(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第5492183号
(P5492183)
(45)発行日　平成26年5月14日(2014.5.14)　(24)登録日　平成26年3月7日(2014.3.7)

(51)Int.Cl.　F I
C07D 221/12 (2006.01)　C07D 221/12　CSP
C07D 401/06 (2006.01)　C07D 401/06
A61K 31/473 (2006.01)　A61K 31/473
A61K 31/506 (2006.01)　A61K 31/506
A61P 9/10 (2006.01)　A61P 9/10

請求項の数 18　(全 64 頁)　最終頁に続く

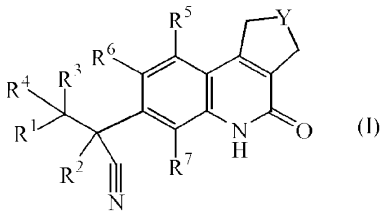
(21)出願番号　特願2011-501234 (P2011-501234)
(86)(22)出願日　平成21年3月26日 (2009.3.26)
(65)公表番号　特表2011-515450 (P2011-515450A)
(43)公表日　平成23年5月19日 (2011.5.19)
(86)国際出願番号　PCT/EP2009/053598
(87)国際公開番号　WO2009/118382
(87)国際公開日　平成21年10月1日 (2009.10.1)
審査請求日　平成24年2月16日 (2012.2.16)
(31)優先権主張番号　08153432.3
(32)優先日　平成20年3月27日 (2008.3.27)
(33)優先権主張国　欧州特許庁 (EP)

(73)特許権者　390033008
ジヤンセン・フアーマシユーチカ・ナームローゼ・フエンノートシヤツプ
ＪＡＮＳＳＥＮ　ＰＨＡＲＭＡＣＥＵＴＩＣＡ　ＮＡＡＭＬＯＺＥ　ＶＥＮＮＯＯＴＳＣＨＡＰ
ベルギー・ビー－２３４０－ビールセ・トウルンホウトセベーク３０
(74)代理人　110000741
特許業務法人小田島特許事務所
(72)発明者　アンジボ，パトリク・ルネ
フランス・エフ－２７１０６バルドリユエイユセデツクス・ビーピー６１５・カンピユドメグルモン・ジヤンセン－シラグ内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＰＡＲＰおよびチューブリン重合阻害剤としてのテトラヒドロフェナントリジノンおよびテトラヒドロシクロペンタキノリノン

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）：
【化１】



(I)

［式中、
ＹはＣＨ$_2$またはＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$であり；
Ｒ^{1}はアリールまたはＨｅｔであり；
ここでアリールはフェニルまたはナフタレニルであり；
ここでＨｅｔはチエニル、ピロリル、ピロリニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、フラニル、ピペリジニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピペラジニル、ピラジニル、トリアジニル、インドリジニル、アザインドリジニル、インドリル、インドリニル、ベンゾチエニル、インダゾリル、ベンゾキ

サゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、クロマニル、プリニル、キノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサゾリニル、ナフチリジニルまたはプテリジニルであり；

アリールまたはＨｅｔ上の２個の炭素原子は

－Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ－　（ａ－１）、

－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_2$－Ｏ－　（ａ－２）、

－Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－　（ａ－３）、

－Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＮＲ^8－　（ａ－４）、

－Ｏ－ＣＲ$^8{}_2$－Ｏ－　（ａ－５）、

－Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－　（ａ－６）、

－ＣＨ$_2$－Ｎ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－　（ａ－７）、

－（ＣＨ$_2$）$_3$－　（ａ－８）、または

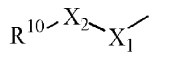
－（ＣＨ$_2$）$_4$－　（ａ－９）；

から選択される二価の基で架橋されることができ（すなわち、二もしくは三環系部分を形成する）；

各アリール、Ｈｅｔ、架橋化アリールもしくは架橋化Ｈｅｔは、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシカルボニル、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキルアミノ、メチルエチルアミノ、アミノＣ$_{3-6}$シクロアルキル、ハロＣ$_{1-6}$アルキル、トリハロＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルカルボニル、Ｃ$_{1-6}$アルキルオキシカルボニル、Ｃ$_{2-6}$アルケニルカルボニル、オキシム、Ｃ$_{1-6}$アルキルオキシム、アミドキシム、－Ｃ≡Ｃ－ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_3$、－Ｃ≡Ｃ－ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ≡Ｃ－Ｓｉ（ＣＨ$_3$）$_3$、ヒドロキシＣ$_{1-6}$アルキル、ヒドロキシＣ$_{2-6}$アルケニル、ヒドロキシＣ$_{2-6}$アルキニル、シアノＣ$_{1-6}$アルキル、シアノＣ$_{2-6}$アルケニル、アミノカルボニルＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルスルホニルＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルスルホニルＣ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{1-6}$アルキルスルホニルＣ$_{2-6}$アルキニル、－ＰＯ（ＯＣ$_{1-6}$アルキル）$_2$、－Ｂ（ＯＨ）$_2$、－Ｓ－ＣＨ$_3$、ＳＦ$_5$、Ｃ$_{1-6}$アルキルスルホニル、－ＮＲ^{8}Ｒ^9、－Ｃ$_{1-6}$アルキルＮＲ^{8}Ｒ^9、－ＯＲ^8、－Ｃ$_{1-6}$アルキルＯＲ^8、－ＣＯＮＲ^{8}Ｒ^9、ピペリジニルＣ$_{1-6}$アルキル、ピペラジニルＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルピペラジニルＣ$_{1-6}$アルキル、モルホリニルＣ$_{1-6}$アルキル、ピペリジニル、ピペラジニル、Ｃ$_{1-6}$アルキルピペラジニル、モルホリニル、フェニル、チエニル、ピラゾリル、ピロリル、ピロリジニル、ピリジニル、ピリミジニル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、イミダゾリルＣ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{1-6}$アルキルイミダゾリルＣ$_{2-6}$アルキニル、シアノピリジニル、フェニルＣ$_{1-6}$アルキル、フェニルＣ$_{2-6}$アルケニル、モルホリニルＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルオキシフェニル、トリハロＣ$_{1-6}$アルキルフェニル、メチルピラゾリル、ハロピリミジニルまたはジメチルアミノピロリジニルからそれぞれ独立して選択される１、２、３、４もしくは５個の置換基により置換されることができ；あるいは

Ｒ^{1}は式

【化２】



(b-1)

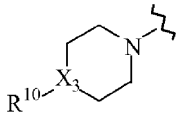
式中、Ｘ$_1$はＣＨ$_2$、ＮＨまたはＮ－ＣＨ$_3$であり；

式中、Ｘ$_2$はＣＨ$_2$、Ｃ＝Ｏ、Ｏ、ＮＨまたはＮ－ＣＨ$_3$であり；

式中、Ｒ^{10}はフェニル、ピリジニル、ピリダジニルまたはピリミジニルであり、ここで各フェニル、ピリジニル、ピリダジニルまたはピリミジニルは、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、アミノ、ポリハロＣ$_{1-6}$アルキルまたはＣ$_{1-6}$アルキルオキシからそれぞれ独立して選択される１もしくは２個の置換基により置換されることができる、の基であるか；　あるいは

Ｒ^{1}は式

【化３】



(b-2)

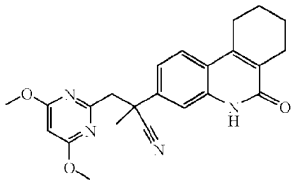
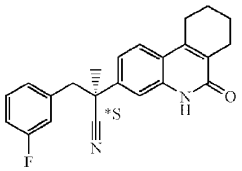
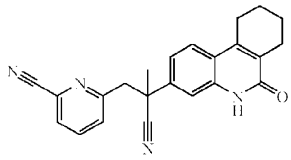
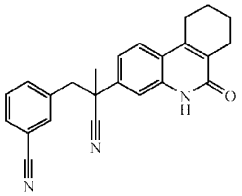
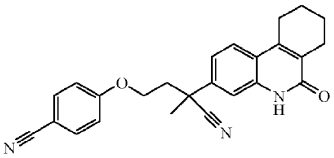
式中、X_3はＣＨまたはＮである、
の基であり；
R^2はメチル、エチル、プロピルまたはC_{3-6}シクロアルキルであり；
各R^3およびR^4は、水素、メチル、エチル、プロピル、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、メチルオキシから独立して選択され；あるいはR^3およびR^4はそれらに結合している炭素原子と共にシクロプロピル環または式Ｃ（＝Ｏ）の基を形成し；
各R^5およびR^6は水素、ハロ、C_{1-6}アルキルオキシ、シアノ、C_{1-6}アルキル、－ＯＣH_2ＣH_2ＮR^8R^9、－ＣH_2ＯＣH_2ＣH_2ＮR^8R^9、－ＯＣH_2ＣH_2ＣH_2ＮR^8R^9から独立して選択され；
R^7は水素、メチルまたはフルオロであり；
各R^8およびR^9は、水素、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、カルボニル、C_{1-6}アルキルスルホニルC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルオキシC_{1-6}アルキル、ヒドロキシC_{1-6}アルキル、ジヒドロキシC_{1-6}アルキル、シアノC_{1-6}アルキル、トリハロC_{1-6}アルキル、フェニルC_{1-6}アルキル、（ジC_{1-6}アルキル）アミノC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルスルホニル、モルホリニルC_{1-6}アルキル、モルホリニルカルボニル、ピペラジニルC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルピペラジニルC_{1-6}アルキル、ピペリジニルC_{1-6}アルキル、チオモルホリニルC_{1-6}アルキル、C_{3-6}シクロアルキルメチル、ピリジニル、ピリミジニル、フェニル、ハロフェニル、オキサニルC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルスルホニルC_{1-6}アルキルまたはC_{1-6}アルキルカルボニルアミノC_{1-6}アルキルから独立して選択される］の化合物であって、その立体化学的異性体形を含む化合物、それらの製薬学的に許容され得る付加塩、またはそれらの溶媒和物。

【請求項２】
式中、ＹがＣH_2－ＣH_2であり；アリールがフェニルであり；Ｈｅｔがピリジニル、ピリミジニル、ベンズイミダゾリルまたはインダゾリルであり；各アリールまたはＨｅｔが、ハロ、シアノ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルオキシカルボニル、－C_{1-6}アルキルＮR^8R^9または－ＯR^8からそれぞれ独立して選択される１もしくは２個の置換基により置換されることができ；X_1がＣH_2またはＮ－ＣH_3であり；X_2がＣH_2、Ｃ＝ＯまたはＯであり；R^{10}がシアノにより置換されることができるフェニルであり；R^2がメチルであり；R^3およびR^4が水素であり；R^5およびR^6が水素であり；R^7が水素であり；各R^8およびR^9が水素、ハロ、C_{1-6}アルキルまたはトリハロC_{1-6}アルキルから独立して選択される請求項１に記載の化合物。

【請求項３】
式中、ＹがＣH_2－ＣH_2であり；R^1がフェニル、ピリジニルまたはピリミジニルであり；各フェニル、ピリジニルまたはピリミジニルは、ハロ、シアノまたはC_{1-6}アルキルオキシからそれぞれ独立して選択される１もしくは２個の置換基により置換されることができ；X_1がＣH_2であり；X_2がＯであり；R^{10}がシアノにより置換されたフェニルであり；R^2がメチルであり；R^3およびR^4が水素であり；R^5およびR^6が水素であり；R^7が水素である請求項１または２のいずれかに記載の化合物。

【請求項４】
化合物が以下の化合物：

【表１】

	
	（エナンチオマー Ｂ）
	
	

それらの製薬学的に許容され得る付加塩またはそれらの溶媒和物から選択される請求項１ないし３のいずれかに記載の化合物。

【請求項５】

医薬として使用するための請求項１ないし４のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項６】

製薬学的に許容され得る担体および有効成分として治療に有効な量の請求項１ないし４のいずれか１項に記載の化合物を含んでなる製薬学的組成物。

【請求項７】

製薬学的に許容され得る担体および請求項１ないし４のいずれか１項に記載の化合物が完全に混合される請求項６に記載の製薬学的組成物の調製法。

【請求項８】

ＰＡＲＰまたはチューブリン重合が媒介する障害を処置する医薬を製造するための請求項１ないし４のいずれか１項に記載の化合物の使用。

【請求項９】

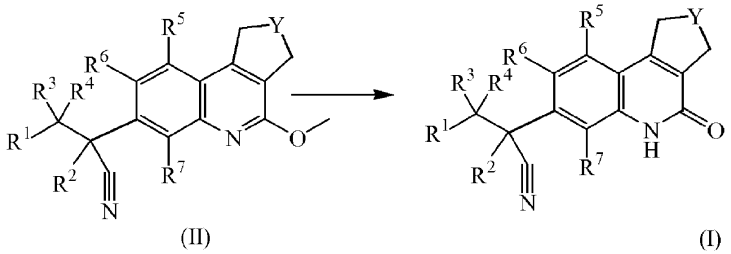
請求項１ないし４のいずれか１項に記載の化合物と別の抗癌剤との組み合わせ物。

【請求項１０】

請求項１に記載の化合物の調製法であって：

ａ）式（ＩＩ）の中間体を適切な試薬と反応に不活性な溶媒中で反応させて、式（Ｉ）

【化４】



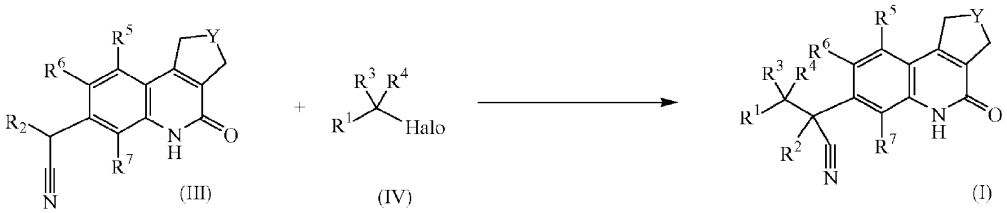
(II) (I)

［定義は請求項１に定義する通りである］

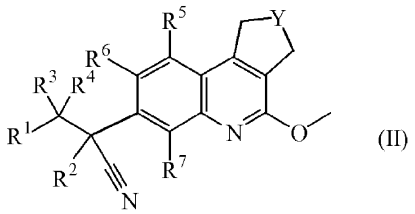
の化合物を形成し；

ｂ）過剰な塩基を、適切な溶媒中で式（ＩＶ）の中間体（式中、Ｈａｌｏはクロロまたは

ブロモである）の存在下で式（ＩＩＩ）の中間体に加えるか、
【化５】



［定義は請求項１に定義する通りである］
あるいは所望により式（Ｉ）の化合物を技術的に知られている変換に従い互いに転換し、そしてさらに所望により式（Ｉ）の化合物を酸での処理により製薬学的に許容され得る酸付加塩に、または塩基での処理により製薬学的に許容され得る塩基付加塩に転換し、あるいは逆に酸付加塩をアルカリでの処理により遊離塩基に転換するか、または塩基付加塩を酸での処理により遊離酸に転換し；そして所望によりそれらの立体化学的異性体形を調製することを特徴とする上記調製法。
【請求項１１】
式（ＩＩ）：
【化６】



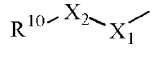
［式中、
ＹはＣＨ$_2$またはＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$であり；
Ｒ^{1}はアリールまたはＨｅｔであり；
ここでアリールはフェニルまたはナフタレニルであり；
ここでＨｅｔはチエニル、ピロリル、ピロリニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、フラニル、ピペリジニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピペラジニル、ピラジニル、トリアジニル、インドリジニル、アザインドリジニル、インドリル、インドリニル、ベンゾチエニル、インダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、クロマニル、プリニル、キノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサゾリニル、ナフチリジニルまたはプテリジニルであり；
アリールまたはＨｅｔ上の２個の炭素原子は
－Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ－　（ａ－１）、
－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_2$－Ｏ－　（ａ－２）、
－Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－　（ａ－３）、
－Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＮＲ^8－　（ａ－４）、
－Ｏ－ＣＲ$^8{}_2$－Ｏ－　（ａ－５）、
－Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－　（ａ－６）、
－ＣＨ$_2$－Ｎ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－　（ａ－７）、
－（ＣＨ$_2$）$_3$－　（ａ－８）、または
－（ＣＨ$_2$）$_4$－　（ａ－９）；
から選択される二価の基で架橋されることができ（すなわち、二もしくは三環系部分を形

成する）；

各アリール、Ｈｅｔ、架橋化アリールもしくは架橋化Ｈｅｔは、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシカルボニル、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-6}シクロアルキル、C_{3-6}シクロアルキルアミノ、メチルエチルアミノ、アミノC_{3-6}シクロアルキル、ハロC_{1-6}アルキル、トリハロC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルカルボニル、C_{1-6}アルキルオキシカルボニル、C_{2-6}アルケニルカルボニル、オキシム、C_{1-6}アルキルオキシム、アミドキシム、－Ｃ≡Ｃ－CH_2Ｏ－CH_3、－Ｃ≡Ｃ－CH_2Ｎ（CH_3）$_2$、－Ｃ≡Ｃ－Ｓｉ（CH_3）$_3$、ヒドロキシC_{1-6}アルキル、ヒドロキシC_{2-6}アルケニル、ヒドロキシC_{2-6}アルキニル、シアノC_{1-6}アルキル、シアノC_{2-6}アルケニル、アミノカルボニルC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルスルホニルC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルスルホニルC_{2-6}アルケニル、C_{1-6}アルキルスルホニルC_{2-6}アルキニル、－ＰＯ（ＯC_{1-6}アルキル）$_2$、－Ｂ（ＯＨ）$_2$、－Ｓ－CH_3、SF_5、C_{1-6}アルキルスルホニル、－ＮR^8R^9、－C_{1-6}アルキルＮR^8R^9、－ＯR^8、－C_{1-6}アルキルＯR^8、－ＣＯＮR^8R^9、ピペリジニルC_{1-6}アルキル、ピペラジニルC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルピペラジニルC_{1-6}アルキル、モルホリニルC_{1-6}アルキル、ピペリジニル、ピペラジニル、C_{1-6}アルキルピペラジニル、モルホリニル、フェニル、チエニル、ピラゾリル、ピロリル、ピロリジニル、ピリジニル、ピリミジニル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、イミダゾリルC_{2-6}アルキニル、C_{1-6}アルキルイミダゾリルC_{2-6}アルキニル、シアノピリジニル、フェニルC_{1-6}アルキル、フェニルC_{2-6}アルケニル、モルホリニルC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルオキシフェニル、トリハロC_{1-6}アルキルフェニル、メチルピラゾリル、ハロピリミジニルまたはジメチルアミノピロリジニルからそれぞれ独立して選択される１、２、３、４もしくは５個の置換基により置換されることができ；あるいは

R^1は式

【化７】



(b-1)

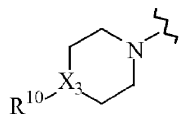
式中、X_1はＣH_2、ＮＨまたはＮ－ＣH_3であり；

式中、X_2はＣH_2、Ｃ＝Ｏ、Ｏ、ＮＨまたはＮ－ＣH_3であり；

式中、R^{10}はフェニル、ピリジニル、ピリダジニルまたはピリミジニルであり、ここで各フェニル、ピリジニル、ピリダジニルまたはピリミジニルは、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、C_{1-6}アルキル、アミノ、ポリハロC_{1-6}アルキルまたはC_{1-6}アルキルオキシからそれぞれ独立して選択される１もしくは２個の置換基により置換されることができる、の基であるか；　あるいは

R^1は式

【化８】



(b-2)

式中、X_3はＣＨまたはＮである、

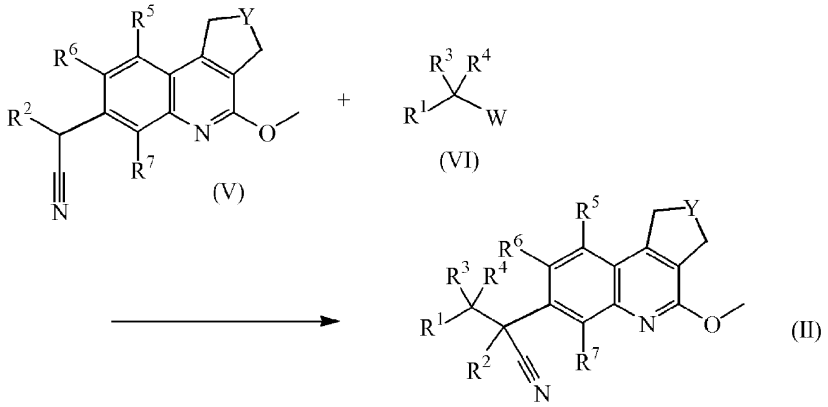
の基であり；

R^2はメチル、エチル、プロピルまたはC_{3-6}シクロアルキルであり；

各R^3およびR^4は、水素、メチル、エチル、プロピル、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、メチルオキシから独立して選択され；あるいはR^3およびR^4はそれらに結合している炭素原子と共にシクロプロピル環または式Ｃ（＝Ｏ）の基を形成し；

各R^5およびR^6は水素、ハロ、C_{1-6}アルキルオキシ、シアノ、C_{1-6}アルキル、－Ｏ$CH_2CH_2NR^8R^9$、－$CH_2OCH_2CH_2NR^8R^9$、－Ｏ$CH_2CH_2CH_2NR^8R^9$から独

立して選択され；
R^7は水素、メチルまたはフルオロであり；
各R^8およびR^9は、水素、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、カルボニル、C_{1-6}アルキルスルホニルC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルオキシC_{1-6}アルキル、ヒドロキシC_{1-6}アルキル、ジヒドロキシC_{1-6}アルキル、シアノC_{1-6}アルキル、トリハロC_{1-6}アルキル、フェニルC_{1-6}アルキル、（ジC_{1-6}アルキル）アミノC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルスルホニル、モルホリニルC_{1-6}アルキル、モルホリニルカルボニル、ピペラジニルC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルピペラジニルC_{1-6}アルキル、ピペリジニルC_{1-6}アルキル、チオモルホリニルC_{1-6}アルキル、C_{3-6}シクロアルキルメチル、ピリジニル、ピリミジニル、フェニル、ハロフェニル、オキサニルC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルスルホニルC_{1-6}アルキルまたはC_{1-6}アルキルカルボニルアミノC_{1-6}アルキルから独立して選択される］
の化合物であって、その立体化学的異性体形を含む化合物、それらの製薬学的に許容され得る付加塩、またはそれらの溶媒和物。
【請求項１２】
２－メチル－２－プロパノール、カリウム塩を、式（Ｖ）の中間体に式（ＶＩ）の中間体（式中、Wは脱離基である）の存在下で適切な溶媒中にて加える、
【化９】



［定義は請求項１に定義する通りである］
ことを特徴とする請求項１１に記載の化合物の調製法。
【請求項１３】
癌を処置するための医薬としての使用のための請求項１－４のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１４】
肺癌を処置するための医薬としての使用のための請求項１３に記載の化合物。
【請求項１５】
乳癌を処置するための医薬としての使用のための請求項１３に記載の化合物。
【請求項１６】
癌を処置するための医薬を製造するための請求項１－４のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１７】
肺癌を処置するための医薬を製造するための請求項１６に記載の化合物。
【請求項１８】
乳癌を処置するための医薬を製造するための請求項１６に記載の化合物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】

発明の分野

本発明はＰＡＲＰおよびチューブリン重合の阻害剤に関し、そして化合物および開示される化合物を含有する組成物を提供する。さらに、本発明は、例えば薬剤としての開示されるＰＡＲＰおよびチューブリン重合阻害剤の使用方法を提供する。

【背景技術】

【０００２】

発明の背景

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。この増加するファミリーの酵素は、例えば、ＰＡＲＰ－１、ＰＡＲＰ－２、ＰＡＲＰ－３およびＶａｕｌｔ－ＰＡＲＰのようなＰＡＲＰ；ならびに例えば、ＴＡＮＫ－１およびＴＡＮＫ－２のようなタンキラーゼ（Ｔａｎｋｙｒａｓｅ：ＴＡＮＫ）からなる。またＰＡＲＰは、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）シンテターゼ）とも呼ばれる。

【０００３】

タンキラーゼ（ＴＡＮＫ）はヒトのテロメア複合体の構成分として同定された。また、それらは紡錘体の調節および小胞輸送（ｔｒａｆｆｉｃｋｉｎｇ）に役割を有することも提案されており、そして種々の他の細胞プロセスに関与するタンパク質のための足場（ｓｃａｆｆｏｌｄｓ）として働く可能性がある。染色体の維持と安定性のために必須であるテロメアは、特殊な逆転写酵素であるテロメラーゼによって維持される。ＴＡＮＫは、シグナル伝達と細胞骨格タンパク質の両方のいくつかの特徴をもつ（ＡＤＰ－リボース）転移酵素である。それらは、基質タンパク質のポリ－ＡＤＰリボシル化を触媒するＰＡＲＰドメイン、ある種のシグナル伝達分子と共有されるステライル（ｓｔｅｒｉｌｅ）のアルファモチーフ、および細胞骨格タンパク質アンキリン（ａｎｋｙｒｉｎ）にも存在する１６～２４個のアンキリンリピート（ｒｅｐｅａｔ）を含有するＡＮＫドメインを含有する。ＡＮＫドメインはテロメアタンパク質、テロメアリピート結合因子－１（ＴＲＦ－１）を含む種々のタンパク質と相互作用する。したがってこれらのタンパク質は、ＴＲＦ１相互作用性アンキリン関連ＡＤＰ－リボースポリメラーゼ（ＴＡＮＫ）と命名された。

【０００４】

ＴＡＮＫの１つの機能は、ＴＲＦ－１のＡＤＰリボシル化である。ヒトのテロメア機能は、２つのテロメア特異的ＤＮＡ結合タンパク質、ＴＲＦ－１およびＴＲＦ－２を含むテロメア会合タンパク質の複合体により調節される。ＴＲＦ－２は染色体末端を保護し、そしてＴＲＦ－１はテロメアの長さを調節する。ＡＤＰリボシル化は、テロメアＤＮＡに結合するＴＲＦ－１の能力を阻害する。ＴＲＦ－１のこのポリ－ＡＤＰリボシル化は、テロメアからＴＲＦ－１を遊離し、これによりテロメア複合体を開き、そしてテロメラーゼへの接近を可能にする。したがってＴＡＮＫはテロメアの長さのポジティブレギュレーターとして機能して、テロメラーゼによるテロメアの伸長を可能にする。

