

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-533119

(P2005-533119A)

(43) 公表日 平成17年11月4日(2005.11.4)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 309/38	C O 7 D 309/38	C S P
A 6 1 K 31/337	A 6 1 K 31/337	4 C O 6 2
A 6 1 K 31/351	A 6 1 K 31/351	4 C O 8 4
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	4 C O 8 6
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 75 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2004-521967 (P2004-521967)	(71) 出願人	501327514
(86) (22) 出願日	平成15年7月17日 (2003. 7. 17)		サイトキネティクス・インコーポレーテッド
(85) 翻訳文提出日	平成17年3月14日 (2005. 3. 14)		C y t o k i n e t i c s I n c o r p o r a t e d
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/022466		アメリカ合衆国 カリフォルニア州940
(87) 国際公開番号	W02004/006865		80 サウス・サン・フランシスコ, イースト・グラント・アベニュー, 280
(87) 国際公開日	平成16年1月22日 (2004. 1. 22)		
(31) 優先権主張番号	60/396, 690	(71) 出願人	597173680
(32) 優先日	平成14年7月17日 (2002. 7. 17)		スミスクライン ビーチャム コーポレーション
(33) 優先権主張国	米国 (US)		アメリカ合衆国 19103 ペンシルベニア州, フィラデルフィア, ワン フランクリン プラザ (番地なし)
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 化合物、組成物、及び方法

(57) 【要約】

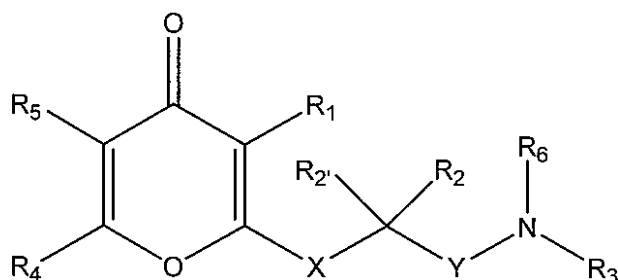
KSPの活性をモジュレートすることにより細胞増殖性疾患及び障害を治療するのに有用な化合物を開示する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I:

【化 1】



(式 I)

10

[式中、

Xは、場合により置換されていてもよいアルキレン、若しくは、-C(0)-であるか、又は、存在せず；

20

Yは、場合により置換されていてもよいアルキレン、若しくは、-C(0)-であるか、又は、存在せず；

R₁は、水素、場合により置換されていてもよいアルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいアララルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-、及び、場合により置換されていてもよいヘテロアララルキル-から選択され；

R₄及びR₅は、独立して、水素、場合により置換されていてもよいアルキル、場合により置換されていてもよいアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、場合により置換されていてもよいアミノ、アルキルスルホニル、アルキルスルホンアミド、アルキルスルファニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、カルボキサミド、アミノカルボニル、場合により置換されていてもよいアリール、場合により置換されていてもよいアララルキル、場合により置換されていてもよいヘテロアララルキル、及び、場合により置換されていてもよいヘテロアリールから選択されるか；又は、R₄とR₅は、それらが結合している炭素と一緒に、場合により置換されていてもよい5~7員の非芳香族環を形成しており；

30

R₂及びR_{2'}は、独立して、水素、場合により置換されていてもよいアルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいアララルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-、及び、場合により置換されていてもよいヘテロアララルキル-から選択されるか；又は、R₂とR_{2'}は、それらが結合している炭素と一緒に、場合により置換されていてもよい3~7員の環を形成しており；

R₃は、水素、場合により置換されていてもよいアルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいアララルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-、場合により置換されていてもよいヘテロアララルキル-、-C(0)-R₇、及び、-S(0)₂-R_{7a}から選択され；かつ、R₆は、水素、場合により置換されていてもよいアルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいアララルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアララルキル-、及び、場合により置換されていてもよいヘテロシクリル-から選択されるか；

40

又は、

R₃は、R₆及びそれらが結合している窒素と一緒に、場合により置換されていてもよい5~12員の窒素含有ヘテロ環(ここで、この窒素含有ヘテロ環は、場合により、該ヘテロ環内に、N、O及びSから選択される1又は2個のさらなるヘテロ原子を含んでもよい)を形

50

成しているか；

又は、

R_3 は、 R_2 と一緒に、場合により置換されていてもよい5～12員の窒素含有ヘテロ環(ここで、この窒素含有ヘテロ環は、場合により、該ヘテロ環内に、N、O及びSから選択される1又は2個のさらなるヘテロ原子を含んでいてもよい)を形成しており；

R_7 は、水素、場合により置換されていてもよいアルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいアラルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキル-、 $-OR_8$ 、及び、 $-NHR_{14}$ から選択され；

R_{7a} は、場合により置換されていてもよいアルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいアラルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキル-、及び、 R_{14} -NH-から選択され； 10

R_8 は、場合により置換されていてもよいアルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいアラルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-、及び、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキル-から選択され；

及び、

R_{14} は、水素、場合により置換されていてもよいアルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいアラルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-、又は、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキル-である] 20

で表される構造を有する化合物(ここで、該化合物は、単一の立体異性体及び立体異性体の混合物を包含する)；

式Iの化合物の製薬上許容される塩；

式Iの化合物の製薬上許容される溶媒和物；

又は、

式Iの化合物の製薬上許容される塩の製薬上許容される溶媒和物。

【請求項2】

以下の1つ以上を満足する、請求項1に記載の化合物： 30

X及びYは、存在しない；

R_1 は、水素、場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ -アルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-、場合により置換されていてもよいアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキル-、及び、場合により置換されていてもよいヘテロアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキル-から選択される；

R_2 は、場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ -アルキル-である；

$R_{2'}$ は、水素、又は、場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ -アルキル-である；

R_4 及び R_5 は、独立して、水素、ヒドロキシル、ハロ、場合により置換されていてもよい低級アルキル、場合により置換されていてもよい低級アルコキシ、シアノ、場合により置換されていてもよいアミノ、カルバミル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール、及び、場合により置換されていてもよいN-ヘテロシクリルから選択されるか 40

；又は、 R_4 と R_5 は、それらが結合している炭素と一緒に、5～7員の非芳香族環を形成している；

R_3 は、水素、場合により置換されていてもよいアルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいアラルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキル-、 $-C(=O)-R_7$ 、及び、 $-S(O)_2-R_{7a}$ から選択される；

R_6 は、水素、場合により置換されていてもよいアルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいアラルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキル-、及び、場合により置換されていてもよいヘテロシクリル- 50

から選択される；

R₇は、水素、場合により置換されていてもよいアルキル-、場合により置換されていてもよいアラルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-、場合により置換されていてもよいアリール-、R₈O-、及び、R₁₄-NH-から選択される；

R₈は、場合により置換されていてもよいアルキル、及び、場合により置換されていてもよいアリールから選択される；

R₁₄は、水素、場合により置換されていてもよいアルキル、及び、場合により置換されていてもよいアリールから選択される；

及び/又は、

R_{7a}は、場合により置換されていてもよいアルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいアラルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキル-、及び、R₁₄-NH-から選択される。

【請求項 3】

以下の1つ以上を満足する、請求項 2 に記載の化合物：

R₁は、場合により置換されていてもよいフェニル-C₁~C₄-アルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-C₁~C₄-アルキル-、又は、ナフタレニルメチル-である；

R₂は、水素である；

R₂は、場合により置換されていてもよいC₁~C₄-アルキル-である；

R₄及びR₅は、独立して、水素、ヒドロキシル、ハロ、場合により置換されていてもよい低級アルキル、場合により置換されていてもよい低級アルコキシ、シアノ、場合により置換されていてもよいアミノ、カルバミル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール、及び、場合により置換されていてもよいN-ヘテロシクリルから選択される；

R₃は、-C(0)-R₇である；

及び/又は、

R₇は、場合により置換されていてもよいアルキル-、アリール-、置換されているアリール-、ベンジル-、及び、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-から選択される。

【請求項 4】

以下の1つ以上を満足する、請求項 3 に記載の化合物：

R₁は、ナフチル-、フェニル-、プロモフェニル-、クロロフェニル-、メトキシフェニル-、エトキシフェニル-、トリル-、ジメチルフェニル-、クロロフルオロフェニル-、メチルクロロフェニル-、エチルフェニル-、フェネチル-、ベンジル-、クロロベンジル-、メチルベンジル-、メトキシベンジル-、シアノベンジル-、ヒドロキシベンジル-、ジクロロベンジル-、ジメトキシベンジル-、又は、ナフタレニルメチル-である；

R₂は、水素である；

R₂は、エチル、又は、プロピルである；

R₆は、R₁₂-アルキレン-である；

R₁₂は、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、グアニジン、ヒドロキシル-、及び、N-ヘテロシクリルから選択される；

R₄は、水素、ハロ、場合により置換されていてもよい低級アルキル、場合により置換されていてもよい低級アルコキシ、シアノ、置換されているアミノ、カルバミル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール、又は、場合により置換されていてもよいN-ヘテロシクリルである；

及び/又は、

R₅は、水素、低級アルキル、又は、ハロである。

【請求項 5】

以下の1つ以上を満足する、請求項 1 に記載の化合物：

X及びYは、存在しない；

R₁は、水素、場合により置換されていてもよいC₁～C₈-アルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-、場合により置換されていてもよいアリール-C₁～C₄-アルキル-、及び、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-C₁～C₄-アルキル-から選択される；

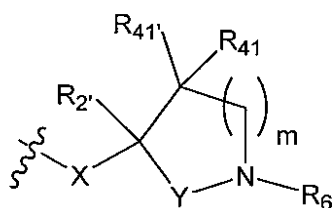
R₄及びR₅は、独立して、水素、ヒドロキシル、ハロ、場合により置換されていてもよい低級アルキル、場合により置換されていてもよい低級アルコキシ、シアノ、場合により置換されていてもよいアミノ、カルバミル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール、及び、場合により置換されていてもよいN-ヘテロシクリルから選択されるか；又は、R₄とR₅は、それらが結合している炭素と一緒に、5～7員の非芳香族環を形成している；

10

及び/又は、

R₂とR₃は、一緒に、式：

【化2】



20

[式中、

R₄₁及びR₄₁'は、独立して、水素、アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、置換されているアルキル、置換されているアリール、置換されているアラルキル、及び、置換されているヘテロアリールから選択され；

mは、0、1、2、又は、3であり；

R₂'は、水素、又は、場合により置換されていてもよいC₁～C₄-アルキル-であり；

及び、

R₆は、水素、場合により置換されていてもよいアシル、場合により置換されていてもよいアルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいアラルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキル-、及び、場合により置換されていてもよいヘテロシクリル-から選択される]

30

で表される場合により置換されていてもよい環を形成している。

【請求項6】

以下の1つ以上を満足する、請求項5に記載の化合物：

R₁は、場合により置換されていてもよいフェニル-C₁～C₄-アルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-C₁～C₄-アルキル-、又は、ナフタレニルメチル-である；

R₄₁及びR₄₁'は、水素である；

40

R₆は、場合により置換されていてもよいアラルキル、又は、場合により置換されていてもよいアシルである；

R₂'は、水素である；

及び/又は、

R₄及びR₅は、独立して、水素、ヒドロキシル、ハロ、場合により置換されていてもよい低級アルキル、場合により置換されていてもよい低級アルコキシ、シアノ、場合により置換されていてもよいアミノ、カルバミル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール、及び、場合により置換されていてもよいN-ヘテロシクリルから選択される。

【請求項7】

以下の1つ以上を満足する、請求項1に記載の化合物：

50

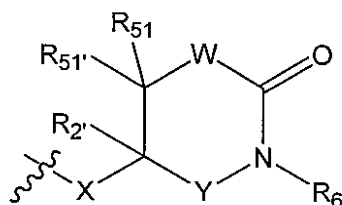
X及びYは、存在しない；

R₁は、水素、場合により置換されていてもよいC₁～C₈-アルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-、場合により置換されていてもよいアリール-C₁～C₄-アルキル-、及び、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-C₁～C₄-アルキル-から選択される；

R₄及びR₅は、独立して、水素、ヒドロキシル、ハロ、場合により置換されていてもよい低級アルキル、場合により置換されていてもよい低級アルコキシ、シアノ、場合により置換されていてもよいアミノ、カルバミル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール、及び、場合により置換されていてもよいN-ヘテロシクリルから選択される；
及び/又は、

R₂とR₃は、一緒に、式：

【化3】



10

20

[式中、

R₅₁及びR_{51'}は、独立して、水素、アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、置換されているアルキル、置換されているアリール、置換されているアラルキル、及び、置換されているヘテロアリールから選択され；

R_{2'}は、水素、又は、場合により置換されていてもよいC₁～C₄-アルキル-であり；

Wは、共有結合、CR'R''、又は、NR'''であり；

R'及びR''は、独立して、水素、ヒドロキシ、アミノ、場合により置換されていてもよいアリール、場合により置換されていてもよいアルキルアミノ、場合により置換されていてもよいアルキル、及び、場合により置換されていてもよいアルコキシから選択され；

R'''は、水素、場合により置換されていてもよいアルキル、場合により置換されていてもよいアリール、場合により置換されていてもよいアラルキル、場合により置換されていてもよいヘテロアリール、及び、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキルから選択され；

30

及び、

R₆は、水素、場合により置換されていてもよいアルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいアラルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキル-、及び、場合により置換されていてもよいヘテロシクリル-から選択される]

で表される場合により置換されていてもよい環を形成している。

【請求項8】

40

以下の1つ以上を満足する、請求項7に記載の化合物：

R₁は、場合により置換されていてもよいフェニル-C₁～C₄-アルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-C₁～C₄-アルキル-、又は、ナフタレニルメチル-である；

R₅₁は、水素、又は、場合により置換されていてもよい低級アルキルである；

R_{51'}は、水素、又は、場合により置換されていてもよい低級アルキルである；

R₆は、場合により置換されていてもよいアリール、又は、場合により置換されていてもよいアラルキルである；

Wは、CR'R''(ここで、R'及び/又はR''は、水素である)であるか、又は、Wは、NR'''(ここで、R'''は、水素、又は、場合により置換されていてもよいアルキルである)である；

50

及び/又は、

R_2 は、水素である。

【請求項 9】

以下の1つ以上を満足する、請求項 1 に記載の化合物：

X 及び Y は、存在しない；

R_1 は、水素、場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ -アルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-、場合により置換されていてもよいアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキル-、及び、場合により置換されていてもよいヘテロアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキル-から選択される；

R_2 は、場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ -アルキル-である；

10

R_2 は、水素、又は、場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ -アルキル-である；

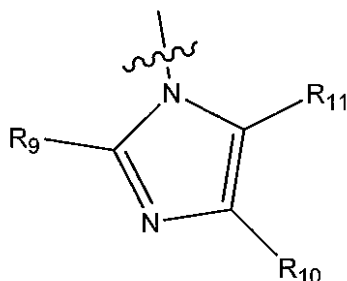
R_4 及び R_5 は、独立して、水素、ヒドロキシル、ハロ、場合により置換されていてもよい低級アルキル、場合により置換されていてもよい低級アルコキシ、シアノ、場合により置換されていてもよいアミノ、カルバミル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール、及び、場合により置換されていてもよい N-ヘテロシクリルから選択されるか；又は、 R_4 と R_5 は、それらが結合している炭素と一緒に、5～7員の非芳香族環を形成している；

及び/又は、

R_3 は、 R_6 及びそれらが結合している窒素と一緒に、式：

20

【化 4】



30

[式中、

R_9 は、水素、場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ -アルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキル-、場合により置換されていてもよいアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、場合により置換されていてもよいヘテロアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、及び、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-から選択され；

及び、

R_{10} 及び R_{11} は、独立して、水素、場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ -アルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、又は、場合により置換されていてもよいアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキル-である]

40

で表される場合により置換されていてもよいイミダゾリニル環を形成している。

【請求項 10】

以下の1つ以上を満足する、請求項 9 に記載の化合物：

R_1 は、場合により置換されていてもよいフェニル- $C_1 \sim C_4$ -アルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキル-、又は、ナフタレニルメチル-である；

R_2 は、水素である；

R_2 は、場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ -アルキル-である；

R_4 及び R_5 は、独立して、水素、ヒドロキシル、ハロ、場合により置換されていてもよい

50

低級アルキル、場合により置換されていてもよい低級アルコキシ、シアノ、場合により置換されていてもよいアミノ、カルバミル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール、及び、場合により置換されていてもよいN-ヘテロシクリルから選択される；

R_9 は、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ-及び/若しくはハロで置換されているフェニル；フェニル-；ベンジル-；チオフェニル-；又は、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ-及び/若しくはハロで置換されているチオフェニル-である；

R_{10} は、置換されている $C_1 \sim C_4$ -アルキル-である；

及び/又は、

R_{11} は、水素である。

【請求項 1 1】

以下の1つ以上を満足する、請求項 1 に記載の化合物：

X及びYは、存在しない；

R_1 は、水素、場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ -アルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-、場合により置換されていてもよいアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキル-、及び、場合により置換されていてもよいヘテロアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキル-から選択される；

R_2 は、場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ -アルキル-である；

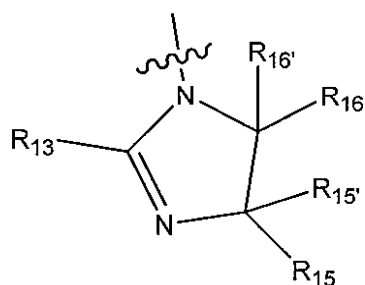
R_2' は、水素、又は、場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ -アルキル-である；

R_4 及び R_5 は、独立して、水素、ヒドロキシル、ハロ、場合により置換されていてもよい低級アルキル、場合により置換されていてもよい低級アルコキシ、シアノ、場合により置換されていてもよいアミノ、カルバミル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール、及び、場合により置換されていてもよいN-ヘテロシクリルから選択されるか；又は、 R_4 と R_5 は、それらが結合している炭素と一緒に、5～7員の非芳香族環を形成している；

及び/又は、

R_3 は、 R_6 と一緒に、式：

【化 5】



[式中、

R_{13} は、水素、場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ -アルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-、及び、場合により置換されていてもよいヘテロアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキル-から選択され；

及び、

R_{15} 、 R_{15}' 、 R_{16} 及び R_{16}' は、独立して、水素、場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ -アルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、及び、場合により置換されていてもよいアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキル-から選択される]

で表される場合により置換されていてもよいイミダゾリニル環を形成している。

【請求項 1 2】

以下の1つ以上を満足する、請求項 1 1 に記載の化合物：

R_1 は、場合により置換されていてもよいフェニル- $C_1 \sim C_4$ -アルキル-、場合により置換

されていてもよいヘテロアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキル-、又は、ナフタレニルメチル-である；

R_2 は、水素である；

R_2 は、場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ -アルキル-である；

R_4 及び R_5 は、独立して、水素、ヒドロキシル、ハロ、場合により置換されていてもよい低級アルキル、場合により置換されていてもよい低級アルコキシ、シアノ、場合により置換されていてもよいアミノ、カルバミル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール、及び、場合により置換されていてもよいN-ヘテロシクリルから選択される；

R_{13} は、メチレンジオキシフェニル-；フェニル-； $C_1 \sim C_4$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ-及び/若しくはハロで置換されているフェニル；ベンジル-； $C_1 \sim C_4$ -アルキルで置換されているチエニル；ベンジル；チオフェニル-；又は、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ-及び/若しくはハロで置換されているチオフェニル-である；

10

及び/又は、

R_{15} 、 $R_{15'}$ 、 R_{16} 及び $R_{16'}$ は、独立して、水素、又は、場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ -アルキル-である。

【請求項 13】

以下の1つ以上を満足する、請求項 1 に記載の化合物：

X 及び Y は、存在しない；

R_1 は、水素、場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ -アルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-、場合により置換されていてもよいアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキル-、及び、場合により置換されていてもよいヘテロアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキル-から選択される；

20

R_2 は、場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル-である；

R_2 は、水素、又は、場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ -アルキル-である；

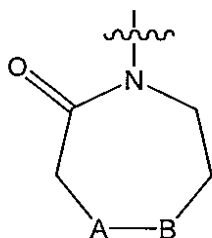
R_4 及び R_5 は、独立して、水素、ヒドロキシル、ハロ、場合により置換されていてもよい低級アルキル、場合により置換されていてもよい低級アルコキシ、シアノ、場合により置換されていてもよいアミノ、カルバミル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール、及び、場合により置換されていてもよいN-ヘテロシクリルから選択されるか；又は、 R_4 と R_5 は、それらが結合している炭素と一緒に、5～7員の非芳香族環を形成している；

30

及び/又は、

R_3 は、 R_6 と一緒に、式：

【化 6】



40

[式中、

A 及び B は、各々独立して、 $C(R_{20})(R_{21})$ 、 $N(R_{22})$ 、O、又は、Sから選択され；

R_{20} 及び R_{21} は、各々独立して、H、場合により置換されていてもよいアルキル、場合により置換されていてもよいアリール、及び、場合により置換されていてもよいヘテロアリールから選択され；

及び、

R_{22} は、H、場合により置換されていてもよいアルキル、場合により置換されていてもよいアラルキル、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキル、場合により置換されていてもよいアルキルカルボニル、場合により置換されていてもよいアリールカルボニル

50

、場合により置換されていてもよいヘテロアリールカルボニル、場合により置換されていてもよいアラルキルカルボニル、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキルカルボニル、場合により置換されていてもよいアルコキシカルボニル、場合により置換されていてもよいアリールオキシカルボニル、場合により置換されていてもよいヘテロアリールオキシカルボニル、場合により置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル、又は、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキルオキシカルボニルである]

で表される場合により置換されていてもよいジアゼピノン環を形成している。

【請求項 1 4】

以下の1つ以上を満足する、請求項 1 に記載の化合物：

X及びYは、存在しない；

10

R₁は、水素、場合により置換されていてもよいC₁～C₈-アルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-、場合により置換されていてもよいアリール-C₁～C₄-アルキル-、及び、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-C₁～C₄-アルキル-から選択される；

R₂は、場合により置換されていてもよいC₁～C₄アルキル-である；

R₂・は、水素、又は、場合により置換されていてもよいC₁～C₄-アルキル-である；

R₄及びR₅は、独立して、水素、ヒドロキシル、ハロ、場合により置換されていてもよい低級アルキル、場合により置換されていてもよい低級アルコキシ、シアノ、場合により置換されていてもよいアミノ、カルバミル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール、及び、場合により置換されていてもよいN-ヘテロシクリルから選択されるか

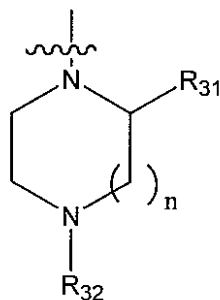
20

；又は、R₄とR₅は、それらが結合している炭素と一緒に、5～7員の非芳香族環を形成している；

及び/又は、

R₃は、R₆と一緒に、式：

【化 7】



30

[式中、

R₃₁及びR₃₂は、独立して、水素、場合により置換されていてもよいアルキル、場合により置換されていてもよいアリール、場合により置換されていてもよいヘテロアリール、場合により置換されていてもよいアラルキル、及び、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキルから選択され；

及び、

40

nは、1、又は、2である]

で表される場合により置換されていてもよいピペラジン環又はジアゼパム環を形成している。

【請求項 1 5】

以下の1つ以上を満足する、請求項 1 4 に記載の化合物：

R₁は、場合により置換されていてもよいフェニル-C₁～C₄-アルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-C₁～C₄-アルキル-、又は、ナフタレニルメチル-である；

R₂・は、水素である；

R₂は、場合により置換されていてもよいC₁～C₄-アルキル-である；

50

R₄及びR₅は、独立して、水素、ヒドロキシル、ハロ、場合により置換されていてもよい低級アルキル、場合により置換されていてもよい低級アルコキシ、シアノ、場合により置換されていてもよいアミノ、カルバミル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール、及び、場合により置換されていてもよいN-ヘテロシクリルから選択される；

R₃₁は、アリール、置換されているアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、置換されているアラルキル、又は、置換されているヘテロアラルキルである；

R₃₂は、水素である；

及び/又は、

nは、1である。

【請求項16】

以下の1つ以上を満足する、請求項1に記載の化合物：

R₁は、場合により置換されていてもよいフェニル-C₁~C₄-アルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-C₁~C₄-アルキル-、又は、ナフタレニルメチル-である；

R₂は、水素である；

R₂は、場合により置換されていてもよいC₁~C₄-アルキル-である；

R₄及びR₅は、独立して、水素、ヒドロキシル、ハロ、場合により置換されていてもよい低級アルキル、場合により置換されていてもよい低級アルコキシ、シアノ、場合により置換されていてもよいアミノ、カルバミル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール、及び、場合により置換されていてもよいN-ヘテロシクリルから選択される；

R₃は、-S(0)₂-R_{7a}である；

R₆は、R₁₂-アルキレン-である；

R₁₂は、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、ヒドロキシル-、及び、N-ヘテロシクリル-から選択される；

及び/又は、

R_{7a}は、C₁~C₁₃-アルキル-；フェニル-；ナフチル-；シアノ、ハロ、低級アルキル-、低級アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ又はトリフルオロメチル-で置換されているフェニル；ビフェニル；及び、ヘテロアリール-から選択される。

【請求項17】

以下の1つ以上を満足する、請求項16に記載の化合物：

R₁は、ナフチル-、フェニル-、ブロモフェニル-、クロロフェニル-、メトキシフェニル-、エトキシフェニル-、トリル-、ジメチルフェニル-、クロロフルオロフェニル-、メチルクロロフェニル-、エチルフェニル-、フェネチル-、ベンジル-、クロロベンジル-、メチルベンジル-、メトキシベンジル-、シアノベンジル-、ヒドロキシベンジル-、ジクロロベンジル-、ジメトキシベンジル-、又は、ナフタレニルメチル-である；

R₂は、水素であり、及び、R₂は、エチル、又は、プロピルである；

R₄は、水素、ハロ、場合により置換されていてもよい低級アルキル、場合により置換されていてもよい低級アルコキシ、シアノ、置換されているアミノ、カルバミル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール、又は、場合により置換されていてもよいN-ヘテロシクリルである；

R₅は、水素、低級アルキル、又は、ハロである；

及び/又は、

R_{7a}は、ハロ、低級アルキル-、低級アルコキシ、シアノ、ニトロ、メチレンジオキシ又はトリフルオロメチル-で置換されているフェニル；及び、ナフチル-から選択される。

【請求項18】

Xが、存在せず；

Yが、存在せず；

R₁が、場合により置換されていてもよいアリール-C₁~C₄-アルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-C₁~C₄-アルキル-、又は、ナフタレニルメチルであり；

10

20

30

40

50

R₂が、場合により置換されていてもよいC₁～C₄-アルキル-であり；

R₂が、水素であり；

R₄が、メチル、又は、フェニルであり；

R₅が、水素、又は、メチルであり；

及び、

R₃が、水素、場合により置換されていてもよいアルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいアラルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキル-、-C(0)-R₇、及び、-S(0)₂-R_{7a}から選択され；かつ、R₆が、水素、場合により置換されていてもよいアルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいアラルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキル-、及び、場合により置換されていてもよいヘテロシクリル-から選択されるか；

10

又は、

R₃が、R₆及びそれらが結合している窒素と一緒に、場合により置換されていてもよい5～12員の窒素含有ヘテロ環(ここで、この窒素含有ヘテロ環は、場合により、該ヘテロ環内に、N、O及びSから選択される1又は2個のさらなるヘテロ原子を含んでいてもよい)を形成している；

請求項1に記載の化合物。

【請求項19】

R₃が、-C(0)R₇であり；

20

R₆が、水素、場合により置換されていてもよいアルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいアラルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキル-、及び、場合により置換されていてもよいヘテロシクリル-から選択され；

及び、

R₇が、水素、場合により置換されていてもよいアルキル-、場合により置換されていてもよいアラルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-、場合により置換されていてもよいアリール-、R₈O-、及び、R₁₄-NH-から選択され、その際、R₈は、場合により置換されていてもよいアルキル、及び、場合により置換されていてもよいアリールから選択され、R₁₄は、水素、場合により置換されていてもよいアルキル、及び、場合により置換されていてもよいアリールから選択される；

30

請求項18に記載の化合物。

【請求項20】

R₂及びR₂が、各々、R配置を有するステレオジェン中心に結合している、請求項1～4及び9～19のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項21】

医薬賦形剤及び請求項1～19のいずれか1項に記載の化合物又はその塩若しくは溶媒和物を含む組成物。

【請求項22】

40

式Iの化合物又はその製薬用塩若しくは溶媒和物以外の化学療法剤をさらに含む、請求項21に記載の組成物。

【請求項23】

タキサンをさらに含む、請求項22に記載の組成物。

【請求項24】

ビンカルカロイドをさらに含む、請求項22に記載の組成物。

【請求項25】

トポイソメラーゼI阻害薬をさらに含む、請求項22に記載の組成物。

【請求項26】

KSPを阻害する方法であって、該キネシンを、有効量の請求項1～19のいずれか1項に

50

記載の化合物と接触させることを含む、前記方法。

【請求項 27】

細胞増殖性疾患を治療する方法であって、そのような治療を必要とする患者に、請求項 1～19 のいずれか1項に記載の化合物を投与することを含む、前記方法。

【請求項 28】

細胞増殖性疾患を治療する方法であって、そのような治療を必要とする患者に、請求項 21～25 のいずれか1項に記載の組成物を投与することを含む、前記方法。

【請求項 29】

前記疾患が、癌、過形成、再狭窄、心臓肥大、免疫障害及び炎症からなる群から選択される、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

細胞増殖性疾患を治療するための医薬の製造における、請求項 1～19 のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項 31】

KSPキネシン活性に関連する障害を治療するための医薬を製造するための、請求項 30 で定義されている化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、有糸分裂キネシンKSPの阻害剤でありかつ細胞増殖性疾患、たとえば、癌、過形成、再狭窄、心臓肥大、免疫障害、真菌性障害、及び炎症の治療に有用である化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

癌の治療に用いられる治療剤の中には、タキサン及びビンカアルカロイドがある。これらは、微小管に作用する。微小管は、有糸分裂紡錘体の主要な構造要素である。有糸分裂紡錘体は、細胞分裂の結果として生じる2つの娘細胞のそれぞれにゲノムの複製コピーを分配する役割を担う。これらの薬剤により有糸分裂紡錘体が破壊されることにより、癌細胞分裂が阻害され、癌細胞死が誘発されると推測される。しかしながら、微小管は、神経突起中の細胞内輸送用通路をはじめとする他のタイプの細胞構造体を形成する。これらの作用剤は有糸分裂紡錘体を特異的に標的にするわけではないので、副作用を有しており、それらの有用性は制限される。

【0003】

これらの作用剤の投与に伴う副作用を低減させることができれば、治療上の利点を得られるので、癌の治療に用いられる作用剤の特異性を向上させることに、かなりの関心が払われている。伝統的には、癌の治療の劇的な改善は、新規な機序で作用する治療剤の同定に関連づけられる。この例には、タキサンだけでなくカンプトテシン類のトポイソメラーゼI阻害剤も包含される。これらのいずれの観点からみても、有糸分裂キネシンは、新しい抗癌剤の魅力的な標的である。

