

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5180070号  
(P5180070)

(45) 発行日 平成25年4月10日 (2013. 4. 10)

(24) 登録日 平成25年1月18日 (2013. 1. 18)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 1 2 A

C O 7 D 491/048 (2006. 01)

C O 7 D 491/048 C S P

C O 7 D 491/052 (2006. 01)

C O 7 D 491/052

A 6 1 K 31/4741 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4741

A 6 1 K 31/4745 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4745

請求項の数 13 (全 179 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-516155 (P2008-516155)  
 (86) (22) 出願日 平成18年5月17日 (2006. 5. 17)  
 (65) 公表番号 特表2008-545803 (P2008-545803A)  
 (43) 公表日 平成20年12月18日 (2008. 12. 18)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2006/004656  
 (87) 国際公開番号 W02007/054138  
 (87) 国際公開日 平成19年5月18日 (2007. 5. 18)  
 審査請求日 平成21年5月18日 (2009. 5. 18)  
 (31) 優先権主張番号 102005027170.7  
 (32) 優先日 平成17年6月13日 (2005. 6. 13)  
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

前置審査

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

(74) 代理人 100123788  
 弁理士 宮崎 昭夫

最終頁に続く

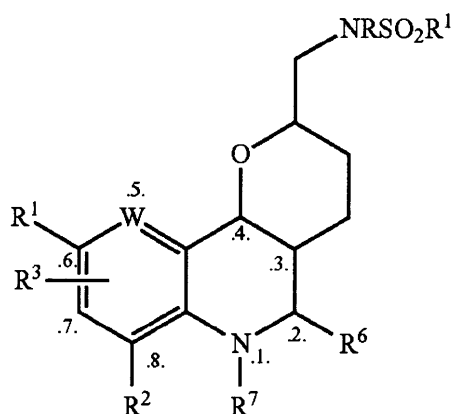
(54) 【発明の名称】 置換テトラヒドロキノリン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式 I :

【化 1】



[ 式中、

W は、C H または N を表し、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> は、互いに独立に、H、A、アリール、ヘテロアリール、Hal、- (C Y<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - S A、- (C Y<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - S C F<sub>3</sub>、- (C Y<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - S C N、- (C Y<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - C F<sub>3</sub>

、 $-(CY_2)_n-OCF_3$ 、 $R$ 、 $NR-NR_2$ 、 $X(CY_2)_nXR$ 、 $X(CY_2)_nY$ 、 $(CY_2)_n$ -シクロアルキル、 $(CY_2)_nCH=CH_2$ 、シクロアルキル、 $-SCH_3$ 、 $-SCN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OA$ 、 $-(CY_2)_n-OH$ 、 $-(CY_2)_n-CO_2R$ 、 $-(CY_2)_n-CN$ 、 $-(CY_2)_n-Hal$ 、 $-(CY_2)_n-Y$ 、 $-(CY_2)_n-NR_2$ 、 $(CY_2)_n-OA$ 、 $(CY_2)_n-OCOA$ 、 $-SCF_3$ 、 $(CY_2)_n-CONR_2$ 、 $-(CY_2)_n-NHCOA$ 、 $-(CY_2)_n-NHSO_2A$ 、 $SF_5$ 、 $Si(CH_3)_3$ 、 $CO-(CY_2)_n-CH_3$ 、 $(CY_2)_n-N$ -ピロリドン、 $(CH_2)_nNRCOOR$ 、 $NRCOOR$ 、 $NCO$ 、 $(CH_2)_nCOOR$ 、 $NCOOR$ 、 $(CH_2)_nOH$ 、 $NR(CH_2)_nNR_2$ 、 $C(OH)R_2$ 、 $NR(CH_2)_nOR$ 、 $NCOR$ 、 $(CH_2)_n$ -アリール、 $(CH_2)_n$ -ヘテロアリール、 $(CH_2)_nR^1$ 、 $(CH_2)_nX(CH_2)_n$ -アリール、 $(CH_2)_nX(CH_2)_n$ -ヘテロアリール、 $(CH_2)_nCONR_2$ 、 $XCONR(CH_2)_nNR_2$ 、 $N[(CH_2)_nXCOOR]CO(CH_2)_n$ -アリール、 $N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_n$ -アリール、 $N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_nX$ -アリール、 $N[(CH_2)_nXR]SO_2(CH_2)_n$ -アリール、 $N[(CH_2)_nNRCOOR]CO(CH_2)_n$ -アリール、 $N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_n$ -アリール、 $N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_nNR$ -アリール、 $N[(CH_2)_nNR_2]SO_2(CH_2)_n$ -アリール、 $N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_n$ -ヘテロアリール、 $N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_nX$ -ヘテロアリール、 $CO$ -アリール、 $SO_2$ -アリール、 $N[(CH_2)_nXR]SO_2(CH_2)_n$ -ヘテロアリール、 $N[(CH_2)_nNRCOOR]CO(CH_2)_n$ -ヘテロアリール、 $N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_n$ -ヘテロアリール、 $N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_nNR$ -ヘテロアリールを表し、 $R^1$ および $R^3$ は、一緒になって、 $-NH-C(CF_3)=N-$ 、 $-NH-CR=N-$ または $-NH-N=N-$ を表してもよく、非隣接 $CY_2$ 基は、 $X$ で置換されていてもよく、

$Y$ は、 $H$ 、 $A$ 、 $Hal$ 、 $OR$ または $E-R^1$ を表し、

$E$ は、 $-NR^1SO_2-$ 、 $-SO_2NR^1-$ 、 $-CONR^1-$ 、 $-NR^1CO-$ 、 $-COO-$ 、 $-OOC-$ 、 $CO$ 、 $-SO_2-$ 、 $-X-$ 、 $-NR^1CONR^1-$ 、 $-OCONR^1-$ 、 $-NR^1COO-$ 、 $-CSNR^1-$ 、 $-NR^1CS-$ 、 $-NR^1CSNR^1-$ 、 $-SCONR^1-$ 、 $-NR^1COS-$ 、 $-OCSNR^1-$ 、 $-NR^1CSO-$ 、 $-SCSNR^1-$ 、 $-NR^1CSS-$ または一重結合を表し、

$A$ は、アルキルまたはシクロアルキルを表し、1つまたは複数の $H$ 原子が、 $Hal$ で置換されていてもよく、

$Hal$ は、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ または $I$ を表し、

$R$ は、 $H$ または $A$ を表し、ジェミナル基の場合は、 $R$ は、一緒になって、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_4-$ または $-(CH_2)_n-X-(CH_2)_n-$ も表し、

$X$ は、 $O$ 、 $S$ または $NR^1$ を表し、

$R^6$ は、非置換の、あるいは、 $Hal$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $CF_3$ 、 $OCH(CF_3)_2$ 、 $OCOCH_3$ または $A$ で一置換または多置換されている、フェニル、2-、3-または4-ピリジル、ピリミジル、フリルまたはチエニルを表し、

$R^7$ は、 $(C=O)-R$ 、 $(C=O)-NR_2$ 、 $(C=O)-OR$ 、 $H$ または $A$ を表し、 $n$ は、0、1、2、3、4、5、6または7を表す]。

で表される化合物、あるいは、その溶媒和物、互変異性体、塩または立体異性体。

#### 【請求項2】

$R^1$ が、 $A$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $SA$ 、 $SCN$ 、 $CH_2CN$ 、 $-OCOA$ 、 $Hal$ 、 $SCF_3$ 、 $t$ -ブチル、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、イソプロピル、エチルまたはメチルを表す、請求項1に記載の式Iの化合物、その溶媒和物、互変異性体、塩または立体異性体。

#### 【請求項3】

$R^2$ が、 $H$ を表す、請求項1または2に記載の式Iの化合物、その溶媒和物、互変異性体、塩または立体異性体。

#### 【請求項4】

$R^3$ が、 $H$ を表す、請求項1から3のいずれか1項に記載の式Iの化合物、その溶媒和

10

20

30

40

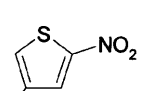
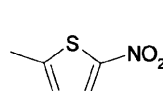
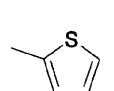
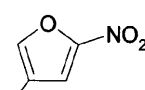
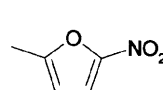
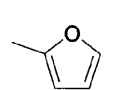
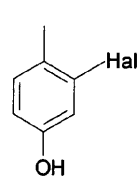
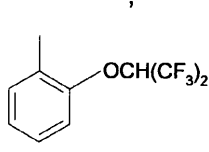
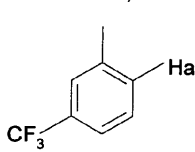
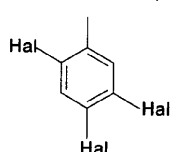
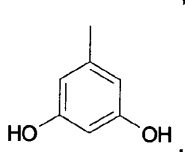
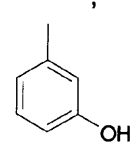
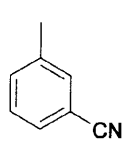
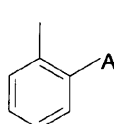
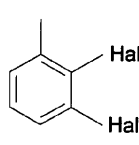
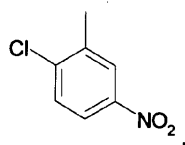
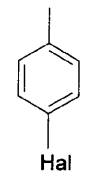
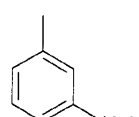
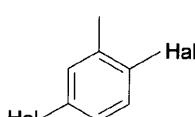
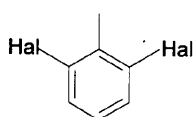
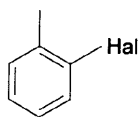
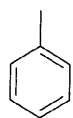
50

物、互変異性体、塩または立体異性体。

【請求項 5】

R<sup>6</sup>が、以下の基の一つを表す、請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物、その溶媒和物、互変異性体、塩または立体異性体。

【化 2】



10

20

30

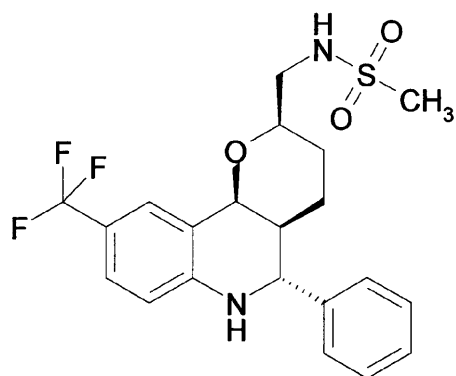
【請求項 6】

R<sup>7</sup>が、Hを表す、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の式 I の化合物、その溶媒和物、互変異性体、塩または立体異性体。

【請求項 7】

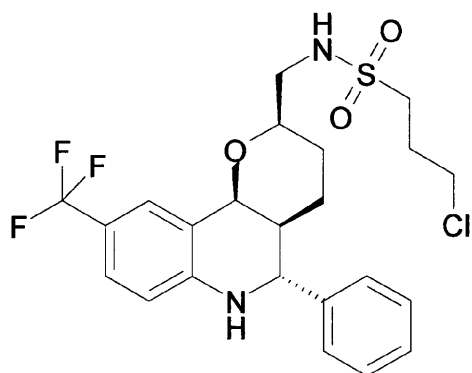
以下の式 I 1 から I 5 9 のいずれか一つの化合物、その溶媒和物、互変異性体、塩または立体異性体。

