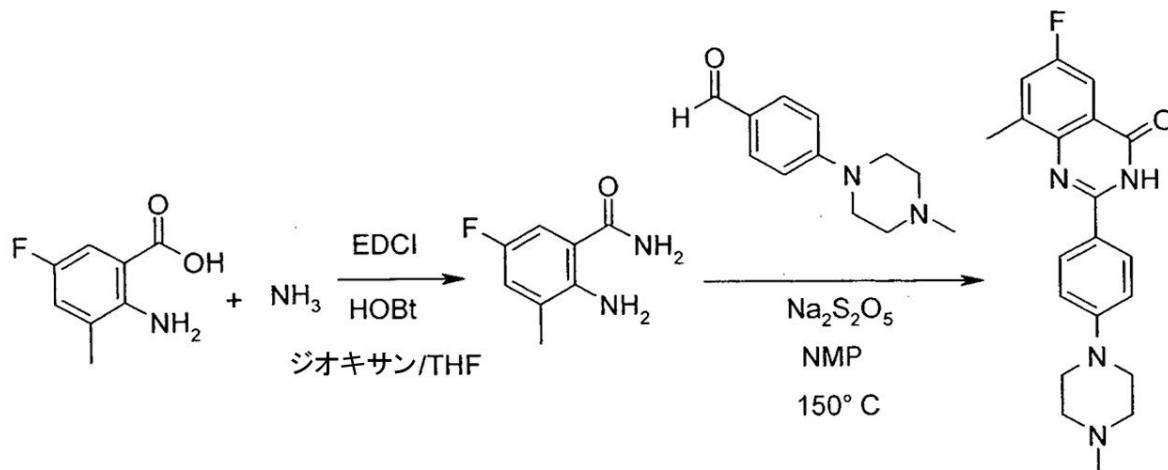
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.64 (s, 1H), 8.50 – 7.96 (m, 2H), 7.70 (ddd, J = 10.0, 9.0, 4.3 Hz, 1H), 7.67 – 7.62 (m, 2H), 7.24 (ddd, J = 10.4, 9.0, 3.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 1.47 (s, 6H).

【 0 1 8 6 】

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】



10

【 0 1 8 7 】

THF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。

20

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、THF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 °C 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；

30

【 数 6 】

HPLC/MS 1.47 min (A), [M+H]⁺ 353; ¹H

40

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).

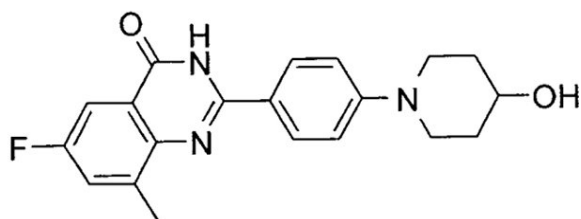
【 0 1 8 9 】

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 ”)

50

【化 3 5】



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

10

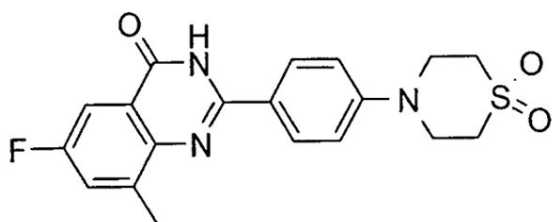
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 12.33 (s, 1H), 8.23 – 8.03 (m, 2H), 7.72 – 7.42 (m, 2H), 7.16 – 6.91 (m, 2H), 4.69 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 3.74 (m, 3H), 3.05 (ddd, $J = 13.0, 9.8, 3.1$ Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.89 – 1.74 (m, 2H), 1.54 – 1.35 (m, 2H);

【 0 1 9 0 】

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

20

【化 3 6】



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

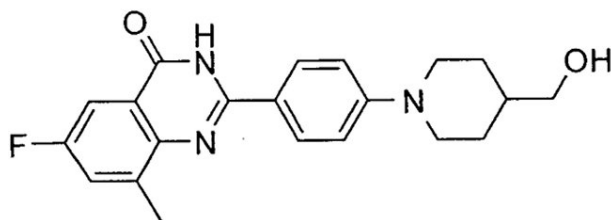
30

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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);