【0004】

有糸分裂キネシンは、有糸分裂紡錘体の集合及び機能に不可欠な酵素であるが、一般的には、神経突起などにみられるような他の微小管構造体の一部分になることはない。有糸分裂キネシンは、すべての有糸分裂期で本質的な役割を果たす。この酵素は、ATPの加水分解により放出されるエネルギーを、微小管に沿った細胞カーゴの指向性運動を駆動する機械的な力に変換する「分子モーター」である。この作業を行うのに十分な触媒ドメインは、約340個のアミノ酸よりなるコンパクト構造体である。有糸分裂時、キネシンは、有糸分裂紡錘体である二極構造体の形に微小管を組織化する。キネシンは、紡錘体微小管に沿った染色体の運動を媒介するとともに、特定の有糸分裂期に関連づけられる有糸分裂紡錘体の構造変化をも媒介する。有糸分裂キネシンの機能を実験的に攪乱すると、有糸分裂紡錘体の形成異常又は機能不全が誘発され、多くの場合、細胞周期停止及び細胞死が起こ

10

20

30

40

50

る。

【0005】

同定された有糸分裂キネシンには、KSPが包含される。KSPは、逆平行ホモダイマーよりなる双極ホモテトラマーの形に集合するプラス末端指向性微小管モーターの進化的保存キネシンサブファミリーに属する。有糸分裂時、KSPは、有糸分裂紡錘体の微小管に会合する。KSPに対する抗体をヒト細胞中にマイクロインジェクションすると、前中期に紡錘体極の分離が防止され、その結果、単極紡錘体が生成され、有糸分裂の停止及びプログラム細胞死の誘発が起こる。KSP及び他の非ヒト生物の関連キネシンは、逆平行微小管を束ねて互いに摺動させることにより、2つの紡錘体極を分離させる。KSPはまた、後期Bにおける紡錘体の伸長及び紡錘体極への微小管の集束を媒介しうる。

10

【0006】

ヒトKSP(HsEg5とも呼ばれる)については、(Blangy, et al., Cell, 83:1159-69 (1995); Whitehead, et al., Arthritis Rheum., 39:1635-42 (1996); Galgio et al., J. Cell Biol., 135:339-414 (1996); Blangy, et al., J Biol. Chem., 272:19418-24 (1997); Blangy, et al., Cell Motil Cytoskeleton, 40:174-82 (1998); Whitehead and Rattner, J. Cell Sci., 111:2551-61 (1998); Kaiser, et al., JBC 274:18925-31 (1999); GenBank accession numbers: X85137, NM004523 and U37426)に記載されており、そしてKSP遺伝子の断片(TRIP5)については、(Lee, et al., Mol Endocrinol., 9:243-54 (1995); GenBank accession number L40372)に記載されている。Xenopus KSP相同体も(Eg5)及びDrosophila KLP61 F/KRP1 30についても報告されている。

20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

KSPを含めて、有糸分裂キネシンは、新規な抗有糸分裂化学療法剤の探索及び開発の魅力的な標的である。したがって、本発明の目的は、KSPの阻害に有用な化合物、組成物、及び方法を提供することである。

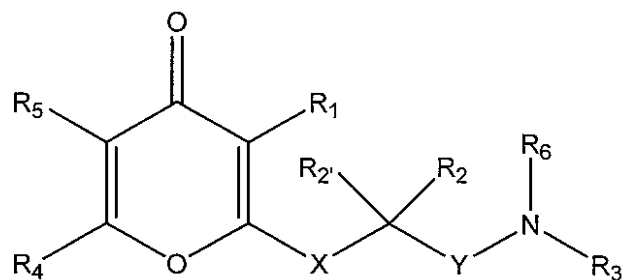
【課題を解決するための手段】

【0008】

以上に概説した目的に従って、本発明は、細胞増殖性疾患を治療するために使用することのできる化合物を提供する。化合物は、KSP阻害剤、特に、ヒトKSP阻害剤である。本発明はまた、そのような化合物を含む組成物、及び細胞増殖性疾患を治療するために使用することのできるそのような化合物又は組成物を利用する方法を提供する。一態様において、本発明は、細胞増殖性疾患を治療する方法、及びKSPの活性を阻害することにより障害を治療する方法、に関する。本方法では、式I:

30

【化1】



40

(式I)

【0009】

[式中、

Xは、場合により置換されていてもよいアルキレン、若しくは、-C(0)-であるか、又は

50

、存在せず；

Yは、場合により置換されていてもよいアルキレン、若しくは、 $-C(0)-$ であるか、又は、存在せず；

R_1 は、水素、場合により置換されていてもよいアルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいアラルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-、及び、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキル-から選択され；

R_4 及び R_5 は、独立して、水素、場合により置換されていてもよいアルキル、場合により置換されていてもよいアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、場合により置換されていてもよいアミノ、アルキルスルホニル、アルキルスルホンアミド、アルキルスルファニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、カルボキサミド、アミノカルボニル、場合により置換されていてもよいアリール、場合により置換されていてもよいアラルキル、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキル、及び、場合により置換されていてもよいヘテロアリールから選択されるか；又は、 R_4 と R_5 は、それらが結合している炭素と一緒に、場合により置換されていてもよい5~7員の非芳香族環を形成しており；

R_2 及び R_2' は、独立して、水素、場合により置換されていてもよいアルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいアラルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-、及び、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキル-から選択されるか；又は、 R_2 と R_2' は、それらが結合している炭素と一緒に、場合により置換されていてもよい3~7員の環を形成しており；

R_3 は、水素、場合により置換されていてもよいアルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいアラルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキル-、 $-C(0)-R_7$ 、及び、 $-S(0)_2-R_{7a}$ から選択され；かつ、 R_6 は、水素、場合により置換されていてもよいアルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいアラルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキル-、及び、場合により置換されていてもよいヘテロシクリル-から選択されるか；

又は、

R_3 は、 R_6 及びそれらが結合している窒素と一緒に、場合により置換されていてもよい5~12員の窒素含有ヘテロ環(ここで、この窒素含有ヘテロ環は、場合により、該ヘテロ環内に、N、O及びSから選択される1又は2個のさらなるヘテロ原子を含んでいてもよい)を形成しているか；

又は、

R_3 は、 R_2 と一緒に、場合により置換されていてもよい5~12員の窒素含有ヘテロ環(ここで、この窒素含有ヘテロ環は、場合により、該ヘテロ環内に、N、O及びSから選択される1又は2個のさらなるヘテロ原子を含んでいてもよい)を形成しており；

R_7 は、水素、場合により置換されていてもよいアルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいアラルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキル-、 $-OR_8$ 、及び、 $-NHR_{14}$ から選択され；

R_{7a} は、場合により置換されていてもよいアルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいアラルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキル-、及び、 $R_{14}-NH-$ から選択され；

R_8 は、場合により置換されていてもよいアルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいアラルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-、及び、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキル-から選択され；

及び、

R_{14} は、水素、場合により置換されていてもよいアルキル-、場合により置換されていて

10

20

30

40

50

もよいアリール-、場合により置換されていてもよいアラルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-、又は、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキル-である]

で表される構造を有する化合物(ここで、該化合物は、単一の立体異性体及び立体異性体の混合物を包含する)；

式Iの化合物の製薬上許容される塩；

式Iの化合物の製薬上許容される溶媒和物；ならびに

式Iの化合物の製薬上許容される塩の製薬上許容される溶媒和物、
を利用する。

【0010】

一態様において、本発明は、治療上有効な量の式Iの化合物；式Iの化合物の製薬上許容される塩；式Iの化合物の製薬上許容される溶媒和物；あるいは式Iの化合物の製薬上許容される塩の製薬上許容される溶媒和物を投与することによって、細胞増殖性疾患及びKSPの阻害により治療する他の障害を治療する方法に関する。そのような疾患及び障害としては、癌、過形成、再狭窄、心臓肥大、免疫障害、真菌性障害、及び炎症が挙げられる。

【0011】

他の態様において、本発明は、KSPキネシンを阻害するのに有用な化合物に関する。化合物は、先に式Iに示した構造体；式Iの化合物の製薬上許容される塩；式Iの化合物の製薬上許容される溶媒和物；あるいは式Iの化合物の製薬上許容される塩の製薬上許容される溶媒和物を有する。本発明はまた、治療上有効な量の式Iの化合物；式Iの化合物の製薬上許容される塩；式Iの化合物の製薬上許容される溶媒和物；あるいは式Iの化合物の製薬上許容される塩の製薬上許容される溶媒和物と；1種以上の医薬賦形剤と、を含む医薬組成物に関する。他の態様において、組成物は、本発明の化合物以外の化学療法剤をさらに含む。

【0012】

このほかの態様では、本発明は、KSPキネシンに結合する化合物(たとえば、本発明の化合物に代わって結合したり、本発明の化合物と競合して結合したりする化合物)をスクリーニングする方法を提供する。本方法は、本発明の標識化合物と、KSPキネシンと、少なくとも1種の候補作用剤と、を組み合わせ、KSPキネシンへの候補作用剤の結合を測定することを含む。

【0013】

さらなる態様において、本発明は、KSPキネシン活性のモジュレーターをスクリーニングする方法を提供する。本方法は、本発明の化合物と、KSPキネシンと、少なくとも1種の候補作用剤と、を組み合わせ、KSPキネシン活性に及ぼす候補作用剤の影響を測定することを含む。

【発明を実施するための最良の形態】

【0014】

定義

本明細書で使用する場合、以下の語句は、文脈上他の意味に解釈される場合を除いて、一般的には、以下に明記された意味を有するものとする。以下の略号及び用語は、全体を通して、明示された意味を有する：

Ac=アセチル

BNB=4-ブロモメチル-3-ニトロ安息香酸

Boc=t-ブチルオキシカルボニル

Bu=ブチル

c-=シクロ

CBZ=カルボベンゾキシ=ベンジルオキシカルボニル

DBU=ジアゾビスシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン

DCM=ジクロロメタン=メチレンクロリド= CH_2Cl_2

DCE=ジクロロエタン

10

20

30

40

50

DEAD=ジエチルアゾジカルボキシレート	
DIC=ジイソプロピルカルボジイミド	
DIEA=N,N-ジイソプロピルエチルアミン	
DMAP=4-N,N-ジメチルアミノピリジン	
DMF=N,N-ジメチルホルムアミド	
DMSO=ジメチルスルホキシド	
DVB=1,4-ジビニルベンゼン	
EEDQ=2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン	
Et=エチル	
EtOH=エタノール	10
Fmoc=9-フルオレニルメトキシカルボニル	
GC=ガスクロマトグラフィー	
HATU=0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロフォスフェート	
HMDS=ヘキサメチルジシラザン	
HOAc=酢酸	
HOBT=ヒドロキシベンゾトリアゾール	
Me=メチル	
メシル=メタンスルホニル	
MTBE=メチルt-ブチルエーテル	20
NMO=N-メチルモルフォリンオキサイド	
PEG=ポリエチレングリコール	
Ph=フェニル	
PhOH=フェノール	
PfP=ペンタフルオロフェノール	
PPTS=p-トルエンスルホン酸ピリジニウム	
Py=ピリジン	
PyBroP=プロモ-トリス-ピロリジノ-フォスフォニウムヘキサフルオロフォスフェート	
rt =室温	
sat'd=飽和	30
s-=第二級	
t-=第三級	
TBDMS=t-ブチルジメチルシリル	
TES=トリエチルシリル	
TFA=トリフルオロ酢酸	
THF=テトラヒドロフラン	
TMOF=オルト蟻酸トリメチル	
TMS=トリメチルシリル	
トシル=p-トルエンスルホニル	
Trt=トリフェニルメチル	40
アルキルは、線状、分枝状、又は環状の脂肪族炭化水素構造及びそれらの組合せを包含するものとし、その構造は飽和であっても不飽和であってもよい。低級アルキルは、1~5個の炭素原子、好ましくは1~4個の炭素原子のアルキル基を意味する。低級アルキル基の例としては、メチル-、エチル-、プロピル-、イソプロピル-、ブチル-、s-及びt-ブチル-などが挙げられる。好ましいアルキル基は、C₂₀以下のものである。より好ましいアルキル基は、C₁₃以下のものである。シクロアルキルは、アルキルのサブセットであり、3~13個の炭素原子の環式脂肪族炭化水素基を包含する。シクロアルキル基の例としては、c-プロピル-、c-ブチル-、c-ペンチル-、ノルボルニル-、アダマンチルなどが挙げられる。シクロアルキル-アルキル-は、アルキルの他のサブセットであり、非環状アルキル-を介して親構造に結合されたシクロアルキルを意味する。シクロアルキル-アルキル-の例として	
	50

は、シクロヘキシルメチル-、シクロプロピルメチル-、シクロヘキシルプロピル-などが挙げられる。本出願において、アルキルは、アルカニル-、アルケニル、及びアルキニル残基を包含し；ビニル-、アリル-、イソプレニル-などを包含するものとする。特定の数の炭素を有するアルキル残基が指定された場合、その数の炭素を有する幾何異性体がすべて包含されるものとし；したがって、たとえば、「ブチル」は、n-ブチル-、sec-ブチル-、イソブチル、及びt-ブチル-を包含するものとし；「プロピル」は、n-プロピル-、イソプロピル-及びc-プロピル-を包含する。

【0015】

アルキレン-、アルケニレン-、及びアルキニレン-は、アルキル-の他のサブセットであり、アルキル-と同一の残基を含むが、化学構造内に2つの結合点を有する。アルキレンの例としては、エチレン(-CH₂CH₂-)、プロピレン(-CH₂CH₂CH₂-)、ジメチルプロピレン(-CH₂C(CH₃)₂CH₂-)、及びシクロヘキシルプロピレン(-CH₂CH₂CH(C₆H₁₃)-)が挙げられる。同様に、アルケニレンの例としては、エテニレン(-CH=CH-)、プロペニレン(-CH=CH-CH₂-)、及びシクロヘキシルプロペニレン(-CH=CHCH(C₆H₁₃)-)が挙げられる。アルキニレンの例としては、エチニレン(-C≡C-)及びプロピニレン(-CH≡CH-CH₂-)が挙げられる。

10

【0016】

シクロアルケニルは、アルキルのサブセットであり、3～13個の炭素原子の不飽和環状炭化水素基を包含する。シクロアルケニル基の例としては、c-ヘキセニル、c-ペンテニル-などが挙げられる。

【0017】

アルコキシ又はアルコシルは、酸素を介して親構造に結合された直線状、分枝状、もしくは環状の立体配置又はそれらの組合せの好ましくは1～8個の炭素原子を含むアルキル基を意味する(すなわち、アルキル-O-基)。例としては、メトキシ-、エトキシ-、プロポキシ-、イソプロポキシ-、シクロプロピルオキシ-、シクロヘキシルオキシ-などが挙げられる。低級アルコキシは、1～4個の炭素を含有するアルコキシ基を意味する。

20

【0018】

アシルは、カルボニル官能基を介して親構造に結合された直線状、分枝状、もしくは環状の立体配置又はそれらの組合せの1～8個の炭素原子の基を意味する。そのような基は、飽和であっても不飽和であってもよく、脂肪族であっても芳香族であってもよい。親への結合点がカルボニルに残存するかぎり、アシル残基中の1個以上の炭素が、酸素、窒素(たとえば、カルボキサミド)、又は硫黄と置き換わってもよい。例としては、アセチル-、ベンゾイル-、プロピオニル-、イソブチリル-、オキサリル-、t-ブトキシカルボニル-、ベンジルオキシカルボニル、モルホリニルカルボニルなどが挙げられる。低級アシルは、1～4個の炭素を含有するアシル基を意味する。

30

【0019】

アリサイクリックは、炭素環構造(飽和でも不飽和でもよい)だが、ベンゼノイド又は他の芳香族系ではない。

【0020】

アミノは、基NH₂を意味する。「置換されたアミノ」という用語は、基NHR又はNRR〔式中、各Rは、次の基：場合により置換されていてもよいアルキル-、場合により置換されていてもよいアルコキシ、場合により置換されていてもよいアミノカルボニル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-、場合により置換されていてもよいヘテロシクリル-、アシル-、アルコキシカルボニル-、スルファニル-、スルフィニル-、及びスルホニル-、たとえば、ジエチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、フラニル-オキシ-スルホンアミノから独立して選択される〕を意味する。

40

【0021】

アミノカルボニル-は、基-NR^cCOR^b、-NR^cCO₂R^a、又はNR^cCONR^bR^c〔式中、R^aは、場合により置換されていてもよいC₁～C₆アルキル-、アリール-、ヘテロアリール-、アリール-C₁～C₄アルキル-、又はヘテロアリール-C₁～C₄アルキル-基であり；

50

R^bは、H、又は場合により置換されていてもよいC₁～C₆アルキル-、アリール-、ヘテロアリール-、アリール-C₁～C₄アルキル-、もしくはヘテロアリール-C₁～C₄アルキル-基であり；そして

R^cは、水素又はC₁～C₄アルキル-であり；さらに

場合により置換されていてもよいR^b基は、それぞれ独立して、無置換であるか、又はC₁～C₄アルキル-、アリール-、ヘテロアリール-、アリール-C₁～C₄アルキル-、ヘテロアリール-C₁～C₄アルキル-、C₁～C₄ハロアルキル、-OC₁～C₄アルキル-、-OC₁～C₄アルキルフェニル-、-C₁～C₄アルキル-OH、-OC₁～C₄-ハロアルキル-、ハロゲン、-OH、-NH₂、-C₁～C₄アルキル-NH₂、-N(C₁～C₄アルキル)(C₁～C₄アルキル)、-NH(C₁～C₄アルキル)、-N(C₁～C₄アルキル)(C₁～C₄アルキルフェニル)、-NH(C₁～C₄アルキルフェニル)、シアノ、ニトロ、オキソ(ヘテロアリールに対する置換基として)、-CO₂H、-C(O)OC₁～C₄アルキル-、-CON(C₁～C₄アルキル)(C₁～C₄アルキル)、-CONH(C₁～C₄アルキル)、-CONH₂、-NHC(O)(C₁～C₄アルキル)、-NHC(O)(フェニル)、-N(C₁～C₄アルキル)C(O)(C₁～C₄アルキル)、-N(C₁～C₄アルキル)C(O)(フェニル)、-C(O)C₁～C₄アルキル-、-C(O)C₁～C₄フェニル-、-C(O)C₁～C₄ハロアルキル-、-OC(O)C₁～C₄アルキル-、-SO₂(C₁～C₄アルキル)、-SO₂(フェニル)、-SO₂(C₁～C₄ハロアルキル)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁～C₄アルキル)、-SO₂NH(フェニル)、-NHSO₂(C₁～C₄アルキル)、-NHSO₂(フェニル)、及びNHSO₂(C₁～C₄ハロアルキル)から独立して選択される1つ以上の置換基で置換されている]を意味する。

10

【0022】

抗有糸分裂剤は、たとえば、中期停止を引き起こすことにより、有糸分裂を阻害又は防止する薬剤を意味する。いくつかの抗腫瘍薬は、増殖を阻止するので、抗有糸分裂剤であるみなされる。

20

【0023】

アリール及びヘテロアリールは、O、N、もしくはSからそれぞれ選択される0個もしくは1～4個のヘテロ原子を含有する5もしくは6員の芳香環もしくは複素芳香環；O、N、もしくはSからそれぞれ選択される0個もしくは1～4個(もしくはそれ以上)のヘテロ原子を含有する二環式の9もしくは10員の芳香環系もしくは複素芳香環系；又はO、N、もしくはSからそれぞれ選択される0個もしくは1～4個(もしくはそれ以上)のヘテロ原子を含有する三環式の12もしくは14員の芳香環系もしくは複素芳香環系を意味する。芳香族の6～14員のカルボサイクリック環としては、たとえば、フェニル-、ナフチル-、インダニル-、テトラリニル-、及びフルオレニル-が挙げられる。また5～10員の芳香族ヘテロサイクリック環としては、たとえば、イミダゾリル-、ピリジニル-、インドリル-、チエニル-、ベンゾピラノニル-、チアゾリル-、フラニル-、ベンゾイミダゾリル-、キノリニル-、イソキノリニル-、キノキサリニル-、ピリミジニル-、ピラジニル-、テトラゾリル-、及びピラゾリル-が挙げられる。

30

【0024】

アラルキル-は、アリール部分がアルキル残基を介して親構造に結合された残基を意味する。例としては、ベンジル-、フェネチル-、フェニルビニル-、フェニルアリル-などが挙げられる。ヘテロアラルキル-は、ヘテロアリール部分がアルキル残基を介して親構造に結合された残基を意味する。例としては、フラニルメチル-、ピリジニルメチル-、ピリミジニルエチル-などが挙げられる。

40

【0025】

アラルコキシ-は、基-O-アラルキルを意味する。同様に、ヘテロアラルコキシ-は、基-O-ヘテロアラルキル-を意味し；アリールオキシ-は、基-O-アリール-を意味し；アシルオキシ-は、基-O-アシル-を意味し；ヘテロアリールオキシ-は、基-O-ヘテロアリール-を意味し；そしてヘテロシクリルオキシ-は、基-O-ヘテロシクリルを意味する(すなわち、アラルキル-、ヘテロアラルキル-、アリール-、アシル-、ヘテロシクリル-、又はヘテロアリールが、酸素を介して親構造に結合されている)。

【0026】

カルボキシアルキル-は、基-アルキル-COOHを意味する。

50

カルボキサミドは、基-CONR^bR^c〔式中、

R^bは、H、又は場合により置換されていてもよいC₁～C₆アルキル-、アリール-、ヘテロアリール-、アリール-C₁～C₄アルキル-、もしくはヘテロアリール-C₁～C₄アルキル-基であり；そして

R^cは、水素又はC₁～C₄アルキル-であり；さらに

場合により置換されていてもよいR^b基は、それぞれ独立して、無置換であるか、又はC₁～C₄アルキル-、アリール-、ヘテロアリール-、アリール-C₁～C₄アルキル-、ヘテロアリール-C₁～C₄アルキル-、C₁～C₄ハロアルキル、-OC₁～C₄アルキル-、-OC₁～C₄アルキルフェニル-、-C₁～C₄アルキル-OH、-OC₁～C₄-ハロアルキル-、ハロゲン、-OH、-NH₂、-C₁～C₄アルキル-NH₂、-N(C₁～C₄アルキル)(C₁～C₄アルキル)、-NH(C₁～C₄アルキル)、-N(C₁～C₄アルキル)(C₁～C₄アルキルフェニル)、-NH(C₁～C₄アルキルフェニル)、シアノ、ニトロ、オキソ(ヘテロアリールに対する置換基として)、-CO₂H、-C(O)OC₁～C₄アルキル-、-CON(C₁～C₄アルキル)(C₁～C₄アルキル)、-CONH(C₁～C₄アルキル)、-CONH₂、-NHC(O)(C₁～C₄アルキル)、-NHC(O)(フェニル)、-N(C₁～C₄アルキル)C(O)(C₁～C₄アルキル)、-N(C₁～C₄アルキル)C(O)(フェニル)、-C(O)C₁～C₄アルキル-、-C(O)C₁～C₄フェニル-、-C(O)C₁～C₄ハロアルキル-、-OC(O)C₁～C₄アルキル-、-SO₂(C₁～C₄アルキル)、-SO₂(フェニル)、-SO₂(C₁～C₄ハロアルキル)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁～C₄アルキル)、-SO₂NH(フェニル)、-NHSO₂(C₁～C₄アルキル)、-NHSO₂(フェニル)、及びNHSO₂(C₁～C₄ハロアルキル)から独立して選択される1つ以上の置換基で置換されている〕を意味する。カルボキサミドは、カルバモイル-；低級アルキルカルバモイル-；ベンジルカルバモイル-；フェニルカルバモイル-；メトキシメチル-カルバモイル-；などを包含するものとする。

【0027】

ハロゲン又はハロは、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素を意味する。フッ素、塩素、及び臭素が好ましい。ジハロアリール-、ジハロアルキル-、トリハロアリール-などは、指定数の複数個のハロゲン(ここでは、それぞれ、2、2、及び3個)で置換されたアリール及びアルキルを意味するが、必ずしも、複数個の同一のハロゲンで置換する必要はないので；4-クロロ-3-フルオロフェニル-は、ジハロアリール-の範囲に包含される。

【0028】

ヘテロシクリルとは、1～4個の炭素が酸素、窒素、又は硫黄のようなヘテロ原子で置き換えられたシクロアルキル又はアリール残基を意味する。本発明の範囲内に包含されるヘテロサイクルの例としては、アゼチジニル-、イミダゾリニル-、ピロリジニル-、ピラゾリル-、ピロリル-、インドリル-、キノリニル-、イソキノリニル-、テトラヒドロイソキノリニル-、ベンゾフラニル-、ベンゾジオキサニル-、ベンゾジオキシル-(置換基として存在する場合、一般に、メチレンジオキシフェニル-と呼ばれる)、テトラゾリル-、モルホリニル-、チアゾリル-、ピリジニル-、ピリダジニル-、ピペリジニル-、ピリミジニル-、チエニル-、フラニル-、オキサゾリル-、オキサゾリニル-、イソオキサゾリル-、ジオキサニル-、テトラヒドロフラニル-などが挙げられる。「N-ヘテロシクリル」は、窒素含有ヘテロサイクルを意味する。ヘテロシクリルという用語は、ヘテロシクリル-のサブセットであるヘテロアリール-を包含する。N-ヘテロシクリル残基の例としては、アゼチジニル-、4-モルホリニル-、4-チオモルホリニル-、1-ピペリジニル-、1-ピロリジニル-、3-チアゾリジニル-、ピペラジニル-、及び4-(3,4-ジヒドロベンゾオキサジニル)が挙げられる。置換されたヘテロシクリルの例としては、4-メチル-1-ピペラジニル及び4-ベンジル-1-ピペリジニル-が挙げられる。

【0029】

脱離基又は脱離原子は、反応条件下で、出発物質から切断されて指定の部位における反応を促進する任意の基又は原子である。そのような基の好適な例は、別段の記載がないかぎり、ハロゲン原子、メシルオキシ、p-ニトロベンゼンスルホニルオキシ、及びトシルオキシ基である。

【0030】

場合により存在していてもよい、又は場合により、とは、続いて記載される事象又は状

況が起こっても起こらなくてもよく、この記述には、該事象又は状況が起こる場合と起こらない場合が包含される。たとえば、「場合により置換されていてもよいアルキル」には、本明細書に定義されている「アルキル」及び「置換されたアルキル」が包含される。当業者には当然のことであろうが、1つ以上の置換基を含有する任意の基に関して、立体的に非現実的及び/又は合成的に実行不可能及び/又は本質的に不安定であるいかなる置換も置換パターンも、そのような基に導入されることはないものとする。

【0031】

置換されたアルコキシとは、アルキル構成成分が置換されているアルコキシを意味する(すなわち、 $-O-(\text{置換されたアルキル})$)。好適な置換されたアルコキシ基の1つは、「ポリアルコキシ」又は $O-(\text{場合により置換されていてもよいアルキレン})-(\text{場合により置換されていてもよいアルコキシ})$ であり、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、及びグリコールエーテル(たとえば、ポリエチレングリコール)の残基、及び $O(CH_2CH_2O)_xCH_3$ 〔式中、 x は、約2~20、好ましくは約2~10、より好ましくは約2~5の整数である〕のような基が包含される。他の好適な置換されたアルコキシ基は、ヒドロキシアルコキシ又は $OCH_2(CH_2)_yOH$ 〔式中、 y は、約1~10、好ましくは約1~4の整数である〕である。

【0032】

置換されたアルキル-、アリール-、及びヘテロアリール-とは、それぞれ、1個以上(約5個まで、好ましくは約3まで)の水素原子が、次の基： $-R^a$ 、 $-OR^b$ 、 $-O(C_1\sim C_2\text{アルキル})O-(\text{アリール置換基として})$ 、 $-SR^b$ 、グアニジン、グアニジン中の1つ以上の水素が低級アルキル基で置換されているグアニジン、 $-NR^bR^c$ 、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-COR^b$ 、 $-CO_2R^b$ 、 $-CONR^bR^c$ 、 $-OCOR^b$ 、 $-OCO_2R^a$ 、 $-OCONR^bR^c$ 、 $-NR^cCOR^b$ 、 $-NR^cCO_2R^a$ 、 $-NR^cCONR^bR^c$ 、 $-CO_2R^b$ 、 $-CONR^bR^c$ 、 $-NR^cCOR^b$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^bR^c$ 、及び $NR^cSO_2R^a$ 、〔式中、

R^a は、場合により置換されていてもよい $C_1\sim C_6$ アルキル-、アリール-、ヘテロアリール-、アリール- $C_1\sim C_4$ アルキル-、又はヘテロアリール- $C_1\sim C_4$ アルキル-基であり；

R^b は、H、又は場合により置換されていてもよい $C_1\sim C_6$ アルキル-、アリール-、ヘテロアリール-、アリール- $C_1\sim C_4$ アルキル-、もしくはヘテロアリール- $C_1\sim C_4$ アルキル-基であり；そして

R^c は、水素又は $C_1\sim C_4$ アルキル-であり；さらに

場合により置換されていてもよい R^a 基及び R^b 基は、それぞれ独立して、無置換であるか、又は $C_1\sim C_4$ アルキル-、アリール-、ヘテロアリール-、アリール- $C_1\sim C_4$ アルキル-、ヘテロアリール- $C_1\sim C_4$ アルキル-、 $C_1\sim C_4$ ハロアルキル、 $-OC_1\sim C_4$ アルキル-、 $-OC_1\sim C_4$ アルキルフェニル-、 $-C_1\sim C_4$ アルキル-OH、 $-OC_1\sim C_4$ -ハロアルキル-、ハロゲン、-OH、-NH₂、 $-C_1\sim C_4$ アルキル-NH₂、 $-N(C_1\sim C_4\text{アルキル})(C_1\sim C_4\text{アルキル})$ 、 $-NH(C_1\sim C_4\text{アルキル})$ 、 $-N(C_1\sim C_4\text{アルキル})(C_1\sim C_4\text{アルキルフェニル})$ 、 $-NH(C_1\sim C_4\text{アルキルフェニル})$ 、シアノ、ニトロ、オキソ(ヘテロアリールに対する置換基として)、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1\sim C_4$ アルキル-、 $-CON(C_1\sim C_4\text{アルキル})(C_1\sim C_4\text{アルキル})$ 、 $-CONH(C_1\sim C_4\text{アルキル})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NHC(O)(C_1\sim C_4\text{アルキル})$ 、 $-NHC(O)(\text{フェニル})$ 、 $-N(C_1\sim C_4\text{アルキル})C(O)(C_1\sim C_4\text{アルキル})$ 、 $-N(C_1\sim C_4\text{アルキル})C(O)(\text{フェニル})$ 、 $-C(O)C_1\sim C_4$ アルキル-、 $-C(O)C_1\sim C_4$ フェニル-、 $-C(O)C_1\sim C_4$ ハロアルキル-、 $-OC(O)C_1\sim C_4$ アルキル-、 $-SO_2(C_1\sim C_4\text{アルキル})$ 、 $-SO_2(\text{フェニル})$ 、 $-SO_2(C_1\sim C_4\text{ハロアルキル})$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1\sim C_4\text{アルキル})$ 、 $-SO_2NH(\text{フェニル})$ 、 $-NHSO_2(C_1\sim C_4\text{アルキル})$ 、 $-NHSO_2(\text{フェニル})$ 、及び $NHSO_2(C_1\sim C_4\text{ハロアルキル})$ から独立して選択される1つ以上の置換基で置換されている〕