【化 3】



I1

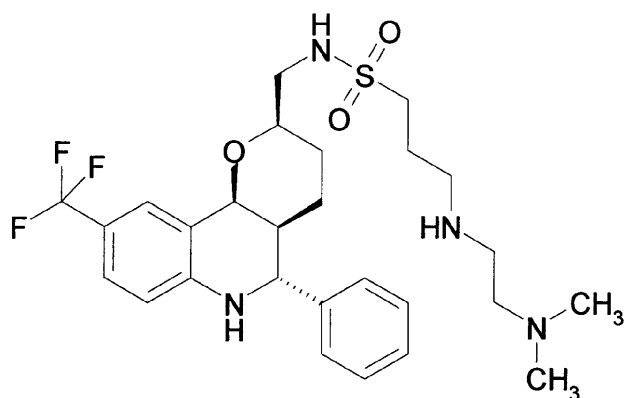
10



I2

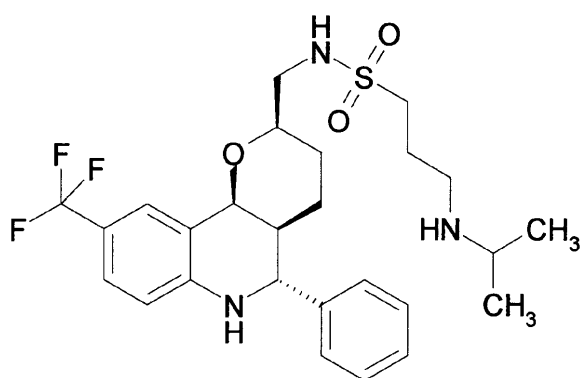
20

## 【化 4】



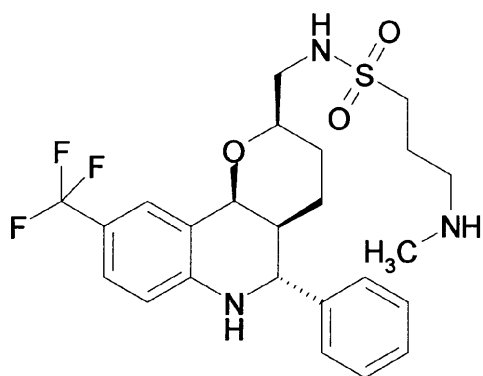
13

10



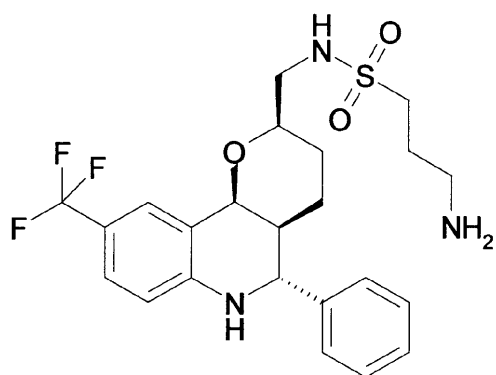
14

20



15

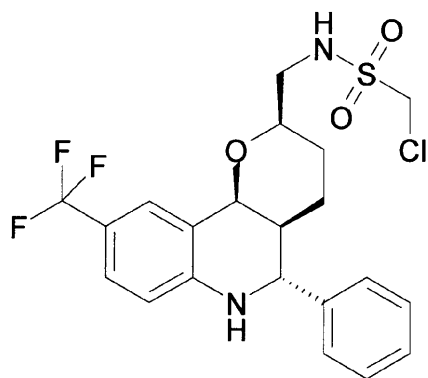
30



16

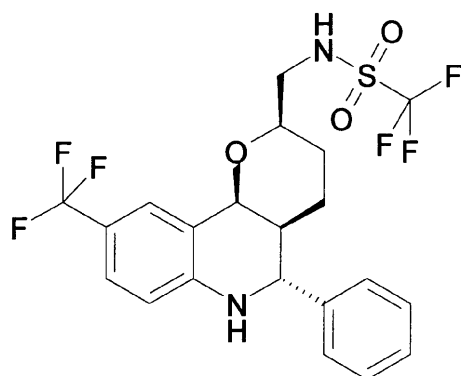
40

【化 5】



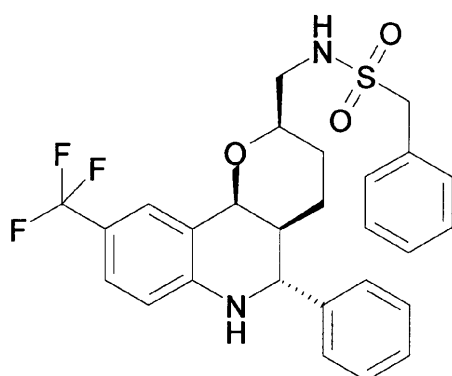
17

10



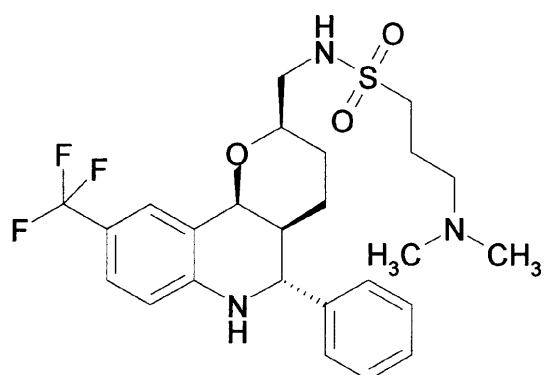
18

20



19

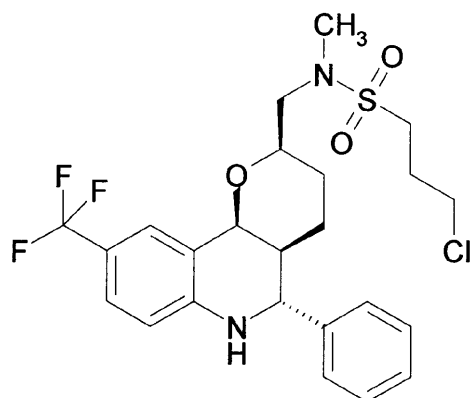
30



110

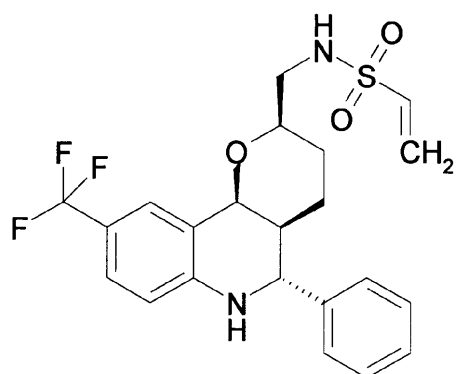
40

【化 6】



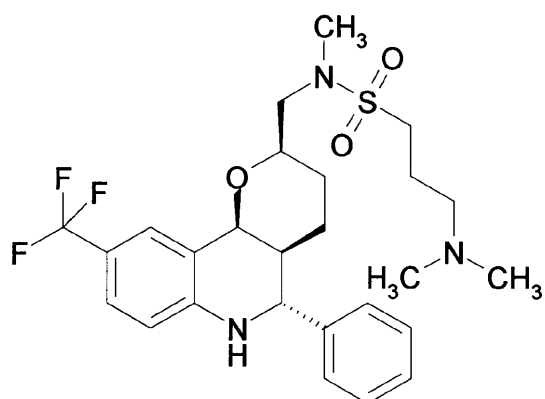
I11

10



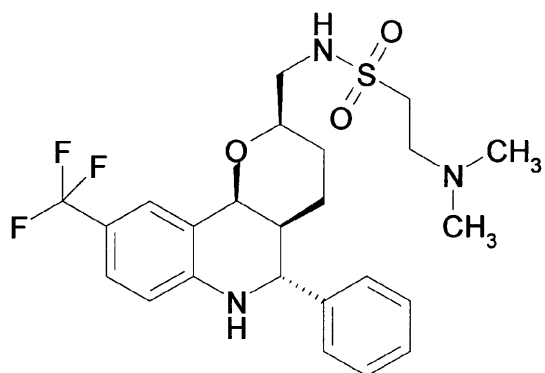
I12

20



I13

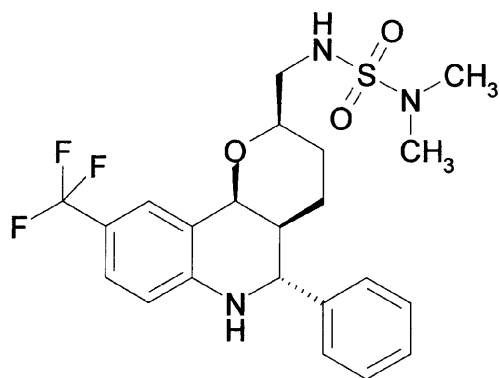
30



I14

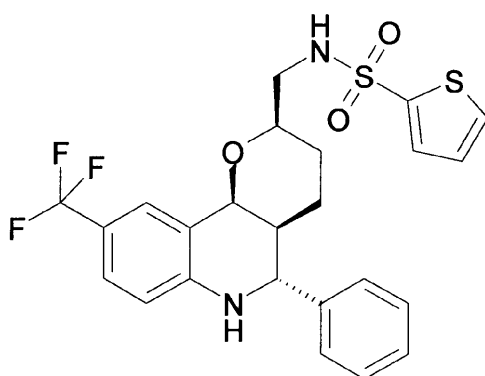
40

【化 7】



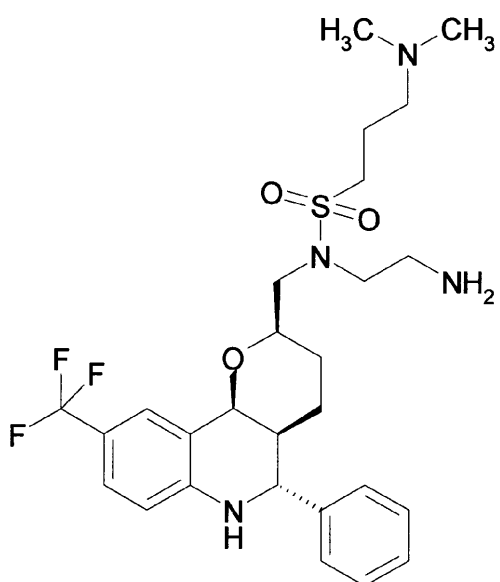
I15

10



I16

20

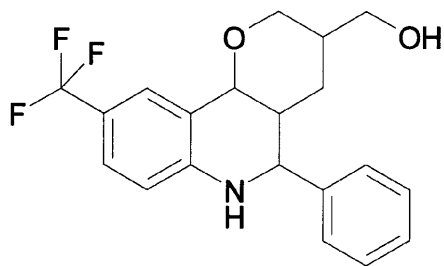


I17

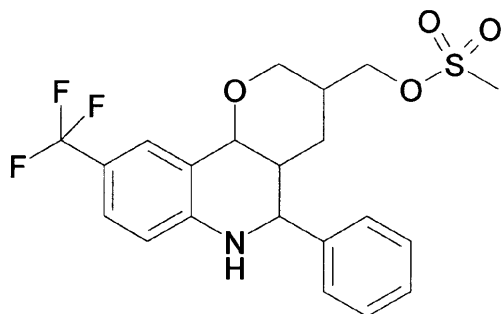
30



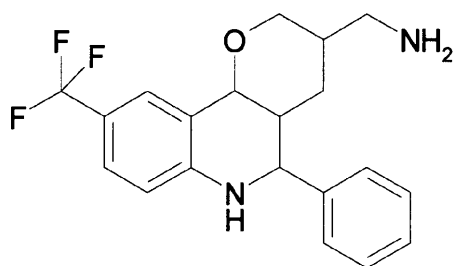
【化 8】



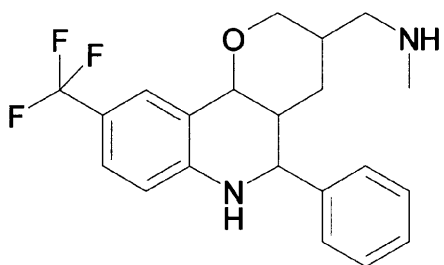
I18



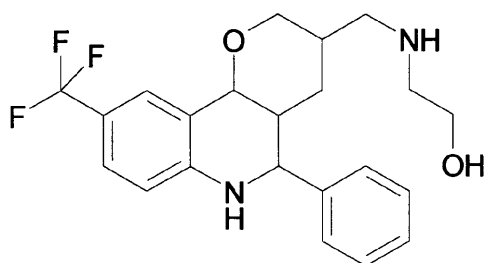
I19



I20



I21



I22

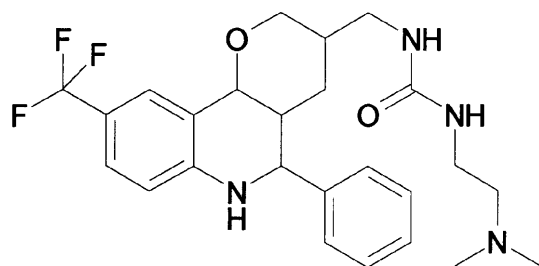
10

20

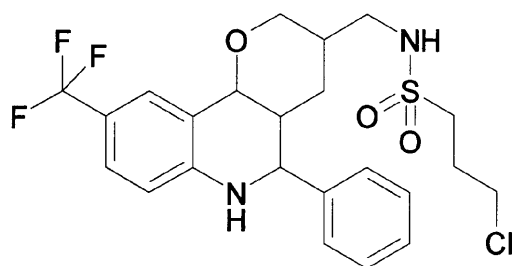
30

40

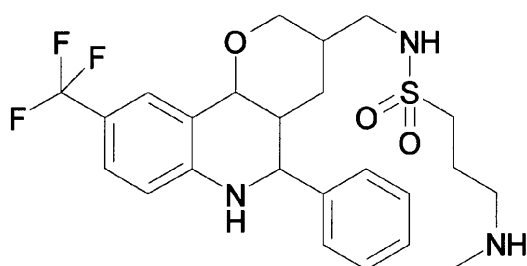
【化 9】



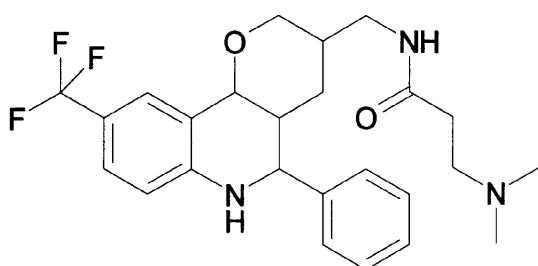
I23



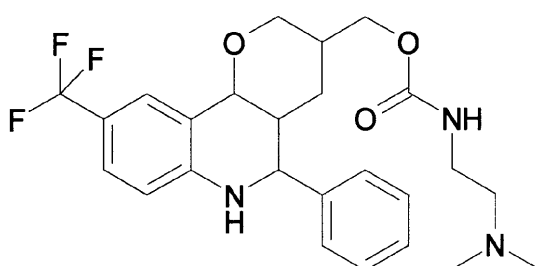
I24



I25



I26



I27

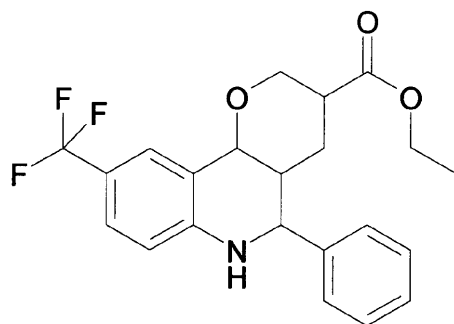
10

20

30

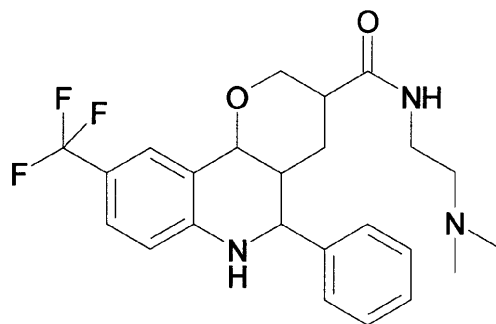
40

【化 10】



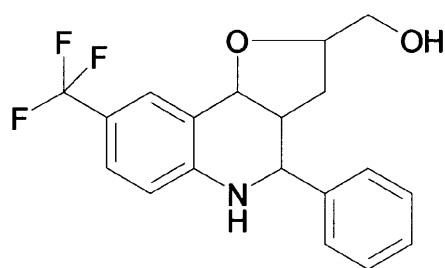
I28

10

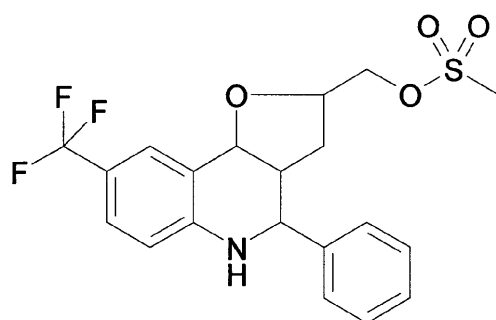


I29

20

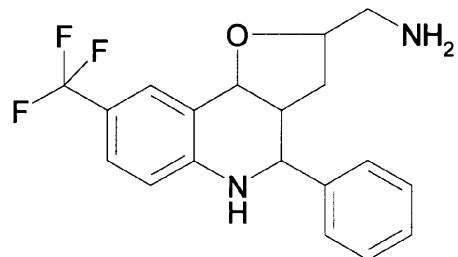


I30



I31

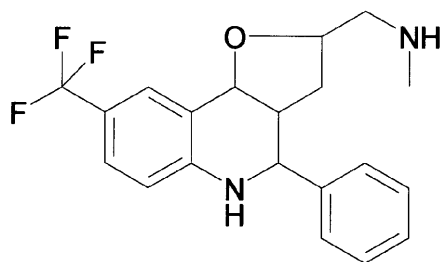
30



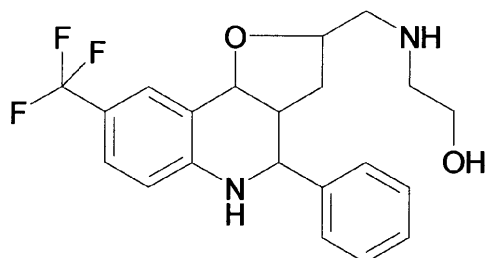
I32

40

【化 1 1】

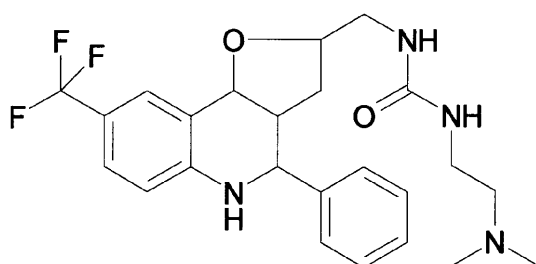


I33



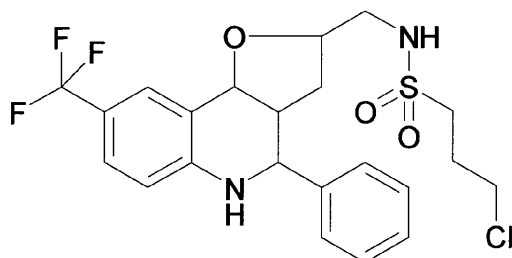
I34

10



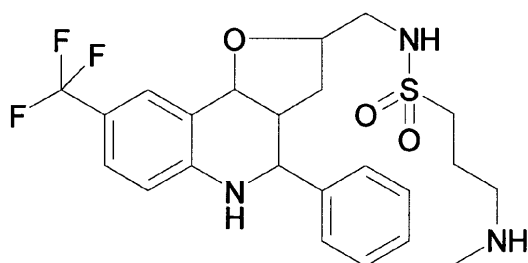
I35

20



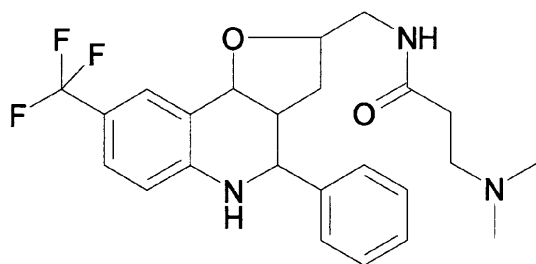
I36

30

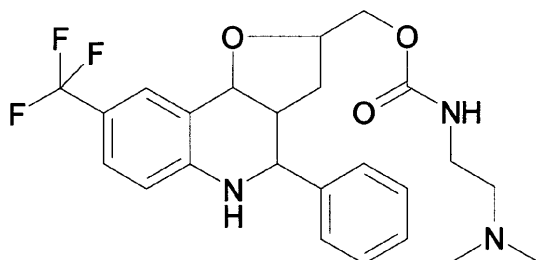


I37

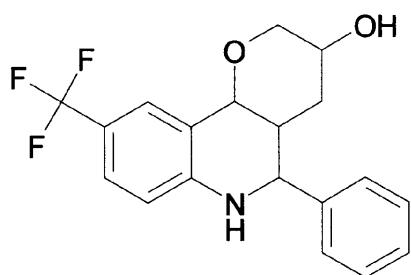
【化 1 2】



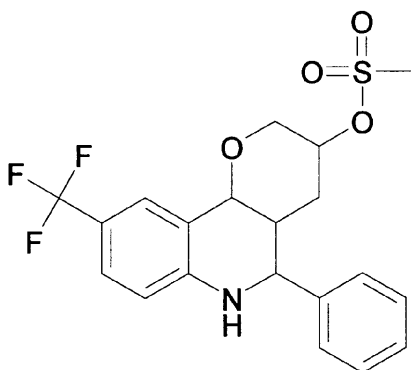
138



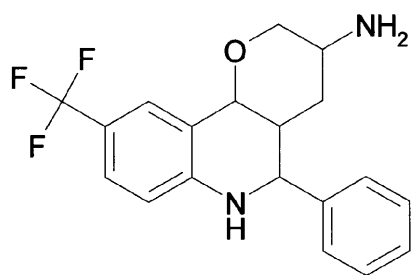
139



140



141



142

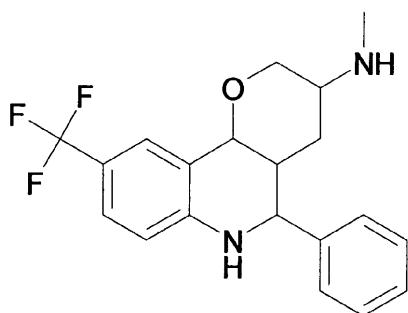
10

20

30

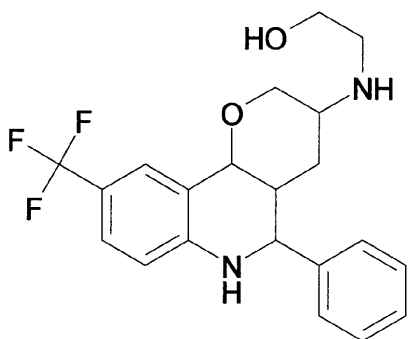
40

【化 1 3】



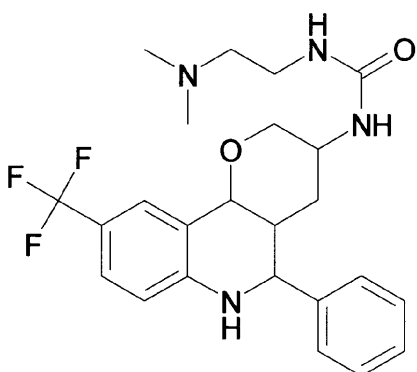
I43

10



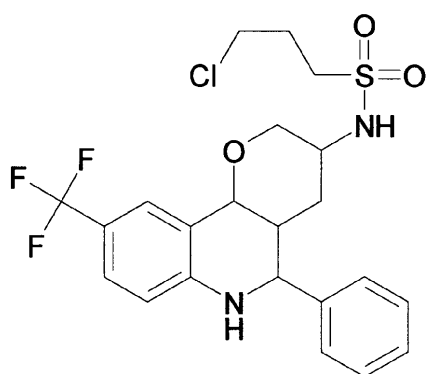
I44

20



I45

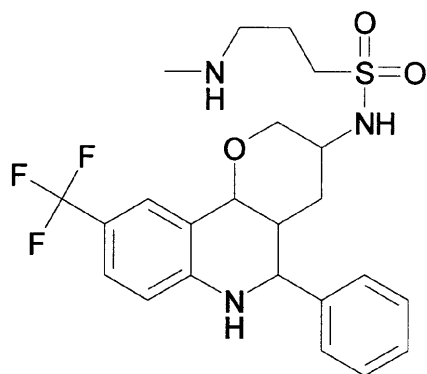
30



I46

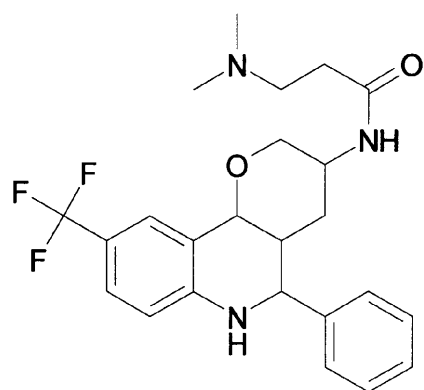
40

## 【化 1 4】



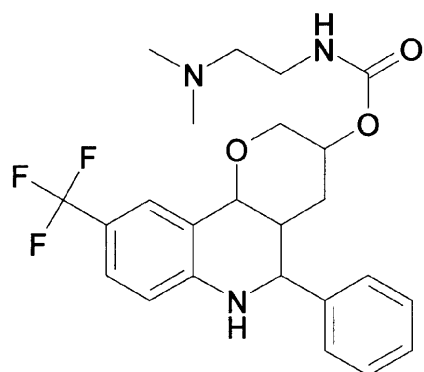
I47

10



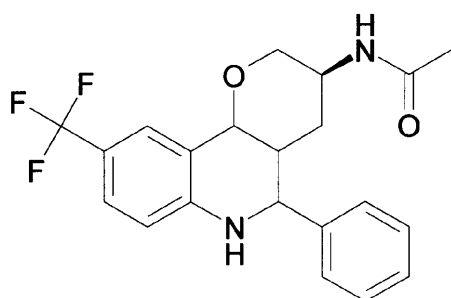
I48

20



I49

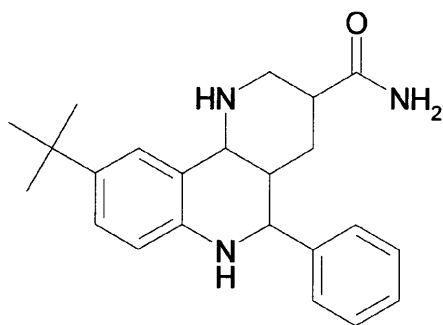
30



I50

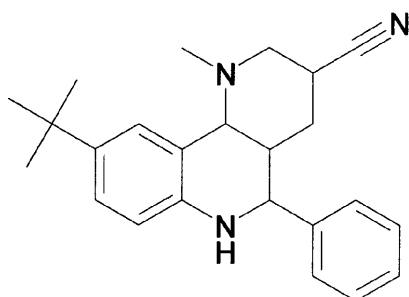
40

【化 1 5】

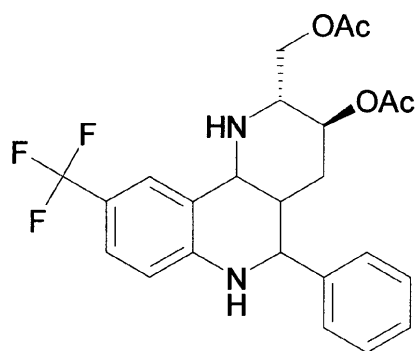


I51

10

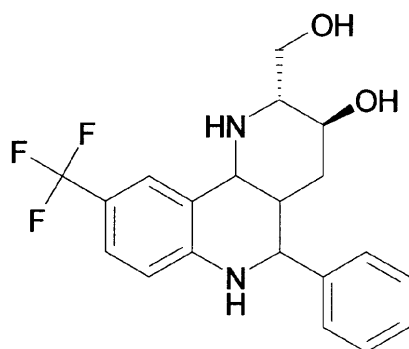


I52



I53

20

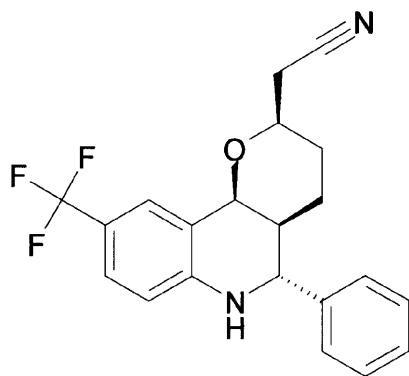


I54

30

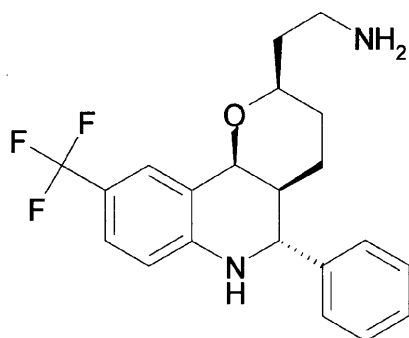


【化 1 6】



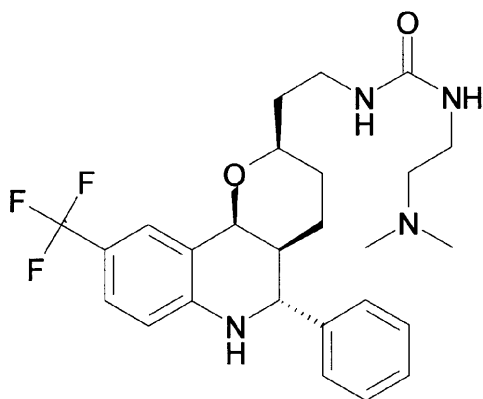
I55

10



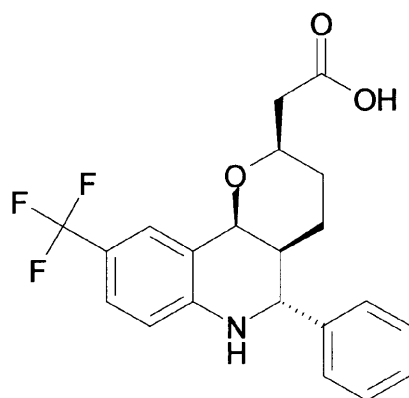
I56

20



I57

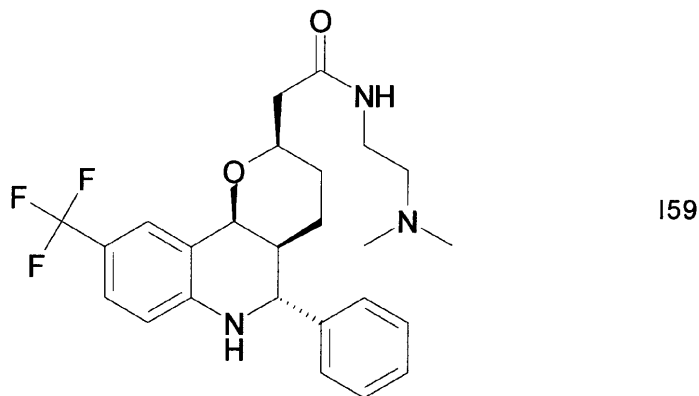
30



I58

40

## 【化 17】



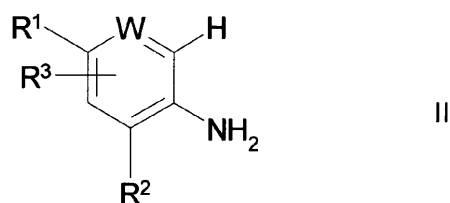
10

## 【請求項 8】

請求項 1 から 6 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物、その溶媒和物、互変異性体、塩または立体異性体を調製するための方法であって、

式 I I :

## 【化 18】



20

( 式中、W、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、請求項 1 に示された意味を有する )  
の化合物を、式 I I I :

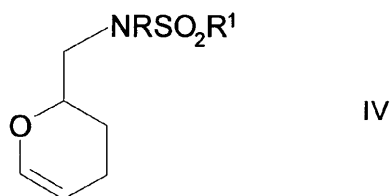
## 【化 19】



30

( 式中、R<sup>6</sup>は、請求項 1 に示された意味を有する )  
の化合物、および式 I V :

## 【化 20】



( 式中、R、R<sup>1</sup>は、請求項 1 に示された意味を有する )  
の化合物と反応させ、

40

要望に応じて、Hを表す基 R<sup>7</sup>を、H以外の意味を有する基 R<sup>7</sup>に変換し、  
かつ/または、要望に応じて、式 I の化合物の塩基または酸をその塩の 1 つに変換する  
ことを特徴とする方法。

## 【請求項 9】

前記反応は、プロトン酸またはルイス酸の存在下で実施される  
ことを特徴とする、請求項 8 に記載の方法。

## 【請求項 10】

前記反応は、トリフルオロ酢酸、ヘキサフルオロイソプロパノール、塩化ビスマス ( I I I )、イッテルピウム ( I I I ) トリフラート、スカンジウム ( I I I ) トリフラート

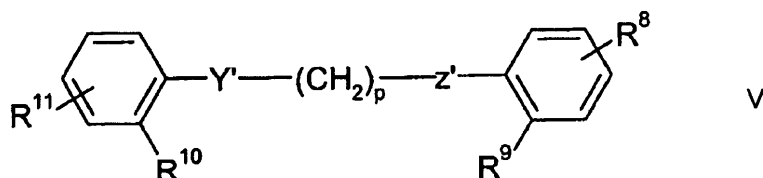
50

または硝酸セリウム（Ⅳ）アンモニウム存在下で実施されることを特徴とする、請求項 8 または 9 に記載の方法。

【請求項 11】

請求項 1 から 6 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物、その溶媒和物、互変異性体、塩及び立体異性体、ならびに、請求項 7 に記載の式 I 1 から I 59 の化合物、その溶媒和物、互変異性体、塩または立体異性体からなる群から選択される少なくとも 1 つの化合物、及び式 V の 1 つまたは複数の化合物を含む混合物。

【化 2 1】

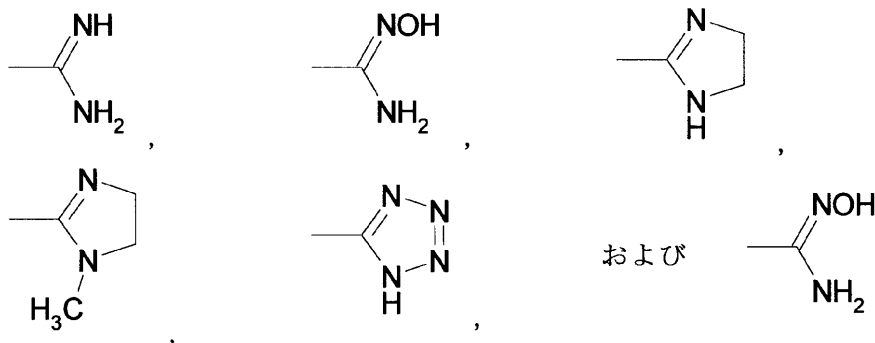


10

（式中、

Y' および Z' は、それぞれ互いに独立に、O または N を表し、R<sup>9</sup> および R<sup>10</sup> は、それぞれ互いに独立に、H、OH、ハロゲン、OC<sub>1-10</sub>-アルキル、OCF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub> または NH<sub>2</sub> を表し、*p* は、2 以上 6 以下の整数を表し、R<sup>8</sup> および R<sup>11</sup> は、それぞれ互いに独立に、メタ位またはパラ位にあり、

【化 2 2】



20

の群から選択される)。

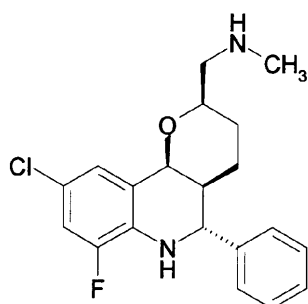
【請求項 12】

式 V の化合物は、ペンタミジンまたはその塩である、請求項 11 に記載の混合物。

【請求項 13】

以下の式 I 119：

【化 2 5】



I119

40

で表される化合物、あるいはその溶媒和物、互変異性体、塩または立体異性体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、有糸分裂運動タンパク質、特に有糸分裂運動タンパク質 Eg5 の阻害、制御

50

および／または調節が役割を果たす疾患の治療および予防のための該化合物の使用に関し、またこれらの化合物を含む医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

本発明は、有益な特性を有する新規の化合物、特に医薬品の調製に使用することができる当該化合物を見いだすことを目的とした。

【0003】

本発明は、式Ⅰの化合物、および有糸分裂運動タンパク質、特に有糸分裂運動タンパク質 E g 5 の阻害、制御および／または調節が役割を果たす疾患の治療および予防のための該化合物の使用に関し、またこれらの化合物を含む医薬組成物に関する。

10

【0004】

詳細には、本発明は、1つまたは複数の有糸分裂運動タンパク質を好ましくは阻害、制御および／または調節する式Ⅰの化合物、これらの化合物を含む組成物、ならびに血管新生、癌、腫瘍形成、成長および伝搬、動脈硬化症、眼病、脈絡新血管新生および糖尿病性網膜症、炎症性疾患、関節炎、神経変性、再狭窄、癒傷または移植拒絶等の疾患および病訴の治療のためのその使用方法に関する。特に、本発明による化合物は、癌疾患の治療または予防に好適である。

【0005】

有糸分裂中に、様々なキネシンは、染色体の正確かつ整合的な配列および分離を担う紡錘装置の形成および運動を制御する。有糸分裂運動タンパク質 - E g 5 - の特異的阻害は、紡錘繊維の崩壊をもたらすことが確認された。この結果は、染色体が娘細胞に正確に分布できなくなる。これは、有糸分裂阻止をもたらし、結果として細胞死を引き起こしうる。運動タンパク質 E g 5 の上方制御は、例えば、胸肺および結腸腫瘍の組織において説明されてきた。E g 5 は、有糸分裂に特異的な機能を有するため、主として高速分裂細胞であり、E g 5 阻害に影響される完全分化細胞ではない。また、E g 5 は、有糸分裂微小管（紡錘装置）の動きを専ら制御し、細胞骨格の動きを制御しない。これは、例えば、タキソールの場合に観察される神経傷害が生じないか、またはわずかしき生じないため、本発明による化合物の副作用プロファイルに対して重要である。したがって、本発明の化合物による E g 5 の阻害は、悪性腫瘍の治療に対して適切な治療概念である。

20

30

【0006】

概して、例えば、単球性白血病、脳腫瘍、泌尿生殖器癌、リンパ系癌、胃癌、喉頭癌、および肺腺癌および小細胞肺癌を含む肺癌等の全固体および非固体腫瘍を式Ⅰの化合物で治療することができる。さらなる例としては、前立腺癌、膵臓癌および乳癌が挙げられる。

【0007】

驚いたことに、本発明による化合物は、有糸分裂運動タンパク質、特に E g 5 の特異的阻害を行うことが見いだされた。本発明による化合物は、好ましくは、例えば本明細書に記載されているアッセイで容易に検出することができる有利な生物活性を示す。当該アッセイにおいて、好ましくは、本発明による化合物は、好適な範囲、好ましくはマイクロモル範囲、より好ましくはナノモル範囲で  $IC_{50}$  値により通常記述されうる阻害効果を示し、引き起こす。

40

【0008】

本明細書に記載されているように、本発明による化合物は、様々な疾患に対応する。よって、本発明による化合物は、1つまたは複数の有糸分裂運動タンパク質、特に E g 5 の阻害に影響される疾患の予防および／または治療に有用である。

【0009】

したがって、本発明は、前記疾患の治療および／または予防における医薬品および／または医薬品活性成分としての本発明による化合物、前記疾患の治療および／または予防のための医薬品の調製のための本発明による化合物の使用、また本発明による1つまたは複

50

数の化合物をその投与を必要とする患者に投与することを含む前記疾患の治療のための方法に関する。

【 0 0 1 0 】

本発明による化合物は、異種移植腫瘍モデルにおいて有利な効果を有することを示すことができる。

【 0 0 1 1 】

宿主または患者は、任意の哺乳類、例えば霊長類、特にヒト；マウス、ラットおよびハムスターを含む齧歯類；ウサギ；ウマ、ウシ、イヌ、ネコ等に属する。動物モデルは、実験的調査に対して興味深く、ヒトの疾患の治療のためのモデルを提供する。

【 0 0 1 2 】

ある細胞の本発明による化合物に対する感受性をインビトロの試験によって判断することができる。典型的には、活性成分が細胞増殖を阻害する、または細胞死を誘発するのを可能にするのに十分な期間、通常は約 1 時間から 1 週間にわたって、細胞の培養液を本発明による化合物と様々な濃度で混合する。インビトロの試験では、生検試料からの培養細胞または株化細胞系を使用することができる。次いで、治療後に残留する生細胞を計測する。投与量は、使用される具体的な化合物、具体的な疾患、患者の状況等に応じて異なる。典型的には、治療投与量は、目標組織における望ましくない細胞集団を相当に減少させながら、患者の生活能力を維持するのに十分なものである。治療は、一般には、相当の減少が生じるまで、例えば細胞負担量が少なくとも約 5 0 % 減少するまで継続され、望ましくない細胞が体内で基本的に検出されなくなるまで継続することができる。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

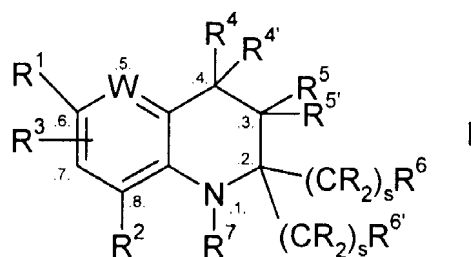
【 0 0 1 3 】

発明の概要

本発明は、式 I の化合物、およびあらゆる割合のその混合物を含む医薬として使用可能なその誘導体、溶媒和物、互変異性体、塩および立体異性体に関する。

【 0 0 1 4 】

【化 1】



【 0 0 1 5 】

(式中、

Wは、CHまたはNを表し、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は、互いに独立に、H、A、アリール、ヘテロアリール、Hal、-(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SA、-(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SCF<sub>3</sub>、-(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SCN、-(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CF<sub>3</sub>、-(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OCF<sub>3</sub>、R、NR-NR<sub>2</sub>、X(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>XR、X(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Y、(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-シクロアルキル、(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH=CH<sub>2</sub>、シクロアルキル、-SCH<sub>3</sub>、-SCN、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OA、-(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH、-(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO<sub>2</sub>R、-(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CN、-(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Hal、-(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Y、-(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>a</sup>、-(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>2</sub>、(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OA、(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OCoA、-SCF<sub>3</sub>、(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CONR<sub>2</sub>、-(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH

COA、 $-(CY_2)_n-NHSO_2A$ 、 $SF_5$ 、 $Si(CH_3)_3$ 、 $CO-(CY_2)_n-CH_3$ 、 $(CY_2)_n-N$ -ピロリドン、 $(CH_2)_nNRCOOR$ 、 $NRCOOR$ 、 $NCO$ 、 $(CH_2)_nCOOR$ 、 $NCOOR$ 、 $(CH_2)_nOH$ 、 $NR(CH_2)_nNR_2$ 、 $C(OH)R_2$ 、 $NR(CH_2)_nOR$ 、 $NCOR$ 、 $(CH_2)_n$ -アリール、 $(CH_2)_n$ -ヘテロアリール、 $(CH_2)_nR^1$ 、 $(CH_2)_nX(CH_2)_n$ -アリール、 $(CH_2)_nX(CH_2)_n$ -ヘテロアリール、 $(CH_2)_nCONR_2$ 、 $XCONR(CH_2)_nNR_2$ 、 $N[(CH_2)_nXCOOR]CO(CH_2)_n$ -アリール、 $N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_n$ -アリール、 $N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_nX$ -アリール、 $N[(CH_2)_nXR]SO_2(CH_2)_n$ -アリール、 $N[(CH_2)_nNRCOOR]CO(CH_2)_n$ -アリール、 $N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_n$ -アリール、 $N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_nNR$ -アリール、 $N[(CH_2)_nNR_2]SO_2(CH_2)_n$ -アリール、 $N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_n$ -ヘテロアリール、 $N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_nX$ -ヘテロアリール、 $CO$ -アリール、 $SO_2$ -アリール、 $N[(CH_2)_nXR]SO_2(CH_2)_n$ -ヘテロアリール、 $N[(CH_2)_nNRCOOR]-CO(CH_2)_n$ -ヘテロアリール、 $N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_n$ -ヘテロアリール、 $N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_nNR$ -ヘテロアリールを表し、 $R^1$ および $R^3$ は、一緒になって、 $-N-C(CF_3)=N-$ 、 $-N-CR=N-$ 、 $-N-N=N-$ をも表し、非隣接 $CY_2$ 基は、 $X$ で置換されていてもよく、

$Y$ は、 $H$ 、 $A$ 、 $Hal$ 、 $OR$ 、 $E-R^1$ を表し、

$E$ は、 $-NR^1SO_2-$ 、 $-SO_2NR^1-$ 、 $-CONR^1-$ 、 $-NR^1CO-$ 、 $-COO-$ 、 $OOC-$ 、 $CO$ 、 $-SO_2-$ 、 $-X-$ 、 $NR^1CONR^1-$ 、 $-OCONR^1-$ 、 $-NR^1COO-$ 、 $-CSNR^1-$ 、 $-NR^1CS-$ 、 $-NR^1CSNR^1-$ 、 $-SCONR^1-$ 、 $-NR^1COS-$ 、 $-OCSNR^1-$ 、 $NR^1CSO-$ 、 $SCSNR^1-$ 、 $NR^1CSS$ または一重結合を表し、

$A$ は、アルキルまたはシクロアルキルを表し、1つまたは複数の $H$ 原子が、 $Hal$ で置換されていてもよく、

$Hal$ は、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ または $I$ を表し、

$R$ は、 $H$ または $A$ を表し、ジェミナル基の場合は、 $R$ は、一緒になって、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_4-$ または $-(CH_2)_n-X-(CH_2)_n$ 、または $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_n$ も表し、

$R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^5$ 、 $R^{5'}$ は、互いに独立に、 $H$ 、あるいは非置換または一もしくは多置換の $-OR-$ 、 $-NO_2-$ 、 $-Hal-$ 、 $-CF_3-$ 、 $-OCF_3-$ 、 $-CN-$ 、 $-NR_2-$ または $-SR-$ 、 $-$ アリールまたは $-$ ヘテロアリール置換 $N$ -ピロリドン、 $Q$ 、 $(CY_2)_n-E-CR_2R^1$ 、 $-(CY_2)_n-E-CR_2XR^1$ 、 $-(CY_2)_n-E-(CY_2)_n-XR^1$ または $-(CY_2)_n-E-(CY_2)_n-XR^a$ 、 $-X-(CH_2)_2OR$ 、 $-X-CO(CH_2)_nCH_3$ 、 $-X-(CH_2)_2NR_2$ 、 $R^1$ 、 $S$ -アリール、 $O$ -アリール、 $CH_2Si(CH_3)_3$ を表し、あるいは一緒になって $-X(CR_2)_2-$ 、 $-X-(CR_2)_3-$ 、 $-XCHQCY_2-$ 、 $-X-CH(CH_2OR)(CY_2)_2-$ 、 $-X-CH(CH_2NR_2)(CY_2)_2-$ 、 $-X-CH=CQ-CH_2-$ 、 $-X-CQ=CH-CH_2-$ 、 $-X(CH_2)_2NR_2$ 、 $-(CR_2)_3-$ 、 $-(CR_2)_4-$ 、 $CR=CR-CR=CR-$ 、 $-XCHQ(CY_2)_2-$ 、 $-XCHQC(R_2)-$ 、 $R-N-(C=X)-N-R$ 、 $-XC[(CH_2)_nOR]_2$ 、 $CH_2CH_2-$ 、 $-X-CY_2CH(CH_2OR)CY_2-$ 、 $-X-CY_2CH(CH_2NR_2)CY_2-$ 、 $-X-CY_2CHQ-CY_2-$ 、 $-XCHQCY_2-$ 、 $-XCY_2CHQ-$ 、 $-XCHQ(CY_2)_3-$ 、 $-XCHQ(CY_2)_4-$ 、 $-XCY_2CHQ(CY_2)_2-$ 、 $-XCY_2CHQ(CY_2)_3-$ を表し、

$X$ は、 $O$ 、 $S$ または $NR^1$ を表し、

$Q$ は、 $(CH_2)_p-E-(CH_2)_pR^1$ 、 $(CH_2)_p-E-(CH_2)_pR^a$ 、 $(CH_2)_pHal$ 、 $CHO$ 、 $(CH_2)_pSR^1$ 、 $COR^a$ 、 $(CH_2)_pR^a$ 、 $(C$

10

20

30

40

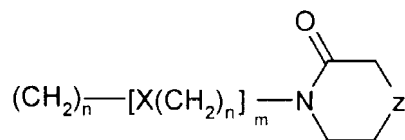
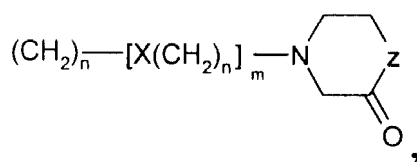
50

$(\text{CH}_2)_p \text{OCOR}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_p \text{NCOR}^1$ 、 $(\text{CH}_2)_p \text{N}(\text{R}^1)_2$ 、 $(\text{CH}_2)_p \text{OR}^1$ 、 $(\text{CH}_2)_p \text{OCON}(\text{R}^1)_2$ 、 $(\text{CH}_2)_p \text{OCCOOR}^1$ 、 $(\text{CH}_2)_p \text{NHCON}(\text{R}^1)_2$ 、 $(\text{CH}_2)_p \text{NHCCOOR}^1$ 、 $(\text{CH}_2)_p \text{CN}$ 、 $(\text{CH}_2)_p \text{COOR}^1$ を表し、

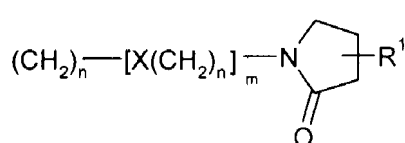
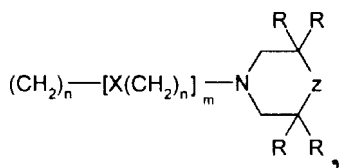
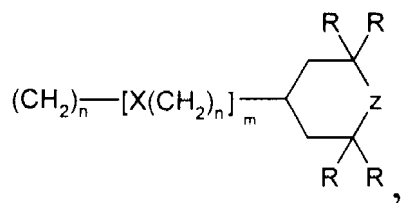
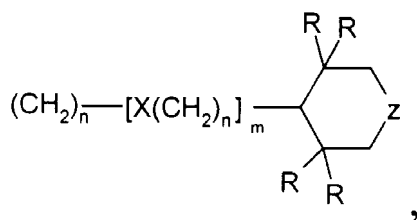
$\text{R}^a$ は、

【0016】

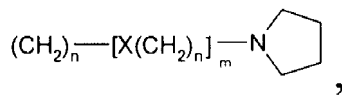
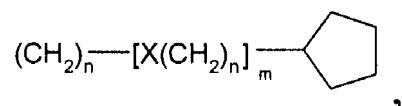
【化2-1】



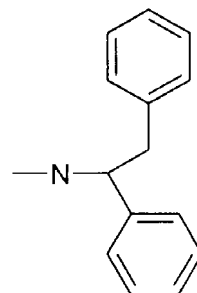
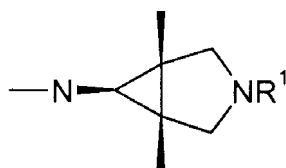
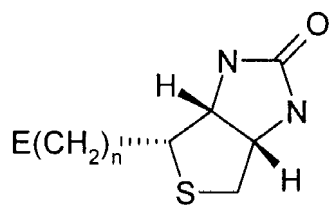
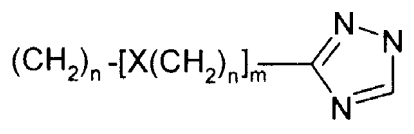
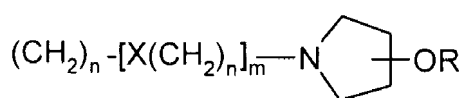
10



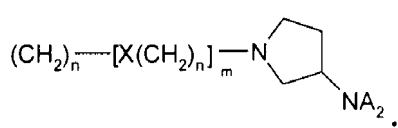
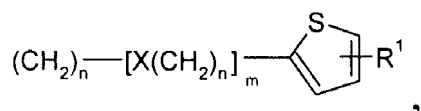
20



30



40



50

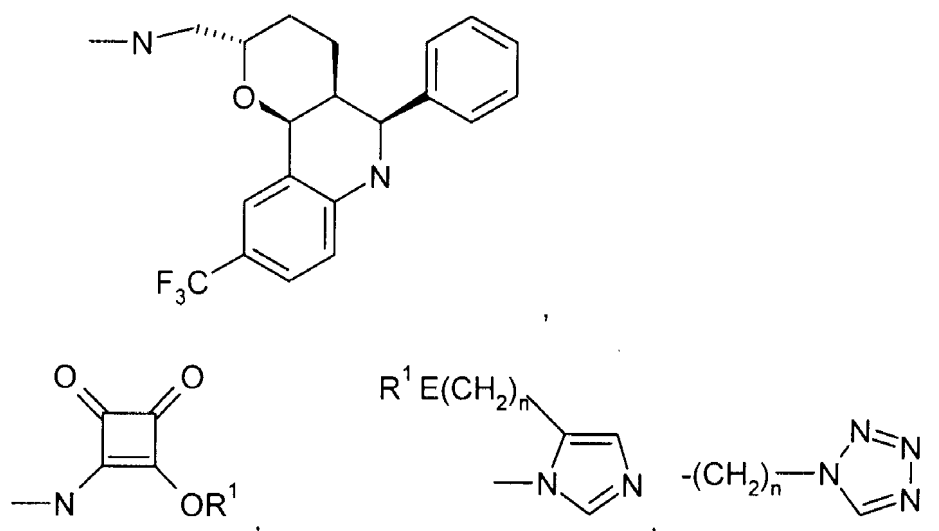
【化 2 - 2】





【 0 0 1 8 】

【 化 2 - 3 】



10

20

【 0 0 1 9 】

、OR、NHR、NR<sub>2</sub>、NR(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-アリール、NR(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR、COOR、N-ピロリドン基、OCOR、NR(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>、(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-アリール、(CY<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-ヘテロアリール、N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-アリール、N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHCOOR]CO-アリール、R<sup>1</sup>、N[CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR]<sub>2</sub>、NR(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NCOOR、X(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>X(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>XR、NR(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>X(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、NR(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR、O(CO)NR(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR、O(CO)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>、NR(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>、N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-アリール、N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>XR]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-アリール、N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>XR]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-ヘテロア

30

リール、N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-ヘテロアリール、N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>1</sup>、N(R)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R)COOR、XCOO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>、OSO<sub>2</sub>A、OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、OSO<sub>2</sub>Ar、OCONR<sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>、CONR<sup>1</sup>、COR<sup>1</sup>を表し、  
Zは、CH<sub>2</sub>、X、CHCONH<sub>2</sub>、CH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1</sup>COOR<sup>1</sup>、CHNR<sup>1</sup>COOR<sup>1</sup>、NCHO、CHCON(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>、CH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sup>1</sup>、NCOOR<sup>1</sup>、CH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、N(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、CHNH<sub>2</sub>、CH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1</sup><sub>2</sub>、CH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1</sup><sub>2</sub>、C(OH)R<sup>1</sup>、CHNCOR<sup>1</sup>、NCOR<sup>1</sup>、N(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-アリール、N(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-ヘテロアリール、CHR<sup>1</sup>、NR<sup>1</sup>、CH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-アリール、CH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-ヘテロアリール、CH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>1</sup>、N(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sup>1</sup>、CH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>X(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-アリール、CH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>X(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-ヘテロアリール、NSO<sub>2</sub>R、N(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CON(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>、NSO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>、CHSO<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>、XCONR(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>、NCO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-アリール、NCO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>X-アリール、NSO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-アリール、NCO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-アリール、NCO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1</sup>-アリール、NCO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-ヘテロアリール、NCO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>X-ヘテロアリール、NSO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-ヘテロアリール、NCO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1</sup>-ヘテロアリール、N(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>CH、CHO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>、CHX(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>、NCO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>、CHR<sup>a</sup>、NR<sup>a</sup>、C(OH)CY<sub>3</sub>、C(OH)-アリール、C(NR<sub>2</sub>)-アリールを表し、

40

50

$R^6$  は、それぞれ非置換、または ( $Hal$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $A$ 、 $OR$ 、 $OCOR$ 、 $COR$ 、 $NR_2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OCH(CF_3)_2$  で置換されていてもよい) アリールまたはヘテロアリール、あるいは  $Hal$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $OR$ 、 $A$ 、 $-(CY_2)_n-OR$ 、 $-OCOR$ 、 $-(CY_2)_n-CO_2R$ 、 $-(CY_2)_n-CN$ 、 $-NCOR$ 、 $-COR$  または  $-(CY_2)_n-NR_2$  で一もしくは多置換されているアリールまたはヘテロアリールを表し、

$R^6'$  は、 $H$  または  $R^6$  を表し、

$R^7$  は、 $(C=O)-R$ 、 $(C=O)-NR_2$ 、 $(C=O)-OR$ 、 $H$  または  $A$  を表し、

$m$  は、0、1 または 2 を表し、

$n$  は、0、1、2、3、4、5、6 または 7 を表し、

$p$  は、0、1、2、3、4 または 5、好ましくは 1 または 2 を表し、

$S$  は、0、1、2、3 または 4、特に 0 を表す)。

#### 【0020】

本発明は、また、これらの化合物の光学活性形態、鏡像異性体、ラセミ体、立体異性体、水和物および溶媒和物に関する。化合物の溶媒和物という用語は、その相互引力により形成される、式 I の化合物に対する不活性溶媒分子の付加を意味するものと捉えられる。溶媒和物は、例えば、一または二水和物、またはアルコキシドである。

#### 【0021】

医薬として使用可能な誘導体は、例えば、本発明による化合物の塩、および所謂プロドラッグ化合物を意味するものと捉えられる。

#### 【0022】

プロドラッグ誘導体は、例えば、アルキルまたはアシル基、糖またはオリゴペプチドによって修飾され、生体内で迅速に開裂して、本発明による有効な化合物を形成する式 I の化合物を意味するものと捉えられる。

#### 【0023】

これらは、例えば、*Int. J. Pharm.* 115, 61-67 (1995) に記載されている本発明による化合物の生分解性ポリマー誘導体をも含む。

#### 【0024】

同様の化合物が、例えば、*Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 5855-5858、*Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 217-219、*J. Org. Chem.* 1997, 62, 4880-4882、*J. Org. Chem.* 1999, 64, 6462-6467、*Chem. Lett.* 1995, 423-424、*J. Org. Chem.* 2000, 65, 5009-5013、*Chem. Lett.* 2003, 32, 222-223、*US 2003 149069 A1* に記載されているが、癌治療に関連して述べられておらず、かつ/または本発明に不可欠な特徴を含んでいない。

#### 【0025】

「有効量」という表現は、組織、系、動物またはヒトにおいて、例えば研究者または医師が求める、または望む生物学的または医学的応答をもたらす医薬品または医薬活性成分の量を意味する。

#### 【0026】

また、「治療有効量」という表現は、ヒトまたは他の哺乳類において(この量を与えられなかった被検体と比較して)、治療の向上、疾患、症候群、状態、病訴、障害または副作用の治療、予防または除去、または疾患、状態または障害の進行の低減の効果の少なくとも1つをもたらす量を意味する。「治療有効量」という用語は、正常な生理的機能を増強または向上させるのに有効な量をも包括する。

#### 【0027】

本発明は、また、本発明による化合物の混合物、例えば2つの立体異性体の例えば1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:10、1:100または1:1000の割合