【 0 1 9 1 】

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 - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (“ A 3 1 ”)

【化 3 7】



HPLC/MS 2.57 min (B), [M+H]⁺ 368;

10

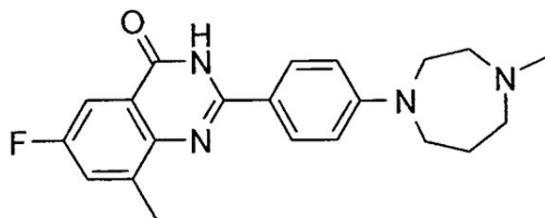
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.30 (s, 1H), 8.36 – 7.93 (m, 2H), 7.73 – 7.39 (m, 2H), 7.22 – 6.76 (m, 2H), 4.45 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.93 (dt, *J* = 12.7, 3.4 Hz, 2H), 3.34 – 3.25 (m, 2H), 2.81 (td, *J* = 12.6, 2.7 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.75 (dd, *J* = 13.4, 3.5 Hz, 2H), 1.61 (dtd, *J* = 13.1,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

【 0 1 9 2 】

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 (“ A 3 2 ”)

20

【化 3 8】



30

HPLC/MS 2.00 min (B), [M+H]⁺ 367;

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).

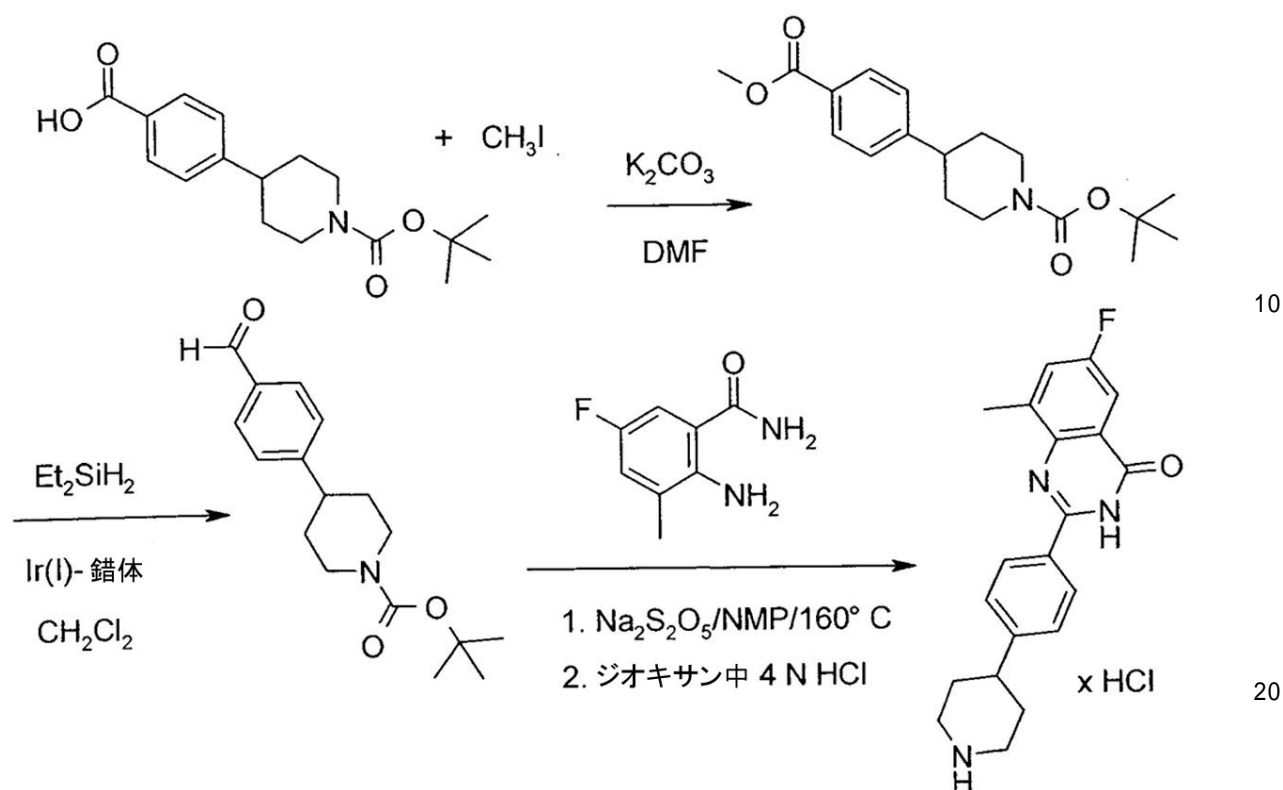
【 0 1 9 3 】

例 1 0

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 (“ A 3 3 ”) の合成

【化 3 9】



【0194】

DMF中4-(4-カルボキシ-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(828mg、2.71mmol)の溶液(5ml)へ、ヨードメタン(577mg、4.07μl)および炭酸カリウム(375mg、2.71mmol)を加え、反応混合物を室温で4時間撹拌する。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tert-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tert-ブチルエステル(776mg、2.43mmol)の溶液(10ml)へ、ジエチルシラン(470μl、3.64mmol)およびクロロピス(シクロオクテン)イリジウム(I)二量体(22mg、0.025mmol)を加え、混合物を、マイクロ波反応器中、50℃で1.5時間照射する。反応混合物を、2Nの塩酸(0.6ml)とともに30分間勢よく撹拌する。