【０００５】

ＴＡＮＫの他の役割は、それらが相互作用するタンパク質であるインスリン応答性アミノペプチダーゼ、Ｍｃ１１タンパク質（これはＢｃｌ－２ファミリーのメンバーである）、エプスタイン－バー核抗原－１、核および分裂装置タンパク質および細胞質および異質染色質因子ＴＡＢ１８２との同一性、およびその様々な細胞下での局在性（核孔、ゴルジ装置および分裂中心体）により示唆されている。

【０００６】

タンキラーゼ－２（ＴＡＮＫ－２）は、ＴＡＮＫ１に見いだされるＮ－末端ＨＰＳドメイン（Ｈｉｓ、ＰｒｏおよびＳｅｒ残基のホモポリマー性反復配列からなる）を欠く点でタンキラーゼ１（ＴＡＮＫ－１）とは異なる。しかし両タンパク質が類似の細胞下での局在性を有し、互いに会合し、そして多くの同じタンパク質に結合すると仮定すれば、タンキラーゼ－２は恐らくタンキラーゼ－１と幾つか重複する機能を有するだろう。

【０００７】

ＰＡＲＰ－１は、３種のドメイン：２個の亜鉛フィンガーを含有するＮ末端ＤＮＡ結合

ドメイン、自己修飾（ａｕｔｏｍｏｄｉｆｉｃａｔｉｏｎ）ドメインおよびＣ末端触媒ドメインからなる１１６ｋＤａの主要な核タンパク質である。この酵素は、ポリ（ＡＤＰ－リボース）、２００以上のＡＤＰ－リボース単位からなることができる分枝ポリマーを合成する。ポリ（ＡＤＰ－リボース）のタンパク質アクセプターは、直接的または間接的にＤＮＡの完全性を維持することに関与している。それらには、ヒストン、ＨＭＧタンパク質、トポイソメラーゼ、ＤＮＡおよびＲＮＡポリメラーゼ、ＤＮＡリガーゼ、Ca^{2+}およびMg^{2+}依存エンドヌクレアーゼおよび一本鎖切断修復（ｓｉｎｇｌｅ－ｓｔｒａｎｄ ｂｒｅａｋ－ｒｅｐａｉｒ）および塩基除去修復（ｂａｓｅ－ｅｘｃｉｓｉｏｎ ｒｅｐａｉｒ）因子を含む。ＰＡＲＰタンパク質は、多数の組織、最も注目されるのは免疫系、心臓、脳および生殖系細胞で高レベルで発現される。正常な生理学的条件下では、最小のＰＡＲＰ活性が存在する。しかしＤＮＡの傷害は５００倍までＰＡＲＰの即時活性化を引き起こす。生じるポリ（ＡＤＰ－リボース）生産は３つの結果を招く：第１にＤＮＡ傷害が誘導するヒストンＨ１およびＨ２ＢのＮ－およびＣ－末端尾のポリ（ＡＤＰ－リボシル）化、またはこれらタンパク質と遊離もしくはＰＡＲＰ－１結合ポリ（ＡＤＰ－リボース）との選択的相互作用が、３０ｎｍのクロマチンファイバーの弛緩に貢献し、そして切断への接近が増す；第２に、これがＤＮＡ傷害の発生および程度のシグナルを出すので、細胞は損傷の程度に従って適応応答を確立することができる（ＤＮＡ修復または細胞の自殺）；第３にこの生産が一本鎖切断修復および塩基除去修復因子の迅速な集合を媒介する。

【０００８】

一本鎖切断（ＳＳＢ）はすべての細胞で自然に起こる。ＰＡＲＰ－１活性の不存在下では、これらＳＳＢは複製中に複製フォークの破壊を導く可能性がある二本鎖切断（ＤＳＢ）に転換されるかもしれない。ＤＳＢはそれらのエピジェネティックマーク（ｅｐｉｇｅｎｅｔｉｃ ｍａｒｋ）であるコアヒストンバリアントＨ２ＡＸ（γＨ２ＡＸ）のリン酸化により同定される。ＤＳＢでγＨ２ＡＸ－依存的様式で起こるクロマチンの大変迅速な局所的脱凝縮は、ＰＡＲＰ－１により局所的に媒介されるポリ（ＡＤＰ－リボース）生産に寄与することができる。

【０００９】

ステロイドまたは熱ショックのような発育的または環境的合図が、ＰＡＲＰ－１の活性化およびクロマチンからヒストンのポリ（ＡＤＰ－リボース）依存的剥奪を誘導し、これによりクロマチン構造の解放が許され、これはＤＮＡ切断の不存在下での転写活性化を可能とすることができる。

【００１０】

広範なＰＡＲＰ活性化は、大きなＤＮＡ傷害を蒙っている細胞におけるNAD^{+}の深刻な枯渇をもたらす。ポリ（ＡＤＰ－リボース）の短い半減期は、急速なターンオーバー速度をもたらす。一旦ポリ（ＡＤＰ－リボース）が形成されると、それは、ホスホジエステラーゼおよび（ＡＤＰ－リボース）タンパク質リアーゼと一緒に、構成的に活性なポリ（ＡＤＰ－リボース）グリコヒドロラーゼ（ＰＡＲＧ）によって急速に分解される。ＰＡＲＰおよびＰＡＲＧは、大量のNAD^{+}をＡＤＰ－リボースに変換するサイクルを形成する。１時間以内に、ＰＡＲＰの過剰刺激は正常レベルの２０％未満までNAD^{+}およびＡＴＰの低下を引き起こす恐れがある。そのようなシナリオは、酸素の喪失が細胞のエネルギー生産を既に劇的に危うくしている虚血においては特に有害である。再灌流中、続いて起こる遊離ラジカルの産生は、組織傷害の主要な原因であると考えられる。虚血と再灌流の間の多くの器官において典型的に存在するＡＴＰ低下の一部は、ポリ（ＡＤＰ－リボース）ターンオーバーによるNAD^{+}枯渇に結び付けられるであろう。このようにＰＡＲＰまたはＰＡＲＧ阻害は、細胞のエネルギーレベルを保持し、それによって発作後の虚血組織の生存を強化することが期待される。

【００１１】

上に示したように、数種のＰＡＲＰの細胞での局在性により、細胞分割の調節におけるポリ（ＡＤＰ－リボシル）化の生理学的役割も示唆される。

【００１２】
ＴＡＮＫ－１は有糸分裂紡錘体会合ポリ（ＡＤＰ－リボース）の重合に必要と思われる。ＴＡＮＫ－１のポリ（ＡＤＰ－リボシル）化活性は紡錘体の双極性の正確な形成および維持に重要であるにちがいない。さらにＴＡＮＫ－１のＰＡＲＰ活性は、分裂後期前の正常なテロメア分離に必要であることが示された。タンキラーゼのＰＡＲＰ活性を妨害することにより異所性の有糸分裂を生じ、これは恐らく紡錘体チェックポイント活性化による一時的な細胞周期の静止、続いて細胞死を発生させる。したがってタンキラーゼの阻害は、増殖している腫瘍細胞に細胞傷害性効果を有することが期待される。
【００１３】
ＰＡＲＰ－１およびＰＡＲＰ－２は中心体に局在し、ここでそれらは動原体タンパク質と相互作用する。マウスのＰａｒｐ－２遺伝子の除去により、動原体欠損と関連する重大なＤＮＡ－傷害が誘導する染色体不分離（ｍｉｓ－ｓｅｇｒｅｇａｔｉｏｎ）を引き起こし、これはＰＡＲＰ－２が挟動原体ヘテロクロマチンの完全性に重要な保護的機能を有することを示している。さらにＰＡＲＰ－１は中心体と会合し、ＤＮＡ－傷害の監視ネットワークを有糸分裂の忠実性のチェックポイントと結び付けている。
【００１４】
ＤＮＡ鎖の切断部の修復におけるＰＡＲＰの中心的役割は、特に、電離放射線によって直接的に、あるいはメチル化剤、トポイソメラーゼＩ阻害剤、およびシスプラチンおよびブレオマイシンのような他の化学療法剤によって誘導されるＤＮＡ損傷の酵素的修復後に間接的に生じる場合には、十分に確立されている。「ノックアウト」マウス、トランス－ドミナント（ｔｒａｎｓ－ｄｏｍｉｎａｎｔ）インヒビッションモデル（ＤＮＡ結合性ドメインの過発現）、アンチセンスおよび低分子量阻害剤を用いる種々の研究は、ＤＮＡ傷害の誘導後の修復および細胞生存におけるＰＡＲＰの役割を証明した。ＰＡＲＰ酵素活性の阻害は、ＤＮＡ傷害処理に対する腫瘍細胞の感受性の増強をもたらすであろう。
【００１５】
ＰＡＲＰ阻害剤は、多分、ＤＮＡ鎖切断の再連結を防ぐそれらの能力によって、そしていくつかのＤＮＡ傷害シグナル伝達経路に影響を与えることによって、（低酸素の（ｈｙｐｏｘｉｃ））腫瘍細胞を放射線増感する（ｒａｄｉｏｓｅｎｓｉｔｉｚｉｎｇ）のに効果的であり、そして放射線療法後にＤＮＡの潜在的に致死的および致死以下の損傷から腫瘍細胞の回復を防ぐのに効果的であると報告された。
【００１６】
特許文献１は腫瘍細胞に及ぼす電離放射線線または化学治療薬の致死的効果を増強するために使用される数種のイソキノリン類について検討している。非特許文献１（「６－（５－フェナントリジノン）、ポリ（ＡＤＰ－リボース）ポリメラーゼ阻害剤の培養腫瘍細胞に及ぼす効果」）は、ＰＡＲＰ活性の阻害、腫瘍細胞増殖の低下、および腫瘍細胞がアルキル化剤で同時処理された時の顕著な相乗効果について検討している。
【００１７】
当該技術分野に関する総説は、非特許文献２、３および４により公開された。
【００１８】
ＰＡＲＰ－１の損失は、相同的組換え自体のプロセスを直接調節することはない相同的組換えにより修復されるＤＮＡ損傷の形成を増加する。家族性の乳癌は通常、ＢＲＣＡ１またはＢＲＣＡ２の対立遺伝子のうちの１つの遺伝的欠失と関連している。ＢＲＣＡ１およびＢＲＣＡ２は相同的組換えに重要である。残る機能的ＢＲＣＡ１またはＢＲＣＡ２の対立遺伝子が幾つかの細胞で失なわれる可能性があり、これにより腫瘍形成に貢献する。このように生じる腫瘍はＢＲＣＡ１またはＢＲＣＡ２欠失（例えばＢＲＣＡ２$^{-/-}$）であり、これに対して体細胞は機能的ＢＲＣＡタンパク質を保持している（ＢＲＣＡ２$^{+/-}$）。ＢＲＣＡ１－またはＢＲＣＡ２－欠失のバックグラウンドでのＰＡＲＰ活性の阻害は、通常、姉妹染色分体交換により修復されるＤＮＡ損傷の生成をもたらし、染色分体の逸脱および生存能の喪失を引き起こす。ＢＲＣＡ－欠失細胞の急性の感受性を仮定すれば、比較的低レベルのＰＡＲＰ－１阻害剤だけが治療的効果を生じるために必要とされるの

かもしれない。これは通常は必須ではないＤＮＡ修復タンパク質の阻害剤が腫瘍を処置するために単独の作用物質として使用できる別の例である。

【００１９】

非特許文献５の総説によれば、最近の研究ではＰＡＲＰ阻害剤は、様々なレベルでＤＮＡの修復を妨害するので、主に癌の細胞死を強化することが示された。さらに最近の研究では、ＰＡＲＰ阻害剤は増殖因子の発現を阻害するか、または増殖因子が誘導する細胞の増殖応答を阻害するいずれかにより脈管形成を阻害することも示された。これらの知見はインビボでＰＡＲＰ阻害剤の抗癌効果の様式に関連付けられるかもしれない。

【００２０】

また非特許文献６は、ＰＡＲＰ阻害剤がＶＥＧＦまたは胎盤成長因子が誘導する移動を排除し、そして細胞に基づく系で細管状ネットワークの形成を妨げ、そしてインビボでの脈管形成を損なうことを示す。またこの研究は、ＰＡＲＰ－１ノックアウトマウスで増殖因子が誘導する脈管形成が欠失していることも示す。この研究の結果、抗脈管形成のためにＰＡＲＰを標的とする証拠が提供され、癌の処置において新たな治療的関連性がＰＡＲＰ阻害剤の使用に加えられた。

【００２１】

本発明のＰＡＲＰ阻害剤はチューブリン重合の途絶と結び付けられる抗癌活性も示す。

【００２２】

チューブリンは、αおよびβチューブリンと呼ばれる２つの関連タンパク質のヘテロ二量体からなる。チューブリンは、重合して微小管と呼ばれる構造物を形成する。微小管は高度に動的な細胞骨格要素であり、そして有糸分裂、細胞の運動性、細胞の形状、細胞内オルガネラ輸送および細胞－細胞相互作用を含む、真核生物細胞における多くのプロセスにおいて決定的役割を演じる。

【００２３】

適切な細胞分裂が起きるためには、微小管が重合および解重合できることが必須である。有糸分裂紡錘体における微小管は、非分裂細胞におけるそれよりも動的であり、したがって、微小管動力学に影響する作用物によって標的とすることができる。微小管の重合／解重合を改変することにより、これらの作用物は、有糸分裂紡錘体の形成に影響を与え、細胞周期のＧ２／Ｍ期における分裂細胞を休止し、そして最後には、アポトーシス細胞死をもたらす。新生物細胞は高い増殖速度を有するので、それらは、これらの抗有糸分裂作用物によって標的とすることができる。

【００２４】

チューブリン結合性薬物の３つの主な種類、すなわちコルヒチン類似体、Ｖｉｎｃａ（ツルニチニチソウ）アルカロイドおよびタキサン類が同定されており、これらの各々は、β－チューブリン分子上の特異的結合部位を保持する。パクリタキセル（Ｐａｃｌｉｔａｘｅｌ）および関連タキサン類は、微小管の安定化、すなわちそれらが再構築できないように究極的に微小管構造の凍結をもたらすプロセスに作用する薬物の種類を表す。有糸分裂におけるその後の休止は、細胞死を惹起するアポトーシスメカニズムを誘導する。第２の化合物類、コルヒチン類似体ならびにその他の数種の化合物は、コルヒチンと同じβ－チューブリン上の部位に結合し、そして重合と微小管形成を破壊する。第３の化合物類、ビンブラスチンおよび他の数種のビンカ（ｖｉｎｃａ）関連薬物は、Ｖｉｎｃａ部位に結合し、微小管形成を阻害し、そして微小管を不安定化させる。

【００２５】

また、チューブリンは、癌性腫瘍のような血管の異常形成（新生血管形成）に依存するか、またはそれからもたらされる疾患状態を処置するための標的である。これらの場合には、血管内皮細胞の細胞骨格が微小管の解重合を通して破壊されるが、これは微小管を形成するためのチューブリンの重合を阻害することからもたらされる。微小管の長さは、解重合対重合の割合に依存する。重合の阻害による微小管の解重合は、内皮細胞の形態における変化をもたらし、これが血流の封鎖または閉鎖を引き起こす。癌性腫瘍の場合には、病的組織への血流が停止されて、腫瘍から酸素および栄養物を奪って壊死的細胞死をもた

らす。新生血管系はこれらの作用物に対してより感受性である、何故ならば、それらは、アクチンに基づく細胞骨格構造によってまた支持される正常で健全な血管内皮細胞よりも微小管細胞骨格に一層依存しているからである。チューブリンのコルヒチン結合部位を標的とする多数のチューブリン重合の阻害剤では、血管標的様相が抗増殖様相よりも低いインビボ濃度において達成することができる。このようにチューブリンのコルヒチン結合性ドメインを標的とする作用物は、潜在的に二重様式、すなわち抗有糸分裂と抗血管性の作用物となることができる。

【００２６】

現在処置できないか、または処置がうまくいかない腫瘍に対する効力、多剤耐性腫瘍に対する効力、および最少の副作用を含む有効かつ効能のある抗癌療法に対する必要性が継続して存在する。本発明は、癌を処置するためにＰＡＲＰ活性を阻害し、かつチューブリンに結合する化合物、組成物、およびそのようにする方法を提供する。本発明の化合物および組成物は、それらが、二重の作用様式（ＰＡＲＰ阻害およびチューブリン結合）を有する点において、先行技術とは異なる。さらにそれらは高いＴＡＮＫ阻害活性を有し、強化された抗癌効果を生じ、これにより特に単剤処置に有用となる。また、それらは、化合物による処置の一次効果がＤＮＡ損傷の条件下で細胞死を惹起するものである、化学療法および放射線療法の有効性を強化する点でも有用である。

【００２７】

背景となる先行技術

２００３年１２月１１日に公開された特許文献２は、細胞増殖関連障害の処置のための２－オキソ－１，３，４－トリヒドロキナゾリニル誘導体を開示する。

【００２８】

２００５年１０月２日に公開された特許文献３は、ポリ（ＡＤＰ－リボース）ポリメラーゼ阻害剤としてのフェナントリジノンを開示する。

【００２９】

２００５年６月１６日に公開された特許文献４は、ポリ（ＡＤＰ－リボース）ポリメラーゼ阻害剤としての６－アルケニルおよび６－フェニルアルキル置換２－キノリノンおよび２－キノキサリノンを開示する。

【００３０】

２００５年６月１６日に公開された特許文献５は、ポリ（ＡＤＰ－リボース）ポリメラーゼ阻害剤としての６－フェニルアルキル置換２－キノリノンおよび２－キノキサリノンを開示する。

【００３１】

２００５年６月１６日に公開された特許文献６は、ポリ（ＡＤＰ－リボース）ポリメラーゼ阻害剤としての６－置換２－キノリノンおよび２－キノキサリノンを開示する。

【００３２】

２００５年６月３０日に公開された特許文献７は、ポリ（ＡＤＰ－リボース）ポリメラーゼ阻害剤としての置換６－シクロヘキシルアルキル置換２－キノリノンおよび２－キノキサリノンを開示する。

【００３３】

２００５年１０月２日に公開された特許文献８は、ポリ（ＡＤＰ－リボース）ポリメラーゼ阻害剤としての置換ピリドンを開示する。

【００３４】

２００５年１２月１５日に公開された特許文献９は、癌および脈管形成の二重低分子阻害剤を開示する。

【００３５】

２００６年１月１２日に公開された特許文献１０は、ポリ（ＡＤＰ－リボース）ポリメラーゼ阻害剤としてのキナゾリノン誘導体を開示する。

【００３６】

２００６年１月１２日に公開された特許文献１１は、ポリ（ＡＤＰ－リボース）ポリメ

ラーゼ阻害剤としてのフタラジン誘導体を開示する。
【００３７】
２００６年１月１２日に公開された特許文献１２は、ポリ（ＡＤＰ－リボース）ポリメラーゼ阻害剤としてのキナゾリンジオン誘導体を開示する。
【００３８】
２００６年１月１２日に公開された特許文献１３は、ポリ（ＡＤＰ－リボース）ポリメラーゼ阻害剤としての置換２－アルキルキナゾリノン誘導体を開示する。
【００３９】
２００７年３月１日に公開された特許文献１４は、ポリ（ＡＤＰ－リボース）ポリメラーゼ阻害剤としてのインデノイソキノリノン類似体を開示する。
【００４０】
２００７年８月２３日に公開された特許文献１５は、有力なＰＡＲＰ阻害剤としてのピラゾロキノリノンを開示する。
【００４１】
２００８年９月１２日に公開された特許文献１６は、ＰＡＲＰおよびＴＡＮＫ阻害剤としてのキノリン誘導体を開示する。
【００４２】
非特許文献６は、脈管形成を減じるポリ（ＡＤＰ－リボース）ポリメラーゼ（ＰＡＲＰ）阻害またはＰＡＲＰ－１遺伝子欠失に関する。
【先行技術文献】
【特許文献】
【００４３】
【特許文献１】米国特許第５，１７７，０７５号明細書
【特許文献２】国際公開第０３／１０１９８５号パンフレット
【特許文献３】欧州特許第１４８７８００号明細書
【特許文献４】欧州特許第１６８７２７７号明細書
【特許文献５】欧州特許第１７０９０１１号明細書
【特許文献６】欧州特許第１７０９０１２号明細書
【特許文献７】欧州特許第１６９４６５３号明細書
【特許文献８】国際公開第２００５／０９７７５０号パンフレット
【特許文献９】国際公開第２００５／１１７８７６号パンフレット
【特許文献１０】国際公開第２００６／００３１４６号パンフレット
【特許文献１１】国際公開第２００６／００３１４７号パンフレット
【特許文献１２】国際公開第２００６／００３１４８号パンフレット
【特許文献１３】国際公開第２００６／００３１５０号パンフレット
【特許文献１４】国際公開第２００７／０２５００９号パンフレット
【特許文献１５】国際公開第２００７／０９５６２８号パンフレット
【特許文献１６】国際公開第２００８／１０７４７８号パンフレット
【非特許文献】
【００４４】
【非特許文献１】Ｗｅｌｔｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｏｎｃｏｌ Ｒｅｓ．，６：９，３９９－４０３（１９９４）
【非特許文献２】Ｌｉ ａｎｄ Ｚｈａｎｇ，ＩＤｒｕｇｓ ２００１，４（７）：８０４－８１２
【非特許文献３】Ａｍｅ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏａｓｓａｙｓ ２００４，２６：８８２－８８３
【非特許文献４】Ｎｇｕｅｗａ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｇｒｅｓｓ ｉｎ Ｂｉｏｐｈｙｓｉｃ ＆ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ ２００５，８８：１４３－１７２
【非特許文献５】Ｈｏｒｖａｔｈ ａｎｄ Ｓｚａｂｏ，Ｄｒｕｇ Ｎｅｗｓ Ｐｅｒｓｐｅｃｔ ２０（３），Ａｐｒｉｌ ２００７，１７１－１８１

【非特許文献６】Ｔｅｎｔｏｒｉ ｅｔ ａｌ，Ｅｕｒ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ，２００７，ｖｏｌ．４３（１４）２１２４－２１３３

【発明の概要】

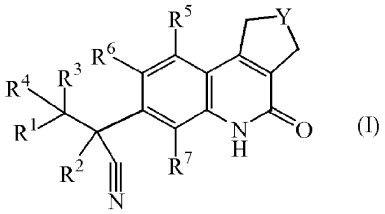
【００４５】

発明の説明

本発明は、立体化学的異性体形を含む式（Ｉ）：

【００４６】

【化１】



(I)

【００４７】

［式中、

ＹはＣＨ$_2$またはＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$であり；

Ｒ^{1}はアリールまたはＨｅｔであり；

ここでアリールはフェニルまたはナフタレニルであり；

ここでＨｅｔはチエニル、ピロリル、ピロリニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、フラニル、ピペリジニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピペラジニル、ピラジニル、トリアジニル、インドリジニル、アザインドリジニル、インドリル、インドリニル、ベンゾチエニル、インダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、クロマニル、プリニル、キノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサゾリニル、ナフチリジニルまたはプテリジニルであり；

アリールまたはＨｅｔ上の２個の炭素原子は

－Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ－　（ａ－１）、

－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_2$－Ｏ－　（ａ－２）、

－Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－　（ａ－３）、

－Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＮＲ^8－　（ａ－４）、

－Ｏ－ＣＲ$^8{}_2$－Ｏ－　（ａ－５）、

－Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－　（ａ－６）、

－ＣＨ$_2$－Ｎ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－　（ａ－７）、

－（ＣＨ$_2$）$_3$－　（ａ－８）または

－（ＣＨ$_2$）$_4$－　（ａ－９）

から選択される二価の基で架橋されることができ（すなわち、二もしくは三環系部分を形成する）；

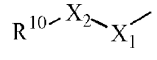
各アリール、Ｈｅｔ、架橋化アリールまたは架橋化Ｈｅｔは、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシカルボニル、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキルアミノ、メチルエチルアミノ、アミノＣ$_{3-6}$シクロアルキル、ハロＣ$_{1-6}$アルキル、トリハロＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルカルボニル、Ｃ$_{1-6}$アルキルオキシカルボニル、Ｃ$_{2-6}$アルケニルカルボニル、オキシム、Ｃ$_{1-6}$アルキルオキシム、アミドキシム、－Ｃ≡Ｃ－ＣＨ$_2$Ｏ－ＣＨ$_3$、－Ｃ≡Ｃ－ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ≡Ｃ－Ｓｉ（ＣＨ$_3$）$_3$、ヒドロキシＣ$_{1-6}$アルキル、ヒドロキシＣ$_{2-6}$アルケニル、ヒドロキシＣ$_{2-6}$アルキニル、シアノＣ$_{1-6}$アルキル、シアノＣ$_{2-6}$アルケニル、アミノカルボニルＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルスルホニルＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルスルホニルＣ$_{2-6}$アルケ

ニル、C_{1-6}アルキルスルホニルC_{2-6}アルキニル、－ＰＯ（ＯC_{1-6}アルキル）$_2$、－Ｂ（ＯＨ）$_2$、－Ｓ－CH_3、SF_5、C_{1-6}アルキルスルホニル、－NR^8R^9、－C_{1-6}アルキルNR^8R^9、－OR^8、－C_{1-6}アルキルOR^8、－$CONR^8R^9$、ピペリジニルC_{1-6}アルキル、ピペラジニルC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルピペラジニルC_{1-6}アルキル、モルホリニルC_{1-6}アルキル、ピペリジニル、ピペラジニル、C_{1-6}アルキルピペラジニル、モルホリニル、フェニル、チエニル、ピラゾリル、ピロリル、ピロリジニル、ピリジニル、ピリミジニル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、イミダゾリルC_{2-6}アルキニル、C_{1-6}アルキルイミダゾリルC_{2-6}アルキニル、シアノピリジニル、フェニルC_{1-6}アルキル、フェニルC_{2-6}アルケニル、モルホリニルC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルオキシフェニル、トリハロC_{1-6}アルキルフェニル、メチルピラゾリル、ハロピリミジニルまたはジメチルアミノピロリジニルからそれぞれ独立して選択される１、２、３、４もしくは５個の置換基により置換されることができ；あるいは

R^1は式

【００４８】

【化２】



(b-1)

