

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-516904

(P2008-516904A)

(43) 公表日 平成20年5月22日(2008.5.22)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 417/06 (2006.01)	C07D 417/06 C S P	4C063
C07D 417/14 (2006.01)	C07D 417/14	4C086
A61K 31/517 (2006.01)	A61K 31/517	
A61P 35/00 (2006.01)	A61P 35/00	
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00 111	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 57 頁)

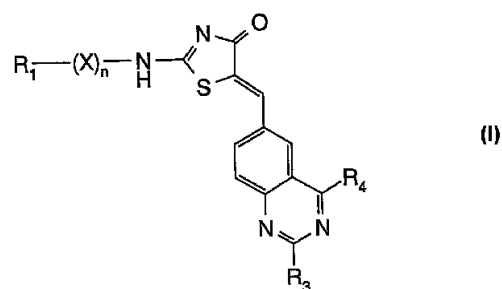
(21) 出願番号	特願2007-536045 (P2007-536045)	(71) 出願人	591003013 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー F. HOFFMANN-LA ROCH E AKTIENGESELLSCHAFT スイス・シーエイチー4070バーゼル・ グレンツアーヘルストラツセ124
(86) (22) 出願日	平成17年10月5日 (2005.10.5)	(74) 代理人	100099759 弁理士 青木 篤
(85) 翻訳文提出日	平成19年5月9日 (2007.5.9)	(74) 代理人	100077517 弁理士 石田 敬
(86) 国際出願番号	PCT/EP2005/010703	(74) 代理人	100087871 弁理士 福本 積
(87) 国際公開番号	W02006/040050	(74) 代理人	100087413 弁理士 古賀 哲次
(87) 国際公開日	平成18年4月20日 (2006.4.20)		
(31) 優先権主張番号	60/618, 612		
(32) 優先日	平成16年10月14日 (2004.10.14)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/681, 079		
(32) 優先日	平成17年5月13日 (2005.5.13)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 CDK 1阻害剤としてのキナゾリニルメチレンチアゾリノン

(57) 【要約】

本発明は、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 X 及び n が上記で定義した意味を有する、式(I)のキナゾリニルチアゾリノン誘導体を開示し、これはCDK 1抗増殖活性を実証し、抗癌剤として有用である。

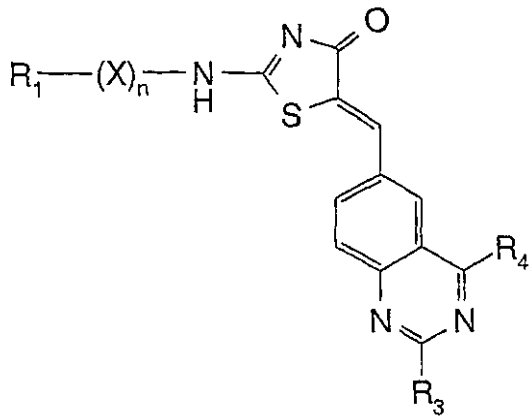


【特許請求の範囲】

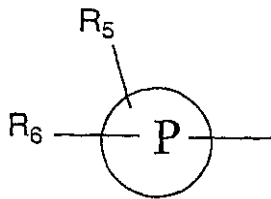
【請求項 1】

以下の式を有する化合物

【化 1】

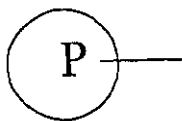


{ 式中、
 R₁は、水素、低級アルキル又は
 【化 2】



であり；
 Xは、低級アルキレン、3～6個の炭素原子を含むシクロ低級アルキレン及びヒドロキシ低級アルキレンから選択され；

【化 3】



は、
 アリール環、

50

3 ~ 6 個の炭素原子を含むシクロアルキル環、
 3 ~ 5 個の炭素原子並びに酸素、窒素及び硫黄から成る群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含む、4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル環、及び
 酸素、硫黄及び窒素から成る群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含む 5 又は 6 員芳香族複素環、から選択され；

R_5 及び R_6 は、独立に、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシ - 低級アルキル、低級アルキル、ハロゲン、ペルフルオロ - 低級アルキル及び低級アルコキシから成る群から選択され；

R_3 は、水素、 $-NH-R_7$ 及び $-NH-C(O)-R_8$ から選択され；

R_4 は、水素、低級アルキル及び $-O(CH_2CH_2O)_y-R_{10}$ から選択され；

R_7 は、水素又は低級アルキルであり；

R_8 及び R_{10} は、低級アルキルであり；

n は、0 ~ 1 の整数であり；且つ

y は、0 ~ 3 の整数である；

ただし、 n が 0 であって R_1 が水素又は低級アルキルである場合、 R_3/R_4 は両方とも水素であることはできない}、

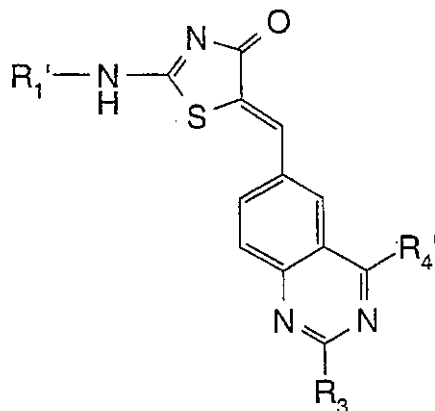
又は、 R_1 が芳香族複素環中に窒素を含む場合の化合物の N - 酸化物、 R_1 がヘテロシクロアルキル環又は芳香族複素環中に硫黄を含む場合のスルホン；

又は、その医薬として許容される塩。

【請求項 2】

前記化合物が式 I - A を有する、請求項 1 に記載の化合物

【化 4】



{ 式中、

R_1' は、水素又は低級アルキルであり；

R_4' は、低級アルキル又は $-O(CH_2CH_2O)_y-R_{10}$ であり；且つ

R_3 、 R_{10} 及び y は、請求項 1 で定義した通りである}、

又は、その医薬として許容される塩。

【請求項 3】

R_1' が水素である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

前記化合物が、2 - アミノ - 5 - [1 - (4 - エトキシ - キナゾリン - 6 - イル) - メチリデン] - チアゾール - 4 - オンである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

R_3 が $-NHR_7$ であり、 R_7 が請求項 1 で定義した通りである、請求項 2 に記載の化合

物。

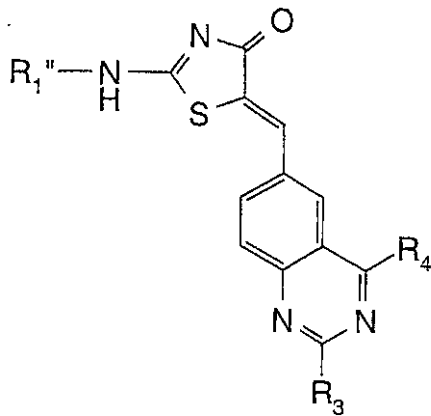
【請求項 6】

前記化合物が、2 - アミノ - 5 - (4 - エトキシ - 2 - メチルアミノ - キナゾリン - 6 - イルメチレン) - チアゾール - 4 - オンである、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

前記化合物が式 I - B を有する、請求項 1 に記載の化合物

【化 5】



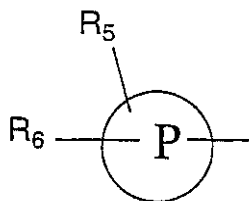
10

20

{ 式中、

R₁'' は、

【化 6】



30

であり；且つ

R₃、R₄、R₅、R₆及び

40

【化 7】



は、請求項 1 で定義した通りである }、

又は、R₁'' が芳香族複素環中に窒素を含む場合の化合物の N - 酸化物、R₁'' がヘテロ

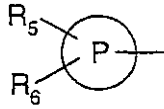
50

環又は芳香族複素環中に硫黄を含む場合のスルホン、又はその医薬として許容される塩。

【請求項 8】

R₁” が

【化 8】



10

であって、

【化 9】



20

がフェニルであり；且つ

R₅及びR₆が請求項 1 で定義した通りである、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

前記化合物が、2 - (2 , 4 - ジメトキシ - フェニルアミノ) - 5 - [1 - キナゾリン - 6 - イル - メチリデン] - チアゾール - 4 - オンである、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

前記化合物が、2 - (2 - エトキシ - フェニルアミノ) - 5 - [1 - キナゾリン - 6 - イル - メチリデン] - チアゾール - 4 - オンである、請求項 8 に記載の化合物。

30

【請求項 11】

前記化合物が、2 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェニルアミノ) - 5 - [1 - キナゾリン - 6 - イル - メチリデン] - チアゾール - 4 - オンである、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 12】

【化 10】



40

が、1 ~ 2 個のヘテロ原子を含む芳香族複素環である、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 13】

前記芳香族複素環が、2 個のヘテロ原子を含み、1 つが硫黄であり、他方が窒素である、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 14】

前記化合物が、5 - [1 - キナゾリン - 6 - イル - メチリデン] - 2 - (チアゾール -

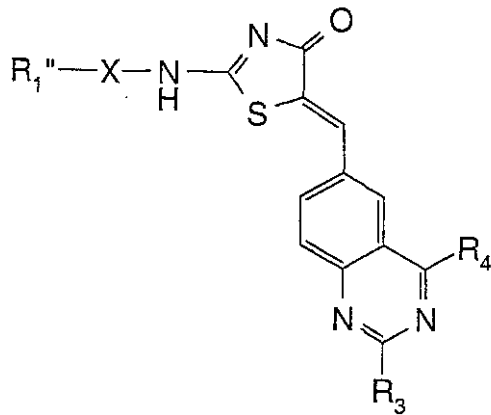
50

2 - イルアミノ) - チアゾール - 4 - オンである、請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

前記化合物が以下の式を有する、請求項 1 に記載の化合物

【化 1 1】



10

20

{ 式中、

R_1'' は、請求項 1 における R_1 の通りであり；且つ

X 、 R_3 、 R_4 及び

【化 1 2】



30

は、請求項 1 の通りである }、

又は、 R_1'' が芳香族複素環中に窒素を含む場合の化合物の N - 酸化物、 R_1'' がヘテロ環又は芳香族複素環中に硫黄を含む場合のスルホン；

又は、その医薬として許容される塩。

【請求項 1 6】

X が低級アルキレンである、請求項 1 5 に記載の化合物。

【請求項 1 7】

R_3 が水素であり、且つ

40

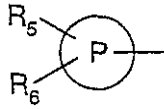
R_4 が水素又は $-O(CH_2CH_2O)_y-R_{10}$ であり、且つ

R_{10} 及び y が、請求項 1 で定義した通りである、請求項 1 6 に記載の化合物。

【請求項 1 8】

R_1'' が

【化 1 3】



であって、
【化 1 4】

10



がフェニルであり；且つ

R₅及びR₆が、請求項1で定義した通りである、請求項17に記載の化合物。

20

【請求項19】

前記化合物が、2-[2-(3-フルオロ-フェニル)-エチルアミノ]-5-[1-キナゾリン-6-イル-メチリデン]-チアゾール-4-オンである、請求項18に記載の化合物。

【請求項20】

前記化合物が、2-(3-フルオロ-ベンジルアミノ)-5-[1-キナゾリン-6-イル-メチリデン]-チアゾール-4-オンである、請求項18に記載の化合物。

【請求項21】

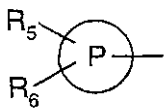
前記化合物が、5-[1-(4-エトキシ-キナゾリン-6-イル)-メチリデン]-2-[2-(3-フルオロ-フェニル)-エチルアミノ]-チアゾール-4-オンである、請求項18に記載の化合物。

30

【請求項22】

R₁”が

【化 1 5】



40

であって、

【化 1 6】



が、フェニルであり；

R_3 が $-NHR_7$ であり、

R_4 が、水素又は $-(CH_2CH_2O)_yR_{10}$ であり、且つ

R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_{10} 及び y が、請求項 1 で定義した通りである、請求項 16 に記載の化合物。

10

【請求項 2 3】

前記化合物が、2 - (2 - クロロ - ベンジルアミノ) - 5 - (4 - エトキシ - 2 - メチルアミノ - キナゾリン - 6 - イルメチレン) - チアゾール - 4 - オンである、請求項 2 2 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

前記化合物が、2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - ベンジルアミノ) - 5 - (4 - エトキシ - 2 - メチルアミノ - キナゾリン - 6 - イルメチレン) - チアゾール - 4 - オンである、請求項 2 2 に記載の化合物。

20

【請求項 2 5】

前記化合物が、2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - ベンジルアミノ) - 5 - (4 - エトキシ - 2 - メチルアミノ - キナゾリン - 6 - イルメチレン) - チアゾール - 4 - オンである、請求項 2 2 に記載の化合物。

【請求項 2 6】

前記化合物が、2 - (2 - クロロ - 6 - メチル - ベンジルアミノ) - 5 - (4 - エトキシ - 2 - メチルアミノ - キナゾリン - 6 - イルメチレン) - チアゾール - 4 - オンである、請求項 2 2 に記載の化合物。

【請求項 2 7】

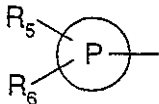
前記化合物が、5 - (4 - エトキシ - 2 - メチルアミノ - キナゾリン - 6 - イルメチレン) - 2 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - エチルアミノ] - チアゾール - 4 - オンである、請求項 2 2 に記載の化合物。

30

【請求項 2 8】

R_1 が

【化 1 7】



40

であって、

【化 1 8】



が、1～2個のヘテロ原子を含む芳香族複素環であり、且つ

R_5 及び R_6 が請求項1で与えられた意味を有する、請求項16に記載の化合物。

10

【請求項29】

芳香族複素環が2個のヘテロ原子を含み、1つが硫黄であって、他方が窒素である、請求項28に記載の化合物。

【請求項30】

芳香族複素環がチアゾール環である、請求項29に記載の化合物。

【請求項31】

芳香族複素環が1個のヘテロ原子を含み、それが硫黄原子である、請求項28に記載の化合物。

【請求項32】

R_3 及び R_4 が水素である、請求項31に記載の化合物。

20

【請求項33】

前記化合物が、5-[1-キナゾリン-6-イル-メチリデン]-2-[(チオフェン-2-イルメチル)-アミノ]-チアゾール-4-オンである、請求項32に記載の化合物。

【請求項34】

R_3 が-NHR₇であり、且つ

R_4 及び R_7 が請求項1で定義した通りである、請求項31に記載の化合物。

【請求項35】

前記化合物が、5-(4-エトキシ-2-メチルアミノ-キナゾリン-6-イルメチレン)-2-[(3-メチル-チオフェン-2-イルメチル)-アミノ]-チアゾール-4-オンである、請求項34に記載の化合物。

30

【請求項36】

前記化合物が、5-(4-エトキシ-2-メチルアミノ-キナゾリン-6-イルメチレン)-2-[(チオフェン-2-イルメチル)-アミノ]-チアゾール-4-オンである、請求項34に記載の化合物。

【請求項37】

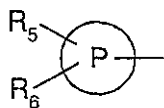
Xがシクロアルキレンである、請求項15に記載の化合物。

【請求項38】

R_1 ”が

【化 1 9】

40



であって、

【化 2 0】



が、フェニルであり；且つ

R_5 及び R_6 が、請求項 1 で定義した通りである、請求項 37 に記載の化合物。

10

【請求項 39】

前記化合物が、5 - [1 - (4 - エトキシ - 2 - メチルアミノ - キナゾリン - 6 - イル) - メタ - (Z) - イリデン] - 2 - 2 - フェニル - シクロプロピルアミノ) - チアゾール - 4 - オンである、請求項 38 に記載の化合物。