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tert-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(84.1mg、0.50mmol)、4-(4-ホルミル-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(145mg、0.50mmol)および二亜硫酸ナトリウム(97mg、0.51mmol)の溶液(1ml)を、160℃まで加熱し、この温度で2時間撹拌する。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4NのHCl(1ml)中でスラリー化し、メ

50

タノール (0 . 2 5 m l) を加える。混合物を室温で 1 6 時間攪拌する。反応混合物を、分取 H P L C 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) - 3 H - キナゾリン - 4 - オンヒドロクロリドが得られる；

【数 7】

HPLC/MS

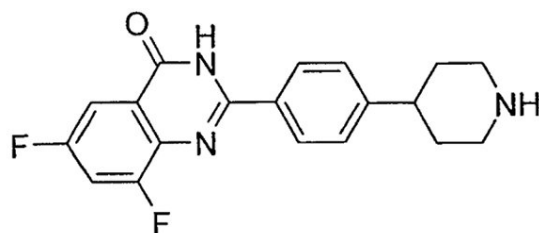
1.53 min (A), [M+H] 338; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , TFA- d_1) δ [ppm] 8.34 – 8.20 (m, 2H), 7.70 (dd, $J = 8.5, 3.1$ Hz, 1H), 7.52 (ddd, $J = 9.3, 3.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.49 – 7.36 (m, 2H), 3.47 (dt, $J = 12.7, 2.5$ Hz, 2H), 3.09 (td, $J = 12.8, 3.5$ Hz, 2H), 3.00 (tt, $J = 11.8, 3.9$ Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.11 – 1.85 (m, 4H).

【 0 1 9 7 】

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) - 3 H - キナゾリン - 4 - オンヒドロクロリド (“ A 3 4 ”)

【化 4 0】



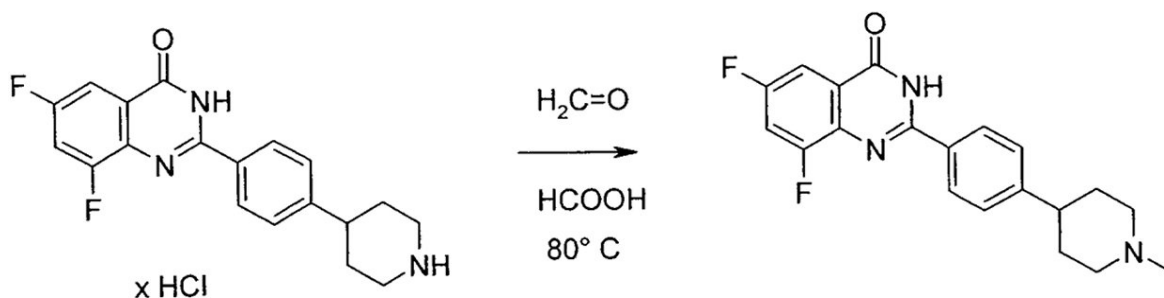
HPLC/MS 1.44 min (A), [M+H] 342; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , TFA- d_1) δ [ppm] 8.35 – 8.17 (m, 2H), 7.72 (ddd, $J = 8.3, 2.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.61 (ddd, $J = 10.2, 8.9, 2.9$ Hz, 1H), 7.52 – 7.31 (m, 2H), 3.61 – 3.38 (m, 2H), 3.08 (td, $J = 12.8, 3.2$ Hz, 2H), 3.00 (tt, $J = 11.8, 3.9$ Hz, 1H), 2.14 – 2.01 (m, 2H), 2.01 – 1.86 (m, 2H).