から独立して選択される置換基で置換されている、アルキル-、アリール-、及びヘテロアリール-を意味する。

【0033】

さらに、“置換されているアルキル”とは、1以上(約3まで、特に1)の炭素原子がO、N、又はSから選ばれるヘテロ原子によって置換されているアルキル、アルキレン、アルケニレン、又はアルキニレン基を意味する。スルファニルとは、次の基： $-S-(\text{場合により置換されていてもよいアルキル})$ 、 $-S-(\text{場合により置換されていてもよいアリール})$ 、 $-S$

-(場合により置換されていてもよいヘテロアリール)、及びS-(場合により置換されていてもよいヘテロシクリル)を意味する。

【0034】

スルフィニルとは、次の基：-S(0)-H及びS(0)- (場合により置換されていてもよいアルキル、-S(0)-場合により置換されていてもよいアリール)、-S(0)- (場合により置換されていてもよいヘテロアリール及びS(0)- (場合により置換されていてもよいヘテロシクリル；及びS(0)- (場合により置換されていてもよいアミノ)を意味する。

【0035】

スルホニルとは、次の基：-S(O₂)-H、-S(O₂)- (場合により置換されていてもよいアルキル)、-S(O₂)-場合により置換されていてもよいアリール)、-S(O₂)- (場合により置換されていてもよいヘテロアリール)、-S(O₂)- (場合により置換されていてもよいヘテロシクリル)、-S(O₂)- (場合により置換されていてもよいアルコキシ)、-S(O₂)-場合により置換されていてもよいアリールオキシ)、-S(O₂)- (場合により置換されていてもよいヘテロアリールオキシ)、-S(O₂)- (場合により置換されていてもよいヘテロシクリルオキシ)；及びS(O₂)- (場合により置換されていてもよいアミノ)を意味する。 10

【0036】

製薬上許容される塩とは、好適な酸又は塩基を用いて生成される塩(遊離化合物の生物学的有効性を保持し、かつ製薬的使用上、生物学的に不要でも不適當でもない塩)を意味し、製薬上許容される酸付加塩及び塩基付加塩が包含される。

【0037】

製薬上許容される酸付加塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などのような無機酸から誘導される塩、及び酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などのような有機酸から誘導される塩が挙げられる。 20

【0038】

製薬上許容される塩基付加塩としては、無機塩基から誘導される塩、たとえば、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムの塩などが挙げられる。特定の実施形態は、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウム、及びマグネシウムの塩である。塩基付加塩としては、このほかに、製薬上許容される有機の無毒な塩基から誘導される塩、たとえば、第一級、第二級、及び第三級アミン、置換されたアミン(天然に存在する置換されたアミンも包含される)、環状アミン、及び塩基性イオン交換樹脂、具体的には、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、及びエタノールアミンの塩が挙げられる。 30

【0039】

保護基は、有機合成において慣例的にそれに関連づけられる意味を有する。すなわち、多官能性化合物中の1つ以上の反応部位を選択的にブロックして、他の無保護反応部位で化学反応を選択的に行えるようにする基であり、しかもその基は、選択的反応が終了した後で容易に除去しうるものでなければならない。たとえば、T.H. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, John Wiley & Sons, New York (1999)に、さまざまな保護基が開示されている。この文献は、その全体が参照により本明細書に組み入れられるものとする。たとえば、ヒドロキシ保護形は、化合物中に存在するヒドロキシル基の少なくとも1つがヒドロキシ保護基で保護された状態である。同じようにして、アミン及び他の反応性基を同様に保護しうる。 40

【0040】

溶媒和物とは、溶媒と、式Iの化合物又はその塩と、の相互作用により形成された化合物を意味する。式Iの化合物又はその塩の好適な溶媒和物は、製薬上許容される溶媒和物であり、水和物が包含される。

【0041】

本明細書に記載の化合物の多くは、1つ以上の不斉中心(たとえば、R₂がR₂'と異なるとき、R₂及びR₂'が結合されている炭素)を含んでいるので、エナンチオマー、ジアステレオマー、及び絶対立体化学により(R)-又は(S)-として定義しうる他の立体異性体を生じる可能性がある。本発明には、ラセミ混合物、光学的純粋形、及び中間的混合物を含めて、そのような考える異性体がすべて包含されるものとする。光学活性な(R)-及び(S)-異性体は、キラルなシントロンもしくはキラルな試薬を用いて調製しうるか、又は従来技術を用いて分割しうる。本明細書に記載の化合物がオレフィン性二重結合又は他の幾何不斉中心を含んでいる場合、別段の記載がないかぎり、化合物にはE及びZ幾何異性体の両方が包含されるものとする。同様に、互変異性体や回転異性体もすべて包含されるものとする。

【0042】

10

所望により、当業者に公知の方法により、たとえば、結晶化などにより分離しうるジアステレオマー塩又は錯体を形成することにより；結晶化、ガス-液体又は液体クロマトグラフィーなどにより分離しうるジアステレオマー誘導体を形成することにより；一方のエナンチオマーとエナンチオマー特異的試薬との選択的反応(たとえば、酵素的酸化又は還元)を行ってから改変されたエナンチオマーと未改変のエナンチオマーとを分離することにより；又はキラルな環境で、たとえば、キラルな配位子が結合されたシリカのようなキラルな担体を用いて、又はキラルな溶媒の存在下で、ガス-液体又は液体クロマトグラフィーを行うことにより；R及びS異性体を分割しうる。

【0043】

当然のことながら、先に記載した分離手順のうちの1つにより、所望のエナンチオマーを他の化学物質に変換する場合、エナンチオマー形を放出させるさらなる工程が必要になることもある。他の選択肢として、光学活性な試薬、基質、触媒、もしくは溶媒を用いて不斉合成を行うにより、又は不斉変換を用いて一方のエナンチオマーを他方のエナンチオマーに変換することにより、特定のエナンチオマーを合成しうる。

20

【0044】

本発明の化合物

本発明は、1種以上の有糸分裂キネシンの阻害剤である新規な一群の化合物(ここで、該化合物は、ピリミジノン誘導体として記述することができる)に関する。他のキネシン類(例えば、輸送キネシンなど)を阻害せずに有糸分裂キネシンを阻害することにより、細胞増殖を特異的に阻害することができる。どのような理論にも制限を受けるものではないが、本発明では、有糸分裂キネシンの機能を攪乱させると、有糸分裂紡錘体の形成異常又は機能不全を生じ、その結果、多くの場合、細胞周期停止及び細胞死が起こるという知見を利用する。本発明の一実施形態によれば、本明細書に記載の化合物は、有糸分裂キネシン、KSP、特にヒトKSPを阻害する。別の実施形態では、本発明化合物は、有糸分裂キネシン、KSPを阻害するとともに、HSET(米国特許第6,361,993号を参照されたい；前記特許は参照により本明細書に組み入れる)；MCAK(米国特許第6,331,424号を参照されたい；前記特許は参照により本明細書に組み入れる)；CENP-E(PCT公開W099/13061号を参照されたい；前記特許は参照により本明細書に組み入れる)；Kif4(米国特許第6,440,684号を参照されたい；前記特許は参照により本明細書に組み入れる)；MKLP1(米国特許第6,448,025号を参照されたい；前記特許は参照により本明細書に組み入れる)；Kif15(米国特許第6,355,466号を参照されたい；前記特許は参照により本明細書に組み入れる)；Kid(米国特許第6,387,644号を参照されたい；前記特許は参照により本明細書に組み入れる)；Mpp1、CMKrp、KinI-3(米国特許第6,461,855号を参照されたい；前記特許は参照により本明細書に組み入れる)；Kip3a(PCT公開W001/96593号を参照されたい；前記特許は参照により本明細書に組み入れる)；Kip3d(米国特許第6,492,151号を参照されたい；前記特許は参照により本明細書に組み入れる)；及びRabK6からなる群から選択される1種以上のヒト有糸分裂キネシンをモジュレートする。

30

40

【0045】

有糸分裂キネシンを阻害するための本発明の方法は、本発明の阻害剤を、キネシン、特にヒトキネシン、より特定のには、ヒトKSP又はその断片及び変異体に接触させることを

50

含む。該阻害は、KSPキネシンのATP加水分解活性の阻害及び/又は有糸分裂紡錘体形成活性の阻害であり得る。この場合、有糸分裂紡錘体が破壊される。同様に、減数分裂紡錘体も破壊され得る。

【0046】

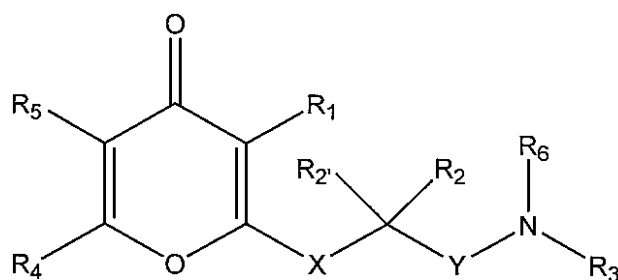
本発明は、細胞増殖に関連する障害を治療するための、有糸分裂キネシンの阻害剤、特に、KSPの阻害剤、特に、ヒトKSPの阻害剤を提供する。本明細書に記述されている化合物、組成物及び方法は、それらの選択性において相違し得る。本明細書に記述されている化合物、組成物及び方法は、細胞増殖の疾患、例えば、限定するものではないが、癌、過形成、再狭窄、心臓肥大、免疫障害、真菌性障害及び炎症などを治療するために使用される。

10

【0047】

従って、本発明は、式I：

【化2】



20

(式I)

【0048】

[式中、

Xは、場合により置換されていてもよいアルキレン、若しくは、-C(0)-であるか、又は、存在せず；

Yは、場合により置換されていてもよいアルキレン、若しくは、-C(0)-であるか、又は、存在せず；

30

R₁は、水素、場合により置換されていてもよいアルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいアララルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-、及び、場合により置換されていてもよいヘテロアララルキル-から選択され；

R₄及びR₅は、独立して、水素、場合により置換されていてもよいアルキル、場合により置換されていてもよいアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、場合により置換されていてもよいアミノ、アルキルスルホニル、アルキルスルホンアミド、アルキルスルファニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、カルボキサミド、アミノカルボニル、場合により置換されていてもよいアリール、場合により置換されていてもよいアララルキル、場合により置換されていてもよいヘテロアララルキル、及び、場合により置換されていてもよいヘテロアリールから選択されるか；又は、R₄とR₅は、それらが結合している炭素と一緒に、場合により置換されていてもよい5～7員の非芳香族環を形成しており；

40

R₂及びR₂'は、独立して、水素、場合により置換されていてもよいアルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいアララルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-、及び、場合により置換されていてもよいヘテロアララルキル-から選択されるか；又は、R₂とR₂'は、それらが結合している炭素と一緒に、場合により置換されていてもよい3～7員の環を形成しており；

R₃は、水素、場合により置換されていてもよいアルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいアララルキル-、場合により置換されて

50

いてもよいヘテロアリール-、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキル-、 $-C(0)-R_7$ 、及び、 $-S(0)_2-R_{7a}$ から選択され；かつ、 R_6 は、水素、場合により置換されていてもよいアルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいアラルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキル-、及び、場合により置換されていてもよいヘテロシクリル-から選択されるか；

又は、

R_3 は、 R_6 及びそれらが結合している窒素と一緒に、場合により置換されていてもよい5～12員の窒素含有ヘテロ環(ここで、この窒素含有ヘテロ環は、場合により、該ヘテロ環内に、N、O及びSから選択される1又は2個のさらなるヘテロ原子を含んでいてもよい)を形成しているか；

10

又は、

R_3 は、 R_2 と一緒に、場合により置換されていてもよい5～12員の窒素含有ヘテロ環(ここで、この窒素含有ヘテロ環は、場合により、該ヘテロ環内に、N、O及びSから選択される1又は2個のさらなるヘテロ原子を含んでいてもよい)を形成しており；

R_7 は、水素、場合により置換されていてもよいアルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいアラルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキル-、 $-OR_8$ 、及び、 $-NHR_{14}$ から選択され；

R_{7a} は、場合により置換されていてもよいアルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいアラルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキル-、及び、 $R_{14}-NH-$ から選択され；

20

R_8 は、場合により置換されていてもよいアルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいアラルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-、及び、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキル-から選択され；

及び、

R_{14} は、水素、場合により置換されていてもよいアルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいアラルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-、又は、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキルである]

30

で表される化合物(ここで、該化合物は、単一の立体異性体及び立体異性体の混合物を包含する)；

式Iの化合物の製薬上許容される塩；

式Iの化合物の製薬上許容される溶媒和物；

又は、

式Iの化合物の製薬上許容される塩の製薬上許容される溶媒和物；

を使用する方法に関する。特定の実施形態では、 R_2 及び $R_{2'}$ が結合しているステレオジェン中心は、R配置である。

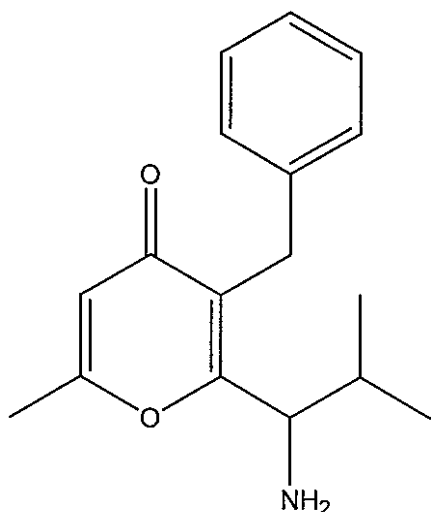
【0049】

40

命名法

式Iで表される化合物は、以下に記述されているように(例えば、ChemDraw又はISIS-DRAWでAutoNom version 2.1を用いて)、命名及び番号付けを行うことができる。例えば、化合物：

【化 3】



10

【0050】

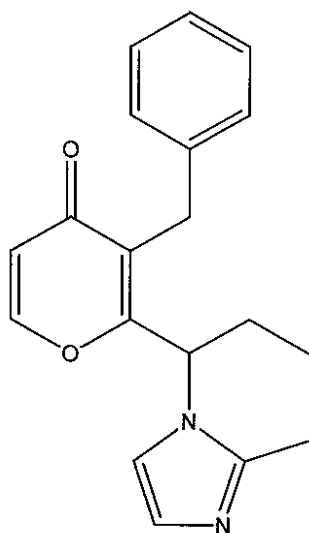
即ち、式I[式中、Xは存在せず；Yは存在せず；R₁はベンジルであり；R₂はプロピル-(又はi-プロピル)であり；R₂'は水素であり；R₃は水素であり；R₄はメチルであり；R₅は水素であり；及び、R₆は水素である]で表される化合物は、「2-(1-アミノ-2-メチル-プロピル)-3-ベンジル-6-メチル-ピラン-4-オン」と命名することができる。

20

【0051】

同様に、化合物：

【化 4】



30

40

【0052】

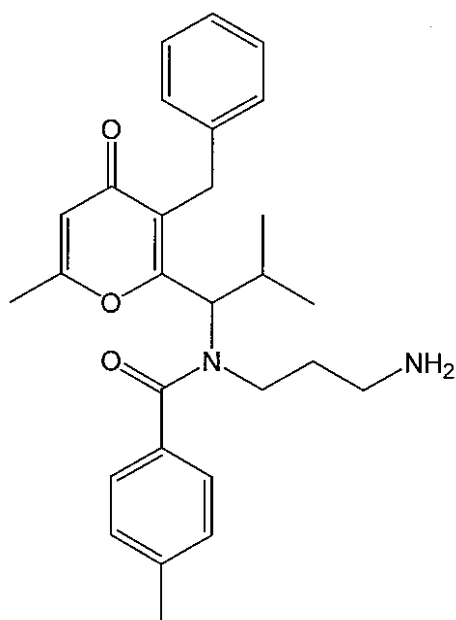
即ち、式I[式中、Xは存在せず；Yは存在せず；R₁はベンジルであり；R₂はエチルであり；R₂'は水素であり；R₃とR₆はそれらが結合している窒素と一緒に置換されているイミダゾリル環を形成しており；並びに、R₄及びR₅は水素である]で表される化合物は、「3-ベンジル-2-[1-(2-メチル-イミダゾール-1-イル)-プロピル]-ピラン-4-オン」と命名することができる。

【0053】

50

同様に、式：

【化 5】



10

20

【0054】

で表される化合物、即ち、式I[式中、Xは存在せず；Yは存在せず；R₁はベンジルであり；R₂はプロピルであり；R₂'は水素であり；R₃は-C(=O)-R₇であり；R₄はメチルであり；R₅は水素であり；R₆は3-アミノプロピル-であり；及び、R₇はp-トリルである]で表される化合物は、「N-(3-アミノ-プロピル)-N-[1-(3-ベンジル-6-メチル-4-オキソ-4H-ピラン-2-イル)-2-メチル-プロピル]-4-メチル-ベンズアミド」と命名することができる。

【0055】

合成反応パラメータ

式Iで表される化合物は、以下の反応スキームを参照して記述されている手順に従って調製することができる。

30

【0056】

特に別途示されていない限り、用語「溶媒」、「不活性有機溶媒」又は「不活性溶媒」は、該用語と関連して記述されている反応条件下で不活性である溶媒[例えば、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン(「THF」)、ジメチルホルムアミド(「DMF」)、クロロホルム、塩化メチレン(又は、ジクロロメタン)、ジエチルエーテル、メタノール及びピリジンなど]を意味する。特に別途示されていない限り、本発明の反応に使用される溶媒は、不活性有機溶媒である。

【0057】

用語「q.s.」は、指定されている機能を達成するのに十分な量、例えば、溶液を所望の容積(即ち、100%)とするのに十分な量を添加することを意味する。

40

【0058】

一般に、カルボン酸のエステルは、慣習的なエステル化手順により調製することができる。例えば、アルキルエステルは、一般的には酸性条件下において、所要のカルボン酸を適切なアルカノールで処理することにより調製することができる。同様に、アミドは、慣習的なアミド化手順を用いて調製することができる。例えば、アミドは、活性化されたカルボン酸を適切なアミンで処理することにより調製することができる。あるいは、Tetrahedron Lett. 48, 4171-4173(1977)に記載されている手順に従い、場合によりトリメチルアルミニウムの存在下で、酸の低級アルキルエステル(例えば、メチルエステル)をアミンで処理することにより、所要のアミドを提供することができる。カルボキシル基は、アル

50

キルエステル(例えば、メチルエステル)として保護することができる。このエステルは、慣習的な手順を用いて調製し、除去することができる。カルボメトキシをカルボキシルに変換する便利な方法の1つは、水性水酸化リチウムを用いる方法である。

【0059】

本明細書中で言及されている化合物の塩及び溶媒和物は、必要に応じ、当技術分野における慣習的な方法により調製することができる。例えば、本発明の化合物が酸である場合、所望の塩基付加塩は、該遊離酸を、アミン(第一級、第二級又は第三級)；アルカリ金属又はアルカリ土類金属の水酸化物などのような無機塩基又は有機塩基で処理することにより調製することができる。適切な塩の例としては、アミノ酸、例えば、グリシン及びアルギニン；アンモニア；第一級、第二級及び第三級アミン、例えば、エチレンジアミン、及び環状アミン、例えば、シクロヘキシルアミン、ピペリジン、モルホリン及びピペラジンなどから誘導される有機塩；並びに、ナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウム及びリチウムから誘導される無機塩が挙げられる。

10

【0060】

化合物が塩基である場合、所望の酸付加塩は、当技術分野で公知の任意の適切な方法により調製することができる。例えば、そのような酸付加塩は、該遊離塩基を、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸及びリン酸などのような無機酸で処理することにより調製することができるか、又は、酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸、ピラノシジル酸(pyranosidyl acid)、例えば、グルクロン酸若しくはガラクトン酸、 α -ヒドロキシ酸、例えば、クエン酸若しくは酒石酸、アミノ酸、例えば、アスパラギン酸若しくはグルタミン酸、芳香族酸、例えば、安息香酸若しくはケイ皮酸、又は、スルホン酸、例えば、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸若しくはエタンスルホン酸などのような有機酸で処理することにより調製することができる。

20

【0061】

本明細書に記載されている化合物及び中間体の単離及び精製は、必要に応じ、例えば、濾過、抽出、結晶化、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー若しくは厚層クロマトグラフィー又はこれらの手順の組合せなどのような、任意の適切な分離又は精製手順により行うことができる。適切な分離及び単離手順の具体的な例証については、以下の実施例を参照することにより知ることができる。しかしながら、もちろん、別の等価な分離又は単離手順を使用することもできる。

30

【0062】

式Iで表される化合物の合成

式Iで表される化合物は、以下の反応スキームを参照して記述されている手順に従って調製することができる。

【0063】

反応スキームの簡単な説明

反応スキーム1では、式I[式中、 R_3 は、 $-C(0)R_7$ である]で表される化合物の合成について説明する。

40

【0064】

反応スキーム2では、式I[式中、 R_3 は、 $-S(0)_2R_{7a}$ である]で表される化合物の合成について説明する。

【0065】

反応スキーム3では、式I[式中、 R_3 は、場合により置換されていてもよいアルキルである]で表される化合物の合成について説明する。

【0066】

反応スキーム4では、式I[式中、 R_3 と R_6 は、それらが結合している窒素と一緒に、場合により置換されていてもよいイミダゾリルを形成している]で表される化合物の合成について説明する。

50

【0067】

反応スキーム5では、式I[式中、 R_3 と R_6 は、それらが結合している窒素と一緒に、場合により置換されていてもよいイミダゾリルを形成している]で表される化合物の代替的な合成について説明する。

【0068】

反応スキーム6では、式I[式中、 R_3 と R_6 は、それらが結合している窒素と一緒に、場合により置換されていてもよいイミダゾリニルを形成している]で表される化合物の合成について説明する。

【0069】

反応スキーム7では、式I[式中、 R_3 と R_6 は、それらが結合している窒素と一緒に、場合により置換されていてもよいイミダゾリニルを形成している]で表される化合物の代替的な合成について説明する。 10

【0070】

反応スキーム8では、式Iの化合物を調製するための出発物質として使用することが可能な式(101)で表される化合物の合成について説明する。

【0071】

反応スキーム9では、式I[式中、 R_3 と R_6 は、それらが結合している窒素と一緒に、場合により置換されていてもよいイミダゾリルを形成している]で表される化合物の合成について説明する。

【0072】

反応スキーム10では、式I[式中、 R_3 と R_6 は、それらが結合している窒素と一緒に、場合により置換されていてもよいイミダゾリニルを形成している]で表される化合物の代替的な合成について説明する。 20

【0073】

反応スキーム11では、式I[式中、 R_3 と R_6 は、それらが結合している窒素と一緒に、場合により置換されていてもよいジアゼピノン形成している]で表される化合物の合成について説明する。

【0074】

反応スキーム12では、式I[式中、 R_3 と R_6 は、それらが結合している窒素と一緒に、場合により置換されていてもよいジアゼピノン形成している]で表される化合物の代替的な合成について説明する。 30

【0075】

反応スキーム13では、式I[式中、 R_3 と R_6 は、それらが結合している窒素と一緒に、場合により置換されていてもよいピペラジン又はジアゼパム形成している]で表される化合物の合成について説明する。

【0076】

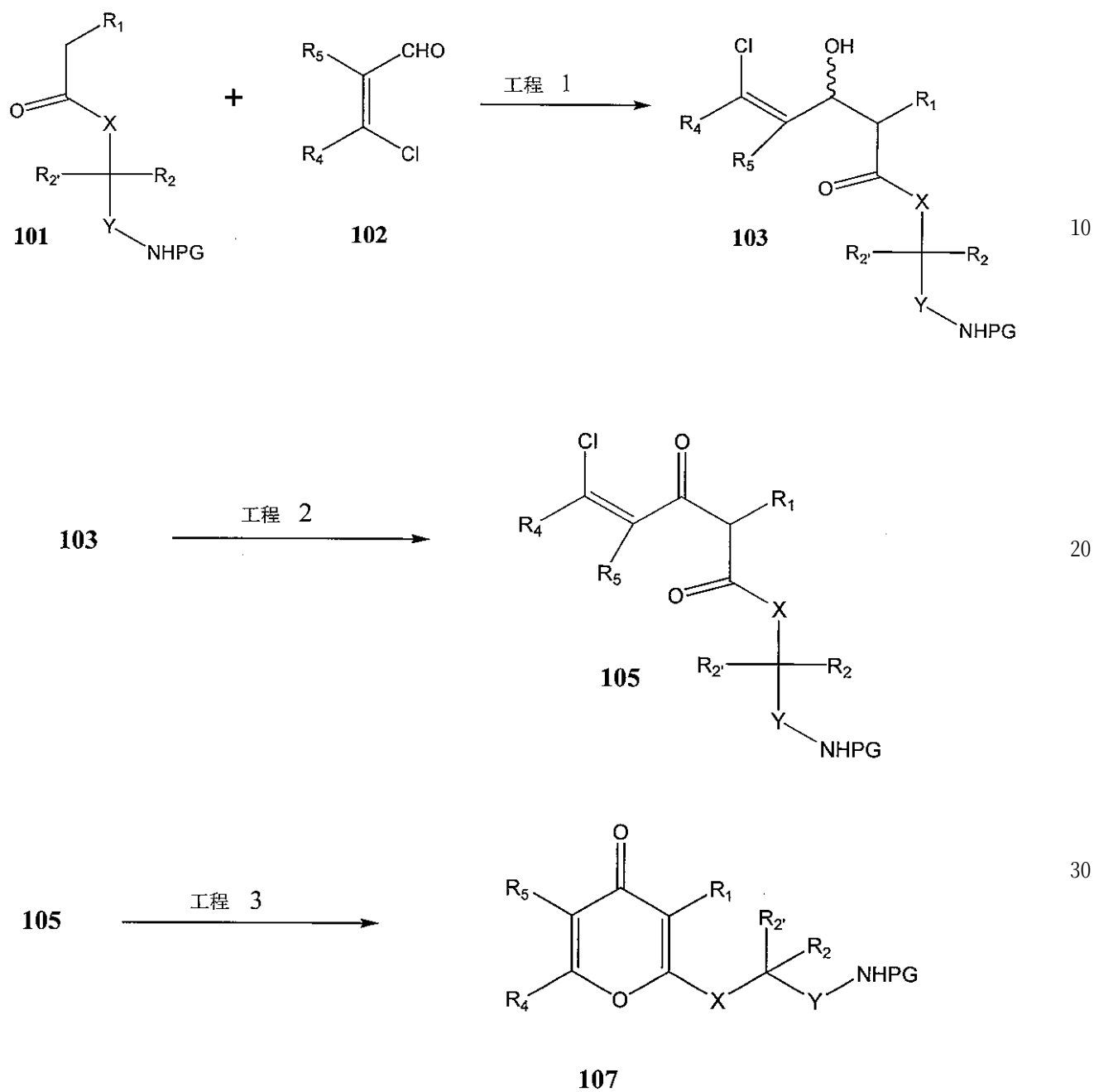
出発物質

式(101)で表される場合により置換されていてもよい化合物は、市販されている(例えば、Aldrich Chemical Company, Milwaukee, WI から市販されている)か、又は、当業者は、一般的に使用されている合成方法を用いて容易に調製することができる。 40

【0077】

反応スキーム1

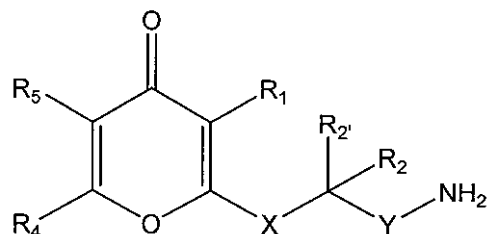
【化 6】



【0078】

107

工程 4

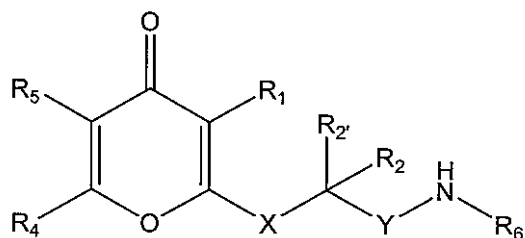


109

10

109

工程 5

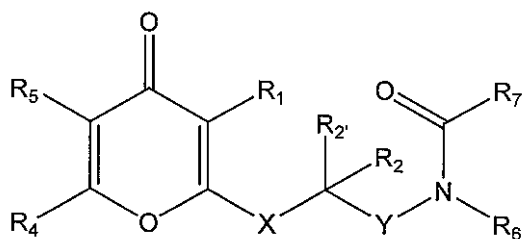


111

20

111

工程 6



113

30

【0079】

式(103)の調製

反応スキーム1の工程1について説明する。式(101)[式中、PGは、保護基、さらに好ましくは、BOC基である]の化合物を非極性非プロトン性溶媒(例えば、THF)に溶解させた-78℃の溶液に、非極性非プロトン性溶媒(例えば、THF)中の過剰量(好ましくは、約2.2当量)のリチウムビス(トリメチルシリル)アミドを、シリンジを用いてゆっくりと添加する。反応溶液の温度を内部温度計で監視し、該温度が-48℃を超えるのを防止するのに十分な速度で該塩基を添加する。塩基の添加が完了した後、得られた溶液を-78℃に30分間維持する。式(102)の化合物を非極性非プロトン性溶媒(例えば、THF)に溶解させた溶液を、シリンジを用いて滴下して加える。反応溶液を約30分間維持する。得られた式(103)の化合物を単離し、それ以上精製することなく使用する。

40

【0080】

式(105)の調製

反応スキーム1の工程2について説明する。式(103)の化合物及びほぼ等しい当量のデス・マーチンペルヨージナン(Dess-Martin periodinane)(以下の文献に記載されているようにして調製したもの：Dess, D.B.; Martin, J.C. *J. Org. Chem.* 1993, 48, 4156)を極性非プロトン性溶媒(例えば、塩化メチレン)に溶解させた溶液を室温に約45分間維持する。得られた式(105)の化合物を単離し、それ以上精製することなく使用する。

50

【0081】

式(107)の調製

極性非プロトン性溶媒(例えば、DMF)中の式(105)のケトン及び過剰量(好ましくは、約2.2当量)の塩基(例えば、炭酸カリウム)の混合物を、約75℃に約20分間維持する。得られた式(107)のピラノン単離し、精製する。

【0082】

式(109)の調製

反応スキーム1の工程4について説明する。式(107)のアミノ保護基を除去する。例えば、式中のアミノ保護基(PG)がBocである式(107)の化合物を非極性非プロトン性溶媒(例えば、ジクロロメタン)に溶解させた溶液に、温度を約0℃に維持しながら、トリフルオロ酢酸を添加する。得られた溶液を、次いで、室温で1時間攪拌し、減圧下に濃縮する。生成物である式(109)の化合物を単離し、それ以上精製することなく次の工程で使用する。当業者であれば、他の保護基が当技術分野で知られている条件を用いて除去することが可能であるということを容易に理解するであろう。例えば、Greeneら(上掲)を参照されたい。