【００４９】

式中、X_1はCH_2、ＮＨまたはＮ－CH_3であり；

式中、X_2はCH_2、Ｃ＝Ｏ、Ｏ、ＮＨまたはＮ－CH_3であり；

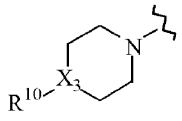
式中、R^{10}はフェニル、ピリジニル、ピリダジニルまたはピリミジニルであり、ここで各フェニル、ピリジニル、ピリダジニルまたはピリミジニルは、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、C_{1-6}アルキル、アミノ、ポリハロC_{1-6}アルキルまたはC_{1-6}アルキルオキシからそれぞれ独立して選択される１もしくは２個の置換基により置換されることができる、

の基であるか；あるいは

R^1は式

【００５０】

【化３】



(b-2)

【００５１】

式中、X_3はＣＨまたはＮである、

の基であり；

R^2はメチル、エチル、プロピルまたはC_{3-6}シクロアルキルであり；

各R^3およびR^4は、水素、メチル、エチル、プロピル、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、メチルオキシから独立して選択され；あるいはR^3およびR^4はそれらに結合している炭素原子と共にシクロプロピル環または式Ｃ（＝Ｏ）の基を形成し；

各R^5およびR^6は水素、ハロ、C_{1-6}アルキルオキシ、シアノ、C_{1-6}アルキル、－$OCH_2CH_2NR^8R^9$、－$CH_2OCH_2CH_2NR^8R^9$、－$OCH_2CH_2CH_2NR^8R^9$から独立して選択され；

R^7は水素、メチルまたはフルオロであり；

各R^8およびR^9は、水素、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、カルボニル、C_{1-6}アルキルスルホニルC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルオキシC_{1-6}アルキル、ヒドロキシC_{1-6}アルキル、ジヒドロキシC_{1-6}アル

キル、シアノC_{1-6}アルキル、トリハロC_{1-6}アルキル、フェニルC_{1-6}アルキル、（ジC_{1-6}アルキル）アミノC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルスルホニル、モルホリニルC_{1-6}アルキル、モルホリニルカルボニル、ピペラジニルC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルピペラジニルC_{1-6}アルキル、ピペリジニルC_{1-6}アルキル、チオモルホリニルC_{1-6}アルキル、C_{3-6}シクロアルキルメチル、ピリジニル、ピリミジニル、フェニル、ハロフェニル、オキサニルC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルスルホニルC_{1-6}アルキルまたはC_{1-6}アルキルカルボニルアミノC_{1-6}アルキルから独立して選択される］
の化合物、それらのＮ－オキシド形、それらの製薬学的に許容され得る付加塩、およびそれらの溶媒和物に関する。

【００５２】
また本発明の式（Ｉ）の化合物および中間体は、それらの互変異性体形でも存在することができる。そのような形態は上記式で明白には示していなくても本発明の範囲に包含されることを意図する。式（Ｉ）の化合物の互変異性体形は、例えばエノール基がケト基に転換された（ケト－エノール互変異性体形）式（Ｉ）の化合物も含んでなることを意味する。

【００５３】
R^1中の複素環式環系が－CH_2－、－ＣＨ＝または－ＮＨ－部分を含む場合はいつでも、置換基または分子の残りの部分は各炭素または窒素原子に結合することができ、この場合１もしくは両方の水素原子を置き換えることができる。

【００５４】
前記定義および今後使用する多くの用語をこれから説明する。これらの用語は時には、そのままで、または合成用語でも使用される。

【００５５】
前記定義および今後使用するように、ハロは、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードに対する総称であり；C_{1-6}アルキルは、１～６個の炭素原子を有する直鎖および分枝鎖飽和炭化水素基、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、１－メチルエチル、２－メチルプロピル、２－メチル－ブチル、２－メチルペンチルなどと定義し；ハロC_{1-6}アルキルは１個のハロ置換基を含有するC_{1-6}アルキル、例えばフルオロメチルと定義する；トリハロC_{1-6}アルキルは３個の同一もしくは異なるハロ置換基を含有するC_{1-6}アルキル、例えばトリフルオロメチルと定義する；基または基の一部としてのポリハロC_{1-6}アルキルは、例えば２、３、４もしくは５個のハロ原子のような１もしくは複数で置換されたC_{1-6}アルキル、例えば１もしくは複数のフルオロ原子で置換されたメチル、例えばジフルオロメチルもしくはトリフルオロメチル、１，１－ジフルオロ－エチル，１，１－ジフルオロ－２，２，２－トリフルオロ－エチル等と定義する。ポリハロC_{1-6}アルキルの定義において、１より多くのハロゲン原子がC_{1-6}アルキル基に結合する場合、それらは同じでも異なってもよい；C_{2-6}アルケニルは、二重結合、特に１個の二重結合を含有し、そして２～６個の炭素原子を有する例えばエテニル、２－プロペニル、３－ブテニル、２－ペンテニル、３－ペンテニル、３－メチル－２－ブテニル等のような直鎖および分枝鎖炭化水素基と定義する；C_{2-6}アルキニルは、三重結合、特に１個の三重結合を含有し、そして２～６個の炭素原子を有する例えばエチニル、２－プロピニル、３－ブチニル、２－ブチニル、２－ペンチニル、３－ペンチニル、３－ヘキシニル等のような直鎖および分枝鎖炭化水素基と定義する；C_{3-6}シクロアルキルには３～６個の炭素を有する環式炭化水素基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどを含む。

【００５６】
用語「製薬学的に許容され得る付加塩」は、製薬学的に許容され得る酸または塩基付加塩を意味する。先に言及し、またはこれから述べる製薬学的に許容され得る酸または塩基付加塩は、式（Ｉ）の化合物が形成できる治療に活性のある無毒の酸および無毒の塩基付加塩形態を含んでなることを意味する。塩基性を有する式（Ｉ）の化合物は、適当な酸に

より該塩基形態を処理することによりそれらの製薬学的に許容され得る酸付加塩に変換できる。適当な酸は無機酸、例えば、ハロゲン化水素酸、例えば塩化水素酸もしくは臭化水素酸；硫酸；硝酸；リン酸等；あるいは有機酸、例えば、酢酸、プロパン酸、ヒドロキシ酢酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸（すなわちブタン二酸）、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、シクラミン酸、サリチル酸、ｐ－アミノサリチル酸、パモ酸等を含む。

【００５７】

酸性を有する式（Ｉ）の化合物は、適当な有機または無機塩基により該酸形態を処理することによりそれらの製薬学的に許容され得る塩基付加塩に変換できる。適当な塩基性の塩形態は、例えば、アンモニウム塩、アルカリおよびアルカリ金属塩、例えばリチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム塩など、有機塩基との塩、例えば、ベンザシン、Ｎ－メチル－Ｄ－グルカミン、ヒドラバミン塩、およびアミノ酸、例えばアルギニン、リジンなどとの塩を含む。

【００５８】

治療上の使用には、式（Ｉ）の化合物の塩は、対イオンが製薬学的に許容され得るものである。しかし製薬学的に許容されない酸および塩基の塩でも、例えば製薬学的に許容され得る化合物の調製または精製に用途を見いだすことができる。製薬学的に許容されてもされなくてもすべての塩が本発明の範囲に含まれる。

【００５９】

式（Ｉ）の化合物の四級アンモニウム塩は、式（Ｉ）の化合物の塩基性窒素と適切な四級化剤、例えば場合により置換されてもよいアルキルハライド、アリールハライドまたはアリールアルキルハライド、特にヨウ化メチルおよびヨウ化ベンジルとの反応により形成することができる該化合物と定義する。良い脱離基を持つ他の反応体を使用してもよく、それらは例えばアルキルトリフルオロメタンスルホン酸塩、アルキルメタンスルホン酸塩およびアルキルｐ－トルエンスルホン酸塩である。四級アンモニウム塩は少なくとも１つの正に荷電した窒素を有する。製薬学的に許容され得る対イオンにはクロロ、ブロモ、ヨード、トリフルオロ酢酸塩および酢酸塩イオンを含む。式（Ｉ）の化合物の四級アンモニウム塩は、本発明の範囲内に含まれる。

【００６０】

用語、溶媒和物は水和物および式（Ｉ）の化合物が形成することができる溶媒付加形態、およびそれらの製薬学的に許容され得る付加塩を含んでなる。そのような形態の例は、例えば水和物、アルコラート等である。

【００６１】

先に使用されたような、またはこれから使用する用語、式（Ｉ）の化合物の立体化学的異性体は、同じ結合配列によって結合された同じ原子から作成されるが、相互交換不可能である異なる三次元構造を有する、式（Ｉ）の化合物が保持できるすべての可能な化合物と定義する。他に言及または示さない限り、化合物の化学的名称は、該化合物が保持できるすべての可能な立体化学的異性体の混合物を包含する。該混合物は、該化合物の基本分子構造のすべてのジアステレオマーおよび／またはエナンチオマーを含んでもよい。式（Ｉ）の化合物のすべての立体化学的異性体は、純粋な形態または互いの混合物の両方で本発明の範囲に含まれるものとする。

【００６２】

特に興味深いのは立体化学的に純粋な式（Ｉ）の化合物である。

【００６３】

本明細書で言及する化合物および中間体の純粋な立体異性体形は、該化合物または中間体と同じ基礎分子構造の他のエナンチオマー形またはジアステレオマー形を実質的に含まない異性体と定義する。特に用語「立体化学的に純粋」とは、少なくとも８０％の立体異性体過剰率（ｓｔｅｒｅｏｉｓｏｍｅｒｉｃ　ｅｘｃｅｓｓ）（すなわち最少８０％の一異性体および最大２０％のもう一方の可能な異性体）から、最大１００％の立体異性体過

剰率（すなわち１００％の一異性体およびもう一方の異性体はなし）を有する化合物または中間体に関し、より特別には９０％から最高１００％の立体異性体過剰率を有する化合物または中間体、さらにより特別には９４％から最高１００％の立体異性体過剰率を有し、そして最も特別には９７％から最大１００％の立体異性体過剰率を有するものである。用語「エナンチオマー的に純粋（ｅｎａｎｔｉｏｍｅｒｉｃａｌｌｙ　ｐｕｒｅ）」および「ジアステレオマー的に純粋（ｄｉａｓｔｅｒｅｏｍｅｒｉｃａｌｌｙ　ｐｕｒｅ）」とは同様に理解されるべきであるが、その場合は問題の混合物中でそれぞれのエナンチオマー過剰率、ジアステレオマー過剰率に関する。

【００６４】

化合物が１つのキラル中心を有し、そしてこの化合物の２つのエナンチオマーが分離されている場合、図面中のアスタリスク“＊”は、エナンチオマーの絶対的立体化学は決定されなかったことを意味する。

【００６５】

式（Ｉ）の化合物のＮ－オキシド形は、１個または数個の３級窒素原子がいわゆるＮ－オキシドに酸化された式（Ｉ）の化合物、特に、１もしくは複数のピペリジンまたはピペラジン窒素がＮ－オキシド化されたそれらのＮ－オキシドを含むことを意味する。

【００６６】

式（Ｉ）の化合物は、三価の窒素をそのＮ－オキシド形に変換するための技術的に知られている手順に従い、対応するＮ－オキシド形に転換することができる。該Ｎ－酸化反応は一般に式（Ｉ）の出発材料を適切な有機もしくは無機ペルオキシドと反応させることにより行うことができる。適切な無機ペルオキシドには例えば過酸化水素、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属ペルオキシド、例えばナトリウムペルオキシド、カリウムペルオキシドを含んでなり；適切な有機ペルオキシドはペルオキソ酸、例えばベンゼンカルボペルオキソ酸もしくはハロ置換ベンゼンカルボペルオキソ酸、例えば３－クロロベンゼンカルボペルオキソ酸、ペルオキソアルカン酸、例えばペルオキソ酢酸、アルキルヒドロペルオキシド、例えばｔ－ブチルヒドロ－ペルオキシドを含むことができる。適切な溶媒には例えば水、低級アルコール、例えばエタノール等、炭化水素、例えばトルエン、ケトン、例えば２－ブタノン、ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタンおよびそのような溶媒の混合物である。

【００６７】

本発明は本発明の化合物に存在する原子の任意の同位体を含むことも意図する。例えば水素の同位体にはトリチウムおよびジューテリウムがあり、そして炭素の同位体にはＣ－１３およびＣ－１４がある。

【００６８】

今後使用する場合はいつでも、用語「式（Ｉ）の化合物」は、それらのＮ－オキシド形、製薬学的に許容され得る酸または塩基付加塩、溶媒和物、およびすべての立体異性体形を含むことを意味する。

【００６９】

興味深い化合物の第１群は、１もしくは複数の以下の制限が適用される式（Ｉ）の化合物からなる：

ａ）ＹがＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$であり；

ｂ）アリールがフェニルであり；

ｃ）Ｈｅｔがピリジニル、ピリミジニル、ベンズイミダゾリルまたはインダゾリルであり

ｄ）各アリールまたはＨｅｔが、ハロ、シアノ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルオキシカルボニル、Ｃ$_{1-6}$アルキルＮＲ^{8}Ｒ^{9}または－ＯＲ^{8}からそれぞれ独立して選択される１もしくは２個の置換基により置換されることができ；

ｅ）Ｘ$_1$がＣＨ$_2$またはＮ－ＣＨ$_3$であり；

ｆ）Ｘ$_2$がＣＨ$_2$、Ｃ＝ＯまたはＯであり；

ｇ）Ｒ^{10}がシアノにより置換されることができるフェニルであり；

ｈ）Ｒ^{2}がメチルであり；

ｊ）R^3およびR^4が水素であり；
ｋ）R^5およびR^6が水素であり；
ｌ）R^7が水素であり；または
ｍ）各R^8およびR^9が水素、ハロ、C_{1-6}アルキルまたはトリハロC_{1-6}アルキルから独立して選択される。

【００７０】

興味深い化合物の第２群は、R^1がピリジニルまたはピリミジニルである式（Ｉ）の化合物からなる。

【００７１】

興味深い化合物の第３群は、１もしくは複数の以下の制限が適用される式（Ｉ）の化合物、または式（Ｉ）の興味深い化合物の上記群の１つからなる：
ａ）ＹがCH_2-CH_2であり；
ｂ）R^1がフェニル、ピリジニルまたはピリミジニルであり；
ｃ）各フェニル、ピリジニルまたはピリミジニルは、ハロ、シアノまたはC_{1-6}アルキルオキシからそれぞれ独立して選択される１もしくは２個の置換基により置換されることができ；
ｅ）X_1がCH_2であり；
ｆ）X_2がＯであり；
ｇ）R^{10}がシアノにより置換されたフェニルであり；
ｄ）R^2がメチルであり；
ｅ）R^3およびR^4が水素であり；
ｈ）R^5およびR^6が水素であり；または
ｉ）R^7が水素である。

【００７２】

好適な化合物の群は、ＹがCH_2-CH_2であり；アリールがフェニルであり；Ｈｅｔがピリジニル、ピリミジニル、ベンズイミダゾリルまたはインダゾリルであり；各アリールまたはＨｅｔが、ハロ、シアノ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルオキシカルボニル、$-C_{1-6}$アルキルNR^8R^9または$-OR^8$からそれぞれ独立して選択される１もしくは２個の置換基により置換されることができ；X_1がCH_2または$N-CH_3$であり；X_2がCH_2、Ｃ＝ＯまたはＯであり；R^{10}がシアノにより置換されることができるフェニルであり；R^2がメチルであり；R^3およびR^4が水素であり；R^5およびR^6が水素であり；R^7が水素であり；そして各R^8およびR^9が水素、ハロ、C_{1-6}アルキルまたはトリハロC_{1-6}アルキルから独立して選択される式（Ｉ）の化合物からなる。

【００７３】

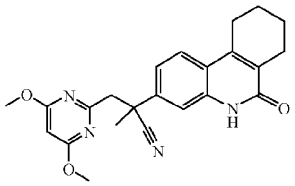
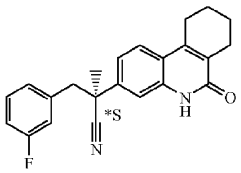
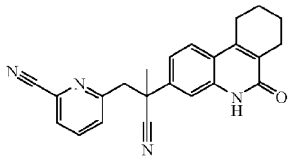
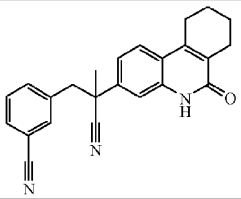
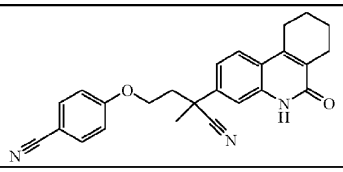
さらに好適な化合物の群は、ＹがCH_2-CH_2であり；R^1がフェニル、ピリジニルまたはピリミジニルであり；各フェニル、ピリジニルまたはピリミジニルは、ハロ、シアノまたはC_{1-6}アルキルオキシからそれぞれ独立して選択される１もしくは２個の置換基により置換されることができ；X_1がCH_2であり；X_2がＯであり；R^{10}がシアノにより置換されたフェニルであり；R^2がメチルであり；R^3およびR^4が水素であり；R^5およびR^6が水素であり；そしてR^7が水素である式（Ｉ）の化合物からなる。

【００７４】

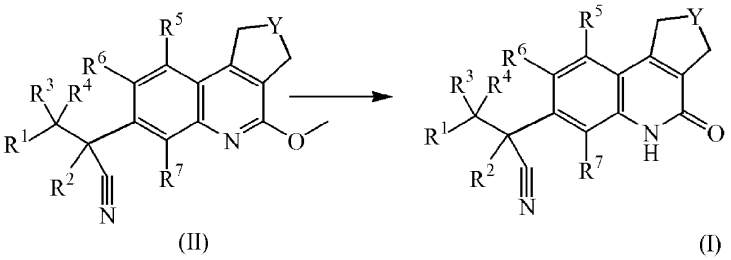
最も好適な化合物は、Ｃｏ．Ｎｏ．６、Ｃｏ．Ｎｏ．５ｂ、Ｃｏ．Ｎｏ．７、Ｃｏ．Ｎｏ．４およびＣｏ．Ｎｏ．１７

【００７５】

【表１】

	
Co. No.6	(エナンチオマーB)Co. No. 5b
	
Co. No. 7	Co. No. 4
	
Co. No.17	

【００７６】
およびそれらのＮ－オキシド形、それらの製薬学的に許容され得る付加塩およびそれらの溶媒和物；特にそれらの製薬学的に許容され得る付加塩およびそれらの溶媒和物；さらに特別にはそれらの製薬学的に許容され得る付加塩である。
【００７７】
式（Ｉ）の化合物は、以下に記載する一般法に従い調製することができる。出発材料および中間体の幾つかは既知の化合物であり、そして市販されているか、または当該技術分野で一般的に知られている通常の反応手順に従い調製することができる。
【００７８】
幾つかの調製法をこれからさらに詳細に記載する。式（Ｉ）の最終化合物を得るための他の方法は、実施例に記載する。
【００７９】
式（Ｉ）の化合物は技術的に既知の方法に従い、式（ＩＩ）の中間体を適切な試薬、例えば塩酸で、ジオキサンのような反応に不活性な溶媒中で処理することより式（ＩＩ）の中間体を加水分解することにより調製できる。
【００８０】
【化４】



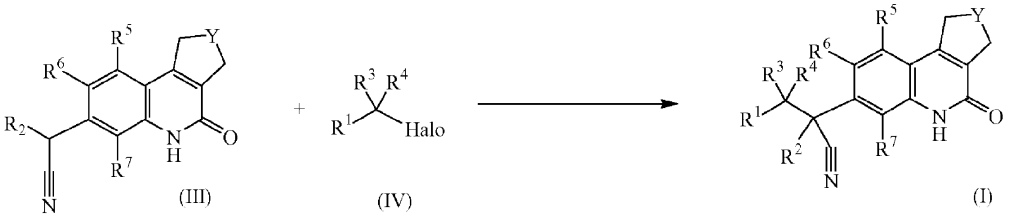
(II) (I)

【００８１】
あるいは式（Ｉ）の化合物は、過剰な塩基、例えば２－メチル－２－プロパノール、カリウム塩またはリチウムジイソプロピルアミドを、式（ＩＩＩ）の中間体に、式（ＩＶ）

の中間体（式中、Ｈａｌｏはクロロ、ブロモである）の存在下で、テトラヒドロフラン、ジオキサンまたはジメチルホルムアミドのような適切な溶媒中にて加えることにより調製することができる。

【００８２】

【化５】

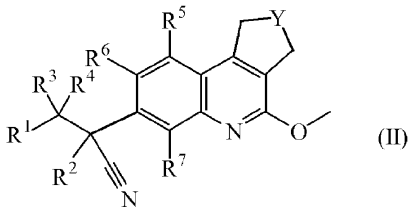


【００８３】

また本発明は立体化学的異性体形を含む式（ＩＩ）：

【００８４】

【化６】



【００８５】

［式中、

ＹはＣＨ$_2$またはＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$であり；

Ｒ^{1}はアリールまたはＨｅｔであり；

ここでアリールはフェニルまたはナフタレニルであり；

ここでＨｅｔはチエニル、ピロリル、ピロリニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、フラニル、ピペリジニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピペラジニル、ピラジニル、トリアジニル、インドリジニル、アザインドリジニル、インドリル、インドリニル、ベンゾチエニル、インダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、クロマニル、プリニル、キノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサゾリニル、ナフチリジニルまたはプテリジニルであり；

アリールまたはＨｅｔ上の２個の炭素原子は

－Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ－　（ａ－１）、

－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_2$－Ｏ－　（ａ－２）、

－Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－　（ａ－３）、

－Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＮＲ^8－　（ａ－４）、

－Ｏ－ＣＲ$^8{}_2$－Ｏ－　（ａ－５）、

－Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－　（ａ－６）、

－ＣＨ$_2$－Ｎ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－　（ａ－７）、

－（ＣＨ$_2$）$_3$－　（ａ－８）または

－（ＣＨ$_2$）$_4$－　（ａ－９）；

から選択される二価の基で架橋されることができ（すなわち、二もしくは三環系部分を形成する）；

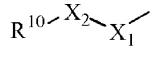
各アリール、Ｈｅｔ、架橋化アリールまたは架橋化Ｈｅｔは、ハロ、シアノ、ニトロ

、ヒドロキシカルボニル、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-6}シクロアルキル、C_{3-6}シクロアルキルアミノ、メチルエチルアミノ、アミノC_{3-6}シクロアルキル、ハロC_{1-6}アルキル、トリハロC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルカルボニル、C_{1-6}アルキルオキシカルボニル、C_{2-6}アルケニルカルボニル、オキシム、C_{1-6}アルキルオキシム、アミドキシム、－C≡C－CH_2O－CH_3、－C≡C－CH_2N（CH_3）$_2$、－C≡C－Si（CH_3）$_3$、ヒドロキシC_{1-6}アルキル、ヒドロキシC_{2-6}アルケニル、ヒドロキシC_{2-6}アルキニル、シアノC_{1-6}アルキル、シアノC_{2-6}アルケニル、アミノカルボニルC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルスルホニルC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルスルホニルC_{2-6}アルケニル、C_{1-6}アルキルスルホニルC_{2-6}アルキニル、－PO（OC_{1-6}アルキル）$_2$、－B（OH）$_2$、－S－CH_3、SF_5、C_{1-6}アルキルスルホニル、－NR^8R^9、－C_{1-6}アルキルNR^8R^9、－OR^8、－C_{1-6}アルキルOR^8、－CONR^8R^9、ピペリジニルC_{1-6}アルキル、ピペラジニルC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルピペラジニルC_{1-6}アルキル、モルホリニルC_{1-6}アルキル、ピペリジニル、ピペラジニル、C_{1-6}アルキルピペラジニル、モルホリニル、フェニル、チエニル、ピラゾリル、ピロリル、ピロリジニル、ピリジニル、ピリミジニル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、イミダゾリルC_{2-6}アルキニル、C_{1-6}アルキルイミダゾリルC_{2-6}アルキニル、シアノピリジニル、フェニルC_{1-6}アルキル、フェニルC_{2-6}アルケニル、モルホリニルC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルオキシフェニル、トリハロC_{1-6}アルキルフェニル、メチルピラゾリル、ハロピリミジニルまたはジメチルアミノピロリジニルからそれぞれ独立して選択される１、２、３、４もしくは５個の置換基により置換されることができ；あるいは

R^1は式

【００８６】

【化７】



(b-1)

【００８７】

式中、X_1はCH_2、NHまたはN－CH_3であり；

式中、X_2はCH_2、C＝O、O、NHまたはN－CH_3であり；

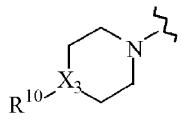
式中、R^{10}はフェニル、ピリジニル、ピリダジニルまたはピリミジニルであり、ここで各フェニル、ピリジニル、ピリダジニルまたはピリミジニルは、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、C_{1-6}アルキル、アミノ、ポリハロC_{1-6}アルキルまたはC_{1-6}アルキルオキシからそれぞれ独立して選択される１もしくは２個の置換基により置換されることができる、

の基であるか；あるいは

R^1は式

【００８８】

【化８】



(b-2)

【００８９】

式中、X_3はCHまたはNである、

の基であり；

R^2はメチル、エチル、プロピルまたはC_{3-6}シクロアルキルであり；

各R^3およびR^4は、水素、メチル、エチル、プロピル、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、メチルオキシから独立して選択され；あるいはR^3およびR^4はそれらに結合している炭素原子と共にシクロプロピル環または式C（＝O）の基を形成し；

各R^5およびR^6は水素、ハロ、C_{1-6}アルキルオキシ、シアノ、C_{1-6}アルキル、－$OCH_2CH_2NR^8R^9$、－$CH_2OCH_2CH_2NR^8R^9$、－$OCH_2CH_2CH_2NR^8R^9$から独立して選択され；

R^7は水素、メチルまたはフルオロであり；

各R^8およびR^9は、水素、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、カルボニル、C_{1-6}アルキルスルホニルC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルオキシC_{1-6}アルキル、ヒドロキシC_{1-6}アルキル、ジヒドロキシC_{1-6}アルキル、シアノC_{1-6}アルキル、トリハロC_{1-6}アルキル、フェニルC_{1-6}アルキル、（ジC_{1-6}アルキル）アミノC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルスルホニル、モルホリニルC_{1-6}アルキル、モルホリニルカルボニル、ピペラジニルC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルピペラジニルC_{1-6}アルキル、ピペリジニルC_{1-6}アルキル、チオモルホリニルC_{1-6}アルキル、C_{3-6}シクロアルキルメチル、ピリジニル、ピリミジニル、フェニル、ハロフェニル、オキサニルC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルスルホニルC_{1-6}アルキルまたはC_{1-6}アルキルカルボニルアミノC_{1-6}アルキルから独立して選択される］