10

20

30

40

50

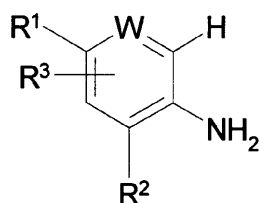
の混合物の使用に関する。これらは、特に好ましくは立体異性化合物の混合物である。

【 0 0 2 8 】

本発明は、式 I の化合物およびその塩、ならびに特許請求項による式 I の化合物、および医薬として使用可能なその誘導体、塩、溶媒和物および立体異性体を調製するための方法であって、式 I I :

【 0 0 2 9 】

【 化 3 】



II

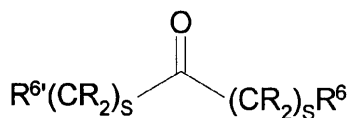
10

【 0 0 3 0 】

( 式中、W、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、以上に示された意味を有する )  
の化合物を、式 I I I :

【 0 0 3 1 】

【 化 4 】



III

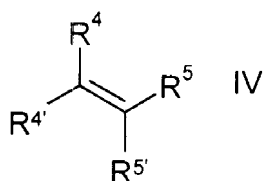
20

【 0 0 3 2 】

( 式中、R<sup>6</sup>、R<sup>6</sup>'およびsは、以上に示された意味を有する )  
の化合物、ならびに式 I V :

【 0 0 3 3 】

【 化 5 】



IV

30

【 0 0 3 4 】

( 式中、R<sup>4</sup>、R<sup>4</sup>'、R<sup>5</sup>およびR<sup>5</sup>'は、以上に示された意味を有する )  
の化合物、およびその二重結合異性体 ( E 異性体 ) またはその混合物と、好ましくは、例えばトリフルオロ酢酸、ヘキサフルオロイソプロパノール、塩化ビスマス ( I I I )、イッテルビウム ( I I I ) トリフラート、スカンジウム ( I I I ) トリフラートまたはセリウム ( I V ) 硝酸アンモニウム等のプロトン酸またはルイス酸の存在下で反応させ、

R<sup>7</sup> に対して、H以外の基を従来の方法によって場合によって導入することの特徴とする方法に関する。

【 0 0 3 5 】

上述の方法によって得ることができる式 I の化合物の立体異性体および鏡像異性体の混合物は、好ましくは、クロマトグラフィーまたは結晶化によって分離される。

40

50

## 【 0 0 3 6 】

要望に応じて、上述の方法によって得られた式 I の塩基および酸は、その塩に変換される。

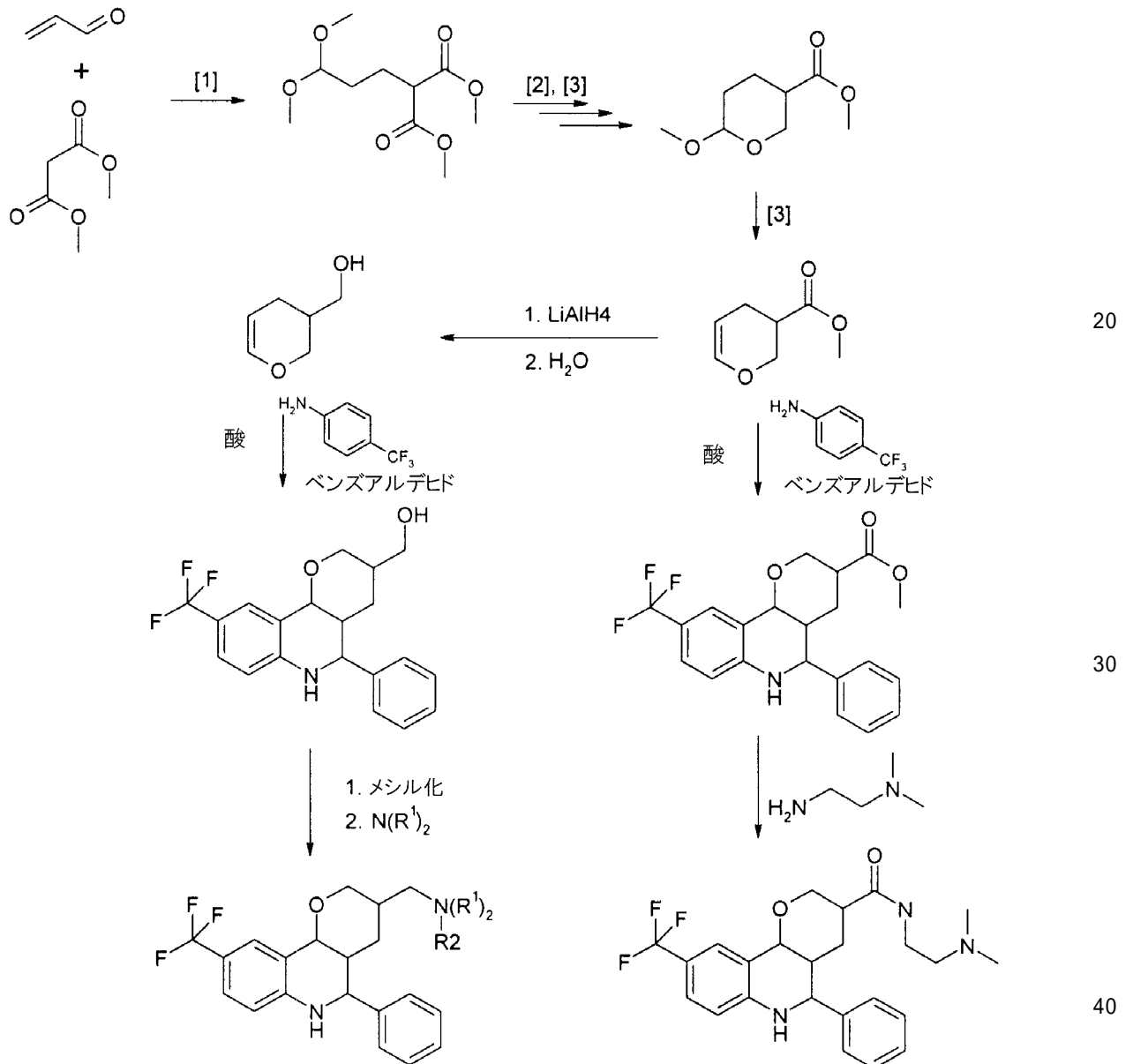
## 【 0 0 3 7 】

特に基 Q が知られている方法による既存の基の修飾によって発生する場合は、特に、本発明による化合物を以下のスキームと同様にして調製することができる。

## 【 0 0 3 8 】

## 【 化 6 】

スキーム1



## 【 0 0 3 9 】

[ 1 ] H . K . H a l l 、 L . J . C a r r 、 R . K e l l m a n 、 F . d e B l a u w e 、 J . A m . C h e m . S o c . 1 9 7 4 、 9 6 、 7 2 6 5 - 7 2 6 9

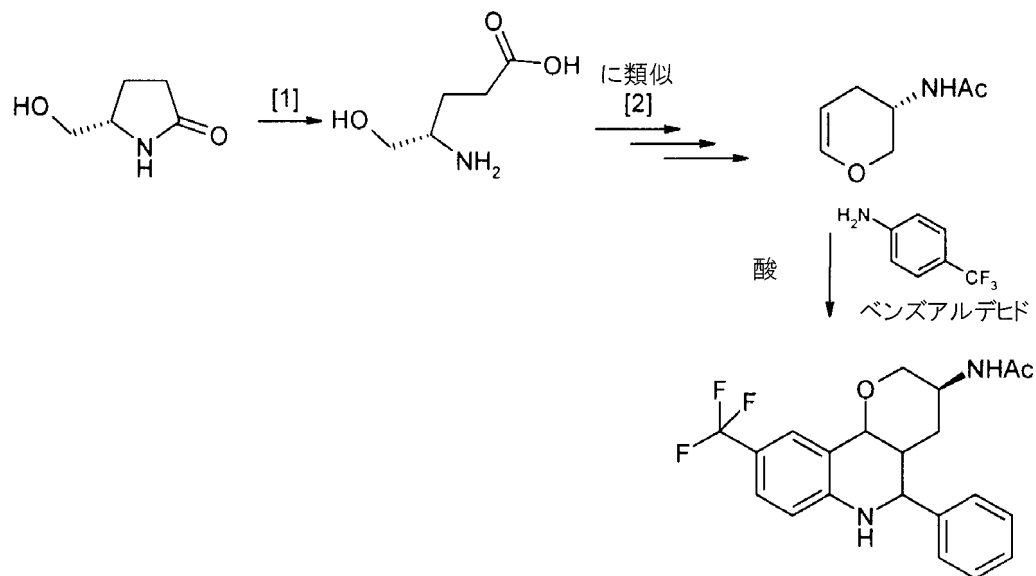
[ 2 ] M . O k a d a 、 H . S u m i t o m o 、 M . A t s u m i 、 H . K . H a l l 、 R . B . O r t e g a 、 M a c r o m o l e c u l e s 1 9 8 6 、 1 9 、 5 0 3 - 5 0 9

[ 3 ] M . Okada、H . Sumitomo、T . Sassa、M . Takai、H . K . Hall、M . Bruck、Macromolecules 1990、23、2427 -

【 0040 】

【 化 7 】

スキーム2



【 0041 】

[ 1 ] Bruckner、Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 1959、21、105、116

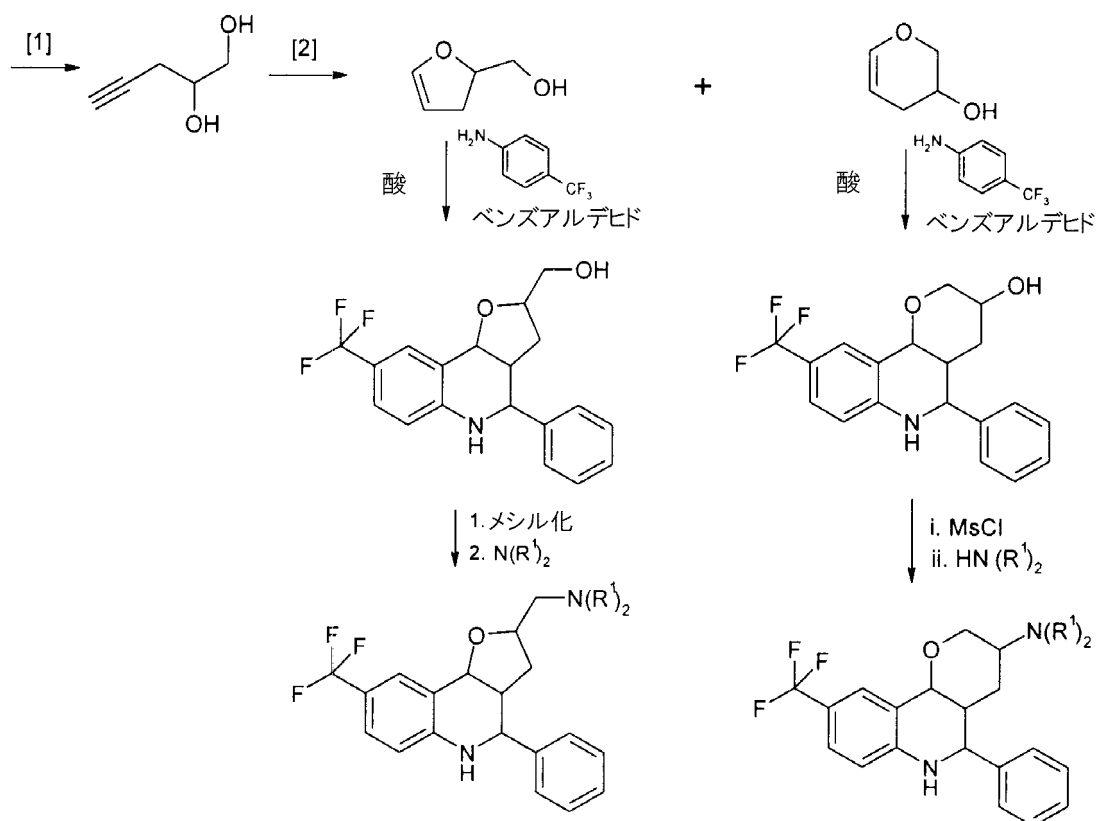
[ 2 ] Y . Suhara、F . Sasaki、G . Koyama、K . Maeda、H . Umezawa、M . Ohno、J . Am . Chem . Soc . 1972、94、6501 - 6507

【 0042 】

30

【化 8】

スキーム3



【 0 0 4 3 】

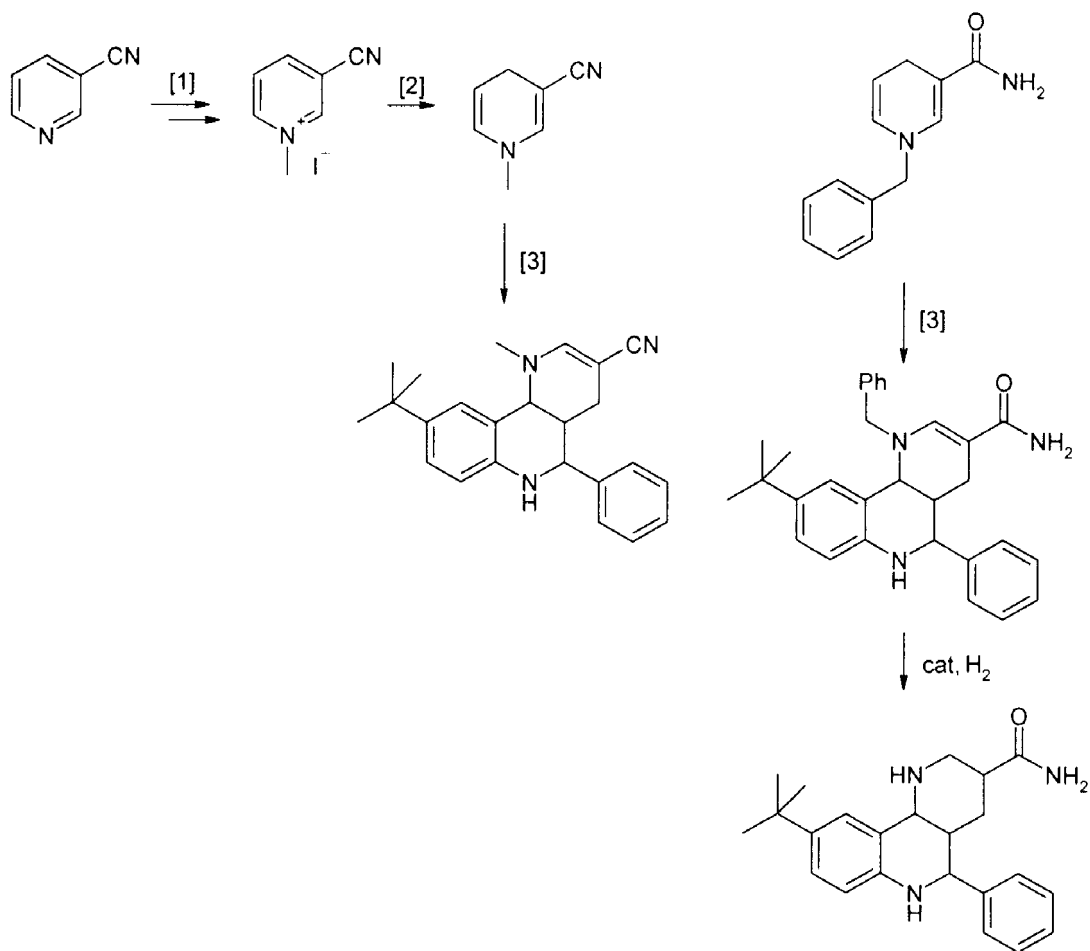
[ 1 ] 例 えば、E . R . H . J o n e s、J . S . S t e h p e n s o n、W . B . T u r n e r、M . C . W h i t i n g、J . C h e m . S o c . 1 9 6 3、2 0 4 8 - 2 0 5 5 に記 載 され ている 合 成

[ 2 ] F . E . M c D o n a l d 、 C . B . C o n n o l l y 、 M . M . G l e a s o n 、 T . B . T o w n e 、 K . D . T r e i b e r 、 J . O r g . C h e m . 1 9 9 3 、 5 8 、 6 9 5 2 - 6 9 5 3

【 0 0 4 4 】

## 【化 9】

## スキーム4



## 【 0 0 4 5 】

[ 1 ] M . R . L a m b o r g 、 R . M . B u r t o n 、 N . O . K a p l a n 、 J .  
A m . C h e m . S o c . 1 9 5 7 、 7 9 、 6 1 7 3 - 6 1 7 7

[ 2 ] P . K a r r e r 、 F . B l u m e r 、 H e l v . C h i m . A c t a 1 9 4  
7 、 3 0 、 1 1 5 7

[ 3 ] I . C a r r a n c o 、 J . L . D i a z 、 O . J i m e n e z 、 M . V e n d  
r e l l 、 F . A l b e r i c i o 、 M . R o y o 、 R . L a v i l l a 、 J . C o m b  
. C h e m . 2 0 0 5 、 7 、 3 3 - 4 1

## 【 0 0 4 6 】

10

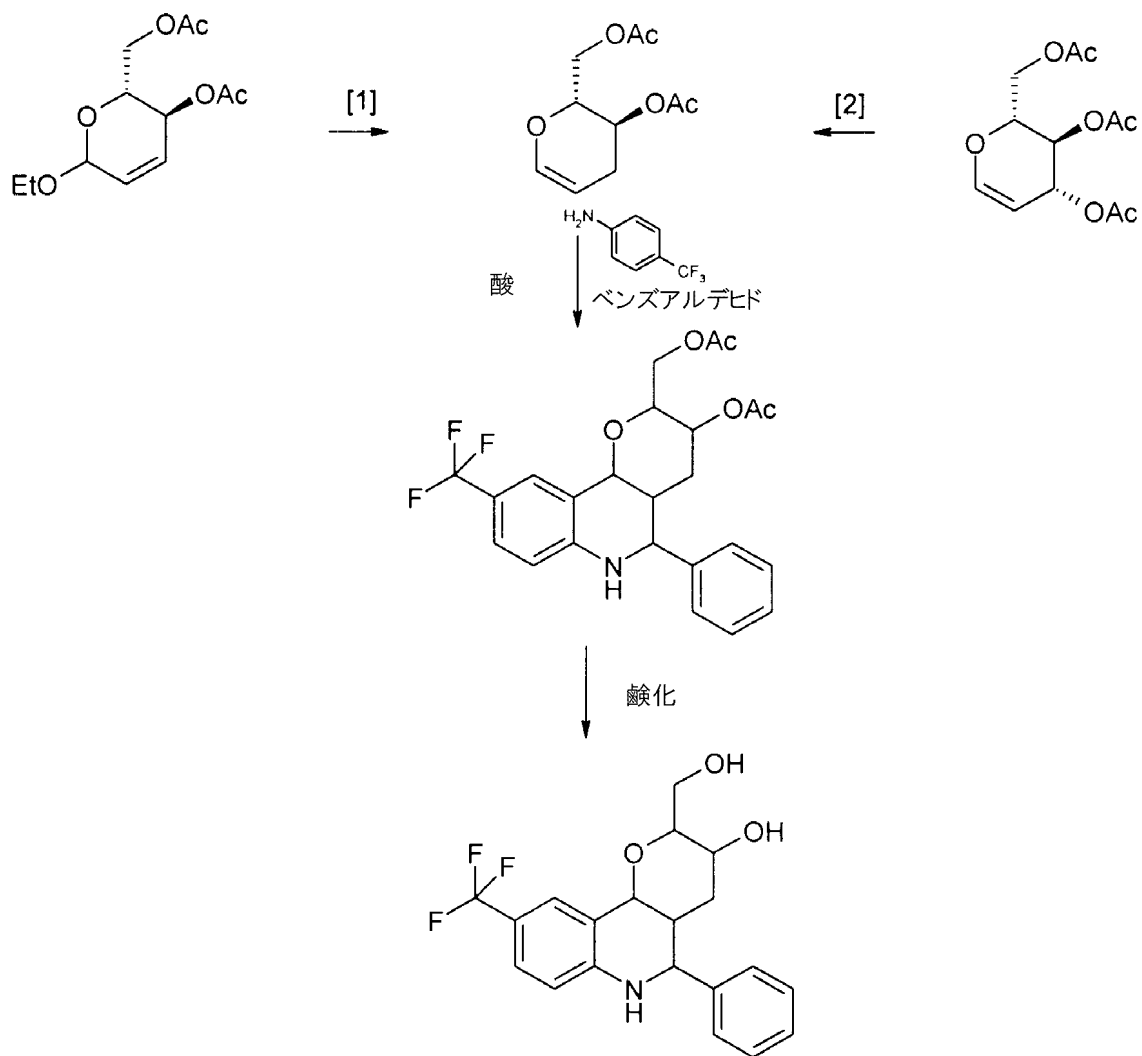
20

30

40

## 【化 10】

## スキーム5



## 【0047】

[1] B. Fraser-reid、B. Radatus、J. Am. Chem. Soc. 1970、92、6661-6663

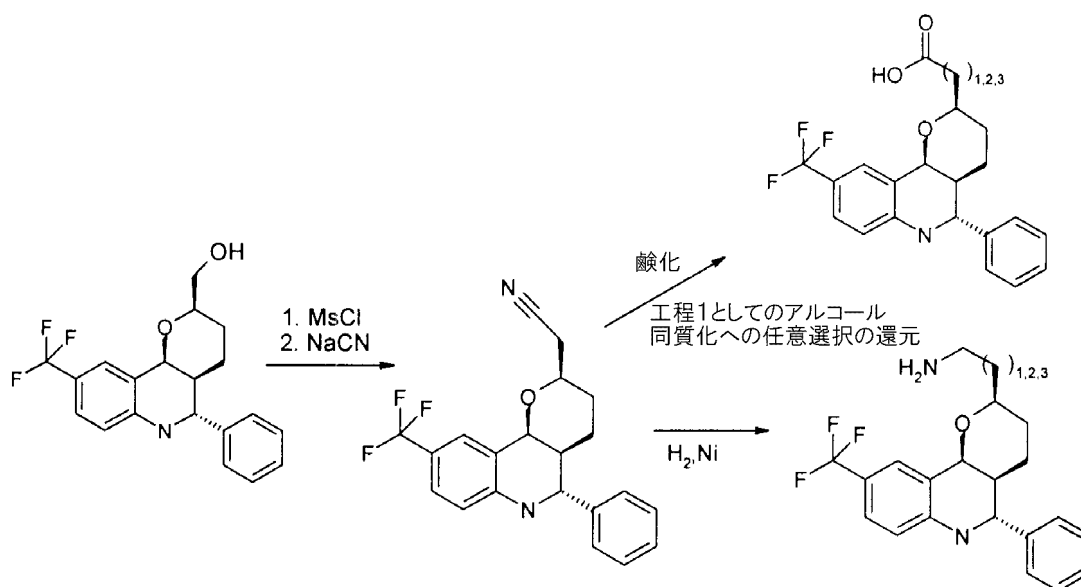
[2] N. Greenspoon、E. Keinan、J. Org. Chem. 1988、53、3723-3731

## 【0048】



## 【化 1 1】

## スキーム6



10

20

## 【0049】

以上および以下において、基  $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^5$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^6$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^7$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $E$ 、 $Q$ 、 $R^a$ 、 $Z$ 、 $W$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $p$  および  $S$  は、特に指定がなければ、式 I について示した意味を有する。個々の基が化合物内で何回か発生する場合は、基は、互いに独立に、示された意味を採用する。

## 【0050】

個々の指数が、化合物または基内で2回以上発生する場合は、指数は、好ましくは、特に指定がなければ、互いに独立に、示された意味を採用する。したがって、例えば、指数が2回以上発生する基  $Q$  における指数  $p$  は、特に指定がなければ、以上および/または以下に示された意味から、互いに独立に、好ましくはそれぞれのケースで選択される。

30

## 【0051】

$A$  は、アルキルを表し、好ましくは枝なし（直鎖）または枝分れアルキルであり、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のC原子を有する。 $A$  は、好ましくは、メチル、さらにはエチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、または*tert*-ブチル、さらにはペンチル、1-、2-または3-メチルブチル、1,1-、1,2-または2,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、ヘキシル、1-、2-、3-または4-メチルペンチル、1,1-、1,2-、1,3-、2,2-、2,3-または3,3-ジメチルブチル、1-または2-エチルブチル、1-エチル-1-メチルプロピル、1-エチル-2-メチルプロピル、1,1,2-または1,2,2-トリメチルプロピル、さらには、好ましくは例えばトリフルオロメチルを表す。

40

## 【0052】

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

## 【0053】

シクロアルキルは、好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルを表すが、特にシクロペンチルを表す。

50

## 【0054】

Eは、好ましくは、 $-NR^1SO_2-$ 、 $-SO_2NR^1-$ 、 $-CONR^1-$ 、 $-NR^1CO-$ 、 $-NR^1-CO-NR^1-$ または $-OCONR^1-$ である。Eは、特に好ましくは、 $-NR^1CONR^1-$ である。

## 【0055】

$R^1$ は、好ましくは、A、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、SA、SCN、 $CH_2CN$ 、 $-OCO A$ 、Hal、 $SCF_3$ を表し、好ましくは、t-ブチル、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、イソプロピル、エチルまたはメチルをも表す。特に、 $R^1$ は、t-ブチル、イソプロピル、エチル、 $CF_3$ 、メチル、Br、Cl、 $SCF_3$ 、 $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、n-プロピル、 $OCH_3$ 、 $SCH_3$ 、n-ブチル、 $-SCN$ 、 $CH_2CN$ を表す。 $R^1$ は、特

10

## 【0056】

$R^2$ は、好ましくは、Hal、AまたはOA、特にBr、シクロプロピル、 $OCH_3$ を表す。また、HまたはFが特に好ましい。

## 【0057】

$R^3$ は、好ましくは、HまたはA、特にHを表す。 $R^3$ は、好ましくは、5位に存在する。特に、 $R^3$ は、HまたはFを表す。

## 【0058】

式Iの特に好ましい化合物において、 $R^2$ および $R^3$ は、同時にHを意味する。式Iのさらに好ましい化合物において、基 $R^2$ および $R^3$ の一方は、Hを意味し、他方の基は、

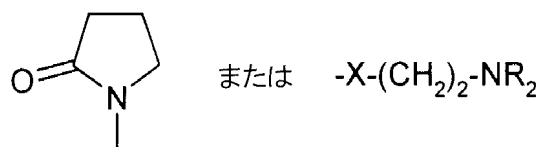
20

## 【0059】

$R^4$ は、 $R^5$ がHを表す場合は、以下の基の1つを表す。

## 【0060】

## 【化12】



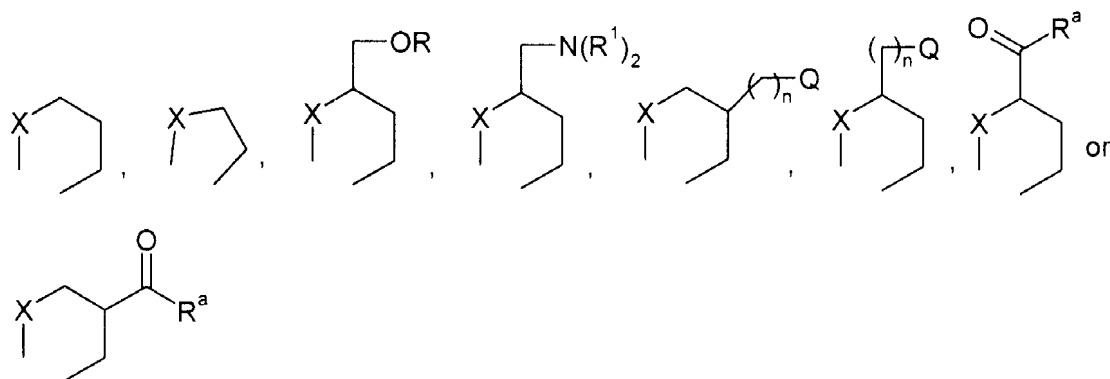
30

## 【0061】

$R^5$ は、好ましくは、H、または $R^4$ と一緒に、以下の意味の1つを採用する。

## 【0062】

## 【化13】



40

50

## 【 0 0 6 3 】

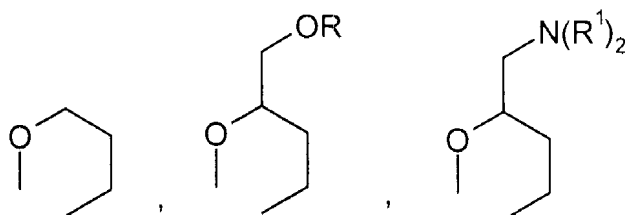
(式中、 $n$ 、 $X$ 、 $R$ および $R^a$ は、以上に示された意味を有する)。

## 【 0 0 6 4 】

$R^4$ は、 $R^5$ と一緒にあって、特に以下の意味の1つを採用する。

## 【 0 0 6 5 】

## 【 化 1 4 】



10

## 【 0 0 6 6 】

(式中、 $R$ は、以上に示された意味を有し、 $N(R^1)_2$ は、好ましくは、 $NHR$ 、特に  $NHCH_3$ 、 $NH(CH_2)_3OR^1$ 、 $NR(CH_2)_3OR^1$ 、 $NHSO_2R^1$ 、 $NHSO_2R^1$ 、 $NHSO_2(CH_2)_3NHR$ または $NRSO_2(CH_2)_3NHR$ を表し、 $NR(CH_2)_3OR^1$ は、好ましくは $NA(CH_2)_3OR^1$ を表し、 $NRSO_2R^1$ は、好ましくは $NASO_2R^1$ を表し、 $NRSO_2(CH_2)_3NHR$ は、好ましくは、 $NASO_2(CH_2)_3NHR$ を表す)。  $NA(CH_2)_3OR^1$ 、 $NASO_2R^1$ および $NASO_2(CH_2)_3NHR$ において、 $A$ は、 $H$ またはアルキル、特に好ましくはアルキル、特にメチルまたはエチルを表す。 $NASO_2R^1$ において、 $R^1$ は、好ましくは、アルキル、特に好ましくは $CH_2Hal$ 、 $(CH_2)_2Hal$ または $(CH_2)_3Hal$ 、特に $CH_2Cl$ 、 $(CH_2)_2Cl$ または $(CH_2)_3Cl$ を表す。

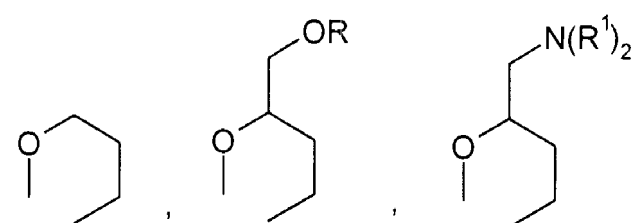
20

## 【 0 0 6 7 】

$R^4$ は、 $R^5$ と一緒にあって、特に好ましくは以下の意味の1つを採用する。

## 【 0 0 6 8 】

## 【 化 1 5 】



30

## 【 0 0 6 9 】

(式中、 $R$ は、以上に示された意味を有し、 $N(R^1)_2$ は、好ましくは、 $NHR$ 、特に  $NHCH_3$ 、 $NH(CH_2)_3OR^1$ または $NHSO_2(CH_2)_3NHR$ を表す)。

## 【 0 0 7 0 】

$R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ および $R^{6'}$ は、好ましくは、 $A$ または $H$ を表し、特に好ましくは、基の1つのみが $A$ を表し、他の基が $H$ を表す。特に、基は、また、同時に $H$ を表す。

## 【 0 0 7 1 】

5および6員環系が好ましい。6員環系が特に好ましい。

## 【 0 0 7 2 】

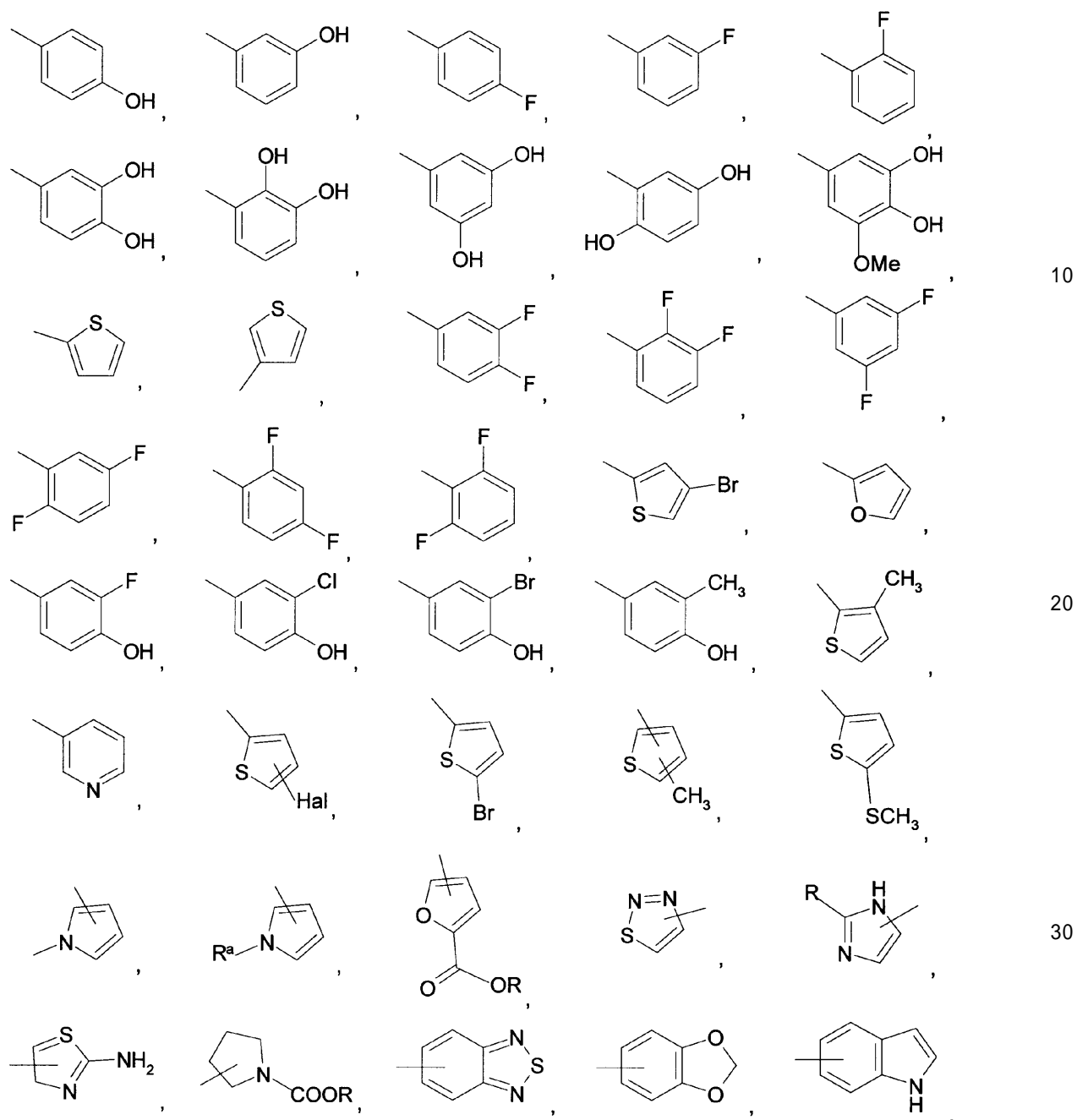
$R^a$ は、好ましくは、1 - ピペラジニル、 $N$  - モルホリニル、 $NHR$ または $NR_2$ を表

40

50



## 【化 17】



## 【0078】

R<sup>7</sup> は、好ましくはHまたはA、特にHを表す。

## 【0079】

アリールは、好ましくは、それぞれ非置換、またはHal、A、OH、OA、NH<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、COOH、COOA、CONH<sub>2</sub>、NHCOA、NHCONH<sub>2</sub>、NHSO<sub>2</sub>A、CHO、COA、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>A、-CH<sub>2</sub>-COOHまたは-OCH<sub>2</sub>-COOHで一、二もしくは三置換されているフェニル、ナフチルまたはビフェニルを表す。