【0083】

式(111)の調製

反応スキーム1の工程5について説明する。式(109)の化合物の溶液に、僅かに過剰量(好ましくは、約1.2当量)の R_6 含有アルデヒド(即ち、式： $R_6 \cdot CHO$ [式中、 $R_6 \cdot CH_2-$ は、 R_6 (R_6 は上記の通りである)と同意義であるか、又は、そのような置換基の保護されている前駆体(例えば、(3-オキソ-プロピル)-カルバミン酸t-ブチルエステル)である]で表される化合物)及び還元剤(例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム)を順次添加する。得られた混合物を数時間攪拌する。生成物である式(111)の化合物を単離し、精製する。

【0084】

あるいは、Yが $-C(0)-$ 又は $-S(0)_2-$ である場合、該変換は、アルキル化により行うことができる。例えば、式(109)の化合物及びアミン塩基(例えば、ジイソプロピルエチルアミン)を非極性非プロトン性溶媒(例えば、ジクロロメタン)に溶解させた溶液に、式： $Z-R_6$ [式中、 R_6 は上記の通りであり、Zは、Br、Cl、メシラート又はトシラートのような脱離基である]で表される化合物を添加する。得られた溶液を、窒素下、室温で又は加熱しながら、数時間攪拌する。生成物である式(111)の化合物を単離し、精製する。

【0085】

式(113)の調製

反応スキーム1の工程6について説明する。式(111)の化合物及びアミン塩基(例えば、ジイソプロピルエチルアミン)を非極性非プロトン性溶媒(例えば、ジクロロメタン)に溶解させた溶液に、 R_7 アシルクロリド(例えば、 $C_1-C(0)-R_7$ [ここで、 R_7 は上記の通りである])を添加する。得られた溶液を、窒素下、室温で数時間攪拌する。生成物である式(113)の化合物を単離し、精製する。

【0086】

場合により、次いで、式(113)の化合物に存在している任意の保護基を除去する。例えば、 R_6 が保護されているアミン(ここで、該保護基はBoc基である)を含んでいる場合、該保護基は、式(113)の化合物を非極性非プロトン性溶媒(例えば、ジクロロメタン)に溶解させた溶液を、反応物の温度をほぼ室温に維持しながら、トリフルオロ酢酸で処理することにより除去することができる。反応は、例えばTLCにより、監視する。反応が完了した時点で、生成物である式(115)の化合物を単離し、精製する。

【0087】

本発明の特定の化合物では、 R_2 が結合しているステレオジェン中心において、特定の立体配置(例えば、(R)異性体)が好ましいことがあり得る。当技術分野で知られている方法により、そのような光学的に活性な化合物を調製することが可能である。例えば、式(109)のアミンを、不活性有機溶媒(例えば、IPA)に溶解させ、60℃に昇温させる。別の容器内で、分割剤(例えば、ジベンゾイル-D-酒石酸)を、好ましくは、昇温させてある同一の溶

媒に溶解させた後、素早く、昇温させてある該アミン溶液に(攪拌しながら)添加する。得られた反応混合物を連続的に攪拌しながら16時間にわたり室温に冷却することにより結晶化させる。所望の異性体(例えば、(R)異性体)を単離し、精製する。

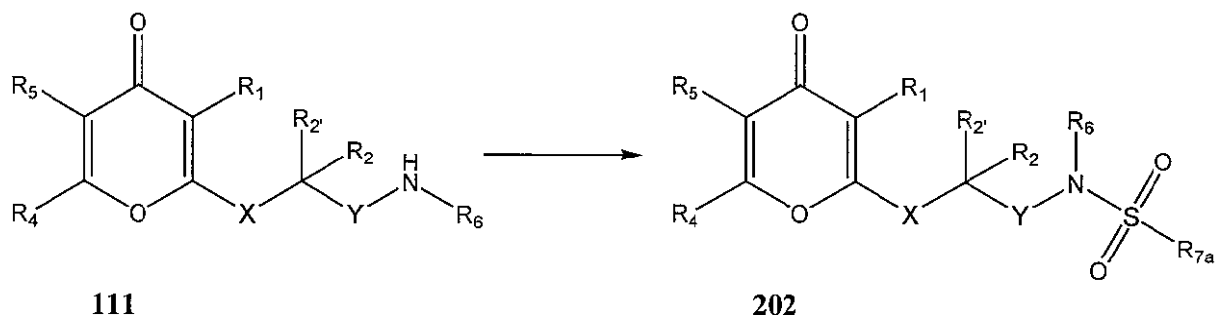
【0088】

式Iの化合物の合成についての残りの記載において、簡潔にすることを目的として、単一の異性体か又は異性体の混合物のいずれかを用いて、対応する生成物を得ることができるということは理解されるべきである。

【0089】

反応スキーム 2

【化7】



10

20

【0090】

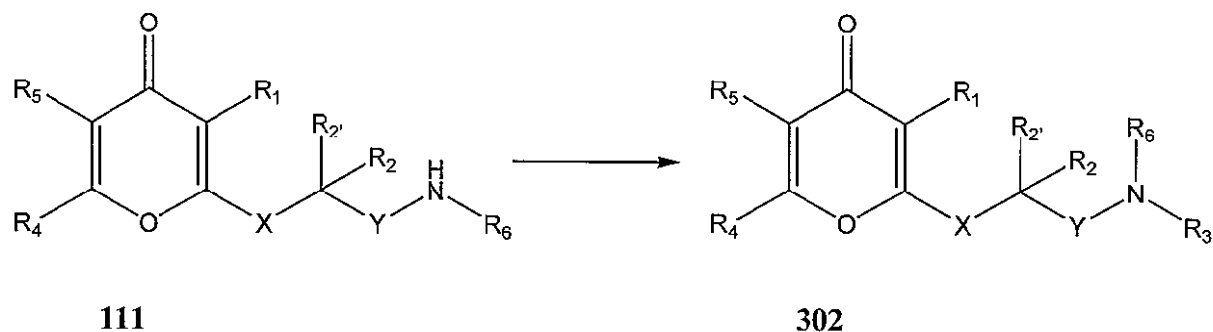
式(202)の化合物の調製

反応スキーム 2 について説明する。式(111)の化合物及びアミン塩基(例えば、ジイソプロピルエチルアミン)を非極性非プロトン性溶媒(例えば、ジクロロメタン)に溶解させた溶液に、式： $\text{Cl-S(=O)}_2\text{-R}_{7a}$ 又は $\text{O-S(=O)}_2\text{-R}_{7a}$ [式中、 R_{7a} は上記の通りである]で表される化合物を添加する。得られた溶液を、窒素下、室温で数時間攪拌する。生成物である式(202)の化合物を単離し、精製する。

【0091】

反応スキーム 3

【化8】



30

40

【0092】

式(302)の化合物の調製

反応スキーム 3 について説明する。式(111)の化合物及びアミン塩基(例えば、ジイソプロピルエチルアミン)を非極性非プロトン性溶媒(例えば、ジクロロメタン)に溶解させた溶液に、式： Z-R_3 [式中、 R_3 は上記の通りであり、Zは脱離基(特に、クロロ又はブロモ)である]で表される化合物を添加する。得られた溶液を、窒素下、室温で又は加熱しながら数時間攪拌する。生成物である式(302)の化合物を単離し、精製する。

【0093】

あるいは、式(302)の化合物は、還元的アミノ化により調製することもできる。例えば

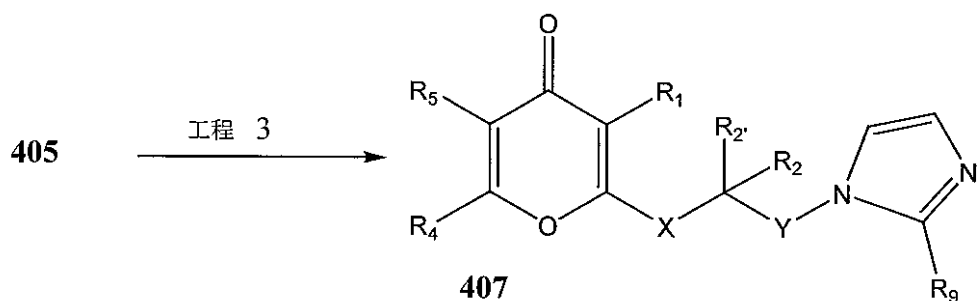
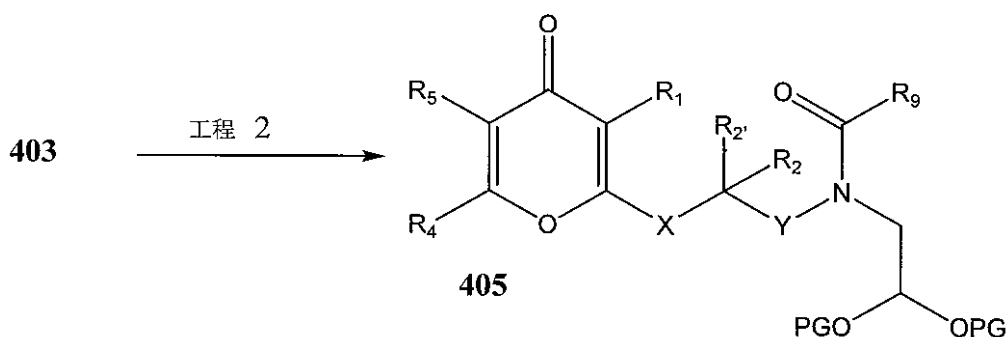
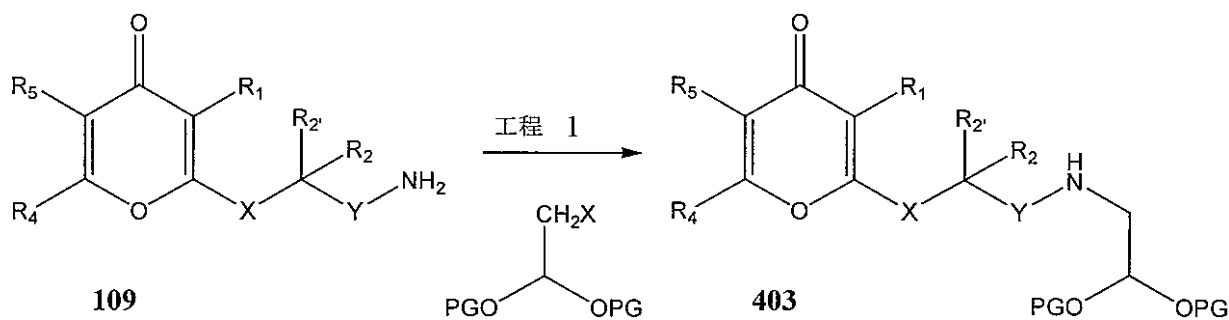
50

、式(111)の化合物及び1当量の適切に保護されているアルデヒド(例えば、以下の文献を参照されたい：Seki et.al. *Chem. Pharm. Bull.* 1996, 44, 2061)をジクロロメタンに溶解させた溶液に、僅かに過剰量の還元剤(例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム)を添加する。得られた混合物を周囲温度に維持する。反応の完了については、例えばTLCにより、監視する。式(302)で表される対応する化合物を単離し、場合により、精製する。

【0094】

反応スキーム 4

【化9】



【0095】

式(403)の調製

反応スキーム 4 の工程 1 について説明する。極性非プロトン性溶媒(例えば、DMF)に溶解させた式(109)で表される場合により置換されていてもよい化合物に、塩基(例えば、炭酸カリウム)の存在下、適切に保護されている場合により置換されていてもよい1当量のアルデヒド(ここで、該アルデヒドは、さらに、脱離基(好ましくは、ハロゲン化物)も含んでいる)を添加する。得られた溶液を還流温度で加熱し、反応の完了について(例えば、TLCにより)監視する。反応混合物を冷却し、式(403)の対応する場合により置換されていてもよい化合物を単離し、精製する。

【0096】

式(405)の調製

反応スキーム4の工程2について説明する。不活性溶媒(例えば、ジクロロメタン)中の式(403)で表される場合により置換されていてもよい化合物に、約1.5モル当量のアミン塩基(例えば、トリエチルアミン)の存在下、約1.5モル当量の R_9 酸塩化物(例えば、 $Cl-C(=O)-R_9$ [式中、 R_9 は下記の通りである])を添加する。室温で、4~24時間にわたり攪拌しながら反応を行わせる。反応の完了について、例えばTLCにより、監視する。式(405)の対応する化合物を単離し、精製する。

【0097】

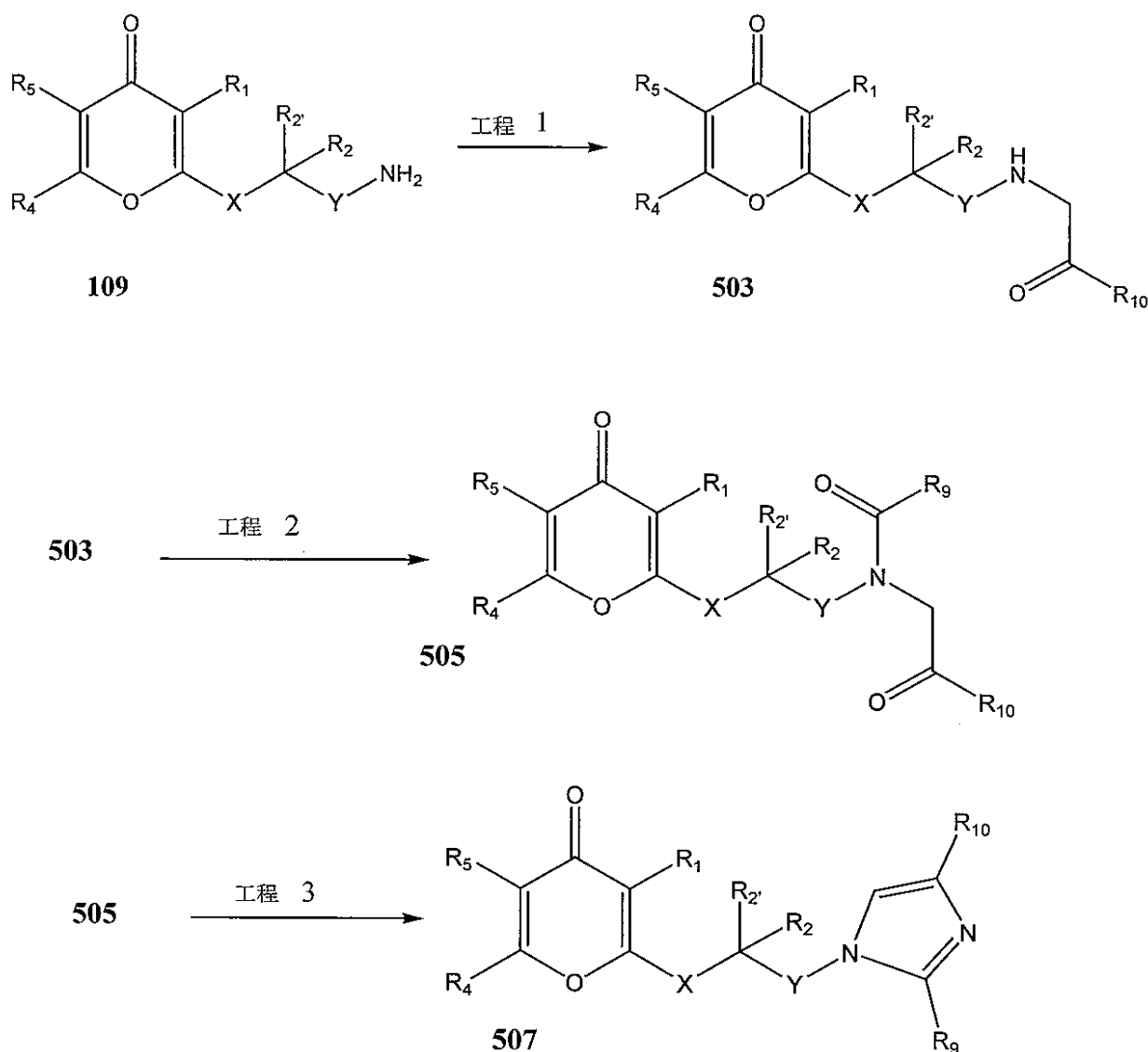
式(407)の調製

反応スキーム4の工程3について説明する。式(405)の化合物及び過剰量の酢酸アンモニウムを酢酸に溶解させた溶液を、還流温度で1~4時間加熱する。反応の完了について、例えばTLCにより、監視する。式(407)の対応する化合物を単離し、精製する。

【0098】

反応スキーム5

【化10】



【0099】

式(503)の調製

10

20

30

40

50

反応スキーム 5 の工程 1 について説明する。極性非プロトン性溶媒(例えば、DMF)中の式(109)の化合物、式： $R_{10}(CO)CH_2Z$ [式中、Zは脱離基(特に、ハロゲン化物)である]で表される α -ハロケトン試薬及び約1当量の塩基(例えば、炭酸カリウム)の懸濁液を、室温で攪拌する。反応物を水で希釈し、生じた固体(式(503)の化合物)を、それ以上精製することなく次の工程で使用する。

【0100】

式(505)の調製

反応スキーム 5 の工程 2 について説明する。式(503)の化合物、約1当量のアミン塩基(例えば、トリエチルアミン)及び約1当量の酸塩化物(例えば、式： R_9-COCl で表される化合物)を有機溶媒(例えば、塩化メチレン)に溶解させた溶液を、室温で数時間攪拌する。反応の完了について、例えばTLCにより、監視する。式(505)の対応する化合物を単離し、精製する。

10

【0101】

式(507)の調製

反応スキーム 5 の工程 3 について説明する。式(505)の化合物及び過剰量の酢酸アンモニウムを酢酸に溶解させた溶液を、ディーンスタークトラップ(Dean-Stark trap)及び冷却器を使用して、還流温度で加熱する。反応の完了について、例えばTLCにより、監視する。式(507)の対応する化合物を単離し、精製する。

【0102】

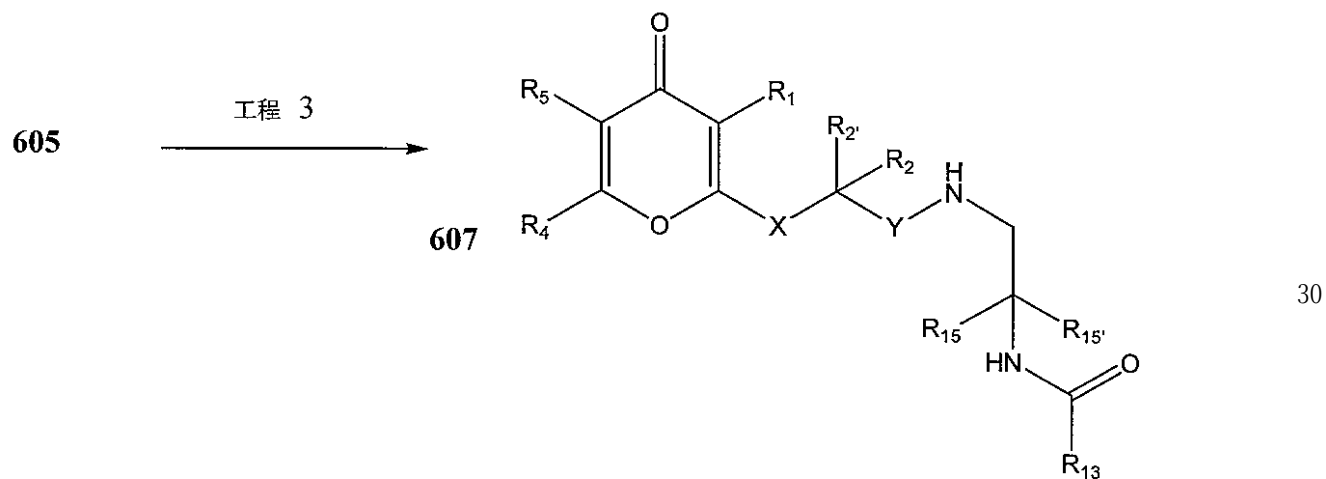
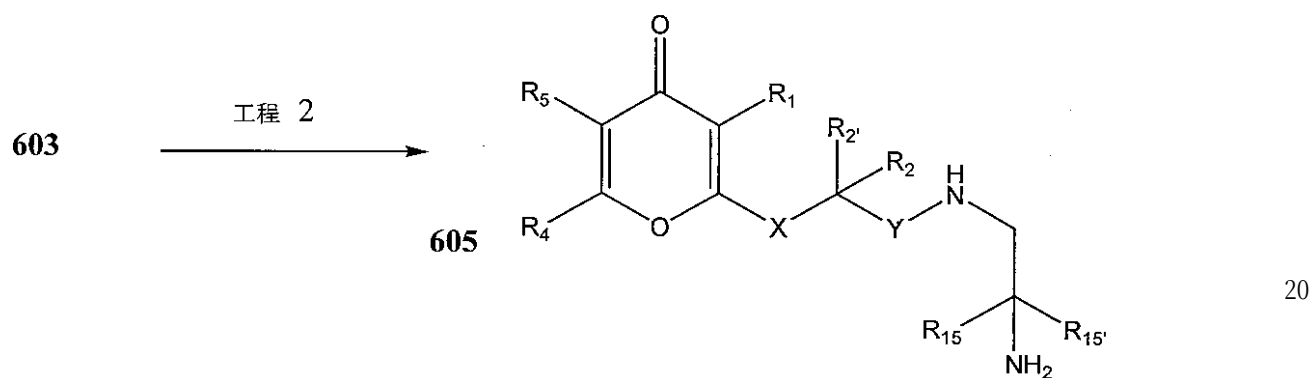
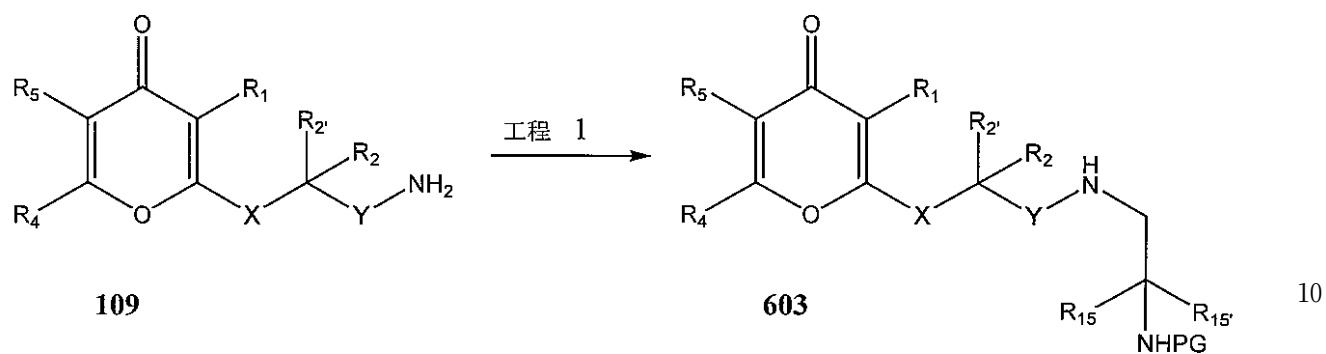
場合により、 R_{10} がフタルイミド保護基を含んでいる場合、該保護基は以下のようにして除去する。式(507)の化合物及び過剰量の無水ヒドラジンを極性プロトン性溶媒(例えば、エタノール)に溶解させた溶液を還流温度で加熱する。反応物を約5℃に冷却し、全ての沈澱物を濾過する。濾液を減圧下に濃縮し、精製して、遊離アミンを得る。当業者であれば、別の条件を用いて他の保護基を除去することが可能であるということを理解するであろう。

20

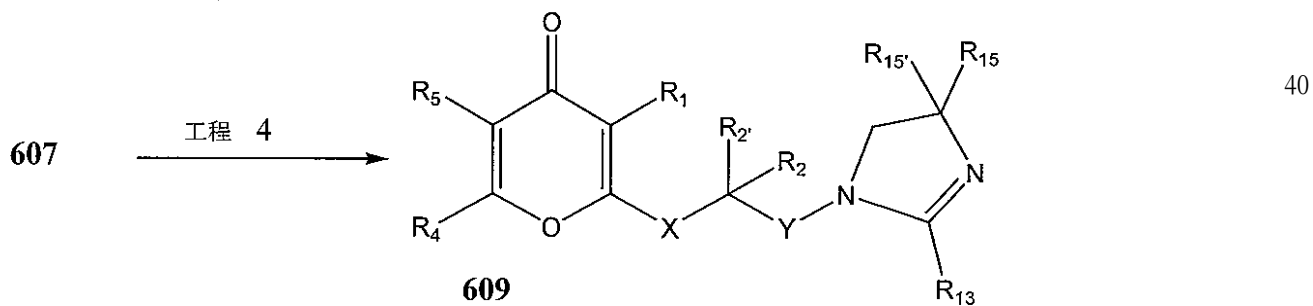
【0103】

反応スキーム 6

【化 1 1】



【0104】



【0105】

式(603)の調製

反応スキーム 6 の工程 1 について説明する。場合により置換されていてもよいアルデヒド 50

ド含有カルバミン酸エステル(Seki et.al. *Chem. Pharm. Bull.* 1996, 44, 2061)を用いて、式(109)のアミン(W00130768に記載されているようにして調製したもの)を還元的にアルキル化することにより、ウレタン中間体を得る。Boc保護基を除去することにより、式(605)のアミンを得る。

【0106】

より詳細には、式(109)の化合物及び1当量の適切に保護されているアルデヒド(Seki et al. *Chem. Pharm. Bull.* 1996, 44, 2061)をジクロロメタンに溶解させた溶液に、僅かに過剰量の還元剤(例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム)を添加する。得られた濁った混合物を周囲温度で維持する。反応の完了について、例えばTLCにより、監視する。式(603)の対応する化合物を単離し、精製することなく次の工程で使用する。

10

【0107】

式(605)の調製

反応スキーム6の工程2について説明する。式(603)の化合物を非極性非プロトン性溶媒(例えば、ジクロロメタン)に溶解させた溶液に、強酸(例えば、トリフルオロ酢酸)を添加する。得られた溶液を周囲温度に一晩維持し、減圧下に濃縮する。残渣を単離して、式(605)の化合物を得る。これを、精製することなく次の工程で使用する。

【0108】

式(607)の調製

反応スキーム6の工程3について説明する。式(605)の化合物を非極性非プロトン性溶媒(例えば、ジクロロメタン)に溶解させた溶液に、過剰量(好ましくは、約2当量)のアミン塩基(例えば、トリエチルアミン)を添加した後、式： $R_{13}COCl$ で表される約1当量又は僅かに過剰量の酸塩化物を添加する。得られた溶液を周囲温度で約3時間攪拌する。反応の完了について、例えばTLCにより、監視する。式(607)の対応する化合物を単離し、精製する。

20

【0109】

式(609)の調製

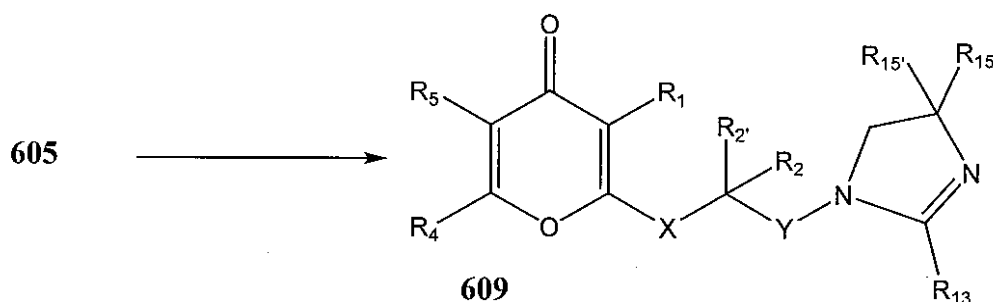
反応スキーム6の工程4について説明する。式(607)の化合物を過剰量のオキシ塩化リンに溶解させた溶液を還流温度で加熱する。8時間経過した後、反応混合物を周囲温度まで冷却し、減圧下に濃縮する。式(609)の対応する化合物を単離し、精製する。

30

【0110】

反応スキーム7

【化12】



40

【0111】

式(609)の調製

反応スキーム6の工程3及び工程4の別法として、式(605)の第一級アミンをアシル化した後、酢酸が介在する環化に付すことにより、中間体アミドを単離することなく、式(609)の目的化合物を得ることができる。この経路は反応スキーム7に示してある。

【0112】

より詳細には、式(605)の化合物を非極性非プロトン性溶媒(例えば、ジクロロメタン)

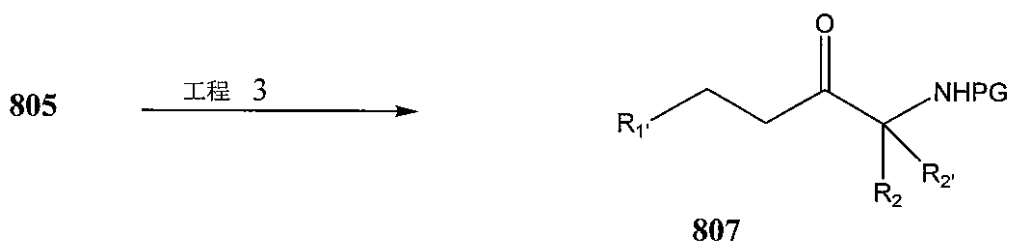
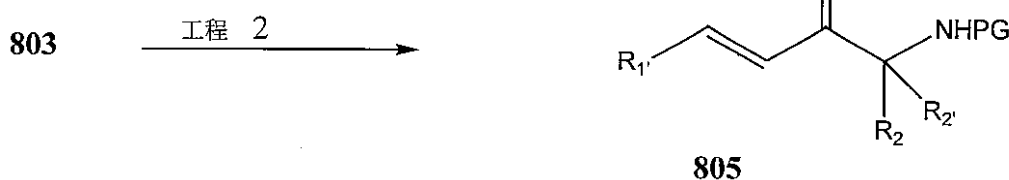
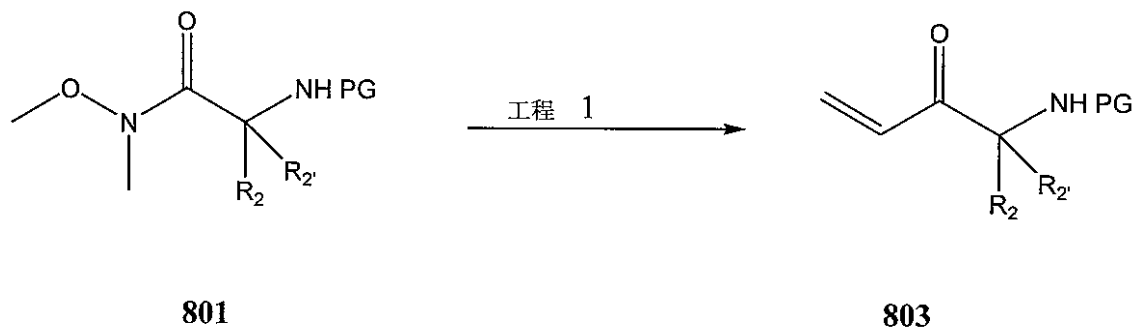
50

に溶解させた溶液に、過剰量(好ましくは、約2当量)のアミン塩基(例えば、トリエチルアミン)を添加した後、式： $R_{13}COCl$ で表される約1当量の酸塩化物を添加する。得られた溶液を周囲温度で2時間攪拌し、次いで、減圧下に蒸発させる。得られた固体を氷酢酸で処理し、次いで、得られた懸濁液を還流温度で約48時間加熱する。反応物を周囲温度まで冷却した後、減圧下に蒸発させる。式(609)の対応する化合物を単離し、精製する。