の中間体、それらのＮ－オキシド形、それらの製薬学的に許容され得る付加塩、およびそれらの溶媒和物に関する。

【００９０】

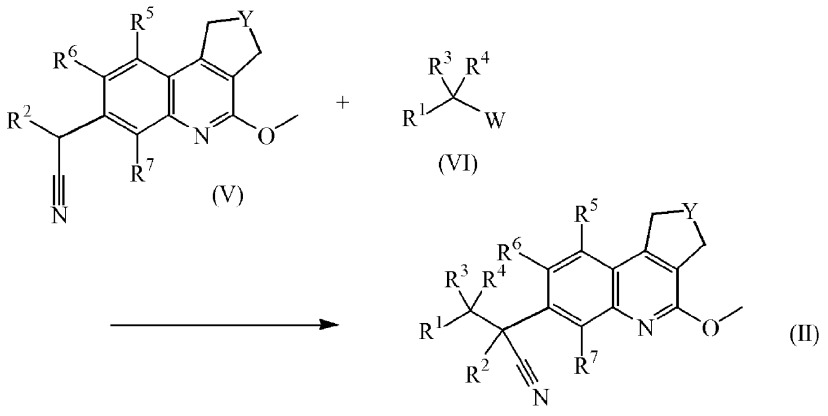
興味深い、好適な、さらに好適な、そして最も好適な化合物の群は、式（Ｉ）の化合物について定義された群に従い、式（ＩＩ）の化合物に関して定義することができる。

【００９１】

式（ＩＩ）の中間体は、２－メチル－２－プロパノール、カリウム塩を式（Ｖ）の中間体に、式（ＶＩ）の中間体（式中、Wはクロロ、ブロモもしくはメシレートのような脱離基である）の存在下、テトラヒドロフランのような適切な溶媒中で加えることにより調製することができる。

【００９２】

【化９】

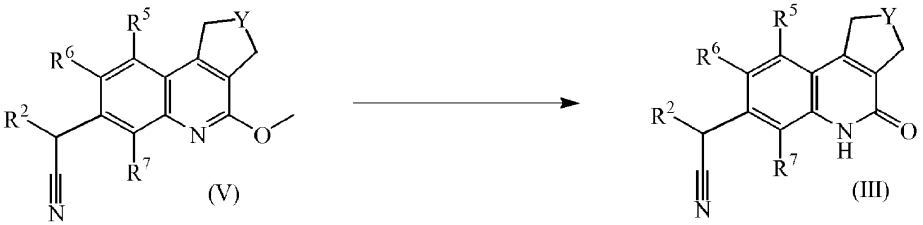


【００９３】

式（ＩＩＩ）の中間体は、式（Ｖ）の中間体を塩酸のような適切な試薬に、反応に不活性な溶媒、例えばジオキサンの存在下で処することにより調製することができる。

【００９４】

【化１０】

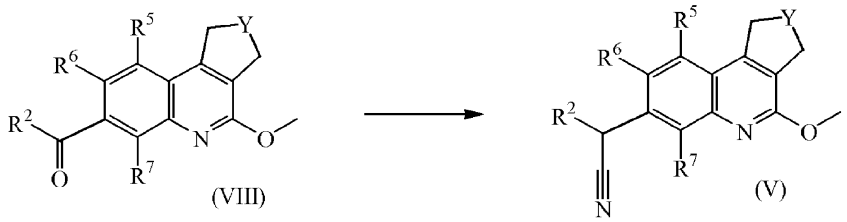


【００９５】

式（Ｖ）の中間体は、２－メチル－２－プロパノール、カリウム塩およびトシルメチルイソシアニドの混合物（ジメチルスルフォキシド中）を、式（ＶＩＩＩ）の中間体（メタノールのような適切な溶媒中）に加えることにより調製することができる。

【００９６】

【化１１】

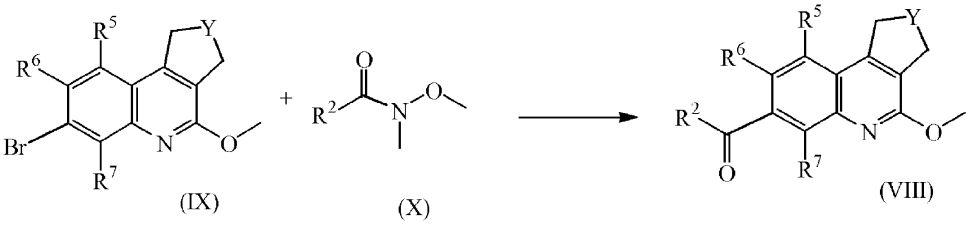


【００９７】

式（ＶＩＩＩ）の中間体は、式（ＩＸ）の中間体を、例えばｎ－ブチルリチウムのような有機リチウム試薬を用いて、反応に不活性な溶媒、例えばテトラヒドロフラン中で処理し、そして続いて該中間体を式（Ｘ）を中間体と反応させることより調製することができる。

【００９８】

【化１２】

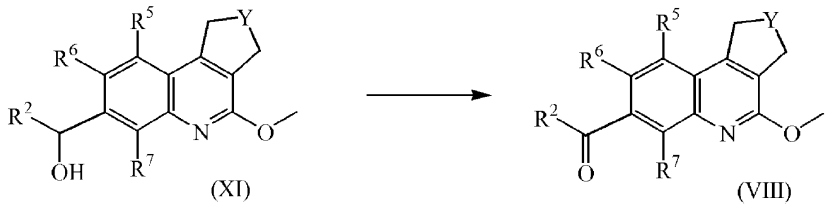


【００９９】

また式（ＶＩＩＩ）の中間体は、式（ＸＩ）の中間体を、二酸化マン癌のような適切な酸化剤の存在下、ジオキサンのような適切な溶媒中で、あるいは四酸化マン癌カリウムおよびトリス［２－（２－メトキシエトキシ）エチル］アミンの存在下、ジクロロメタンをような適切な溶媒中で転換させることにより調製することができる。

【０１００】

【化１３】

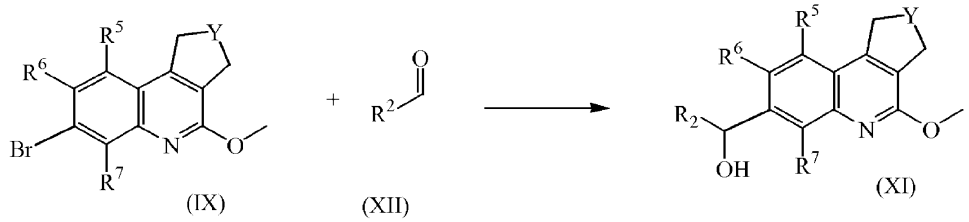


【０１０１】

式（ＸＩ）の中間体は、式（ＩＸ）の中間体を、例えばｎ－ブチルリチウムのような有機リチウム試薬を用いて、反応に不活性な溶媒、例えばテトラヒドロフラン中で処理し、そして続いて該中間体を式（ＸＩＩ）の中間体と反応させることにより調製することができる。

【０１０２】

【化１４】

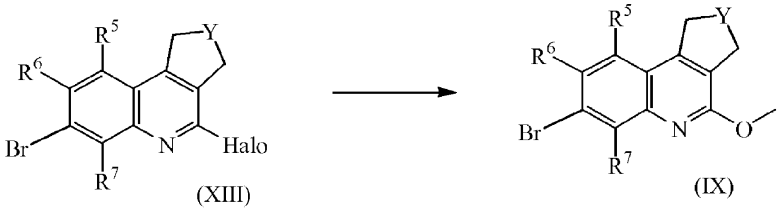


【０１０３】

式（ＩＸ）の中間体は、メタノール中のメタノールナトリウム塩を、メタノールのような適切な溶媒中の式（ＸＩＩＩ）の中間体（式中、Ｈａｌｏはクロロまたはブロモを独立して意味する）に加えることにより調製することができる。

【０１０４】

【化１５】

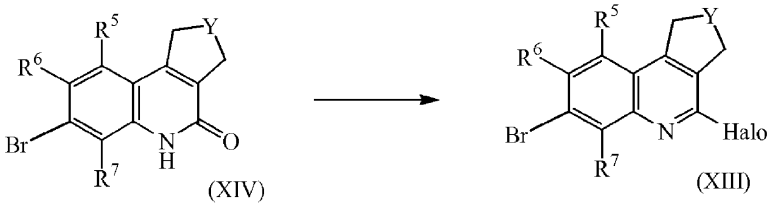


【０１０５】

式（ＸＩＩＩ）の中間体は、式（ＸＩＶ）の中間体を、適切なハロゲン化剤、例えばオキシ塩化リンと、適切な温度、好ましくは還流で反応させることにより調製することができる。

【０１０６】

【化１６】

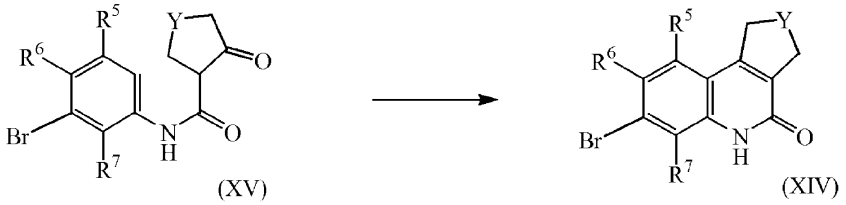


【０１０７】

式（ＸＩＶ）の中間体は、式（ＸＶ）の中間体を酸性媒質、好ましくは硫酸中で加熱することにより調製することができる。

【０１０８】

【化１７】



【０１０９】

また式（Ｉ）の化合物またはそれらの中間体は、技術的に既知の反応または官能基変換を介して互いに転換することができる。幾つかのそのような変換は既に前述されている。他の例は、カルボン酸エステルの対応するカルボン酸またはアルコールへの加水分解；アミドの対応するカルボン酸またはアミンへの加水分解；ニトリルの対応するアミドへの加水分解であり；イミダゾールまたはフェニル上のアミノ基は、技術的に既知のジアゾ化反応と、続く水素によるジアゾ基の置換の結果、水素により置換されてもよい；アルコールはエステルおよびエーテルに転化することができる：１級アミンは２級または３級アミンに転換されることができる；二重結合は対応する単結合に水素付加され得る；フェニル基上のヨード基は適当なパラジウム触媒の存在下で一酸化炭素の挿入によりエステル基に転化することができる；フェニル基上のヨード基はC_{2-6}アルキニル基またはそれらの誘導体（例えば－Ｃ≡Ｃ－Ｓｉ（CH_3）$_3$もしくはヒドロキシC_{2-6}アルキニル）に、適切なパラジウム触媒の存在下で適切なC_{2-6}アルキニル化合物またはそれらの誘導体との反応により転換されることができる；フェニル基上の－Ｃ≡Ｃ－Ｓｉ（CH_3）$_3$基は、適切な塩基の存在下で－Ｃ≡ＣＨに転換されることができる。

【０１１０】

本発明では幾つかの式（Ｉ）の化合物および幾つかの中間体は、不斉炭素原子を含むことができる。該化合物および該中間体の純粋な立体化学的異性体は、既知の手順を応用することにより得ることができる。例えばジアステレオ異性体は選択的結晶化またはクロマトグラフィー技術のような物理的方法、例えば向流分配、液体クロマトグラフィー等のような方法により分離することができる。エナンチオマーは、ラセミ混合物から最初に該ラセミ混合物を、例えばキラル酸のような適切な分割剤によりジアステレオマー塩または化合物の混合物に転換し；次いでジアステレオマー塩または化合物の該混合物を、例えば選択的結晶化、超臨界流体クロマトグラフィーまたはクロマトグラフィー技術、例えば液体クロマトグラフィー等の技術により物理的に分離し；そして最後に該分離したジアステレオマー塩または化合物を対応するエナンチオマーに転換することにより得ることができる。純粋な立体化学的異性体も、介入する反応が立体特異的に起これば、適切な中間体および出発材料の純粋な立体化学的異性体形から得ることができる。

【０１１１】

また本発明は医薬として使用するための；特にチューブリン重合が媒介する障害、ＰＡＲＰが媒介する障害またはＴＡＮＫが媒介する障害の処置に使用するための、腫瘍の増殖の抑制に使用するための、細胞の異常な増殖の抑制に使用するための上記定義の式（Ｉ）の化合物に関する。

【０１１２】

本発明の化合物は、以下の実験の部から分かるように、ＰＡＲＰ阻害およびチューブリン重合阻害特性を有する。

【０１１３】

本明細書では用語「ＰＡＲＰ」は、ポリ－ＡＤＰ－リボシル化活性を有するタンパク質を意味するように使用する。この用語の意味の中では、ＰＡＲＰは、ｐａｒｐ遺伝子によ

ってコードされるすべてのタンパク質、その変異体、およびその選択的にスプライスされた（ａｌｔｅｒｎａｔｉｖｅｌｙ　ｓｐｌｉｃｅｄ）タンパク質を包含する。さらに、本明細書で使用する用語「ＰＡＲＰ」は、ＰＡＲＰ類似体、同族体および他の動物のオルソログを含む。

【０１１４】

用語「ＰＡＲＰ」には、限定するものではないがＰＡＲＰ－１を含む。この用語の意味の中には、ＰＡＲＰ－２、ＰＡＲＰ－３、Ｖａｕｌｔ－ＰＡＲＰ（ＰＡＲＰ－４）、ＰＡＲＰ－７（ＴｉＰＡＲＰ）、ＰＡＲＰ－８、ＰＡＲＰ－９（Ｂａｌ）、ＰＡＲＰ－１０、ＰＡＲＰ－１１、ＰＡＲＰ－１２、ＰＡＲＰ－１３、ＰＡＲＰ－１４、ＰＡＲＰ－１５、ＰＡＲＰ－１６、ＴＡＮＫ－１、ＴＡＮＫ－２およびＴＡＮＫ－３を含むことができる。

【０１１５】

用語「ＰＡＲＰ阻害剤」または「ＰＡＲＰの阻害剤」は、ＰＡＲＰまたはＴＡＮＫと相互作用でき、そしてその活性、より詳細にはその酵素活性を阻害することができる化合物を同定するために使用される。ＰＡＲＰまたはＴＡＮＫ酵素活性を阻害するということは、ＰＡＲＰまたはＴＡＮＫがポリ（ＡＤＰ－リボース）を生成する能力あるいは基質のポリ（ＡＤＰ－リボシル）化を誘導する能力を減じることを意味する。好ましくはそのような阻害は特異的であり、すなわちＰＡＲＰ阻害剤は、幾つかの他の無関係な生物学的効果を生成するために必要な阻害剤の濃度よりも低い濃度で、ＰＡＲＰがポリ（ＡＤＰ－リボース）を生成する能力あるいは基質のポリ（ＡＤＰ－リボシル）化を誘導する能力を減じる。

【０１１６】

用語「チューブリン重合阻害特性を有する化合物」または「チューブリン重合阻害剤」は、

－微小管を安定化し、微小管の解重合を阻害し、微小管を安定化し、または微小管構造をフリーズ（ｆｒｅｅｚｅ）する

－微小管の重合を途絶し、そして微小管の形成を途絶する、または

－微小管を不安定化し、そして微小管の形成を防止する

化合物を同定するために使用される。

【０１１７】

本発明の化合物はＴＡＮＫ特異的ＰＡＲＰ阻害剤である。用語「ＴＡＮＫ特異的ＰＡＲＰ阻害剤」は、ＴＡＮＫメンバー（例えばＴＡＮＫ－２）の酵素活性を、他のＰＡＲＰ酵素（例えばＰＡＲＰ－１のような）の阻害を生じるために必要とされる阻害剤の濃度よりも低い濃度で減じる化合物を同定するために使用される。

【０１１８】

また本発明は、動物、特にヒトの任意の疾患および障害を処置するための医薬の調製において、本明細書に記載する化合物の使用を意図するものである。

【０１１９】

また本発明はＰＡＲＰ、ＴＡＮＫまたはチューブリン重合が媒介する障害を処置する医薬の製造に、式（Ｉ）の化合物の使用を意図するものである。

【０１２０】

ＰＡＲＰ結合特性に鑑みて、本発明の化合物は、参照化合物またはトレーサー化合物として使用することができ、この場合は、この分子の原子の１個が、例えば、放射性同位体により置換されてもよい。

【０１２１】

また本発明は、製薬学的に許容され得る担体および有効成分として治療に有効な量の本発明の化合物を含んでなる製薬学的組成物を含んでなる。

【０１２２】

本発明の製薬学的組成物を製造するために、有効成分として有効量の特定化合物が塩基または酸付加塩の形態で製薬学的に許容され得る担体と完全な混合物で合わせられるが、この担体は、投与に望ましい調製物の形態に応じて、広範な種類の形態をとることができ

る。これらの製薬学的組成物は、好ましくは、経口的、直腸内、経皮的、または非経口的注射による投与に適当な単位剤形であることが望ましい。例えば、経口剤形の組成物の調製には任意の通常の製薬学的媒体を使用することができ、例えば、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤および溶液のような経口液状調製物の場合には、水、グリコール、油、アルコール等：あるいは散剤、丸剤、カプセル剤および錠剤の場合には、固形担体、例えば澱粉、糖、カオリン、滑沢剤、結合剤、崩壊剤等である。投与の容易さから、錠剤およびカプセル剤が、最も有利な経口単位剤形を表し、この場合には、固形の製薬学的担体が使用されることは明らかである。非経口組成物では、他の成分が例えば溶解性を助けるために含まれてもよいが、担体は通常、少なくとも大部分は無菌水を含んでなるだろう。例えば、注射用溶液剤は、担体が生理食塩水、グルコース溶液もしくは生理食塩水とグルコース溶液の混合液を含んでなる状態で調製することができる。また注射用懸濁剤も調製することができ、この場合には適当な液状担体、沈殿防止剤等が使用されてもよい。経皮投与に適する組成物では、担体は場合により浸透促進剤および／または適当な湿潤剤を、場合によりわずかな比率の任意の性質の適切な添加物と組み合わせて含んでなり、この添加物は皮膚に対して重大な悪影響を及ぼさない。該添加物は、皮膚への投与を容易にし、かつ／または所望の組成物の調製に役立ち得る。これらの組成物は種々の方法、例えば経皮パッチ剤として、スポットオン剤として、軟膏剤として投与されてもよい。前述の製薬学的組成物を、投与の容易性および用量の均一性のために単位剤形に調合することが有利である。本明細書および請求の範囲において使用される単位剤形は、単位投薬用量として適当な物理的に分割された単位を指し、各単位は必要な製薬学的担体と一緒に所望の治療効果を生むように計算された有効成分を予め決定された量で含有している。そのような単位剤形の例は、錠剤（刻み目をつけたり、コーティングされた錠剤を含む）、カプセル剤、丸剤、粉末包装剤、ウェーファー剤、注射用液剤もしくは懸濁剤、ティースプーン量剤（ｔｅａｓｐｏｏｎｆｕｌｓ）、テーブルスプーン量剤（ｔａｂｌｅｓｐｏｏｎｆｕｌｓ）等、およびそれらの分割された集合物である。

【０１２３】

本発明の化合物は、壊死またはアポトーシスによる細胞の傷害または死から生じる組織の損傷を処置または予防することができ；巣状虚血、心筋梗塞および再灌流傷害の後を含む神経または心臓血管組織の損傷を回復することができ；ＰＡＲＰ活性によって惹起されるか、または悪化する種々の疾患または状態を処置することができ；細胞の寿命または増殖能力を拡大または増強でき；老化した細胞の遺伝子発現を改変することができ；細胞を放射線増感および／または化学増感することができる。一般に、ＰＡＲＰ活性の阻害はエネルギー損失から細胞を救済して、神経細胞の場合は、ニューロンの不可逆的減極を防ぎ、その結果、神経保護を提供する。

【０１２４】

前記理由から、本発明は、さらに壊死またはアポトーシスによる細胞の傷害または死から生じる組織の損傷を処置または予防するため、ＮＭＤＡの毒性によって媒介されないニューロンの活性を生じさせるため、ＮＭＤＡの毒性によって媒介されるニューロンの活性を生じさせるため、虚血および再灌流傷害から生じる神経組織の損傷、神経学的障害および神経変性疾患を処置するため；血管卒中を予防または処置するため；心臓血管障害を処置または予防するため；他の状態および／または障害、例えば年齢に関連する筋肉変性、ＡＩＤＳおよび他の免疫老化疾患、炎症、痛風、関節炎、動脈硬化症、悪液質、癌、複製老化が関与する骨格筋の変性疾患、糖尿病、頭部外傷、炎症性腸障害（例えば大腸炎およびクローン病）、筋ジストロフィー、骨関節炎、骨粗鬆症、慢性および／または急性疼痛（例えば神経病性疼痛）、腎不全、網膜虚血、敗血症ショック（例えば内毒素ショック）、および皮膚の老化を処置するため；細胞の寿命および増殖能力を拡大するため；老化細胞の遺伝子発現を改変するため；（低酸素の）腫瘍細胞を化学増感および／または放射線増感するために、ＰＡＲＰ活性を阻害するのに十分な量の先に同定された化合物の治療学的有効量を投与する方法に関する。また、本発明は、先に同定された化合物の治療学的有効量を動物、特にヒトに投与することを含んでなる、該動物の疾患および状態の処置に関

する。特に本発明は、先に同定された化合物の治療学的有効量を動物、特にヒトに投与することを含んでなる、該動物の神経学的障害を処置、予防または抑制する方法に関する。神経学的障害は、肉体的傷害または疾病状態によって惹起される末梢神経病、外傷性脳傷害、脊髄に対する物理的損傷、脳損傷に伴う卒中、巣状虚血、全虚血、再灌流傷害、脱髄疾患および神経変性に関連する神経学的障害からなる群から選択される。

【０１２５】

また本発明は、ＰＡＲＰ活性を阻害するため、壊死またはアポトーシスによる細胞の傷害または死から生じる組織の傷害を処置、予防または抑制するため、動物の神経学的障害を処置、予防または抑制するための式（Ｉ）の化合物の使用を意図するものである。

【０１２６】

用語「神経変性を防止する」とは、神経変性疾患を有すると新たに診断された患者の、または新たに変性疾患を発症する危険性がある患者の神経変性を防止する能力、およびすでに神経変性疾患に罹患しているか、またはその症状を有する患者のさらなる神経変性を防止する能力を含む。

【０１２７】

本明細書で使用する用語「処置」は、動物、特にヒトにおける疾患および／または状態の任意の処置に関し、そして（ｉ）疾患および／または状態にかかり易いがまだそれを有すると診断されてない患者において、疾患および／または状態が発生することを防止する；（ｉｉ）疾患および／または状態を抑制する、すなわちその進行を止める；（ｉｉｉ）疾患および／または状態を軽減する、すなわち疾患および／または状態の退化を惹起することを含む。好ましくは用語「処置」は（ｉｉ）または（ｉｉｉ）を意味する。

【０１２８】

本明細書で使用する用語「放射線増感剤」は、電離放射線に対する細胞の感受性を増大し、かつ／または電離放射線により処置できる疾患の処置を促進するために治療に有効な量で動物に投与される分子、好ましくは低分子量分子と定義する。電離放射線により処置できる疾患には、新生物形成疾患、良性および悪性腫瘍および癌細胞を含む。本明細書に列挙していない他の疾患の電離放射線処置もまた本発明により意図される。

【０１２９】

本明細書で使用する用語「化学増感剤」は、化学療法に対する細胞の感受性を増強し、かつ／または化学療法剤により処置できる疾患の処置を促進するために治療に有効な量で動物に投与される分子、好ましくは低分子量分子と定義する。化学療法により処置できる疾患には、新生物形成疾患、良性および悪性腫瘍および癌細胞を含む。本明細書に列挙していない他の疾患の化学療法処置もまた本発明により意図される。

【０１３０】

本発明は、有効量の本発明の化合物を投与することにより、形質転換した細胞を含む細胞の異常な成長を阻害する方法を提供する。細胞の異常な成長とは、正常な調節メカニズムに依存しない細胞の成長を指す（例えば接触阻害の喪失）。これには腫瘍細胞の成長を成長の静止、最終分化および／または癌細胞のアポトーシスを引き起こすことにより直接的に、そして腫瘍の新脈管形成を阻害することにより間接的に両方で阻害することを含む。

【０１３１】

本発明の化合物、組成物および方法は、壊死またはアポトーシスによる細胞死または傷害から生じる組織損傷を処置または防止するために特に有用である。

【０１３２】

本発明の化合物は「抗癌剤」であることもでき、この用語は「抗腫瘍細胞増殖剤」および「抗新生物形成剤」も包含する。

【０１３３】

また本発明は、有効量の本発明の化合物を処置が必要な個体、例えば哺乳動物（そしてさらに詳細にはヒト）に投与することにより、腫瘍の増殖を阻害する方法を提供する。

【０１３４】

例えば発明の方法は、癌を処置し、そして癌の腫瘍細胞を化学増感および／または放射線増感するためにも有用である。

【０１３５】

本発明の化合物により抑制され得る腫瘍の例には、成人および小児の腫瘍を含み、限定するわけではないが小細胞肺癌および非小細胞肺癌を含む肺癌（例えば腺癌）、膵臓癌（例えば膵外分泌癌のような膵臓癌腫）、結腸癌（例えば結腸腺癌および結腸腺腫のような結腸直腸癌）、食道癌、口腔偏平上皮癌、舌癌、胃癌、肝臓癌、鼻咽腔癌、リンパ系統の造血系腫瘍（例えば急性リンパ性白血病、Ｂ－細胞白血病、バーキットリンパ腫）、非ホジキンリンパ腫（例えばマントル細胞リンパ腫）、ホジキン病、骨髄性白血病（例えば、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）または慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ））、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、濾胞性甲状腺癌、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、間葉系起源の癌、柔組織肉腫、脂肪肉腫、消化管間質肉腫、悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）、ユーイング肉腫、平滑筋肉腫、間葉軟骨肉腫、リンパ肉腫、繊維肉腫、横紋筋肉腫、メラノーマ、奇形癌腫、神経芽腫、脳腫瘍、髄芽腫、神経膠腫、皮膚の良性腫瘍（例えばケラトアカントーマ）、乳癌（例えば進行した乳癌）、腎臓癌、腎芽細胞腫、卵巣癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、膀胱癌、進行した疾患およびホルモン難治性前立腺癌を含む前立腺癌、精巣癌、骨肉腫、頭頸部癌、上皮癌、多発性骨髄腫（例えば難治性の多発性骨髄腫）、中皮腫がある。本発明の化合物で処置できる特定の癌は、乳癌、結腸直腸癌、非小細胞肺癌、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）である。