40

## 【0080】

アリールは、好ましくは、フェニル、o-、m-またはp-トリル、o-、m-またはp-エチルフェニル、o-、m-またはp-プロピルフェニル、o-、m-またはp-イソプロピルフェニル、o-、m-またはp-tert-ブチルフェニル、o-、m-またはp-ヒドロキシフェニル、o-、m-またはp-メトキシフェニル、o-、m-またはp-ニトロフェニル、o-、m-またはp-アミノフェニル、o-、m-またはp-(N

50

- メチルアミノ) フェニル、o -、m - または p - (N - メチルアミノカルボニル) フェニル、o -、m - または p - アセトアミドフェニル、o -、m - または p - メトキシフェニル、o -、m - または p - エトキシフェニル、o -、m - または p - エトキシカルボニルフェニル、o -、m - または p - (N, N - ジメチルアミノ) フェニル、o -、m - または p - (N, N - ジメチルアミノカルボニル) フェニル、o -、m - または p - (N - エチルアミノ) フェニル、o -、m - または p - (N, N - ジエチルアミノ) フェニル、o -、m - または p - フルオロフェニル、o -、m - または p - ブロモフェニル、o -、m - または p - クロロフェニル、o -、m - または p - (メチルスルホンアミド) フェニル、o -、m - または p - (メチルスルホニル) フェニル、また好ましくは、2, 3 -、2, 4 -、2, 5 -、2, 6 -、3, 4 - または 3, 5 - ジフルオロフェニル、2, 3 -、2, 4 -、2, 5 -、2, 6 -、3, 4 - または 3, 5 - ジクロロフェニル、2, 3 -、2, 4 -、2, 5 -、2, 6 -、3, 4 - または 3, 5 - ジブロモフェニル、2, 4 - または 2, 5 - ジニトロフェニル、2, 5 - または 3, 4 - ジメトキシフェニル、3 - ニトロ - 4 - クロロフェニル、3 - アミノ - 4 - クロロ -、2 - アミノ - 3 - クロロ -、2 - アミノ - 4 - クロロ -、2 - アミノ - 5 - クロロ - または 2 - アミノ - 6 - クロロフェニル、2 - ニトロ - 4 - N, N - ジメチルアミノ - または 3 - ニトロ - 4 - N, N - ジメチルアミノフェニル、2, 3 - ジアミノフェニル、2, 3, 4 -、2, 3, 5 -、2, 3, 6 -、2, 4, 6 - または 3, 4, 5 - トリクロロフェニル、2, 4, 6 - トリメトキシフェニル、2 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジクロロフェニル、p - ヨードフェニル、3, 6 - ジクロロ - 4 - アミノフェニル、4 - フルオロ - 3 - クロロフェニル、2 - フルオロ - 4 - ブロモフェニル、2, 5 - ジフルオロ - 4 - ブロモフェニル、3 - ブロモ - 6 - メトキシフェニル、3 - クロロ - 6 - メトキシフェニル、3 - クロロ - 4 - アセトアミドフェニル、3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル、3 - アミノ - 6 - メチルフェニル、3 - クロロ - 4 - アセトアミドフェニルまたは 2, 5 - ジメチル - 4 - クロロフェニルを表す。

#### 【0081】

ヘテロアリールは、好ましくは、非置換、または H a l、A、NO<sub>2</sub>、NHA、NA<sub>2</sub>、OA、COOA または CN で一、二もしくは三置換されている、1 つまたは複数の N、O および / または S 原子を有する一または二環式芳香族複素環を表す。

#### 【0082】

ヘテロアリールは、特に好ましくは、非置換、または H a l、A、NHA、NA<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、COOA またはベンジルで一、二もしくは三置換されていてもよい、1 個の N、S または O 原子を有する一環式飽和または芳香族複素環を表す。

#### 【0083】

さらなる置換基にかかわらず、非置換のヘテロアリールは、例えば、2 - または 3 - フリル、2 - または 3 - チエニル、1 -、2 - または 3 - ピリル、1 -、2, 4 - または 5 - イミダゾリル、1 -、3 -、4 - または 5 - ピラゾリル、2 -、4 - または 5 - オキサゾリル、3 -、4 - または 5 - イソオキサゾリル、2 -、4 - または 5 - チアゾリル、3 -、4 - または 5 - イソチアゾリル、2 -、3 - または 4 - ピリジル、2 -、4 -、5 - または 6 - ピリミジニル、さらに好ましくは 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 -、- 4 - または - 5 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 1 -、- 3 - または 5 - イル、1 - または 5 - テトラゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾール - 4 - または - 5 - イル、1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - または - 5 - イル、1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - または - 5 - イル、1, 2, 4 - チアジアゾール - 3 - または - 5 - イル、1, 2, 3 - チアジアゾール - 4 - または - 5 - イル、3 - または 4 - ピリダジニル、ピラジニル、1 -、2 -、3 -、4 -、5 -、6 - または 7 - インドリル、4 - または 5 - イソインドリル、1 -、2 -、4 - または 5 - ベンゾイミダゾリル、1 -、3 -、4 -、5 -、6 - または 7 - ベンゾピラゾリル、2 -、4 -、5 -、6 - または 7 - ベンゾオキサゾリル、3 -、4 -、5 -、6 - または 7 - ベンゾイソオキサゾリル、2 -、4 -、5 -、6 - または 7 - ベンゾチアゾリル、2 -、4 -、5 -、6 - または 7 - ベンゾイソチアゾリル、4 -、5 -、6 - または 7 - ベンゾ - 2, 1, 3 - オキサジアゾリル、2 -、3 -、4 -、5 -

、 6 - 、 7 - または 8 - キノリル、 1 - 、 3 - 、 4 - 、 5 - 、 6 - 、 7 - または 8 - イソキノリル、 3 - 、 4 - 、 5 - 、 6 - 、 7 - または 8 - シンノリニル、 2 - 、 4 - 、 5 - 、 6 - 、 7 - または 8 - キナゾリニル、 5 - または 6 - キノキサリニル、 2 - 、 3 - 、 5 - 、 6 - 、 7 - または 8 - 2 H - ベンゾ - 1 , 4 - オキサジニル、さらに好ましくは 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル、 1 , 4 - ベンゾジオキサソ - 6 - イル、 2 , 1 , 3 - ベンゾチアジアゾール - 4 - または - 5 - イルまたは 2 , 1 , 3 - ベンゾオキサジアゾール - 5 - イルを表す。

【 0 0 8 4 】

H a l は、好ましくは、 F 、 C l または B r 、さらには I を表し、特に好ましくは F または C l を表す。

10

【 0 0 8 5 】

本発明全体を通じて、 2 回以上発生するすべての基は、同一であっても、異なってもよく、すなわち互いに独立している。

【 0 0 8 6 】

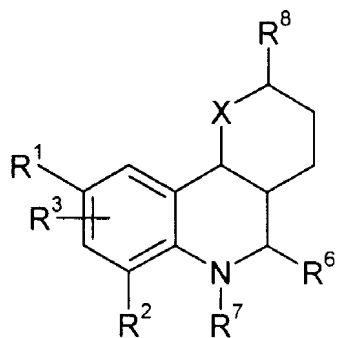
式 I の化合物は、 1 つまたは複数のキラル中心を有することができるため、様々な立体異性体形態で存在する、式 I は、これらすべての形態を包括する。

【 0 0 8 7 】

式 I の特に好ましい化合物は、下位式 I A から I D の化合物である。

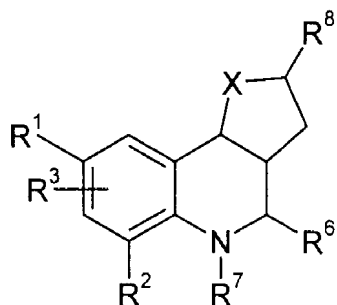
【 0 0 8 8 】

## 【化 18】



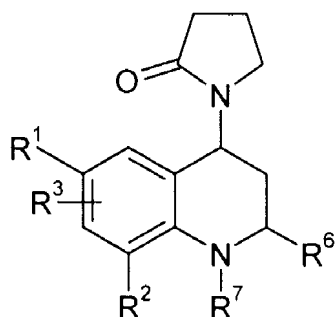
IA

10

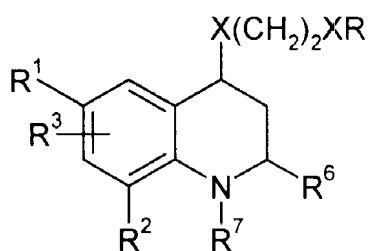


IB

20



IC



ID

30

## 【0089】

(式中、

R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびXは、以上に示された意味を有し、  
 R<sup>8</sup>は、好ましくはQ、特にH、CH<sub>2</sub>OR、CH<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、COR<sup>a</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-E-(CH)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-E-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-R<sup>a</sup>を表す)。

40

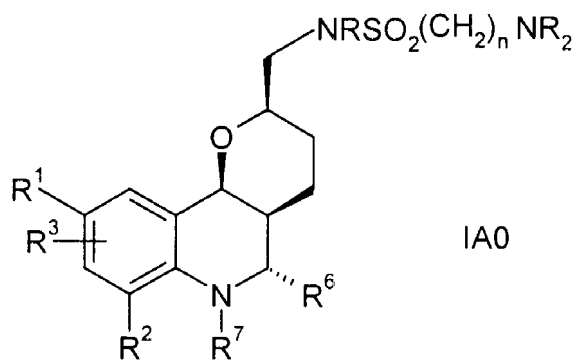
## 【0090】

式IAの特に好ましい化合物は、下位式IA0からIA5の化合物である。

## 【0091】

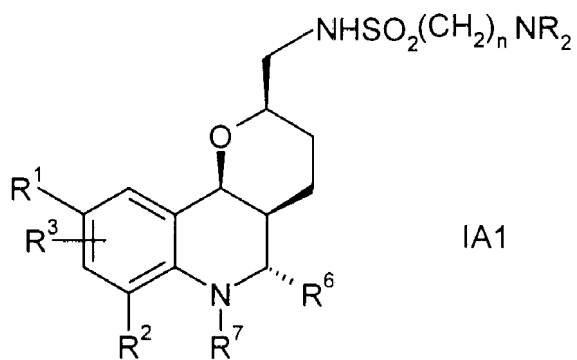


【化 1 9 - 1】



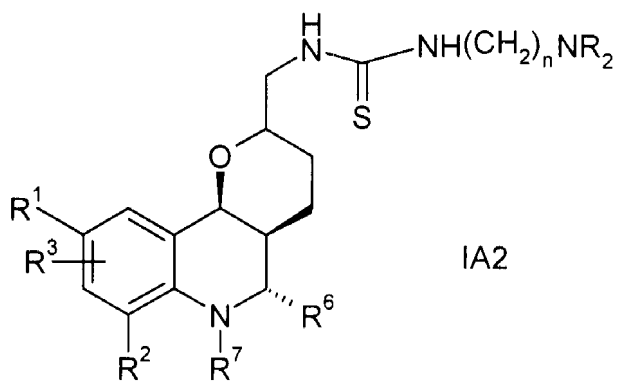
IA0

10



IA1

20

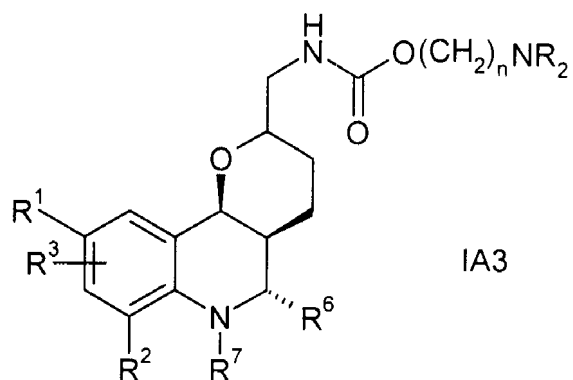


IA2

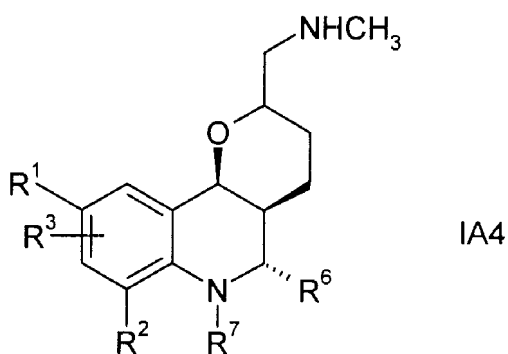
30

【 0 0 9 2】

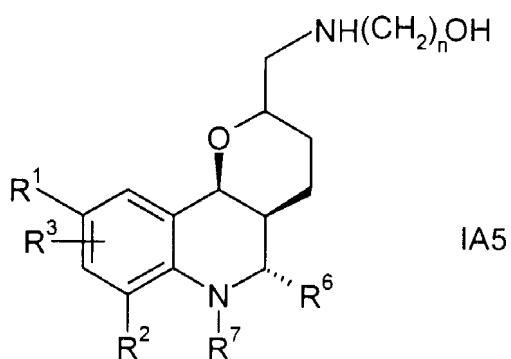
## 【化 19 - 2】



10



20



30

## 【0093】

(式中、 $R$ 、 $R^a$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^6$ および $R^7$ は、以上に示された意味を有する)。

40

## 【0094】

式IBの特に好ましい化合物において、 $R^8$ は、Hを意味する。

## 【0095】

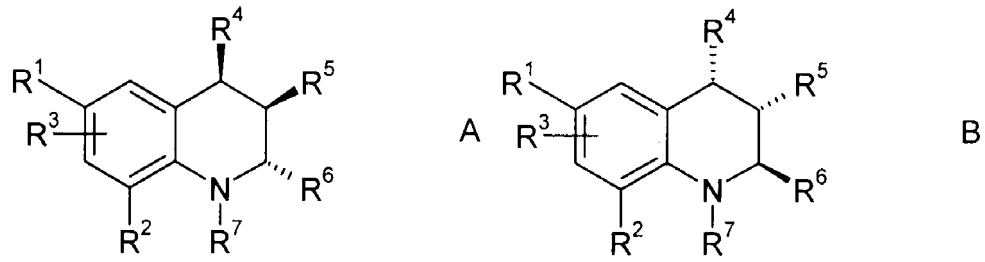
基 $R^4$ および $R^5$ は、特に好ましくは、互いにシス位に存在する。また、基 $R^6$ は、好ましくは、基 $R^5$ に対してトランス位に存在する。

## 【0096】

ここで、以下の構造を有する式AまたはBの化合物、およびそのラセミ体、または鏡像異性体の混合物が好ましい。

## 【0097】

【化 2 0】



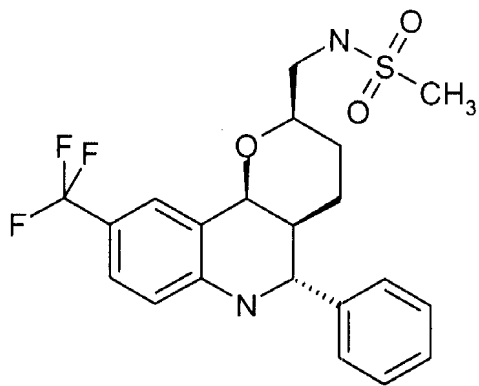
10

【 0 0 9 8】

よって、本発明は、特に、前記基の少なくとも1つが、以上に示された好ましい意味の1つを有する式Iの化合物に関する。化合物のいくつかの好ましい基を以下の下位式11から1505で表すことができる。