【0113】

反応スキーム 8

【化13】



【0114】

式(803)の化合物の調製

反応スキーム 8 の工程 1 について説明する。非極性非プロトン性溶媒(例えば、THF)、及び、場合により置換されていてもよいビニルマグネシウムブロミドを非極性非プロトン性溶媒に溶解させた過剰量の溶液(さらに好ましくは、場合により置換されていてもよいビニルマグネシウムブロミドをTHFに溶解させた1.0M溶液の約3当量)を、窒素雰囲気下で攪拌しながら -78°C に冷却する。この混合物を、式(801)の化合物を非極性非プロトン性溶媒(例えば、THF)に溶解させた溶液を約30分間かけて滴下することにより、処理する。この混合物を -78°C で30分間攪拌した後、冷却浴を除去し、反応混合物を一晩(約15時間)かけてゆっくりと室温まで昇温させる。生成物である式(803)の化合物を単離し、精製する。

【0115】

式(805)の化合物の調製

反応スキーム 8 の工程 2 について説明する。式(803)の化合物を無水非極性非プロトン

性溶媒(例えば、アセトニトリル)に溶解させた溶液に、不活性雰囲気(例えば、アルゴン)下、式： R_1-I [式中、 R_1 は、場合により置換されていてもよいビニル、場合により置換されていてもよいアリール、又は、場合により置換されていてもよいヘテロアリールである]で表される約1当量の化合物及び塩基(例えば、トリエチルアミン)を添加した後、酢酸パラジウム(II)(好ましくは、約0.025当量)を添加する。得られた溶液を80℃に加熱する。約15時間経過した後、反応混合物を室温まで冷却する。生成物である式(805)の化合物を、単離し、直ちに精製する。

【0116】

式(807)の化合物の調製

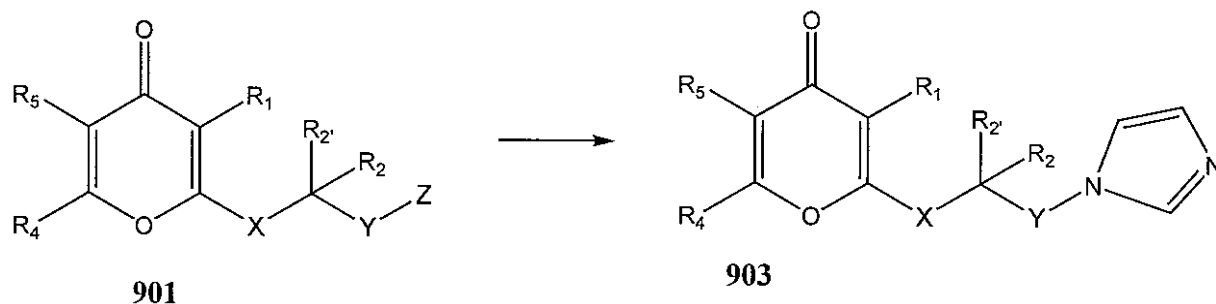
式(805)の化合物を非極性非プロトン性溶媒(例えば、酢酸エチル)に溶解させた溶液に、窒素下、炭素担持10重量%パラジウムを添加する。窒素を水素のバルーンと置き換え、フラスコをパージする。3時間経過した後、反応フラスコを窒素でパージし、セライトのパッドで濾過する(酢酸エチルのような溶媒を用いて濯ぐ)。生成物である式(807)の化合物を、単離し、精製する。

10

【0117】

反応スキーム 9

【化14】



20

【0118】

式(903)の化合物の調製

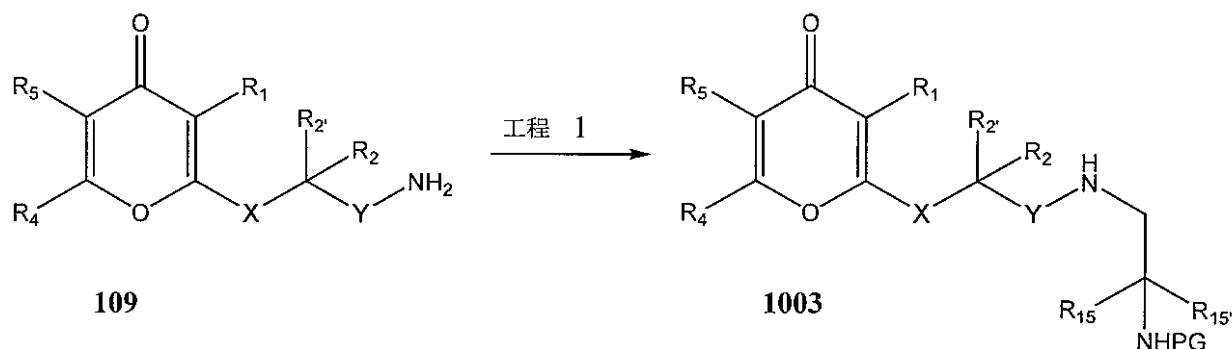
反応スキーム 9 について説明する。式(901)[式中、Yが-C(0)-又は-S(0)₂-である場合、ZはClであり、Yが-C(0)-又は-S(0)₂-でない場合、ZはBrである]の化合物を非極性非プロトン性溶媒(例えば、DMF)に溶解させた溶液に、塩基(例えば、トリエチルアミン)及び過剰量(好ましくは、約1.5当量)のイミダゾールを添加した後、約1当量のヨウ化テトラブチルアンモニウムを添加する。得られた溶液を約90℃に加熱し、約18時間攪拌し、室温まで冷却する。生成物である式(903)の化合物を、単離し、精製する。

30

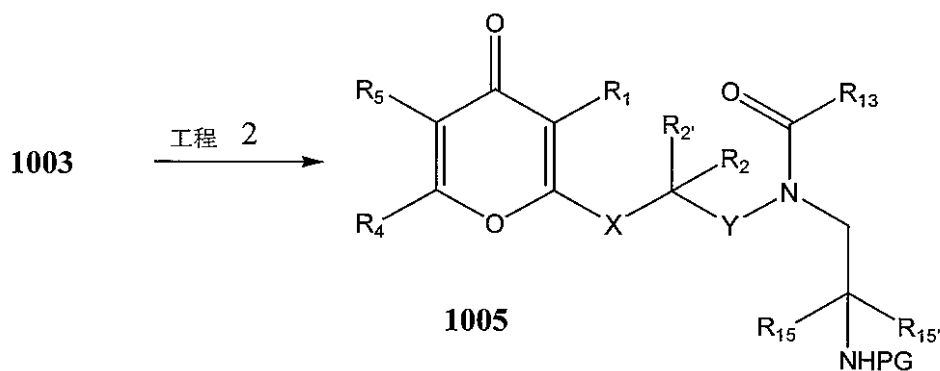
【0119】

反応スキーム 10

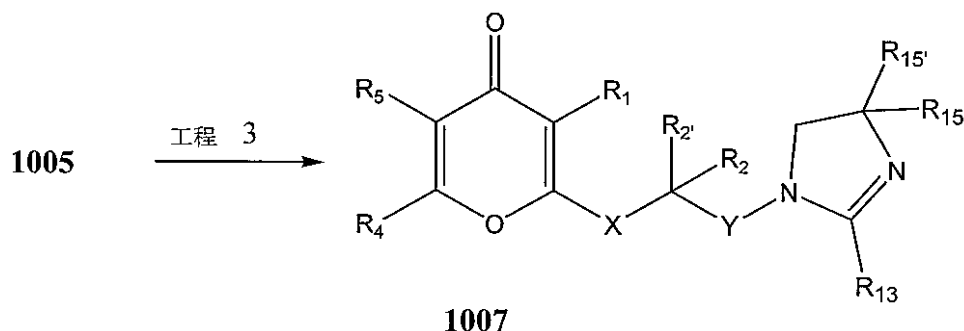
【化 1 5】



10



20



30

【0120】

式(1003)の化合物の調製

反応スキーム10の工程1について説明する。式(109)の化合物及び過剰量の場合により置換されていてもよいアルデヒド含有カルバミン酸エステル(例えば、((S)-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-ホルミル-ブチル)-カルバミン酸t-ブチルエステル)を非極性非プロトン性溶媒(例えば、 CH_2Cl_2)に溶解させた溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを添加する。この混合物を一晩攪拌する。生成物である式(1003)の化合物を、単離し、精製する。

40

【0121】

式(1005)の化合物の調製

反応スキーム10の工程2について説明する。式(1003)の化合物を非極性非プロトン性溶媒(例えば、トルエン)に溶解させた溶液に、塩基(例えば、トリエチルアミン)を添加した後、過剰量の式： $\text{R}_{13}\text{-COCl}$ で表される酸塩化物を滴下して加える。反応混合物を約80℃に18時間加熱し、次いで、還流温度で約4時間加熱する。生成物である式(1005)の化合物を、単離し、精製する。

50

【0122】

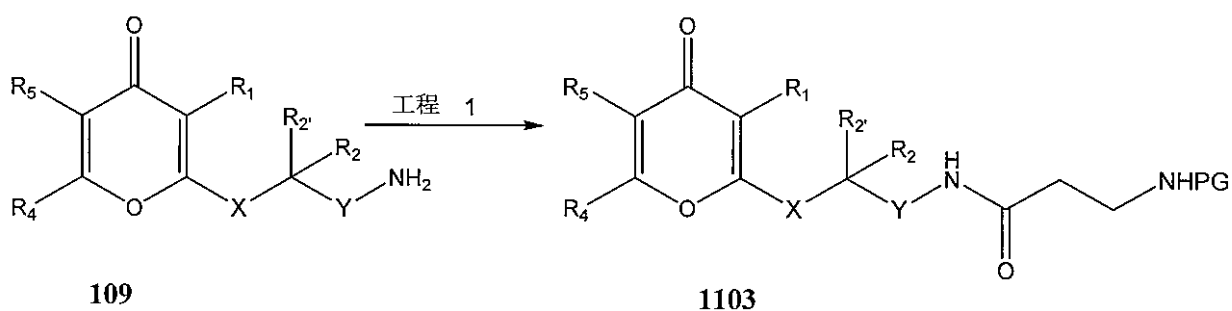
式(1007)の化合物の調製

反応スキーム10の工程3について説明する。式(1005)の化合物を溶媒(例えば、 CH_2Cl_2 /TFA、好ましくは、約4:1の CH_2Cl_2 /TFA)に溶解させた溶液を室温で攪拌する。反応混合物を減圧下に濃縮し、残渣を、非極性非プロトン性溶媒(例えば、 CH_2Cl_2)で希釈し、水性塩基で洗浄する。水層を非極性非プロトン性溶媒(例えば、 CH_2Cl_2)で抽出し、抽出物を合して脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。残渣を、非極性非プロトン性溶媒(例えば、THF)及び水性塩基(好ましくは、飽和水性 NaHCO_3)で希釈する。得られた混合物を室温で10日間攪拌する。生成物である式(1007)の化合物を、単離し、精製する。

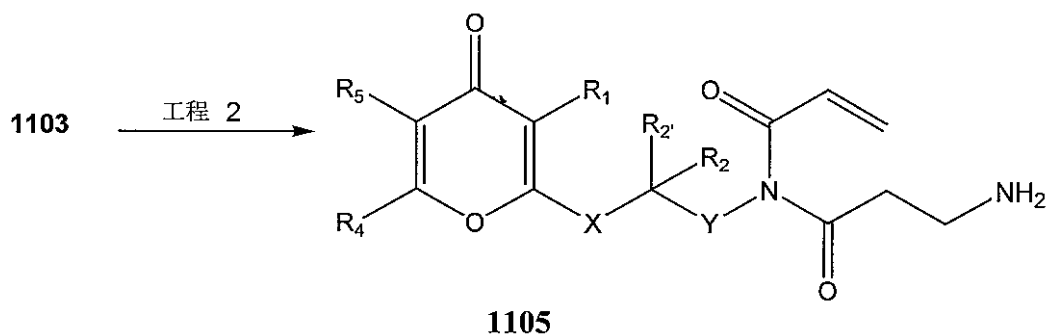
【0123】

反応スキーム11

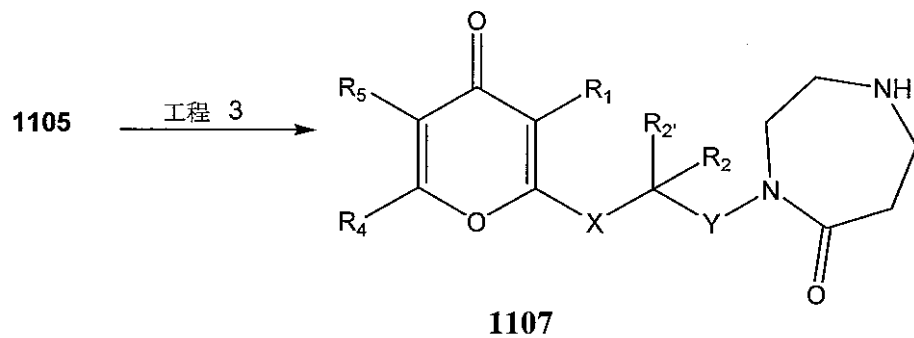
【化 1 6】



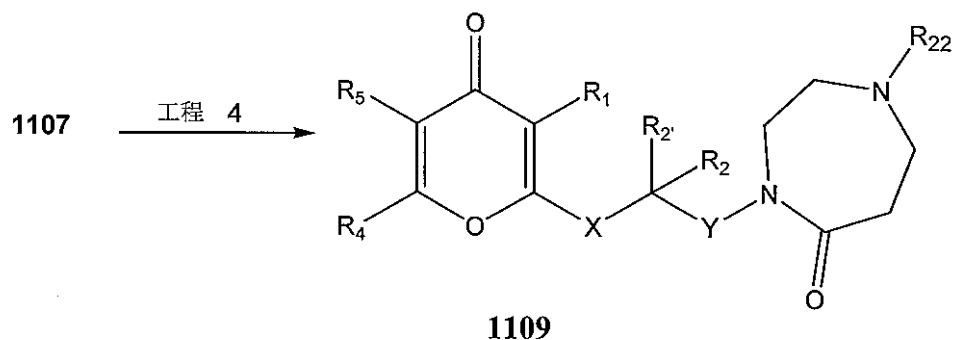
10



20



30



40

【0 1 2 4】

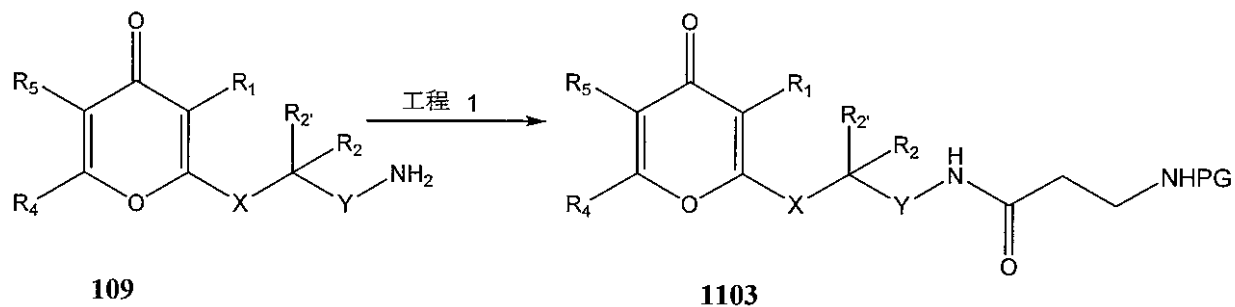
反応スキーム 1 1 について説明する。式(109)の化合物の第一級アミノ基を(2-オキソ-エチル)-カルバミン酸t-ブチルエステルで還元的にアミノ化することにより、対応する第二級アミンを得る。塩化アクリロイルを用いたアシル化に付した後、第三級アミドの脱保護及び塩基介在環化に付すことにより、所望のジアゼパノンを得る。必要に応じて、当業者によく知られている条件下で、塩基性アミンをさらに官能基化することが可能である。

50

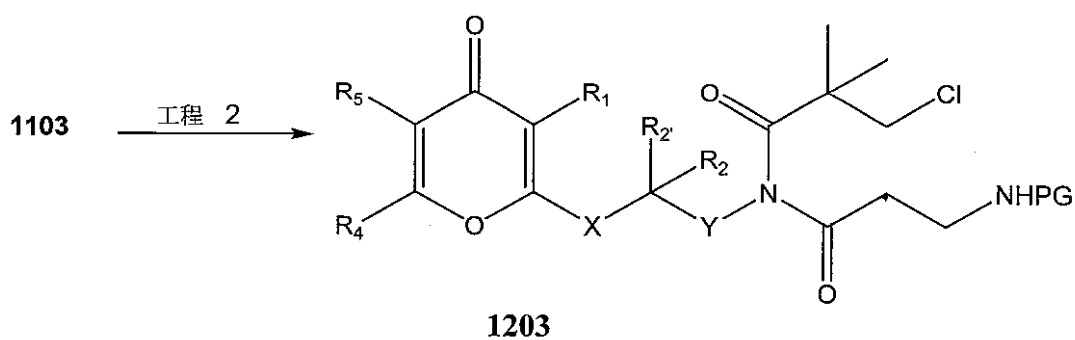
【0125】

反応スキーム 1 2

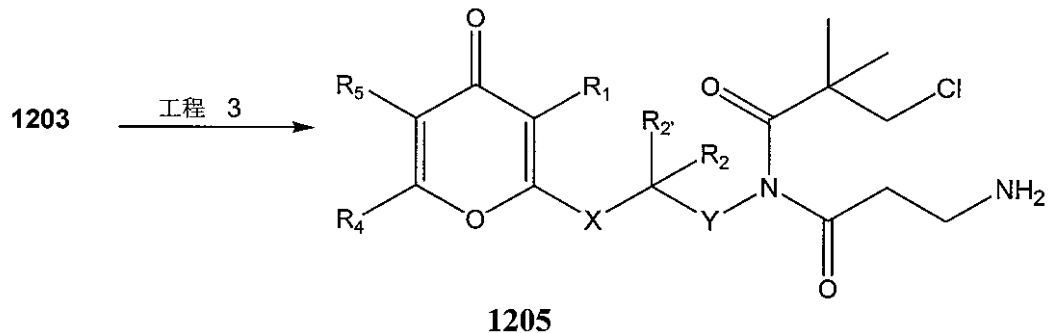
【化 1 7】



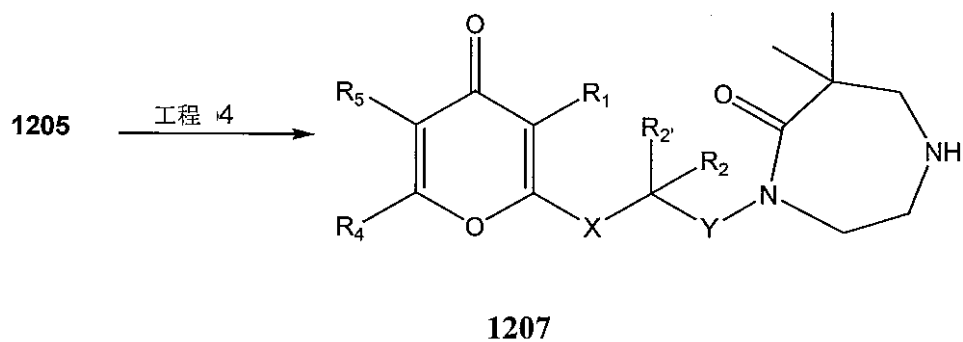
10



20



30



40

【0126】

反応スキーム 1 2 について説明する。式(109)の化合物の第一級アミノ基を(2-オキソ-エチル)-カルバミン酸t-ブチルエステルで還元的にアミノ化することにより、対応する第二級アミンを得る。塩化クロロピバロイルを用いたアシル化に付した後、第三級アミドの

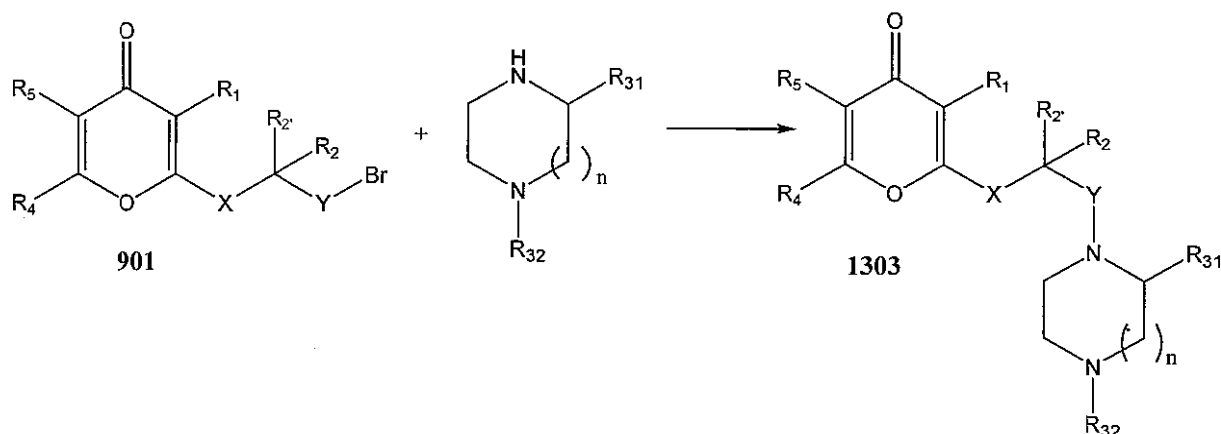
50

脱保護及び塩基介在環化に付すことにより、所望のジアゼパノンを得る。必要に応じて、当業者によく知られている条件下で、塩基性アミンをさらに官能基化することが可能である。

【0127】

反応スキーム 13

【化18】



10

20

【0128】

反応スキーム 13 について説明する。有機溶媒(例えば、アセトニトリル)中で、式(901)の化合物、1.5モル当量の場合により置換されていてもよいピペラジン又はジアゼパム(上記に示されている；ここで、 R_{32} は本明細書において記述されているとおりである)及び過剰量の炭酸カリウムを合する。窒素雰囲気下、昇温条件下(例えば、 100°C)で、8時間にわたり反応を行わせた後、若干低い温度(例えば、 60°C)で5日間反応を行わせる。生成物である式(1303)の化合物を、単離し、精製する。

【0129】

場合により、 R_{32} がアミン保護基(例えば、Boc)である場合は、該保護基は、例えば、TF A/水の95/5混合物で処理した後、室温で1時間攪拌することにより除去することができる。生成物である式(1303)[式中、 R_{32} は水素である]の化合物を単離し、精製することができる。必要に応じて、当業者によく知られている条件下で、塩基性アミンをさらに官能基化することが可能である。

30

【0130】

特定のプロセス及び最終工程

場合により、式Iの化合物を製薬上許容される酸又は塩基と接触させて、対応する酸付加塩又は塩基付加塩を形成させる。

【0131】

場合により、式Iの化合物の製薬上許容される酸付加塩を塩基と接触させて、式Iで表される対応する遊離塩基を形成させる。

40

【0132】

場合により、式Iの化合物の製薬上許容される塩基付加塩を酸と接触させて、式Iで表される対応する遊離酸を形成させる。

【0133】

本発明化合物の特定の実施形態

X 及び Y

式Iで表される化合物について考える場合、Xは、場合により置換されていてもよいアルキレン、若しくは、 $-\text{C}(=\text{O})-$ であるか、又は、存在せず；及び、Yは、場合により置換されていてもよいアルキレン、若しくは、 $-\text{C}(=\text{O})-$ であるか、又は、存在しない。一実施形態において、XとYの一方が存在せず、他方は、場合により置換されていてもよいアルキレン(

50

特に、場合により置換されていてもよいメチレン)である。別の実施形態において、両方とも存在しない。

【0134】

R_1

式Iで表される化合物について考える場合、一実施形態において、 R_1 は、水素、場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ -アルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-、場合により置換されていてもよいアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキル-、及び、場合により置換されていてもよいヘテロアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキル- (さらに好ましくは、場合により置換されていてもよいアリール-、及び、場合により置換されていてもよいアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキル-)から選択される。より特定の 10
 的な実施形態において、 R_1 は、水素、場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ -アルキル-、場合により置換されていてもよいフェニル- $C_1 \sim C_4$ -アルキル-、場合により置換されていてもよいナフタレニルメチル-、場合により置換されていてもよいフェニル-、及び、ナフチル-から選択される。より特定のには、 R_1 は、場合により置換されていてもよいフェニル- $C_1 \sim C_4$ -アルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキル-、又は、ナフタレニルメチル-である。

【0135】

さらに特定のには、 R_1 は、ナフチル-、フェニル-、ブロモフェニル-、クロロフェニル-、メトキシフェニル-、エトキシフェニル-、トリル-、ジメチルフェニル-、クロロフルオロフェニル-、メチルクロロフェニル-、エチルフェニル-、フェネチル-、ベンジル-、クロロベンジル-、メチルベンジル-、メトキシベンジル-、シアノベンジル-、ヒドロキシベンジル-、ジクロロベンジル-、ジメトキシベンジル-、又は、ナフタレニルメチル-である。さらに適切には、 R_1 は、ベンジル-、シアノベンジル-、メトキシベンジル-、又は、ナフタレニルメチル-である。最も特定のには、 R_1 は、ベンジル-である。 20

【0136】

R_2 及び $R_{2'}$

式Iで表される化合物について考える場合、当業者には理解されるように、本明細書に記述されている化合物は、 R_2 及び $R_{2'}$ が結合している炭素において、潜在的なキラル中心を有している。 R_2 基及び $R_{2'}$ 基は、同一でも又は異なってもよく；異なっている場合は、該化合物はキラルである(即ち、ステレオジェン中心を有している)。 R_2 と $R_{2'}$ が異な 30
 っている場合、特定の実施形態において、 $R_{2'}$ は水素であり、 R_2 は水素以外のものである。本発明は、純粋なエナンチオマー及びエナンチオマー混合物(ここで、エナンチオマー混合物はラセミ混合物を包含する)の使用を意図しているが、一般に、光学的に実質的に純粋なエナンチオマーを使用するのが好ましい。用語「実質的に純粋な(substantially pure)」は、少なくとも約95%の化学的純度を有し、約1%を超える単一の不純物は含んでいないことを意味する。用語「光学的に実質的に純粋な(substantially optically pure)」又は「エナンチオマー的に純粋な(enantiomerically pure)」は、少なくとも約97.5%のエナンチオマー過剰率を有することを意味する。特定の実施形態において、 R_2 及び $R_{2'}$ が結合しているステレオジェン中心は、R配置である。

【0137】

式Iで表される化合物について考える場合、 R_2 及び $R_{2'}$ は、独立して、水素、場合により置換されていてもよいアルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいアラルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-、及び、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキル-から選択される。 40

【0138】

一実施形態において、 R_2 は、場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ -アルキル-であり、かつ、 $R_{2'}$ は、水素、又は、場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ -アルキル-である。より適切には、 $R_{2'}$ は水素であり、かつ、 R_2 は場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ -アルキル-である。最も特定のな実施形態において、 R_2 は、メチル-、エチル-、プロピル(特に、*c*-プロピル又は*i*-プロピル)、ブチル(特に、*t*-ブチル)、アミノブチル-、(CBZ)ア 50

ミノブチル-、シクロヘキシルメチル-、ベンジルオキシメチル-、メチルスルファニルエチル-、メチルスルファニルメチル-、及び、ヒドロキシメチル-から選択され、かつ、 R_2 は水素である。特に選択された実施形態は、 R_2 は水素であり、かつ、 R_2 は、エチル、又は、プロピル(特に、*c*-プロピル又は*i*-プロピル)である場合である。さらに特定のには、 R_2 は*i*-プロピルである。さらに特定のには、 R_2 及び R_2 が結合しているステレオジェン中心は、*R*配置である。

【0139】

一実施形態において、 R_2 又は R_2 のいずれか一方が水素である場合、他方は水素ではない。別の実施形態では、 R_2 及び R_2 は、両方とも水素である。

【0140】

別の実施形態において、 R_2 と R_2 は一緒に、3~7員の環を形成しており、その際、該環は、場合により、以下の基の1つ以上により置換されていてもよい：ヒドロキシル、ハロゲン(特に、クロロ及びフルオロ)、場合により置換されていてもよい C_1 ~ C_4 -アルキル-(特に、メチル-)、 C_1 ~ C_4 -アルコキシ(特に、メトキシ)、シアノ、アミノ、置換されているアミノ、又は、カルバミル。

【0141】

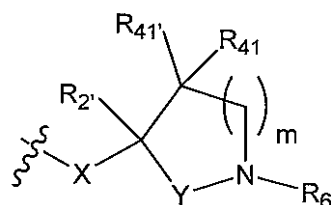
R_2 が R_3 と一緒になる場合

別の実施形態において、 R_2 と R_3 は一緒に、5~12員環(ここで、該環は、場合により、該ヘテロ環内に、N、O及びSから選択される1又は2個のさらなるヘテロ原子を含んでいてもよく、また、場合により、以下の基の1つ以上により置換されていてもよい：ヒドロキシル、ハロゲン(特に、クロロ及びフルオロ)、場合により置換されていてもよい C_1 ~ C_4 -アルキル-(特に、メチル-)、 C_1 ~ C_4 -アルコキシ(特に、メトキシ)、シアノ、アミノ、置換されているアミノ、オキソ、又は、カルバミル)を形成しており；及び、 R_2 は、上記で定義されているとおりである。特定の実施形態において、 R_3 は、 $-C(O)R_7$ であり、該5~12員環は、 R_2 と R_7 の間で形成される。

【0142】

特定の実施形態において、 R_2 と R_3 は、一緒に、式：

【化19】



【0143】

[式中、 R_{41} 及び R_{41} は、独立して、水素、アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、置換されているアルキル、置換されているアリール、置換されているアラルキル、及び、置換されているヘテロアリールから選択され； m は、0、1、2、又は、3であり；並びに、X、Y、 R_3 及び R_2 は、上記で定義されているとおりである]で表される場合により置換されていてもよい環を形成している。この実施形態によると、 R_6 は、水素、場合により置換されていてもよいアシル、場合により置換されていてもよいアルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいアラルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキル-、及び、場合により置換されていてもよいヘテロシクリル-から選択される。より特定のな実施形態において、 R_{41} は、水素である。別の特的な実施形態において、 R_{41} と R_{41} は、いずれも水素である。別の実施形態において、 R_6 は、場合により置換されていてもよいアラルキル(特に、ベンジル)、又は、場合により置換されていてもよいアシル(特に、*p*-メチル-ベンゾイル)である。例えば、米国