【０１３６】

本発明の別の観点として、特に医薬、より具体的には癌または関連する疾患の処置に使用するための式（Ｉ）のＰＡＲＰ阻害剤またはチューブリン結合特性を有する化合物と、別の抗癌剤との組み合わせ物が想定される。

【０１３７】

前記状態の処置には、本発明の化合物は１もしくは複数の他の医薬、より詳細には他の抗癌剤または癌治療における補助剤と組み合わせて有利に用いることができる。抗癌剤または補助剤（治療における支持剤：ｓｕｐｐｏｒｔｉｎｇ　ａｇｅｎｔ）の例は、限定するわけではないが：

－　白金配位化合物、例えば場合によりアミホスチン（ａｍｉｆｏｓｔｉｎｅ）、カルボプラチンまたはオキサリプラチン（ｏｘａｌｉｐｌａｔｉｎ）と組み合わせたシスプラチン；

－　タキサン化合物、例えばパクリタキセル、パクリタキセルタンパク質結合粒子（Ａｂｒａｘａｎｅ（商標））またはドセタキセル；

－　トポイソメラーゼＩ阻害剤、例えばカンプトテシン化合物、例えばイリノテカン、ＳＮ－３８、トポテカン、トポテカンｈｃｌ；

－　トポイソメラーゼＩＩ阻害剤、例えば抗腫瘍性エピポドフィロトキシンまたはポドフィロトキシン誘導体、例えばエトポシド、リン酸エトポシドまたはテニポシド；

－　抗腫瘍性ビンカアルカロイド、例えばビンブラスチン、ビンクリスチンまたはビノレルビン；

－　抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体、例えば５－フルオロウラシル、ロイコボリン、ゲムシタビン、ゲムシタビンｈｃｌ、カペシタビン、クラドリビン（ｃｌａｄｒｉｂｉｎｅ）、フルダラビン（ｆｌｕｄａｒａｂｉｎｅ）、ネララビン（ｎｅｌａｒａｂｉｎｅ）；

－　アルキル化剤、例えばナイトロジェンマスタードまたはニトソロウレア、例えば場合によりメスナ（ｍｅｓｎａ）、ピポブロマン、プロカルバジン、ストレプトゾシン、テロゾロミド（ｔｅｌｏｚｏｌｏｍｉｄｅ）、ウラシルと組み合わせたシクロホスファミド、クロラムブシル、カルムスチン、チオテパ、メファラン（メルファラン）、ロムスチン、アルトレタミン（ａｌｔｒｅｔａｍｉｎｅ）、ブスルファン、ダカルバジン、エストラムスチン、イフォスファミド（ｉｆｏｓｆａｍｉｄｅ）；

－　抗腫瘍性アントラサイクリン誘導体、例えば場合によりデクスラゾキサン（ｄｅｘｒａｚｏｘａｎｅ）、ドキシル（ｄｏｘｉｌ）、イダルビシン、ミトザントロン、エピルビ

シン（ｅｐｉｒｕｂｉｃｉｎ）、エピルビシンｈｃｌ、バルルビシン（ｖａｌｒｕｂｉｃｉｎ）と組み合わせたダウノルビシン、ドキソルビシン；
－ＩＧＦ－１受容体を標的とする分子、例えばピクロポドフィリン（ｐｉｃｒｏｐｏｄｏｐｈｉｌｉｎ）；
－テトラカルシン（ｔｅｔｒａｃａｒｃｉｎ）誘導体、例えばテトラカルシンＡ；
－グルココルチコイデン（ｇｌｉｃｏｃｏｒｔｉｃｏｉｄｅｎ）、例えばプレドニソン；
－抗体、例えばトラスツズマブ（ＨＥＲ２抗体）、リタキシマブ（ＣＤ２０抗体）、ゲムツズマブ（ｇｅｍｔｕｚｕｍａｂ）、ゲムツズマブオゾガマイシン（ｏｚｏｇａｍｉｃｉｎ）、セツキシマブ（ｃｅｔｕｘｉｍａｂ）、ペルツズマブ（ｐｅｒｔｕｚｕｍａｂ）、ベバシズマブ（ｂｅｖａｃｉｚｕｍａｂ）、アレムツズマブ（ａｌｅｍｔｕｚｕｍａｂ）、エクリズマブ（ｅｃｕｌｉｚｕｍａｂ）、イブリツモマブ　チウキセタン（ｉｂｒｉｔｕｍｏｍａｂ　ｔｉｕｘｅｔａｎ）、ノフェツモマブ（ｎｏｆｅｔｕｍｏｍａｂ）、パニツムマブ（ｐａｎｉｔｕｍｕｍａｂ）、トシツモマブ（ｔｏｓｉｔｕｍｏｍａｂ）、ＣＮＴＯ３２８；
－　エストロゲン受容体拮抗薬または選択的エストロゲン受容体モジュレーター、またはエストロゲン合成の阻害剤、例えばタモキシフェン、フルベストラント（ｆｕｌｖｅｓｔｒａｎｔ）、トレミフェン、ドロロキシフェン（ｄｒｏｌｏｘｉｆｅｎｅ）、ファスロデックス（ｆａｓｌｏｄｅｘ）、ラロキシフェンまたはレトロゾール（ｌｅｔｒｏｚｏｌｅ）；
－　アロマターゼ阻害剤、例えばエキセメスタン、アナストロゾール、レトラゾール（ｌｅｔｒａｚｏｌｅ）、テストラクトンおよびボロゾール（ｖｏｒｏｚｏｌｅ）；
－　分化誘導薬、例えばレチノイド、ビタミンＤまたはレチノイン酸およびレチノイン酸代謝遮断薬（ＲＡＭＢＡ）、例えばアキュタン（ａｃｃｕｔａｎｅ）；
－　ＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害剤、例えばアザシチジンまたはデシタビン（ｄｅｃｉｔａｂｉｎｅ）；
－葉酸拮抗薬、例えば　プレメトレキセド（ｐｒｅｍｅｔｒｅｘｅｄ）二ナトリウム；
－抗生物質、例えばアンチノマイシン（ａｎｔｉｎｏｍｙｃｉｎ）Ｄ、ブレオマイシン、マイトマイシンＣ、ダクチノマイシン、カルミノマイシン（ｃａｒｍｉｎｏｍｙｃｉｎ）、ダウノマイシン、レバミゾール、プリカマイシン（ｐｌｉｃａｍｙｃｉｎ）、ミトラマイシン；
－代謝拮抗物質、例えばクロファラビン（ｃｌｏｆａｒａｂｉｎｅ）、アミノプテリン、シトシンアラビノシドまたはメトトレキセート、アザシチジン、シタラビン、フロクスウリジン、ペントスタチン、チオグアニン；
－アポトーシス誘導剤および血管新生抑制剤、例えばＢｃｌ－２阻害剤、例えばＹＣ１３７、ＢＨ３１２、ＡＢＴ７３７、ゴシポール、ＨＡ１４－１、ＴＷ３７またはデカン酸；
－チューブリン－結合剤、例えばコンブレスタチン（ｃｏｍｂｒｅｓｔａｔｉｎ）、コルヒチンまたはノコダゾール（ｎｏｃｏｄａｚｏｌｅ）；
－　キナーゼ阻害剤（例えばＥＧＦＲ（上皮増殖因子受容体）阻害剤、ＭＴＫＩ（マルチターゲットキナーゼ阻害剤）、ｍＴＯＲ阻害剤）、例えばフラボペリドール（ｆｌａｖｏｐｅｒｉｄｏｌ）、イマチニブ（ｉｍａｔｉｎｉｂ）メシル酸、エルロチニブ（ｅｒｌｏｔｉｎｉｂ）、ゲフィチニブ（ｇｅｆｉｔｉｎｉｂ）、ダサチニブ（ｄａｓａｔｉｎｉｂ）、ラパチニブ（ｌａｐａｔｉｎｉｂ）、二トシル酸ラパチニブ、ソラフェニブ（ｓｏｒａｆｅｎｉｂ）、スニチニブ（ｓｕｎｉｔｉｎｉｂ）、リンゴ酸スニチニブ、テムシロリムス（ｔｅｍｓｉｒｏｌｉｍｕｓ）；
－ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、例えばチピファルニブ（ｔｉｐｉｆａｒｎｉｂ）；
－　ヒストンデアセチラーゼ（ＨＤＡＣ）阻害剤、例えば酪酸ナトリウム、サブエロイルアニリドヒドロキサミン酸（ＳＡＨＡ）、デプシペプチド（ＦＲ９０１２２８）、ＮＶＰ－ＬＡＱ８２４、Ｒ３０６４６５、ＪＮＪ－２６４８１５８５、トリコスタチン（ｔｒｉｃｈｏｓｔａｔｉｎ）Ａ、ボリノスタット；

－　ユビキチン－プロテアソーム経路の阻害剤、例えばＰＳ－３４１、ＭＬＮ．４１またはボルテゾミブ；
－　ヨンデリス（Ｙｏｎｄｅｌｉｓ）；
－　テロメラーゼ阻害剤、例えばテロメスタチン（ｔｅｌｏｍｅｓｔａｔｉｎ）；
－　マトリクスメタロプロテイナーゼ阻害剤、例えばバチマスタット（ｂａｔｉｍａｓｔａｔ）、マリマスタット（ｍａｒｉｍａｓｔａｔ）、プリノスタット（ｐｒｉｎｏｓｔａｔ）またはメタスタット（ｍｅｔａｓｔａ）；
－組換えインターロイキン、例えばアルデスロイキン（ａｌｄｅｓｌｅｕｋｉｎ）、デニロイキン　ディフィティトックス（ｄｅｎｉｌｅｕｋｉｎ　ｄｉｆｉｔｉｔｏｘ）、インターフェロン　アルファ２ａ、インターフェロン　アルファ２ｂ、ペグインターフェロン　アルファ２ｂ；
－ＭＡＰＫ阻害剤；
－レチノイド、例えばアリトレチノイン（ａｌｉｔｒｅｔｉｎｏｉｎ）、ベキサロテン（ｂｅｘａｒｏｔｅｎｅ）、トレチノイン（ｔｒｅｔｉｎｏｉｎ）；
－三酸化ヒ素
－アスパラギナーゼ
－ステロイド、例えばプロピオン酸ドロモスタノロン、酢酸メゲストロール、ナンドロン（デカノエート、フェンプロピオネート）、デキサメタゾン；
－性腺刺激ホルモン放出ホルモン作用薬または拮抗薬、例えばアバレリックス（ａｂａｒｅｌｉｘ）、酢酸ゴセレリン、酢酸ヒストレリン、酢酸ロイプロリド；
－サリドマイド、レナリドミド（ｌｅｎａｌｉｄｏｍｉｄｅ）；
－メルカプトプリン、ミトーテン、パミトロネート、ペガデマーゼ（ｐｅｇａｄｅｍａｓｅ）、ペガスパルガーゼ（ｐｅｇａｓｐａｒｇａｓｅ）、ラスブリカーゼ（ｒａｓｂｕｒｉｃａｓｅ）；
－ＢＨ３ミメティックス、例えばＡＢＴ－７３７；
－ＭＥＫ阻害剤、例えばＰＤ９８０５９、ＡＺＤ６２４４、ＣＩ－１０４０；
－コロニー刺激因子類似体、例えばフィルグラスチム（ｆｉｌｇｒａｓｔｉｍ）、ペグフィルグラスチム（ｐｅｇｆｉｌｇｒａｓｔｉｍ）、サルグラモスチム（ｓａｒｇｒａｍｏｓｔｉｍ）、エリスロポエチンまたはそれらの類似体（例えばダルベポエチン（ｄａｒｂｅｐｏｅｔｉｎ）アルファ）；インターロイキン１１；オプレルベキン（ｏｐｒｅｌｖｅｋｉｎ）；ゾレドロネート（ｚｏｌｅｄｒｏｎａｔｅ）、ゾレドロン酸（ｚｏｌｅｄｒｏｎｉｃ　ａｃｉｄ）；フェンタニル；ビスホスホネート；パリフェルミン（ｐａｌｉｆｅｒｍｉｎ）である。

【０１３８】

用語「白金配位化合物」は本明細書では、イオンの形態の白金を提供する任意の腫瘍細胞成長阻害白金配位化合物を表すために使用される。白金配位化合物は、処置の過程で１～５００ｍｇ／体表面積の平方メートル（ｍｇ／ｍ^2）、例えば５０～４００ｍｇ／ｍ^{2}の投薬用量で有利に投与され、特にシスプラチンに関しては約７５ｍｇ／ｍ^{2}の投与用量で、そしてカルボプラチンに関しては約３００ｍｇ／ｍ^{2}で有利に投与される。

【０１３９】

用語［タキサン化合物］はタキサン環系を有し、特定の種のイチイの木（Ｔａｘｕｓ）からの抽出物に関連するか、またはそれから誘導される化合物の一クラスを示す。タキサン化合物は、処置の過程で５０～４００ｍｇ／体表面積の平方メートル（ｍｇ／ｍ^2）、例えば７５～２５０ｍｇ／ｍ^{2}の投薬用量で有利に投与され、特にパクリタキセルに関しては約１７５～２５０ｍｇ／ｍ^{2}の投与用量で、そしてドセタキセルに関しては約７５～１５０ｍｇ／ｍ^{2}で有利に投与される。

【０１４０】

用語「トポイソメラーゼ阻害剤」は、真核細胞中のＤＮＡ位相を変えることができる酵素を示すために使用される。それらは重要な細胞機能および細胞増殖に必須である。真核細胞には２種のトポイソメラーゼ、すなわちＩ型およびＩＩ型がある。トポイソメラーゼ

Ｉは約１００，０００の分子量のモノマー酵素である。この酵素はＤＮＡに結合し、そして一時的な単鎖分解を誘発し、二重らせんを解き（または解かせ）、引き続いてＤＮＡ鎖から解離する前にその分解を再シールする。トポイソメラーゼＩＩはＤＮＡ鎖分解物の導入または遊離ラジカルの形成に関与する、同様な作用機序を有する。

【０１４１】

用語「カンプトテシン化合物」は中国の木のカンプトテシンアクミナタ（Ｃａｍｐｔｏｔｈｅｃｉｎ　ａｃｕｍｉｎａｔａ）およびインドの木のノタポヂテフェチダ（Ｎｏｔｈａｐｏｄｙｔｅｓ　ｆｏｅｔｉｄａ）に由来する非水溶性アルカロイドである親カンプトテシン化合物に関連するか、またはそれから誘導される化合物を表すために使用される。カンプトテシン化合物は、処置の過程で０．１～４００ｍｇ／体表面積の平方メートル（ｍｇ／ｍ^2）、例えば１～３００ｍｇ／ｍ^{2}の投薬用量で有利に投与され、特にイリノテカンに関しては約１００～３５０ｍｇ／ｍ^{2}の投与用量で、そしてトポテカンに関しては約１～２ｍｇ／ｍ^{2}で有利に投与される。

【０１４２】

用語「ポドフィロトキシン化合物」はマンドレークの植物から抽出される、親ポドフィロトキシンに関連するか、またはそれから誘導される化合物を示すために使用される。抗腫瘍ポドフィロトキシン誘導体は、処置の過程で３０～３００ｍｇ／体表面積の平方メートル（ｍｇ／ｍ^2）、例えば５０～２５０ｍｇ／ｍ^{2}の投薬用量で有利に投与され、特にエトポシドに関しては約３５～１００ｍｇ／ｍ^{2}の投与用量で、そしてテニポシドに関しては約５０～２５０ｍｇ／ｍ^{2}で有利に投与される。

【０１４３】

用語「抗腫瘍ビンカアルカロイド」はツルニチソウ（Ｖｉｎｃａ　ｒｏｓｅａ）の抽出物に関連するか、またはそれから誘導される化合物を示すために使用される。抗腫瘍ビンカアルカロイドは、処置の過程で２～３０ｍｇ／体表面積の平方メートル（ｍｇ／ｍ^2）の投薬用量で有利に投与され、特にビンブラスチンに関しては約３～１２ｍｇ／ｍ^{2}の投与用量で、ビンクリスチンに関しては約１～２ｍｇ／ｍ^{2}の投薬用量で、そしてビノレルビン（ｖｉｎｏｒｅｌｂｉｎｅ）に関しては約１０～３０ｍｇ／ｍ^{2}の投薬用量で有利に投与される。

【０１４４】

抗腫瘍ヌクレオシド誘導体は、処置の過程で２００～２５００ｍｇ／体表面積の平方メートル（ｍｇ／ｍ^2）、例えば７００～１５００ｍｇ／ｍ^{2}の投薬用量で有利に投与され、特に５－ＦＵに関しては２００～５００ｍｇ／ｍ^{2}の投与用量で、ゲムシタビンに関しては約８００～１２００ｍｇ／ｍ^{2}の投薬用量で、そしてカペシタビンに関しては約１０００～２５００ｍｇ／ｍ^{2}で有利に投与される。

【０１４５】

用語「アルキル化剤」は生理学的条件下で、ＤＮＡのような生物学的に必須の高分子にアルキル基を与える能力を有するという共通の特徴をもつ広範な化学物質の群を包含する。大部分はナイトロジェンマスタードおよびニトロソ尿素のような、より重要な物質では、活性なアルキル化部分は、複雑な分解反応（その幾つかは酵素による）後にインビボで生成される。アルキル化剤の最も重要な薬理学的作用は、細胞増殖、とりわけＤＮＡ合成および細胞分裂に関与する基本的メカニズムを乱すものである。急速に増殖している組織中のＤＮＡ機能および完全性を阻害するアルキル化剤の能力が、それらの治療的応用および多数のそれらの毒性の基礎を提供する。ナイトロジェンマスタードまたニトロウレアのようなアルキル化剤は、処置の過程で１００～５００ｍｇ／体表面積の平方メートル（ｍｇ／ｍ^2）、例えば１２０～２００ｍｇ／ｍ^{2}の投薬用量で有利に投与され、特にシクロホスファミドに関しては約１００～５００ｍｇ／ｍ^{2}の投与用量で、クロラムブシルに関しては約０．１～０．２ｍｇ／ｍ^{2}の投薬用量で、カルムスチンに関しては約１５０～２００ｍｇ／ｍ^{2}の投薬用量で、そしてロムスチンに関しては約１００～１５０ｍｇ／ｍ^{2}の投薬用量で有利に投与される。

【０１４６】

用語「抗腫瘍アントラサイクリン誘導体」は、グリコシド結合により結合された稀有な糖のダウノスアミンをもつテトラサイクリン環構造を有することを特徴とする、カビ真菌のＳｔｒｅｐ．ｐｅｕｔｉｃｕｓ　ｖａｒ．ｃａｅｓｉｕｓから得られる抗生物質およびそれらの誘導体を含んでなる。抗腫瘍アントラサイクリン誘導体は、処置の過程で１０～７５ｍｇ／体表面積の平方メートル（ｍｇ／ｍ^2）、例えば１５～６０ｍｇ／ｍ^{2}の投薬用量で有利に投与され、特にドキソルビシンに関しては約４０～７５ｍｇ／ｍ^{2}の投与用量で、ダウノルビシンに関しては約２５～４５ｍｇ／ｍ^{2}の投薬用量で、そしてイダルビシンに関しては約１０～１５０ｍｇ／ｍ^{2}の投薬用量で有利に投与される。

【０１４７】

原発性乳癌におけるヒト上皮増殖因子受容体２タンパク質（ＨＥＲ２）の増幅は、特定の患者について良くない臨床予後と関連することが示された。トラストズマブはＨＥＲ２受容体の細胞外ドメインに高い親和性および特異性で結合する、高度に精製された組み換えＤＮＡ由来ヒト化モノクローナルＩｇＧ１カッパ抗体である。

【０１４８】

多数の乳癌はエストロゲン受容体を有し、そしてこれらの腫瘍の成長はエストロゲンにより刺激され得る。用語「エストロゲン受容体アンタゴニスト」および「選択的エストロゲン受容体モジュレーター」は、エストロゲン受容体（ＥＲ）に結合するエストラジオールの競合的阻害剤を示すために使用される。選択的エストロゲン受容体モジュレーターはＥＲに結合すると、受容体の三次元形態に変化を誘発し、ＤＮＡ上のエストロゲン反応性要素（ＥＲＥ）に対するその結合をモジュレートする。

【０１４９】

閉経後の女性においては、循環エストロゲンの主要な生成源は、末梢組織におけるアロマターゼ酵素による、副腎および卵巣のアンドロゲン（アンドロステンジオンおよびテストステロン）のエストロゲン（エストロンおよびエストラジオール）への転化からである。アロマターゼ阻害または不活性化を介するエストロゲンの剥奪はホルモン依存性乳癌をもつ何人かの閉経後患者に対して有効な選択的処置である。

【０１５０】

用語「分化剤」は種々の方法で、細胞増殖を阻害し、そして分化を誘発することができる化合物を包含する。ビタミンＤおよびレチノイドは、広範な正常および悪性の細胞型の成長および分化の調節に重要な役割を果たすことが知られている。レチノイン酸代謝遮断剤（ＲＡＭＢＡ）は、レチノイン酸のチトクロームＰ４５０－媒介異化作用を阻害することにより内在レチノイン酸のレベルを増加する。

【０１５１】

ＤＮＡメチル化の変化はヒト新生物における最も一般的な異常の１つである。選択される遺伝子のプロモーター内のメチル化亢進（ｈｙｐｅｒｍｅｔｈｙｌａｔｉｏｎ）は通常、関与する遺伝子の不活性化を伴なう。用語「ＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害剤」は、ＤＮＡメチルトランスフェラーゼの薬理学的阻害および腫瘍サプレッサーの遺伝子発現の再活性化を介して作用する化合物を示すために使用される。

【０１５２】

用語「キナーゼ阻害剤」は細胞周期の進行およびプログラムされた細胞死（アポトーシス）に関与するキナーゼの強力な阻害剤を含んでなる。

【０１５３】

用語「ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤」はＲａｓおよび他の細胞内タンパク質のファルネシル化を抑制するように設計された化合物を示すために使用される。それらは悪性細胞の増殖および生存に影響を及ぼすことが示されている。

【０１５４】

用語「ヒストンデアセチラーゼ阻害剤」または「ヒストンデアセチラーゼの阻害剤」は、ヒストンデアセチラーゼと相互作用し、そしてその活性を阻害する、より詳細にはその酵素活性を阻害することができる化合物を同定するために使用する。ヒストンデアセチラーゼの酵素活性を阻害することとは、ヒストンデアセチラーゼがヒストンからアセチル基

を除去する能力を減じることを意味する。

【０１５５】

用語「ユビキチン－プロテアソーム経路の他の阻害剤」とは、細胞周期調節タンパク質を含むプロテアソーム中の細胞性タンパク質の標的化された破壊を阻害する化合物を同定するために使用する。

【０１５６】

用語「テロメラーゼ阻害剤」とは、テロメラーゼの活性を標的とし、減少させ、または阻害する化合物、特にテロメラーゼ受容体を阻害する化合物を指す。

【０１５７】

用語「マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤」とは、限定するわけではないが、コラーゲンペプチドミメティックおよび非ペプチドミメティック阻害剤を含む。

【０１５８】

本発明の化合物は、「放射線増感剤」および／または「化学増感剤」として使用することができる。

【０１５９】

放射線増感剤は、電離放射線の毒性作用に対する癌細胞の感受性を増強することが知られている。放射線増感剤の作用様式に関する幾つかのメカニズムは、次のことを含む文献で示唆された：低酸素下で酸素を模倣するか、さもなくば生物還元剤のように挙動する低酸素細胞の放射線増感剤（例えば、２－ニトロイミダゾール化合物および二酸化ベンゾトリアジン化合物）；非低酸素細胞の放射線増感剤（例えば、ハロゲン化ピリミジン）はＤＮＡ塩基の類似体であることができ、そして癌細胞のＤＮＡ中に優先的に取り込まれ、それによってＤＮＡ分子の放射誘導破壊を促進し、かつ／または正常なＤＮＡ修復メカニズムを妨げる；ならびに種々の他の潜在的作用機構が疾患の処置における放射線増感剤について仮定されてきた。

【０１６０】

現在、多くの癌の処置プロトコールは、ｘ線の放射と組み合わせて放射線増感剤を使用する。ｘ線活性化放射線増感剤の例には、限定するわけではないが、次のものがある：メトロニダゾール、ミソニダゾール、デスメチルミソニダゾール、ピモニダゾール、エタニダゾール、ニモラゾール、マイトマイシンＣ、ＲＳＵ１０６９、ＳＲ４２３３、ＥＯ９、ＲＢ６１４５、ニコチンアミド、５－ブロモデオキシウリジン（ＢＵｄＲ）、５－ヨードデオキシウリジン（ＩＵｄＲ）、ブロモデオキシシチジン、フルオロデオキシウリジン（ＦｕｄＲ）、ヒドロキシ尿素、シスプラチン、およびそれらの治療学的に有効な類似体および誘導体。

【０１６１】

癌の光力学的療法（ＰＤＴ）は、増感剤の放射線活性化物として可視光線を使用する。光力学的放射線増感剤の例には、限定するわけではないが次のものがある：ヘマトポルフィリン誘導体、フォトフリン、ベンゾポルフィリン誘導体、錫エチオポルフィリン、フェオボルビド－ａ、バクテリオクロロフィル－ａ、ナフタロシアニン、フタロシアニン、亜鉛フタロシアニン、およびそれらの治療学的に有効な類似体および誘導体。

【０１６２】

放射線増感剤は、治療学的に有効な量の１もしくは複数の他の化合物と一緒に投与してもよく、それらには限定するわけではないが：標的細胞への放射線増感剤の取り込みを促進する化合物；標的細胞への治療剤、栄養物および／または酸素の流動を制御する化合物；さらなる放射の有無によらず腫瘍に作用する化学療法剤；あるいは癌もしくは他の疾患を処置するための他の治療学的に有効な化合物を含む。放射線増感剤と一緒に使用してもよい追加の治療剤の例には、限定するわけではないが、５－フルオロウラシル、ロイコボリン、５’－アミノ－５’－デオキシチミジン、酸素、カルボゲン、赤血球輸血、ペルフルオロカーボン（例えば、Ｆｌｕｏｓｏｌ　１０ＤＡ）、２，３－ＤＰＧ、ＢＷ１２Ｃ、カルシウムチャンネル遮断剤、ペントキシフィリン、抗血管形成化合物、ヒドラルアジンおよびＬＢＳＯを含む。放射線増感剤と一緒に使用できる化学療法剤の例には、限定する