【請求項 40】

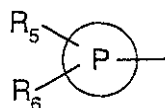
X がヒドロキシ - 低級アルキレンである、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 41】

R_1 が

【化 2 1】

20



であって、

【化 2 2】

30



が、フェニル環であり；且つ

R_5 及び R_6 が、請求項 1 で定義した通りである、請求項 40 に記載の化合物。

【請求項 42】

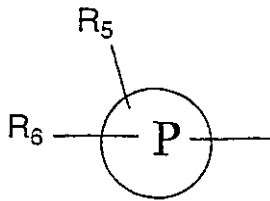
前記化合物が、2 - (1 - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ) - 5 - [1 - キナゾリン - 6 - イル - メチリデン] - チアゾール - 4 - オンである、請求項 41 に記載の化合物。

40

【請求項 43】

R_1 が、水素又は

【化 2 3】

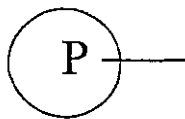


10

であり；

X が、低級アルキレン、3～6個の炭素原子を含むシクロ低級アルキレン及びヒドロキシ低級アルキレンから選択され；

【化 2 4】



20

が、アリール環、3～6個の炭素原子を含むシクロ低級アルキル環、3～5個の炭素原子並びに酸素、窒素及び硫黄から成る群から選択される1～2個のヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクロアルキル環、並びに酸素、硫黄及び窒素から成る群から選択される1～2個のヘテロ原子を含む5又は6員芳香族複素環から選択され；

R₅及びR₆が、独立に、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシ-低級アルキル、低級アルキル、ハロゲン、ペルフルオロ-低級アルキル及び低級アルコキシから成る群から選択され；

30

R₃が、水素、-NHR₇、及び-NH-C(O)-R₈から選択され；

R₄が、水素、低級アルキル、及び-O(CH₂CH₂O)_y-R₁₀から選択され；

R₇が、水素又は低級アルキルであり；

R₈及びR₁₀が、低級アルキルであり；

nが、0～1の整数であり；且つ

yが、0～3の整数である；

ただし、nが0である場合、R₁、R₃及びR₄の1つが水素以外である、請求項1に記載の式Iの化合物、

又は、R₁が芳香族複素環中に窒素を含む場合の化合物のN-酸化物、R₁がヘテロシクロアルキル環又は芳香族複素環中に硫黄を含む場合のスルホン、

40

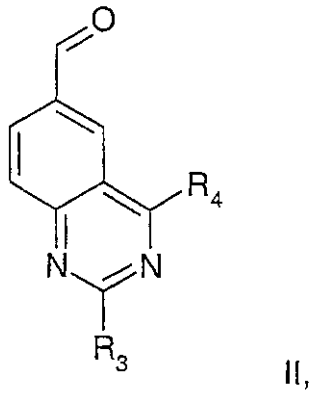
又は、その医薬として許容される塩。

【請求項 4 4】

請求項1に記載の化合物を製造するための方法であって、

a) 式 I I の化合物を、

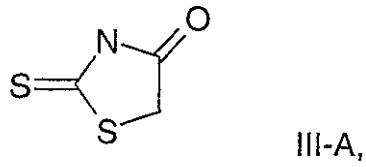
【化 2 5】



10

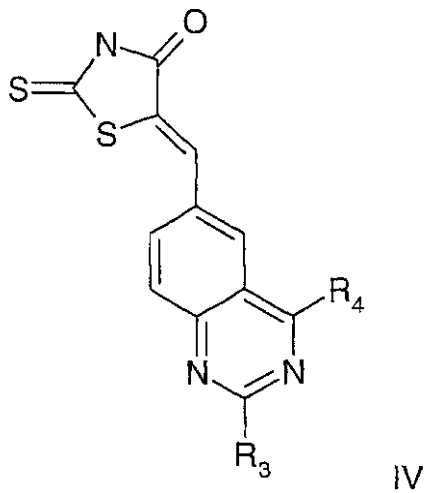
式 III - A の化合物の存在下で反応させて、
【化 2 6】

20



30

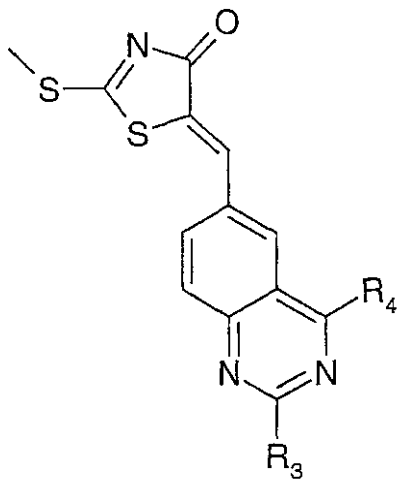
式 IV の化合物を得、
【化 2 7】



40

b) 式 IV の当該化合物を、メチル化剤、例えばヨードメタンの存在下で反応させて、 50

式 V の化合物を得、
【化 2 8】

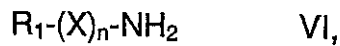


V

10

20

c) 式 V の当該化合物を、式 VI の第 1 級アミンの存在下で反応させて、
【化 2 9】



請求項 1 に記載の式 I の化合物を得、

30

d) 請求項 1 に記載の式 I の当該化合物を、反応混合物から単離し、必要であれば、医薬として許容される塩に変換する、前記方法。

【請求項 4 5】

癌、特に固形腫瘍、より詳細には肺癌、乳癌、結腸癌及び前立腺癌の処置のための、請求項 1 に記載の式 I の化合物。

【請求項 4 6】

医薬として許容されるアジュバントと共に、少なくとも 1 つの請求項 1 に記載の式 I の化合物を含んで成る医薬組成物。

【請求項 4 7】

癌、特に固形腫瘍、より詳細には肺癌、乳癌、結腸癌及び前立腺癌の処置のための、請求項 4 6 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 4 8】

癌、特に固形腫瘍、より詳細には肺癌、乳癌、結腸癌及び前立腺癌の処置のための薬剤の製造における、請求項 1 に記載の式 I の化合物の使用。

【請求項 4 9】

請求項 4 4 に記載の方法により調製される、請求項 1 に記載の式 I の化合物。

【請求項 5 0】

実質的に上記で記載した、新規の化合物、方法、組成物及び使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

50

【0001】

本発明の分野は、CDK1抗増殖活性を示し、抗癌剤として有用なキナゾリンチアゾリノン誘導体に関する。

【背景技術】

【0002】

サイクリン依存キナーゼ(CDK)は、細胞周期の異なる段階の間の移行、例えばG₁(有糸分裂と細胞分裂の新規のラウンドのためのDNA複製の開始の間のギャップ)における静止期からS(活発なDNA合成の期間)への進行、又はG₂からM期(ここでは、活発な有糸分裂及び細胞分裂が生じる)への進行の制御において重要な役割を果たすセリン-トレオニンタンパク質キナーゼである。(例えば、*Science*, 274:1643-1677(1996)及び*Ann. Rev. Cell Dev. Biol.*, 13:261-291(1997)に編集された論文を参照のこと)。CDK複合体は、制御サイクリンサブユニット(例えば、サイクリンA、B1、B2、D1、D2、D3及びE)と触媒キナーゼサブユニット(例えば、CDK1、CDK2、CDK4、CDK5及びCDK6)の連関により形成される。名前が示すように、CDKは、標的基質をリン酸化するのにサイクリンサブユニットへの完全な依存を示し、異なるキナーゼ/サイクリンの組は細胞周期の特異的な段階を通して進行を制御する働きをする。

10

【0003】

上記から理解されるように、これらのタンパク質は、様々な細胞機能を制御するタンパク質(酵素)のクラスである。これは、基質タンパク質の構造変化をもたらすタンパク質基質上の特異的アミノ酸のリン酸化により達成される。この構造変化は、基質の活性又は他の結合パートナーと相互作用する能力を調節する。タンパク質キナーゼの酵素活性は、キナーゼが基質にリン酸基を加える程度を指す。それは、例えば時間の関数として生成物に変換された基質の量を決定することにより、測定することができる。基質のリン酸化は、タンパク質キナーゼの活性部位で生じる。

20

【0004】

上記の特性の観点から、これらのキナーゼは、細胞増殖、細胞分化及び細胞移動をもたらす成長因子シグナル伝達の伝播において重要な役割を果たす。線維芽細胞増殖因子(FGF)及び血管内皮増殖因子(VEGF)は、腫瘍促進血管形成の重要なメディエーターとして認識されてきた。VEGFは、2つの高親和性受容体(その1つは、キナーゼインサートドメイン含有受容体(KDR)である)を介したシグナル伝達により内皮細胞を活性化する。(Hennequin L. F. et al., *J. Med. Chem.* 45(6):1300(2002)を参照のこと)。FGFは、FGF受容体(FGFR)を介したシグナル伝達により内皮細胞を活性化する。固形腫瘍は、成長するのに新生血管の形成(血管形成)に依存する。従って、成長シグナル伝達を妨害する受容体FGFR及びKDRの阻害剤は、固形腫瘍の予防及び処置において有用な薬剤である。(Klohs W. E. et al. *Current Opinion in Biotechnology*, 10:544(1999)を参照のこと)。

30

【0005】

CDK、例えばCDK1は、細胞分裂の一般的なアクチベーターとして働くので、CDK1の阻害剤は抗増殖剤として有用であり得る。これらの阻害剤は、無秩序な細胞周期進行の抑制における治療的介入の開発に用いることができる。

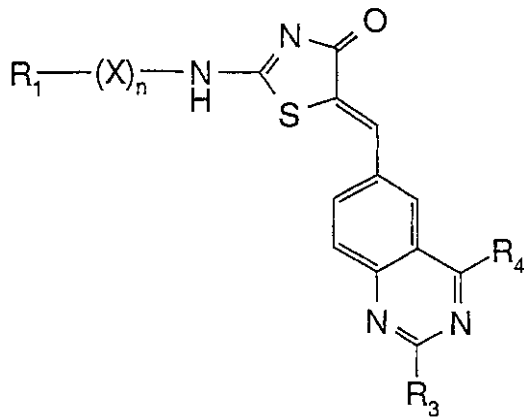
40

【発明の開示】

【0006】

本発明によれば、式Iの化合物

【化 1】



I

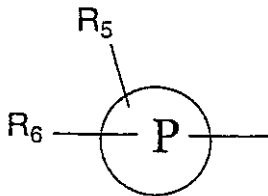
10

{ 式中、

R₁は、水素、低級アルキル又は

20

【化 2】

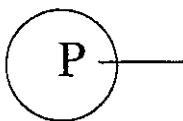


30

であり；

Xは、低級アルキレン、3～6個の炭素原子を含むシクロ低級アルキレン及びヒドロキシ低級アルキレンから選択され；

【化 3】



40

は、

アリール環、

3～6個の炭素原子を含むシクロアルキル環、

3～5個の炭素原子並びに酸素、窒素及び硫黄から成る群から選択される1～2個のへ

50

テロ原子を含む、4～6員ヘテロシクロアルキル環、及び

酸素、硫黄及び窒素から成る群から選択される1～2個のヘテロ原子を含む5又は6員芳香族複素環、から選択され；

R_5 及び R_6 は、独立に、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシ-低級アルキル、低級アルキル、ハロゲン、ペルフルオロ-低級アルキル及び低級アルコキシから成る群から選択され；

R_3 は、水素、 $-NH-R_7$ 及び $-NH-C(O)-R_8$ から選択され；

R_4 は、水素、低級アルキル及び $-O(CH_2CH_2O)_y-R_{10}$ から選択され；

R_7 は、水素又は低級アルキルであり；

R_8 及び R_{10} は、低級アルキルであり；

n は、0～1の整数であり；且つ

y は、0～3の整数である；

ただし、 n が0であって R_1 が水素又は低級アルキルである場合、 R_3/R_4 は両方とも水素であることはできない}、

又は、 R_1 が芳香族複素環中に窒素を含む場合の化合物のN-酸化物、 R_1 がヘテロシクロアルキル環又は芳香族複素環中に硫黄を含む場合のスルホン；

又は、その医薬として許容される塩が、CDK、特にCDK1の活性を阻害することが発見された。このような薬剤を含むこれらの本発明の薬剤及び医薬組成物は、制御されない又は所望されない細胞増殖、例えば癌、自己免疫疾患、ウイルス性疾患、真菌病、神経変性障害及び循環器疾患に関連した様々な疾患又は疾病状態を処置するのに有用である。

【0007】

CDK、特にCDK1の活性を阻害及び/又は調節することは、式Iのこれらの化合物及びこれらの化合物を含む組成物を、癌、特に固形腫瘍、より詳細には肺癌、乳癌、結腸癌及び前立腺癌の処置における特に抗腫瘍剤として、キナーゼ活性により治療される疾患の処置に有用なものとする。

【0008】

本明細書中で指摘するように、式Iの化合物は潜在的な抗増殖剤であり、CDK、特にCDK1の活性の介在及び/又は阻害に有用であり、その結果癌或いは抑制されない又は異常な細胞増殖に関連した他の疾患を処置するための抗腫瘍剤を提供する。

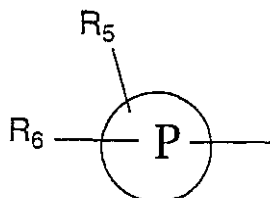
【0009】

本発明の1つの好ましい実施態様において、式Iの化合物

{式中、

R_1 は、水素又は

【化4】



であり；

X は、低級アルキレン、3～6個の炭素原子を含むシクロ低級アルキレン及びヒドロキシ低級アルキレンから選択され；

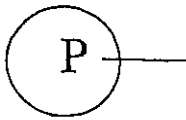
10

20

30

40

【化5】



10

は、アリール環、3～6個の炭素原子を含むシクロ低級アルキル環、3～5個の炭素原子並びに酸素、窒素及び硫黄から成る群から選択される1～2個のヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクロアルキル環、並びに酸素、硫黄及び窒素から成る群から選択される1～2個のヘテロ原子を含む5又は6員芳香族複素環から選択され；

R_5 及び R_6 は、独立に、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシ-低級アルキル、低級アルキル、ハロゲン、ペルフルオロ-低級アルキル及び低級アルコキシから成る群から選択され；