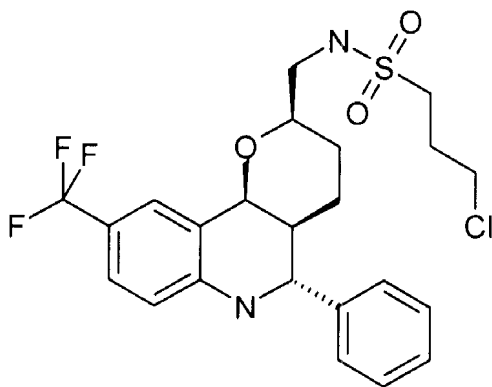
【 0 0 9 9】

【化 2 1 - 1】



I1

20



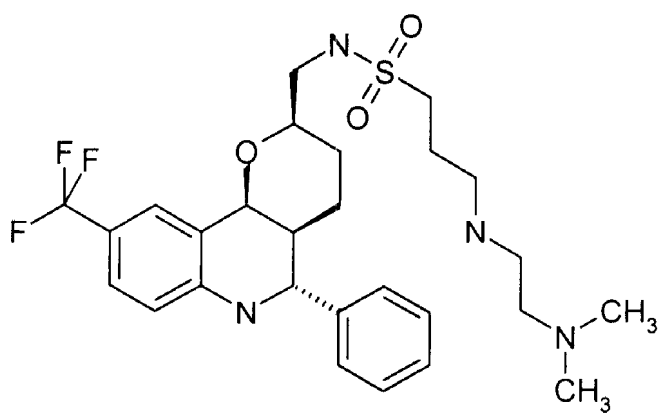
I2

30

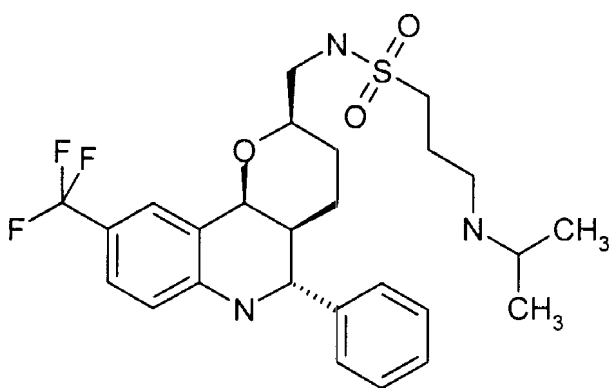
40

【 0 1 0 0】

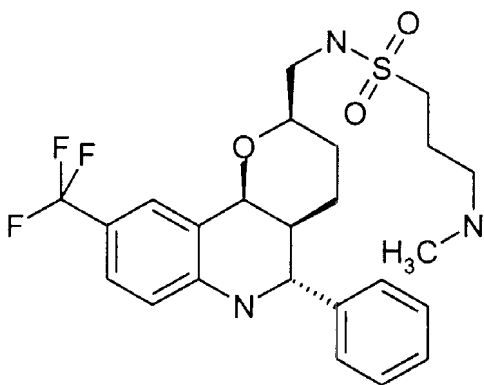
【化 2 1 - 2】



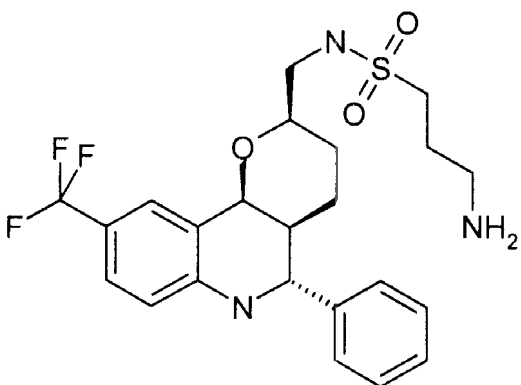
10



20



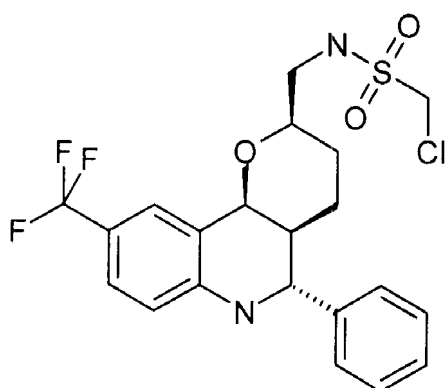
30



40

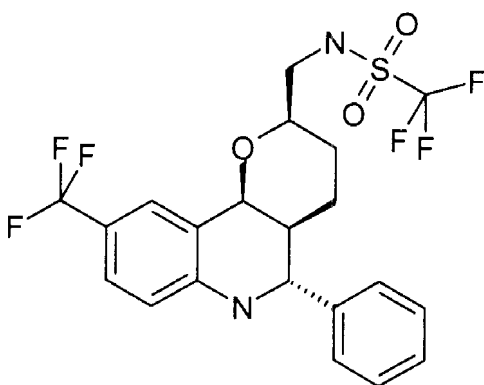
【 0 1 0 1】

【化 2 1 - 3】



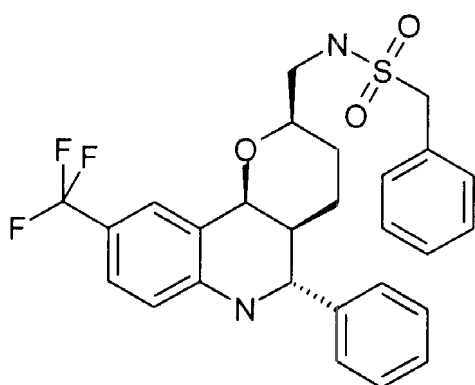
10

17



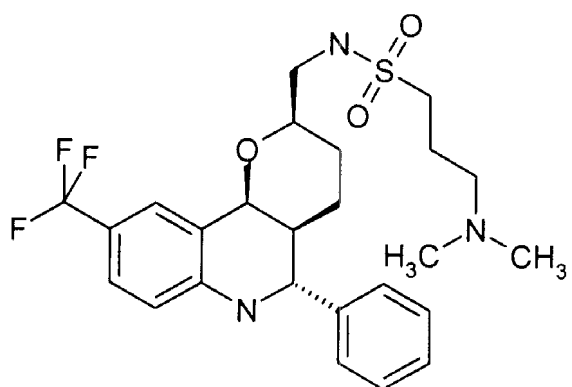
20

18



30

19

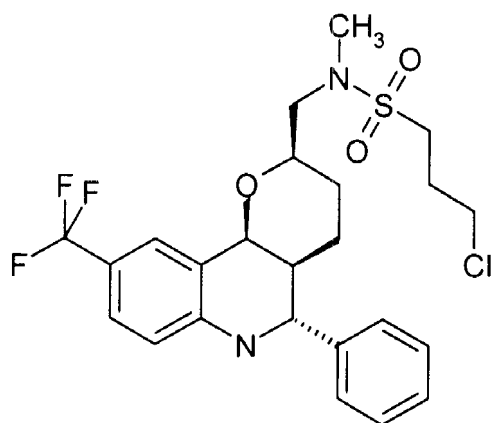


40

I10

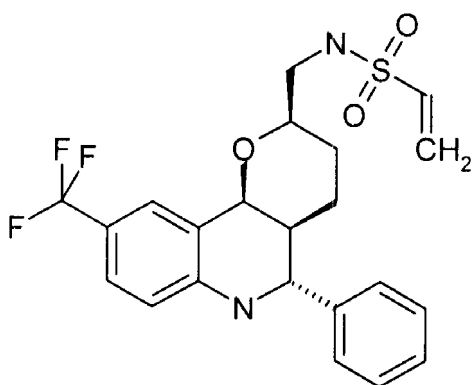
【 0 1 0 2】

【化 2 1 - 4】



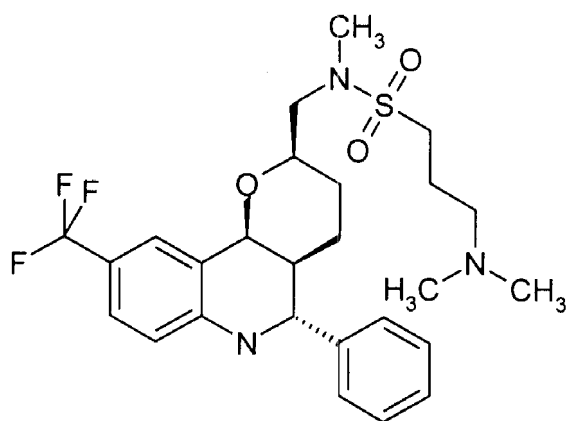
10

I11



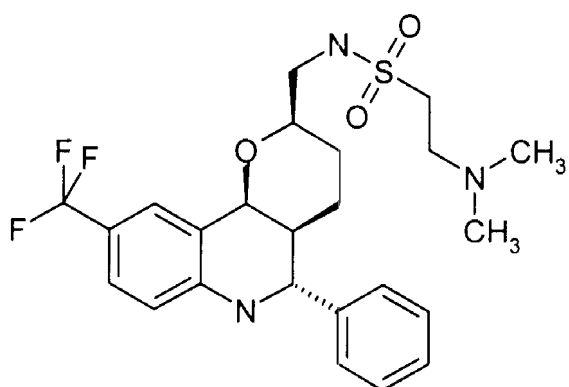
20

I12



30

I13



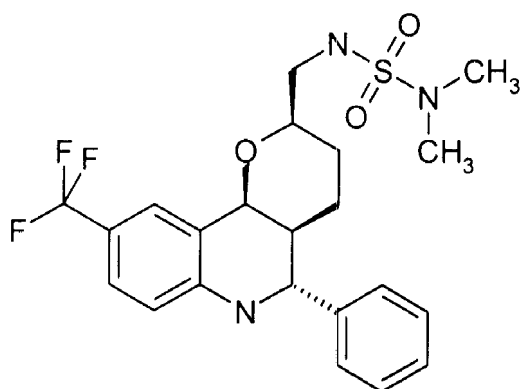
40

I14

50

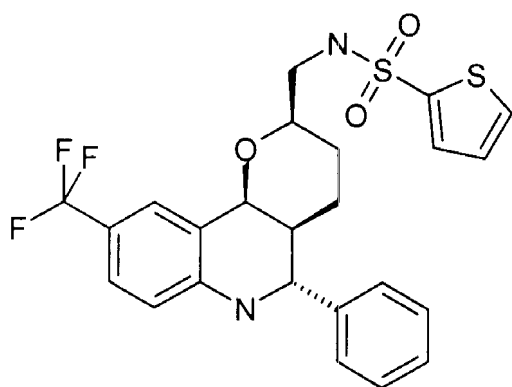
【 0 1 0 3 】

【 化 2 1 - 5 】



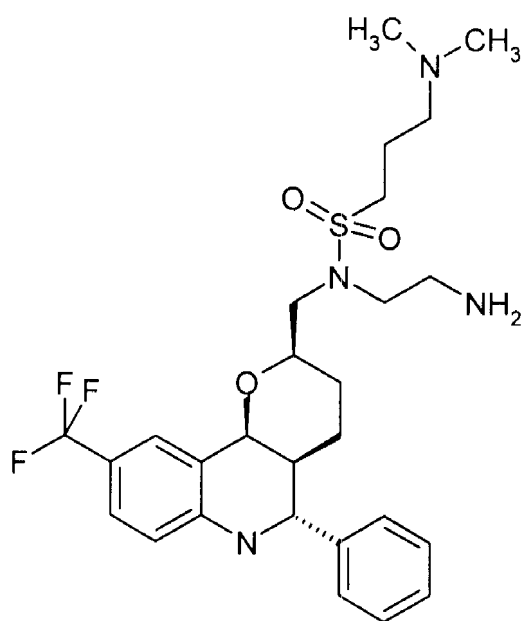
10

I15



20

I16



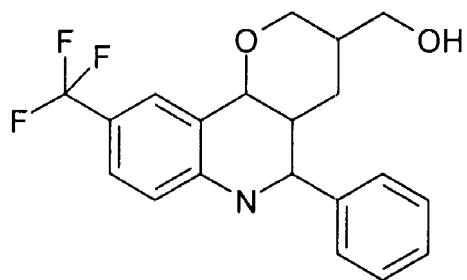
30

I17

40

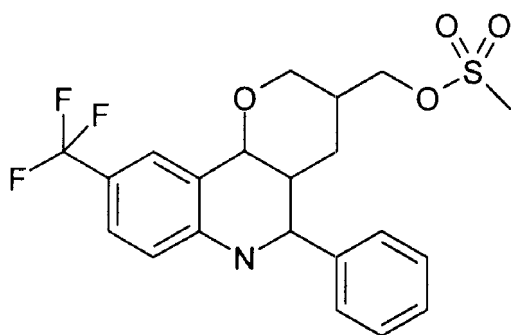
【 0 1 0 4 】

【化 2 1 - 6】



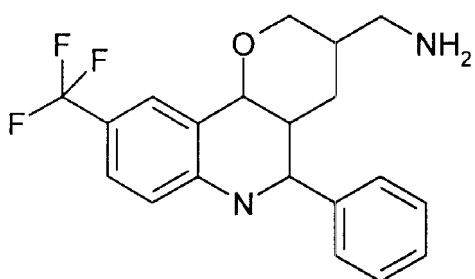
I18

10

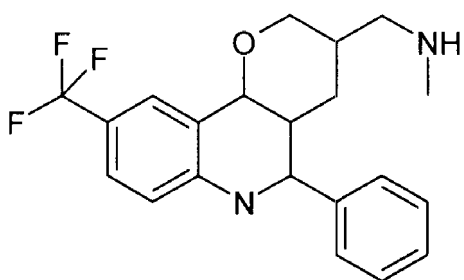


I19

20

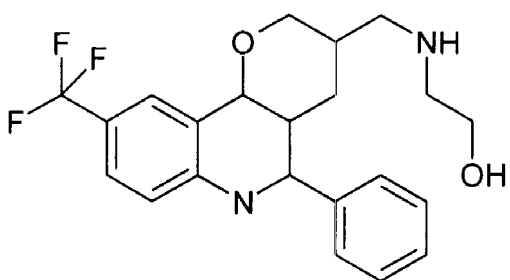


I20



I21

30



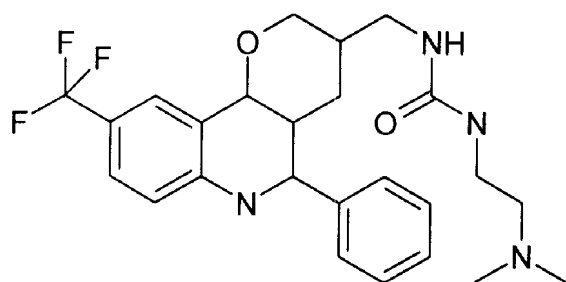
I22

40

【 0 1 0 5】

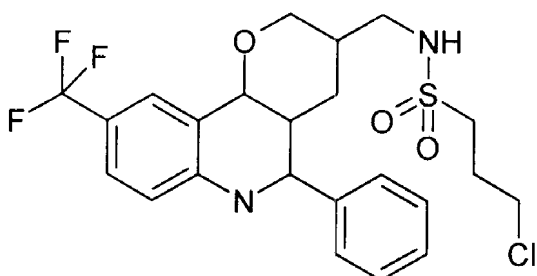


【化 2 1 - 7】



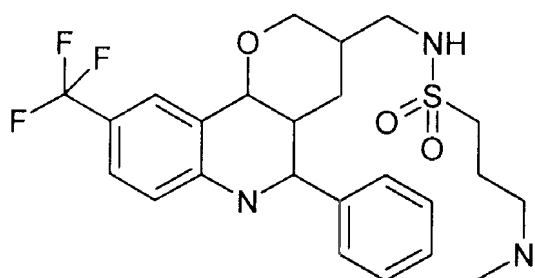
123

10



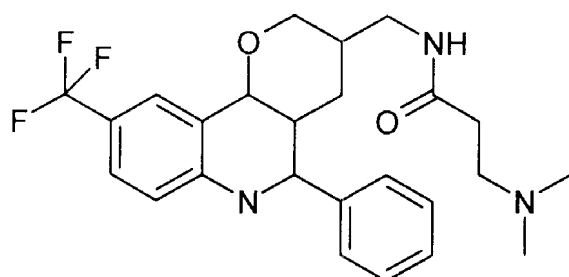
124

20



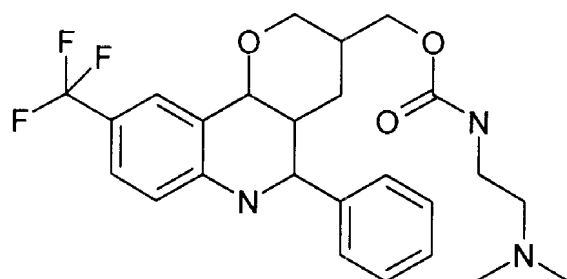
125

30



126

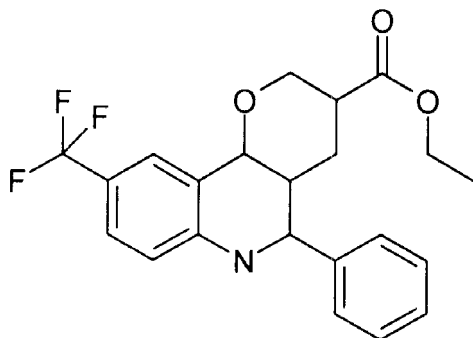
40



127

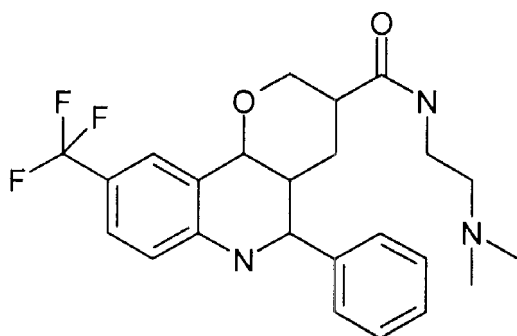
【 0 1 0 6】

【化 2 1 - 8】



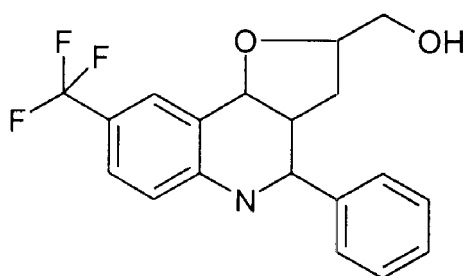
128

10



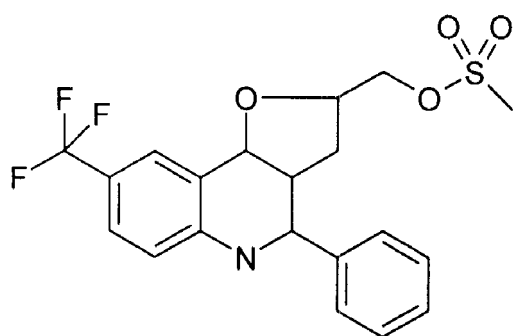
129

20



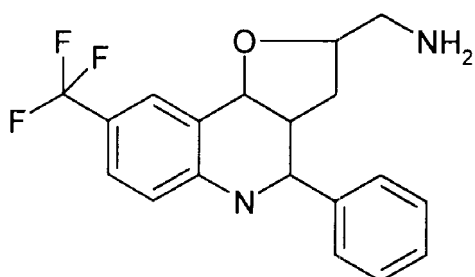
130

30



131

40

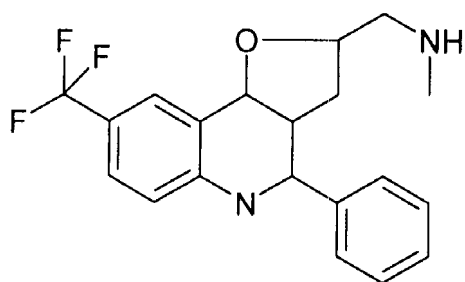


132

50

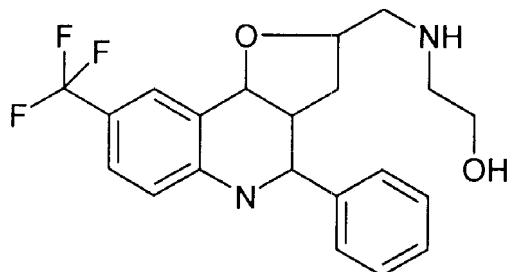
【 0 1 0 7 】

【 化 2 1 - 9 】

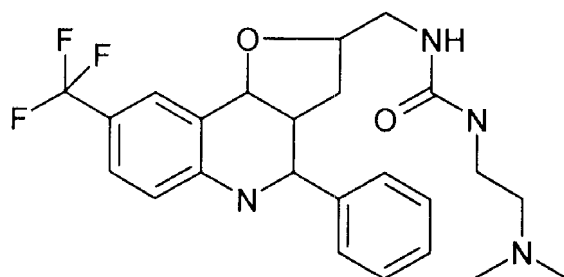


I33

10

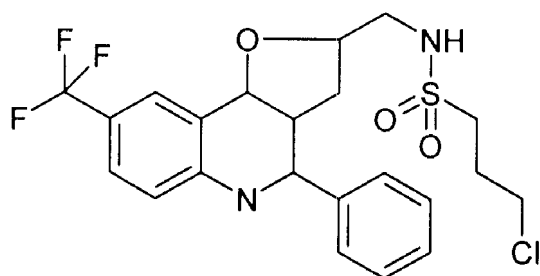


I34



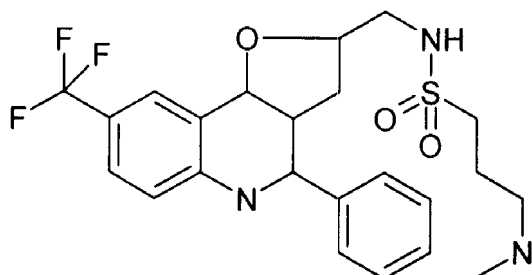
I35

20



I36

30

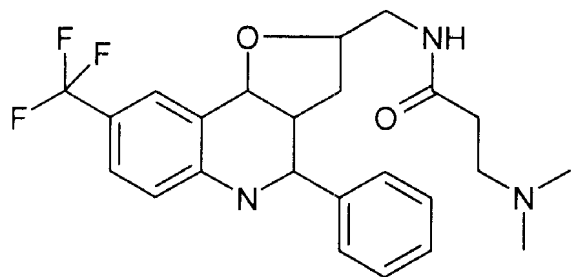


I37

40

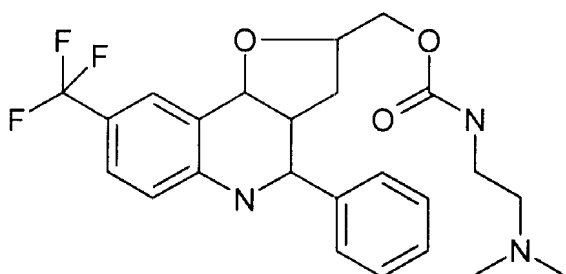
【 0 1 0 8 】

【化 2 1 - 1 0】

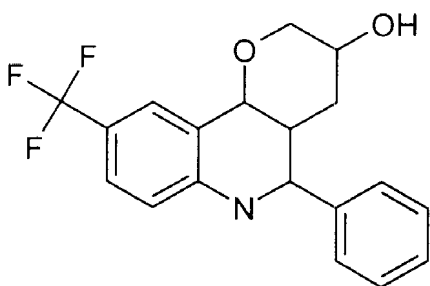


138

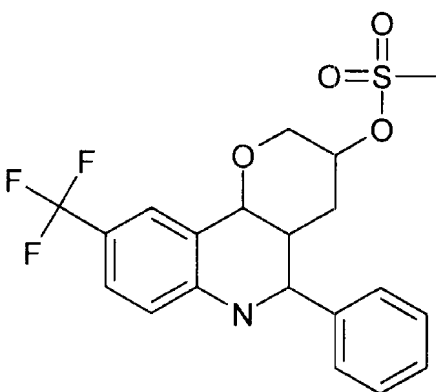
10



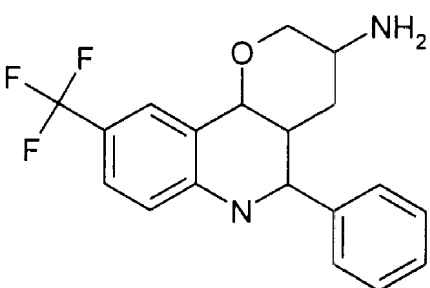
139



20



30

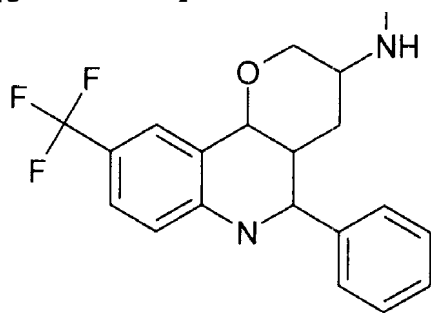


40

142

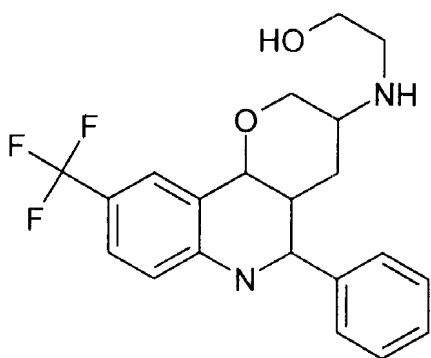
【 0 1 0 9】

【化 2 1 - 1 1】



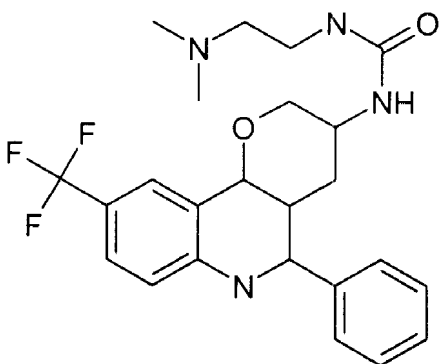
I43

10



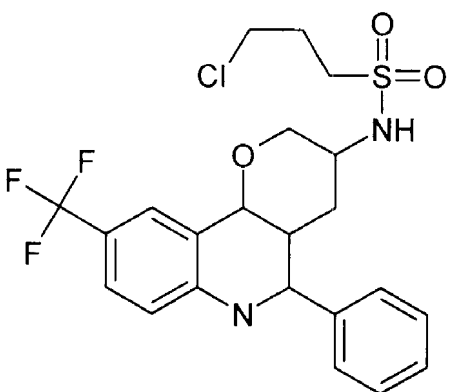
I44

20



I45

30

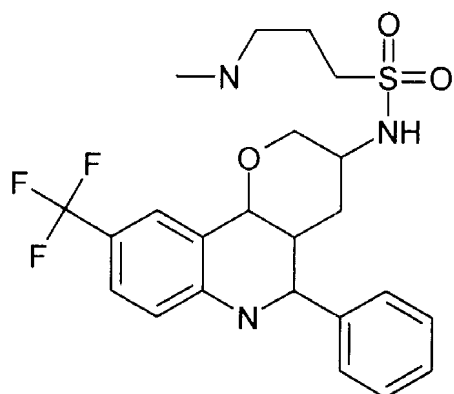


I46

40

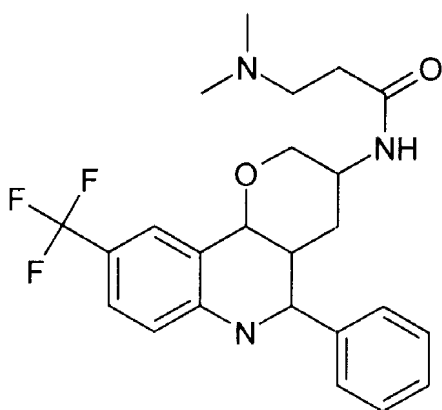
【 0 1 1 0】

【化 2 1 - 1 2】



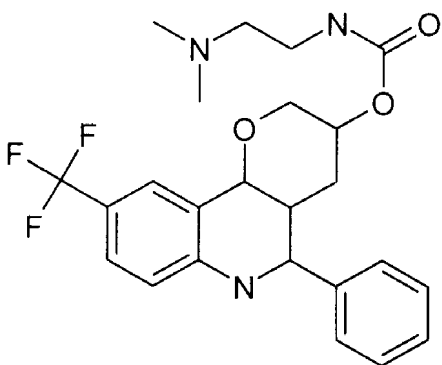
10

147



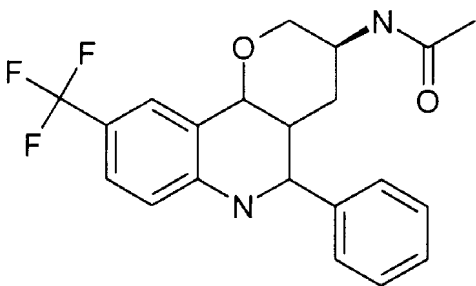
20

148



30

149

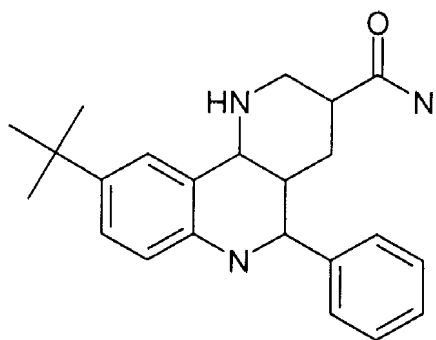


40

150

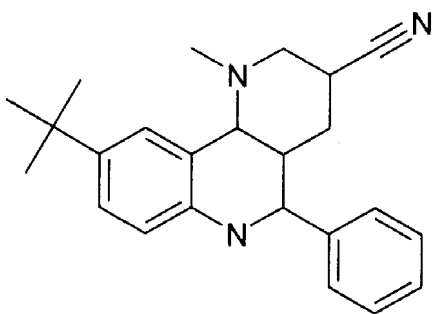
【 0 1 1 1】

【化 2 1 - 1 3】



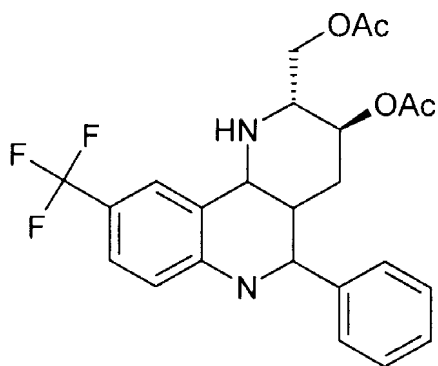
151

10



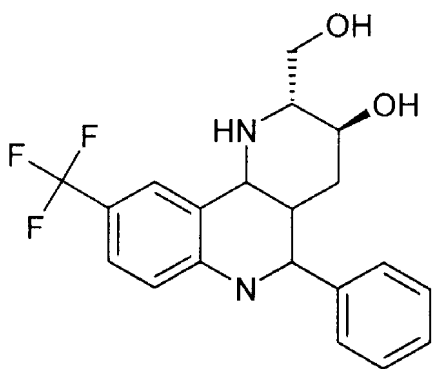
152

20



153

30

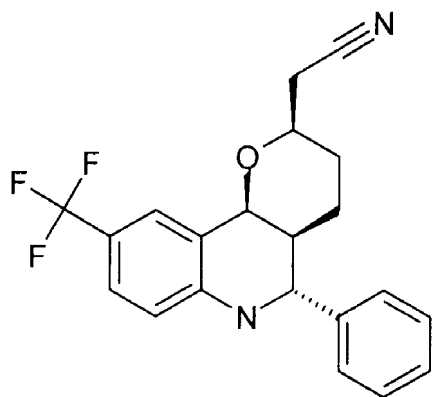


154

40

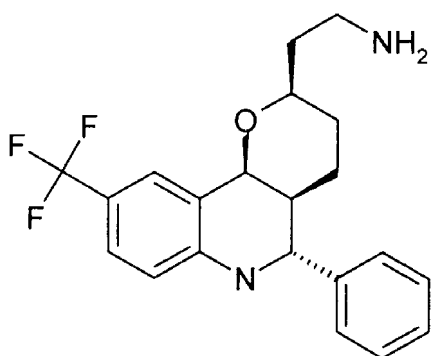
【 0 1 1 2】

【化 2 1 - 1 4】



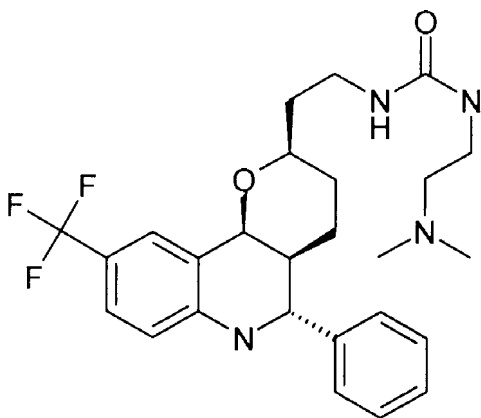
10

155



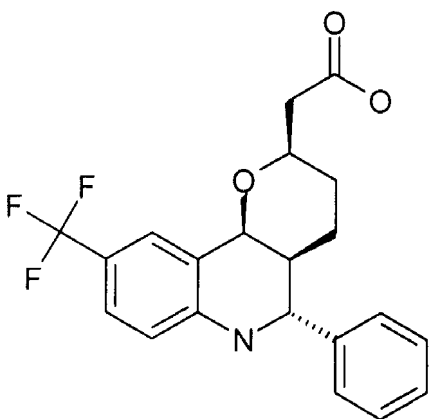
20

156



30

157



40

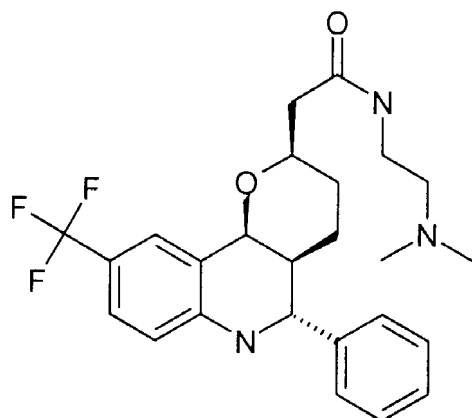
158

【 0 1 1 3】

50

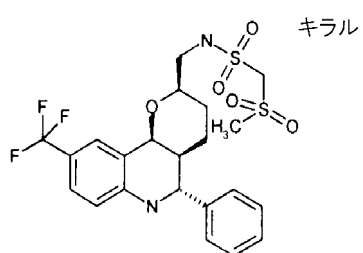


【化 2 1 - 1 5】



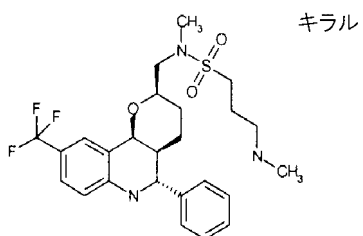
10

I59



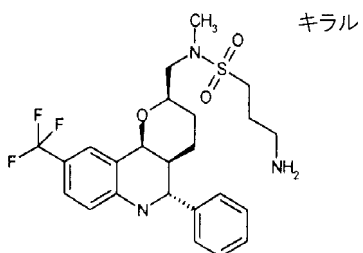
20

I60

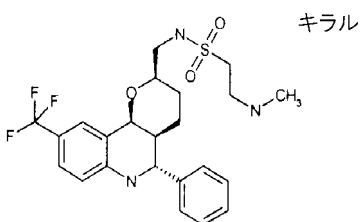


I61

30



I62

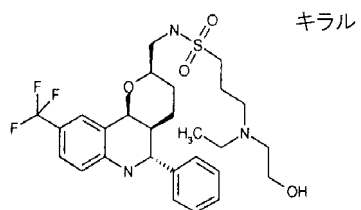


40

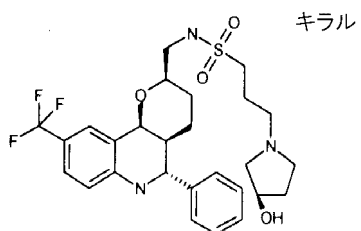
I63

【 0 1 1 4】

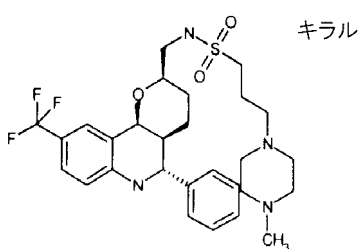
## 【化 2 1 - 1 6】



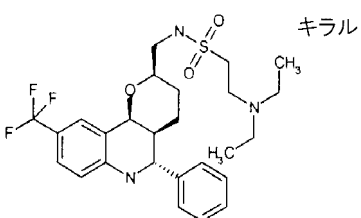
I64



10

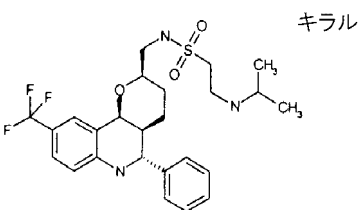


20

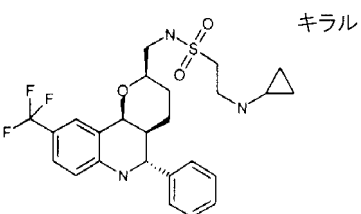


I67

30



I68

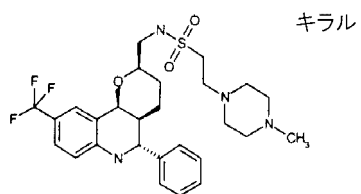


40

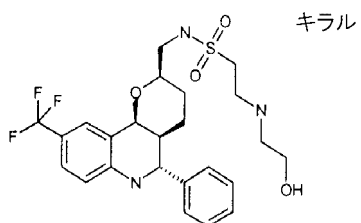
I69

## 【 0 1 1 5】

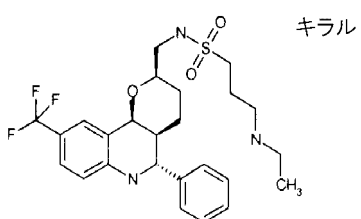
## 【化 2 1 - 1 7】



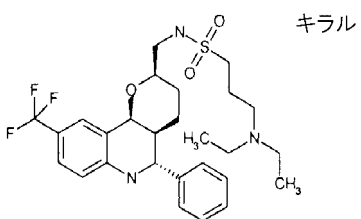
170



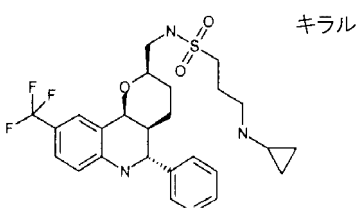
10



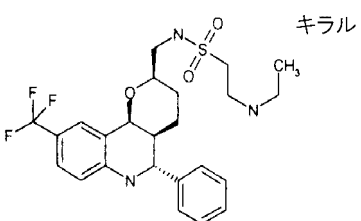
20



173



30

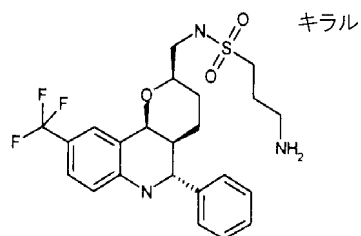


40

175

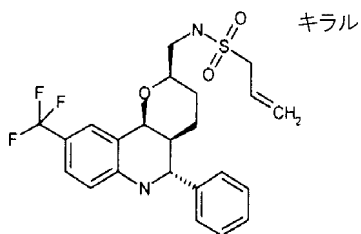
## 【 0 1 1 6】

## 【化 2 1 - 1 8】

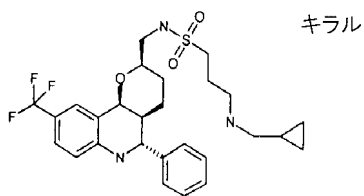


176

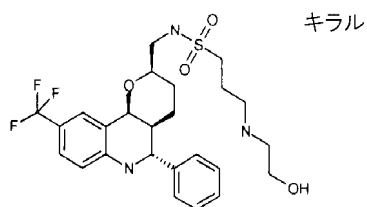
10



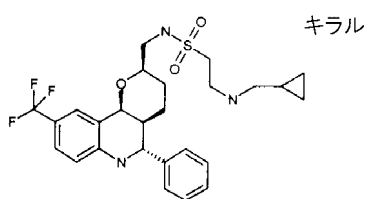
177



20

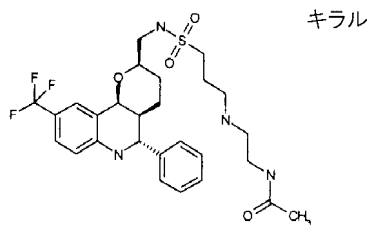


178



179

30



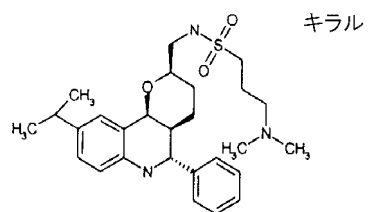
180

40

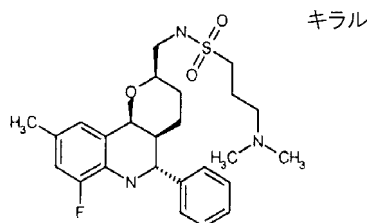
181

## 【 0 1 1 7】

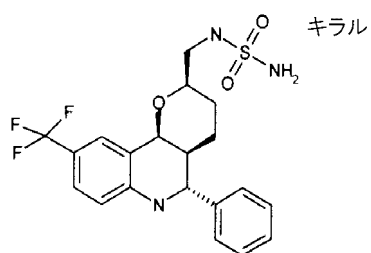
## 【化 2 1 - 1 9】



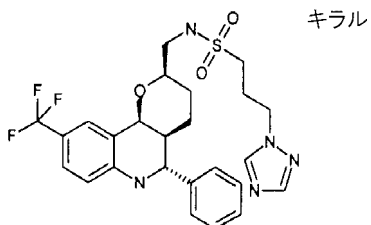
182



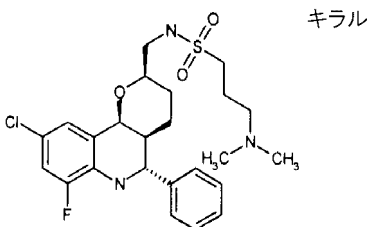
183



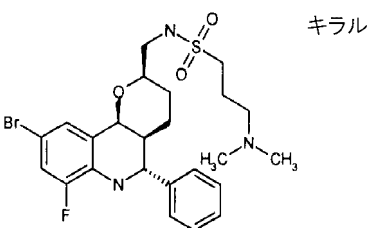
184



185



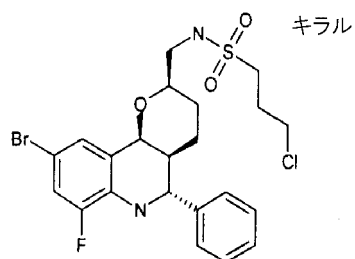
186



187

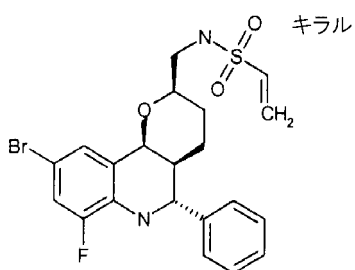
## 【 0 1 1 8】

【化 2 1 - 2 0】



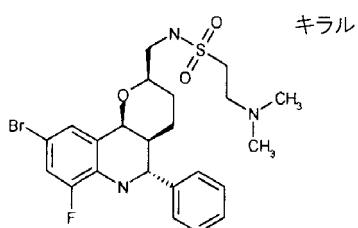
188

10



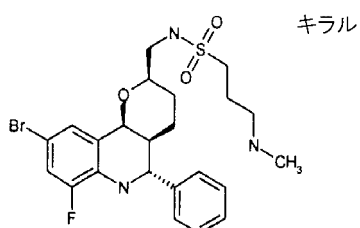
189

20

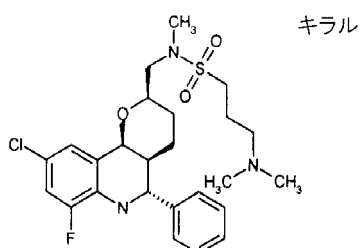


190

30



191

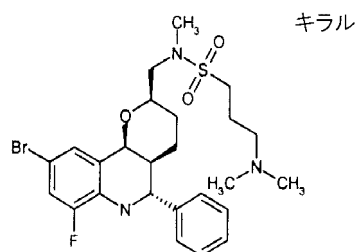


192

40

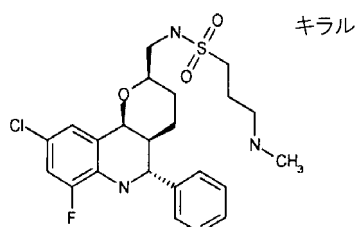
【 0 1 1 9】

## 【化 2 1 - 2 1】



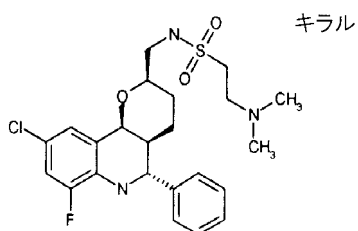
193

10



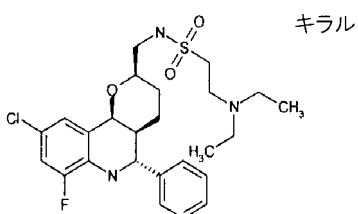
194

20

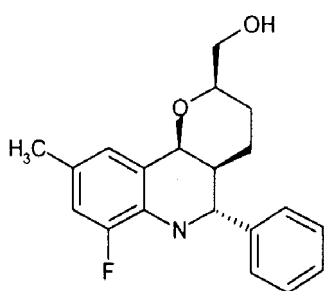


195

30



196

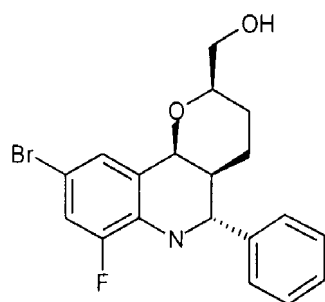


197

40

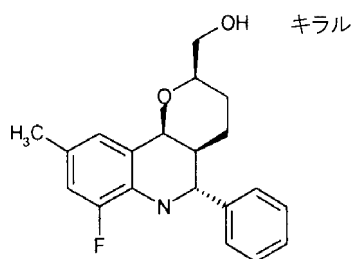
## 【 0 1 2 0 】

## 【化 2 1 - 2 2】



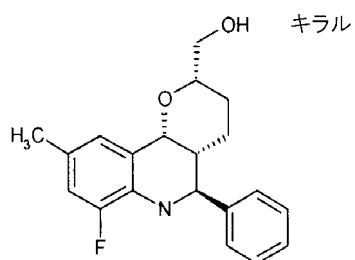
I98

10



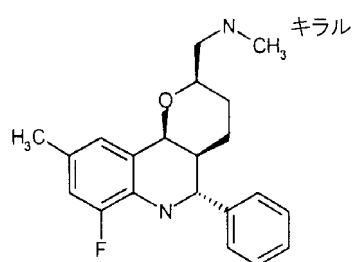
I99

20

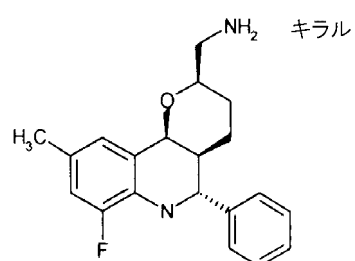


I100

30



I101



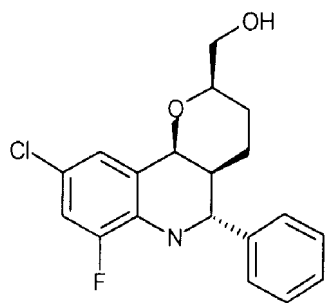
I102

40

## 【 0 1 2 1】

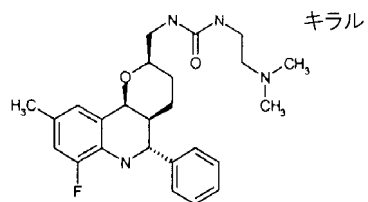


## 【化 2 1 - 2 3】

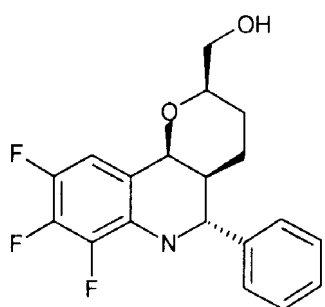


I103

10

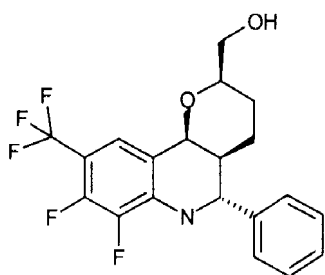


I104



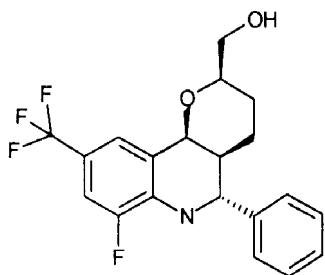
I105

20



I106

30

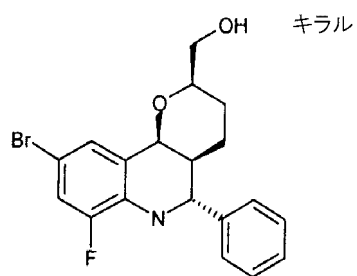


I107

40

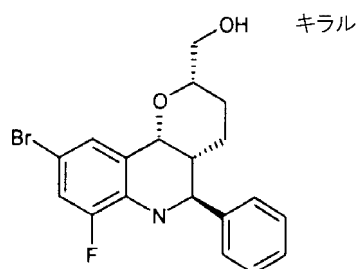
## 【 0 1 2 2】

## 【化 2 1 - 2 4】



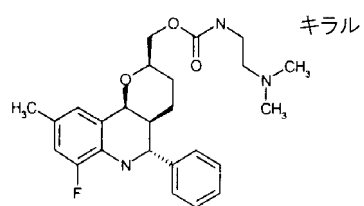
I108

10

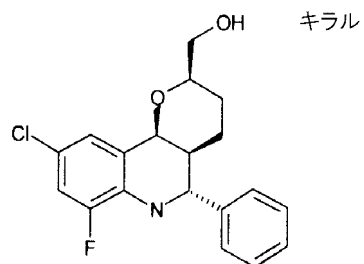