わけではないが、アドリアマイシン、カンプトテシン、カルボプラチン、シスプラチン、ダウノルビシン、ドセタキセル、ドキソルビシン、インターフェロン（アルファ、ベータ、ガンマ）、インターロイキン２、イリノテカン、パクリタキセル、トポテカン、およびそれらの治療学的に有効な類似体および誘導体を含む。

【０１６３】

化学増感剤は、治療学的に有効な量の１もしくは複数の他の化合物と一緒に投与してもよく、それらは、限定するわけではないが、標的細胞への化学増感剤の取り込みを促進する化合物；標的細胞への治療剤、栄養物および／または酸素の流動を制御する化合物；腫瘍に作用する化学増感剤または癌または他の疾患を処置するための他の治療学的に有効な化合物を含む。

【０１６４】

また式（Ｉ）の化合物は、ＰＡＲＰ、そしてより詳細にはＰＡＲＰ－１受容体またはタンキラーゼ受容体を検出または同定するために使用することもできる。その目的のために、式（Ｉ）の化合物は、標識されることができる。該標識は放射性同位体、スピンラベル、抗原標識、酵素標識蛍光基または化学発光基からなる群から選択することができる。

【０１６５】

また本発明は、例えば腫瘍細胞の増殖を阻害するために医学的治療で使用する本発明の組み合わせ物に関する。

【０１６６】

また本発明は、腫瘍細胞の増殖を阻害するための本発明の組み合わせ物に関する。

【０１６７】

また本発明は、ヒト個体における腫瘍細胞の増殖を阻害する方法に関し、この方法は個体に有効量の本発明の組み合わせ物を投与することを含んでなる。

【０１６８】

さらに本発明は、有効量の本発明の組み合わせ物を投与することにより、形質転換した細胞を含む細胞の異常な増殖を阻害する方法を提供する。

【０１６９】

他の医薬およびチューブリン結合特性を有するＰＡＲＰ阻害剤とを、同時に（例えば別個に、または単一の組成物で）、またはいずれかの順序で順次に投与してもよい。後者の場合、２つの化合物は有利なまたは相乗効果が確実に達成されるために十分な一定の期間内に、そして一定の量および様式で投与される。組み合わせ物の各化合物について、好適な投与の方法および順序、および個々の投薬用量および計画は、投与する特定の他の薬剤およびＰＡＲＰ阻害剤、それらの投与経路、処置する特定の腫瘍および処置する特定の宿主に依存すると考えられる。投与の最適な方法および順序および投薬用量および計画は、常法を使用して、そして本明細書に説明する情報の観点から当業者が容易に決定できる。

【０１７０】

当業者は、これ以降に提示される試験結果から有効量を容易に決定できるであろう。一般に、有効量は０．００１ｍｇ／ｋｇ～１００ｍｇ／ｋｇ体重、そして特に０．００５ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇ体重であると考えられる。必要な用量は、１日を通して適当な間隔で２、３、４またはそれ以上の副用量として投与することが適当であるかもしれない。該副用量は、例えば単位剤形あたり０．０５～５００ｍｇ、そして特に０．１ｍｇ～２００ｍｇの有効成分を含有する単位剤形として調合することができる。

【０１７１】

投与の正確な用量および頻度は、使用する特定の式（Ｉ）の化合物、処置する特定の状態、処置する状態の重篤度、特定患者の年齢、体重、性別、障害の程度および全般的な身体条件、ならびに当業者に周知であるような個体が摂取できる他の投薬法に依存する。さらにそのような毎日の有効量は、処置する個体の応答に依存して、かつ／または本発明の化合物を処方する医師の評価に依存して減少または増加させることができることは明白である。

【０１７２】

投与様式に依存して、製薬学的組成物は好ましくは０．０５～９９重量％、より好ましくは０．１～７０重量％、さらにより好ましくは０．１～５０重量％の有効成分、および１～９９．９５重量％、より好ましくは３０～９９．９重量％、さらにより好ましくは５０～９９．９重量％の製薬学的に許容され得る担体を含んでなる（すべてのパーセンテージは組成物の総重量に基づく）。

【０１７３】

以下の実施例は本発明を具体的に説明する。

【実施例】

【０１７４】

実験の部

今後、“ＤＭＦ”はＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドと定義し、“ＤＣＭ”はジクロロメタンと定義し、“ＤＩＰＥ”はジイソプロピルエーテルと定義し、“ＤＭＳＯ”はジメチルスルフォキシドと定義し、“ＥｔＯＡｃ”は酢酸エチルと定義し、“ＭｅＯＨ”はメタノールと定義し、“ＴＨＦ”はテトラヒドロフランと定義する。

【０１７５】

１つのキラル中心を有する化合物の幾つかは、その中のステレオジェン炭素原子の絶対立体化学配置を実験的に決定しなかった。このような場合、さらに実際の立体化学配置を参照することなく最初に単離された立体化学的異性体を「エナンチオマーＡ」と、そして２番目に単離されたものを「エナンチオマーＢ」と命名した。しかし「エナンチオマーＡ」および「エナンチオマーＢ」形のその実際の立体化学的配置は、例えばＸ線回折のような技術的に周知な方法を使用して当業者により明白に特性決定されることができる。単離法を以下に詳細に記載する。

【０１７６】

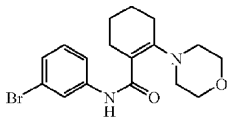
Ａ．中間化合物の調製

実施例Ａ１

ａ）中間体１の調製

【０１７７】

【化１８】



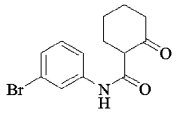
【０１７８】

４－シクロヘキサー１－エニル－モルホリン（０．０２６５モル）の溶液（２５ｍＬのＤＣＭ中）を、室温で１－ブロモ－３－イソシアナトベンゼン（０．０２５２モル）の溶液（３０ｍｌのＤＣＭ中）に滴下した。この混合物を室温で１５時間撹拌し、そして蒸発乾固して１１ｇ（９１％）の中間体１が得られ、これをさらに精製せずに次の反応工程に使用した。

ｂ）中間体２の調製

【０１７９】

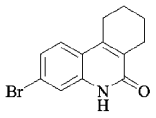
【化１９】



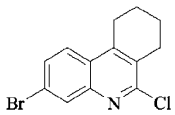
【０１８０】

中間体１（０．０２５２モル）の溶液（４０ｍＬの濃硫酸中）を、１００℃で３０分間撹拌し、次いで室温に冷却し、氷水に注ぎ、そして再度、室温で１時間３０分撹拌した。沈殿を濾過し、水、ジエチルエーテル中で洗浄し、そして乾燥して８．４ｇの中間体２が

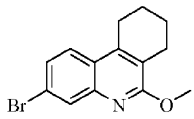
得られた。
ｃ）中間体３の調製
【０１８１】
【化２０】



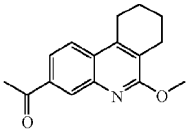
【０１８２】
中間体２（０．００１７モル）の溶液（２ｍＬの９６％硫酸中）を、１００℃で１５分間撹拌し、次いで慎重に氷水に注ぎ、濾過し、水で２回洗浄し、そして乾燥して０．４４１ｇ（９３％）の中間体３が得られ、これをさらに精製せずに次の反応工程に使用した。
ｄ）中間体４ａの調製
【０１８３】
【化２１】



【０１８４】
中間体３（０．０２３モル）の溶液（１００ｍＬのオキシ塩化リン中）を撹拌し、そして完全に溶解するまで還流し、１０分間静置し、室温に冷却し、激しく撹拌しながら室温で大変ゆっくりと（１時間にわたり）水に注いだ。固体を濾過し、そして乾燥して５．０７ｇ（７４％）の中間体４ａ（融点：８４℃）が得られた。
ｅ）中間体４の調製
【０１８５】
【化２２】



【０１８６】
ナトリウムメトキシド（０．１０１モル）の溶液を、中間体４ａ（０．０２５３モル）の溶液（１００ｍＬのメタノール中）に室温で加えた。生じた混合物を撹拌し、そして１５時間還流し、室温に冷却し、そして水に注いだ。混合物をＤＣＭで抽出し、有機層を分離し、水で洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、そして溶媒を蒸発乾固して６．１ｇ（８３％）の中間体４が得られた。
ｆ）中間体５の調製
【０１８７】
【化２３】



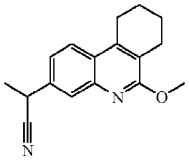
【０１８８】
トリブチル（１－エトキシビニル）スズ（０．０１８モル）、次いでジクロロビス（トリフェニルホスフィン）－パラジウム（ＩＩ）（０．０００８モル）を、中間体４（０．

０１６モル）の溶液（２９ｍＬの乾燥トルエン中）に不活性雰囲気下で加えた。混合物を撹拌し、そして８０℃に１８時間加熱し、室温に冷却し、そしてセライト（ｃｅｌｉｔｅ）で濾過した。有機層を２Ｍ　ＨＣｌ、次いでブラインでｐＨが７になるまで洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、そして溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製した（溶出液：シクロヘキサン／ＥｔＯＡｃを９５／５から８０／２０）。純粋な画分を集め、そして溶媒を蒸発させて１．３ｇ（３１％）の中間体５が得られた。

ｇ）中間体６の調製

【０１８９】

【化２４】



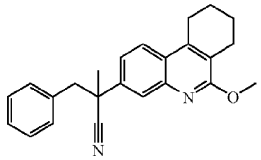
【０１９０】

カリウム；２－メチル－プロパン－１－オラート（０．０２３モル）、次いでＭｅＯＨ（２．４ｍＬ）を１０℃でｐ－トルエンスルホニルメチルイソシアニド（０．０１２モル）の溶液（１２ｍＬのＤＭＳＯ中）にN_2流下で数部に分けて加えた。混合物を１０℃で１５分間撹拌した。中間体５（０．００５１モル）の溶液（１．３ｍＬのＤＭＳＯ中）を加えた。混合物を１０℃で１時間１５分撹拌し、そしてＤＣＭおよびＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を分離し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、そして溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製した（溶出液：石油エーテル／ＥｔＯＡｃを９０／１０から５０／５０）。純粋な画分を集め、そして溶媒を蒸発させて０．９２３ｇ（３８％）の中間体６が得られた（油）。

ｈ）中間体７の調製

【０１９１】

【化２５】



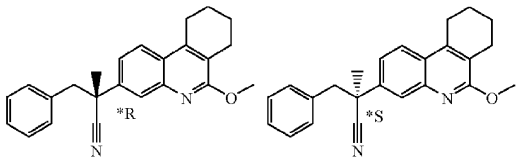
【０１９２】

水素化ナトリウム（油中６０％分散物）（０．０００５モル）を、０℃で中間体６（０．０００３モル）の溶液（１．４ｍＬのＤＭＦ中）にN_2流下でゆっくりと加えた。混合物を５分間撹拌した。ブロモメチル－ベンゼン（０．０００５モル）を加えた。混合物を室温で１８時間撹拌した。水素化ナトリウム（０．０００５モル）を再度加えた。混合物を３時間撹拌し、飽和塩化アンモニウムでクエンチし、そしてＥｔＯＡｃで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、そして溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製した（溶出液：石油エーテル／ＥｔＯＡｃを９５／５から９０／１０）。純粋な画分を集め、そして溶媒を蒸発させて０．１５９ｇ（９９％）の中間体７が得られた。

ｉ）中間体７ａおよび７ｂの調製

【０１９３】

【化２６】



【０１９４】

中間体７（０．２８ｇ、０．０００８モル）を、そのエナンチオマーにキラルなシリカゲルでの超流動体（ｓｕｐｅｒｆｌｕｉｄ）クロマトグラフィーにより分割した（Ｃｈｉｒａｌｐａｋ（商標）、溶出液：CO_2／ＥｔＯＨ／ｉＰｒＯＨ／イソプロピルアミン：７０／１５／１５／０．３）。純粋な画分を集め、そして溶媒を蒸発させて０．１１５ｇ（２９％）の中間体７ａ（エナンチオマーＡ）および０．１２０ｇ（３０％）の中間体７ｂ（エナンチオマーＢ）が得られた。

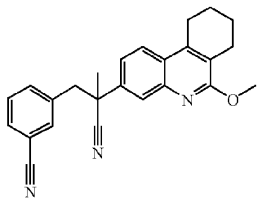
【０１９５】

実施例Ａ２

中間体８の調製

【０１９６】

【化２７】



【０１９７】

水素化ナトリウム（油中６０％分散物）（０．０００６モル）を、０℃で中間体６（０．０００４モル）の溶液（１．７ｍＬのＤＭＦ中）に、N_2流下で数部に分けて加えた。混合物を５分間撹拌した。３－ブロモメチル－ベンゾニトリル（０．０００６モル）を加えた。混合物を室温で１８時間撹拌した。水素化ナトリウム（０．０００６モル）を再度加えた。混合物を３時間撹拌し、飽和塩化アンモニウムでクエンチし、そしてＥｔＯＡｃで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、そして溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製した（溶出液：シクロヘキサン／ＥｔＯＡｃ　８０／２０）。純粋な画分を集め、そして溶媒を蒸発させて０．０９６３ｇ（５２％）の中間体８（油）が得られた。

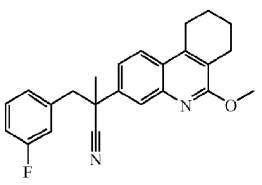
【０１９８】

実施例Ａ３

中間体９の調製

【０１９９】

【化２８】



【０２００】

カリウム；２－メチル－プロパン－２－オラート（０．００１１モル）を、５℃で中間体６（０．０００６モル）および１－ブロモメチル－３－フルオロベンゼン（（０．００

０８モル）の溶液（５ｍＬのＴＨＦ中）に、$Ｎ_2$流下で数部に分けて加えた。混合物を室温で５時間撹拌し、氷水に注ぎ、そしてＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を分離し、乾燥し（$ＭｇＳＯ_4$）、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製した（溶出液：シクロヘキサン／ＥｔＯＡｃ　９５／５）。純粋な画分を集め、そして溶媒を蒸発させて０．３３ｇ（７８％）の中間体９が得られた。

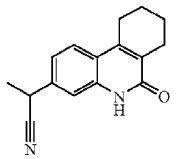
【０２０１】

実施例Ａ４

中間体１０の調製

【０２０２】

【化２９】



【０２０３】

中間体６（０．０００９モル）の混合物（２ｍＬの３Ｎ　ＨＣｌおよび２ｍＬの１，４－ジオキサン中）を８０℃で４時間撹拌し、次いで室温に冷却し、そして１０％$Ｋ_2ＣＯ_3$で塩基性とした。沈殿を濾過し、水、次いでジエチルエーテルで洗浄し、そして乾燥して０．０８ｇ（３５％）の中間体１０が得られた。

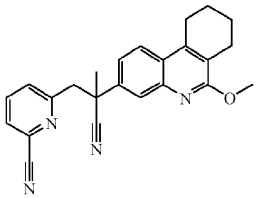
【０２０４】

実施例Ａ５

中間体１１の調製

【０２０５】

【化３０】



【０２０６】

カリウム；２－メチル－プロパン－２－オラート（０．００１５モル）を、５℃で中間体６（０．０００７モル）および６－ブロモメチルピリジン－２－カルボニトリル（（０．００１１モル）の混合物（５ｍＬのＴＨＦ中）に、$Ｎ_2$流下で数部に分けて加えた。混合物を室温で５時間撹拌し、氷水に注ぎ、そしてＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を分離し、乾燥し（$ＭｇＳＯ_4$）、濾過し、そして溶媒を蒸発させて０．２５ｇの中間体１１が得られ、これをさらに精製せずに次の反応工程で使用した。

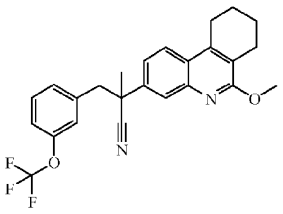
【０２０７】

実施例Ａ６

中間体１２の調製

【０２０８】

【化３１】



【０２０９】

カリウム；２－メチル－プロパン－２－オラート（０．００１１モル）を、１０℃で中間体６（０．０００５６モル）および１－ブロモメチル－３－トリフルオロメトキシ－ベンゼン（０．０００８モル）の溶液（１０ｍＬのＴＨＦ中）に、$Ｎ_2$流下で数部に分けて加えた。混合物を室温で５時間撹拌し、氷水に注ぎ、そしてＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を分離し、乾燥し（$ＭｇＳＯ_4$）、濾過し、そして溶媒を蒸発乾固して０．２４５ｇ（９９％）の中間体１２が得られた。

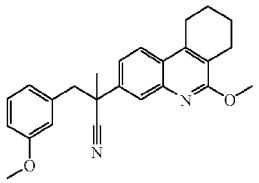
【０２１０】

実施例Ａ７

中間体１３の調製

【０２１１】

【化３２】



【０２１２】

カリウム；２－メチル－プロパン－２－オラート（０．００１１モル）を、１０℃で中間体６（０．０００６モル）および１－ブロモメチル－３－メトキシ－ベンゼン（０．０００８モル）の溶液（５ｍＬのＴＨＦ中）に、$Ｎ_2$流下で数部に分けて加えた。混合物を室温で５時間撹拌し、氷水に注ぎ、そしてＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を分離し、乾燥し（$ＭｇＳＯ_4$）、濾過し、そして溶媒を蒸発乾固して０．２１５ｇ（９９％）の中間体１３が得られた。

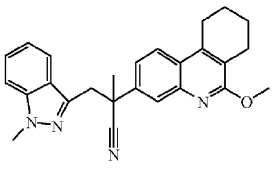
【０２１３】

実施例Ａ８

中間体１４の調製

【０２１４】

【化３３】



【０２１５】

カリウム；２－メチル－プロパン－２－オラート（０．００１１モル）を、１０℃で中間体６（０．０００６モル）および３－クロロメチル－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（０．０００８モル）の溶液（５ｍＬのＴＨＦ中）に、$Ｎ_2$流下で数部に分けて加えた。混合物を室温で５時間撹拌し、氷水に注ぎ、そしてＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を分離し、乾燥し（$ＭｇＳＯ_4$）、濾過し、そして溶媒を蒸発乾固した。残渣をジエチルエーテ

ルから結晶化した。沈殿を濾過し、そして乾燥して０．１５ｇ（６５％）の中間体１４が得られた。

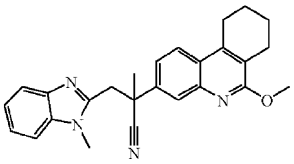
【０２１６】

実施例Ａ９

中間体１５の調製

【０２１７】

【化３４】



【０２１８】

カリウム；２－メチル－プロパン－２－オラート（０．００１７モル）を、１０℃で中間体６（０．０００６モル）および２－クロロメチル－１－メチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール（０．０００８モル）の溶液（５ｍＬのＴＨＦ中）に、$Ｎ_2$流下で数部に分けて加えた。混合物を室温で５時間撹拌し、氷水に注ぎ、そしてＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を分離し、乾燥し（$ＭｇＳＯ_4$）、濾過し、そして溶媒を蒸発乾固した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製した（溶出液：ＤＣＭ１００次いでＤＣＭ／ＭｅＯＨ／$ＮＨ_4$ＯＨ　９８／２／０．２；３～５μｍ）。純粋な画分を集め、そして溶媒を蒸発させて、０．１１４ｇ（４９％）の中間体１５が得られた。

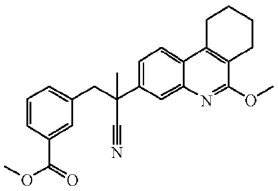
【０２１９】

実施例Ａ１０

中間体１６の調製

【０２２０】

【化３５】



【０２２１】

カリウム；２－メチル－プロパン－２－オラート（０．００４９モル）を、１０℃で中間体６（０．００２４モル）および３－ブロモメチル－安息香酸メチルエステル（０．００３６モル）の溶液（２０ｍＬのＴＨＦ中）に、$Ｎ_2$流下で数部に分けて加えた。混合物を室温で５時間撹拌し、氷水に注ぎ、そしてＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を分離し、乾燥し（$ＭｇＳＯ_4$）、濾過し、そして溶媒を蒸発乾固した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製した（溶出液：シクロヘキサン／ＥｔＯＡｃ　８０／２０：１５～４０μｍ）。純粋な画分を集め、そして溶媒を蒸発させて、０．３９２ｇ（３９％）の中間体１６が得られた。

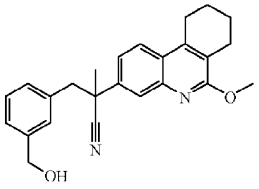
【０２２２】

実施例Ａ１１

中間体１７の調製

【０２２３】

【化３６】



【０２２４】

中間体１６（０．０００９モル）の溶液（３ｍＬの乾燥ＴＨＦ中）を、５℃で水素化リチウムアルミニウム（０．０００９モル）の溶液（４ｍＬの乾燥ＴＨＦ中）にN_2流下で加えた。混合物を５℃で１時間撹拌した。ＥｔＯＡｃ次いで水をゆっくりと加えた。沈殿をセライトの層を通す濾過により取り出した。濾液をＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、そして溶媒を蒸発乾固して０．２９ｇ（６６％）の中間体１７が得られた。

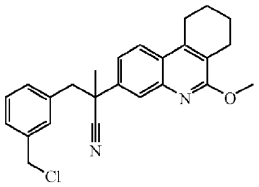
【０２２５】

実施例Ａ１２

ａ）中間体１８の調製

【０２２６】

【化３７】



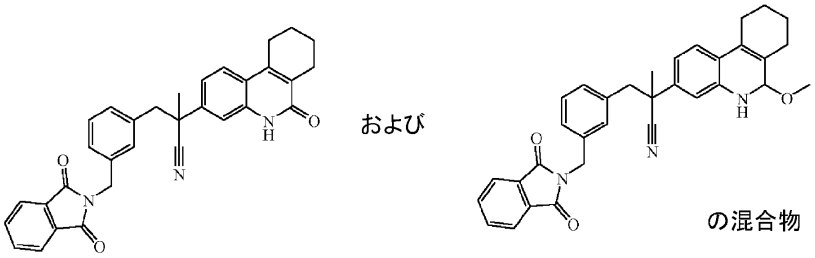
【０２２７】

塩化チオニル（０．０９ｍＬ）を、５℃で中間体１７（０．０００６モル）の溶液（３ｍＬのＤＣＭ中）に滴下した。混合物を５℃で１時間撹拌し、次いで室温で３時間撹拌し、そして蒸発乾固して、０．２２ｇ（９５％）の中間体１８が得られ、これをさらに精製せずに次の反応工程に使用した。

ｂ）中間体１９の調製

【０２２８】

【化３８】



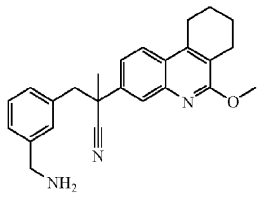
【０２２９】

中間体１８（０．０００５モル）、イソインドール－１，３－ジオン（０．００１１モル）およびK_2CO_3（０．００１１モル）の混合物（３ｍＬのＤＭＦ中）を、１００℃で４時間撹拌し、次いで室温に冷却し、水に注ぎ、そしてＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、そして溶媒を蒸発乾固して０．３２ｇの中間体１９が得られ、これをさら精製せずに次の反応工程に使用した。

ｃ）中間体２０の調製

【０２３０】

【化３９】



【０２３１】

ヒドラジン一水和物（０．００１９モル）を、中間体１９（０．０００６モル）の溶液（４ｍＬのエタノール中）に滴下した。混合物を８０℃で４時間撹拌し、冷水に注ぎ、そしてＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を水そしてブラインで洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、そして溶媒を蒸発乾固した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した（溶出液：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ／NH_4OHを９８／２／０．２から８８／１２：１．２；３～５μｍ）。純粋な画分を集め、そして溶媒を蒸発乾固した。残渣（０．０３４ｇ）をＤＣＭおよびジエチルエーテルに溶解し、０．０３ｇ（１３％）の中間体２０（融点：８０℃）が得られた。

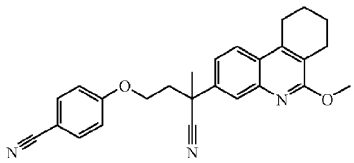
【０２３２】

実施例Ａ１３

中間体２１の調製

【０２３３】

【化４０】



【０２３４】

カリウム；２－メチル－プロパン－２－オラート（０．００１１モル）を、１０℃で中間体６（０．０００６モル）および４－（２－ブロモ－エトキシ）－ベンゾニトリル（０．０００８モル）の溶液（５ｍＬのＴＨＦ中）に、N_2流下で数部に分けて加えた。混合物を室温で一晩撹拌し、氷水に注ぎ、そしてＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を分離し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、そして溶媒を蒸発乾固した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製した（溶出液：ＤＣＭ／シクロヘキサン　８０／２０：３～５μｍ）。純粋な画分を集め、そして溶媒を蒸発させて、０．１２ｇ（５２％）の中間体２１が得られた。

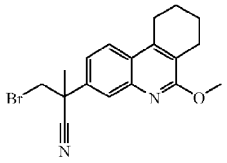
【０２３５】

実施例Ａ１４

ａ）中間体２２の調製

【０２３６】

【化４１】



【０２３７】

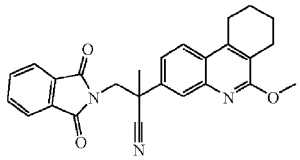
中間体６（０．００１９モル）の溶液（１ｍＬの１，２－ジメトキシ－エタン中）を、１０℃でカリウム；２－メチル－プロパン－２－オラート（０．００２２モル）の溶液（

３ｍＬの１，２－ジメトキシ－エタン中）に、N_2流下で滴下した。溶液を室温で１時間撹拌した。ジブロモメタン（０．００２８モル）を加えた。混合物を室温で２時間撹拌し、冷水に注ぎ、そしてＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、そして溶媒を蒸発乾固して０．５ｇ（７４％）の中間体２２が得られ、これをさらに精製せずに次の反応工程に使用した。

ｂ）中間体２３の調製

【０２３８】

【化４２】



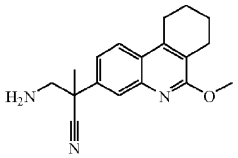
【０２３９】

中間体２２（０．００１４モル）およびフタルイミド、カリウム誘導体（０．００１７モル）の混合物（１０ｍＬのＤＭＦ中）を１４０℃で一晩撹拌し、冷水に注ぎ、そしてＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、そして溶媒を蒸発乾固して、０．４４ｇ（７４％）の中間体２３が得られ、これをさらに精製せずに次の反応工程に使用した。