R_3 は、水素、 $-NHR_7$ 、及び $-NH-C(O)-R_8$ から選択され；

R_4 は、水素、低級アルキル、及び $-O(CH_2CH_2O)_y-R_{10}$ から選択され；

R_7 は、水素又は低級アルキルであり；

R_8 及び R_{10} は低級アルキルであり；

20

n は、0～1の整数であり；且つ

y は、0～3の整数である；

ただし、 n が0である場合、 R_1 、 R_3 及び R_4 の1つは水素以外である}

又は、 R_1 が芳香族複素環中に窒素を含む場合の化合物のN-酸化物、 R_1 がヘテロシクロアルキル環又は芳香族複素環中に硫黄を含む場合のスルホン、

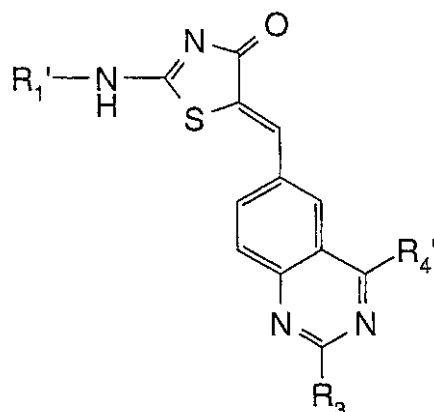
又は、その医薬として許容される塩が提供される。

【0010】

式Iの好ましい化合物は、 n が0の化合物である。これらの化合物は、以下の式の化合物

30

【化6】



I-A

40

{ 式中、

R_1' は、水素又は低級アルキルであり；

R_4' は、低級アルキル又は $-O(CH_2CH_2O)_y-R_{10}$ であり；且つ

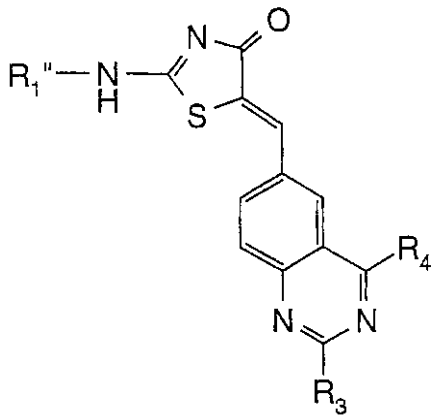
50

R₃、R₁₀及びyは、上記の通りである }、
又は、その医薬として許容される塩を含む。

【0011】

nが0の式Iの化合物は、以下の式の化合物

【化7】

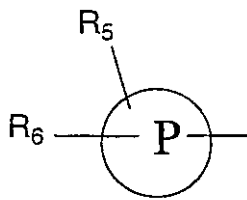


I-B

10

20

{ 式中、
R₁'' は、
【化8】



30

であり；
R₃、R₄、R₅、R₆及び
【化9】

40



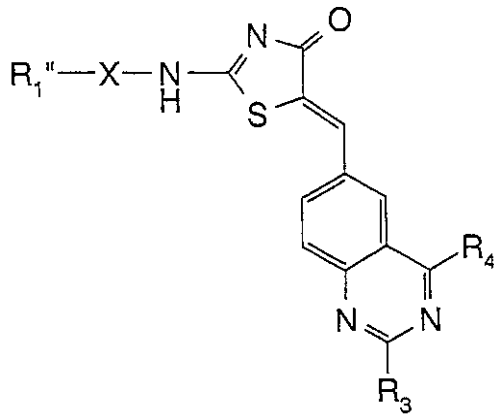
は、上記の通りである }、
又は、R₁'' が芳香族複素環中に窒素を含む場合の化合物のN - 酸化物、R₁'' がヘテロ
環又は芳香族複素環中に硫黄を含む場合のスルホン；
又は、その医薬として許容される塩も含む。

50

【 0 0 1 2 】

式 I の化合物中の n が 1 である場合、この化合物は、以下の式

【 化 1 0 】



I-C

10

{ 式中、

R₁''、X、R₃、R₄及び

【 化 1 1 】

20



30

は、上記の通りである }、

又は、R₁'' が芳香族複素環中に窒素を含む場合の化合物の N - 酸化物、R₁'' がヘテロ環又は芳香族複素環中に硫黄を含む場合のスルホン；

又は、その医薬として許容される塩を有する。

【 0 0 1 3 】

R₁及びR₁'' がアリアル部分を含む置換基である場合の化合物 I、I - B 及び I - C において、好ましいアリアル部分はフェニルである。本明細書中で用いる場合、ハロゲンとしては、4つの全てのハロゲン、例えば塩素、フッ素、臭素及びヨウ素が挙げられる。

【 0 0 1 4 】

本明細書中で用いる場合、「低級アルキル」という用語（単独又は組み合わせにおいて）は、1～6個の炭素原子を含む一価の直鎖又は分岐鎖の飽和炭化水素アルキル基、例えばメチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、sec - ブチル、イソブチル、tert - ブチル、n - ペンチル、n - ヘキシルなどを意味する。

40

【 0 0 1 5 】

「シクロアルキル」という用語は、一価の非置換の3 - から6 - 員飽和炭化水素環を指す、シクロ - 低級アルキル置換基を意味する。好ましいシクロアルキル置換基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどである。

【 0 0 1 6 】

「低級アルコキシ」という用語は、上記で定義した低級アルキルから形成される直鎖又は分岐鎖 - O - 低級アルキル基、例えばメトキシ、エトキシ、n - プロボキシ、イソプロ

50

ポキシ、*n*-プトキシ、*tert*-プトキシなどを意味する。

【0017】

「アリアル」という用語は、一価の単環又は二環式の非置換芳香族炭化水素環、例えばフェニル又はナフチルを意味し、フェニルが好ましい。

【0018】

「ヘテロシクロアルキル」という用語は、3～4個の炭素原子並びに酸素、窒素及び硫黄から成る群から選択される1又は2個のヘテロ原子を含む、4～6員単環式飽和環を指す。好ましい複素環アルキル基には、モルホリニル (*mopholinyl*)、テトラヒドロ、チオピラニル又はテトラヒドロピラニルなどが含まれる。

【0019】

「芳香族複素環」という用語は、4～5個の炭素原子並びに酸素、窒素及び硫黄から成る群から選択される1～2個のヘテロ原子を含む、一価の5又は6員単環式芳香族複素環を指す。好ましい芳香族複素環基には、チオフェニル (*thiopenyl*)、チアゾール (*thioazole*)、ピリジニル、フラニルなどが含まれる。

【0020】

「低級アルキレン」という用語は、1～6個の炭素原子を含む、二価の飽和の直鎖又は分岐鎖の炭化水素置換基を指す。

【0021】

「ヒドロキシ-低級アルキレン」という用語は、ヒドロキシ基で置換、好ましくは一置換された、上記で定義した低級アルキレン置換基を指す。同様に、「アミド-低級アルキレン」を用いる場合、これは、アミド置換基で置換された上記の低級アルキレン置換基を指す。

【0022】

「シクロ低級アルキレン」又は「シクロアルキレン」という用語は、二価の非置換の3～6員飽和炭化水素環を指す。好ましいシクロアルキレン置換基は、二価のシクロプロピル及びシクロブチルである。

【0023】

「ペルフルオロ-低級アルキル」という用語は、上記の任意の低級アルキル基を意味し、ここで低級アルキル基の全ての水素はフッ素により置換又は置き換えられる。好ましいペルフルオロ-低級アルキル基は、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピルなどであり、トリフルオロメチルが特に好ましい。

【0024】

「医薬として許容される塩」という用語は、適切な無毒性の有機酸、無機酸、有機塩基又は無機塩基から形成される、式 I、I-A 及び I-C の化合物の生物学的有効性及び特性を保持した、通常の酸付加塩又は塩基付加塩を指す。酸付加塩の例としては、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸及び硝酸から誘導されたもの、並びに有機酸、例えば *p*-トルエンスルホン酸、サリチル酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、コハク酸、クエン酸、マレイン酸、乳酸、フマル酸などから誘導されたものが挙げられる。塩基付加塩の例としては、アンモニウム、カリウム、ナトリウム及び、水酸化第4級アンモニウム、例えば、水酸化テトラメチルアンモニウムから誘導されたものが挙げられる。医薬化合物（すなわち、薬剤）の塩への化学修飾は、化合物の物理的及び化学的安定性、吸湿性、流動性及び溶解性を改善するための薬学者に周知の技術である。例えば、H. Ansel et al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (6th Ed., 1995), pp. 196 及び 1456 - 1457 を参照のこと。

【0025】

本発明によれば、式 I の化合物は以下の式の化合物から調製することができる

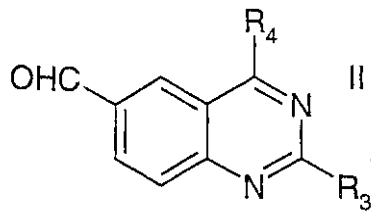
10

20

30

40

【化 1 2】



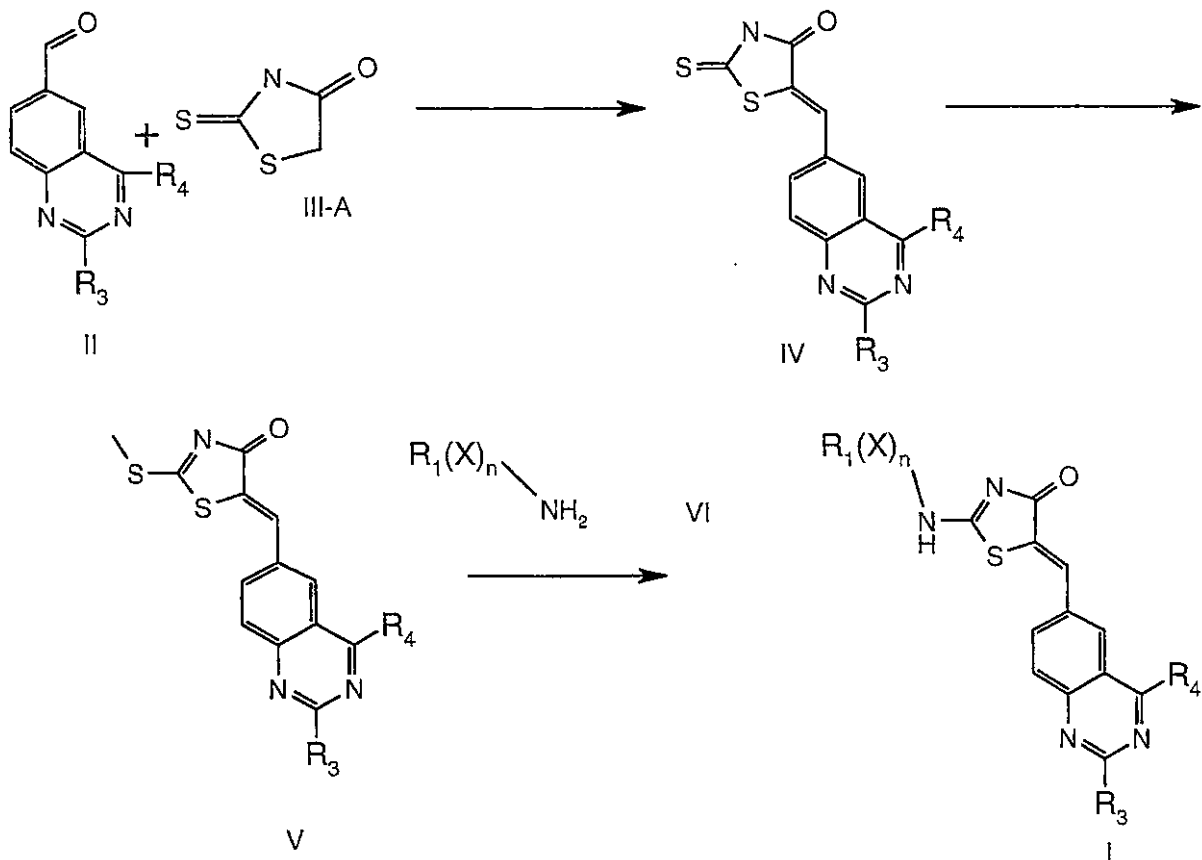
10

{ 式中、 R_3 及び R_4 は、上記の通りである }。

【 0 0 2 6】

式 I I の化合物は、以下の反応スキーム 1 により式 I の化合物へと変換することができる(ここで、 X 、 R_1 、 R_3 、 R_4 及び n は、上記の通りである)。

【化 1 3】



20

30

40

スキーム 1

【 0 0 2 7】

本発明によれば、式 I I の化合物を、Knoevenagel 反応により、式 I I I - A の化合物 [ロダニン(2-チオ-4-チアゾリン-4-オン)] と反応させて、式 I V の化合物を生成する。Knoevenagel 反応の実施における任意の通常条件を、この縮合を実施する際に利用することができる。一般的に、この反応は、アルカリ金属酢

50

酸塩及び酢酸の存在下において還流温度で実施する。

【0028】

この合成の次の段階において、式IVの得られた置換チアゾリジンをもチル化剤と反応させて、式IVの化合物上のチオ基をメチル化し、式Vの化合物を生成する。好ましいメチル化剤は、ヨードメタンである。この反応は、有機アミン塩基、例えばジイソプロピルエチルアミン(DIEA)中で実施する。この反応の実施において、温度及び圧力は重要でなく、この反応は室温及び大気圧で実施することができる。実際、この反応の実施において、チオ基のメチル化における任意の通常条件を用いることができる。

【0029】

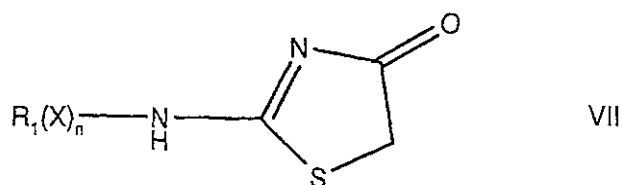
この反応の次の段階において、式Vの化合物を式VIの化合物と反応させて、式Iの化合物を生成する。式VIの化合物はアミンであり、メチルチオ基のアミン置換に通常用いられる任意の手段を、この反応の実施に用いることができる。1つの実施態様によれば、この置換は、通常溶媒、例えばアセトニトリルの存在下で、式VIの化合物を式Vの化合物と反応させることにより実施する。一般的に、この反応は、アミン塩基、例えばジイソプロピルエチルアミンの存在下で実施する。

10

【0030】

一方で、式Iの化合物は、式IIの化合物を以下の式の化合物と反応させることにより調製することができる

【化14】



20

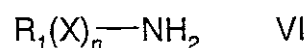
{ 式中、 R_1 は上記の通りである }。

30

【0031】

式Iの化合物を生成するための式VIIの化合物の式IIの化合物との反応は、閉鎖系において、100 ~ 200 の高い温度で、有機溶媒、例えばベンゼン又はトルエン中で実施する。この方法において、この反応は、高温及び高圧下で実施する。式VIIの化合物は、以下の式の化合物を

【化15】



40

{ 式中、 R_1 、 X 及び n は上記の通りである }、

式III-Aの化合物と反応させることによる直接的な置換により、直接的に形成することができる。この置換反応は、一般的に、アクチベーター及びアミン塩基の存在下で実施する。好ましいアクチベーターは、塩化第二水銀である。この反応は、不活性有機溶媒中で実施する。任意の通常の不活性有機溶媒、例えばアセトニトリル、塩化メチレンなど

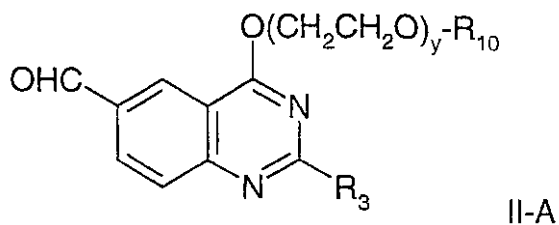
50

を用いることができる。この反応の実施においては、アミン塩基、例えばジイソプロピルエチルアミンを用いる。この反応の実施において、温度及び圧力は重要でなく、この反応は室温及び大気圧で実施することができる。この反応の実施において、メルカプト基を置換する任意の通常の方法を用いることができる。

【0032】

本発明の実施態様によれば、式IIの化合物（ R_4 は $-O(CH_2CH_2O)_y-R_{10}$ であり、 R_{10} 及び y は上記の通りである）は、以下の式を有する