I109

20

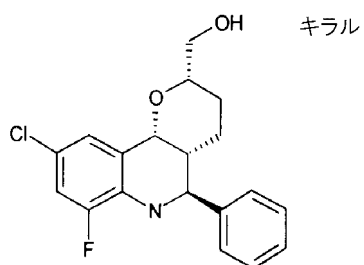


I110



I111

30

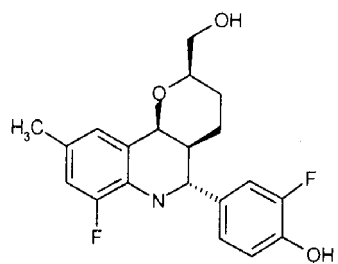


I112

40

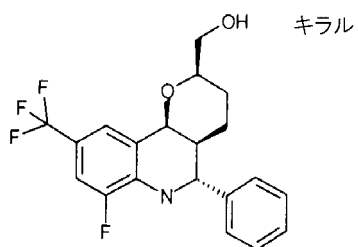
## 【 0 1 2 3】

## 【化 2 1 - 2 5】



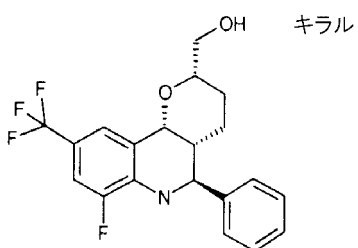
I113

10

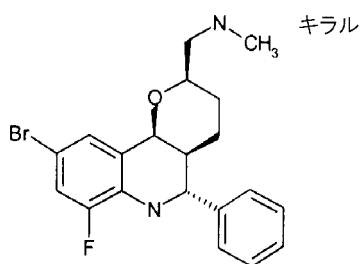


I114

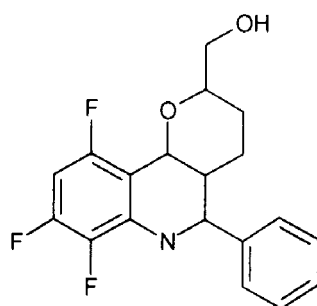
20



I115



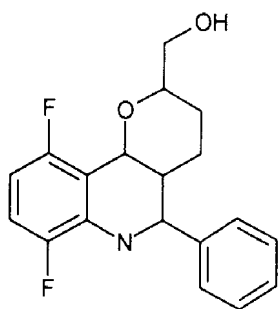
I116



I117

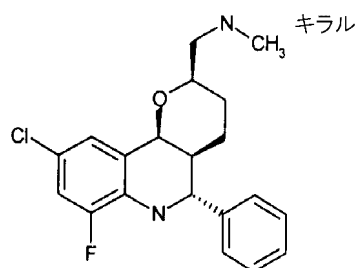
## 【 0 1 2 4】

## 【化 2 1 - 2 6】



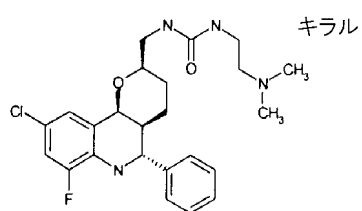
I118

10



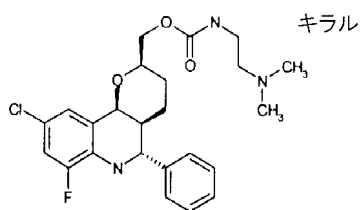
I119

20

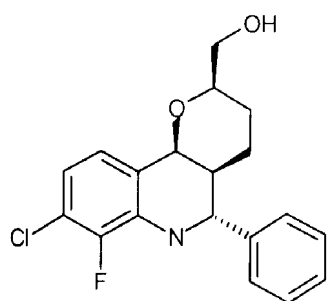


I120

30



I121

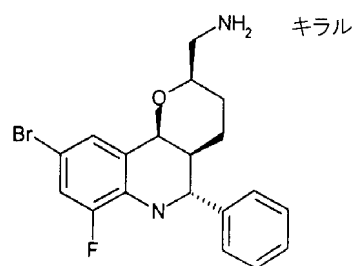


I122

40

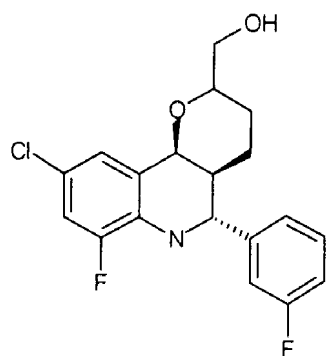
## 【 0 1 2 5】

## 【化 2 1 - 2 7】



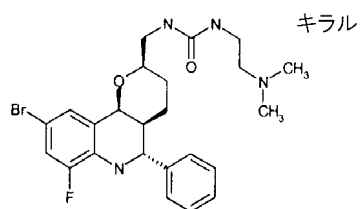
I123

10



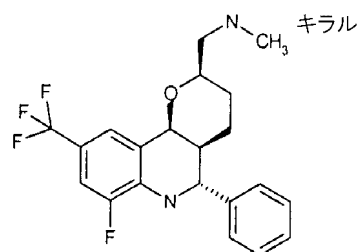
I124

20

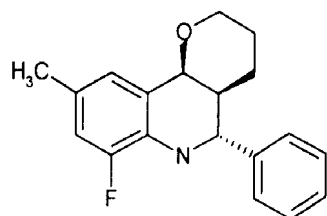


I125

30



I126

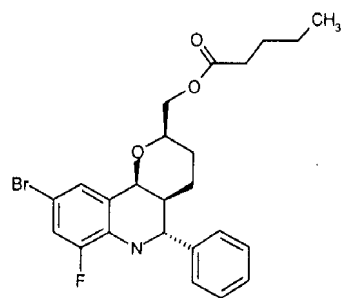


I127

40

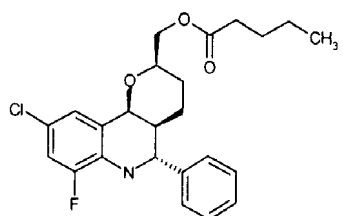
## 【 0 1 2 6】

【化 2 1 - 2 8】



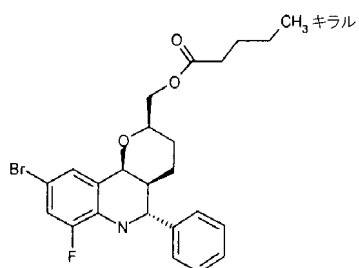
I128

10



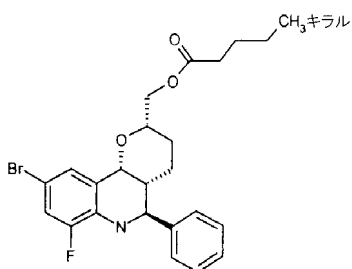
I129

20



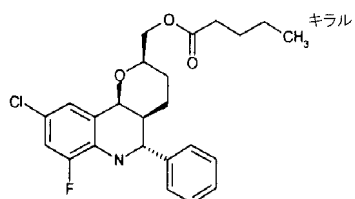
I130

30

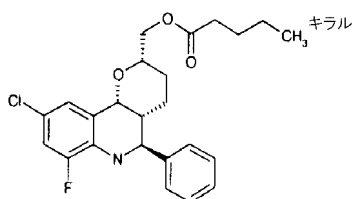


I131

40



I132

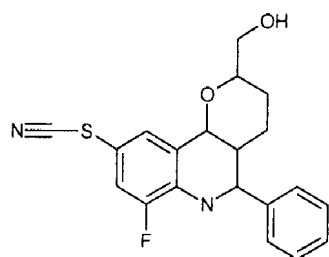


I133

【 0 1 2 7】

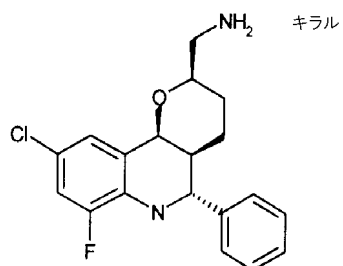
50

【化 2 1 - 2 9】



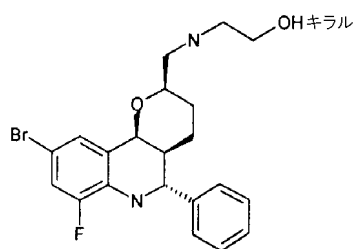
I134

10



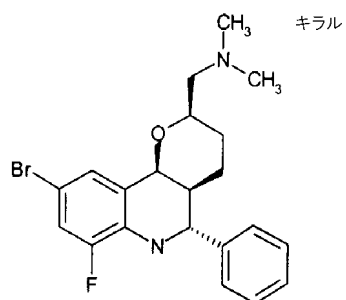
I135

20



I136

30

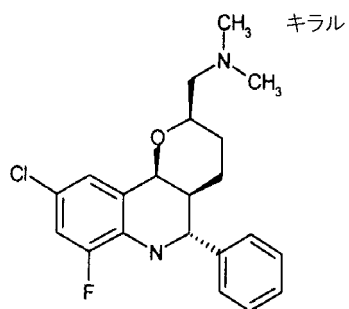


I137

【 0 1 2 8】

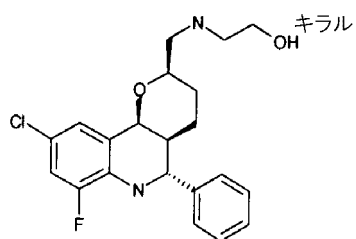
40

【化 2 1 - 3 0】



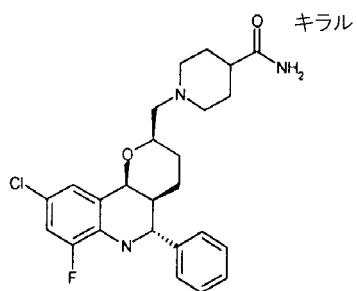
10

I138



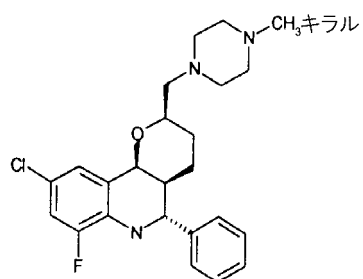
I139

20



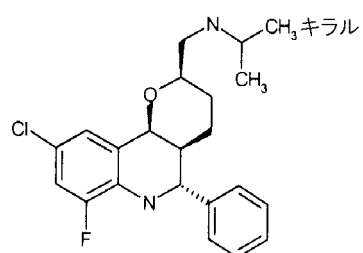
I140

30



I141

40

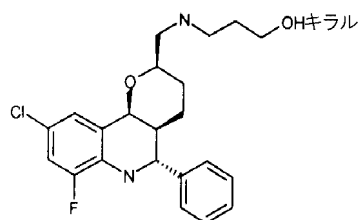


I142

【 0 1 2 9】

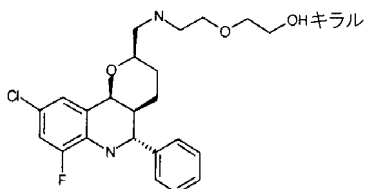


## 【化 2 1 - 3 1】



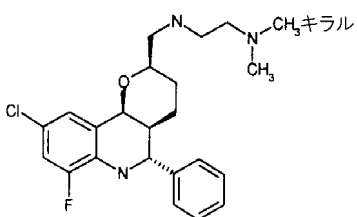
I143

10

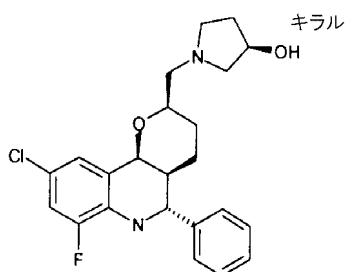


I144

20

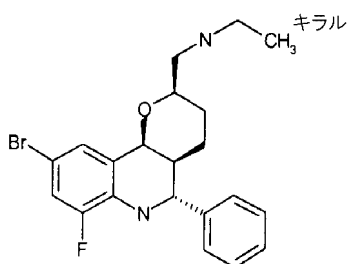


I145



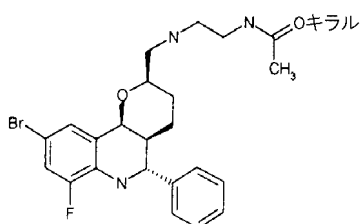
I146

30



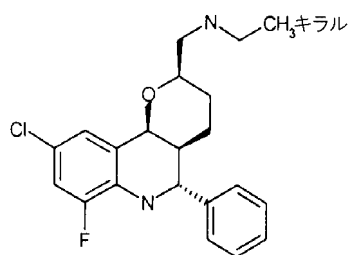
I147

40



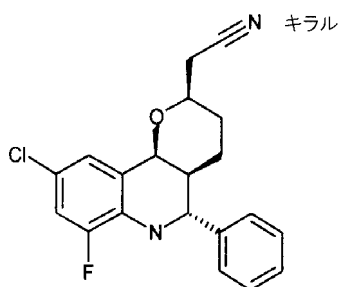
I148

## 【化 2 1 - 3 2】



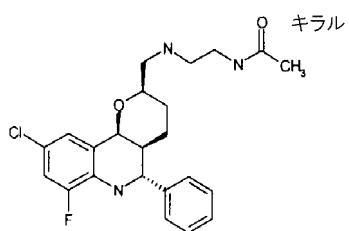
I149

10



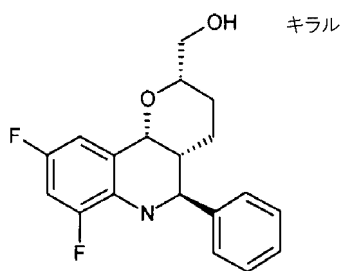
I150

20



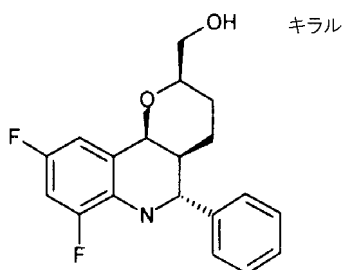
I151

30



I152

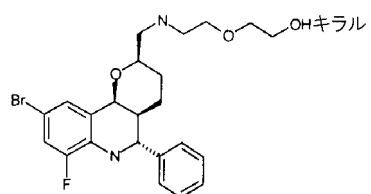
40



I153

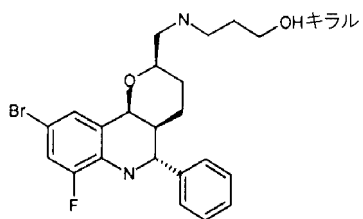
## 【 0 1 3 1】

## 【化 2 1 - 3 3】



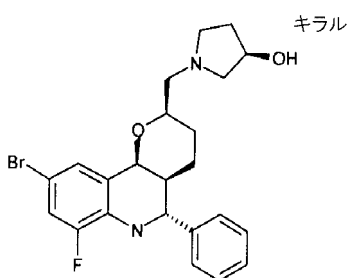
I154

10



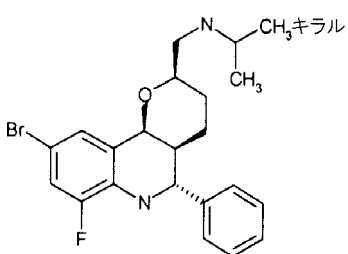
I155

20



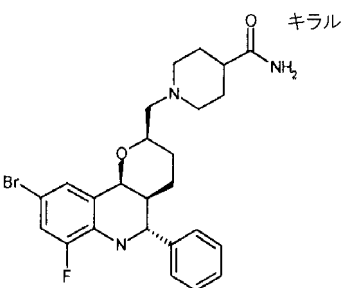
I156

30



I157

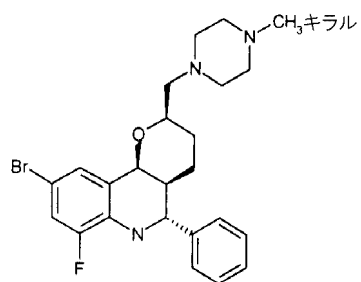
40



I158

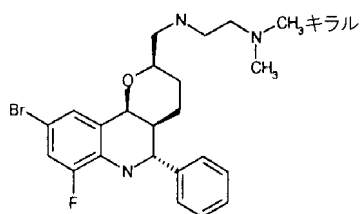
## 【 0 1 3 2 】

## 【化 2 1 - 3 4】



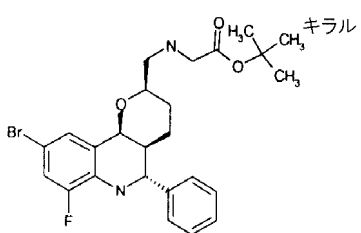
I159

10



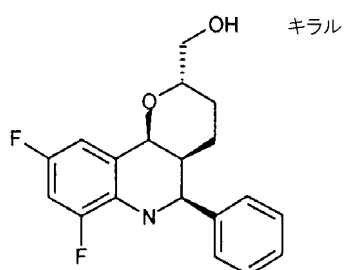
I160

20

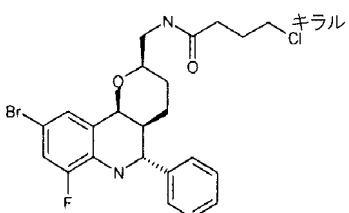


I161

30



I162

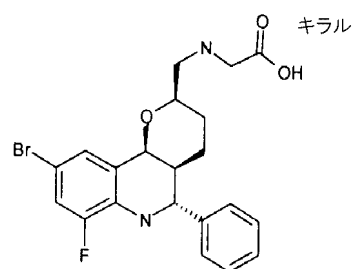


I163

40

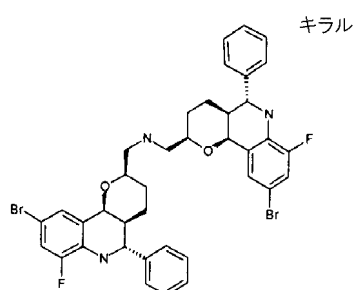
## 【 0 1 3 3 】

## 【化 2 1 - 3 5】



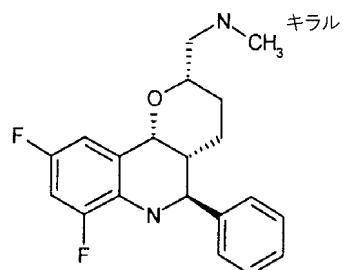
I164

10



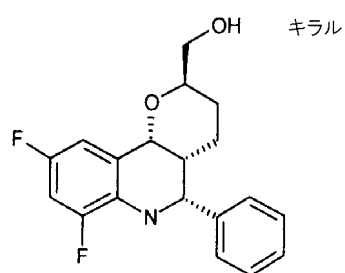
I165

20



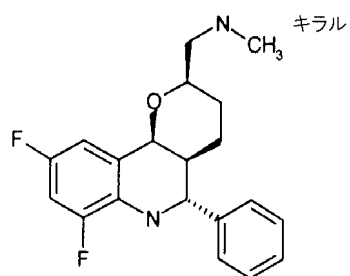
I166

30



I167

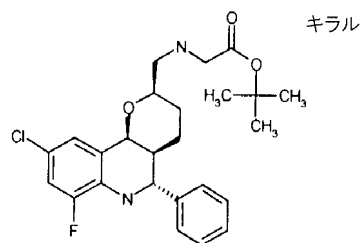
40



I168

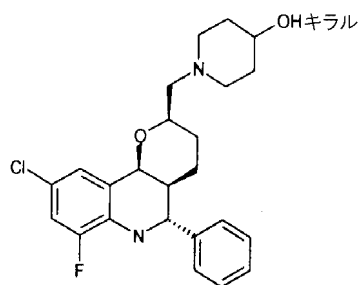
## 【 0 1 3 4 】

## 【化 2 1 - 3 6】



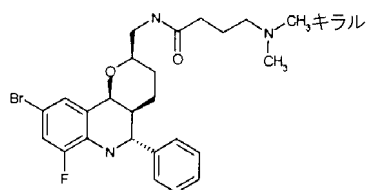
I169

10



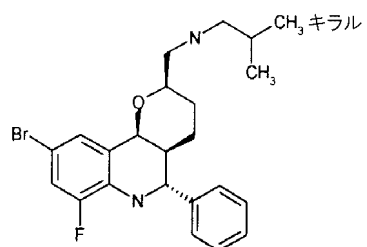
I170

20

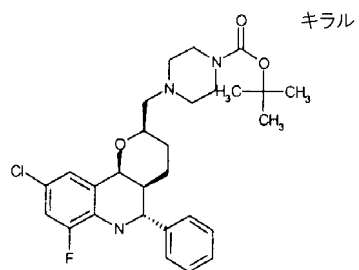


I171

30



I172

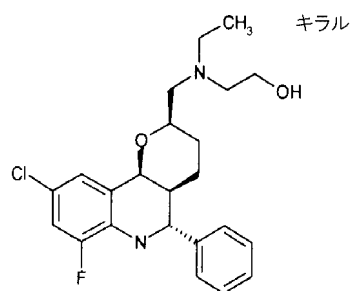


I173

40

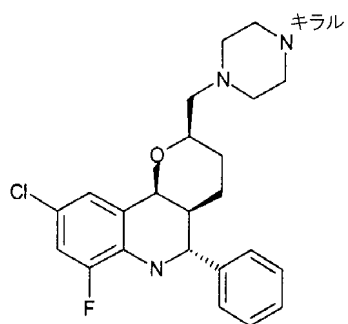
## 【 0 1 3 5 】

【化 2 1 - 3 7】



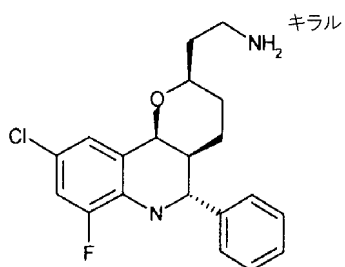
I174

10



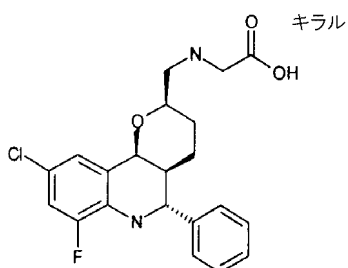
I175

20



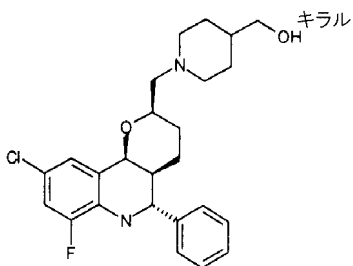
I176

30



I177

40

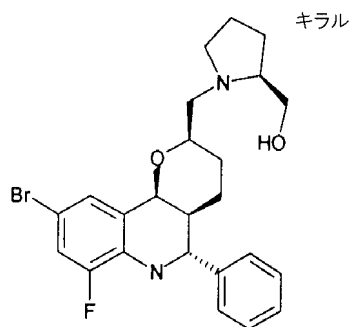


I178

【 0 1 3 6 】

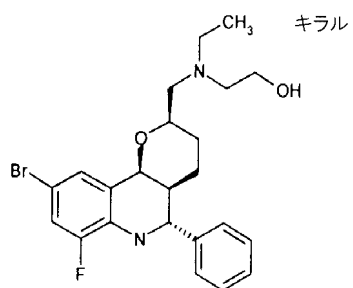
50

## 【化 2 1 - 3 8】



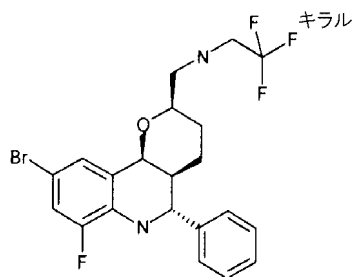
10

I179



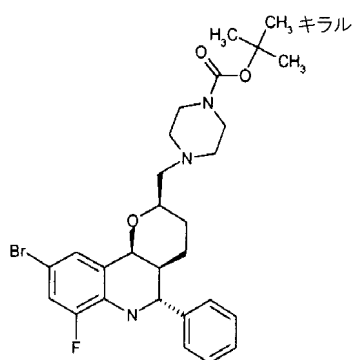
20

I180



30

I181



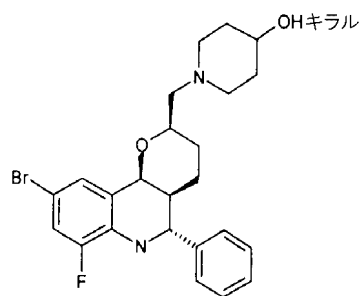
40

I182

## 【 0 1 3 7 】

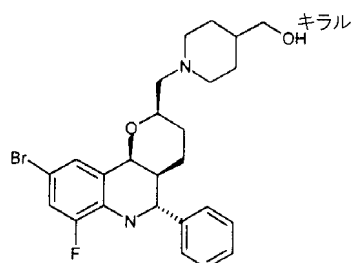


## 【化 2 1 - 3 9】



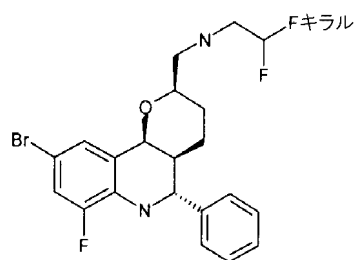
I183

10

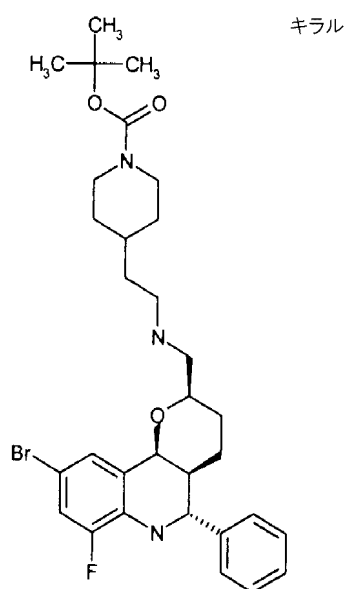


I184

20



I185



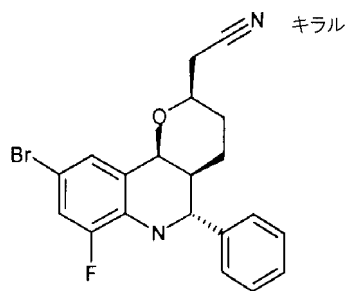
I186

30

40

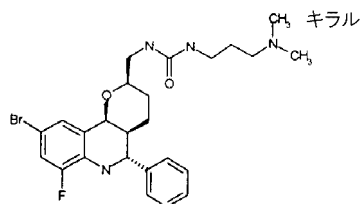
## 【 0 1 3 8 】

【化 2 1 - 4 0】

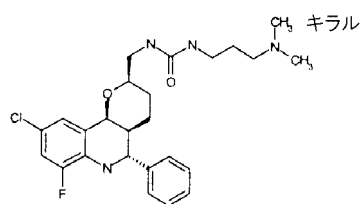


I187

10

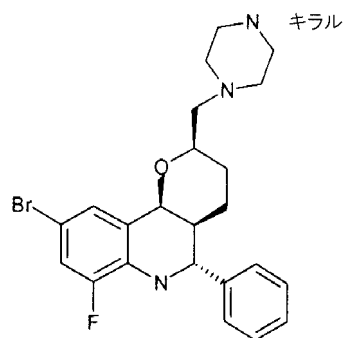


I188



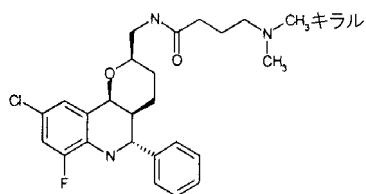
I189

20



I190

30

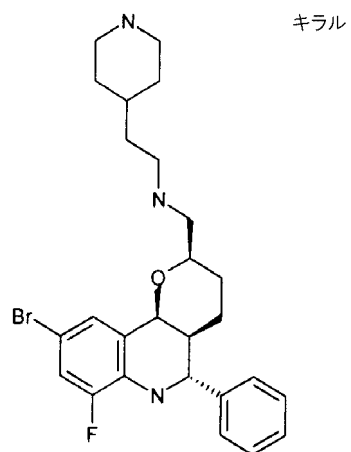


I191

40

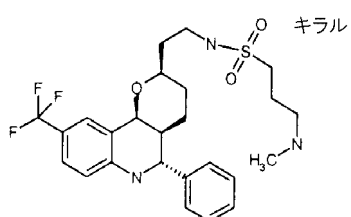
【 0 1 3 9】

【化 2 1 - 4 1】



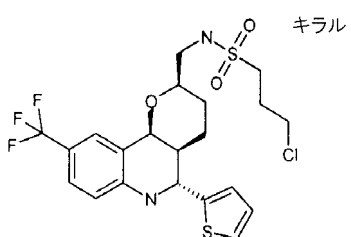
10

I192

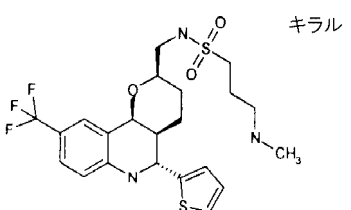


20

I193



I194



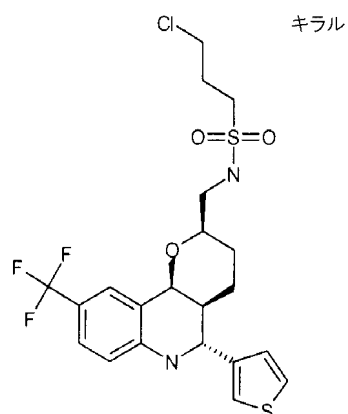
30

I195

【 0 1 4 0】

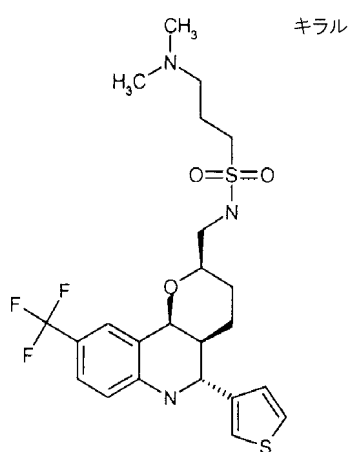
40

## 【化 2 1 - 4 2】



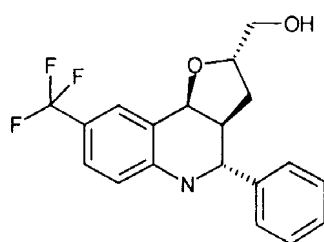
10

I196



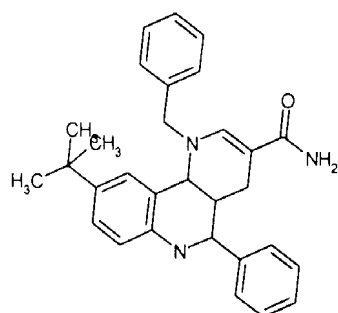
20

I197



30

I198

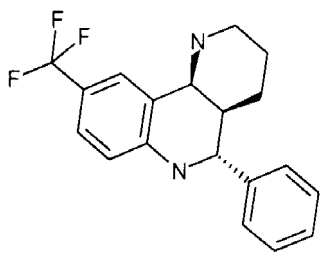


40

I199

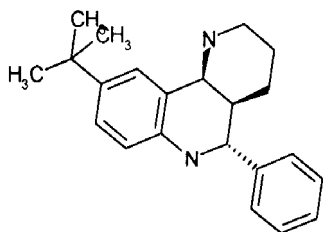
## 【 0 1 4 1】

## 【化 2 1 - 4 3】

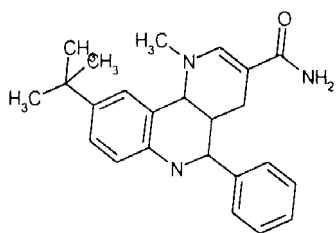


I200

10

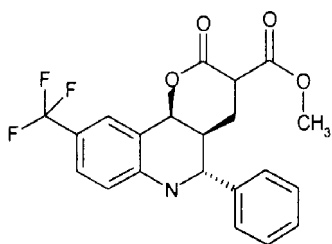


I201



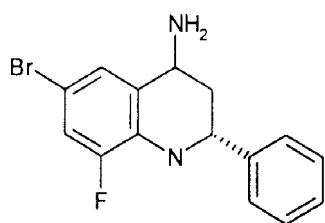
I202

20



I203

30

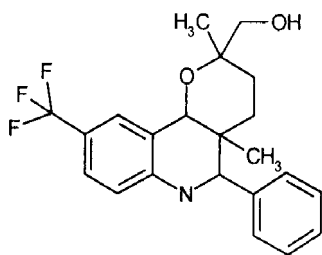


I204

40

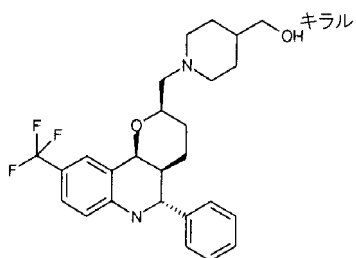
## 【 0 1 4 2 】

## 【化 2 1 - 4 4】



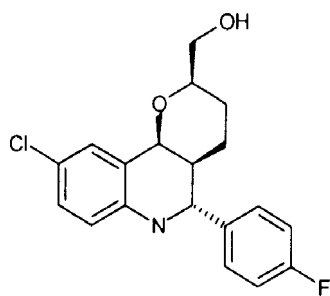
I205

10



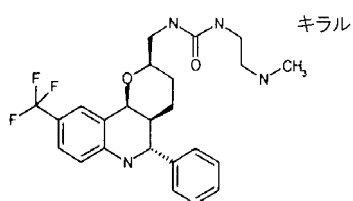
I206

20



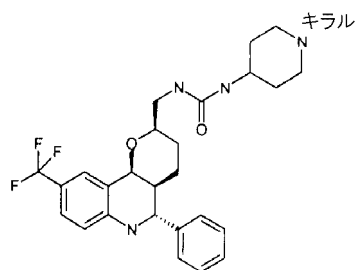
I207

30



I208

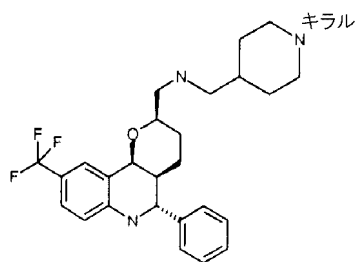
40



I209

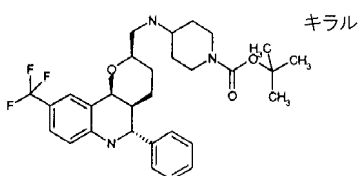
## 【 0 1 4 3 】

## 【化 2 1 - 4 5】

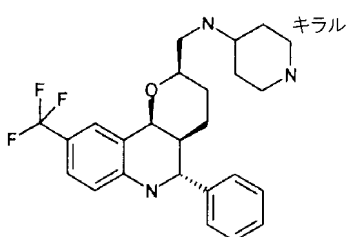


I210

10

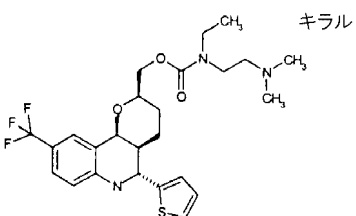


I211



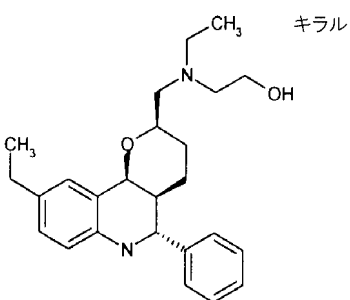
I212

20

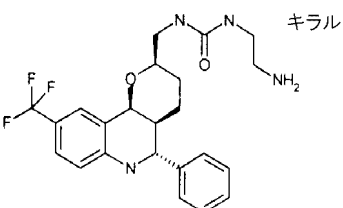


I213

30



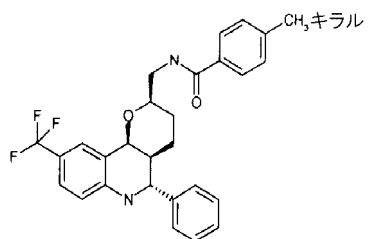
I214



I215

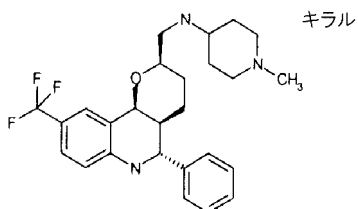
40