ｃ）中間体２４の調製

【０２４０】

【化４３】



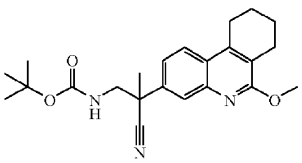
【０２４１】

中間体２３（０．００１モル）およびヒドラジン一水和物（０．０１モル）の混合物（１０ｍＬのエタノール中）を、８０℃で３時間撹拌し、次いで室温に冷却し、冷水に注ぎ、そしてＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を分離し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、そして溶媒を蒸発乾固して、０．３ｇ（９８％）の中間体２４（油）が得られた。

ｄ）中間体２５の調製

【０２４２】

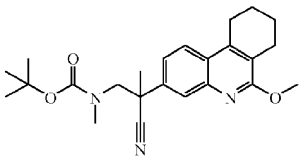
【化４４】



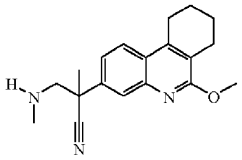
【０２４３】

ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－ジカーボネート（０．００１１モル）を、１０℃で中間体２４（０．００１モル）の溶液（１４ｍＬのＴＨＦ中）に、N_2流下で加えた。混合物を室温で５時間撹拌し、冷水に注ぎ、そしてＤＣＭで抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、そして溶媒を蒸発乾固した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製した（溶出液：ＤＣＭ１００次いでＤＣＭ／ＭｅＯＨ／NH_4OH　９９／１／０．１；３．４μｍ）。純粋な画分を集め、そして溶媒を蒸発乾固して、０．１９７ｇ（４７％）の中間体２５（油）が得られた。

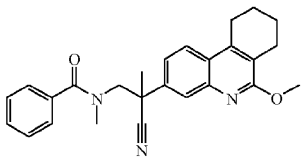
ｅ）中間体２６の調製
【０２４４】
【化４５】



【０２４５】
水素化ナトリウム（０．０００６モル）を、１０℃で中間体２５（０．０００５モル）の溶液（３ｍＬのＤＭＦ中）にN_2流下で加えた。混合物を室温で３０分間撹拌した。ヨードメタン（０．０００５モル）を加えた。溶液を室温で４時間撹拌し、冷水に注ぎ、そしてＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、そして溶媒を蒸発乾固して、０．１４ｇ（７１％）の中間体２６（油）が得られた。
ｆ）中間体２７の調製
【０２４６】
【化４６】

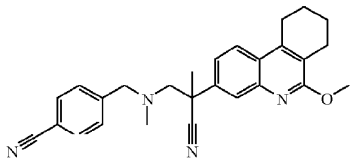


【０２４７】
トリフルオロ酢酸（０．０１６８モル）を、室温で中間体２６（０．０００３モル）の溶液（８ｍＬのＤＣＭ中）に加えた。この混合物を室温で４時間撹拌し、冷水に注ぎ、NH_4OHで塩基性とし、そしてＤＣＭで抽出した。有機層を分離し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、そして溶媒を蒸発乾固した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した（溶出液：ＤＣＭ１００からＤＣＭ／ＭｅＯＨ／NH_4OH　９８／２／０．１）。純粋な画分を集め、そして溶媒を蒸発乾固して０．０７ｇ（７１％）の中間体２７（油）が得られた。
ｇ）中間体２８の調製
【０２４８】
【化４７】



【０２４９】
塩化ベンゾイル（０．０００２モル）を、１０℃でトリエチルアミン（０．０００２モル）および中間体２７（０．０００１モル）の溶液（１．５ｍＬのＤＣＭ）にN_2流下で加えた。混合物を１０℃で３時間撹拌し、冷水に注ぎ、そしてＤＣＭで抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、そして溶媒を蒸発乾固して０．０７４ｇの中間体２８が得られた。
【０２５０】
実施例Ａ１５
中間体２９の調製
【０２５１】

【化４８】



【０２５２】

４－ブロモメチル－ベンゾニトリル（０．０００２モル）を１０℃で中間体２７（０．０００１モル）およびトリエチルアミン（０．０００２モル）の溶液（２ｍＬのＤＣＭ中）にN_2流下で加えた。混合物を１０℃で３時間撹拌し、次いで室温に冷却し、冷水に注ぎ、そしてＤＣＭで抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、そして溶媒を蒸発乾固して、０．０２６ｇ（４２％）の中間体２９（油）が得られた。

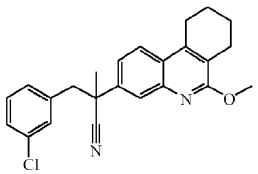
【０２５３】

実施例Ａ１６

中間体３０の調製

【０２５４】

【化４９】



【０２５５】

カリウム；２－メチル－プロパン－２－オラート（０．００１１モル）を、１０℃で中間体６（０．０００５６モル）および１－ブロモメチル－３－クロロベンゼン（０．０００８モル）の溶液（１０ｍＬのＴＨＦ中）に、N_2流下で数部に分けて加えた。混合物を室温で５時間撹拌し、氷水に注ぎ、そしてＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を分離し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、そして溶媒を蒸発乾固して０．２４５ｇ（９９％）の中間体３０が得られた。

【０２５６】

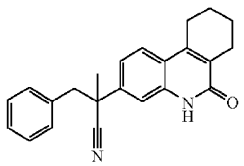
Ｂ．化合物の調製

実施例Ｂ１

ａ）化合物１の調製

【０２５７】

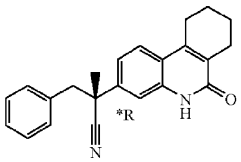
【化５０】



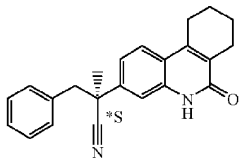
【０２５８】

３ＮのＨＣｌ（６２０μＬ）を、中間体７（０．０００３モル）の溶液（２．５ｍＬの１，４－ジオキサン中）に加えた。混合物を８０℃で１８時間撹拌し、次いで室温に冷却し、ＮａＯＨ（０．１Ｍ）でクエンチし、そしてＥｔＯＡｃで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、そして溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製した（溶出液：石油エーテル／ＥｔＯＡｃ　５０／５０）。純粋な画分を集め、そして溶媒を蒸発させて０．０２３８ｇ（２２

％）の化合物１が得られた。
ｂ）化合物２および３の調製
【０２５９】
【化５１】

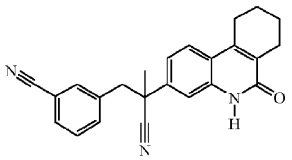


（エナンチオマー Ａ）／化合物2



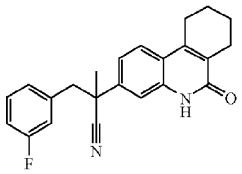
（エナンチオマー Ｂ）／化合物2

【０２６０】
中間体７ｂ（０．０００４モル）の溶液（３ｍＬの３Ｎ　ＨＣｌおよび３ｍＬの１，４－ジオキサン中）を、８０℃で５時間撹拌し、次いで室温に冷却した。沈殿を濾過し、水、次いでジエチルエーテルで洗浄し、そして真空下で乾燥して０．０９ｇ（７８％）の化合物３（融点２５０℃；［α］$_D^{20}$＝＋８９．８７（ＤＭＦ；ｃ＝０．３７５）が得られた。
【０２６１】
中間体７ａ（０．０００３モル）の溶液（３ｍＬの３Ｎ　ＨＣｌおよび３ｍＬの１，４－ジオキサン中）を、８０℃で５時間撹拌し、次いで室温に冷却した。沈殿を濾過し、水、次いでジエチルエーテルで洗浄し、そして真空下で乾燥して０．０８３ｇ（７５％）の化合物２（融点２４５℃；［α］$_D^{20}$＝－９４．７８（ＤＭＦ；ｃ＝０．３５）が得られた。
【０２６２】
実施例Ｂ２
化合物４の調製
【０２６３】
【化５２】



【０２６４】
３ＮのＨＣｌ（６２０μＬ）を、中間体８（０．０００２モル）の溶液（２．５ｍＬの１，４－ジオキサン中）に加えた。混合物を８０℃で１８時間撹拌し、次いで室温に冷却し、ＮａＯＨ（０．１Ｍ）でクエンチし、そしてＥｔＯＡｃで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、そして溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製した（溶出液：シクロヘキサン／ＥｔＯＡｃ　２５／７５）。純粋な画分を集め、そして溶媒を蒸発させて０．０１ｇ（１４％）の化合物４を得た。
【０２６５】
実施例Ｂ３
ａ）化合物５の調製
【０２６６】

【化５３】



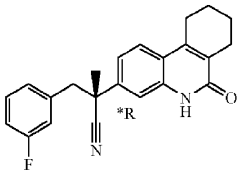
【０２６７】

中間体９（０．０００６モル）の混合物（２ｍＬの３Ｎ　ＨＣｌおよび４ｍＬの１，４－ジオキサン中）を、８０℃で５時間撹拌し、次いで室温に冷却し、濾過し、水、次いでジエチルエーテルで洗浄し、そして真空下で乾燥した。残渣および濾液を一緒に混合し、そしてＥｔＯＡｃおよび１０％K_2CO_3中に溶解した。有機層を分離し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、そして溶媒を蒸発乾固した。残渣をジエチルエーテルから結晶化させた。沈殿物を濾過し、そして乾燥して０．０４９ｇの中間体５（融点：２１７℃）が得られた。

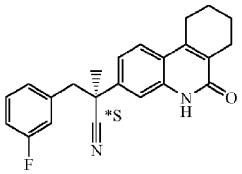
ｂ）化合物５ａおよび５ｂの調製

【０２６８】

【化５４】



（エナンチオマーＡ）／化合物5a



（エナンチオマーＢ）／化合物5b

【０２６９】

中間体９（０．０００９モル）の溶液（６ｍＬの３Ｎ　ＨＣｌおよび６ｍＬの１，４－ジオキサン中）を、８０℃で４時間撹拌し、次いで室温に冷却した。沈殿を濾過し、水、そしてジエチルエーテルで洗浄し、そして乾燥した。残渣をカラムクロマトグラフィーによりそのエナンチオマーに分割した（溶出液：ＭｅＯＨ　１００）。２つの画分を集め、そして溶媒を蒸発させた。エナンチオマーＡはジエチルエーテルから結晶化した。沈殿を濾過し、そして乾燥させて、０．１０２ｇ（３２％）の化合物５ａ（融点２２６℃；$[\alpha]_D^{20}$＝＋９０．７（ＤＭＦ；ｃ＝０．３４）が得られた。エナンチオマーＢはジエチルエーテルから結晶化した。沈殿を濾過し、そして乾燥して、０．０９８ｇ（３１％）の化合物５ｂ（融点２２２℃；$[\alpha]_D^{20}$＝－８２．０９（ＤＭＦ；ｃ＝０．３３５）が得られた。

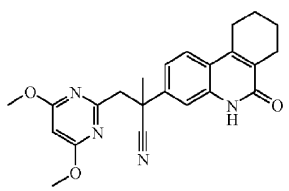
【０２７０】

実施例Ｂ４

化合物６の調製

【０２７１】

【化５５】



【０２７２】

カリウム；２－メチル－プロパン－２－オラート（０．０００８モル）を、１０℃で中

間体１０（０．０００３モル）および２－（クロロメチル）－４，６－ジメトキシピリミジン（０．０００８モル）の溶液（５ｍＬのＴＨＦ中）に、Ｎ２流下で数部に分けて加えた。混合物を室温で一晩撹拌し、氷水に注ぎ、そしてＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を分離し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、そして溶媒を蒸発乾固した。残渣をＤＩＰＥから結晶化した。沈殿を濾過し、そして乾燥して０．０５６ｇ（４３％）の化合物６（融点：１９３℃）が得られた。

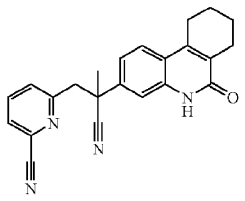
【０２７３】

実施例Ｂ５

ａ）化合物７の調製

【０２７４】

【化５６】



【０２７５】

中間体１１（０．０００６モル）（３ｍＬの３Ｎ　ＨＣｌおよび３ｍＬの１，４－ジオキサン中）の溶液を、８０℃で４時間撹拌し、次いで室温に冷却し、１０％K_2CO_3で塩基性とし、そしてＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、そして溶媒を蒸発乾固した。残渣をＤＩＰＥから結晶化させた。沈殿物を濾過し、そして乾燥して０．１６ｇ（６６％）の化合物７（融点：２１０℃）が得られた。

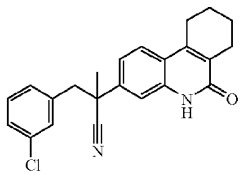
【０２７６】

実施例Ｂ６

ａ）化合物８の調製

【０２７７】

【化５７】



【０２７８】

中間体３０（０．０００５モル）（３ｍＬの３Ｎ　ＨＣｌおよび１．３ｍＬの１，４－ジオキサン中）の溶液を、８０℃で４時間撹拌し、次いで室温に冷却した。沈殿を濾過し、水、そしてジエチルエーテルで洗浄し、そして真空下で乾燥して０．１１ｇ（５２％）の化合物８（融点：２３５℃）が得られた。

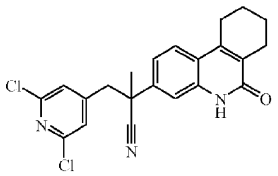
【０２７９】

実施例Ｂ７

化合物９の調製

【０２８０】

【化５８】



【０２８１】

カリウム；２－メチル－プロパン－２－オラート（０．００１６モル）を、１０℃で中間体１０（０．０００８モル）および２，６－ジクロロ－４－クロロメチル－ピリジン（０．００１モル）の溶液（１５ｍＬのＴＨＦ中）に、$Ｎ_2$流下で数部に分けて加えた。混合物を室温で一晩撹拌し、氷水に注ぎ、そしてＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を分離し、乾燥し（$ＭｇＳＯ_4$）、濾過し、そして溶媒を蒸発乾固した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製した（溶出液：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　９８／２；１５～４０μｍ）。純粋な画分を集め、そして溶媒を蒸発させて０．０７ｇ（２１％）の化合物９（融点：２１２℃）が得られた。

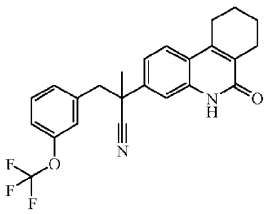
【０２８２】

実施例Ｂ８

化合物１０の調製

【０２８３】

【化５９】



【０２８４】

中間体１２（０．０００５モル）の溶液（５ｍＬの３Ｎ　ＨＣｌおよび５ｍＬの１，４－ジオキサン中）を、８０℃で一晩撹拌し、次いで室温に冷却し、氷水に注ぎ、そしてＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を分離し、乾燥し（$ＭｇＳＯ_4$）、濾過し、そして溶媒を蒸発乾固した。残渣をジエチルエーテルから結晶化した。沈殿を濾過し、そして乾燥して０．０７７ｇ（３２％）の化合物１０（融点：１８６℃）が得られた。

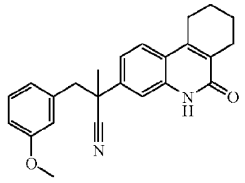
【０２８５】

実施例Ｂ９

化合物１１の調製

【０２８６】

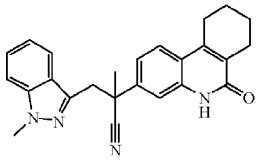
【化６０】



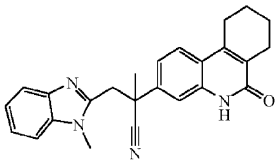
【０２８７】

中間体１３（０．０００５モル）の溶液（５ｍＬの３Ｎ　ＨＣｌおよび５ｍＬの１，４－ジオキサン中）を、８０℃で一晩撹拌し、次いで室温に冷却した。沈殿を濾過し、水、次いでジエチルエーテルで洗浄し、そして真空下で乾燥して、０．１２７ｇ（６１％）の化合物１１（融点：２０９℃）が得られた。

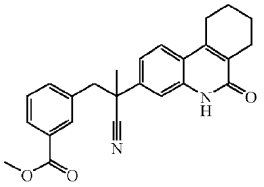
【０２８８】
実施例Ｂ１０
化合物１２の調製
【０２８９】
【化６１】



【０２９０】
中間体１４（０．０００３モル）の溶液（２ｍＬの３Ｎ　ＨＣｌおよび２ｍＬの１，４－ジオキサン中）を、８０℃で５時間撹拌し、次いで室温に冷却した。沈殿を濾過し、水、次いでジエチルエーテルで洗浄し、そして真空下で乾燥して、０．０５７ｇ（５３％）の化合物１２（融点：２５６℃）が得られた。
【０２９１】
実施例Ｂ１１
化合物１３の調製
【０２９２】
【化６２】



【０２９３】
中間体１５（０．０００３モル）の溶液（３ｍＬの３Ｎ　ＨＣｌおよび３ｍＬの１，４－ジオキサン中）を、８０℃で５時間撹拌し、次いで室温に冷却し、１０％K_2CO_3で塩基性とし、そしてＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を分離し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、そして溶媒を蒸発乾固した。残渣をジエチルエーテルから結晶化した。沈殿を濾過し、そして真空下で乾燥させて、０．０６５ｇ（６１％）の化合物１３（融点：２６０℃）が得られた。
【０２９４】
実施例Ｂ１２
化合物１４の調製
【０２９５】
【化６３】



【０２９６】
中間体１６（０．０００００７モル）の溶液（０．５１ｍＬの３Ｎ　ＨＣｌおよび０．５１ｍＬの１，４－ジオキサン中）を、８０℃で４時間撹拌し、次いで冷水に注ぎ、１０％K_2CO_3で塩基性とし、そしてＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥し（

ＭｇＳＯ$_4$）、濾過し、そして溶媒を蒸発乾固した。残渣をＤＣＭおよびジエチルエーテルに溶解した。沈殿を濾過し、乾燥して、０．０１６ｇ（５６％）の化合物１４（融点：１２６℃）が得られた。

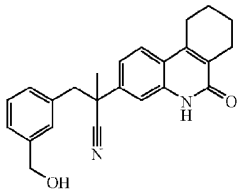
【０２９７】

実施例Ｂ１３

化合物１５の調製

【０２９８】

【化６４】



【０２９９】

中間体１７（０．０００００７モル）の溶液（０．５１ｍＬの３Ｎ　ＨＣｌおよび０．５１ｍＬの１，４－ジオキサン中）を、８０℃で３時間撹拌し、次いで室温に冷却し、１０％K_2CO_3で塩基性とし、そしてＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥し（ＭｇＳＯ$_4$）、濾過し、そして溶媒を蒸発乾固した。残渣をＤＩＰＥから結晶化した。沈殿を濾過し、そして乾燥させて、０．００２５ｇ（９％）の化合物１５（融点：１３１℃）が得られた。

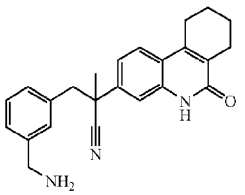
【０３００】

実施例Ｂ１４

化合物１６の調製

【０３０１】

【化６５】



【０３０２】

ヒドラジン一水和物（０．００１９モル）を、中間体１９（０．０００６モル）の溶液（４ｍＬのエタノール中）に滴下した。混合物を８０℃で４時間撹拌し、冷水に注ぎ、そしてＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を水そしてブラインで洗浄し、乾燥し（ＭｇＳＯ$_4$）、濾過し、そして溶媒を蒸発乾固した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製した（溶出液：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ／NH_4OHを９８／２／０．２から８８／１２／１．２；３．４μｍ）。純粋な画分を集め、そして溶媒を蒸発させた。残渣をＤＣＭおよびジエチルエーテルに溶解した。沈殿を濾過し、そして乾燥させて０．０１７３ｇ（７％）の化合物１６（融点：８０℃）が得られた。

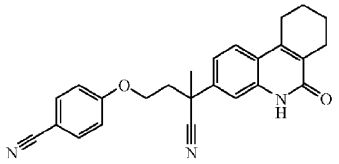
【０３０３】

実施例Ｂ１５

化合物１７の調製

【０３０４】

【化６６】



【０３０５】

中間体２１（０．０００３モル）の溶液（４ｍＬの３Ｎ　ＨＣｌおよび４ｍＬの１，４－ジオキサン中）を、８０℃で４時間撹拌し、次いで室温に冷却し、そして１０％K_2CO_3で塩基性とした。沈殿を濾過し、水、次いでジエチルエーテルで洗浄し、そして乾燥して０．０６９ｇ（５９％）の化合物１７（融点：１６９℃）が得られた。

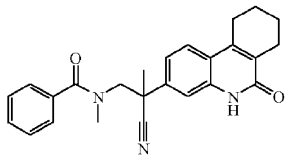
【０３０６】

実施例Ｂ１６

化合物１８の調製

【０３０７】

【化６７】



【０３０８】

中間体２８（０．０００２モル）の溶液（１．７ｍＬの３Ｎ　ＨＣｌおよび１．７ｍＬの１，４－ジオキサン中）を、８０℃で４時間撹拌し、冷水に注ぎ、そしてＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を分離し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、そして溶媒を蒸発乾固した。残渣をＤＩＰＥから結晶化した。沈殿を濾過し、そして乾燥して０．０３２ｇ（４４％）の化合物１８（融点：２４８℃）が得られた。

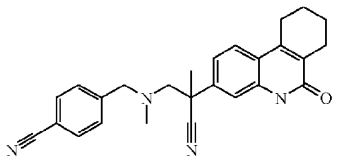
【０３０９】

実施例Ｂ１７

化合物１９の調製

【０３１０】

【化６８】



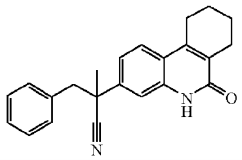
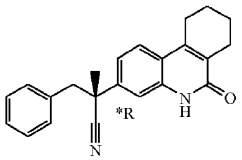
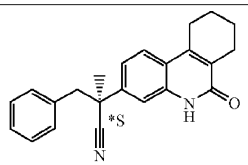
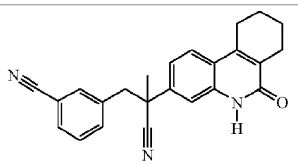
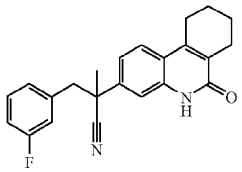
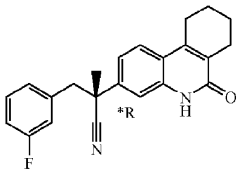
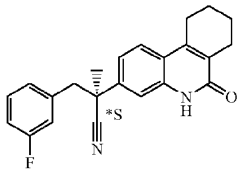
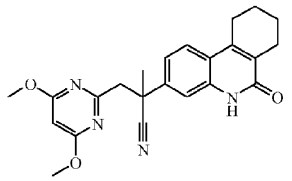
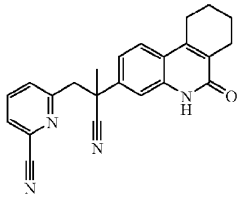
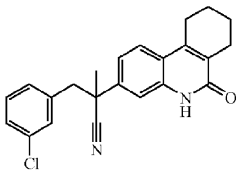
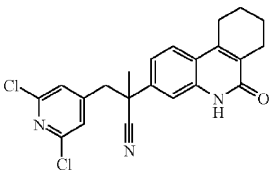
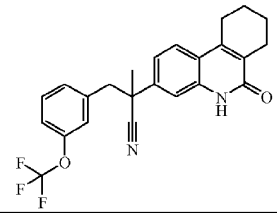
【０３１１】

中間体２９（０．００００７モル）の溶液（１ｍＬの３Ｎ　ＨＣｌおよび１ｍＬの１，４－ジオキサン中）を、８０℃で４時間撹拌し、冷水に注ぎ、１０％K_2CO_3で塩基性とし、そしてＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、そして溶媒を蒸発乾固した。残渣をＤＣＭおよびジエチルエーテルに溶解した。沈殿を濾過し、そして乾燥して０．０２５ｇ（８７％）の化合物１９（融点：２５４℃）が得られた。表Ｆ－１は、上記実施例の１つに従い調製された化合物を列挙する。

【０３１２】

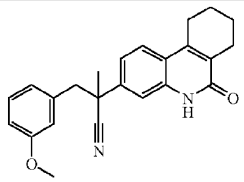
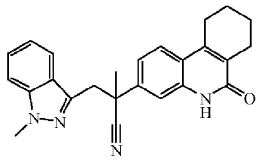
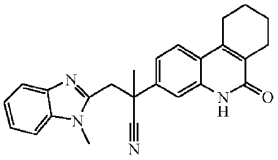
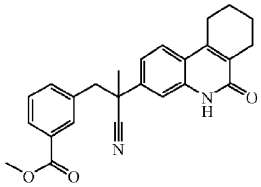
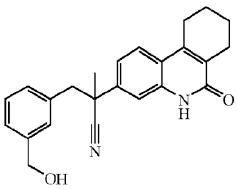
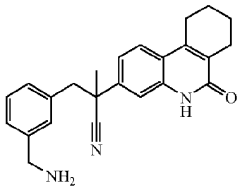
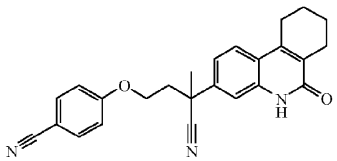
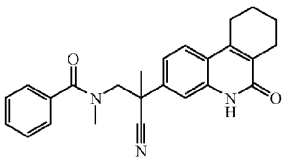
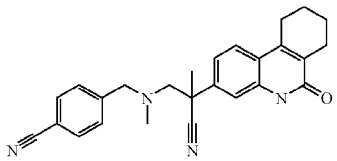
【表２】

表 F-1

	
Co. No. 1; Ex. [B1a]	(エナンチオマー A); Co. No. 2; Ex. [B1]; mp. 245°C
	
(エナンチオマー B); Co. No. 3; Ex. [B1]; mp. 250°C	Co. No. 4; Ex. [B2]
	