【化16】



10

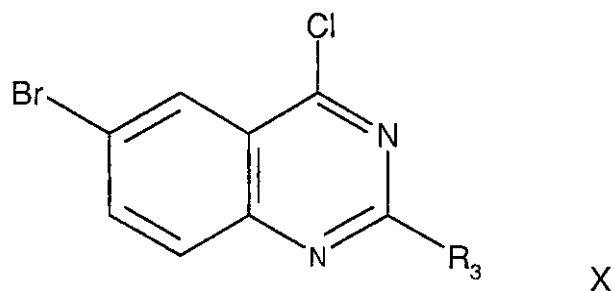
{ 式中、 R_3 、 R_{10} 及び y は上記の通りである }。

20

【0033】

式II-Aの化合物は、以下の式の化合物

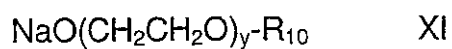
【化17】



30

から、以下の式の化合物と反応させ

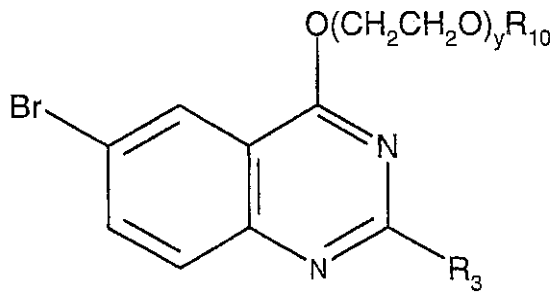
【化18】



40

{ 式中、 R_{10} 及び y は上記の通りである }、

【化 1 9】



XII

10

{ 式中、 R_{10} 、 R_3 及び y は上記の通りである }
を生成することにより、調製することができる。

【0034】

式XIIの化合物を生成するための、式Xの化合物の式XIの化合物との反応は、エーテルを生成するための塩化物をアルカリ金属アルコキシドと反応させる通常的手段により実施する。塩化物をアルカリ金属アルコキシドと反応させる任意の通常的手段は、式XIの化合物を形成するのに用いることができる。式II-Aの化合物を生成するためのこの反応の次の段階では、フェニル環上でプロモ基をCHO置換基に変換するホルミル化反応を用いる。この反応は、60~100の温度で、触媒として酢酸パラジウムを用いて、ジフェニルプロピルホスフィン(dpp)及び塩基の存在下で、式XIの化合物を一酸化炭素と反応させることにより実施する。この反応の実施においては、一般的に70~80psiの圧力が用いられる。一酸化炭素との反応によるフェニル環上でハロゲン化物基を変換するためのホルミル化反応の任意の通常の方法を、この変換の実施に用いることができる。

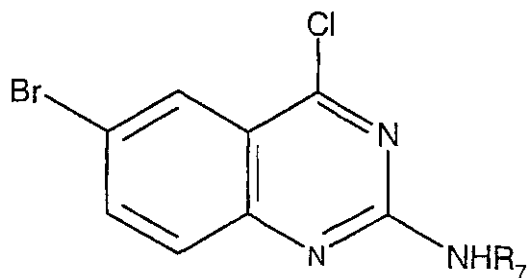
20

【0035】

式Xの化合物の R_3 が $-NHR_7$ である場合、この化合物は以下の式を有する

30

【化 2 0】



X-A

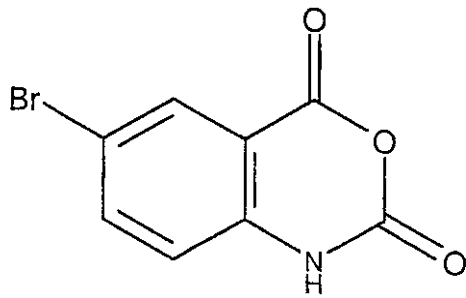
40

{ 式中、 R_7 は上記の通りである }。

【0036】

式X-Aの化合物は、以下の式の化合物から調製することができ、

【化 2 1】

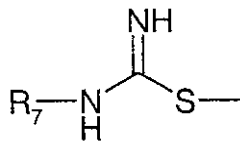


XV

10

式 X V の化合物（式この化合物の合成は、実施例 1 2 b に記載する）を以下の式の化合物と反応させることによって

【化 2 2】



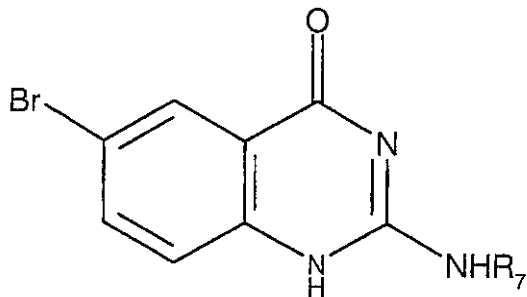
XVI

20

{ 式中、 R_7 は上記の通りである }、
以下の式の化合物を生成する

30

【化 2 3】



XVII

40

{ 式中、 R_7 は上記の通りである }
(これは、式 X - A の化合物へと変換することができる)。

【 0 0 3 7】

式 X V の化合物は、式 X V の化合物を式 X V I の化合物と反応させることにより、式 X V I I の化合物へと変換する。この反応は、不活性溶媒の存在下で、式 X V I の化合物を

50

式 X V の化合物に添加することにより実施する。任意の通常の不活性溶媒、例えばアセトニトリル及び水は、反応媒質として用いることができる。この反応は、得られた混合物を加熱して還流することにより実施することができる。式 X V I I の化合物は、通常の塩素化剤、例えばオキシ塩化リンと処理することにより、式 X - A の化合物に変換することができる。この反応は、一般的に窒素雰囲気下で、加熱して還流することにより実施される。

【 0 0 3 8 】

式 X V I の化合物は、商業的に利用可能であり、或いはアルキル化試薬、例えばヨードメタンを用いて、それらの対応するチオ尿素 ($R_7 - NH - C(=S) - NH_2$) から調製することができる。

10

【 0 0 3 9 】

式 I、I - B 及び I - C の化合物において、 R_3 及び R_4 が両方とも水素である化合物のクラスのもの、及び R_3 が $-NHR_7$ であり、 R_4 が水素又は $-O(CH_2CH_2O)_y - R_{10}$ である化合物のクラスのもの好ましい。

【 0 0 4 0 】

n が 1 であり、 R_1 及び R_1' がアリール環である化合物 I 及び I - B において、好ましい環は、 R_5 及び R_6 として定義されたこの置換基により非置換又は置換されることのできるフェニルである。

【 0 0 4 1 】

式 I - A の化合物の 1 つの実施態様は、 R_1' が水素である化合物である。 R_4' が $-O(CH_2CH_2O)_y - R_{10}$ である化合物は、これらの化合物のクラスである。

20

【 0 0 4 2 】

本発明の別の実施態様は、 n が 0 であり、

【 化 2 4 】



30

がフェニル又は 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含む芳香族複素環である式 I - B の化合物である。好ましい芳香族複素環は、2 つのヘテロ原子を含み、1 つが窒素であって、他方が硫黄である環であり、チアゾールが最も好ましい。別の好ましい芳香族複素環は、1 つのヘテロ原子、好ましくは硫黄を含むものであり、チオフエンが特に好ましい。

【 0 0 4 3 】

n が 1 である式 I - B の化合物の別の実施態様によれば、 X が低級アルキレン置換基である化合物である。この実施態様は、 R_1 がフェニル又は置換フェニルであることのできるフェニル環を含む化合物のクラスを含む。別のクラスの化合物は、 n が 1 である化合物、及び X が低級アルキレン置換基であり、 R_1' が芳香族複素環である化合物である。好ましい芳香族複素環は、2 つのヘテロ原子を含み、1 つが窒素であって、他方が硫黄であるものであり、チアゾールが最も好ましい。別の好ましい芳香族複素環は、1 つのヘテロ原子、好ましくは硫黄を含むものであり、チオフエンが特に好ましい。この好ましいクラスの化合物において、 R_4 は好ましくは $-O(CH_2CH_2O)_y - R_{10}$ である。

40

【 0 0 4 4 】

n が 1 である式 I - B の化合物の別の実施態様は、 X がヒドロキシ - 低級アルキレン置換基である化合物である。このクラスの化合物には、 R_1 が芳香族複素環である化合物が含まれる。好ましい芳香族複素環は、2 つのヘテロ原子を含み、1 つが窒素であって、他方が硫黄であるものであり、チアゾールが最も好ましい。別の好ましい芳香族複素環は、1 つのヘテロ原子、好ましくは硫黄を含むものであり、チオフエンが特に好ましい。この

50

好ましいクラスの化合物において、 R_4 は好ましくは $-O(CH_2CH_2O)_y-R_{10}$ である。 n が1であり、 X' がヒドロキシ-低級アルキレン置換基である化合物の別の好ましいクラスは、 R_1 がフェニル又は置換フェニルであることができるフェニル環である化合物である。この好ましいクラスの化合物において、 R_4 は好ましくは $-O(CH_2CH_2O)_y-R_{10}$ である。

【0045】

本発明の医薬組成物は（或いは式Iの化合物に加えて）、活性成分として、医薬として許容されるプロドラッグ、医薬として活性な代謝物、及びそのような化合物及び代謝物の医薬として許容される塩を含んで成ることができる。このような化合物、プロドラッグ、多量体、塩及び代謝物は、本明細書中で時々、「活性剤」又は「薬剤」と集合的に称される。

10

【0046】

固体の薬剤の場合、本発明の化合物及び塩が、異なる結晶形態又は多型形態で存在することができることは、当業者により理解され、それらの全ては、本発明及び特定された式の範囲内であることが意図される。

【0047】

治療有効量の本発明の活性剤は、タンパク質キナーゼCDK1の調節又は制御により介在される疾病を処置するのに用いることができる。「有効量」は、真核生物細胞、例えば哺乳動物、昆虫、植物又は真菌細胞の増殖を顕著に阻害し、そして/或いは顕著に脱分化を防ぎ、示唆された利用、例えば具体的な治療的処置に対して効果的である薬剤の量を意味することが意図されている。

20

【0048】

このような量に対応するであろう所定の薬剤の量は、具体的な化合物、疾病状態及びその重度、処置を必要とする対象又は宿主のアイデンティティ（例えば、体重）に依存して変わり得るが、その場合を取り囲む具体的な状況、例えば投与する具体的な薬剤、投与経路、処置条件、及び処置する対象又は宿主に従って当業界で知られた方法においてルーチンに決定することができる。「処置」は、CDK1タンパク質キナーゼの活性により、少なくとも部分的に影響を受ける対象、例えば哺乳動物（例えば、ヒト）における疾病状態の少なくとも緩和を意味し、特に哺乳動物が疾病状態を有する傾向があることが見出されたが、それを有すると未だ診断されていない場合に、哺乳動物において生じた疾病状態を予防すること、疾病状態を調節及び/又は阻害すること、及び/又は疾病状態を軽減することが挙げられる。

30

【0049】

本発明は、更に、本発明の薬剤を投与することにより、例えば哺乳動物の組織中のタンパク質キナーゼCDK1活性を調節又は阻害する方法を対象とする。抗増殖剤としての薬剤の活性は、MTT試験において、例えば全細胞培養物を用いることにより、既知の方法によって容易に測定される。CDK1タンパク質キナーゼ活性のモジュレーターとしての本発明の薬剤の活性は、当業者に利用可能な任意の方法、例えばインビボ及び/又はインビトロでの試験により測定することができる。活性測定に適した試験の例としては、国際公開番号WO99/21845、Parast et al., Biochemistry, 37, 16788-16801 (1998)、Connell-Crowley and Harpes, Cell Cycle, Materials and Methods, (Michele Pagano, ed. Springer, Berlin, Germany) (1995)、国際公開番号WO97/34876、及び国際公開番号WO96/14843に記載されたものが挙げられる。これらの特性は、例えば以下の実施例に記載した1つ以上の生物学的試験手順を用いることにより評価することができる。

40

【0050】

本発明の活性剤は、以下に記載する医薬組成物へと製剤化することができる。本発明の医薬組成物は、効果的な調節、制御又は阻害量の式Iの化合物、及び不活性な医薬として許容される担体又は希釈剤を含んで成る。医薬組成物の1つの実施態様において、有効レ

50

ベルの本発明の薬剤は、抗増殖能力に関連する治療利益を提供するために調製される。「有効レベル」は、増殖が阻害又は抑制されるレベルを意味する。これらの組成物は、投与の様式に適した単位用量形態、例えば非経口又は経口投与において調製する。

【0051】

本発明の薬剤は、通常の手順に従って、活性成分として、治療有効量の薬剤（例えば、式Iの化合物）を、適切な医薬担体又は希釈剤と混合することにより調製された通常の投与形態で投与することができる。これらの手順は、所望の調製物に適した成分の混合、粒状化及び圧縮又は溶解を伴い得る。

【0052】

用いる医薬担体は、固体又は液体のいずれかであることができる。固体担体の例は、ラクトース、スクロース、タルク、ゼラチン、アガー、ペクチン、アカシア、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸などである。液体担体の例は、シロップ、ピーナッツオイル、オリーブオイル、水などである。同様に、担体又は希釈剤としては、当業界で知られた遅延性（time-delay）又は徐放性物質、例えば単独又はワックス、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メタクリル酸メチルなどを伴ったモノステアリン酸グリセリン又はグリセリルジステアリン酸塩である。

10

【0053】

様々な医薬形態を用いることができる。従って、固体担体を用いる場合、調製物は錠剤化、粉体又はペレット形態或いはトローチ又はひし形（lozenge）の形態のハードゼラチンカプセル中に置くことができる。固体担体の量は、変わり得る。液体担体を用いられる場合、調製物は、シロップ、エマルジョン、ソフトゼラチンカプセル、滅菌した注入可能な溶液又はアンプル若しくはバイアル中の懸濁液、又は非水性の液体懸濁液であろう。

20

【0054】

安定な水溶性投与形態を得るために、本発明の薬剤の医薬として許容された塩は、有機酸又は無機酸の水溶液中に溶解することができる。溶解性塩形態が利用可能でない場合は、適切な共溶媒又は共溶媒の混合物中に薬剤を溶解することができる。

【0055】

本発明の組成物中で用いる薬剤の実際の用量は、用いる具体的な複合体、製剤化する具体的な組成物、投与方法、具体的な部位、宿主及び処置する疾病により変わるであろうことが理解される。所定の一連の状態に対して最適な用量は、薬剤に関する実験データの観点から通常用量決定試験を用いて当業者により確定されることができる。

30

【0056】

本発明の組成物は、医薬組成物を調製するための一般的に知られた方法、例えば、通常の方法、例えば混合、溶解、粒状化、糖衣錠形成、ゲル状化、乳化、カプセル化、封入化又は凍結乾燥化を用いることにより製造することができる。医薬組成物は、1つ以上の医薬として許容される担体を用いて、通常の方法において製剤化することができる。この担体は、活性化化合物の、医薬として用いることのできる調製物への加工を容易にする賦形剤及び補助剤から選択することができる。

【0057】

経口投与のために、本化合物は、当業界で知られた医薬として許容される担体と化合物を混合物することにより容易に製剤化することができる。このような担体は、本発明の化合物を、処置する患者による経口摂取のための、錠剤、ピル、糖衣錠、カプセル、液体、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁液などとして製剤化することを可能にする。経口使用のための医薬調製物は、活性成分（薬剤）との混合において固体賦形剤を用いて、任意に得られた混合物を粉末にし、必要であれば錠剤又は糖衣錠のコアを得るために適切な補助剤を添加した後に顆粒の混合物を加工して得ることができる。