【 0 1 9 8 】

例 1 1

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 (“ A 3 5 ”) の合成

【化 4 1】



【 0 1 9 9 】

ギ酸中 6 , 8 - ジフルオロ - 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 (2 3 8 m g 、 0 . 6 3 m m o l) の溶液 (2 . 0 m

1) へ、ホルムアルデヒド (37% 水溶液、160 μ l、1.27 mmol) を加える。混合物を 80 °C まで加熱し、この温度で 18 時間撹拌する。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 Hz, 1H), 7.71 (ddd, *J* = 8.3, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.60 – 3.46 (m, 2H), 3.10 (t, *J* = 12.6 Hz, 2H), 2.92 (td, *J* = 10.3, 8.5, 5.9 Hz, 1H), 2.12 – 2.02 (m, 2H), 2.00 – 1.80 (m, 2H).

10

【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 (“A36”) 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

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

【 0 2 0 2 】

【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

IC₅₀: < 0.3 μ M = A 0.3 - 3 μ M = B 3-50 μ M = C

【 0 2 0 3 】

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 1 0】

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

【 0 2 0 4】

【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

IC₅₀: < 0.3 μ M = A 0.3 - 3 μ M = B 3-50 μ M = C

【 0 2 0 5 】

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：

【 0 2 0 6 】

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

10

20

30

40

50

蒸留水に溶解させた溶液を、2 N 塩酸を用いて pH 6.5 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、5 mg の活性成分を含有する。

【0207】

例 B：座剤

20 g の式 I で表される活性成分の 100 g の大豆レシチンおよび 1400 g 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、20 mg の活性成分を含有する。

【0208】

例 C：溶液

940 ml の 2 回蒸留水中の 1 g の式 I で表される活性成分、9.38 g の $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、28.48 g の $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ および 0.1 g 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 1 l 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

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

【0210】

例 E：錠剤

1 kg の式 I で表される活性成分、4 kg のラクトース、1.2 kg のジャガイモデンプン、0.2 kg のタルクおよび 0.1 kg のステアリン酸マグネシウムの混合物を、各錠剤が 10 mg 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

2 kg 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 20 mg 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

1 kg の式 I で表される活性成分を 60 l 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、10 mg 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	(2006.01)	C 0 7 D 417/10	
A 6 1 K 31/54	(2006.01)	A 6 1 K 31/54	
C 0 7 D 403/10	(2006.01)	C 0 7 D 403/10	
A 6 1 K 31/551	(2006.01)	A 6 1 K 31/551	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	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、ケーニヒスベルガー 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 5 7 - 1 2 3 1 7 0 (J P , A)
 米国特許出願公開第 2 0 1 2 / 0 1 5 7 3 0 6 (U S , A 1)
 特表 2 0 0 1 - 5 1 1 7 7 6 (J P , A)
 国際公開第 2 0 0 4 / 0 1 4 8 7 3 (W O , A 1)
 特表平 0 9 - 5 1 0 7 0 4 (J P , A)
 特表 2 0 1 2 - 5 2 0 8 6 7 (J P , A)
 LAYEVA, A. A. , SYNTHESIS OF 5- AND 5 FLUOROQUINAZOLIN-4(1H)-ONES , RUSSIAN CHEMICAL BUL
 LETIN , 2 0 0 7 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 , 2 0 0 1 年 , Vol. 44, No. 23 , pp. 3786-3794
 XU, W. et al. , COPPER-CATALYZED DOMINO SYNTHESIS 以下省略 , ORGANIC LETTERS , 米国 , 2 0
 1 1 年 , Vol. 13, No. 6 , pp. 1274-1277

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 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)