10

20

30

40

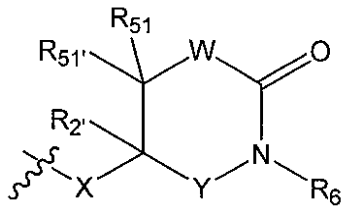
50

特許出願第USSN60/414,756号を参照されたい。前記特許出願は、参照により、全ての目的に関して、本明細書に組み入れる。

【0144】

別の実施形態において、 R_2 と R_3 は、一緒に、式：

【化20】



10

【0145】

[式中、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 $R_{2'}$ 、 X 及び Y は上記で定義されているとおりであり； R_{51} 及び $R_{51'}$ は、独立して、水素、アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、置換されているアルキル、置換されているアリール、置換されているアラルキル、及び、置換されているヘテロアリールから選択され； W は、共有結合、 $CR'R''$ 、又は、 NR''' であり； R' 及び R'' は、独立して、水素、ヒドロキシ、アミノ、場合により置換されていてもよいアリール、場合により置換されていてもよいアルキルアミノ、場合により置換されていてもよいアルキル、及び、場合により置換されていてもよいアルコキシから選択され；及び、 R''' は、水素、場合により置換されていてもよいアルキル、場合により置換されていてもよいアリール、場合により置換されていてもよいアラルキル、場合により置換されていてもよいヘテロアリール、及び、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキルから選択される]で表される場合により置換されていてもよい環を形成している。

20

【0146】

特定の実施形態において、 R_{51} は、水素、又は、場合により置換されていてもよい低級アルキルであり；より特定のには、 R_{51} は水素である。別の実施形態において、 $R_{51'}$ は、水素、又は、場合により置換されていてもよい低級アルキルであり；より特定のには、 $R_{51'}$ は水素である。

30

【0147】

一実施形態において、 R_6 は、場合により置換されていてもよいアリール、又は、場合により置換されていてもよいアラルキルであり；より特定のには、 R_6 は、場合により置換されていてもよいフェニル、ベンジル又はメチル-ベンジル(特に、ベンジル又はメチル-ベンジル)である。

【0148】

一実施形態において、 W は、 $CR'R''$ であり、その際、 R' 及び/又は R'' は、水素である。別の実施形態において、 W は、 NR''' であり、その際、 R''' は、水素、又は、場合により置換されていてもよいアルキルである。より特定のには、 R''' は、水素、又は、場合により置換されていてもよいアミノ-低級アルキルである。例えば、米国特許出願第USSN60/398,224号を参照されたい。前記特許出願は、参照により、全ての目的に関して、本明細書に組み入れる。

40

【0149】

R_4 及び R_5

特定の実施形態において、 R_4 及び R_5 は、独立して、水素、ヒドロキシル、ハロ(特に、クロロ及びフルオロ)、場合により置換されていてもよい低級アルキル(特に、メチル)、場合により置換されていてもよい低級アルコキシ(特に、メトキシ)、シアノ、場合により置換されていてもよいアミノ、カルバミル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール、及び、場合により置換されていてもよいN-ヘテロシクリルから選択される。より特定のには、 R_5 は、水素、低級アルキル(特に、メチル)、又は、ハロであり；かつ

50

、 R_4 は、水素、ハロ、場合により置換されていてもよい低級アルキル(特に、メチル又はトリフルオロメチル)、場合により置換されていてもよい低級アルコキシ(特に、メトキシ)、シアノ、置換されているアミノ、カルバミル、アリールオキシ(特に、フェノキシ)、ヘテロアリールオキシ(特に、ピリジニルオキシ)、ヘテロアリール(特に、2-オキソ-2H-ピリジニル)、又は、場合により置換されていてもよいN-ヘテロシクリル(特に、モルホリニル又はピペラジニル)である。

【0150】

別の実施形態において、 R_4 と R_5 は、それらが結合している炭素と一緒に、場合により置換されていてもよい5員、6員又は7員の非芳香族環を形成している。より特定のな実施形態において、該非芳香族環は、脂環式環である。別の実施形態において、該非芳香族環は、ヘテロ環式環である。該非芳香族環は、以下の置換基の1つ以上により置換されていてもよい：ハロ、場合により置換されていてもよい低級アルキル-、場合により置換されていてもよい低級アルコキシ、及び/又は、ヒドロキシ。

10

【0151】

R_3

式Iで表される化合物について考える場合、 R_3 は、水素、場合により置換されていてもよいアルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいアラルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキル-、 $-C(0)-R_7$ 、及び、 $-S(0)_2-R_{7a}$ から選択される。特定の実施形態において、 R_3 は、 $-C(0)-R_7$ である。別の特定の実施形態において、 R_3 は、 $-S(0)_2-R_{7a}$ である。別の実施形態において、 R_3 は、水素である。

20

【0152】

適切には、 R_3 は、 $C_1 \sim C_{13}$ -アルキル-；置換されている低級アルキル-；フェニル-；ナフチル-；シアノ、ハロ、低級アルキル-、低級アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ又はトリフルオロメチル-で置換されているフェニル；ピフェニル-；ベンジル；及び、ヘテロシクリル-から選択される。最も適切には、 R_3 は、1つ以上のハロ基、メチル基、シアノ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、カルボキシ基又はメトキシカルボニル基で置換されているフェニル；ピペリジニル-；及び、ナフチル-から選択される。さらに適切には、 R_3 は、ハロフェニル-、メチルハロフェニル-、ポリハロフェニル-、トリル-、ジメチルフェニル-、メトキシフェニル-、ジメトキシフェニル-、シアノフェニル-、トリフルオロメチルフェニル-、トリフルオロメトキシフェニル-、ビス(トリフルオロメチル)フェニル-、カルボキシフェニル-、t-ブチルフェニル-、メトキシカルボニルフェニル-、ピペリジニル-、及び、ナフチルである。

30

【0153】

R_6

式Iで表される化合物について考える場合、 R_6 は、水素、場合により置換されていてもよいアルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいアラルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキル-、及び、場合により置換されていてもよいヘテロシクリル-から選択される。

【0154】

一実施形態において、 R_6 は、水素、場合により置換されていてもよいアルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいアラルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキル-、及び、場合により置換されていてもよいヘテロシクリル-から選択される。より適切には、 R_6 は、 R_{12} -アルキレン-であり、 R_{12} は、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、グアニジン、ヒドロキシル-、及び、N-ヘテロシクリル-から選択される。

40

【0155】

さらに特定のな実施形態において、 R_6 は、場合により置換されていてもよい低級アルキル-；場合により置換されていてもよいシクロヘキシル-；ヒドロキシ、低級アルコキシ又は低級アルキル-で置換されているフェニル；ベンジル-；ヘテロアリールメチル-；ヘテ

50

ロアリールエチル-；及び、ヘテロアリールプロピル-から選択される。

【0156】

最も特定のな実施形態において、 R_6 は、メチル-、エチル-、プロピル-、ブチル-、シクロヘキシル-、カルボキシエチル-、カルボキシメチル-、メトキシエチル-、ヒドロキシエチル-、ヒドロキシプロピル-、ジメチルアミノエチル-、ジメチルアミノプロピル-、ジエチルアミノエチル-、ジエチルアミノプロピル-、アミノプロピル-、メチルアミノプロピル-、2,2-ジメチル-3-(ジメチルアミノ)プロピル-、1-シクロヘキシル-4-(ジエチルアミノ)ブチル-、アミノエチル-、アミノブチル-、アミノペンチル-、アミノヘキシル-、アミノエトキシエチル-、イソプロピルアミノプロピル-、ジイソプロピルアミノエチル-、1-メチル-4-(ジエチルアミノ)ブチル-、(t-Boc)アミノプロピル-、ヒドロキシフェニル-、ベンジル-、メトキシフェニル-、メチルメトキシフェニル-、ジメチルフェニル-、トリル-、エチルフェニル-、(オキソピロリジニル)プロピル-、(メトキシカルボニル)エチル-、ベンジルピペリジニル-、ピリジニルエチル-、ピリジニルメチル-、モルホリニルエチル、モルホリニルプロピル-、ピペリジニル-、アゼチジニルメチル-、アゼチジニルエチル-、アゼチジニルプロピル-、ピロリジニルメチル-、ピロリジニルエチル-、ピロリジニルプロピル-、ピペリジニルメチル-、ピペリジニルエチル-、イミダゾリルプロピル-、イミダゾリルエチル-、(エチルピロリジニル)メチル-、(メチルピロリジニル)エチル-、(メチルピペリジニル)プロピル-、(メチルピペラジニル)プロピル-、グアニジノ-エチル-、グアニジノ-プロピル-、フラニルメチル、及び、インドリルエチル-から選択される。

10

【0157】

20

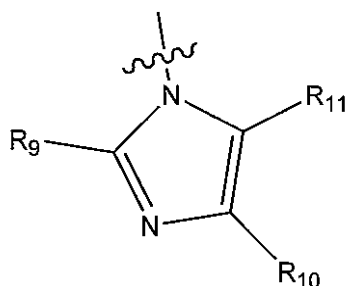
R_3 が R_6 と一緒になる場合

式Iで表される化合物について考える場合、一実施形態において、 R_3 は、 R_6 及びそれらが結合している窒素と一緒に、場合により置換されていてもよい5～12員の窒素含有ヘテロ環(ここで、該窒素含有ヘテロ環は、場合により、該ヘテロ環内に、N、O及びSから選択される1又は2個のさらなるヘテロ原子を含んでいてもよい)を形成している。

【0158】

特定の実施形態において、 R_3 は、 R_6 及びそれらが結合している窒素と一緒に、式：

【化21】



30

【0159】

[式中、

40

R_9 は、水素、場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ -アルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキル-、場合により置換されていてもよいアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、場合により置換されていてもよいヘテロアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、及び、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-から選択され；

及び、

R_{10} 及び R_{11} は、独立して、水素、場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ -アルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、又は、場合により置換されていてもよいアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキル-である]で表される場合により置換されていてもよいイミダゾリ

50

ニル環を形成している。

【0160】

一実施形態において、 R_9 は、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ-及び/若しくはハロで置換されているフェニル；フェニル-；ベンジル-；チオフェニル-；又は、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ-及び/若しくはハロで置換されているチオフェニルである。さらに適切には、 R_9 は、1つ以上のハロ及び/又はメチルで置換されているフェニルである。

【0161】

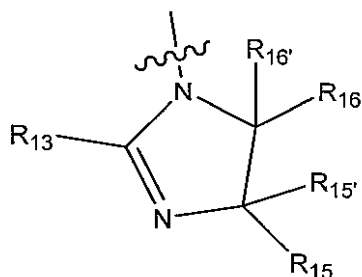
別の実施形態において、 R_{11} は、水素であり、かつ、 R_{10} は、置換されている $C_1 \sim C_4$ -アルキル-である。さらに適切には、 R_{11} は、水素であり、かつ、 R_{10} は、アミノメチル-、アミノエチル-、アミノプロピル-、アセチルアミノ-メチル-、アセチルアミノエチル-、ベンジルオキシカルボニルアミノ-メチル-、又は、ベンジルオキシカルボニルアミノ-エチル-である。例えば、PCT/US03/14787を参照されたい。前記特許は、参照により本明細書に組み入れる。

10

【0162】

別の特定の実施形態において、 R_3 は、 R_6 と一緒に、式：

【化22】



20

【0163】

[式中、

R_{13} は、水素、場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ -アルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-、及び、場合により置換されていてもよいヘテロアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキル-から選択され；及び、

30

R_{15} 、 $R_{15'}$ 、 R_{16} 及び $R_{16'}$ は、独立して、水素、場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ -アルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、及び、場合により置換されていてもよいアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキル-から選択される]で表される場合により置換されていてもよいイミダゾリニル環を形成している。

【0164】

一実施形態において、 R_{13} は、メチレンジオキシフェニル-；フェニル-； $C_1 \sim C_4$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ-及び/又はハロで置換されているフェニル；ベンジル-； $C_1 \sim C_4$ -アルキル-で置換されているチエニル；ベンジル；チオフェニル-；又は、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ-及び/若しくはハロで置換されているチオフェニル-である。さらに適切には、 R_{13} は、メチレンジオキシフェニル-；フェニル-；トリル-；メトキシフェニル-；又は、ハロメチルフェニル-である。

40

【0165】

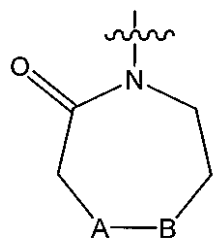
一実施形態において、 R_{15} 、 $R_{15'}$ 、 R_{16} 及び $R_{16'}$ は、独立して、水素、又は、場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ -アルキル-である。さらに適切には、 R_{16} 及び $R_{16'}$ は、水素である。

【0166】

50

別の実施形態において、 R_3 は、 R_6 と一緒に、式：

【化 2 3】



10

【0 1 6 7】

[式中、

A及びBは、各々独立して、 $C(R_{20})(R_{21})$ 、 $N(R_{22})$ 、O、又は、Sから選択され；

R_{20} 及び R_{21} は、各々独立して、H、場合により置換されていてもよいアルキル、場合により置換されていてもよいアリール、及び、場合により置換されていてもよいヘテロアリールから選択され；

及び、

R_{22} は、H、場合により置換されていてもよいアルキル、場合により置換されていてもよいアラルキル、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキル、場合により置換されていてもよいアルキルカルボニル、場合により置換されていてもよいアリールカルボニル、場合により置換されていてもよいヘテロアリールカルボニル、場合により置換されていてもよいアラルキルカルボニル、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキルカルボニル、場合により置換されていてもよいアルコキシカルボニル、場合により置換されていてもよいアリールオキシカルボニル、場合により置換されていてもよいヘテロアリールオキシカルボニル、場合により置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル、又は、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキルオキシカルボニルである]

20

で表される場合により置換されていてもよいジアゼピノン環を形成している。より特定の
実施形態において、該ジアゼピノン環は、以下の基の1つ以上でさらに置換されている

：場合により置換されていてもよいアルキル、場合により置換されていてもよいアリール
、場合により置換されていてもよいアラルキル、場合により置換されていてもよいヘテロ
アリール、及び、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキル。

30

【0 1 6 8】

式Iの化合物のさらに別の実施形態において、A又はBの一方は、 $C(R_{20})(R_{21})$ であって、
その際、 R_{20} 及び R_{21} は、各々独立して、H、又は、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルから選択され、A又はB
の他方は、 $N(R_{22})$ であって、その際、 R_{22} は、H、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、場合により置換され
ていてもよいアラルキル、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $C_1 \sim C_6$ -
アルキルカルボニル、場合により置換されていてもよいアリールカルボニル、場合により
置換されていてもよいヘテロアリールカルボニル、場合により置換されていてもよいアラ
ルキルカルボニル、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキルカルボニル、 $C_1 \sim$
 C_6 -アルコキシカルボニル、場合により置換されていてもよいアリールオキシカルボニル
、場合により置換されていてもよいヘテロアリールオキシカルボニル、場合により置換さ
れていてもよいアラルキルオキシカルボニル、又は、場合により置換されていてもよいヘ
テロアラルキルオキシカルボニルである。ここで、前記場合により置換されていてもよい
アリール基、ヘテロアリール基、アリール部分構造又はヘテロアリール部分構造は、置換
されていないか、又は、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_1 \sim$
 C_4 -ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノ、カル
ボキシ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニルオキシ、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニル、カルボキ
サミド、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボキサミド、アミノカルボニル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノカル
ボニル、ジ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノカルボニル、シアノ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニル

40

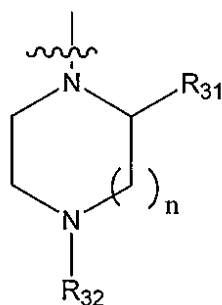
50

、ハロゲン、ヒドロキシル、メルカプト、及び、ニトロから選択される1つ以上により置換されている。別の実施形態において、Aは、 $C(R_{20})(R_{21})$ であり、その際、 R_{20} 及び R_{21} は、各々、H、又は、 $C_1\sim C_4$ -アルキルであり、また、Bは、 $N(R_{22})$ であり、その際、 R_{22} は、H、 $C_1\sim C_4$ -アルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、 $C_1\sim C_6$ -アルキルカルボニル、アリールカルボニル、又は、ヘテロアリールカルボニルである。式Iの化合物の特定の実施形態において、Aは CH_2 であり、Bは、 $N(R_{22})$ であり、その際、 R_{22} は、H、メチル、ベンジル、又は、アセチル($-C(=O)Me$)である。例えば、米国特許出願第USSN60/435,001号を参照されたい。前記特許出願は、参照により、全ての目的に関して、本明細書に組み入れる。

【0169】

別の実施形態において、 R_3 は、 R_6 と一緒に、式：

【化24】



【0170】

[式中、 R_{31} 及び R_{32} は、独立して、水素、場合により置換されていてもよいアルキル、場合により置換されていてもよいアリール、場合により置換されていてもよいヘテロアリール、場合により置換されていてもよいアラルキル、及び、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキルから選択され；及び、 n は、1又は2である]で表される場合により置換されていてもよいピペラジン又はジアゼパムを形成している。より具体的には、 R_{31} は、アリール(好ましくは、フェニル)、置換されているアリール(好ましくは、低級アルキルで、低級アルコキシで、及び/又は、ハロで置換されているフェニル)、アラルキル(好ましくは、ベンジル及びフェニルビニル)、ヘテロアラルキル、置換されているアラルキル(好ましくは、置換されているベンジル、及び、置換されているフェニルビニル)、又は、置換されているヘテロアラルキルであり； R_{32} は、水素であり；及び、 n は1である。例えば、米国特許出願第USSN60/404,864号を参照されたい。前記特許出願は、参照により本明細書に組み入れる。

【0171】

R_7

式Iで表される化合物について考える場合、特定の実施形態において、 R_7 は、水素、場合により置換されていてもよいアルキル-、場合により置換されていてもよいアラルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-、場合により置換されていてもよいアリール-、 R_8O -、及び、 $R_{14}-NH$ -から選択され、その際、 R_8 は、場合により置換されていてもよいアルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいアラルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-、及び、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキル-から選択され；及び、 R_{14} は、水素、場合により置換されていてもよいアルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいアラルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-、又は、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキル-である。

【0172】

より特定のな実施形態において、 R_7 が、 R_{14} NH-又は R_8 O-ではない場合、 R_7 は、場合により置換されていてもよいアルキル-；アリール-（例えば、フェニル-、ビフェニル-及びナフチル-）；置換されているアリール-（例えば、1つ以上のシアノ、ハロ、低級アルキル-、低級アルコキシ、ヒドロキシ-低級アルキル-、ニトロ、カルボキシ、メチレンジオキシ、トリフルオロメトキシ又はトリフルオロメチル-で置換されているフェニル）；ベンジル-；及び、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-から選択される。

【0173】

最も特定のな実施形態において、 R_7 が、 R_{14} NH-又は R_8 O-ではない場合、 R_7 は、エチル-、プロピル-、クロロプロピル-、ブトキシ、ヘプチル-、ブチル-、オクチル-、トリデカニル-、（エトキシカルボニル）エチル-、ジメチルアミノエチル-、ジメチルアミノメチル-、フェニル-、ナフチル-、ハロフェニル-、ポリハロフェニル-、シアノフェニル-、ヒドロキシメチルフェニル-、ハロ（トリフルオロメチル）フェニル-、クロロフェノキシメチル-、メトキシフェニル-、カルボキシフェニル-、エチルフェニル-、トリル-、ヒドロキシメチルフェニル-、エチルフェニル-、ビフェニル-、メチレンジオキシフェニル-、メチルスルホニルフェニル-、メトキシクロロフェニル-、クロロナフチル-、アセチルフェニル-、メチルハロフェニル-、トリフルオロメチルフェニル-、トリフルオロメトキシフェニル-、ブチルフェニル-、ペンチルフェニル-、メチルニトロフェニル-、フェノキシメチル-、ジメトキシフェニル-、フェニルビニル-、ニトロクロロフェニル-、ニトロフェニル-、ジニトロフェニル-、ビス（トリフルオロメチル）フェニル-、ベンジルオキシメチル-、ベンジル-、フラニル-、ベンゾフラニル-、ピリジニル-、ピリジル-、インドリル-、メチルピリジニル-、メチルピリジル-、（3-カルバモイル）ピリジニル-[ニコチンアミド]、3-カルバモイル-6-メチルピリジニル-、キノリニル-、ピコリニル-、ピラゾリル-、ピラジニル-、メチルピラジニル-、モルホリノメチル-、メチルスルファニルメチル-、メトキシメチル-、イミダゾリル-、イソオキサゾリル-、メチル-イソオキサゾリル-、ベンゾチアジアゾリル-、メチレンジオキシフェニル-、チエニル-、メチルチエニル-、メチル-ニコチンアミジル-、メチル-ピラジニル、ベンゾジオキソリル、及び、メチル-チオフェニル-から選択される。

【0174】

さらに適切には、 R_7 は、トリル-、ハロフェニル-、ハロメチルフェニル-、ヒドロキシメチルフェニル-、メチレンジオキシフェニル-、ホルミルフェニル、又は、シアノフェニル-である。

【0175】

別の特定のな実施形態において、 R_7 が R_{14} NH-である場合、 R_{14} は、低級アルキル-；シクロヘキシル-；フェニル-；及び、ハロ、低級アルキル-、低級アルコキシ又は低級アルキルスルファニル-で置換されているフェニルから選択される。

【0176】

別の特定のな実施形態において、 R_7 が R_{14} NH-である場合、 R_{14} は、イソプロピル-、ブチル-、シクロヘキシル-、フェニル-、プロモフェニル-、ジクロロフェニル-、メトキシフェニル-、エチルフェニル-、トリル-、トリフルオロメチルフェニル、又は、メチルチオフェニル-である。

【0177】

特定のな実施形態において、 R_7 が R_8 O-である場合、 R_8 は、低級アルキル-；シクロヘキシル-；フェニル-；及び、ハロ、低級アルキル-、低級アルコキシ又は低級アルキルスルファニル-で置換されているフェニルから選択される。

【0178】

最も特定のな実施形態において、 R_7 が R_8 O-である場合、 R_8 は、イソプロピル-、ブチル-、シクロヘキシル-、フェニル-、プロモフェニル-、ジクロロフェニル-、メトキシフェニル-、エチルフェニル-、トリル-、トリフルオロメチルフェニル、又は、メチルチオフェニル-である。

【0179】

R_{7a}

一実施形態において、R_{7a}は、場合により置換されていてもよいアルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいアラルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキル-、及び、R₁₄-NH-から選択される。より特定的には、R_{7a}は、C₁~C₁₃-アルキル-；フェニル-；ナフチル-；シアノ、ハロ、低級アルキル-、低級-アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ又はトリフルオロメチル-で置換されているフェニル；ビフェニル；及び、ヘテロアリール-から選択される。さらに適切には、R_{7a}は、ハロ、低級アルキル-、低級アルコキシ、シアノ、ニトロ、メチレンジオキシ又はトリフルオロメチル-で置換されているフェニル；及び、ナフチル-から選択される。

10

【0180】

特定のサブジーナス

式Iの化合物の特定のサブジーナスにおいては、

Xは、存在せず；

Yは、存在せず；

R₁は、場合により置換されていてもよいアリール-C₁~C₄-アルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-C₁~C₄-アルキル-、又は、ナフタレニルメチルであり；

R₂は、場合により置換されていてもよいC₁~C₄-アルキル-であり；

R₂'は、水素であり；

20

R₄は、メチル、又は、フェニルであり；

R₅は、水素、又は、メチルであり；

及び、

R₃は、水素、場合により置換されていてもよいアルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいアラルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキル-、-C(0)-R₇、及び、-S(0)₂-R_{7a}から選択され；かつ、R₆は、水素、場合により置換されていてもよいアルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいアラルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキル-、及び、場合により置換されていてもよいヘテロシクリル-から選択されるか；

30

又は、

R₃は、R₆及びそれらが結合している窒素と一緒に、場合により置換されていてもよい5~12員の窒素含有ヘテロ環(ここで、この窒素含有ヘテロ環は、場合により、該ヘテロ環内に、N、O及びSから選択される1又は2個のさらなるヘテロ原子を含んでいてもよい)を形成している。

【0181】

式Iの化合物の特定のサブジーナスにおいて、

X、Y、R₁、R₂、R₂'、R₄及びR₅は、上記で定義されているとおりであり；

R₃とR₆は、それらが結合している窒素と一緒に、場合により置換されていてもよいイミダゾール環を形成している。

40

【0182】

式Iの化合物の特定のサブジーナスにおいて、

X、Y、R₁、R₂、R₂'、R₄及びR₅は、上記で定義されているとおりであり；

R₃とR₆は、それらが結合している窒素と一緒に、場合により置換されていてもよいイミダゾリン環を形成している。

【0183】

式Iの化合物の特定のサブジーナスにおいて、

X、Y、R₁、R₂、R₂'、R₄及びR₅は、上記で定義されているとおりであり；

R₃は、-C(0)R₇であり；

R₆は、水素、場合により置換されていてもよいアルキル-、場合により置換されていて

50

もよいアリール-、場合により置換されていてもよいアラルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキル-、及び、場合により置換されていてもよいヘテロシクリル-から選択され；

及び、

R_7 は、水素、場合により置換されていてもよいアルキル-、場合により置換されていてもよいアラルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-、場合により置換されていてもよいアリール-、 R_8O -、及び、 $R_{14}-NH$ -から選択され、その際、 R_8 は、場合により置換されていてもよいアルキル、及び、場合により置換されていてもよいアリールから選択され、 R_{14} は、水素、場合により置換されていてもよいアルキル、及び、場合により置換されていてもよいアリールから選択される。

10

【0184】

より特定のには、

X 、 Y 、 R_1 、 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_4 及び R_5 は、上記で定義されているとおりであり；

R_6 は、 R_{12} -アルキレン-であって、 R_{12} は、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、ヒドロキシル-、及び、 N -ヘテロシクリル-から選択され(特に、 R_6 は、場合により置換されていてもよい低級アルキル-、場合により置換されていてもよいシクロヘキシル-；ヒドロキシ、低級アルコキシ又は低級アルキル-で置換されているフェニル；ベンジル-；ヘテロアリールメチル-；ヘテロアリールエチル-；及び、ヘテロアリールプロピル-から選択され)；

20

及び、

R_7 は、水素、場合により置換されていてもよいアルキル-、場合により置換されていてもよいアラルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-、場合により置換されていてもよいアリール-、 R_8O -、及び、 $R_{14}-NH$ -から選択され、その際、 R_8 は、場合により置換されていてもよいアルキル、及び、場合により置換されていてもよいアリールから選択され、 R_{14} は、水素、場合により置換されていてもよいアルキル、及び、場合により置換されていてもよいアリールから選択される。

【0185】

式Iの化合物の特定のサブジーナスにおいて、

30

X 、 Y 、 R_1 、 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_4 及び R_5 は、上記で定義されているとおりであり；

R_6 は、水素、場合により置換されていてもよいアルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいアラルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキル-、及び、場合により置換されていてもよいヘテロシクリル-から選択され；

及び、

R_7 は、場合により置換されていてもよいアルキル-；アリール-；置換されているアリール-；ベンジル-；及び、場合により置換されていてもよいヘテロアリール-から選択される。

【0186】

40

式Iの化合物の特定のサブジーナスにおいて、

X 、 Y 、 R_1 、 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 は、上記で定義されているとおりであり；

及び、

R_7 は、トリル-、ハロフェニル-、ハロメチルフェニル-、ヒドロキシメチルフェニル-、メチレンジオキシフェニル-、ホルミルフェニル、又は、シアノフェニル-である。

【0187】

式I[式中、 R_3 は、 $-NR_6(SO_2R_{7a})$ である]で表される化合物の特定のサブジーナスにおいて、

X 、 Y 、 R_1 、 R_2 、 R_2' 、 R_4 及び R_5 は、上記で定義されているとおりであり；

R_3 は、 $-S(O)_2R_{7a}$ であり；

50

R₆は、水素、場合により置換されていてもよいアルキル-、場合により置換されていてもよいアリール-、場合により置換されていてもよいアラルキル-、場合により置換されていてもよいヘテロアラルキル-、及び、場合により置換されていてもよいヘテロシクリル-から選択され；

及び、

R_{7a}は、ハロ、低級アルキル-、低級アルコキシ、シアノ、ニトロ、メチレンジオキシ又はトリフルオロメチル-で置換されているフェニル；及び、ナフチル-から選択される。

【0188】

特定の化合物としては、以下のものを挙げることができる：

N-(3-アミノ-プロピル)-N-[1-(3-ベンジル-6-メチル-4-オキソ-4H-ピラン-2-イル)-2-メチル-プロピル]-4-メチル-ベンズアミド。

10

【0189】

有用性、試験、及び投与

一般的有用性

調製後、本発明の化合物は、有糸分裂の改変を必要とするさまざまな用途に使用することができる。当業者であればわかるであろうが、有糸分裂はさまざまな方法で改変しうる；すなわち、有糸分裂経路の成分の活性を増大させたり又は低下させたりすることにより、有糸分裂に影響を及ぼすことができる。別の言い方をすれば、特定の成分を阻害したり又は活性化させたりして平衡を攪乱することにより、有糸分裂に影響を及ぼしうる(たとえば、破壊しうる)。同じような手法は、減数分裂の改変にも使用しうる。

20

【0190】

特定の実施形態では、本発明の化合物を用いて有糸分裂紡錘体の形成を阻害することにより、有糸分裂状態で長期細胞周期停止を引き起こす。これに関連して、「阻害」とは、有糸分裂紡錘体形成の低減もしくは妨害又は有糸分裂紡錘体機能不全の誘発を意味する。

「有糸分裂紡錘体形成」とは、本明細書中では、有糸分裂キネシンにより双極構造体の形に微小管を組織化することを意味する。「有糸分裂紡錘体機能不全」とは、本明細書中では、有糸分裂停止及び単極紡錘体形成を意味する。

【0191】

本発明の化合物は、有糸分裂キネシンKSPへの結合及び/又はその活性の阻害を行うのに有益である。一実施形態では、KSPはヒトKSPであるが、他の生物に由来するKSPキネシンへの結合及び/又はその活性の阻害を行うべく、化合物を使用しうる。これに関連して、「阻害」とは、紡錘体極分離の増大もしくは低減、有糸分裂紡錘体極の形成異常(すなわち、開張)の誘発、又はそれ以外に有糸分裂紡錘体の形態学的攪乱の誘発を意味する。これらの目的で、KSPの定義には、KSPの変異体及び/又は断片もまた、包含される。米国特許第6,437,115号(その全体が参照により本明細書に組み入れられるものとする)を参照されたい。本発明の化合物はKSPに対する特異性を有することが判明した。しかしながら、本発明には、他の有糸分裂キネシンに結合させたり又はそれをモジュレートしたりすべく化合物を使用することが包含される。

30

【0192】

本発明の化合物は、細胞増殖疾患を治療するために使用される。本明細書に提供されている化合物、組成物、及び方法により治療することのできる疾患状態としては、癌(以下でさらに論述する)、自己免疫疾患、真菌性障害、関節炎、移植片拒絶、炎症性腸疾患、医療処置(たとえば、手術、血管形成術など)の後で誘導された細胞増殖が挙げられるが、これらに限定されるものではない。治療には、細胞増殖を阻害することが包含される。いくつの場合には、細胞は異常な状態にないかもしれないが、依然として治療が必要であることがわかる。したがって、一実施形態では、本発明は、これらの障害又は状態のうちの任意の1つに罹患しているか又は今にも罹患しそうな細胞又は個体に適用することが包含される。