40

【0058】

本発明は、その範囲を制限することを意味しない以下の実施例により更に説明される。積極的に特に明記しない限り、温度は摂氏温度（ ）で表される。

50

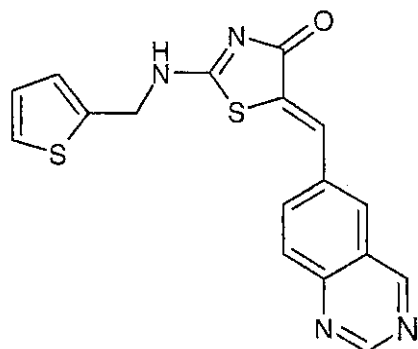
【実施例】

【0059】

実施例 1

5 - [1 - キナゾリン - 6 - イル - メタ - (Z) - イリデン] - 2 - [(チオフェン - 2 - イルメチル) - アミノ] - チアゾール - 4 - オン

【化25】



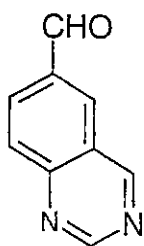
10

20

【0060】

6 - キナゾリンカルボキシアルデヒドの調製

【化26】



30

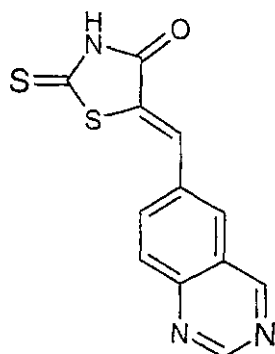
40

6 - メチル - キナゾリン (5.0 g、34.7 mmol) 及び二酸化セレン (7.7 g、69.4 mmol) の混合物を、160 で12時間加熱した。室温まで冷却した後、メタノールを攪拌しながら添加した。固体をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Merck シリカゲル60、230 - 400メッシュ、30分間におけるヘキサン中の0% ~ 30%の酢酸エチル) により、白色の固体として6 - キナゾリンカルボキシアルデヒド (2.4 g、43.7%) を得た: LC - MS m/e 159 (MH⁺)。

【0061】

5 - キナゾリン - 6 - イルメチレン - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オンの調製

【化 2 7】



10

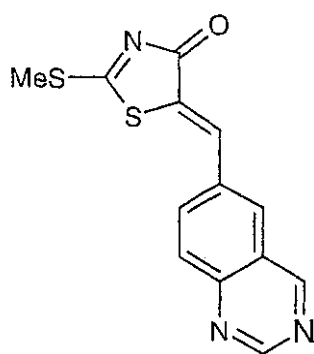
酢酸 (10 mL) 中の 6 - キナゾリンカルボキシアリアルデヒド (実施例 1 a、1.5 g、9.5 mmol)、ロダニン (1.26 g、9.5 mmol) 及び酢酸ナトリウム (3.11 g、38 mmol) の懸濁液を、130 で 12 時間攪拌した。室温まで冷却した後、水 (40 mL) を添加した。固体をろ過により回収し、水で洗い、乾燥させて、5 - キナゾリン - 6 - イルメチレン - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン (2.6 g、100%) を白色の固体として得た。LC - MS m/e 274 (MH⁺)。

20

【0062】

2 - メチルスルファニル - 5 - キナゾリン - 6 - イルメチレン - チアゾール - 4 - オンの調製

【化 2 8】



30

40

無水エタノール (100 mL) 中の 5 - キナゾリン - 6 - イルメチレン - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン (実施例 1 b、2.6 g、9.52 mmol)、ヨードメタン (1.2 mL、19.0 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (DIEA) (2.4 mL、14.3 mmol) の懸濁液を、12 時間室温で攪拌した。水 (200 mL) を添加後、固体をろ過により回収し、水で洗い、乾燥させて、黒色の固体として 2 - メチルスルファニル - 5 - キナゾリン - 6 - イルメチレン - チアゾール - 4 - オン (2.5 g、92%) を得た。LC - MS m/e 288 (MH⁺)。

【0063】

50

5 - [1 - キナゾリン - 6 - イル - メタ - (Z) - イリデン] - 2 - [(チオフェン - 2 - イルメチル) - アミノ] - チアゾール - 4 - オンの調製

アセトニトリル (1 mL) 中の 2 - メチルスルファニル - 5 - キナゾリン - 6 - イルメチレン - チアゾール - 4 - オン (実施例 1 c、58 mg、0.2 mmol)、チオフェンメチルアミン (45.3 mg、0.4 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (DIEA) (70 μ L、0.4 mmol) の懸濁液を、20 分間電子レンジにより 145 $^{\circ}$ C まで加熱した。室温まで冷却した後、固体をろ過により回収し、少量のアセトニトリルで洗い、乾燥させた。フラッシュクロマトグラフィー (Merck シリカゲル 60、230 - 400 メッシュ、30 分間の塩化メチレン中の 0% ~ 5% メタノール) により、淡黄色の固体として、5 - [1 - キナゾリン - 6 - イル - メタ - (Z) - イリデン] - 2 - [(チオフェン - 2 - イルメチル) - アミノ] - チアゾール - 4 - オンを得た : LC - MS m/e 353 (MH⁺)。

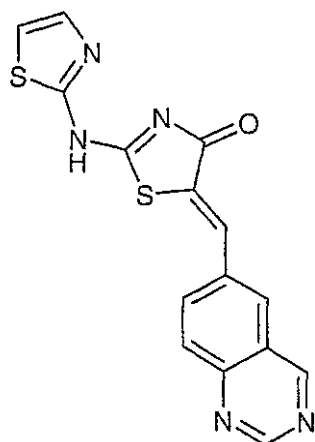
10

【 0064 】

実施例 2

5 - [1 - キナゾリン - 6 - イル - メタ - (Z) - イリデン] - 2 - (チアゾール - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 4 - オン

【 化 29 】



20

30

実施例 1 d に記載の手順と類似の手順を用いて、2 - メチルスルファニル - 5 - キナゾリン - 6 - イルメチレン - チアゾール - 4 - オン、チアゾール - 2 - イルアミン及び DIEA から出発して、5 - [1 - キナゾリン - 6 - イル - メタ - (Z) - イリデン] - 2 - (チアゾール - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 4 - オン : LC - MS m/e を測定した。LC - MS m/e 340 (MH⁺)。

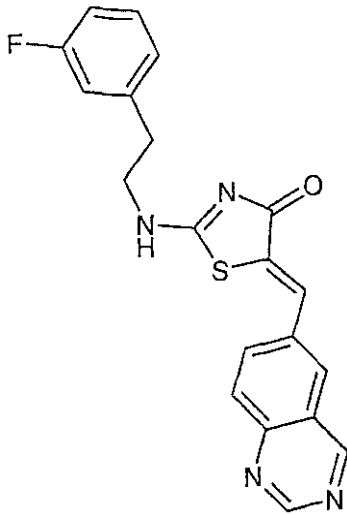
【 0065 】

実施例 3

2 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - エチルアミノ] - 5 - [1 - キナゾリン - 6 - イル - メタ - (Z) - イリデン] - チアゾール - 4 - オン

40

【化 3 0】



10

20

実施例 1 d に記載の手順と類似の手順を用いて、2 - メチルスルファニル - 5 - キナゾリン - 6 - イルメチレン - チアゾール - 4 - オン、2 - (3 - フルオロ - フェニル) - エチルアミン及び D I E A から出発して、2 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - エチルアミノ] - 5 - [1 - キナゾリン - 6 - イル - メタ - (Z) - イリデン] - チアゾール - 4 - オンを得た：LC - MS m/e を測定した。LC - MS m/e 379 (MH⁺)。

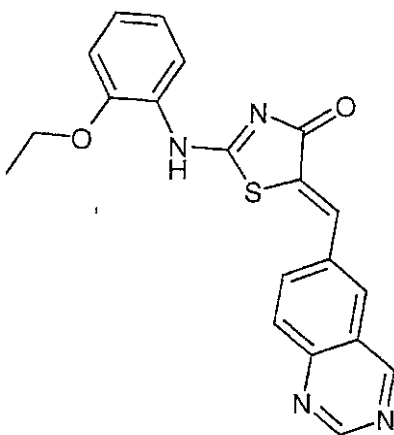
【0066】

実施例 4

2 - (2 - エトキシ - フェニルアミノ) - 5 - [1 - キナゾリン - 6 - イル - メタ - (Z) - イリデン] - チアゾール - 4 - オン

30

【化 3 1】



40

実施例 1 d に記載の手順と類似の手順を用いて、2 - メチルスルファニル - 5 - キナゾリン - 6 - イルメチレン - チアゾール - 4 - オン、2 - エトキシアニリン及び D I E A か

50

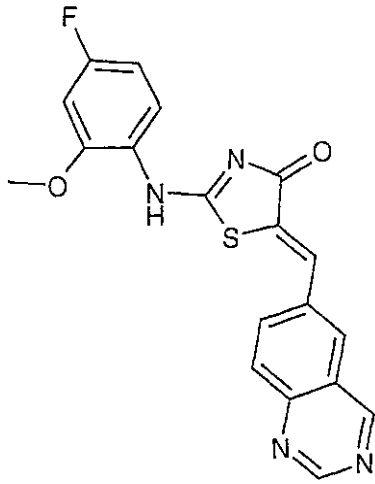
ら出発して、2 - (2 - エトキシ - フェニルアミノ) - 5 - [1 - キナゾリン - 6 - イル - メタ - (Z) - イリデン] - チアゾール - 4 - オンを得た：LC - MS m/e を測定した。LC - MS m/e 377 (MH⁺)。

【0067】

実施例 5

2 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェニルアミノ) - 5 - [1 - キナゾリン - 6 - イル - メタ - (Z) - イリデン] - チアゾール - 4 - オン

【化32】



10

20

実施例 1 d に記載の手順と類似の手順を用いて、2 - メチルスルファニル - 5 - キナゾリン - 6 - イルメチレン - チアゾール - 4 - オン、4 - フルオロ - 2 - メトキシ - アニリン及び D I E A から出発して、2 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェニルアミノ) - 5 - [1 - キナゾリン - 6 - イル - メタ - (Z) - イリデン] - チアゾール - 4 - オンを得た：LC - MS m/e を測定した。LC - MS m/e 381 (MH⁺)。

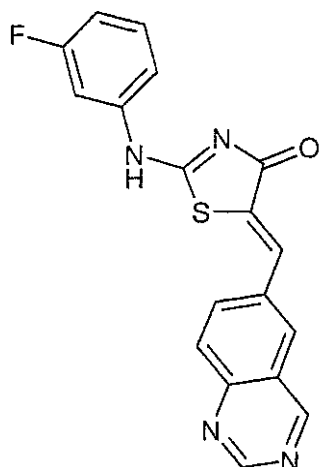
30

【0068】

実施例 6

2 - (3 - フルオロ - フェニルアミノ) - 5 - [1 - キナゾリン - 6 - イル - メタ - (Z) - イリデン] - チアゾール - 4 - オン

【化 3 3】



10

実施例 1d に記載の手順と類似の手順を用いて、2 - メチルスルファニル - 5 - キナゾリン - 6 - イルメチレン - チアゾール - 4 - オン、3 - フルオロアニリン及び D I E A から出発して、2 - (3 - フルオロ - フェニルアミノ) - 5 - [1 - キナゾリン - 6 - イル - メタ - (Z) - イリデン] - チアゾール - 4 - オンを得た： L C - M S m / e を測定した。L C - M S m / e 351 (M H ⁺) 。

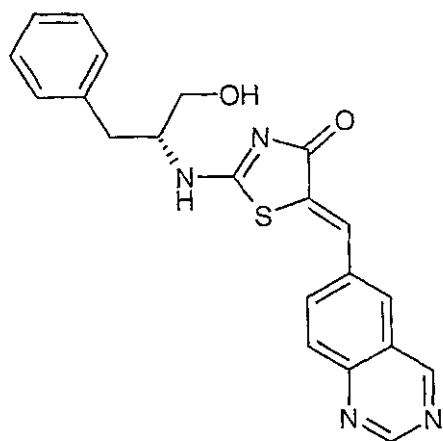
20

【 0 0 6 9 】

実施例 7

2 - ((R) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ) - 5 - [1 - キナゾリン - 6 - イル - メタ - (Z) - イリデン] - チアゾール - 4 - オン

【化 3 4】



40

実施例 1 d に記載の手順と類似の手順を用いて、2 - メチルスルファニル - 5 - キナゾリン - 6 - イルメチレン - チアゾール - 4 - オン、2 - ((R) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ) 及び D I E A から出発して、2 - ((R) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ) - 5 - [1 - キナゾリン - 6 - イル - メタ - (

50

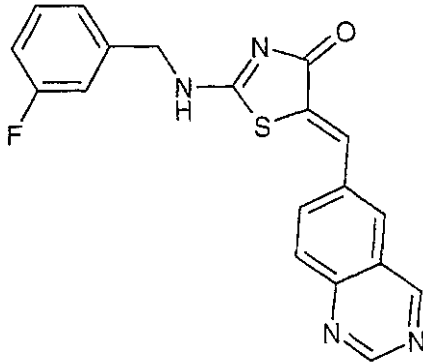
Z) - イリデン] - チアゾール - 4 - オンを得た: LC - MS m/e を測定した。LC - MS m/e 391 (MH⁺)。

【0070】

実施例 8

2 - (3 - フルオロ - ベンジルアミノ) - 5 - [1 - キナゾリン - 6 - イル - メタ - (Z) - イリデン] - チアゾール - 4 - オン

【化35】



10

20

実施例 1 d に記載の手順と類似の手順を用いて、2 - メチルスルファニル - 5 - キナゾリン - 6 - イルメチレン - チアゾール - 4 - オン、3 - フルオロ - ベンジルアミン及び D I E A から出発して、2 - (3 - フルオロ - ベンジルアミノ) - 5 - [1 - キナゾリン - 6 - イル - メタ - (Z) - イリデン] - チアゾール - 4 - オンを得た: LC - MS m/e を観測した。LC - MS m/e 379 (MH⁺)。

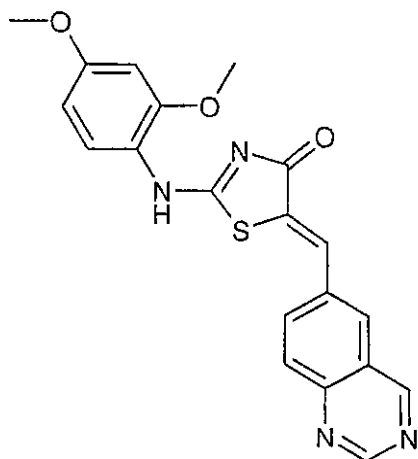
【0071】

実施例 9

2 - (2, 4 - ジメトキシ - フェニルアミノ) - 5 - [1 - キナゾリン - 6 - イル - メタ - (Z) - イリデン] - チアゾール - 4 - オン