## 【化 2 1 - 4 6】

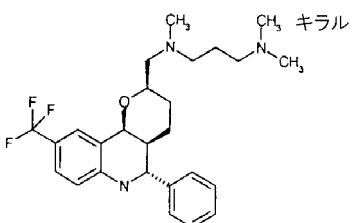


I216

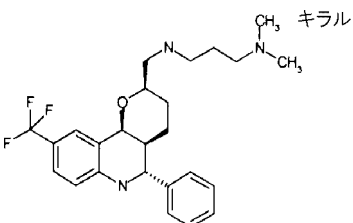
10



I217

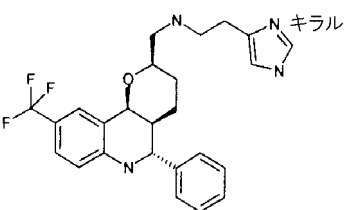


I218

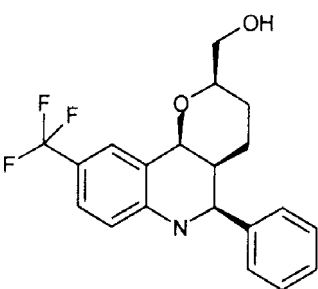


I219

30



I220



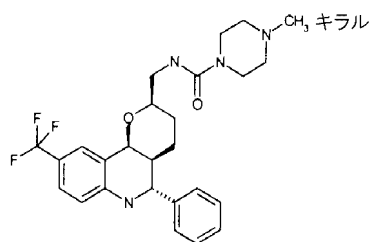
I221

40

## 【 0 1 4 5 】

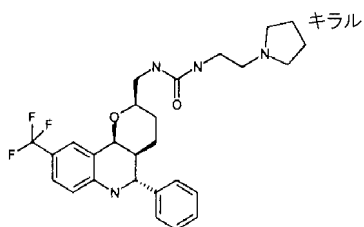


## 【化 2 1 - 4 7】



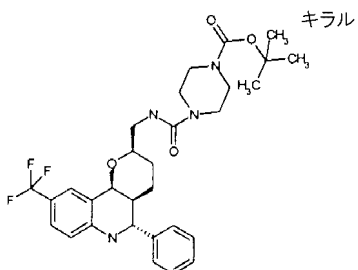
I222

10



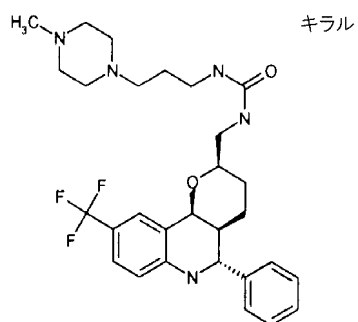
I223

20



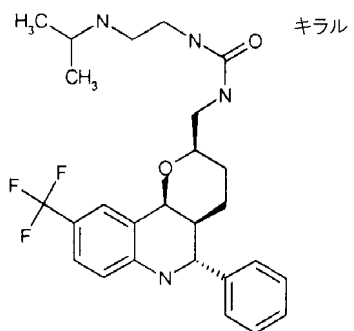
I224

30



I225

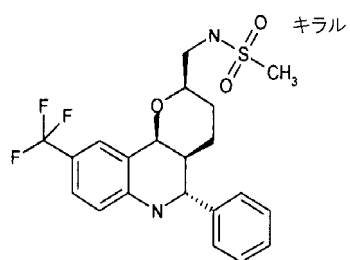
40



I226

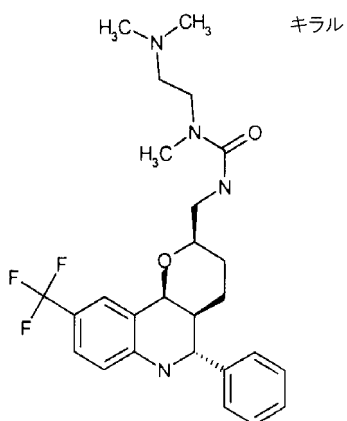
## 【 0 1 4 6 】

【化 2 1 - 4 8 】



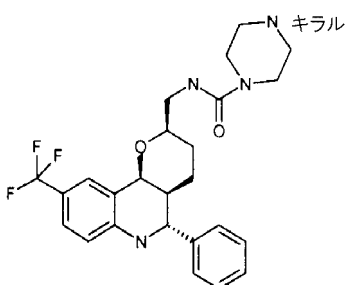
I227

10



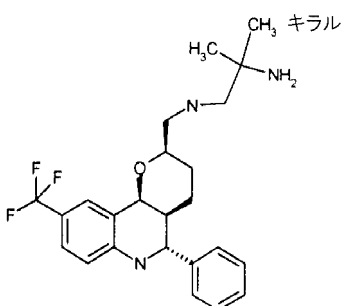
I228

20



I229

30

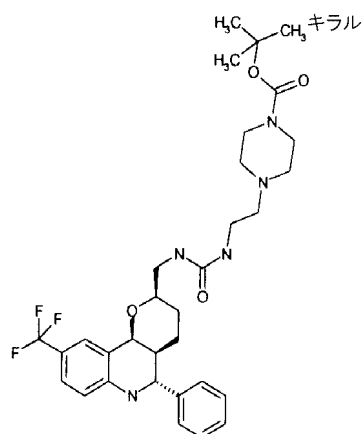


I230

40

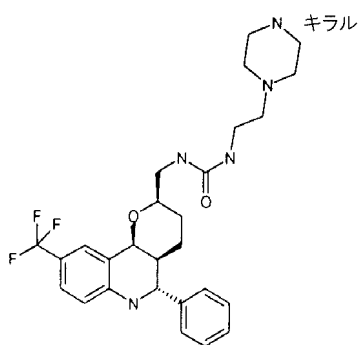
【 0 1 4 7 】

## 【化 2 1 - 4 9】



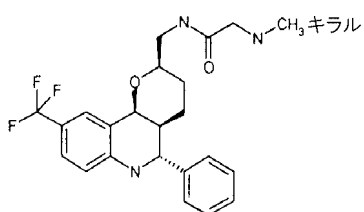
10

I231



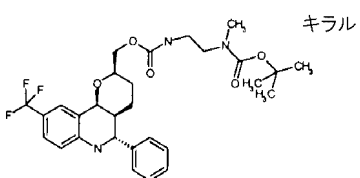
20

I232

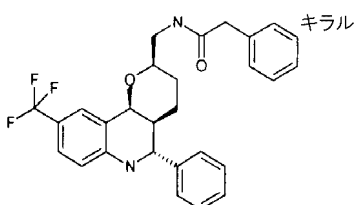


30

I233



I234

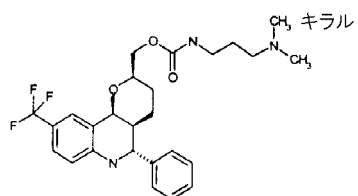


40

I235

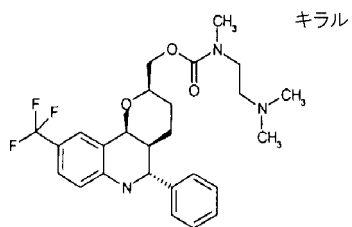
## 【 0 1 4 8 】

【化 2 1 - 5 0】

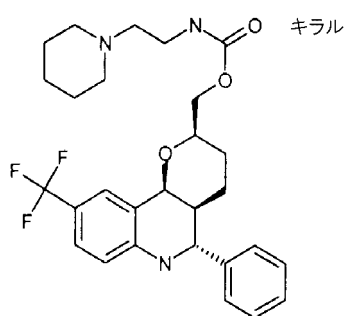


I236

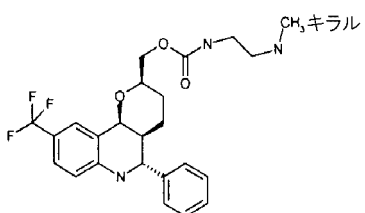
10



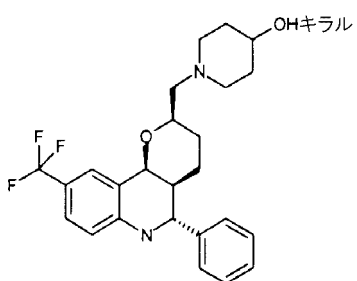
I237



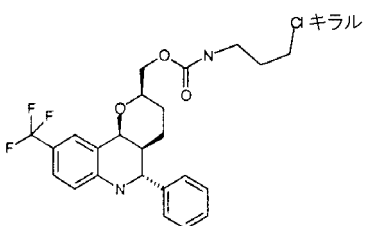
I238



I239



I240

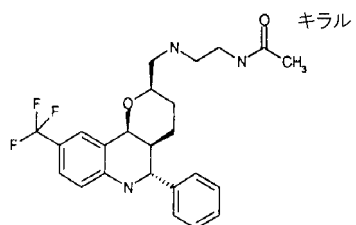


I241

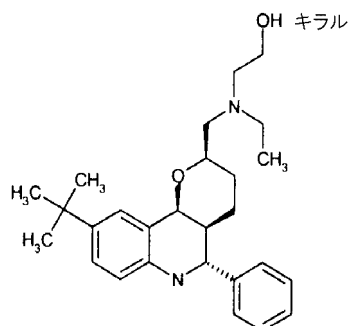
【 0 1 4 9】

50

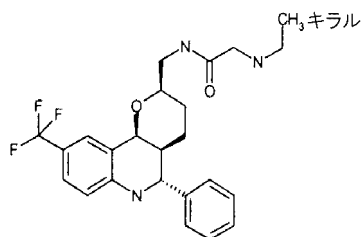
## 【化 2 1 - 5 1】



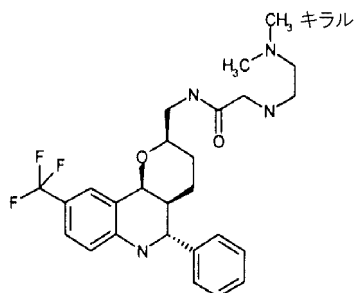
I242



I243



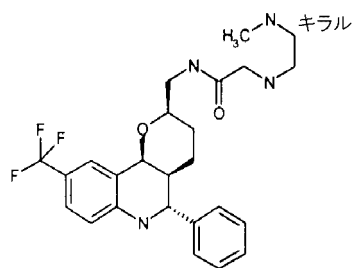
I244



I245

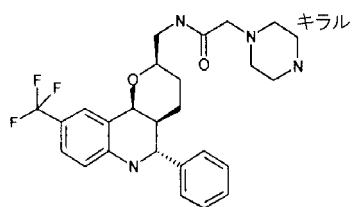
## 【 0 1 5 0】

【化 2 1 - 5 2】

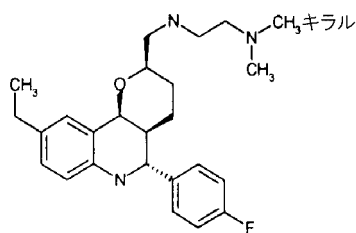


I246

10

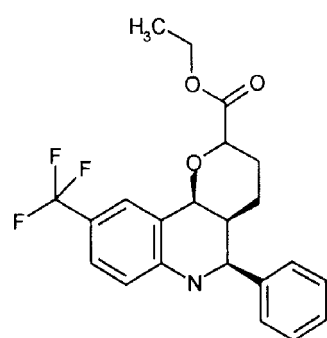


I247



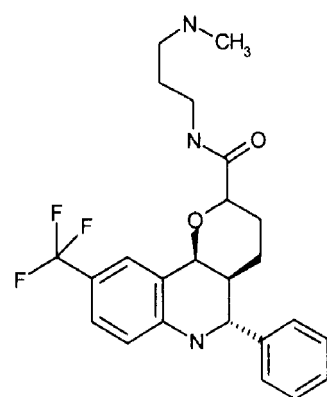
I248

20



I249

30

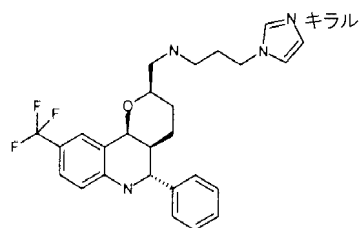


I250

40

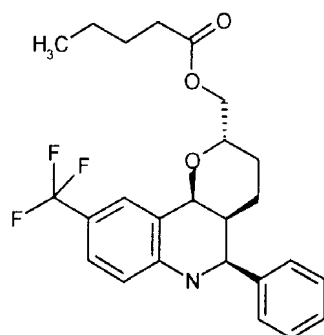
【 0 1 5 1】

【化 2 1 - 5 3】



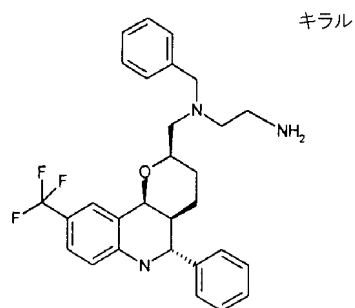
I251

10



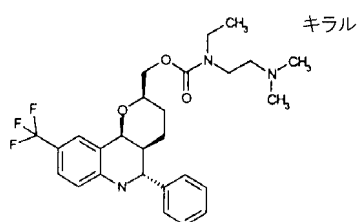
I252

20



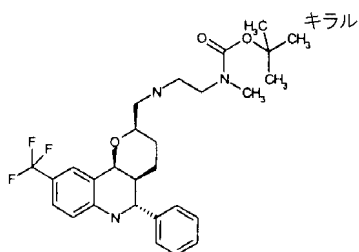
I253

30



I254

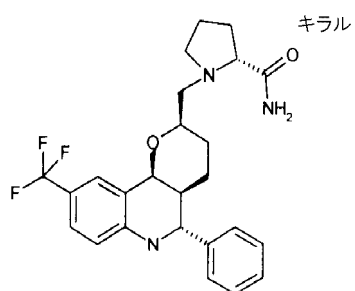
40



I255

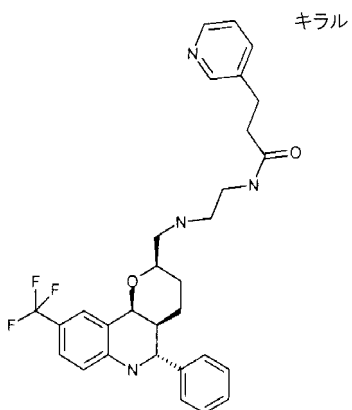
【 0 1 5 2】

## 【化 2 1 - 5 4】



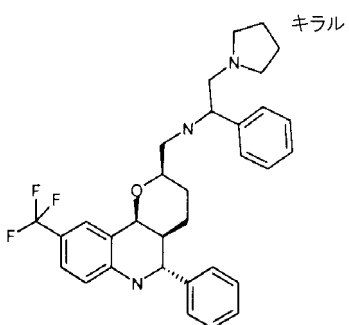
I256

10



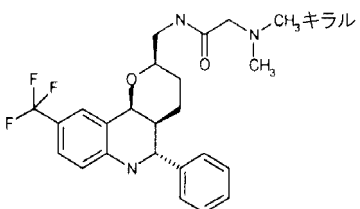
I257

20



I258

30



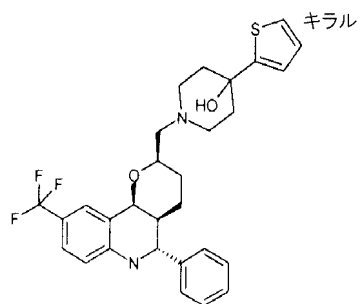
I259

40

## 【 0 1 5 3】

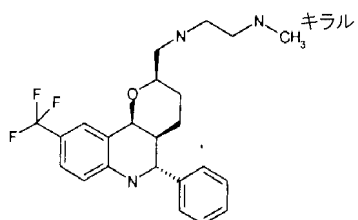


【化 2 1 - 5 5】

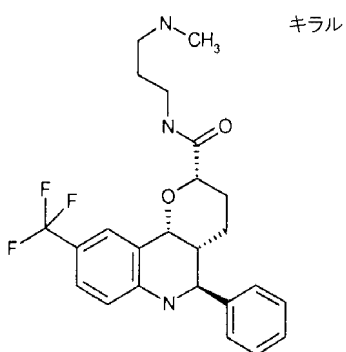


I260

10

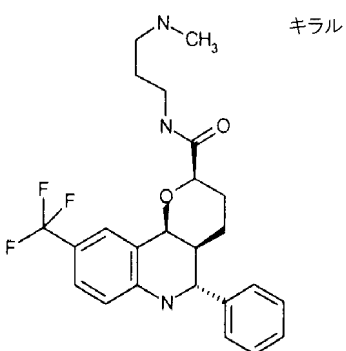


I261



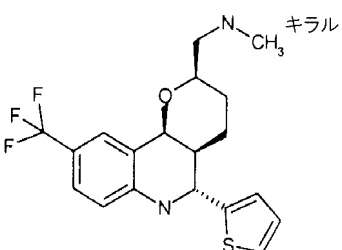
I262

20



I263

30



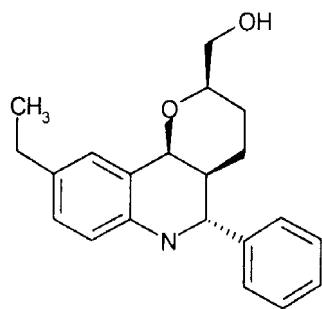
I264

40

【 0 1 5 4】

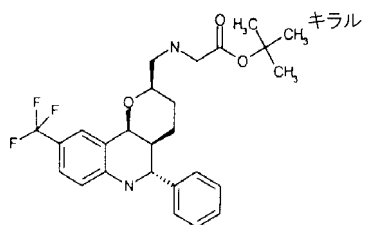
50

【化 2 1 - 5 6】

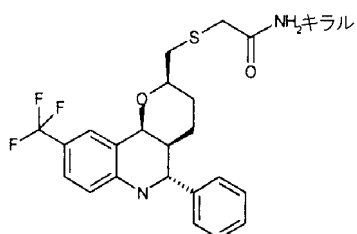


I265

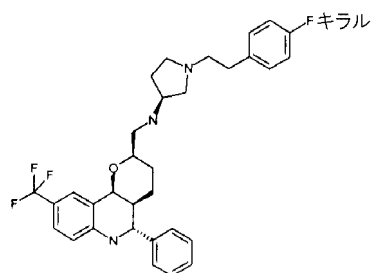
10



I266



I267



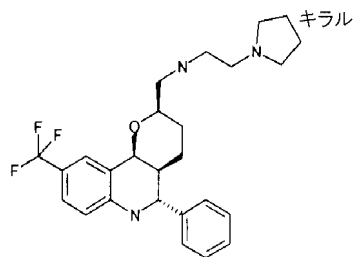
I268

【 0 1 5 5】

20

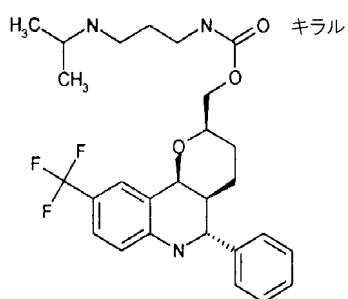
30

## 【化 2 1 - 5 7】



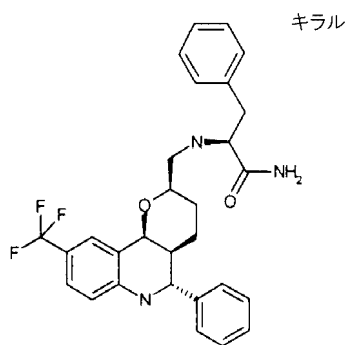
I269

10



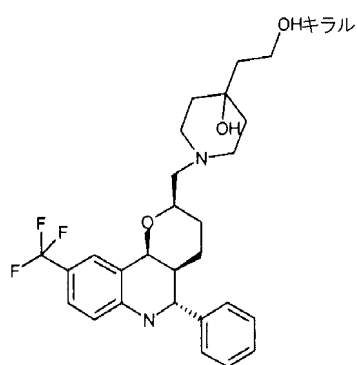
I270

20



I271

30

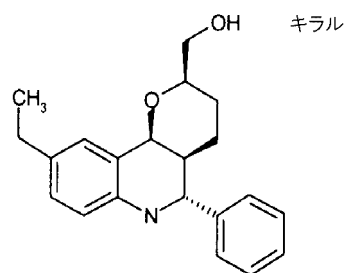


I272

40

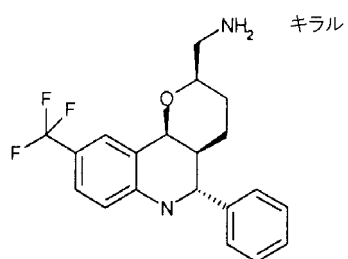
## 【 0 1 5 6 】

## 【化 2 1 - 5 8】

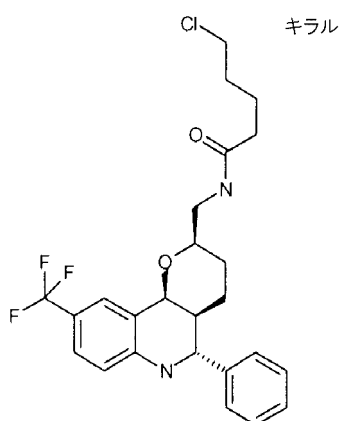


I273

10



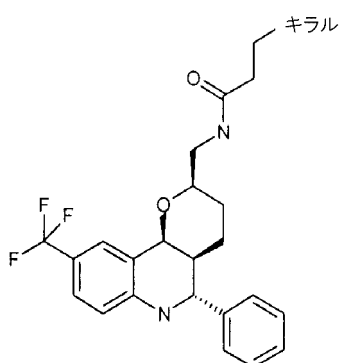
I274



I275

20

30

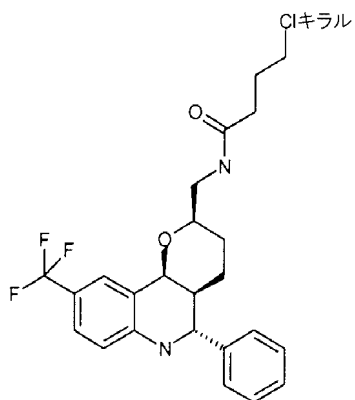


I276

40

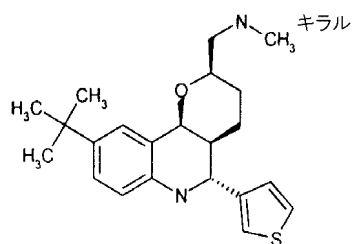
## 【 0 1 5 7 】

【化 2 1 - 5 9】



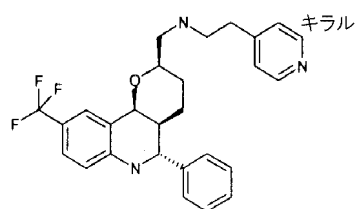
10

1277

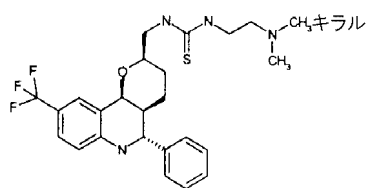


20

1278

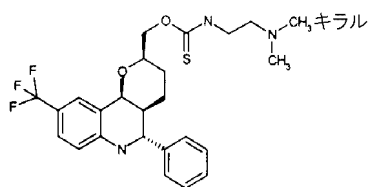


1279



30

1280

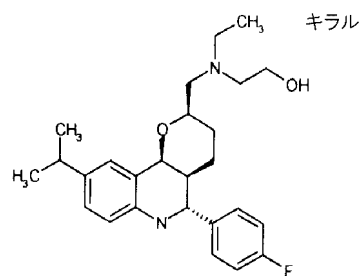


1281

40

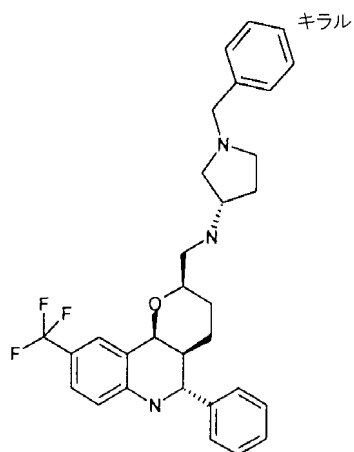
【 0 1 5 8 】

## 【化 2 1 - 6 0】



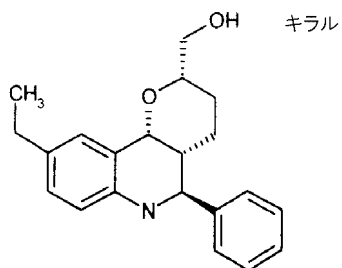
I282

10



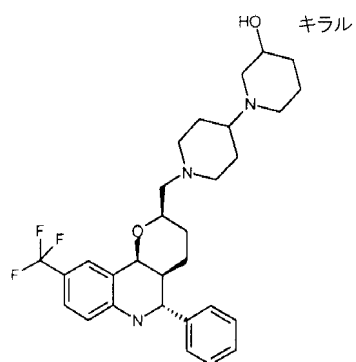
20

I283



30

I284

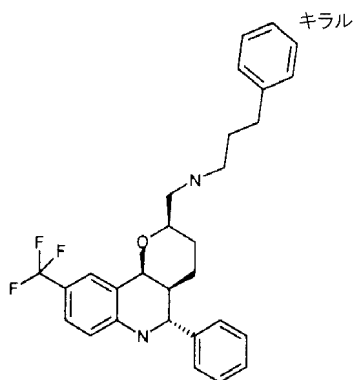


40

I285

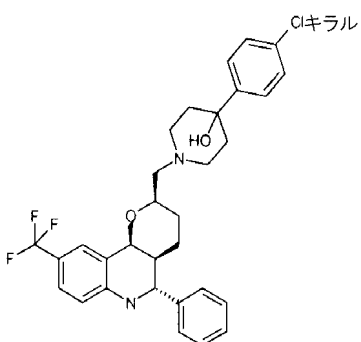
## 【 0 1 5 9】

## 【化 2 1 - 6 1】



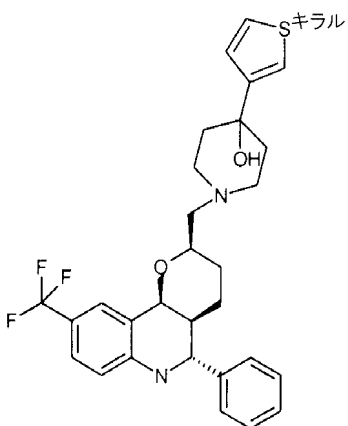
10

I286



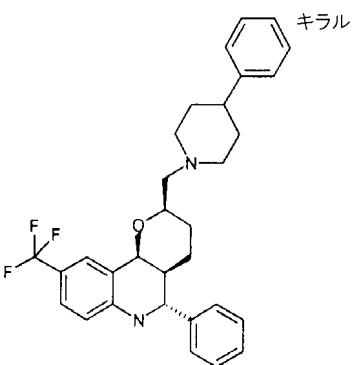
20

I287



30

I288



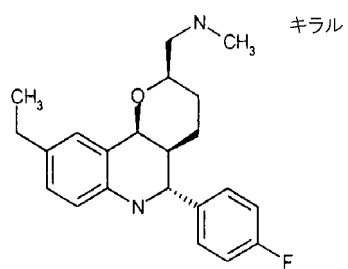
40

I289

## 【 0 1 6 0】

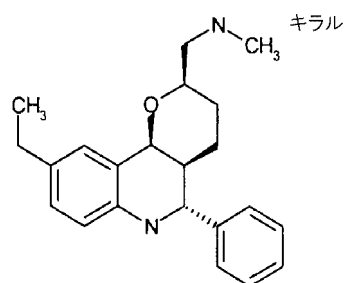
50

## 【化 2 1 - 6 2】



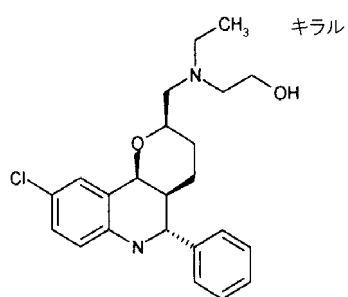
I290

10



I291

20



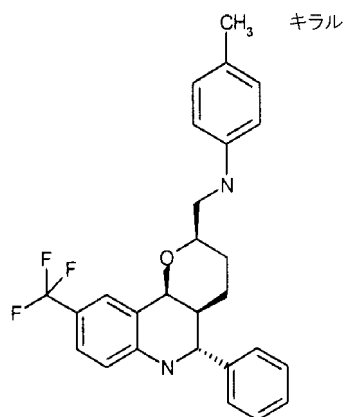
I292

30

## 【 0 1 6 1】

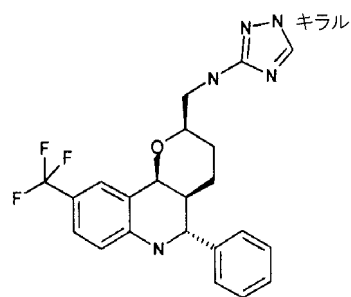


## 【化 2 1 - 6 3】



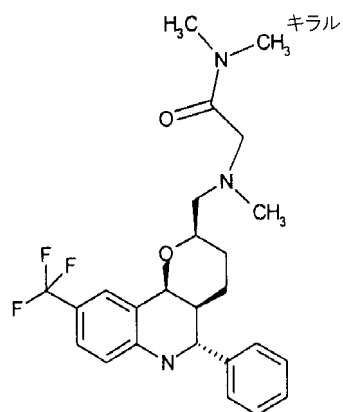
10

I293



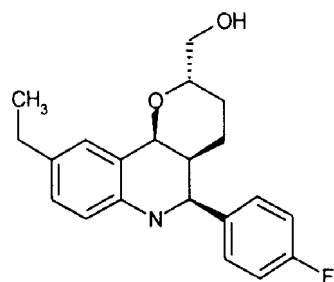
20

I294



30

I295

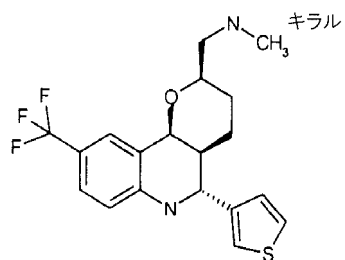


40

I296

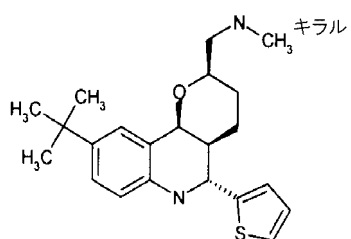
## 【 0 1 6 2 】

## 【化 2 1 - 6 4】

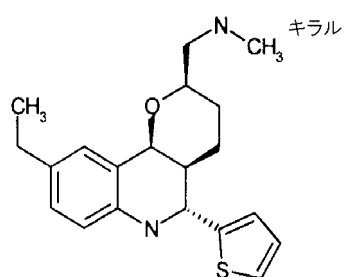


I297

10

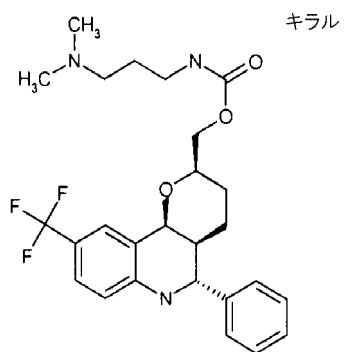


I298



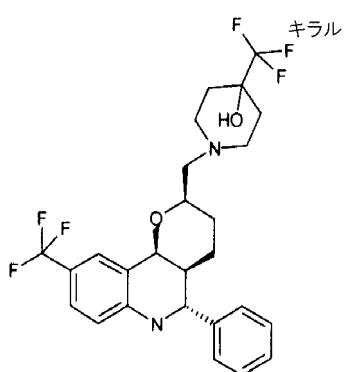
I299

20



I300

30



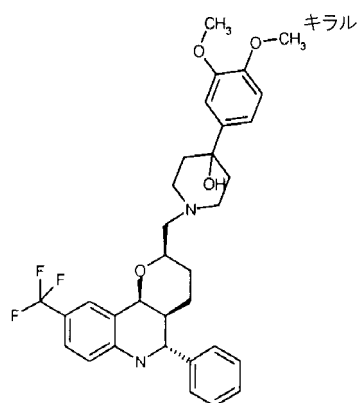
I301

40

50

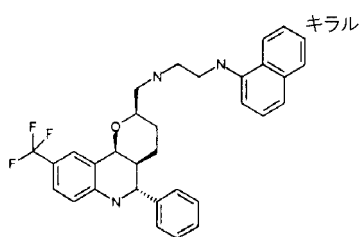
【 0 1 6 3 】

【 化 2 1 - 6 5 】



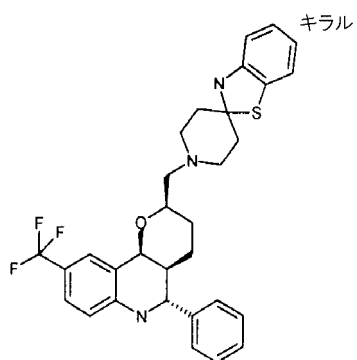
10

I302



20

I303

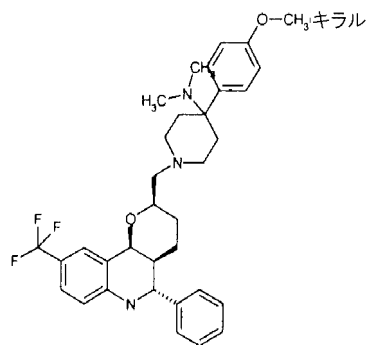


30

I304

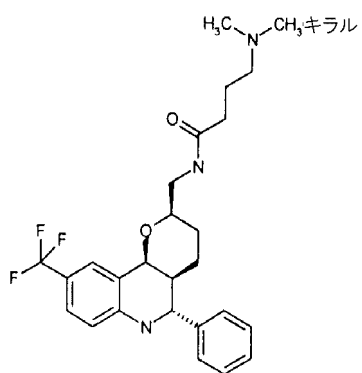
【 0 1 6 4 】

## 【化 2 1 - 6 6】



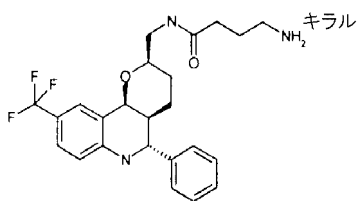
10

I305

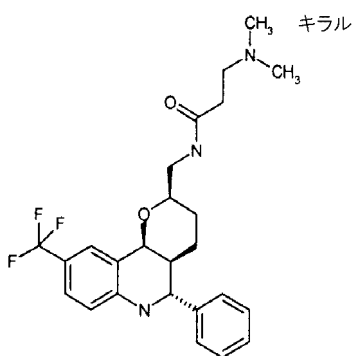


20

I306



I307



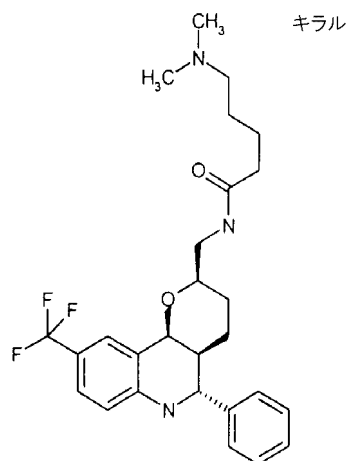
30

I308

40

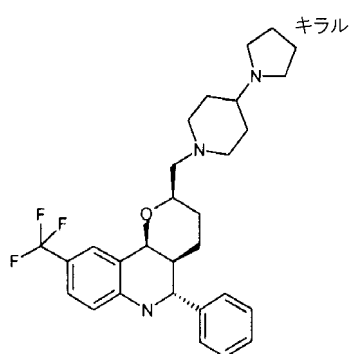
## 【 0 1 6 5】

## 【化 2 1 - 6 7】



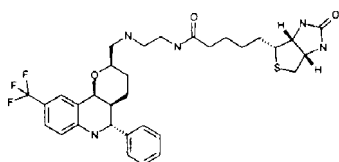
10

I309



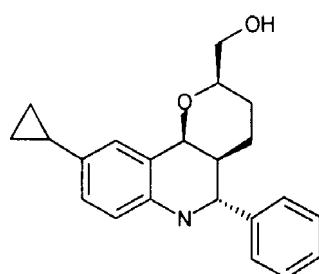
20

I310



30

I311

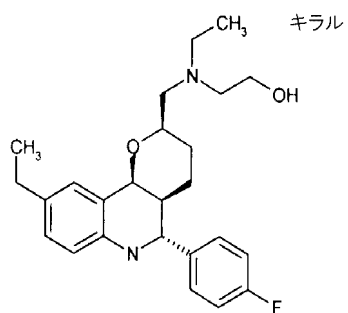


40

I312

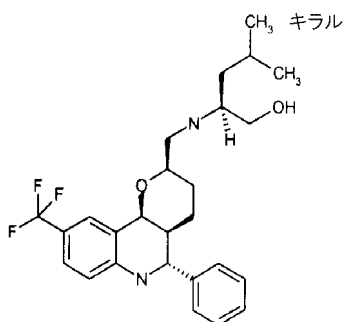
## 【 0 1 6 6 】

## 【化 2 1 - 6 8】



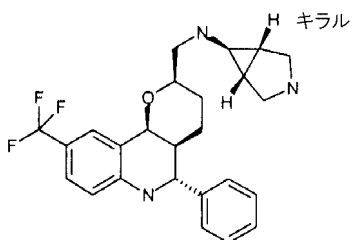
10

I313

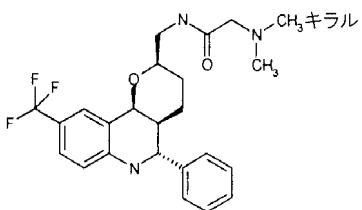


20

I314

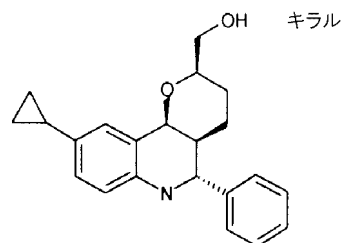


I315



30

I316

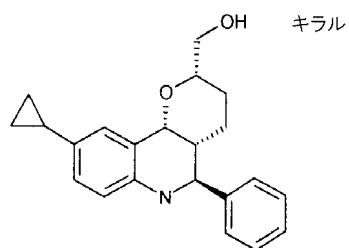


40

I317

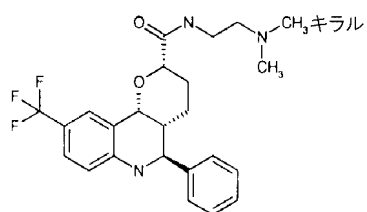
## 【 0 1 6 7】

【化 2 1 - 6 9】



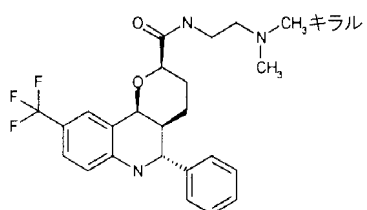
I318

10

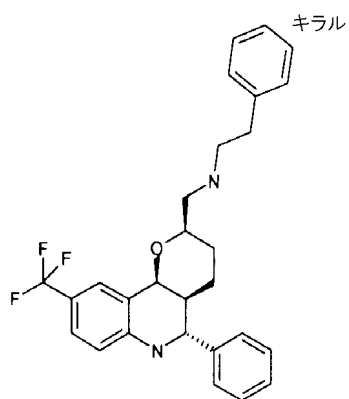


I319

20

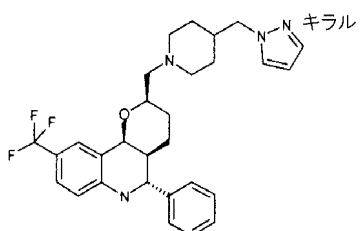


I320



30

I321

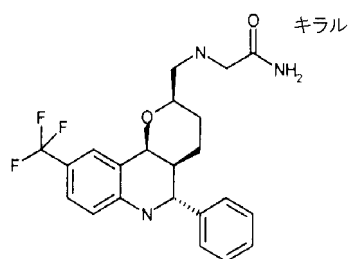