40

【0193】

本明細書に提供されている化合物、組成物、及び方法は、皮膚癌、乳癌、脳癌、頸部癌

50

、精巣癌などのような充実性腫瘍を含めて癌の治療に特に有用であると考えられる。より特定のには、本発明の化合物、組成物、及び方法により治療しうる癌としては、次の癌が挙げられるが、これらに限定されるものではない：心臓：肉腫(血管肉腫、繊維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫)、粘液腫、横紋筋腫、繊維腫、脂肪腫、及び奇形腫；肺：気管支原性癌(扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌)、肺泡(細気管支)癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨腫性過誤腫、中皮腫；胃腸：食道(扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫)、胃(癌腫、リンパ腫、平滑筋肉腫)、膵臓(膵管腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ビポーマ)、小腸(腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経繊維腫、繊維腫)、大腸(腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫)；尿生殖路：腎臓(腺癌、ウィルムス腫瘍(腎芽細胞腫)、リンパ腫、白血病)、膀胱及び尿道(扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌)、前立腺(腺癌、肉腫)、精巣(精上皮腫、奇形腫、胎生期癌、奇形癌、絨毛癌、肉腫、間質細胞癌、繊維腫、繊維腺腫、類腺腫瘍、脂肪腫)；肝臓：肝癌(肝細胞癌)、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫；骨：骨原性肉腫(骨肉腫)、繊維肉腫、悪性繊維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫(細網細胞肉腫)、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫脊索腫、骨軟骨腫(骨軟骨性外骨症)、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液繊維腫、類骨骨腫及び巨細胞腫；神経系：頭蓋骨(骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎)、髄膜(髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症)、脳(星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫(松果体腫)、多形膠芽腫、乏突起膠腫、神経鞘腫、網膜芽腫、先天性腫瘍)、脊髄神経繊維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫)；婦人科系：子宮(子宮内膜癌)、頸部(頸部癌、前腫瘍性子宮頸部形成異常)、卵巣(卵巣癌(漿液性嚢胞腺癌、ムチン性嚢胞腺癌、未分類癌腫)、顆粒膜-卵胞膜細胞腫瘍、セルトリ・ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫)、外陰(扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、繊維肉腫、黒色腫)、陰(明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫(胎児性横紋筋肉腫)、ファロピウス管(癌腫)；血液学系：血液(骨髄性白血病(急性及び慢性)、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群)、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫(悪性リンパ腫)；皮膚：悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、奇胎、異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚繊維腫、ケロイド、乾癬；ならびに副腎：神経芽細胞腫。したがって、本明細書に提供される「癌細胞」という用語には、以上で特定した症状のうちのいずれか1つに罹患した細胞が包含される。

10

20

30

【0194】

試験

KSPモジュレーション活性のアッセイでは、一般的には、KSP又は本発明に係る化合物のいずれか一方は、独立したサンプル受容領域を有する不溶性担体(たとえば、マイクロタイタープレート、アレイなど)に拡散不能に結合される。不溶性担体は、サンプルを結合させることのできる任意の組成物で作製可能であり、可溶性物質から容易に分離され、しかもそれ以外にスクリーニング方法全体に適合する。そのような担体の表面は、中実性であっても多孔性であってもよく、任意の便利な形状をとりうる。好適な不溶性担体の例としては、マイクロタイタープレート、アレイ、メンブレン、及びビーズが挙げられる。これらは、典型的には、ガラス、プラスチック(たとえば、ポリスチレン)、多糖、ナイロン又はニトロセルロース、テフロン(登録商標)TMなどで作製される。マイクロタイタープレート及びアレイは、少量の試薬及びサンプルを用いて多数のアッセイを同時に行うことができるので、特に便利である。特定のサンプル結合方式が本発明の試薬及び方法全体に適合し、サンプルの活性を保持し、かつ非拡散性であるかぎり、その特定の方式が決定的要因になることはない。特定の結合方法には、抗体(この抗体は、タンパク質を担体に結合させたとき、リガンド結合部位と活性化シーケンスのいずれをも立体的にブロックすることはない)の使用、「粘着性」又はイオン性の担体への直接的結合、化学架橋、表面上でのタンパク質又は作用剤の合成などが含まれる。サンプルを結合させた後、過剰の未結合物質を洗浄により除去する。次に、ウシ血清アルブミン(BSA)、カゼイン、又は他の無害のタンパク質もしくは他の部分と共にインキュベートすることにより、サンプル受

40

50

容領域をブロックすることが可能である。

【0195】

本発明の化合物は、有糸分裂キネシン(特に、KSP)の活性を阻害すべく単独で使うことが可能である。一実施形態では、本発明の化合物をKSPと組み合わせて、KSPの活性をアッセイする。キネシン(たとえば、KSP)の活性については、当技術分野で公知であり、1つ以上のキネシン活性が包含される。キネシン活性としては、ATP加水分解への影響力；微小管結合；滑走及び重合/解重合(微小管動力学への影響)；紡錘体の他のタンパク質への結合；細胞周期制御に関与するタンパク質への結合；キナーゼ又はプロテアーゼのような他の酵素に対する基質としての作用；及び紡錘体極分離のような特定のキネシン細胞活性が挙げられる。

10

【0196】

運動性アッセイを行う方法については、当業者に周知である。(たとえば、次の文献を参照されたい：Hall, et al. (1996), Biophys. J., 71: 3467-3476, Turner et al., 1996, Anal Biochem. 242 (1):20-5; Gittes et al., 1996, Biophys. J. 70(1): 418-29; Shirakawa et al., 1995, J. Exp. Biol. 198: 1809-15; Winkelmann et al., 1995, Biophys. J. 68: 2444-53; Winkelmann et al., 1995, Biophys. J. 68: 72S.)

ATPアーゼ加水分解活性を測定するための当技術分野で公知の方法を使用することもできる。好適には、溶液系アッセイを利用する。米国特許第6,410,254号(その全体が参照により本明細書に組み入れられるものとする)には、そのようなアッセイが記載されている。他の選択肢としては、従来する方法を使用する。たとえば、キネシンからの P_i 放出を定量化することができる。一実施形態では、0.3M PCA(過塩素酸)及びマラカイトグリーン試薬(8.27mMモリブデン酸ナトリウムII、0.33mMマラカイトグリーンシュウ酸塩、及び0.8mM Triton X-100)をATPアーゼ加水分解活性アッセイに利用する。アッセイを行うために、10Lの反応混合物を90Lの低温の0.3M PCAでクエンチングする。データをmM単位の無機リン酸放出量に変換できるように、リン酸標準を使用する。反応系及び標準系がすべてPCAでクエンチングされた時点で、マイクロタイタープレートなどの該当するウェル中に100Lのマラカイトグリーン試薬を添加する。10~15分間かけて混合物を発色させ、650nmにおけるプレートの吸光度を読み取る。リン酸標準を使用した場合、吸光度の読み取り値をmM単位の P_i 値に変換して、時間に対してプロットすることができる。このほかに、当技術分野で公知のATPアーゼアッセイとしては、ルシフェラーゼアッセイが挙げられる。

20

30

【0197】

また、キネシンモータードメインのATPアーゼ活性を用いて作用剤の影響をモニターすることができる。これについては、当業者に周知である。一実施形態では、微小管の不存在下でキネシンのATPアーゼアッセイを行う。他の実施形態では、微小管の存在下でATPアーゼアッセイを行う。さまざまなタイプの作用剤を上記のアッセイで検出することができる。一実施形態では、作用剤の影響は、微小管やATPの濃度に依存しない。他の実施形態では、キネシンATPアーゼに及ぼす作用剤の影響は、ATPの濃度、微小管の濃度、又はその両方を増大させることによりを減少しうる。さらに他の実施形態では、作用剤の影響は、ATP、微小管、又はその両方の濃度を増大させることにより増大する。

【0198】

次に、in vitroでKSPの生化学的活性を阻害する化合物をin vivoでスクリーニングすることが可能である。in vivoスクリーニング方法としては、細胞周期分布、細胞生存能力、又は有糸分裂紡錘体の存在、形態学、活性、分布、もしくは数のアッセイが挙げられる。フローサイトメトリーなどにより細胞集団の細胞周期分布をモニターする方法については、細胞生存能力の測定方法の場合と同じように、当業者に周知である。たとえば、米国特許第6,437,115号(その全体が参照により本明細書に組み入れられるものとする)を参照されたい。紡錘体の形成及び形成異常をモニターするための顕微鏡法については、当業者に周知である(たとえば、Whitehead and Rattner (1998), J. Cell Sci. 111:2551-61; Galgio et al, (1996) J. Cell Biol., 135:399-414(それぞれその全体が参照により本明細書に組み入れられるものとする)を参照されたい)。

40

50

【0199】

本発明の化合物は、KSPキネシンを阻害する。阻害の尺度の1つは、KSPの活性が対照に対して50パーセント低下する化合物の濃度として定義される IC_{50} である。好ましい化合物は、約1mM未満の IC_{50} を有し、好ましい実施形態では約100 μ M未満の IC_{50} を有し、より好ましい実施形態では約10 μ M未満の IC_{50} を有し、とりわけ好ましい実施形態では約1 μ M未満の IC_{50} を有し、特に好ましい実施形態では約100nM未満の IC_{50} を有し、最も好ましい実施形態では約10nM未満の IC_{50} を有する。 IC_{50} の測定は、本明細書に記載されているようなATPアーゼアッセイを用いて行われる。

【0200】

阻害を表す他の尺度は、 K_i である。1 μ M未満の IC_{50} を有する化合物の場合、 K_i 又は K_d は、本明細書に記載の化合物とKSPとの相互作用の解離速度定数として定義される。好ましい化合物は、約100 μ M未満の K_i を有し、好ましい実施形態では約10 μ M未満の K_i を有し、とりわけ好ましい実施形態では約1 μ M未満の K_i を有し、特に好ましい実施形態では約100nM未満の K_i を有し、最も好ましい実施形態では約10nM未満の K_i を有する。

【0201】

化合物の K_i は、3つの仮定及びミカエリス・メンテンの式に基づいて IC_{50} から決定される。第1に、酵素に1個の化合物分子だけが結合し、協同性は存在しない。第2に、活性酵素及び試験化合物の濃度は既知である(すなわち、調製物中に有意量の不純物や不活性形は存在しない)。第3に、酵素-阻害剤複合体の酵素的比率は、ゼロである。比率(すなわち、化合物濃度)のデータは、次式：

【数1】

$$V = V_{\max} E_0 \left[1 - \frac{(E_0 + I_0 + K_d) - \sqrt{(E_0 + I_0 + K_d)^2 - 4 E_0 I_0}}{2 E_0} \right]$$

【0202】

にあてはめられる。上記式中、 V は観察された比率であり、 $V_{\max}$ は遊離酵素の比率であり、 I_0 は阻害剤濃度であり、 E_0 は酵素濃度であり、そして K_d は酵素-阻害剤複合体の解離定数である。

【0203】

阻害を表す他の尺度は、細胞増殖率を50パーセント減少させる化合物の濃度として定義される GI_{50} である。好ましい化合物は、約1mM未満の GI_{50} を有し；約20 μ M未満の GI_{50} を有する化合物は、より好ましく；約10 μ M未満の GI_{50} を有する化合物は、さらに好ましく；約1 μ M未満の GI_{50} を有する化合物は、さらに好ましく；約100nM未満の GI_{50} を有する化合物は、さらに好ましく；約10nM未満の GI_{50} を有する化合物は、さらにもっと好ましい。 GI_{50} の測定は、本明細書に記載されているような細胞増殖アッセイを用いて行われる。この類の化合物は細胞増殖を阻害することが判明した。

【0204】

小分子阻害剤のin vitro効力は、たとえば、ヒト卵巣癌細胞(SKOV3)を9点希釈系列の化合物に72時間暴露した後の生存能力をアッセイすることにより決定される。細胞生存能力は、市販の試薬MTS/PMSの生物還元により形成される生成物であるホルマザン(formazon)の吸光度を測定することにより決定される。用量-応答曲線上の各点は、バックグラウンド吸収(完全な細胞死滅)を差し引いて72時間における未処理対照細胞を基準にしたパーセントとして計算される。

【0205】

診療所で癌の治療にうまく適用された抗増殖性化合物(癌化学療法剤)は、大きく変化する GI_{50} を有する。たとえば、A549細胞において、パクリタキセルの GI_{50} は4nMであり、ド

キソルピシンでは63nMであり、5-フルオロウラシルでは1 μ Mであり、ヒドロキシウレアでは500 μ Mである(National Cancer Institute, Developmental Therapeutic Program, <http://dtp.nci.nih.gov/>により提供されたデータ)。したがって、阻害を示す濃度のいかにかわらず、細胞増殖を阻害する化合物は、臨床的有用性を有する可能性がある。

【0206】

KSPキネシンに結合する化合物をスクリーニングする方法で本発明の化合物を利用するために、KSPを担体に結合させ、本発明の化合物をアッセイ系に添加する。他の選択肢として、本発明の化合物を担体に結合させ、KSPを添加する。新規な結合剤が探索される可能性のある化合物類としては、特異的抗体、化学ライブラリーのスクリーン中に同定される非天然結合剤、ペプチド類似体などが挙げられる。特に興味深いのは、ヒト細胞に対して低毒性を有する候補作用剤のスクリーニングアッセイである。この目的のために多種多様なアッセイを使用することが可能であり、たとえば、標識化in vitroタンパク質-タンパク質結合アッセイ、電気泳動移動度シフトアッセイ、タンパク質結合のイムノアッセイ、機能アッセイ(リン酸化アッセイなど)などが挙げられる。

10

【0207】

KSPへの本発明の化合物の結合の測定は、いくつかの方法で行うことが可能である。一実施形態では、たとえば蛍光性部分又は放射性部分を用いて化合物を標識化し、結合を直接測定する。たとえば、KSPの全部又は一部分を固体担体に結合させ、標識化試験化合物(たとえば、少なくとも1個の原子が検出可能なアイソトープで置き換えられた本発明の化合物)を添加し、過剰の試薬を洗浄除去し、そして固体担体上に存在する標識の量を測定

20

【0208】

「標識化」とは、本明細書中では、検出可能なシグナルを提供する標識(たとえば、ラジオアイソトープ、蛍光性タグ、酵素、抗体、磁性粒子のような粒子、化学発光性タグ、又は特異的結合性分子など)により、直接的又は間接的のいずれかで化合物を標識化することを意味する。特異的結合性分子としては、ビオチンとストレプトアビジン、ジゴキシンとアンチジゴキシンなどのようなペアが挙げられる。特異的結合性メンバーの場合、以上に概説したように、既知の手順に従って、通常、検出を可能にする分子で相補的メンバーが標識化されるであろう。標識により、検出可能なシグナルを直接的又は間接的に提供することができる。

30

【0209】

いくつかの実施形態では、成分のうちの1つだけを標識化する。たとえば、 ^{125}I を用いて、又は発蛍光団により、キネシンタンパク質のチロシン位置を標識化しうる。他の選択肢として、異なる標識により；たとえば、タンパク質に対して ^{125}I を使用し、抗有糸分裂剤に対して発蛍光団を使用して、2つ以上の成分を標識化しうる。

【0210】

本発明の化合物はまた、さらなる薬剤候補をスクリーニングするためのコンペティターとして使用することも可能である。「候補作用剤」もしくは「薬剤候補」又は本明細書中で使用される文法的に等価な表現は、生物活性の試験などの対象になる任意の分子、たとえば、タンパク質、オリゴペプチド、小有機分子、多糖、ポリヌクレオチドなどを表す。それらは、細胞増殖の表現型又は細胞増殖配列(核酸配列とタンパク質配列の両方が包含される)の発現を直接的又は間接的に改変することができると思われるものである。他の場合には、細胞増殖タンパク質の結合及び/又は活性の改変をスクリーニングする。タンパク質の結合又は活性をスクリーニングする場合、特定の実施形態では、その特定のタンパク質に結合することがすでに知られている分子、たとえば、微小管のようなポリマー構造体及びATPのようなエネルギー源は、除外される。ここで、アッセイの特定の実施形態では、内因性天然状態の細胞増殖タンパク質に結合しない候補作用剤が含まれる。本明細書中では、それを「外因性」作用剤と称する。他の実施形態では、外因性作用剤は、KSPに対する抗体をさらに除外したものである。

40

【0211】

50

候補作用剤には、多くの化学物質類が包含されうるが、典型的には、それらは、100ダルトンより大きくかつ約2,500ダルトン未満の分子量を有する有機化合物、好ましくは小有機化合物である。候補作用剤は、タンパク質との構造的相互作用(特に、水素結合及び親油性結合)に必要な官能基を有しており、典型的には、少なくともアミン、カルボニル-、ヒドロキシル-、エーテル、又はカルボキシル基を含み、好ましくは、少なくとも2つの官能性化学基を含む。候補作用剤は、多くの場合、1つ以上の上記の官能基で置換された環状炭素構造体もしくはヘテロサイクリック構造体及び/又は芳香族構造体もしくはポリ芳香族構造体を含む。候補作用剤はまた、生体分子、たとえば、ペプチド、サッカリド、脂肪酸、ステロイド、プリン、ピリミジン、それらの誘導体、構造類似体、又は組合せの中にも見いだされる。

10

【0212】

候補作用剤は、合成又は天然の化合物のライブラリーを含めて多種多様な供給源から得られる。たとえば、多種多様な有機化合物及び生体分子のランダム合成及び指令合成を行うために、ランダム化オリゴヌクレオチドの発現をはじめとする多くの手段が利用可能である。他の選択肢として、細菌性、真菌性、植物性、及び動物性の抽出物の形態の天然化合物のライブラリーが、利用可能であるか又は容易に作製される。このほか、天然の又は合成的に生成されたライブラリー及び化合物は、従来の化学的、物理的、及び生化学的な手段を介して容易に改変される。既知の薬理剤を指令化学修飾又はランダム化学修飾(たとえば、アシル化、アルキル化、エステル化、及び/又はアミド化)に付して、構造類似体を生成させることも可能である。

20

【0213】

競合スクリーニングアッセイは、次のように行うことが可能である。まず、第1のサンプル中でKSPと薬剤候補とを組み合わせる。第2のサンプルには、本発明の化合物と、KSPと、薬剤候補と、を組み合わせる。これは、微小管の存在下又は不存在下のいずれかで行うことが可能である。両方のサンプルについて薬剤候補の結合を測定し、2つのサンプル間で結合の変化又は差異があれば、KSPに結合することのできる及びその活性を阻害する可能性のある薬剤候補の存在が示唆される。すなわち、薬剤候補の結合が第1のサンプルと第2のサンプルとで異なる場合、薬剤候補は、KSPに結合可能である。特定の実施形態では、KSPへの候補作用剤の結合は、競合結合アッセイを用いて測定される。この実施形態では、コンペティターは、抗体、ペプチド、結合性パートナー、リガンドなどのようにKSPに結合することが知られている結合性部分である。特定の状況下では、候補作用剤と結合性部分との間で結合の競合が起こり、結合性部分が候補作用剤と置き換わる可能性がある。

30

【0214】

一実施形態では、候補作用剤を標識化する。結合が存在するのであれば、結合を生じさせるのに十分な時間で、最初に、候補作用剤もしくはコンペティターのいずれか一方又は両方をKSPに添加する。インキュベーションは、最適の活性が容易に得られる任意の温度(典型的には、4~40℃)で行いうる。

【0215】

インキュベーション時間は、最適な活性が得られるように選択されるが、迅速ハイスループットスクリーニングが容易に行えるように最適化することも可能である。典型的には、0.1~1時間で十分であろう。過剰の試薬は、一般的には、除去されるか又は洗い流される。次に、第2の成分を添加し、標識化成分の存在又は不存在に応じて、結合の有無を示す。

40

【0216】

他の実施形態では、コンペティターを最初に添加し、続いて、候補作用剤を添加する。コンペティターの置き換えが起これば、候補作用剤がKSPに結合していること、すなわち、KSPに結合してその活性を阻害できる可能性があることが示唆される。この実施形態では、いずれかの成分を標識化しうる。したがって、たとえば、コンペティターを標識化した場合、洗浄溶液中に標識が存在するのであれば、作用剤による置き換えが示唆される。他の選択肢として、候補作用剤を標識化した場合、担体中に標識が存在するのであれば、

50

置き換えが示唆される。

【0217】

他の実施形態では、候補作用剤を最初に添加し、インキュベーション及び洗浄を行い、次に、コンペティターを添加する。コンペティターによる結合の不存在により、候補作用剤がより高い親和性でKSPに結合されることを示唆しうる。したがって、候補作用剤を標識化した場合、担体上の標識の存在(コンペティター結合の欠如と結びつけられる)により、候補作用剤がKSPに結合可能であることを示唆しうる。

【0218】

阻害は、KSPの活性を阻害することのできる候補作用剤をスクリーニングすることにより試験される。この試験には、上述したようにKSPと候補作用剤とを組み合わせる工程と、KSPの生物活性の改変を測定する工程と、が含まれる。したがって、この実施形態では、候補作用剤は、KSPに結合し(これは必要でない可能性もあるが)、本明細書に定義されているその生物学的活性又は生化学的活性を改変するはずである。本方法には、以上に一般的に概説したように、細胞周期分布、細胞生存能力、又は有糸分裂紡錘体の存在、形態学、活性、分布、もしくは量の改変に関する細胞のin vitroスクリーニング方法及びin vivoスクリーニング方法の両方が包含される。他の選択肢として、示差的スクリーニングを用いて、天然のKSPには結合するが改変されたKSPには結合できない薬剤候補を同定することが可能である。

10

【0219】

正の対照及び負の対照をアッセイに使用することが可能である。好適には、統計的に有意な結果が得られるように、すべての対照及び試験サンプルを少なくとも三重反復試験方式で処理する。作用剤をタンパク質に結合させるのに十分な時間をかけて、すべてのサンプルのインキュベーションを行う。インキュベーション後、すべてのサンプルを洗浄して非特異的に結合された物質を除去し、結合された(一般的には、標識化された)作用剤の量を測定する。たとえば、放射性標識を利用した場合、シンチレーション計数管でサンプルの計数を行うことにより、結合された化合物の量を決定することが可能である。

20

【0220】

さまざまな他の試薬をスクリーニングアッセイに組み込むことが可能である。これらの試薬としては、最適のタンパク質-タンパク質結合が得られるように及び/又は非特異的なもしくはバックグラウンドの相互作用が低減されるように使用しうる塩、中性タンパク質(たとえば、アルブミン)、界面活性剤などのような試薬が挙げられる。また、プロテアーゼ阻害剤、ヌクレアーゼ阻害剤、抗微生物剤などのようにそれ以外にアッセイの効率を向上させる試薬を使用することも可能である。必要な結合を提供する成分の混合物は、任意の順序で添加可能である。

30

【0221】

投与

したがって、本発明の化合物は、細胞へ投与される。「投与」とは、本明細書中では、細胞培養物の細胞又は患者の細胞のいずれかの細胞に治療上有効な用量の本発明の化合物を投与することを意味する。「治療上有効な用量」とは、本明細書中では、投与の目的とする効果を生じる用量を意味する。正確な用量は、治療の目的に依存し、当業者であれば既知の方法を用いて確認可能であろう。当技術分野で公知のごとく、全身送達と局所送達との調整、年齢、体重、健康状態、性別、治療食、投与の時間、薬剤相互作用、及び症状の重症度が必要になる可能性があり、当業者であれば通常の実験で確認可能であろう。「細胞」とは、本明細書中では、有糸分裂又は減数分裂を改変させうる任意の細胞を意味する。

40

【0222】

本発明の目的では、「患者」には、ヒトと他の動物(特に、哺乳動物)の両方、さらには他の生物が包含される。したがって、本方法は、ヒト治療用途と獣医学的用途の両方に適用可能である。好ましい実施形態では、患者は哺乳動物であり、最も好ましい実施形態では、患者はヒトである。

50

【0223】

所望の薬理活性を有する本発明の化合物は、好ましくは、医薬賦形剤を含む製薬上許容される組成物として、本明細書に記載されているような患者に投与することが可能である。導入方式に応じて、以下で論じられているようなさまざまな方法で化合物を製剤化することが可能である。製剤中の治療上有効な化合物の濃度は、約0.1~100重量%の範囲で変化させる。

【0224】

作用剤は、単独で投与することも可能であるし、あるいは他の治療(すなわち、放射線)又は他の化学療法剤(たとえば、微小管形成に作用するように見えるタキサン類の作用剤、もしくはカンプトテシン類のトポイソメラーゼI阻害剤)との組合せで投与することも可能である。使用する場合、他の化学療法剤は、本発明の化合物の投与前、投与と同時、又は投与後に投与することが可能である。本発明の一態様において、本発明の化合物は、1種以上の他の化学療法剤と共投与される。「共投与」とは、同時投与を含めて実際に化合物がいつ投与されたかにかかわらず、本発明の化合物及び共投与された化合物が患者の血流中に見いだされるように、本発明の化合物を患者に投与することを意味する。

10

【0225】

本発明の化合物及び組成物の投与は、さまざまな方法で行うことができる。たとえば、経口的に、皮下に、静脈内に、鼻腔内に、経皮的に、腹腔内に、筋肉内に、肺内に、経膈的に、直腸内に、又は眼内に投与することができるが、これらに限定されるものではない。いくつかの場合には、たとえば、創傷及び炎症を治療する場合には、化合物又は組成物を溶液剤又はスプレー剤として直接適用することが可能である。

20

【0226】

医薬剤形は、式Iの化合物、又はその製薬上許容される塩、溶媒和物、もしくは塩の溶媒和物と、1種以上の医薬賦形剤と、を含有する。当技術分野で公知のごとく、医薬賦形剤は、さまざまな剤形(たとえば：錠剤、カプセル剤、及び液剤のような経口形態；経皮、経眼(opthalmic)、及び経耳形態のような局所形態；坐剤；注射剤；呼吸形態など)の薬剤又は医薬の送達を可能にしたり又は増強させたりする働きをする二次成分である。医薬賦形剤としては、不活発(inert)もしくは不活性な成分、共力剤、又は活性成分の薬効に実質的に寄与する化学物質が挙げられる。たとえば、医薬賦形剤は、流動特性、製品均一性、安定性、風味、もしくは外観を改良したり、取扱い及び用量投与を容易にしたり、使用上の便宜を図ったり、又は生物学的利用能を制御したりするように機能しうる。医薬賦形剤は一般に不活発(inert)又は不活性であるとして記述されるが、医薬賦形剤の特性とそれらを含む剤形との間に関連性があることが当技術分野で認識されている。

30

【0227】

担体又は希釈剤として使用するのに好適な医薬賦形剤は、当技術分野で周知であり、さまざまな製剤で使用可能である。たとえば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, A. R. Gennaro, Editor, Mack Publishing Company (1990); Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, A. R. Gennaro, Editor, Lippincott Williams & Wilkins (2000); Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd Edition, A. H. Kibbe, Editor, American Pharmaceutical Association, and Pharmaceutical Press (2000); and Handbook of Pharmaceutical Additives, compiled by Michael and Irene Ash, Gower (1995)を参照されたい。これらの文献はそれぞれ、実際上、参照により本明細書に組み入れられるものとする。

40

【0228】

錠剤のような経口固体剤形は、典型的には、1種以上の医薬賦形剤を含有するであろう。これらの賦形剤は、たとえば、満足すべき加工特性及び圧縮特性を付与したり又はさらなる望ましい物理的特性を錠剤に提供したりするのに役立つ。そのような医薬賦形剤は、希釈剤、結合剤、滑沢剤、滑沢剤、崩壊剤、着色、香味剤、甘味剤、ポリマー、ワックス、又は他の溶解遅延物質から選択されうる。

【0229】

50

静脈内投与に供される組成物は、一般的には、経静脈輸液(すなわち、循環系により容易に運ばれて同化されうる糖、アミノ酸、又は電解質のような単純化学物質の滅菌溶液)を含有するであろう。そのような液は、注射用水USPを用いて調製される。静脈内(IV)用途で一般に使用される液は、Remington, the Science and Practice of Pharmacy [full citation previously provided]に開示されており、次の物質を含有する：

アルコール(たとえば、デキストロース及び水(「D/W」)[たとえば、5%デキストロース]中、又は通常生理食塩溶液(「NSS」)中、デキストロース及び水[たとえば、5%デキストロース]中；たとえば、5%アルコール)；

Aminosyn、FreAmine、Travasolのような合成アミノ酸、たとえば、それぞれ、3.5又は7；8.5；3.5、5.5、又は8.5%；

10

塩化アンモニウム、たとえば、2.14%；

デキストラン40、NSS中、たとえば、10%、又はD5/W中、たとえば、10%；

デキストラン70、NSS中、たとえば、6%、又はD5/W中、たとえば、6%；

デキストロース(グルコース、D5/W)、たとえば、2.5～50%；

デキストロース及び塩化ナトリウム、たとえば、5～20%デキストロース及び0.22～0.9% NaCl；

乳酸加リンゲル液(ハートマン液)、たとえば、NaCl 0.6%、KCl 0.03%(CaCl₂ 0.02%)；

ラクテート0.3%；

マンニトール、たとえば、5%、場合により、デキストロース、たとえば、10%、又はNaCl 1、たとえば、15もしくは20%と併用；

20

電解質、デキストロース、フルクトース、転化糖、リンゲル液、たとえば、NaCl 0.86%、KCl 0.03%、CaCl₂ 0.033%を、種々の組合せで有する多電解質溶液；

重炭酸ナトリウム、たとえば、5%；

塩化ナトリウム、たとえば、0.45、0.9、3、又は5%；

乳酸ナトリウム、たとえば、1/6M；及び

注射用滅菌水。

そのような液のpHは、種々の値をとりうるが、典型的には、当技術分野で公知のごとく、3.5～8であろう。

【0230】

以下の実施例は、上記の発明の使用方法をより完全に説明するとともに本発明の種々の態様の実施目的に合った最良の形態を明示するうえで、役に立つ。当然のことながら、これらの実施例は、なんら本発明の真の範囲を限定する役割を果たすものではなく、例示を目的として提示されたものである。本明細書に引用されているすべての刊行物、たとえば、限定されるものではないが、特許及び特許出願は、あたかも個々の刊行物が具体的かつ個別的に表記されて完全に明記されたがごとく参照により本明細書に組み入れられているように、参照により本明細書に組み入れられるものとする。