30

【化 3 6】



10

実施例 1d に記載の手順と類似の手順を用いて、2 - メチルスルファニル - 5 - キナゾ
 リン - 6 - イルメチレン - チアゾール - 4 - オン、2, 4 - ジメトキシ - フェニルアミン
 及び DIEA から出発して、2 - (2, 4 - ジメトキシ - フェニルアミノ) - 5 - [1 -
 キナゾリン - 6 - イル - メタ - (Z) - イリデン] - チアゾール - 4 - オンを得た：LC
 - MS m/e を測定した。LC - MS m/e 393 (MH⁺)。

20

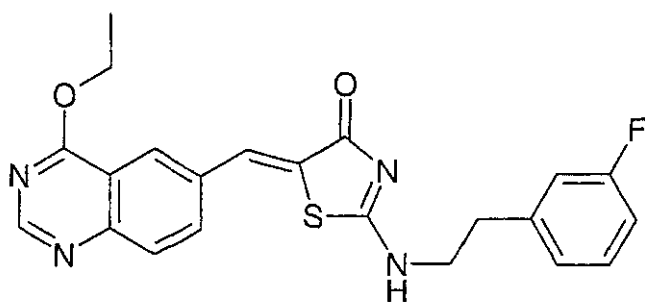
【0072】

実施例 10

5 - [1 - (4 - エトキシ - キナゾリン - 6 - イル) - メタ - (Z) - イリデン] - 2
 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - エチルアミノ] - チアゾール - 4 - オン

【化 3 7】

30

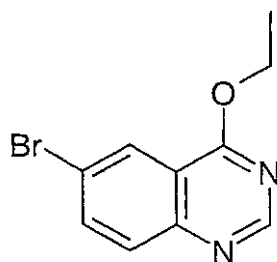


40

【0073】

6 - プロモ - 4 - エトキシ - キナゾリンの調製

【化38】



10

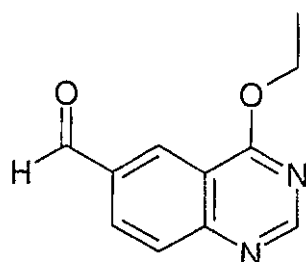
無水エチルアルコール (150 ml) 中の 6 - ブロモ - 4 - クロロ - キナゾリン (4.87 g、20 mmol)、ナトリウムエトキシド (95%、14.32 g、200 mmol) の懸濁液を、4 時間室温で撹拌した。この反応後に、溶媒を蒸発させた。次いで、氷水を添加し、その後 3 N の HCl 水溶液を添加して pH を 9 に調節し、沈殿を形成させた。固体を回収し、H₂O で 3 回洗い、その後乾燥させた。フラッシュクロマトグラフィー (Merck シリカゲル 60、230 - 400 メッシュ、30 分間におけるヘキサン中の 10% ~ 50% の酢酸エチル) により、淡黄色の固体として、6 - ブロモ - 4 - エトキシ - キナゾリン (2.13 g、55%) を得た。LC - MS m/e 254 (MH⁺)。

20

【0074】

4 - エトキシ - キナゾリン - 6 - カルバルデヒドの調製

【化39】



30

無水 N, N - ジメチルホルムアミド (DMF) (25 ml) 中の 6 - ブロモ - 4 - エトキシ - キナゾリン (実施例 10 a、506 mg、2 mmol)、ジフェニルプロピルホスフィン (45.6 mg、0.2 mmol)、酢酸パラジウム (44.8 mg、0.2 mmol) 及びトリエチルアミン (505 mg、5 mmol) の混合物を、75 psi の一酸化炭素と共に充填した。上記反応後、混合物を室温で 15 分間撹拌し、一酸化炭素を解放し、そしてトリヘキシルシラン (1140 mg、4 mmol) を添加した。得られた反応混合物を、75 psi の一酸化炭素と共に充填し、80 °C で 18 時間加熱した。室温まで反応物を冷却した後に、ジクロロメタンを添加した。得られた溶液を水で 3 回抽出した。有機層を回収し、濃縮して、黄色の固体を得た。フラッシュクロマトグラフィー (Merck シリカゲル 60、230 - 400 メッシュ、40 分間におけるヘキサン中の 10% ~ 40% の酢酸エチル) により、淡黄色の固体として、4 - エトキシ - キナゾリン - 6 - カルバルデヒド (256 mg、66%) を得た。LC - MS m/e 203 (MH⁺)

40

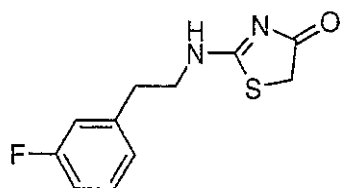
50

)。

【0075】

2 - [(3 - フルオロフェニル) - エチルアミノ] - チアゾール - 4 - オンの調製。

【化40】



10

アセトニトリル (7 0 m L) 中の (3 - フルオロフェニル) - エチルアミン (3 . 0 6 g 、 2 2 m m o l) 及びロダニン (2 . 6 6 g 、 2 0 m m o l) の溶液に、室温で D I E A (7 . 6 6 m L 、 4 4 m m o l) を添加した。その後、この溶液を 0 °C まで冷却し、塩化第二水銀 (5 . 9 7 g 、 2 2 m m o l) を 2 回で添加した。添加後に、懸濁液を室温まで温め、3 日間攪拌した。得られた黒色の固体を、セライトのプラグ (p l u g) に通してろ過し、ジクロロメタン (5 0 0 m L) とメタノール (2 5 0 m L) で洗った。混合した溶媒を減圧下で除去し、粗残渣を高温条件で酢酸エチル (2 5 m L) に溶解し、冷蔵庫の中で一晩保存した。その後、固体をろ過により回収し、酢酸エチルで洗った。空気乾燥した後、3 . 6 5 g (7 6 . 6 % の収率) の 2 - [(3 - フルオロフェニル) - エチルアミノ] - チアゾール - 4 - オンを、白色のアモルファス固体として単離した：H R E S (+) m / e C₁₁H₁₁FN₂OS (M + H)⁺ に対する理論値 (c a l c d) 2 3 9 . 0 6 4 9 、測定値 (f o u n d) 2 3 9 . 0 6 4 7 .

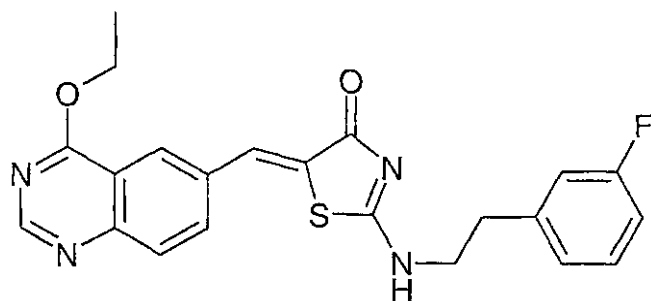
20

【0076】

5 - [1 - (4 - エトキシ - キナゾリン - 6 - イル) - メタ - (Z) - イリデン] - 2 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - エチルアミノ] - チアゾール - 4 - オンの調製

30

【化41】



40

無水エチルアルコール (1 m l) 中の 4 - エトキシ - キナゾリン - 6 - カルバルデヒド (実施例 1 0 b 、 2 0 m g 、 0 . 1 m m o l) 、 2 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - エチルアミノ] - チアゾール - 4 - オン (実施例 1 0 c 、 2 4 m g 、 0 . 1 m m o l) 及びピペリジン (1 0 u l 、 0 . 1 m m o l) の混合物を、1 6 0 °C で 2 5 分間電子レン

50

ジにかけた。この反応物を室温まで冷却した後、固体をろ過により回収し、その後 MeOH で洗い、乾燥させて、淡黄色の固体として 5 - [1 - (4 - エトキシ - キナゾリン - 6 - イル) - メタ - (Z) - イリデン] - 2 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - エチルアミノ] - チアゾール - 4 - オン (12 mg、30%) を得た。LC - MS m/e 423 (MH⁺)。

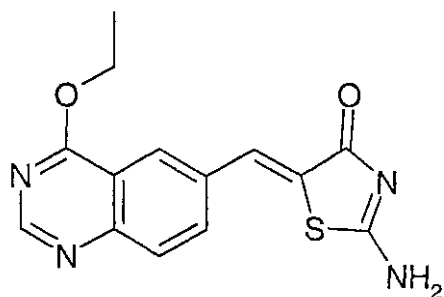
【0077】

実施例 11

2 - アミノ - 5 - [1 - (4 - エトキシ - キナゾリン - 6 - イル) - メタ - (Z) - イリデン] - チアゾール - 4 - オン

【化 42】

10



20

酢酸中の 4 - エトキシ - キナゾリン - 6 - カルバルデヒド (実施例 10b) (1 当量)、シュードチオヒダントイン (pseudothiohydantoin) (1 当量)、及び酢酸ナトリウム (4 当量) の懸濁液を、12 時間還流下で攪拌した。室温まで冷却した後、水を添加した。この固体をろ過により回収し、水で洗い、乾燥させて、2 - アミノ - 5 - [1 - (4 - エトキシ - キナゾリン - 6 - イル) - メタ - (Z) - イリデン] - チアゾール - 4 - オンを得た。わずかに黄色の固体として、LC - MS m/e 301 (MH⁺)。LC - MS m/e 256 (MH⁺)。

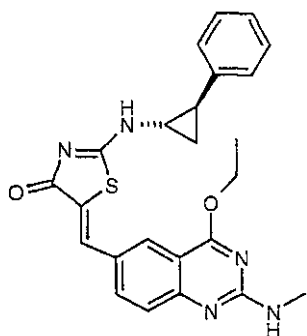
30

【0078】

実施例 12

5 - [1 - (4 - エトキシ - 2 - メチルアミノ - キナゾリン - 6 - イル) - メタ - (Z) - イリデン] - 2 - ((1R, 2S) - 2 - フェニル - シクロプロピルアミノ) - チアゾール - 4 - オン

【化 4 3】



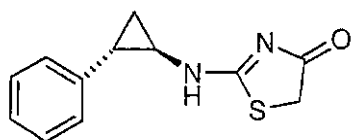
10

【 0 0 7 9】

2 - ((1 R , 2 S) - 2 - フェニル - シクロプロピルアミノ) - チアゾール - 4 - オンの調製

【化 4 4】

20



30

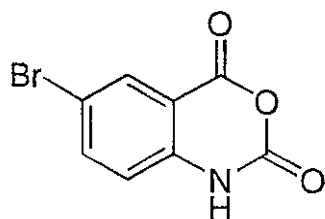
実施例 10 c に記載した手順と類似の手順を用いて、(1R,2S)-2-フェニル - シクロプロピルアミン、ロダニン、塩化第二水銀及び D I E A から出発して、2 - ((1 R , 2 S) - 2 - フェニル - シクロプロピルアミノ) - チアゾール - 4 - オンを得た。L C - M S m / e 232 (M H⁺)。

【 0 0 8 0】

6 - プロモ - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 3] オキサジン - 2 , 4 - ジオンの調製

【化 4 5】

40



50

アセトニトリル (1 2 5 0 m L) 中の 2 - アミノ - 5 - プロモ - 安息香酸 (2 7 0 g 、 1 . 2 5 m o l) の懸濁液に、ジクロロメタン (D C M) (5 0 0 m L) 中のトリホスゲ

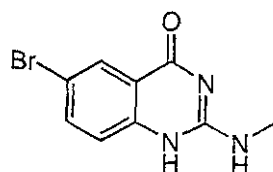
ン (1 2 3 . 8 g、4 1 6 . 7 m m o l) の溶液及びピリジン (1 9 7 . 5 g、2 . 5 m o l) を、5 5 で同時に添加した。得られた混合物を更に3時間攪拌し、その後室温まで冷却した。沈殿をろ過により回収し、アセトニトリルで洗い、乾燥させて、青白い粉末として6 - プロモ - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 3] オキサジン - 2 , 4 - ジオンを得た (2 8 0 g、9 3 %)。¹H NMR (DMSO - d₆) : 1 1 . 8 3 (s , 1 H)、7 . 9 8 (s , 1 H)、7 . 8 9 - 7 . 8 7 (d , 1 H)、7 . 0 9 - 7 . 0 7 (d , 1 H)。

【 0 0 8 1 】

6 - プロモ - 2 - メチルアミノ - 1 H - キナゾリン - 4 - オンの調製

【 化 4 6 】

10



20

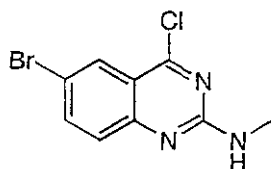
アセトニトリル (3 6 0 m L) と水 (9 0 m L) の混合溶液に、6 - プロモ - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 3] オキサジン - 2 , 4 - ジオン (2 4 . 2 g、0 . 1 m o l)、1 , 2 - ジメチル - イソチオ尿素ヨウ化水素酸 (h y d r i o d i c) (2 3 . 2 g、0 . 1 m o l) を添加し、その後無水炭酸ナトリウム (1 1 . 7 g、0 . 1 1 m o l) を添加し、混合物を3時間加熱して還流した。冷却した後、沈殿をろ過により回収し、水で洗って、淡黄色の粉末として6 - プロモ - 2 - メチルアミノ - 1 H - キナゾリン - 4 - オンを得た (1 6 . 5 g、6 5 m m o l、6 5 %)。¹H NMR (DMSO - d₆) : 1 1 . 2 0 (b , 1 H)、7 . 9 1 - 7 . 9 0 (d , 1 H)、7 . 6 4 - 7 . 6 3 (d , 1 H)、7 . 2 0 - 7 . 1 8 (d , 1 H)、6 . 3 0 (b , 1 H)、2 . 8 2 - 2 . 8 1 (d , 3 H)。

30

【 0 0 8 2 】

(6 - プロモ - 4 - クロロ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミンの調製

【 化 4 7 】



40

オキシ塩化リンの溶液 (5 0 m L) に、粉末化した6 - プロモ - 2 - メチルアミノ - 1 H - キナゾリン - 4 - オン (1 0 . 0 g、3 9 . 4 m m o l) を添加し、その後ジメチル - フェニル - アミン (8 m L) を添加し、そして混合物をN₂雰囲気下で30分間加熱して還流した。冷却後に、混合物を氷上に注ぎ、NaOH水溶液 (2 M) で塩基性化した。沈殿をろ過により回収し、カラムにより精製して、黄色の固体として (6 - プロモ - 4 - クロロ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミンを得た (5 g、1 8 . 3 m m o l、4

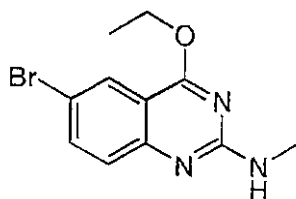
50

6.6%)。¹H NMR (DMSO-d₆) : 8.03 (s, 1H), 7.86 - 7.84 (m, 2H), 7.47 - 7.45 (d, 1H), 2.86 - 2.84 (d, 3H)

【0083】

(6-ブロモ-4-エトキシ-キナゾリン-2-イル)-メチル-アミンの調製

【化48】



10

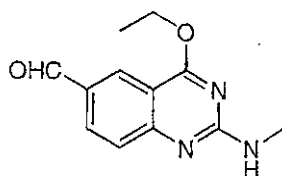
無水アルコール(150 mL)中のナトリウムエトキシド(8.11 g、119.3 mmol)の溶液に、粉末の(6-ブロモ-4-クロロ-キナゾリン-2-イル)-メチル-アミン(13 g、47.7 mmol)を1回で添加し、この混合物をN₂雰囲気下で室温において3時間攪拌した。過剰のアルコールを減圧下で除去し、残渣をカラムにより精製して、淡黄色の固体として(6-ブロモ-4-エトキシ-キナゾリン-2-イル)-メチル-アミン(4 g、14.2 mmol、29.8%)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) : 7.90 - 7.89 (d, 1H), 7.70 - 7.67 (dd, 1H), 7.33 - 7.31 (m, 1H), 7.21 - 7.20 (dd, 1H), 4.45 - 4.44 (q, 2H), 2.83 - 2.82 (d, 3H), 1.40 - 1.37 (t, 3H)