Co. No. 5; Ex. [B3a]; mp. 217°C	(エナンチオマー A); Co. No. 5a; Ex. [B3]; mp. 226°C
	
(エナンチオマー B); Co. No. 5b; Ex. [B3]; mp. 222°C	Co. No. 6; Ex. [B4]; mp. 193°C
	
Co. No. 7; Ex. [B5]; mp. 210°C	Co. No. 8; Ex. [B6]; mp. 235°C
	
Co. No. 9; Ex. [B7]; mp. 212°C	Co. No. 10; Ex. [B8]; mp. 186°C

【０３１３】

【表３】

	
Co. No. 11; Ex. [B9]; mp. 209°C	Co. No. 12; Ex. [B10]; mp. 256°C
	
Co. No. 13; Ex. [B11]; mp. 260°C	Co. No. 14; Ex. [B12]; mp. 126°C
	
Co. No. 15; Ex. [B13]; mp. 131°C	Co. No. 16; Ex. [B14]; mp. 80°C
	
Co. No. 17; Ex. [B15]; mp. 169°C	Co. No. 18; Ex. [B16]; mp. 248°C
	
Co. No. 19; Ex. [B17]; mp. 254°C	

【０３１４】

分析の部

ＬＣＭＳ

ＬＣＭＳ一般法

ＨＰＬＣ測定は、Ｇｉｌｓｏｎ２１５オートサンプラーおよび下記の各方法において指定されるカラムを含んでなる、Ｗａｔｅｒｓダイオードーアレイ検出器（ＤＡＤ）とともにＷａｔｅｒｓ　１５１２ポンプを使用して実施された。カラムからの流液はＭＳ分光計に分配された。イオン化は、化合物の種類に応じて、エレクトロスプレーまたはＡＰＣＩ（大気圧化学的イオン化）のいずれかであった。

【０３１５】

典型的なエレクトロスプレー条件は、キャピラリーニードル電圧３．５ｋＶおよびコーン電圧２５Ｖを使用する。ソース温度は１２０から１５０℃の間の温度（正確な温度は、化合物毎に決定された）に維持された。

【０３１６】

典型的なＡＰＣＩ条件は、コロナ放電電流１７μＡ、コーン電圧２５Ｖ、脱溶媒和（ｄｅｓｏｌｖａｔｉｏｎ）温度３５０℃を使用し、そしてソース温度は１４０から１６０℃の間の温度（正確な温度は、化合物毎に決定された）に維持された。

【０３１７】

マススペクトルは、例えば、０．１秒のドゥエルタイム（ｄｗｅｌｌ　ｔｉｍｅ）を使用して１秒で、１００から６５０または必要ならば１０００までスキャンすることによって得られた。窒素がネブグライザーガスとして使用された。

【０３１８】

ＬＣＭＳ法

一般法に加えて：逆相ＨＰＬＣは、Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｔｅｒｒａ　ＭＳ　５μ　Ｃ１８カラム（４．６ｘ１００ｍｍ：ガードカートリッジ付）において流速２ｍｌ／分により実施された。２つの移動相（移動相Ａ：超純粋中に１０ｍＭ重炭酸アンモニウムを含む水；移動相Ｂ；アセトニトリル）を使用して、３．５分で９５％Ａから９５％Ｂまでの勾配状態を流速２ｍｌ／分により作動させ、そして２分間保持した。典型的には、２μｌから７μｌの間の注入容量を含め使用した。

【０３１９】

【表４】

表2：分析データ－保持時間（分での R_t）、$(MH)^+$ピーク

Co. Nr.	R_t	$[M+H]^+$
1	3.65	343
4	3.44	368

【０３２０】

Ｃ．薬理学的実施例

Ｃ．１．ＰＡＲＰ－１阻害活性についてのインビトロのシンチレーション近接アッセイ（Ｓｃｉｎｔｉｌｌａｔｉｏｎ　Ｐｒｏｘｉｍｉｔｙ　Ａｓｓａｙ（ＳＰＡ）

本発明の化合物は、ＳＰＡ技術（ＧＥ　ｈｅａｌｔｈｃａｒｅに対する所有権）に基づくインビトロアッセイで試験した。

【０３２１】

原理的には、このアッセイはビオチン化された標的タンパク質、すなわちヒストンのポリ（ＡＤＰ－リボシル）化の検出のための十分に確立されたＳＰＡ技術に頼るものである。このリボシル化は、ニックＤＮＡ活性化ＰＡＲＰ－１酵素およびＡＤＰ－リボシルドナーとしての［^{3}Ｈ］－ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（［^{3}Ｈ］－ＮＡＤ$^+$）を用いて誘導される。

【０３２２】

ヒストン（ＩＩ－Ａ型、供給元；Ｓｉｇｍａ）は、Ａｍｅｒｓｈａｍのビオチン化キットを用いてビオチン化し、そして一定分量に分けて－２０℃で保存した。１００ｍｇ／ｍｌのＳＰＡポリ（ビニルトルエン）（ＰＶＴ）ビーズ（供給元；Ａｍｅｒｓｈａｍ）の保存液はＰＢＳ中に作成した。６１．６ｎＭの［^{3}Ｈ］－ＮＡＤ$^+$の保存液は、［^{3}Ｈ］－ＮＡＤ$^+$（０．１ｍＣｉ／ｍｌ、供給元；Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ）をインキュベーションバッファー（５０ｍＭ　Ｔｒｉｓ／ＨＣｌ，ｐＨ８；０．２ｍＭ　ＤＴＴ；４ｍＭ　$MgCl_2$）に添加することにより作成した。４ｍＭ　ＮＡＤ$^+$（供給元；Ｓｉｇｍａ）の溶液が作成された。ヒトＰＡＲＰ－１酵素は、Ｔｒｅｖｉｇｅｎから得た。ビオチン化ヒストンおよびＰＶＴ－ＳＰＡビーズを混合し、そして室温で３０分間プレインキュベーションした。ＰＡＲＰ－１酵素（濃度はロットに依存する）をニックＤＮＡと混合し、そして混合液は４℃で３０分間プレインキュベーションした。このヒストン／ＰＶＴ－ＳＰＡビーズ溶液とＰＡＲＰ－１酵素／ＤＮＡ溶液とを等部で混合し、そしてこの混合液７５μｌをＤＭＳＯ中の化合物１μｌおよび［^{3}Ｈ］－ＮＡＤ$^+$の２５μｌと一緒に９６ウェルのミクロタイタプレート中に１ウエル当たり添加した。インキュベーション混合液における最終濃度は、ビオチン化ヒストンについて２μｇ／ｍｌ、ＰＶＴ－ＳＰＡビーズについては２ｍｇ／ｍｌ、ニックＤＮＡについては０．２５μｇ／ｍｌそしてＰＡＲＰ－１酵

素については０．１～０．２μｇ／ｍｌであった。室温で２０分間、混合液をインキュベーションした後、反応は、水中４ｍＭ　ＮＡＤ$^{+}$を１００μｌ添加（最終濃度２ｍＭ）することによって終了させ、そしてプレート液を混合した。ビーズは遠心（１０分、８００ｒｐｍ）により沈降させ、そしてプレートはシンチレーションカウンティングのためにＴｏｐＣｏｕｎｔＮＸＴ（商標）（Ｐａｃｋａｒｄ）に移され、値が１分当たりのカウント（ｃｐｍ）として表された。各実験では、対照（ＰＡＲＰ－１酵素および化合物なしのＤＭＳＯを含有する）、ブランクインキュベーション（ＤＭＳＯを含有するがＰＡＲＰ－１酵素、ＤＮＡまたは化合物は含有しない）、およびサンプル（ＰＡＲＰ－１酵素、ＤＮＡおよびＤＭＳＯに溶解した化合物を含有する）を並行して実施した。試験した全化合物はＤＭＳＯに溶解され、最終的にさらにそれで希釈した。用量応答曲線が作成され、ここで化合物は10^{-5}Ｍから3×10^{-9}Ｍの間の濃度で試験された。各試験では、ブランク値が対照とサンプル値の両方から引き算された。対照サンプルが最高のＰＡＲＰ－１酵素活性を示した。各サンプルでは、ｃｐｍ量は、対照の平均ｃｐｍ値のパーセントとして表された。適当であれば，IC_{50}値（ＰＡＲＰ－１酵素活性を対照の５０％まで低下させるのに要する薬物の濃度）は、丁度５０％レベルの上下の実験点間の直線補間を用いて算出した。ここでは、試験化合物の効果は、pIC_{50}（IC_{50}値の負のｌｏｇ値）として表される。参照化合物として、４－アミノ－１，８－ナフタルイミドがＳＰＡアッセイを確認するために包含された。試験した化合物は種々の濃度で阻害活性を示した（表２参照）。

【０３２３】

Ｃ．２．ＴＡＮＫ－２阻害活性についてのインビトロのシンチレーション近接アッセイ（ＳＰＡ）

本発明の化合物は、Ｎｉ　Ｆｌａｓｈプレート（９６または３８４ウェル）を用いたＳＰＡ技術に基づくインビトロアッセイで試験した。

【０３２４】

原理的には、このアッセイは、ＡＤＰ－リボシルドナーとして［^{3}Ｈ］－ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（［^{3}Ｈ］－ＮＡＤ$^{+}$）を用いたＴＡＮＫ－２タンパク質の自己ポリ（ＡＤＰ－リボシル）化の検出のためのＳＰＡ技術に頼るものである。

【０３２５】

１００ｎＭの［^{3}Ｈ］－ＮＡＤ$^{+}$／ＮＡＤの保存液（０．１ｍＣｉ／ｍｌ、供給元；Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ）および２５μＭ　ＮＡＤ（Ｓｉｇｍａ）は、アッセイバッファー（６０ｍＭ　Ｔｒｉｓ／ＨＣｌ，ｐＨ７．４；０．９ｍＭ　ＤＴＴ；６ｍＭ　$MgCl_{2}$）中に作成された。ＴＡＮＫ－２酵素は、欧州特許第１２３８０６３号明細書に記載されるように作成された。６０μｌのアッセイバッファーが、ＤＭＳＯ中１μｌの化合物、２０μｌの「^{3}Ｈ］－ＮＡＤ$^{+}$／ＮＡＤおよび２０μｌのＴＡＮＫ－２酵素（最終濃度８μｇ／ｍｌ）と一緒に９６ウェルのＮｉコートフラッシュプレート（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ）中に１ウエル当たり添加された。室温で１２０分間の混合液のインキュベーション後、反応は６０μｌの停止液（６ｍｌの$H_{2}O$中４２．６ｍｇのＮＡＤ）を添加することにより終了した。プレートをプレートシーラーで覆い、そしてシンチレーションカウンティングのためにＴｏｐＣｏｕｎｔＮＸＴ（商標）（Ｐａｃｋａｒｄ）に置いた。値は１分当たりのカウント（ｃｐｍ）として表した。各実験では、対照（ＴＡＮＫ－２酵素および化合物なしのＤＭＳＯを含有する）、ブランクインキュベーション（ＤＭＳＯを含有するがＴＡＮＫ－２酵素または化合物は含有しない）およびサンプル（ＴＡＮＫ－２酵素およびＤＭＳＯに溶解された化合物を含有する）を並行して実施した。試験した全化合物はＤＭＳＯに溶解し、最終的にさらにそれで希釈した。第１の例では、化合物は10^{-5}Ｍの濃度で試験された。化合物が10^{-5}Ｍで活性を示した場合、用量応答曲線が作成され、ここで化合物は10^{-5}Ｍ～3×10^{-8}Ｍの間の濃度で試験された。各試験では、ブランク値が対照とサンプル値の両方から引き算された。対照サンプルが最高のＴＡＮＫ－２酵素活性を示した。各サンプルでは、ｃｐｍ量は、対照の平均ｃｐｍ値のパーセントとして表された。適当であれば、IC_{50}値（ＴＡＮＫ－２酵素活性を対照の５０％まで低

下させるのに要する薬物の濃度）は、丁度５０％レベルの上下の実験点間の直線補間を用いて算出された。ここでは、試験化合物の効果は、ｐＩＣ$_{50}$（ＩＣ$_{50}$値の負のｌｏｇ値）として表された。参照化合物として、３－アミノベンズアミドおよび４－アミノ－１，８－ナフタルイミドがＳＰＡアッセイを確認するために包含された。ここではアッセイは９６ウェルプレートを用いて記載された。３８４ウェルプレートを用いるアッセイでは，同じ最終濃度が使用され、そして容量が調整された。９６ウェルプレートの結果が利用できる場合、これらの結果は表２に組み入れらたが、他の場合は３８４ウェルプレートからの結果を示した。

【０３２６】

実施例Ｃ．４．抗増殖活性の検出

ＡＴＣＣから得られたヒト結腸癌腫ＨＣＴ１１６細胞は、２ｍＭ　Ｌ－グルタミン、５０μｇ／ｍｌのゲンタマイシンおよび１０％の熱失活胎児ウシ血清が補足されたＭｃＣｏｙ’ｓ　５Ａ培地で培養された。

【０３２７】

ＡＴＣＣから得られたヒト前立腺癌ＰＣ－３細胞は、１ｍＭピルビン酸ナトリウム、１．５ｇ／Ｌ重炭酸ナトリウム、５０μｇ／ｍｌのゲンタマイシン、非必須アミノ酸類および１０％胎児ウシ血清が補足されたＨＡＭ’Ｓ　Ｆ１２培地で培養された。

【０３２８】

アラマーブルー（Ａｌａｍａｒ　Ｂｌｕｅ）アッセイにおいて使用される試薬

レサズリンはＡｌｄｒｉｃｈ（Ｐｒｏｄ．Ｎｏ．１９９３０３）から購入した。フェロシアン化ナトリウム、フェリシアン化カリウム、KH_2PO_4およびK_2HPO_4は、Ｓｉｇｍａ（それぞれ、Ｐｒｏｄ．Ｎｏ．Ｐ９３８７，Ｐ８１３１，Ｐ５６５５およびＰ８２８１）から購入した。

【０３２９】

リン酸カリウムバッファー０．１Ｍ（ＰＰＢ）は次のとおり作成された：２．７２ｇのKH_2PO_4および１３．８６ｇのK_2HPO_4を、５００ｍｌのｍｉｌｌｉ－Ｑ H_2Oに溶解し、ｐＨをｐＨ７．４に調整し、そして容量はｍｉｌｌｉ－Ｑ H_2Oにより１リットルとした；このバッファーは濾過滅菌され、そして室温で保存された。レサズリン保存液（ＰＰＢ－Ａ）は、１５ｍｌのＰＢＳ中に４５ｍｇのレサズリンを溶解することによって新たに調製した。３０ｍＭフェリシアン化カリウム（ＰＰＢ－Ｂ）は、１００ｍｌのＰＰＢ中に０．９８７ｇのフェリシアン化カリウムを溶解することにより調製した。３０ｍＭフェロシアン化カリウム（ＰＰＢ－Ｃ）は、１００ｍｌのＰＰＢ中に１．２６６ｇのフェロシアン化カリウムを溶解することにより調製した。

【０３３０】

ＰＰＢ－Ａ、ＰＰＢ－ＢおよびＰＰＢ－Ｃの混合液は、それぞれの溶液の等量を混合することにより調製した。レサズリン作業溶液（ここでは、「アラマーブルー（Ａｌａｍａｒ　Ｂｌｕｅ）」液と呼ばれる）は、ＰＰＢ中に該混合液を２０ｘ（容量／容量）に希釈し、そして濾過滅菌することにより調製した；アラマーブルー液は４℃で最大２週間保存できるであろう。

【０３３１】

アラマーブルーのアッセイ手順

３８４ウェルプレートにおける実験には、細胞は、透明な底をもつ黒色のＦａｌｃｏｎ３８４ウェル培養プレート（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，Ｍｅｒｅｌｂｅｋｅ，Ｂｅｌｇｉｕｍ）中で、４５μｌ培養基中に４．５ｘ１０^{3}細胞／ｍｌの密度で接種された。細胞は２４時間プラスチックに接着させられた。試験する化合物は、予備希釈（培養基中１／５０）され、そして５μｌの予備希釈化合物がこのウェルに添加された。４日間のインキュベーション後、１０μｌのアラマーブルー液が各ウェルに添加され、そして細胞は３７℃でさらに４時間（ＨＣＴ１１６）または２４時間（ＰＣ－３）インキュベーションされた。蛍光強度は、Ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｎｃｅプレートリーダー（Ｆｌｕｏｒｓｋａｎ，Ｌａｂｓｙｓｔｅｍ、５４０ｎｍ励起および５９０ｎｍ発光）で各ウェルについ

て測定された。

【０３３２】

抗増殖活性は、処理　対　対照（未処理細胞）条件下で、残存する生存細胞のパーセンテージとして計算された。実験において、各実験条件についての結果は３並行ウェルの平均である。適当であれば、実験は反復されて完全な濃度－応答曲線が確立された。適当な場合、IC_{50}値（細胞の増殖を対照の５０％まで下げるために必要な薬剤濃度）が、級別データに関するプロビット解析を用いて算定された（Ｆｉｎｎｅｙ，Ｄ．Ｊ．，Ｐｒｏｂｉｔ　Ａｎａｌｙｓｅｓ，２ｎｄ　Ｅｄ．Ｃｈａｐｔｅｒ　１０，Ｇｒａｄｅｄ　Ｒｅｓｐｏｎｓｅｓ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ　Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　Ｐｒｅｓｓ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ　１９６２）。ここでは、試験化合物の効果は、pIC_{50}（IC_{50}値の負のｌｏｇ値）として表される（表３参照）。

【０３３３】

実施例Ｃ．５　重合アッセイ

チューブリン重合アッセイは、Ｂｏｎｎｅ，Ｄ．ｅｔ　ａｌ．（Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．１９８５，２６０：２８１９－２５）により最初に記述されたアッセイの適応である。アッセイキットはＣｙｔｏｓｋｅｌｅｔｏｎ，Ｉｎｃ．（カタログ番号ＢＫ０１１）から購入し、そしてアッセイは次の改変をして供給元により記述されるように行った。アッセイは、３８４ウェルの黒色Ｐｒｏｘｉｐｌａｔｅ（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｍｅｒ）で実施され、容量はそれに応じて適合された。反応は１０μｌの最終容量で実施された。化合物は、氷上９６ウェルＰＰプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ）中の反応混合液の２５μｌに添加され、そしてこの混合液の１０μｌが、Ｆｌｕｏｒｏｓｋａｎ　Ａｓｃｅｎｔプレートリーダー（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）で３７℃に予備加温された３８４ウェルＰｒｏｘｉｐｌａｔｅの２並列中に分配された。蛍光測定値は１時間の間１分毎に採られた。各ウェルの最大傾斜が決定され（４連続点を通しての直線回帰）、そして重合が化合物の不在下で観察される重合のパーセンテージとして算出された。化合物は、化合物の不在下で観察される重合に比較して、２０μＭで５０％より高い阻害を示す化合物について、最初に２０μＭ、次いで５μＭの濃度で測定された。結果は、次のように定義されるスコアとして表Ｆ－２で報告される：２０μＭにおいて０～５０％阻害を示す化合物はスコア１として報告され；５μＭにおいて５０％より高い阻害を示す化合物はスコア３として報告される。スコア２の化合物は、２０μＭにおいて５０％より高い阻害、そして５μＭにおいて５０％未満の阻害を示す化合物として定義される。

【０３３４】

実施例Ｃ．６．Ｅｂ１　コメット（Ｃｏｍｅｔ）（微小管破壊）アッセイ

Ｅｂ１　コメットアッセイは、間接的な免疫蛍光を使用する、重合中の微小管のプラス末端におけるＥｂ１タンパク質の検出に依存する（Ｍｉｍｏｒｉ－Ｋｉｙｏｓｕｅ，２０００）。解重合または安定化を介する微小管動力学の破壊は、成長する微小管末端からのＥｂ１の非局在化（ｄｅｌｏｃａｌｉｚａｔｉｏｎ）をもたらし、そしてこれが細胞質のフォーカス（ｆｏｃｉ）を含有するＥｂ１の消失によって可視化される。

【０３３５】

簡単に説明すると、アメリカンタイプカルチャーコレクションから得られたヒト前立腺癌ＰＣ３細胞が、供給者（ＡＴＣＣ）によって推奨されるＨＡＭ’ｓＦ１２培地で、９６ウェルプレート（Ｇｒｅｉｎｅｒ，ｃａｔ．ｎｏ．６５５０９０）にて増殖された。細胞はＤＭＳＯ中に溶解された化合物（０．６％の最終ＤＭＳＯ濃度）により３７℃で１時間処理された。次いで、培養基が吸引によって除去され、そして細胞は冷メタノール（－２０℃）の添加によって固定された。－２０℃で１５分のインキュベーション後、細胞は０．５％ＴｒｉｔｏｎＸ－１００を含有するＤＰＢＳ（Ｇｉｂｃｏ）により２回洗浄された。マウスＥｂ１抗体（ＢＤ　Ｔｒａｎｓｄｕｃｔｉｏｎ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ，ｃａｔ．ｎｏ．６１０５３４）が細胞に添加（１％ＢＳＡを含有するＤＰＢＳ中１／２５０希釈）され、そして室温で一夜インキュベーションされた。続いて、抗体が除去され、そして細胞がＤＰＢＳ、０．５％ＴｒｉｔｏｎＸ－１００で２回洗浄された。Ａｌｅｘａ４

８８蛍光染料（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｐｒｏｂｅｓ）に結合された２次ヤギ抗マウス抗体が、ＤＰＢＳ，１％ＢＳＡ中、１／５００希釈で添加され、そして３７℃で１時間インキュベーションされた。細胞はＤＰＢＳ、０．５％ＴｒｉｔｏｎＸ－１００で２回、次いで０．５％ＴｒｉｔｏｎＸ－１００を含有するＤＰＢＳにより洗浄され、そして１／５０００Ｈｏｅｃｈｓｔ３３３４２（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｐｒｏｂｅｓ）が添加された。Ｅｂ１フォーカスの可視化に基づく顕微鏡法は、２０Ｘ対物レンズを使用してＩＮ　Ｃｅｌｌ　Ａｎａｌｙｓｅｒ　１０００（Ａｍｅｒｓｈａｍ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）を用いて実施された。化合物に依存する微小管破壊が、Ｅｂ１フォーカスの消失によって可視的に測定された。最低活性濃度（ＬＡＣ）は、Ｅｂ１フォーカスが処理細胞の少なくとも５０％において不在であった濃度として決定された。ここで試験した化合物の効果は、ｐＬＡＣとして表される（ＬＡＣ値の負のｌｏｇ値）（表３参照）。

【０３３６】

【表５】

表3

Co.No	インビトロSPA アッセイ PARP-1 pIC50	インビトロSPA アッセイ TANK-2 pIC50	アッセイ チューブリン重合 スコア	細胞 アッセイ Eb1 pLAC	細胞 アッセイ HCT116 pIC_{50}
1	7.44	7.85	2		6.45
2	7.33	7.43			<5
3	7.26	7.48			6.80
4	9.03	7.76	2		6.83
5	9.01	7.71	2	7	6.55
5a	7.80	7.40			<5
5b	7.44	7.47			7.01
6	7.27	7.72	3	8	7.24
7	8.38	8.02	3	7.5	7.23
8	7.08	7.28	2		6.81
9	7.20	6.35			6.80
10	6.66	7.23			6.73
11	7.06	7.45			6.81
12	7.34	7.37			6.75
13	7.38	7.37			6.57
14	7.01	7.20			6.98
15	7.48	7.39			6.64
16	6.10	7.42			6.38
17	7.35	7.28	2		6.69
18					<5
19		7.19			6.23

【０３３７】

Ｄ．組成物実施例：フィルムコート錠剤

錠剤芯の調製

１００ｇの式（Ｉ）の化合物、５７０ｇのラクトースおよび２００ｇの澱粉を十分に混合し、その後５ｇのドデシル硫酸ナトリウムおよび１０ｇのポリビニルピロリドンの溶液（約２００ｍｌの水中）を用いて加湿する。湿潤粉末混合物を篩にかけ、乾燥し、そして再度、篩にかける。次いで１００ｇの微晶質セルロースおよび１５ｇの水素化植物油を加える。全体を良く混合し、そして化合物を錠剤に圧縮して、それぞれが１０ｍｇの式（Ｉ）の化合物を含んでなる１０，０００個の錠剤が得られる。

【０３３８】

コーティング

１０ｇのメチルセルロース溶液（７５ｍｌの変性エタノール中）に、５ｇのエチルセルロース溶液（１５０ｍｌのジクロロメタン中）を加える。次に７５ｍｌのジクロロメタンおよび２．５ｍｌの１，２，３－プロパントリオールを加える。１０ｇのポリエチレングリコールを溶融し、そして７５ｍｌのジクロロメタンに溶解する。後の溶液を前の溶液に加え、次いで２．５ｇのオクタデカン酸マグネシウム、５ｇのポリビニルピロリドンおよび３０ｍｌの濃色懸濁液を加え、そして全体を均一にする。このようにして得られた混合物を用いて錠剤の芯をコーティング装置にて被覆する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
Ａ６１Ｐ 25/00 (2006.01) Ａ６１Ｐ 25/00
Ａ６１Ｐ 35/00 (2006.01) Ａ６１Ｐ 35/00

(72)発明者 メベレク，ローレンス・アン
フランス・エフ－２７１０６バルドリユエイユセデツクス・ビーピー６１５・カンピユドメグルモン・ジヤンセン－シラグ内
(72)発明者 ルー，ブルーノ
フランス・エフ－２７１０６バルドリユエイユセデツクス・ビーピー６１５・カンピユドメグルモン・ジヤンセン－シラグ内
(72)発明者 ストルク，ピエール－アンリ
イギリス・シーテイー１１ ８ビービー ケント・ラムズゲイト・アブベリーアベニユー１４
(72)発明者 マイエ，クリストフ
フランス・エフ－２７１０６バルドリユエイユセデツクス・ビーピー６１５・カンピユドメグルモン・ジヤンセン－シラグ内
(72)発明者 ビアラール，ジヨルジユ・エドウアルド
ベルギー・ビー－２３４０ビールセ・トウルンホウトセベーク３０・ジヤンセン・フアーマシユーチカ・ナームローゼ・フエンノートシヤツプ内

審査官 深谷 良範

(56)参考文献 国際公開第２００７／０９５６２８（WO，Ａ１）
特表２００７－５１１５７４（ＪＰ，Ａ）
特表２００５－５２１６９８（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２００６／０９１２４６（WO，Ａ１）
国際公開第２００６／００３１４８（WO，Ａ１）
国際公開第２００７／０４１０７６（WO，Ａ１）
特表２０１０－５２０２６２（ＪＰ，Ａ）
ALAZARD,J.P. et al, Bulletin de la Societe Chimique de France, １９９６年, Vol.133, p. 251-266

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ ２２１／，４０１／
Ａ６１Ｋ ３１／
ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＣＡＰＬＵＳ（ＳＴＮ）