30

【実施例】

【0231】

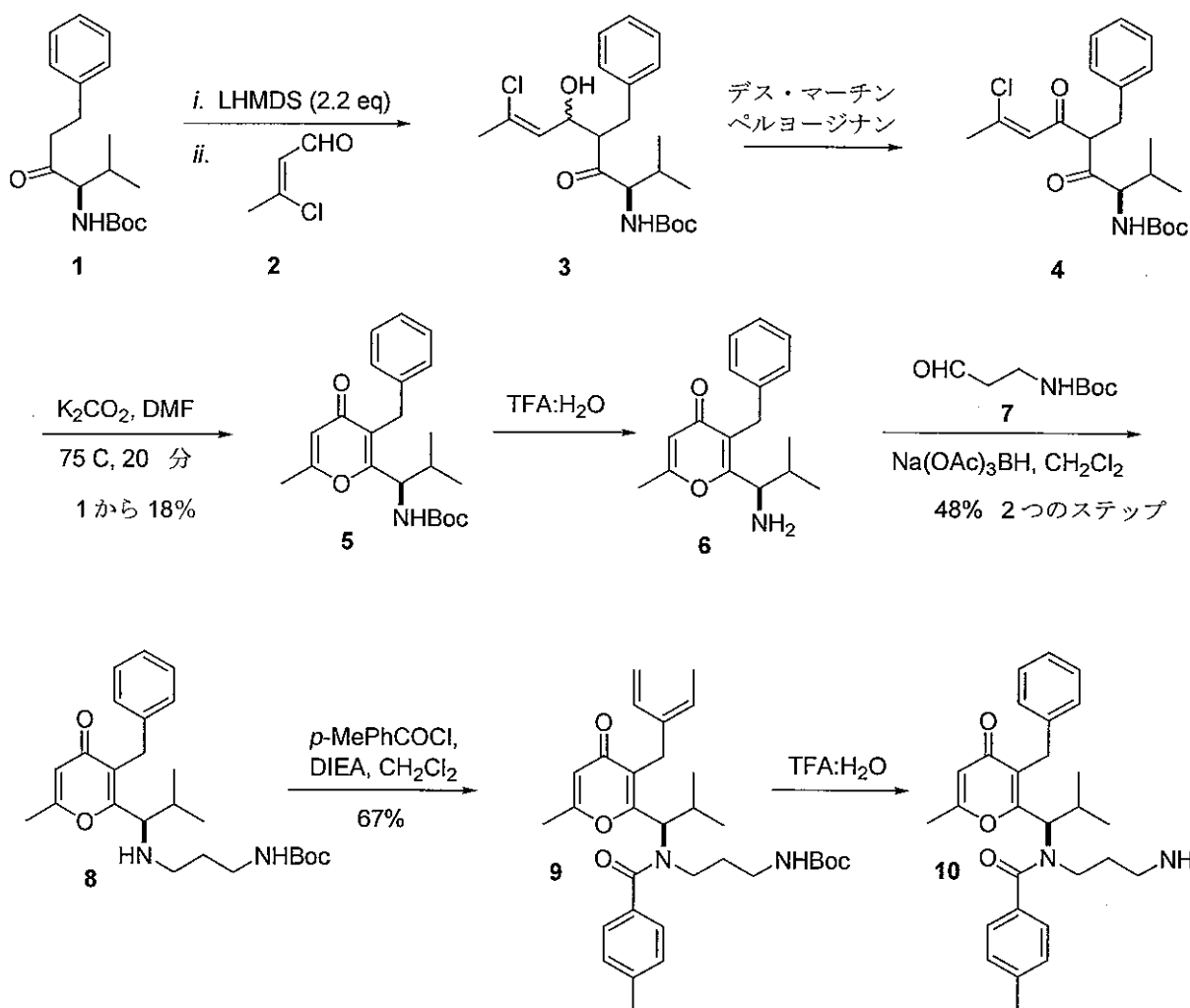
無水溶媒はすべて、SureSeal(登録商標)容器に入った状態でAldrich Chemical Companyから購入したものである。

40

【0232】

実施例 1

【化 2 5】



【0 2 3 3】

リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(LHMDS, THF中1.0M, 5.7mL, 2.2当量)を、ケトン 1 (0.79g, 2.6mmol)とTHF(10mL)の-78°Cの溶液に、シリンジを用いてゆっくりと添加した。反応溶液の温度を内部温度計で監視し、該温度が-48°Cを超えるのを防止するのに十分な速度で該塩基を添加した。塩基の添加が完了した後、得られた溶液を-78°Cに30分間維持した。アルデヒド 2 (Synth. Commun., 22(5), 767-72:1992)(350mg, 3.27mmol)とTHF(2mL)の溶液を、シリンジを用いて滴下して加えた。反応溶液を30分間攪拌し、飽和水性N H₄Cl(5mL)でクエンチした。層を分離させ、有機層をブライン(5mL)で洗浄し、脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。得られた残渣は、それ以上精製することなく使用した。

【0 2 3 4】

上記粗物質 3 (約2.59mmol)、デス・マーチンペルヨージナン(Dess, D.B.; Martin, J.C. J. Org. Chem. 1993, 48, 4156)(1.10g, 2.59mmol)及び CH_2Cl_2 (15mL)の溶液を23°Cに45分間維持した。この反応混合物を、EtOAc(50mL)及びNaHCO₃ (20mL)を添加することによりクエンチした。層を分離させ、有機層をブライン(10mL)で洗浄し、脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。得られた残渣は、それ以上精製することなく使用した。

【0 2 3 5】

上記粗ケトン 4 (約2.59mmol)、K₂CO₃ (800mg, 6.0mmol)及びDMF(5mL)の混合物を、75°Cに20分間維持した。反応混合物を、EtOAc(50mL)及びブライン(30mL)を添加することによりクエンチした。層を分離させ、有機層をブライン(2×30mL)で洗浄し、脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(1:1 ヘキサン

10

20

30

40

50

: EtOAc)により精製して、170mg(1から18%)の5を得た。LRMS(MH) m/z 372.2。

【0236】

ピラノン5(210mg, 0.56mmol)及びTFA:H₂O(97.5:2.5, 5mL)を23℃に1時間維持した。反応混合物を濃縮した。残渣をEtOAc(100mL)に溶解させ、1N NaOH(25mL)及びブライン(25mL)で洗浄した。有機層を脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮して、無色の油状物を得た。これは、それ以上精製することなく使用した。

【0237】

粗ピラノン6(約0.56mmol)、アルデヒド7(117mg, 0.68mmol)、NaCN(OAc)₃BH(240mg, 1.13mmol)及びCH₂Cl₂(2mL)を23℃に18時間維持した。反応混合物をEtOAc(20mL)で希釈し、1N NaOH(5mL)及びブライン(5mL)で洗浄した。有機層を脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(100% EtOAc)で精製して、179mg(74%)の8を粘性の油状物として得た。

【0238】

ピラノン8(179mg, 0.42mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(DIEA, 0.3mL)及びCH₂Cl₂(2mL)の溶液に、23℃で、塩化p-トルオイル(0.066mL, 0.50mmol)を添加した。6時間経過した後、反応混合物をEtOAc(20mL)で希釈し、飽和水性NaHCO₃(2×5mL)及びブライン(5mL)で洗浄した。有機層を脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(3:1 ヘキサン:EtOAc; 1:1 ヘキサン:EtOAc)で精製して、100mg(44%)の9を無色の油状物として得た。

【0239】

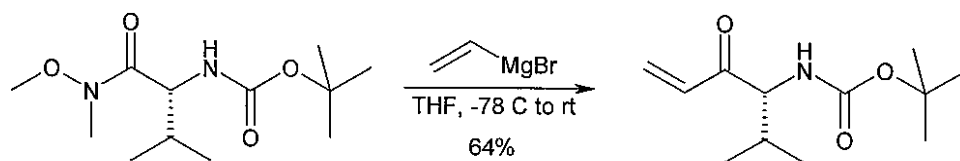
ピラノン9(100mg, 0.18mmol)及びTFA:H₂O(97.5:2.5, 3mL)を23℃に1時間維持した。この反応混合物を濃縮した。残渣を、EtOAc(20mL)に溶解させ、1N NaOH(5mL)及びブライン(5mL)で洗浄した。有機層を脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮して、白色の固体(10)を得た。これは、¹H-NMR及びLCMS分析により、95%を超える純度を有すると思われた。

【0240】

実施例 2

((R)-1-イソプロピル-2-オキソ-ブト-3-エニル)-カルバミン酸t-ブチルエステル

【化26】



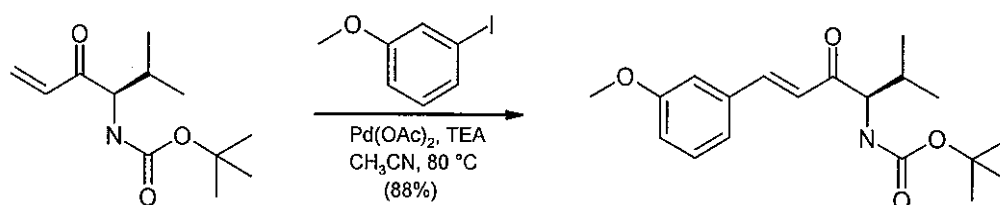
【0241】

テトラヒドロフラン(THF, 100mL)及びTHF中の臭化ビニルマグネシウムの1.0M溶液(360mL, 360mmol, 3.1当量)を、窒素雰囲気下で攪拌しながら-78℃に冷却した。この混合物を、[(R)-(メトキシ-メチル-カルバモイル)-メチル-プロピル]-カルバミン酸t-ブチルエステル(30.3g, 116mmol, 1当量)をTHF(50mL)に溶解させた溶液を30分間かけて滴下することにより、処理した。得られた暗黄色の混合物を-78℃で30分間攪拌した後、冷浴を除去し、反応混合物を一晩(15時間)かけてゆっくりと室温まで昇温させた。反応混合物を、氷冷してある1Nの塩酸水溶液(700mL)にゆっくりと注ぎ入れた後、室温まで昇温させた。有機物を酢酸エチル(3×600mL)で抽出し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(5-10%酢酸エチル/ヘキサン)で精製することにより、該生成物を白色の固体として得た(16.8g, 64%)。ESMS [M+H]⁺: 228.4。

【0242】

実施例 3

【化 2 7】



【0 2 4 3】

10

[(R)-(E)-1-イソプロピル-4-(3-メトキシ-フェニル)-2-オキソ-ブト-3-エニル]-カルバミン酸t-ブチルエステル

((R)-1-イソプロピル-2-オキソ-ブト-3-エニル)-カルバミン酸t-ブチルエステル (13.54 g, 59.6mmol) を乾燥アセトニトリル (150mL) に溶解させた溶液に、アルゴン下、3-ヨードアニソール (13.96g, 59.6mmol) 及びトリエチルアミン (9.1mL, 65.6mmol) を添加した後、酢酸パラジウム (II) (335mg, 1.49mmol) を添加した。得られた透明な黄色の溶液を 80°C に加熱した。加熱されたことにより、反応物が黒ずみ、パラジウム黒の沈澱が生成した。15 時間経過した後、反応混合物を室温まで冷却し、水 (150mL) でクエンチし、エーテル (150mL) で希釈した。エーテル層をブライン (100mL) で洗浄し、水層を合してエーテル (2×50mL) で抽出した。抽出物を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を、直ちに、シリカゲルクロマトグラフィー (9:1 ヘキサン/EtOAc) で精製して、17.6g (88%) の [(R)-(E)-1-イソプロピル-4-(3-メトキシ-フェニル)-2-オキソ-ブト-3-エニル]-カルバミン酸t-ブチルエステルを黄色の油状物として得た。MS (ES+) m/e 334.0 [M+H]⁺。

20

【0 2 4 4】

実施例 4

[(R)-(Z)-4-(3-シアノ-フェニル)-1-イソプロピル-2-オキソ-ブト-3-エニル]-カルバミン酸t-ブチルエステル

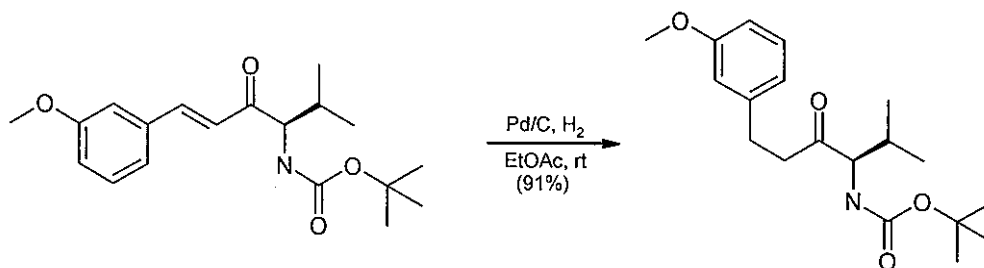
[(R)-(E)-1-イソプロピル-4-(3-メトキシ-フェニル)-2-オキソ-ブト-3-エニル]-カルバミン酸t-ブチルエステルについて記載した手順に従い、3-ヨードベンゾニトリル (5.50g, 24.0mmol, 1当量) を用いて、標題化合物を黄色の固体として得た (純度約 90% の物質 7.4g) 。 ESMS [M+H]⁺ : 329.2。

30

【0 2 4 5】

実施例 5

【化 2 8】



40

【0 2 4 6】

[(R)-(E)-1-イソプロピル-4-(3-メトキシ-フェニル)-2-オキソ-ブチル]-カルバミン酸t-ブチルエステル

[(R)-(E)-1-イソプロピル-4-(3-メトキシ-フェニル)-2-オキソ-ブト-3-エニル]-カルバミン酸t-ブチルエステル (17.6g, 52.9mmol) を酢酸エチル (450mL) に溶解させた溶液に、窒素下、炭素担持 10 重量% パラジウム (300mg) を添加した。窒素を水素のバルーンと置き換え、フラスコをパージした。3 時間経過した後、反応フラスコを窒素でパージし、セライト

50

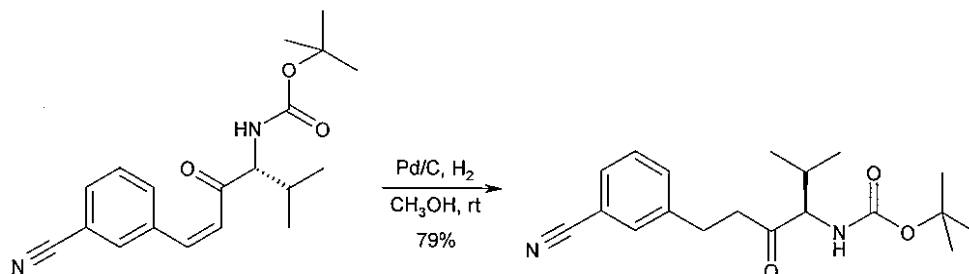
のパッドで濾過した(酢酸エチルを用いて濯いだ)。濾液を減圧下に濃縮し、残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー(9:1 ヘキサン/EtOAc)で精製して、16.2g(91%)の[(R)-(E)-1-イソプロピル-4-(3-メトキシ-フェニル)-2-オキソ-ブチル]-カルバミン酸t-ブチルエステルを無色の油状物として得た。MS(ES+) m/e 336.4 [M+H]⁺。[α]_D²⁰=+19.1(c=0.755, MeOH)。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) 7.21(m, 1H), 6.80-6.77(m, 2H), 6.75(s, 1H), 5.13(d, J=8.4Hz, 1H), 4.28(dd, J=8.8, 4.4Hz, 1H), 3.81(s, 3H), 2.93-2.88(m, 2H), 2.85-2.76(m, 2H), 2.14(m, 1H), 1.46(s, 9H), 1.00(d, J=6.8Hz, 3H), 0.75(d, J=6.8Hz, 3H)。

【0247】

実施例 6

【化29】

10



20

【0248】

[(R)-4-(3-シアノ-フェニル)-1-イソプロピル-2-オキソ-ブチル]-カルバミン酸t-ブチルエステル

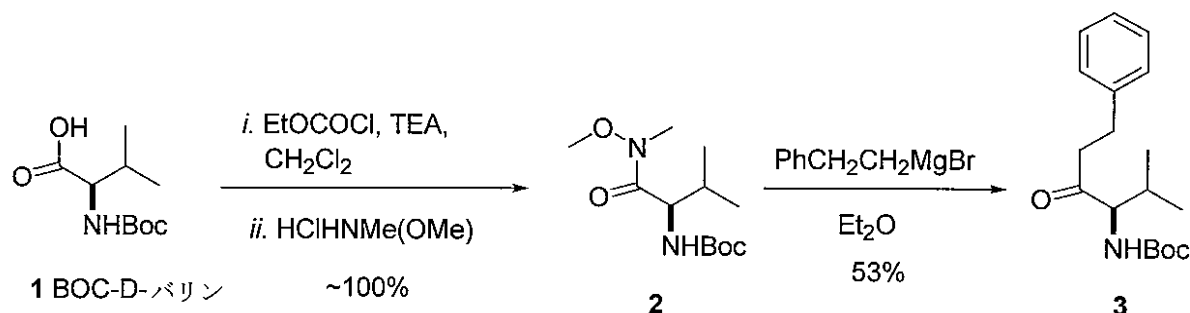
[(R)-(Z)-4-(3-シアノ-フェニル)-1-イソプロピル-2-オキソ-ブト-3-エニル]-カルバミン酸t-ブチルエステル(7.4g, 22.5mmol, 1当量)をメタノール(200mL)に溶解させた溶液を脱ガスし、それに、室温で、炭素担持パラジウム(10%重量/重量のPd/C 740mg)を添加した。反応混合物を完全に脱ガスし、バルーンからの水素ガスで戻し充填した。大気圧下で、2.5時間水素化を行った。(脱ガスした)反応混合物を、次いで、ジエチルエーテル(300mL)で希釈し、セライトで濾過し、別のエーテル(2×100mL)で洗浄した。減圧下に濃縮し、得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(20%酢酸エチル-ヘキサン)で精製して、該ケトン生成物を白色の固体として得た(5.9g, 79%)。ESMS [M+H]⁺: 331.2。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) 7.51(m, 2H), 7.46(m, 1H), 7.41(m, 1H), 5.07(m, 1H), 4.24(m, 1H), 2.98(m, 2H), 2.86(m, 2H), 2.11(m, 1H), 1.45(s, 9H), 0.98(d, 3H, J=6.76Hz), 0.74(d, 3H, J=6.78Hz)。[α]_D=+24.74(c=0.95, CH₃OH)。

30

【0249】

実施例 7

【化30】



40

【0250】

BOC-D-バリン(1, 25.0g, 115mmol)、トリエチルアミン(16.0mL, 115mmol)及びTHF(145 mL)の0~5℃の溶液に、N₂下、クロロギ酸エチル(11.0mL, 115mmol)を1分間かけて添加し

50

た。反応溶液の内部温度が9℃まで上昇した。15分間経過した後、ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(13.46g, 138mmol)、トリエチルアミン(32.0mL, 230mmol)及びTHF(110mL)の混合物を、5分間かけて添加した。内部温度が17℃まで上昇した。添加が完了した時点で、氷/H₂O浴を除去し、反応溶液を23℃に1時間維持した。次いで、反応溶液を濃縮した。得られた粗残渣をEtOAc(200mL)に溶解させ、1N HCl(200mL)及びブライン(100mL)で洗浄した。有機層を脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮して、30g(約100%)の 2 を無色の油状物として得た。これは、それ以上精製することなく使用した。

【0251】

還流冷却器を備えた1L容の丸底フラスコ内で、N₂雰囲気下、23℃で、(2-ブロモエチル)ベンゼン(38.0mL, 273mmol)、削り状マグネシウム(7.0g, 289mmol)及びEt₂O(500mL)を混合した。約10分間経過した後、反応混合物が発熱し始めた。反応混合物を氷/H₂O浴で断続的に冷却しながら、還流した。1.5時間経過した後、グリニャール反応が完了し、該溶液の温度は23℃に下がっていた。フェネチルマグネシウムブロミドの20℃の溶液に、カニユールを用いて、2 (18.0g, 82.7mmol)とEt₂O(200mL)の溶液を添加した。温度は内部温度計で監視し、約30℃を超えないようにした。反応混合物の温度を内部温度計で監視し、氷/H₂O浴を用いて調節した(20~30℃)。23℃で1時間経過した後、反応混合物を1N HCl(300mL)に注ぎ入れることによりクエンチした。層を分離させ、有機層をブライン(100mL)で洗浄した。有機層を脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(10:1 ヘキサン:EtOAc)で精製して、13.4g(53%)の 3 を得た。LRMS(MH-tBuOC₆H₅) m/z 206.1。

10

20

【0252】

実施例 8

KSP阻害剤で処理した腫瘍細胞系における細胞の生存能力の阻害

材料及び溶液：

細胞：SKOV3, 卵巣癌(ヒト)

培地：フェノールレッド非含有RPMI+5%ウシ胎仔血清+2mM L-グルタミン

細胞生存能力を測定するための比色剤：Promega MTSテトラゾリウム化合物

最大細胞死滅を得るための対照化合物：トポテカン, 1M

【0253】

手順：1日目 - 細胞プレーティング：

付着SKOV3細胞を10mLのPBSで洗浄し、続いて、2mLの0.25%トリプシンを添加し、37℃で5分間インキュベートする。8mLの培地(フェノールレッド非含有RPMI+5% FBS)を用いて細胞をフラスコからすすぎ落とし、新しいフラスコに移す。コールターカウンターを用いて細胞濃度を測定し、1000細胞/100μLが得られる細胞の適切な体積を計算する。100μLの培地細胞懸濁液(1000細胞/100μLに調整済み)を96ウェルプレートのすべてのウェルに添加し、続いて、37℃、湿度100%、及び5% CO₂で18~24時間インキュベートし、細胞をプレートに付着させる。

30

【0254】

手順：2日目 - 化合物添加：

オートクレーブ処理されたアッセイブロックの1列のウェルに400X最大所望濃度で初期量2.5μLの試験化合物を添加する。1.25μLの400X(400μM)トポテカンを用いて他のウェルに添加する(これらのウェルの光学濃度は、死滅細胞及び媒体のバックグラウンド吸光度を差し引くために使用される)。DMSOを含まない培地500μLを試験化合物の入ったウェルに添加し、250μLをトポテカンウェルに添加する。250μLの培地+0.5% DMSOを、すべての残りのウェルに添加し、その中に試験化合物を逐次希釈する。行単位で、化合物含有培地をアッセイブロックから対応する細胞プレートにレプリカプレーティングする(2重反復試験方式で)。37℃、湿度100%、及び5% CO₂で、細胞プレートを72時間インキュベートする。

40

【0255】

手順：4日目 - MTS添加及びOD読取り：

プレートをインキュベーターから取り出し、40μLのMTS/PMSをそれぞれのウェルに添加

50

する。次に、37℃、湿度100%、5% CO₂で、プレートに120分間インキュベートし、続いて、96ウェル分光光度計中で5秒間の振盪サイクルを行った後、490nmでODを読み取る。

【0256】

データ解析

対照の規格化%(吸光度 - バックグラウンド)を計算し、XLfitを用いて用量-応答曲線を作成する。この曲線から、生存能力を50%阻害するのに必要な化合物濃度を求める。本発明の化合物は、この方法により試験したとき、上述したような活性を示す。

【0257】

実施例 9

エナンチオマー分離

一般的には、先に記載の手順を用いれば、適切なR-又はS-配置の出発アミノ酸を選択することにより、実質的に純粋な又は濃縮(enriched)R-又はS-エナンチオマーを調製することができる。本発明のより好ましい化合物は、R²が結合されているステレオジェン中心がR-配置をもつものである。R:S混合物は、当業者に周知の方法により、その構成成分の純粋エナンチオマーに分離することができる。これらには、ジベンゾイル酒石酸のような光学的に純粋な酸との反応により形成されるようなジアステレオマー誘導体の形成及び分離が包含される。他の選択肢として、たとえば、下記条件を用いて、キラルなクロマトグラフィーにより、分離を達成することができる：

カラム：Chiralcel OD 20 x 250 mm；

サンプル充填量 約100mg mL⁻¹、0.01%イソプロピルアミンを含有する1:2エタノール：ヘキサン中；

クロマトグラフィー条件：0.01%イソプロピルアミンを含有する1:2エタノール：ヘキサンを用いて15mL min⁻¹の流量でアイソクラティック溶出；

254nmでUV検出。

【0258】

たとえば、濃縮(enriched)3:1 R:Sエナンチオマー混合物は、次の条件を有するキラルクロマトグラフィーにより、その純粋なエナンチオマーに分離される：Chiralpak AD, 250 x 4.6 mm (Diacel Inc.)。サンプル - 22.5mg/ml、1:1 i-PrOH：ヘキサン中。条件 - アイソクラティック条件(50% i-PrOH、ヘキサン中)で40分間、(S)-エナンチオマーは18.35分で溶出し、(R)-エナンチオマーは26.87分で溶出する。(R)-エナンチオマーは、(S)-エナンチオマーよりもかなり効力が高い。

【0259】

実施例 10

KSP阻害剤適用後の単極紡錘体形成

ヒト腫瘍細胞Skov-3(卵巣)を1ウェルあたり4,000細胞の密度で96ウェルプレートにプレーティングし、24時間かけて付着させ、種々の濃度のピリミジノン(pyridmidinone)誘導体で処理する。4%ホルムアルデヒドで細胞を固定し、抗チューブリン抗体(続いて、蛍光標識化二次抗体を用いて識別した)及びHoechst染料(これはDNAを染色する)で染色する。

【0260】

目視検査により、化合物が有糸分裂の前中期に細胞周期停止を引き起こすことが明らかになる。DNAは濃縮され、紡錘体形成は開始されても、停止細胞が一様に単極紡錘体を示すことから、紡錘体極体分離の阻害が示唆される。抗KSP抗体のマイクロインジェクションによっても、有糸分裂停止が引き起こされ、停止細胞は単極紡錘体を呈する。

【0261】

実施例 11

KSP阻害剤で処理した腫瘍細胞系における細胞増殖の阻害

1000~2500細胞/ウェル(96ウェルプレート)の密度で細胞を96ウェルプレートにプレーティングし、24時間かけて付着/増殖させる。次に、それらを種々の濃度の薬剤で48時間処理する。化合物を添加した時間をT₀とみなす。試薬3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-5-(3-カルボキシメトキシフェニル)-2-(4-スルホフェニル)-2H-テトラゾリウム(MTS)(

10

20

30

40

50

特許第5,185,450号)(Promega製品カタログ#G3580, CeIlTiter 96- AQueous One Solution Cell Proliferation Assayを参照されたい)を用いるテトラゾリウムに基づくアッセイを利用して、 T_0 における生細胞の数、及び化合物暴露の48時間後に残存する細胞の数を求める。48時間後に残存する細胞の数を薬剤添加時の生細胞の数と比較することにより、増殖阻害の計算を行うことができる。

媒体(0.25% DMSO)のみで処理された対照ウェルにおける48時間にわたる細胞増殖を100%増殖とみなし、化合物を有するウェルにおける細胞の増殖をこれと比較する。

【0262】

μ M単位の化合物濃度vs処理ウェルにおける細胞増殖パーセントにより、 GI_{50} を計算する。化合物に対して計算された GI_{50} は、対照と比較して増殖が50%阻害される推定濃度である。すなわち、以下の式が成立するときの濃度である： 10

$$100 \times [(Treated_{48} - T_0) / (Control_{48} - T_0)] = 50$$

式中、 $Treated_{48}$ は、処理された細胞に対する48時間における値であり、 $Control_{48}$ は、対照集団に対する48時間における値である。

【0263】

化合物の濃度はすべて、2重反復試験方式で試験され、対照は、12ウェルにわたり平均される。非常によく似た96ウェルプレートレイアウト及び GI_{50} 計算スキームが、National Cancer Institute (Monks, et al., J. Natl. Cancer Inst. 83:757-766 (1991)を参照されたい)で使用されている。しかしながら、National Cancer Instituteで用いられている細胞数の定量方法では、MTSは使用されておらず、それ代わる代替法が利用されている 20

。上記実施例1の化合物は、ヒト卵巣腫瘍細胞系(SKOV-3)で細胞増殖を阻害した。

【0264】

実施例12

IC_{50} の計算：

KSP活性に対する化合物の IC_{50} の測定では、ATPアーゼアッセイを使用する。以下の溶液を使用する：溶液1は、3mMホスホエノールピルビン酸カリウム塩(Sigma P-7127)、2mM ATP(Sigma A-3377)、1mM IDTT(Sigma D-9779)、5Mパクリタキセル(Sigma T-7402)、10ppm消泡剤289(Sigma A-8436)、25mM Pipes/KOH pH6.8(Sigma P6757)、2mM $MgCl_2$ (VWR JT400301)、及び1mM EGTA(Sigma E3889)よりなる。溶液2は、1mM NADH(Sigma N8129)、0.2mg/ml BSA(Sigma A7906)、ピルビン酸キナーゼ7U/ml、L-乳酸デヒドロゲナーゼ10 U/ml(Sigma P0294)、100nM KSPモータードメイン、50g/ml微小管、1mM DTT(Sigma D9779)、5Mパクリタキセル(Sigma T-7402)、10ppmの消泡剤(Sigma A-8436)、25mM Pipes/KOH pH6.8(Sigma P6757)289、2mM $MgCl_2$ (VWR JT4003-01)、及び1mM EGTA(Sigma E3889)よりなる。化合物の逐次希釈(8~12回の二倍希釈)は、溶液1を用いて、96ウェルマイクロタイタープレート(Corning Costar 3695)で行われる。逐次希釈の後、各ウェルは、50 μ lの溶液1を有する。反応は、50 μ lの溶液2を各ウェル添加することにより開始される。これは、手動により又は自動化液体ハンドリング装置により多チャンネルピペッターを用いて行いうる。次に、マイクロタイタープレートをマイクロプレート吸光度リーダーに移し、340nmにおける複数の吸光度を動力学的モードで各ウェルについて読み取る。次に、観測された変化率(これはATPアーゼの比率に比例する)を化合物濃度の関数としてプロットする。標準的な IC_{50} 測定では、非線形あてはめプログラム(たとえば、Grafit 4)を用いて、以下の4パラメーター式により、取得データのあてはめを行う： 40

【数 2】

$$y = \frac{\text{Range}}{1 + \left(\frac{x}{\text{IC}_{50}} \right)^s} + \text{Background}$$

10

【0 2 6 5】

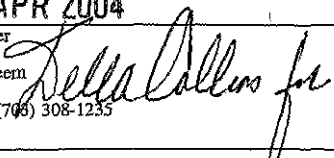
式中、yは、観測された比率であり、xは、化合物濃度である。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US03/22466

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : CO7D 309/32; A61K 31/315 US CL : 549/419; 514/460 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 549/419; 514/460 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EAST, CAS ONLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5,158,959 A (GEIGER et al) 27 October 1992 (27.10.1992).	1-6
A	US 5,401,766 A (GEIGER et al) 28 March 1995 (28.03.1995).	1-13
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"B"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 08 January 2004 (08.01.2004)		Date of mailing of the international search report 30 APR 2004
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer Golam M Shameem Telephone No. (703) 308-1235 

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/00	A 6 1 P 37/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1

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

(74)代理人 100091096
弁理士 平木 祐輔

(74)代理人 100096183
弁理士 石井 貞次

(74)代理人 100118773
弁理士 藤田 節

(74)代理人 100119183
弁理士 松任谷 優子

(72)発明者 マクドナルド, アンドリュー
アメリカ合衆国 9 4 1 2 3 カリフォルニア州, サン フランシスコ, グリーン ストリート
1 5 5 4, アpartmentメント エフ

(72)発明者 モーガンズ, デイヴィッド, ジェイ., ジュニア
アメリカ合衆国 9 4 0 2 4 カリフォルニア州, ロス アルトス, ヴィスタ グランデ アベニ
ュー 7 8 1

(72)発明者 ベルグネス, ギュスターヴ
アメリカ合衆国 9 4 0 4 4 カリフォルニア州, パシフィカ, キャスリーン コート 7 4

(72)発明者 ダーナク, ダッシャーアント
アメリカ合衆国 1 9 3 8 0 ペンシルバニア州, ウェスト チェスター, ウェスト ウッドバン
ク ウェイ 1 5 0 2

(72)発明者 ナイト, スティーブン, デイヴィッド
アメリカ合衆国 1 9 3 8 0 ペンシルバニア州, ウェスト チェスター, クロムウェル レーン
1 1 5

Fターム(参考) 4C062 DD06

4C084 AA19 MA02 NA05 NA06 ZA36 ZB02 ZB11 ZB26 ZC20

4C086 AA01 BA02 BA07 MA01 MA02 MA04 NA05 NA06 NA14 ZA36
ZB02 ZB11 ZB26 ZC20