20

【0084】

4-エトキシ-2-メチルアミノ-キナゾリン-6-カルバルデヒドの調製

【化49】



30

40

アセトニトリル(40 mL)及びDMSO(40 mL)の混合溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(1.65 g、1.43 mmol)、無水ギ酸ナトリウム(5.82 g、85.6 mmol)を添加し、その後粉末の(6-ブロモ-4-エトキシ-キナゾリン-2-イル)-メチル-アミン(4 g、14.3 mmol)を添加し、得られた混合物を、50 psiで、CO雰囲気下において、85℃まで加熱した。48時間の攪拌後に、冷却した混合物を水に注ぎ、DCM(3×200 mL)で抽出した。混ぜ合わせた有機相を塩水で洗い、Na₂SO₄上で乾燥させ、蒸発させて茶色の固体を得、それをカラムにより精製して、青白い固体として4-エトキシ-2-メチルアミノ-キナゾリン-6-カルバルデヒド(1 g、4.3 mmol、30%)を得た。¹H NMR

50

R (DMSO - d_6) : 9.95 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.00 - 7.97 (d, 1H), 7.59 - 7.56 (m, 1H), 7.46 - 7.44 (d, 1H), 4.53 - 4.48 (q, 2H), 2.89 - 2.87 (d, 3H), 1.44 - 1.40 (t, 3H)。

【0085】

5 - [1 - (4 - エトキシ - 2 - メチルアミノ - キナゾリン - 6 - イル) - メタ - (Z) - イリデン] - 2 - ((1R, 2S) - 2 - フェニル - シクロプロピルアミノ) - チアゾール - 4 - オンの調製

マイクロ波管中の2mLのトルエン中の2 - (トランス) - フェニルシクロピルアミノ (phenylcyclopylamino) - チアゾール - 4 - オン (実施例12a、38.0mg、0.16mmole)、及び4 - エトキシ - 2 - メチルアミノ - キナゾリン - 6 - カルバルデヒド (実施例12f、45.5mg、0.20mmole)の懸濁液に、安息香酸 (2.0mg、0.016mmole)及びピペリジン (1.5mg、0.02mmole)を添加した。その後、反応混合物を、1時間電子レンジで150℃まで加熱した。その後、反応混合物を室温まで冷却し、トルエンで希釈した。固体をろ過により回収し、その固体をトルエン、 CH_2Cl_2 及びエーテルで洗い、茶色の固体として5 - [1 - (4 - エトキシ - 2 - メチルアミノ - キナゾリン - 6 - イル) - メタ - (Z) - イリデン] - 2 - ((1R, 2S) - 2 - フェニル - シクロプロピルアミノ) - チアゾール - 4 - オンを得た：52mg (72.9%)、MS : m/e 446 (MH^+)。

10

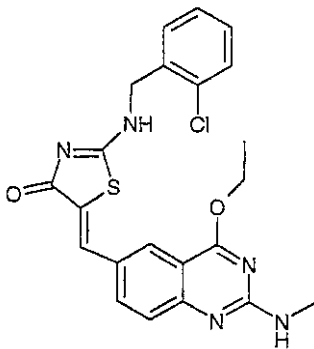
【0086】

20

実施例13

2 - (2 - クロロ - ベンジルアミノ) - 5 - (4 - エトキシ - 2 - メチルアミノ - キナゾリン - 6 - イルメチレン) - チアゾール - 4 - オン

【化50】



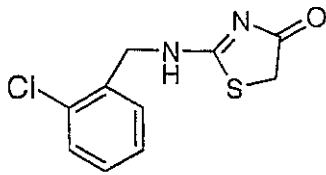
30

【0087】

40

2 - (2 - クロロ - ベンジルアミノ) - チアゾール - 4 - オンの調製

【化51】



10

実施例10cに記載の手順と類似の手順を用いて、2-クロロ-ベンジルアミン、ロダニン、塩化第二水銀及びDIEAから出発して、2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-チアゾール-4-オンを得た。LC-MS m/e 241 (MH^+)。

【0088】

2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-5-(4-エトキシ-2-メチルアミノ-キナゾリン-6-イルメチレン)-チアゾール-4-オンの調製

マイクロ波管中の2mLのトルエン中の2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-チアゾール-4-オン(実施例13a、38.5mg、0.16mmole)、及び4-エトキシ-2-メチルアミノ-キナゾリン-6-カルバルデヒド(実施例12f、45.5mg、0.20mmole)の懸濁液に、安息香酸(2.0mg、0.016mmole)及びピペリジン(1.5mg、0.02mmole)を添加した。反応混合物を、45分間電子レンジで150℃まで加熱した。次に、反応混合物を室温まで冷却し、固体をろ過し、トルエン、MeOH及びエーテルで洗い、茶色の固体として2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-5-(4-エトキシ-2-メチルアミノ-キナゾリン-6-イルメチレン)-チアゾール-4-オンを得た：43.2mg(59.5%)、MS： m/e 454 (MH^+)。

20

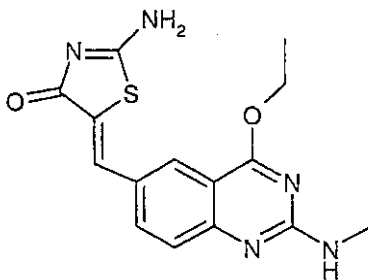
【0089】

実施例14

2-アミノ-5-(4-エトキシ-2-メチルアミノ-キナゾリン-6-イルメチレン)-チアゾール-4-オン

30

【化52】



40

2.5mLのキシレン中のシュードチオヒダントイン(pseudothiohydantoin)(40.6mg、0.35mmole)、4-エトキシ-2-メチルアミノ-キナゾリン-6-カルバルデヒド(実施例12f、81.0mg、0.35mmole)

50

)及びNaOAc(82.0mg、1.0mmol)の懸濁液に、酢酸(78.6mg、1.3mmol)を添加した。反応混合物を、還流下で一晩加熱した。次に、反応混合物を室温まで冷却し、固体をろ過し、MeCNで洗い、茶色の固体として2-アミノ-5-(4-エトキシ-2-メチルアミノ-キナゾリン-6-イルメチレン)-チアゾール-4-オンと共に粉末にした粗生成物を得た：4.5mg(3.9%)、MS:m/e 330(MH⁺)。

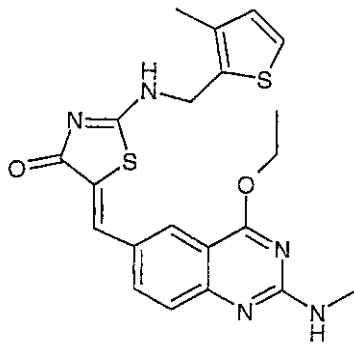
【0090】

実施例15

5-(4-エトキシ-2-メチルアミノ-キナゾリン-6-イルメチレン)-2-[(3-メチル-チオフェン-2-イルメチル)-アミノ]-チアゾール-4-オン

10

【化53】



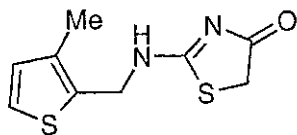
20

【0091】

2-[(3-メチル-チオフェン-2-イルメチル)-アミノ]-チアゾール-4-オンの調製。

【化54】

30



アセトニトリル(30mL)中の3-メチル-チオフェン-2-イルメチルアミン(700mg、5.5mmol)及びロダニン(732mg、5.5mmol)の懸濁液に、室温でジイソプロピルエチルアミン(DIEA)(1.91mL、11mmol)を添加した。次に、この懸濁液を0℃まで冷却し、塩化第二水銀(1.52g、5.6mmol)を一回で添加した。添加後に、懸濁液を室温まで温めて、3日間攪拌した。得られた黒色の固体をセライトのプラグを通してろ過し、アセトニトリル(200mL)及び酢酸エチル(250mL)で洗った。ろ液を減圧下で除去し、粗残渣をジクロロメタン(150mL)に溶解し、水及び塩水溶液で洗った。硫酸マグネシウム上で乾燥した後、ろ液を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン(10mL)中に溶解し、ヘキサン(10mL)で希釈した。冷蔵庫内で一晩保存した後、固体をろ過により回収し、ジクロロメタンで洗った。空気乾燥した後、390mg(31.5%の収率)の2-[(3-メチル-チオフェ

40

50

ン - 2 - イルメチル) - アミノ] - チアゾール - 4 - オンを、淡黄色のアモルファス固体として単離した：EI - HRMS m/e $C_9H_{10}N_2OS_2$ (M^+) に対する理論値 226.0235、測定値 226.0232。

【0092】

5 - (4 - エトキシ - 2 - メチルアミノ - キナゾリン - 6 - イルメチレン) - 2 - [(3 - メチル - チオフェン - 2 - イルメチル) - アミノ] - チアゾール - 4 - オンの調製
マイクロ波管中の2 mLのトルエン中の2 - [(3 - メチル - チオフェン - 2 - イルメチル) - アミノ] - チアゾール - 4 - オン (36.2 mg、0.16 mmole)、及び4 - エトキシ - 2 - メチルアミノ - キナゾリン - 6 - カルバルデヒド (実施例12f、45.5 mg、0.20 mmole) の懸濁液に、安息香酸 (2.0 mg、0.016 mmole) 及びピペリジン (1.5 mg、0.02 mmole) を添加した。反応混合物を、45分間電子レンジで150℃まで加熱した。その後、反応混合物を室温まで冷却し、その固体をろ過し、トルエン、MeOH及びエーテルで洗い、茶色の固体として5 - (4 - エトキシ - 2 - メチルアミノ - キナゾリン - 6 - イルメチレン) - 2 - [(3 - メチル - チオフェン - 2 - イルメチル) - アミノ] - チアゾール - 4 - オンを得た：56.5 g (80.4%)、MS： m/e 440 (MH^+)。

10

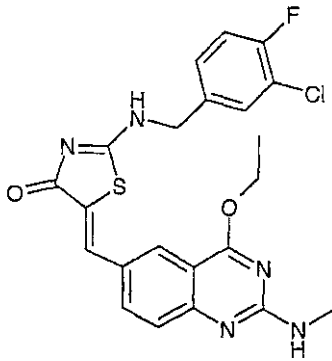
【0093】

実施例16

2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - ベンジルアミノ) - 5 - (4 - エトキシ - 2 - メチルアミノ - キナゾリン - 6 - イルメチレン) - チアゾール - 4 - オン

20

【化55】



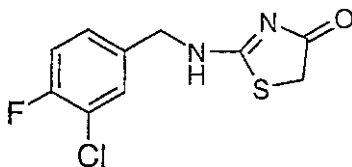
30

【0094】

2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - ベンジルアミノ) - チアゾール - 4 - オンの調製

【化56】

40



50

実施例 15 a に記載した手順と類似の手順を用いて、3 - クロロ - 4 - フルオロ - ベンジルアミン、ロダニン、塩化第二水銀及び D I E A から出発して、2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - ベンジルアミノ) - チアゾール - 4 - オンを得た。L C - M S m / e 259 (M H ⁺)。

【 0 0 9 5 】

2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - ベンジルアミノ) - 5 - (4 - エトキシ - 2 - メチルアミノ - キナゾリン - 6 - イルメチレン) - チアゾール - 4 - オンの調製

マイクロ波管中の 2 mL のトルエン中の 2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - ベンジルアミノ - チアゾール - 4 - オン (実施例 16 a、41.4 mg、0.16 mmol e)、及び 4 - エトキシ - 2 - メチルアミノ - キナゾリン - 6 - カルバルデヒド (実施例 12 f、45.5 mg、0.20 mmol e) の懸濁液に、安息香酸 (2.0 mg、0.016 mmol e) 及びピペリジン (1.5 mg、0.02 mmol e) を添加した。この反応混合物を、30 分間電子レンジで 150 °C まで加熱した。その後、この反応混合物を室温まで冷却し、固体をろ過し、トルエンで洗い、粗生成物 58.8 mg (77.9 %) を得、それを 0.5 mL の熱い D M F に再溶解し、室温の水で希釈した。沈殿を回収し、水、アセトン及びエーテルで洗い、N a S O ₄ 上で乾燥させ、濃縮して、淡黄色の固体として 2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - ベンジルアミノ) - 5 - (4 - エトキシ - 2 - メチルアミノ - キナゾリン - 6 - イルメチレン) - チアゾール - 4 - オンを得た : 43.6 mg (57.7 %)、M S : m / e 472 (M H ⁺)。

10

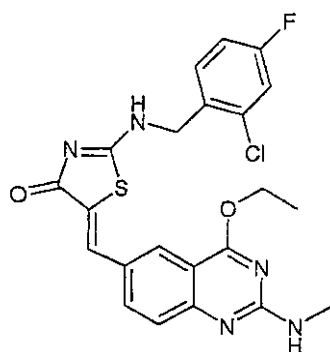
20

【 0 0 9 6 】

実施例 17

2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - ベンジルアミノ) - 5 - (4 - エトキシ - 2 - メチルアミノ - キナゾリン - 6 - イルメチレン) - チアゾール - 4 - オン

【 化 5 7 】



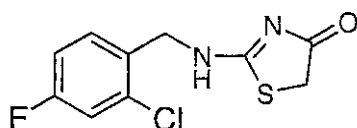
30

【 0 0 9 7 】

2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - ベンジルアミノ) - チアゾール - 4 - オンの調製

40

【化58】



10

実施例15aに記載の手順に類似した手順を用いて、2-クロロ-4-フルオロ-ベンジルアミン、ロダニン、塩化第二水銀及びDIEAから出発して、2-(2-クロロ-4-フルオロ-ベンジルアミノ)-チアゾール-4-オンを得た。LC-MSm/e 259 (MH⁺)。

【0098】

2-(2-クロロ-4-フルオロ-ベンジルアミノ)-5-(4-エトキシ-2-メチルアミノ-キナゾリン-6-イルメチレン)-チアゾール-4-オンの調製

マイクロ波管中の2mLのトルエン中の2-(2-クロロ-4-フルオロ-ベンジルアミノ)-チアゾール-4-オン(実施例17a、41.4mg、0.16mmole)、及び4-エトキシ-2-メチルアミノ-キナゾリン-6-カルバルデヒド(実施例12f、45.5mg、0.20mmole)の懸濁液に、安息香酸(2.0mg、0.016mmole)及びピペリジン(1.5mg、0.02mmole)を添加した。この反応混合物を、30分間電子レンジで150℃まで加熱した。その後、この反応混合物を室温まで冷却し、固体をろ過し、トルエン、MeOH及びエーテルで洗い、淡褐色の固体として、2-(2-クロロ-4-フルオロ-ベンジルアミノ)-5-(4-エトキシ-2-メチルアミノ-キナゾリン-6-イルメチレン)-チアゾール-4-オンを得た：46.6mg(61.7%)、MS:m/e 472 (MH⁺)。

20

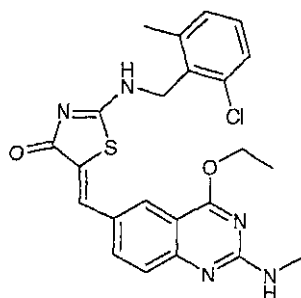
【0099】

実施例18

2-(2-クロロ-6-メチル-ベンジルアミノ)-5-(4-エトキシ-2-メチルアミノ-キナゾリン-6-イルメチレン)-チアゾール-4-オン

30

【化59】

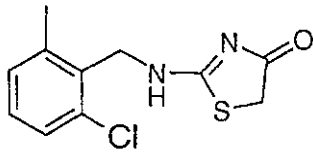


40

【0100】

2-(2-クロロ-6-メチル-ベンジルアミノ)-チアゾール-4-オンの調製

【化60】



10

実施例15aに記載のものと類似の方法を用いて、2-クロロ-6-メチル-ベンジルアミン、ロダニン、塩化第二水銀及びDIEAから出発して、2-(2-クロロ-6-メチル-ベンジルアミノ)-チアゾール-4-オンを得た。LC-MSm/e 259 (MH⁺)。

【0101】

2-(2-クロロ-6-メチル-ベンジルアミノ)-5-(4-エトキシ-2-メチルアミノ-キナゾリン-6-イルメチレン)-チアゾール-4-オンの調製

マイクロ波管中の2mLのトルエン中の2-(2-クロロ-6-メチル-ベンジルアミノ)-チアゾール-4-オン(実施例18a、40.8mg、0.16mmole)、及び4-エトキシ-2-メチルアミノ-キナゾリン-6-カルバルデヒド(実施例12f、45.5mg、0.20mmole)の懸濁液に、安息香酸(2.0mg、0.016mmole)及びピペリジン(1.5mg、0.02mmole)を添加した。この反応混合物を30分間電子レンジで150℃まで加熱した。その後、この反応混合物を室温まで冷却し、固体をろ過し、トルエン、MeOH及びエーテルで洗い、淡褐色の固体として2-(2-クロロ-6-メチル-ベンジルアミノ)-5-(4-エトキシ-2-メチルアミノ-キナゾリン-6-イルメチレン)-チアゾール-4-オンを得た：45.9mg(61.3%)、MS:m/e 468 (MH⁺)。

20

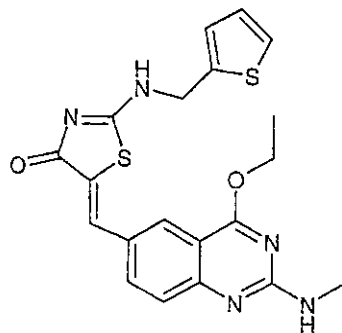
【0102】

実施例19

5-(4-エトキシ-2-メチルアミノ-キナゾリン-6-イルメチレン)-2-[(チオフェン-2-イルメチル)-アミノ]-チアゾール-4-オン

30

【化61】



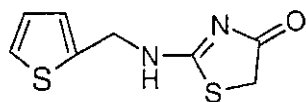
40

【0103】

2-(チオフェン-2-イルメチル)-アミノ)-チアゾール-4-オンの調製

50

【化 6 2】



10

実施例 15 a に記載のものと類似の方法を用いて、チオフエン - 2 - イルメチル - アミン、ロダニン、塩化第二水銀及び D I E A から出発して、2 - (チオフエン - 2 - イルメチル - アミノ) - チアゾール - 4 - オンを得た。LC - MS m/e 259 (MH⁺)。

【0104】

5 - (4 - エトキシ - 2 - メチルアミノ - キナゾリン - 6 - イルメチレン) - 2 - [(チオフエン - 2 - イルメチル) - アミノ] - チアゾール - 4 - オンの調製

マイクロ波管中の 2 mL のトルエン中の 2 - [(チオフエン - 2 - イルメチル) - アミノ] - チアゾール - 4 - オン (34.0 mg、0.16 mmole)、及び 4 - エトキシ - 2 - メチルアミノ - キナゾリン - 6 - カルバルデヒド (実施例 12 f、45.5 mg、0.20 mmole) の懸濁液に、安息香酸 (2.0 mg、0.016 mmole) 及びピペリジン (1.5 mg、0.02 mmole) を添加した。この反応混合物を、30 分間電子レンジで 150 °C まで加熱した。その後、この反応混合物を室温まで冷却し、固体をろ過し、トルエン、MeOH 及びエーテルで洗い、茶色の固体として 5 - (4 - エトキシ - 2 - メチルアミノ - キナゾリン - 6 - イルメチレン) - 2 - [(チオフエン - 2 - イルメチル) - アミノ] - チアゾール - 4 - オンを得た：48.6 mg (69.1%)、MS : m/e 426 (MH⁺)。

20

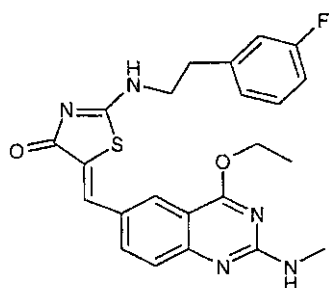
【0105】

実施例 20

5 - (4 - エトキシ - 2 - メチルアミノ - キナゾリン - 6 - イルメチレン) - 2 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - エチルアミノ] - チアゾール - 4 - オン

30

【化 6 3】



40

マイクロ波管中の 2 mL のトルエン中の 2 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - エチルアミノ] - チアゾール - 4 - オン (実施例 10 c、38.1 mg、0.16 mmole)、及び 4 - エトキシ - 2 - メチルアミノ - キナゾリン - 6 - カルバルデヒド (実施例 12 f、45.5 mg、0.20 mmole) の懸濁液に、安息香酸 (2.0 mg、0.016 mmole) 及びピペリジン (1.5 mg、0.02 mmole) を添加した。この反応混合物を、30 分間 150 °C まで加熱した。その後、この反応混合物を室温まで冷却

50

し、固体をろ過し、トルエン、MeOH及びエーテルで洗い、淡褐色の固体として5-(4-エトキシ-2-メチルアミノ-キナゾリン-6-イルメチレン)-2-[2-(3-フルオロ-フェニル)-エチルアミノ]-チアゾール-4-オンを得た：52.3mg(72.4%)、MS:m/e 452(MH⁺)。

【0106】

実施例21

本発明の化合物の薬理学的特性は、多くの薬理試験により確認することができる。以下の例示した薬理試験を、本発明の化合物及びその塩を用いて実施した。本発明の化合物は、5.0μM未満のKi値を有するCDK1/サイクリンB活性を示した。これは、全てのこれらの化合物が活性であってCDK1/サイクリンBを阻害したことを実証する。

10

【0107】

CDK1活性の阻害を決定するために、フラッシュプレート(登録商標)(NEN(登録商標)-LifeScience Products)試験又はHTRF試験を実施した。組み換えヒトCDK1/サイクリンB複合体を用いて、両方のタイプのキナーゼ試験を実施した。パキユロウイルスベクター中のGST-サイクリンB(GST-cycB)及びCDK1 cDNAクローンは、Baylor College of Medicine, Houston, TXのDr. W. Harperにより提供された。タンパク質は、High Five(登録商標)昆虫細胞において共発現し、前に説明した通り、グルタチオンセファロース樹脂(Pharmacia, Piscataway, NJ)上で精製した(Harper, J. W. et al. Cell 1993, 75, 805-816)。網膜芽細胞腫(Rb)タンパク質(アミノ酸 386-928)の6x-ヒスチジンタグ切断型を、CDK1/サイクリンB試験のための基質として用いた(発現プラスミドは、Dr. Veronica Sullivan, Department of Molecular Virology, Roche Research Centre, Welwyn Garden City, United Kingdomにより提供された)。Rbタンパク質は、CDK1によるリン酸化のための天然の基質である(Herwig and Strauss Eur. J. Biochem. Vol. 246 (1997) pp. 581-601及びそこで引用されている引用文献を参照のこと)。62Kdタンパク質の発現は、M15 E. coli(E. coli)株中のIPTG誘導プロモーターの制御下であった。細胞を超音波処理により溶解し、1mMのイミダゾールで前処理したNi-キレートアガロースカラムに溶解物をpH8.0で結合させることにより、精製を実施した。その後、樹脂をpH6.0まで徐々に減少するpHバッファーで数回洗い、500mMのイミダゾールで溶出した。溶出タンパク質を、20mMのHEPES pH7.5、30%のグリセロール、200mMのNaCl及び1mMのDTTに対して透析した。精製したRb融合タンパク質ストックのタンパク質濃度を測り、等分し、-70で保存した。

20

30

【0108】

フラッシュプレートキナーゼ試験のために、96-ウエルのフラッシュプレートを、ウエルあたり100μlを用いて、10μg/mlでRbタンパク質により被覆した。プレートを、攪拌器上で、4で一晩、又は室温で3時間インキュベートした。非特異的リン酸化を制御するために、一列のウエルを、100μl/ウエルのコーティングバッファーで被覆した(20mMのHEPES、0.2MのNaCl)。その後、プレートを洗浄バッファー(リン酸バッファリングした生理食塩水中の0.01%のTween20)で二回洗浄した。試験する化合物(「試験化合物」)を、5xの最終濃度でウエルに添加した。40μlの反応混合物(25mMのHEPES、20mMのMgCl₂、0.002%のTween20、2mMのDTT、1μMのATP、4nMの33P-ATP)及び十分な量の酵素を直ちに添加することにより反応を開始し、バックグラウンドより少なくとも10倍のカウントを得た。プレートを、30分間攪拌器上で室温においてインキュベートした。プレートを洗浄バッファーを用いて4回洗浄し、封をし、Top Countシンチレーションカウンター(Packard Instrument Co., Downer

40

50

s Grove, IL) 上でカウントした。Rbリン酸化の阻害比率 (CDK 活性の阻害の尺度) を、以下の式により決定した:

【化 6 4】

100× 1-試験化合物-非特異的
全体-非特異的

ここで、「試験化合物」は、試験の繰り返しの 1 分間あたりの平均カウントを指し、「非特異的」は、CDK 1 / サイクリン B を添加しない場合の、1 分間あたりの平均カウントを指し、「全体」は、化合物を添加しない場合の、1 分間あたりの平均カウントを指す。IC₅₀ は、説明した試験条件下でタンパク質により誘導された放射標識の結合を 50% 減少させる試験化合物の濃度である。阻害剤定数 K_i の値は、以下により計算される: $K_i = IC_{50} / (1 + [S] / K_m)$ 、ここで [S] は ATP の濃度であり、K_m はミカエリス定数である。

10

【0109】

均一時間分解蛍光 (HTRF) キナーゼ試験は、96 - ウェルのポリプロピレンプレート (BD Biosciences, Bedford, MA) において実施した。試験化合物は、最初に DMSO に溶解し、その後 15% の DMSO 濃度のキナーゼ試験バッファー 1 (25 mM の HEPES、pH 7.0、8 mM の MgCl₂、1.5 mM の DTT、及び 162 μM の ATP) 中に希釈した。CDK 1 / サイクリン B 酵素を、キナーゼ試験バッファー 2 (25 mM の HEPES 1 pH 7.0、8 mM の MgCl₂、0.003% の Tween 20、0.045% の BSA、1.5 mM の DTT、及び 0.338 μM の Rb タンパク質) 中に希釈した。キナーゼ反応を開始するために、20 μL の化合物溶液を、試験プレート中の 40 μL の CDK 1 / サイクリン B 溶液と混合し、CDK 1 / サイクリン B 及び Rb の最終濃度をそれぞれ 0.1 μg/mL 及び 0.113 μM とし、37 °C で 30 分間インキュベートした。15 μL の抗 - リン - Rb (Ser 780) 抗体 (Cell Signaling Technology, Beverly, MA) を、抗体の 1:7692 の希釈で添加した。37 °C で 25 分間インキュベーションを続け、その後 LANCE Eu - W1024 標識抗ウサギ IgG (1 nM、PerkinElmer, Wellesley, MA) 及び SureLight - Allophycocyanin (20 nM、PerkinElmer, Wellesley, MA) に結合した抗 His 抗体を、ウェルに添加した。インキュベーションを、37 °C で更に 40 分間続けた。インキュベーションの完了の際に、35 μL の反応混合物を新たな 384 - ウェルの黒いポリスチレンプレート (Corning Incorporated, Corning, NY) に移し、340 nm の励起波長及び 665 / 615 nm の放射波長で蛍光プレートリーダーにおいて読み取った。

20

30

【0110】

本発明の対象の化合物に適用した CDK 1 / サイクリン B 活性を示す K_i 値は、約 0.001 μM ~ 約 5.000 μM の範囲である。いくつかの実施例に関する具体的なデータは、以下の通りである:

40

【表 1】

実施例	Ki (μM)
1	1.224
3	0.881
5	1.838
7	1.110

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/EP2005/010703
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D417/06 A61K31/427 A61K31/517 A61P35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/007491 A (APPLIED RESEARCH SYSTEMS ARS HOLDING N.V.) 22 January 2004 (2004-01-22) claims 1-33; example 40	1-50
X	WO 2004/006916 A (APPLIED RESEARCH SYSTEMS ARS HOLDING NV) 22 January 2004 (2004-01-22) claims 1-24; examples 40,41	1-50
P,X	WO 2005/011686 A (APPLIED RESEARCH SYSTEMS ARS HOLDING N.V.) 10 February 2005 (2005-02-10) claims 1-22	1-50
Y	WO 2004/047760 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 10 June 2004 (2004-06-10) claims 1-11	1-50
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 27 February 2006		Date of mailing of the international search report 03/03/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Herz, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/010703

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2002/165259 A1 (D. B. RAWLINS ET AL.) 7 November 2002 (2002-11-07) claims 1-35 -----	1-50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2005/010703

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004007491 A	22-01-2004	AU 2003255528 A1	02-02-2004
		BR 0312650 A	03-05-2005
		BR 0312752 A	26-04-2005
		CA 2493843 A1	22-01-2004
		CN 1681811 A	12-10-2005
		HR 20041207 A2	30-04-2005
		JP 2005538188 T	15-12-2005
		MX PA05000453 A	23-03-2005
WO 2004006916 A	22-01-2004	AU 2003255529 A1	02-02-2004
		CA 2489779 A1	22-01-2004
		JP 2006500327 T	05-01-2006
		US 2005222225 A1	06-10-2005
WO 2005011686 A	10-02-2005	AU 2004260836 A1	10-02-2005
WO 2004047760 A	10-06-2004	AU 2003298693 A1	18-06-2004
		BR 0316502 A	04-10-2005
		CA 2507256 A1	10-06-2004
		EP 1567112 A2	31-08-2005
US 2002165259 A1	07-11-2002	US 6407124 B1	18-06-2002

フロントページの続き

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

(74)代理人 100145436

弁理士 小池 慎太郎

(72)発明者 チェン, リー

中華人民共和国, シャンハイ 201203, ロンドン アベニュー 1

(72)発明者 チェン, シャオキン

アメリカ合衆国, ニュージャージー 08807,ブリッジウォーター, ホワイトヘッド ロード
52

(72)発明者 リウ, ジン - ジュン

アメリカ合衆国, ニュージャージー 07059, ワレン, ハイマウント アベニュー 50

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB03 BB09 CC62 CC92 DD31 DD62 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC82 GA04 GA07 GA10 GA16 MA01

MA04 NA14 ZB26 ZC20