40

I322

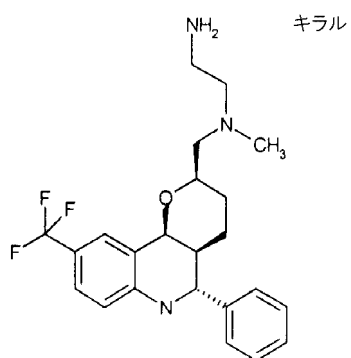
【 0 1 6 8 】

## 【化 2 1 - 7 0】



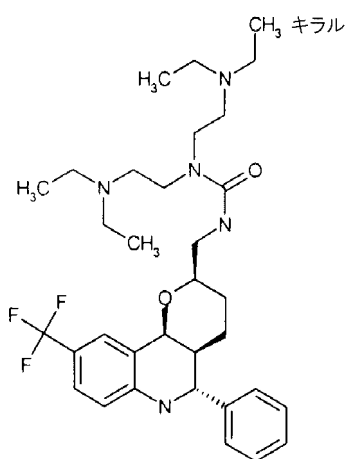
I323

10



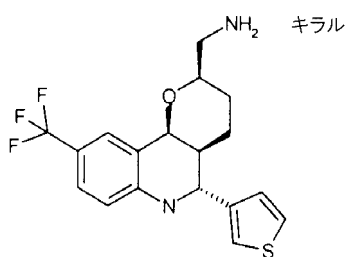
I324

20



I325

30



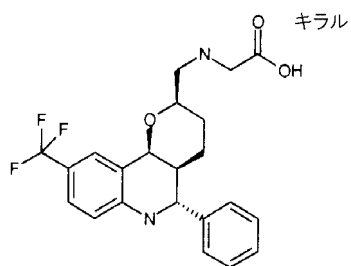
I326

40

## 【 0 1 6 9】

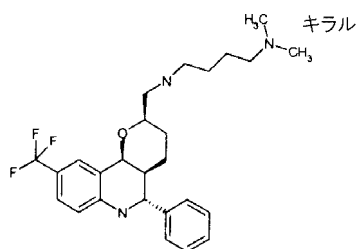


## 【化 2 1 - 7 1】

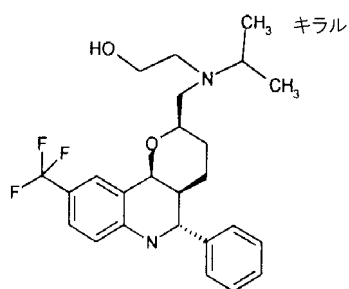


I327

10

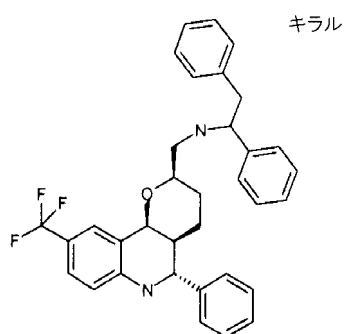


I328



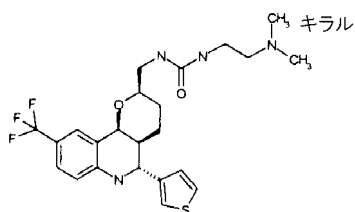
I329

20



I330

30

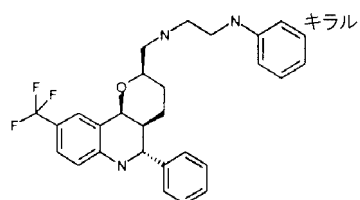


I331

40

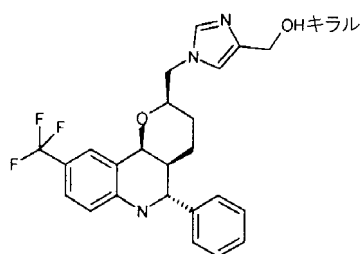
## 【 0 1 7 0】

【化 2 1 - 7 2】

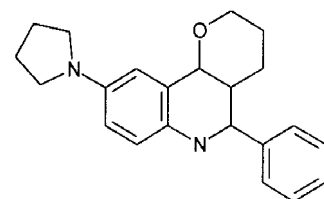


I332

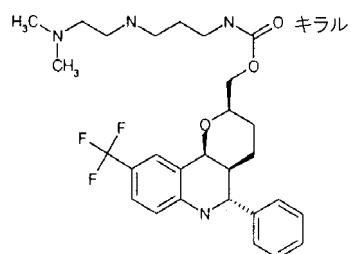
10



I333

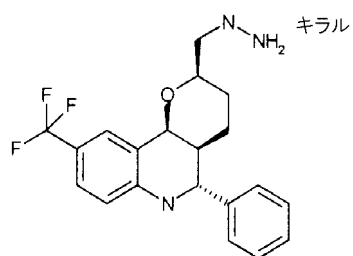


I334



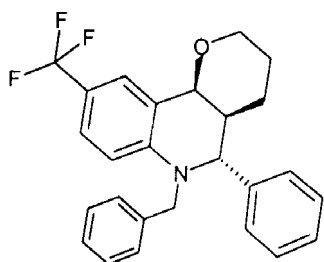
I335

30



I336

40

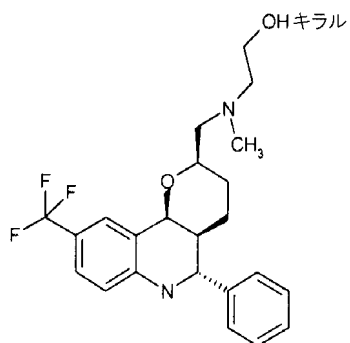


I337

【 0 1 7 1】

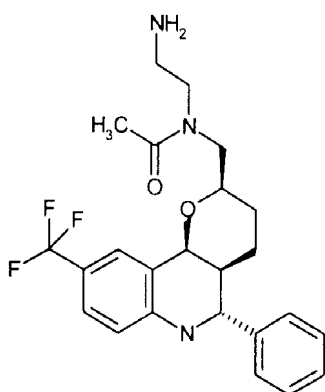
50

## 【化 2 1 - 7 3】



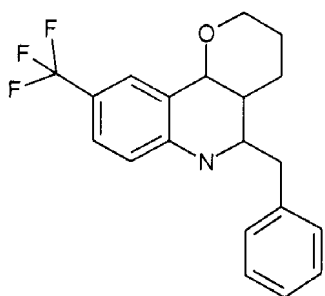
10

I338



20

I339

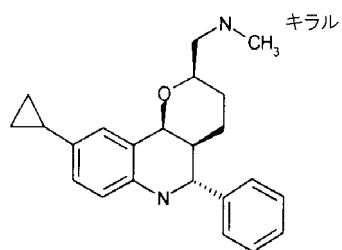


30

I340

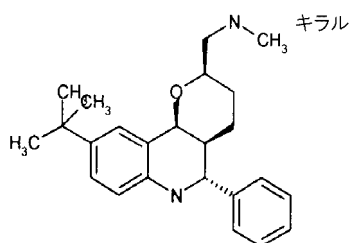
## 【 0 1 7 2】

## 【化 2 1 - 7 4】

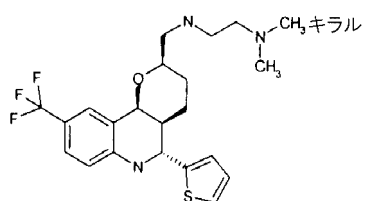


I341

10

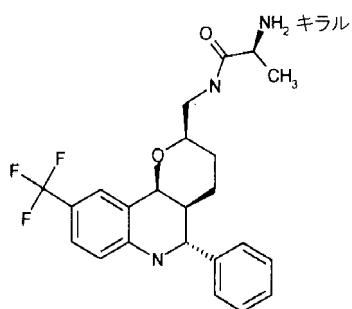


I342



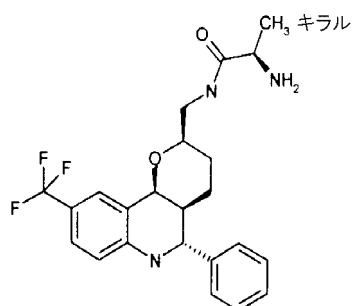
I343

20



I344

30

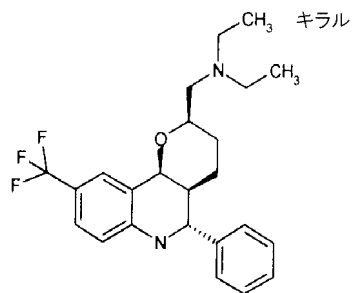


I345

40

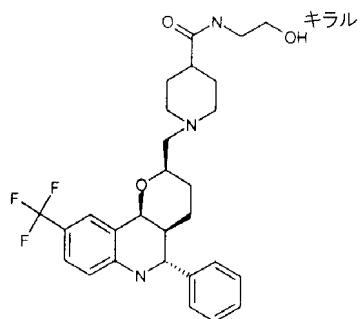
## 【 0 1 7 3】

## 【化 2 1 - 7 5】



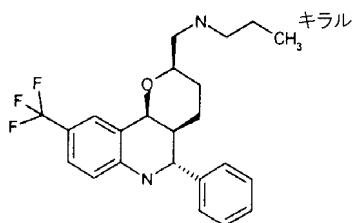
I346

10



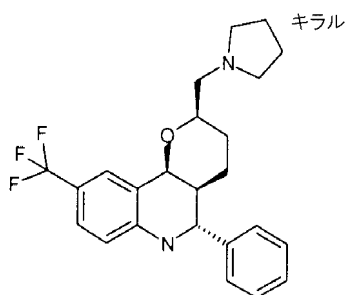
I347

20



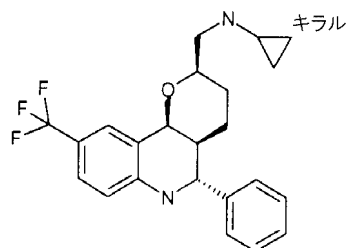
I348

30



I349

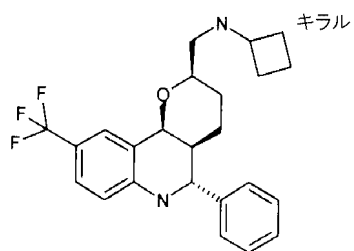
40



I350

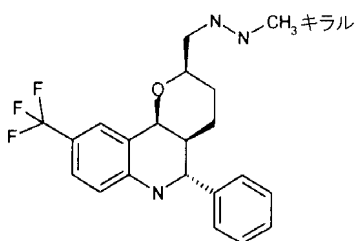
## 【 0 1 7 4】

【化 2 1 - 7 6】



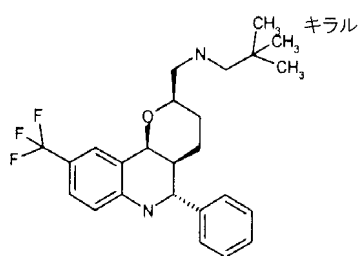
I351

10



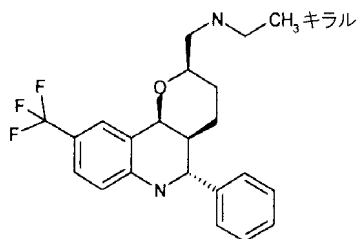
I352

20



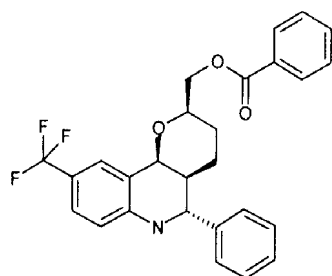
I353

30

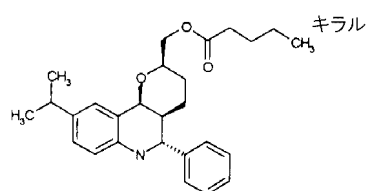


I354

40



I355

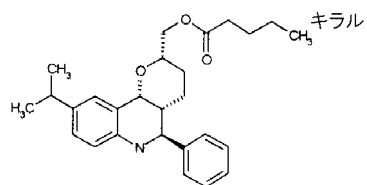


I356

【 0 1 7 5】

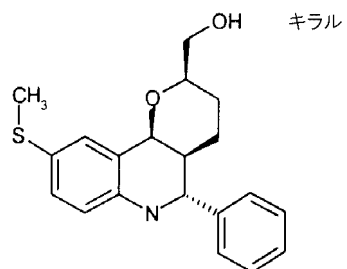
50

## 【化 2 1 - 7 7】



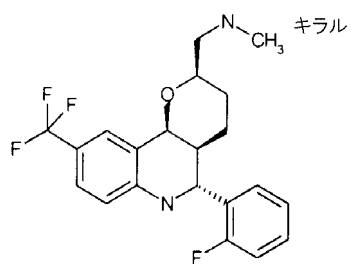
I357

10



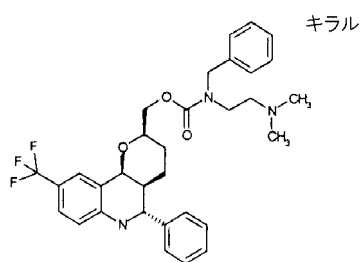
I358

20

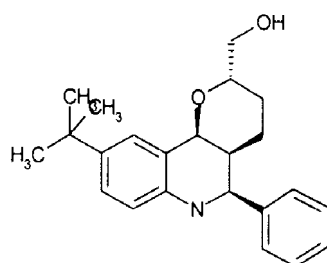


I359

30



I360

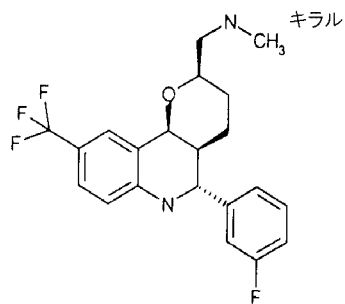


I361

40

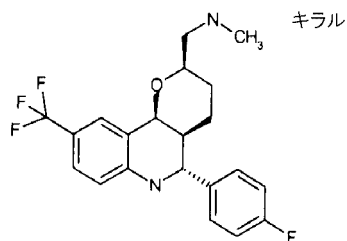
## 【 0 1 7 6 】

## 【化 2 1 - 7 8】



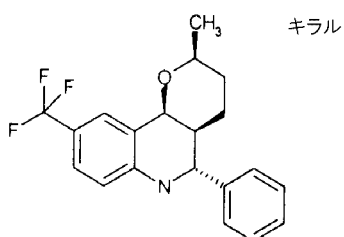
I362

10

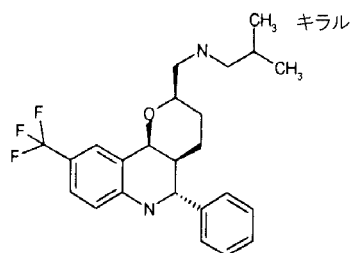


I363

20

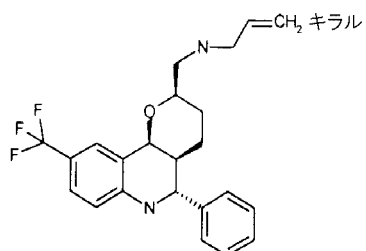


I364



I365

30



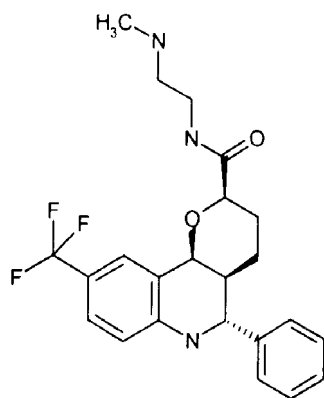
I366

40

## 【 0 1 7 7 】

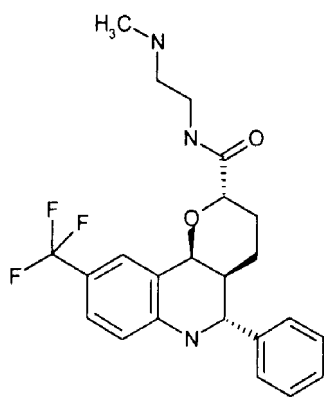


【化 2 1 - 7 9】



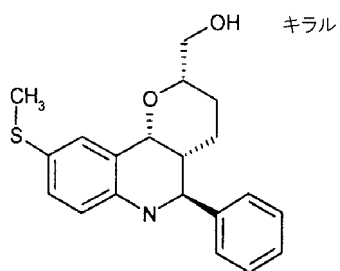
10

I367



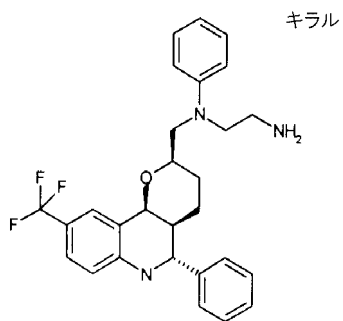
20

I368



30

I369

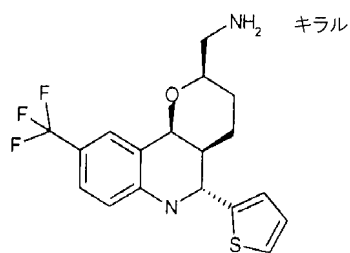


40

I370

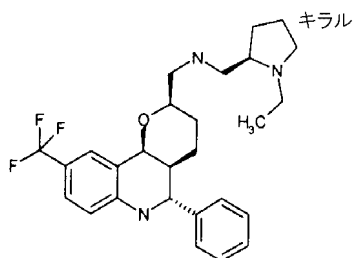
【 0 1 7 8】

## 【化 2 1 - 8 0】



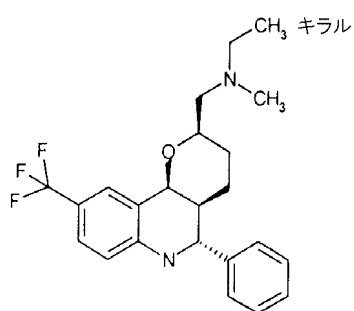
I371

10



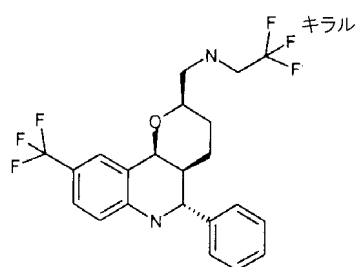
I372

20



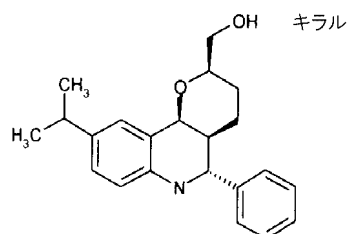
I373

30



I374

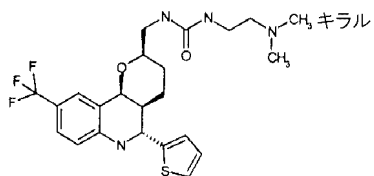
40



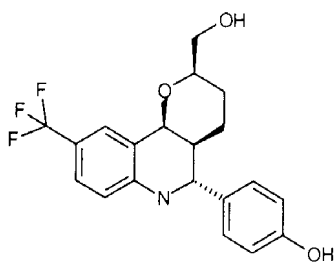
I375

## 【 0 1 7 9】

【化 2 1 - 8 1】

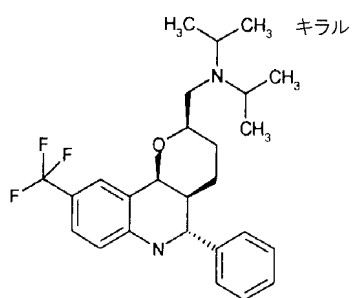


1376



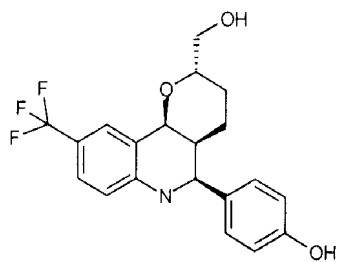
10

1377



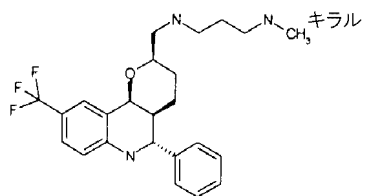
20

1378



30

1379

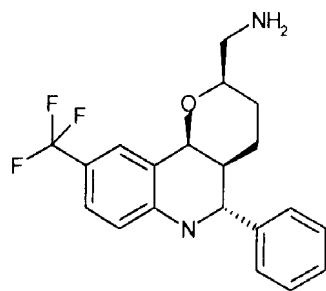


1380

40

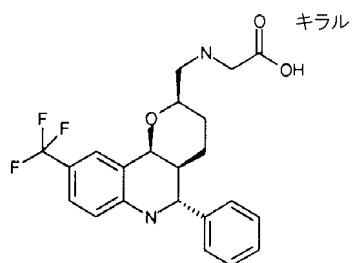
【 0 1 8 0 】

## 【化 2 1 - 8 2】

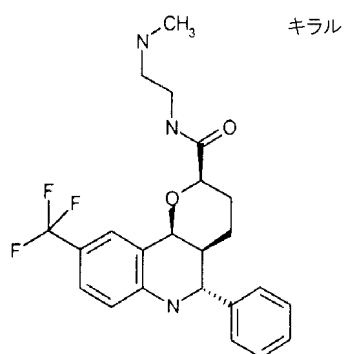


I381

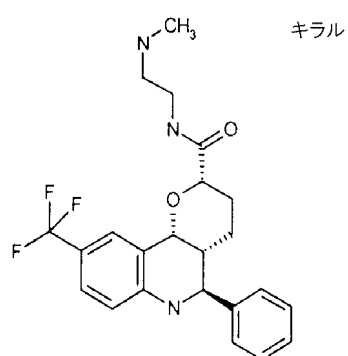
10



I382



I383



I384

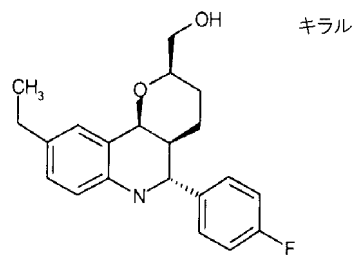
## 【 0 1 8 1】

20

30

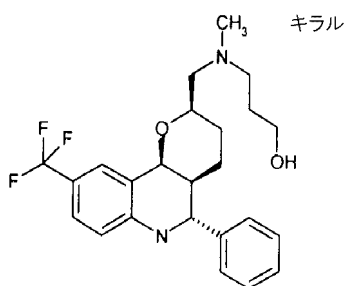
40

## 【化 2 1 - 8 3】



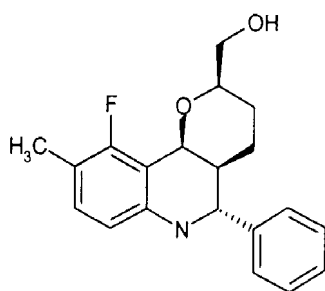
I385

10



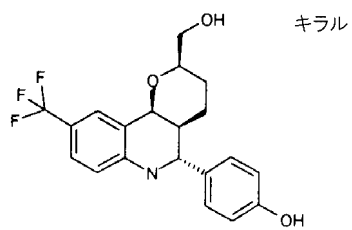
I386

20



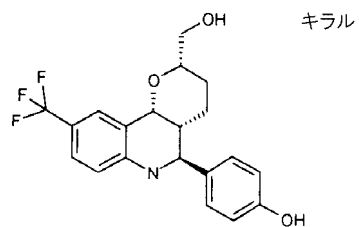
I387

30



I388

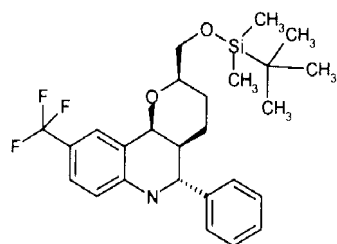
40



I389

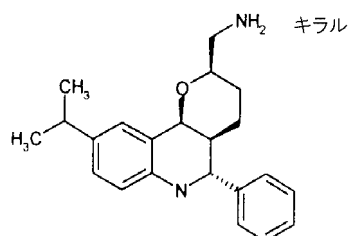
## 【 0 1 8 2 】

## 【化 2 1 - 8 4】

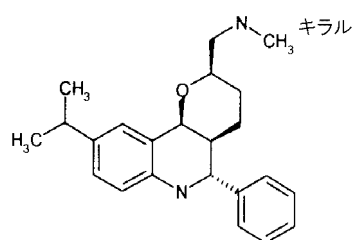


I390

10

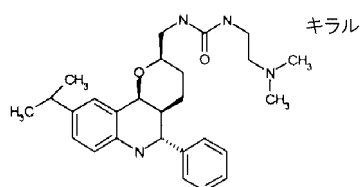


I391



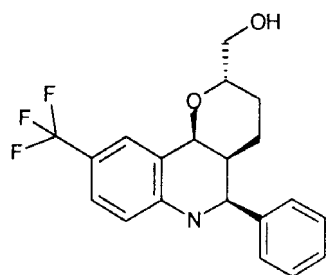
I392

20



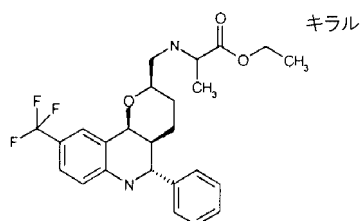
I393

30



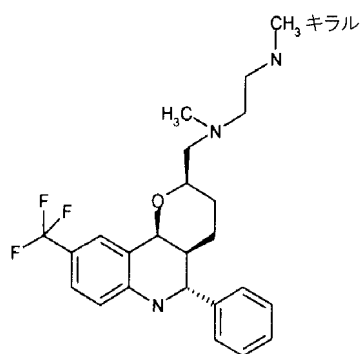
I394

40



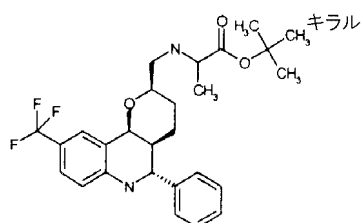
I395

## 【化 2 1 - 8 5】

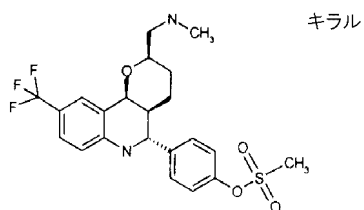


10

I396

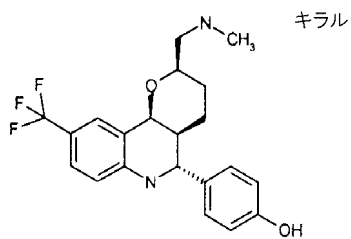


I397



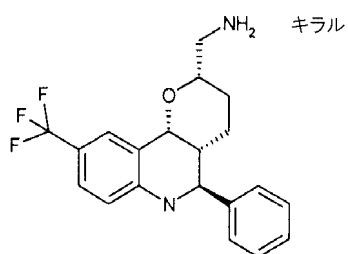
20

I398



30

I399

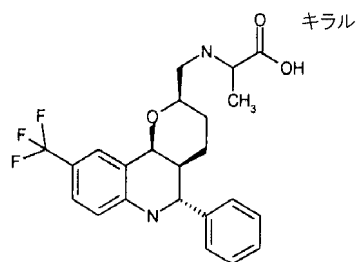


40

I400

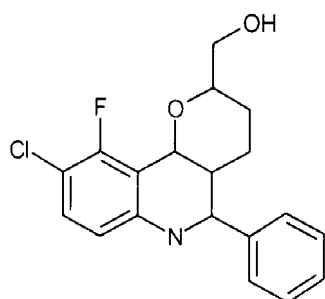
## 【 0 1 8 4】

## 【化 2 1 - 8 6】



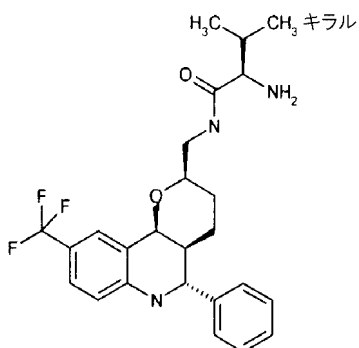
I401

10



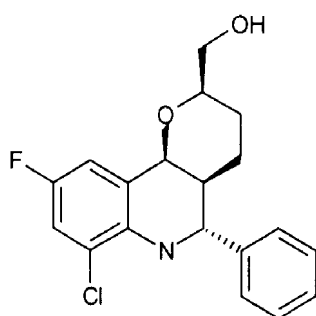
I402

20



I403

30



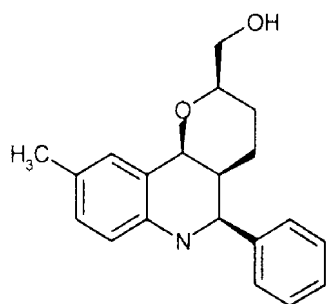
I404

40

## 【 0 1 8 5】

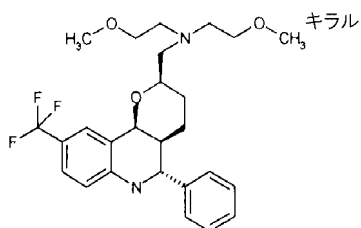


【化 2 1 - 8 7】



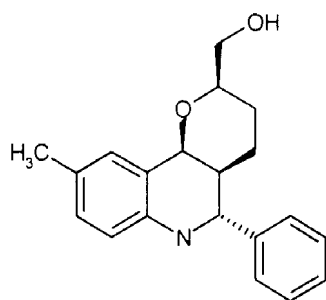
I405

10

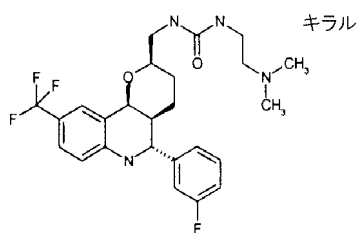


I406

20

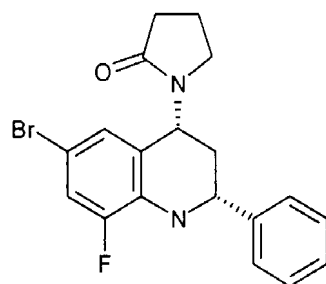


I407



I408

30

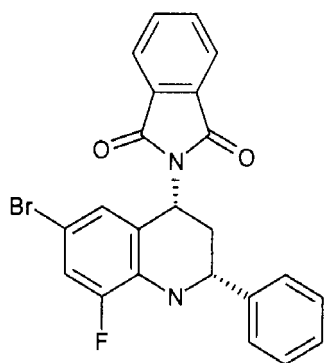


I409

40

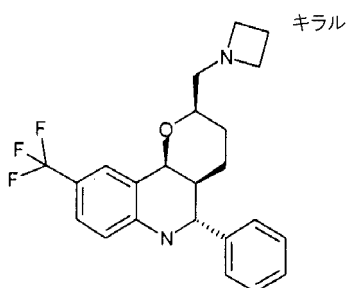
【 0 1 8 6】

## 【化 2 1 - 8 8】



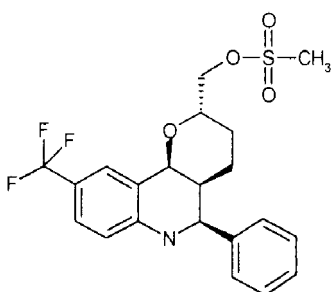
10

I410



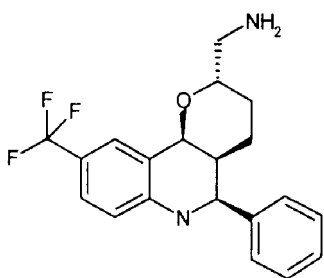
20

I411



30

I412

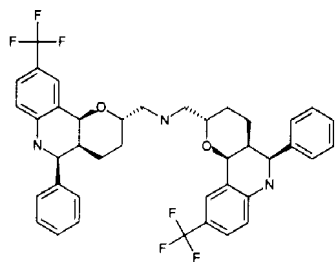


40

I413

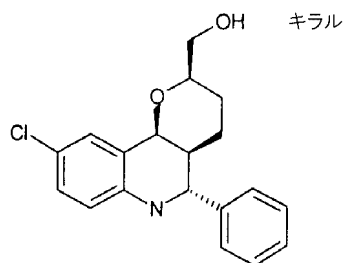
## 【 0 1 8 7 】

## 【化 2 1 - 8 9】



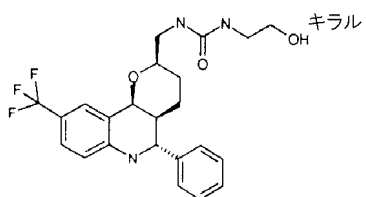
I414

10



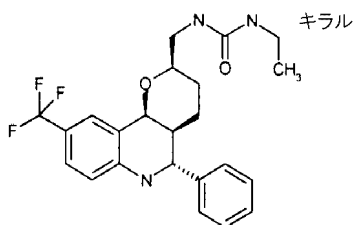
I415

20



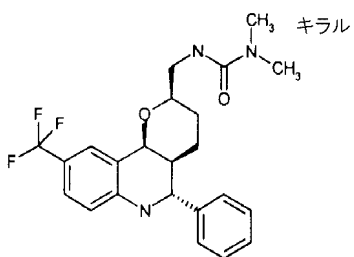
I416

30



I417

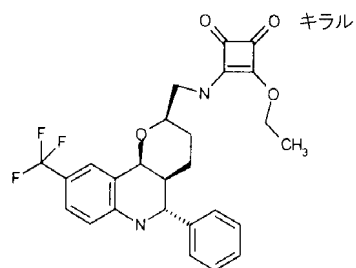
40



I418

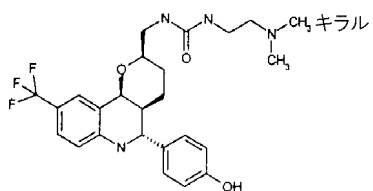
## 【 0 1 8 8 】

## 【化 2 1 - 9 0】

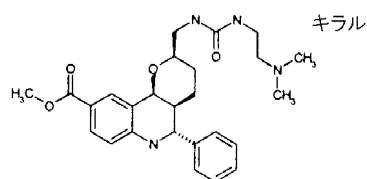


I419

10

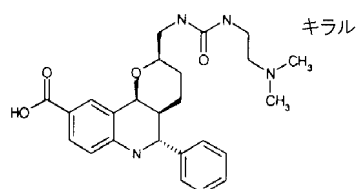


I420

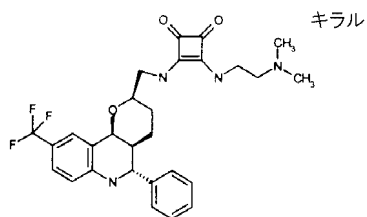


I421

20

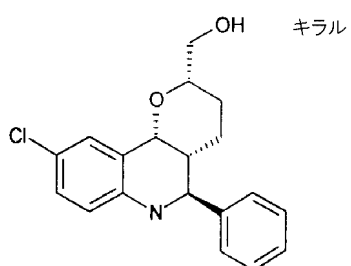


I422



I423

30

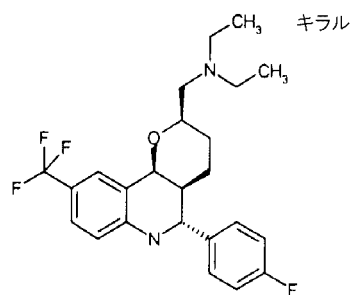


I424

40

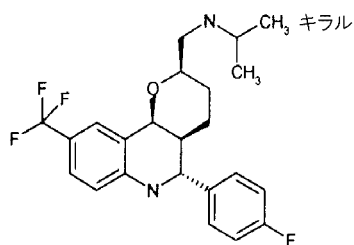
## 【 0 1 8 9】

## 【化 2 1 - 9 1】



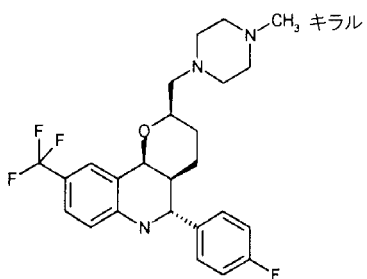
I425

10



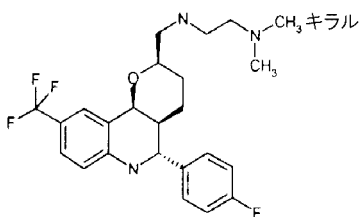
I426

20

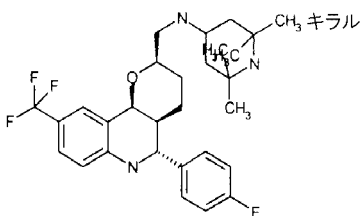


I427

30



I428

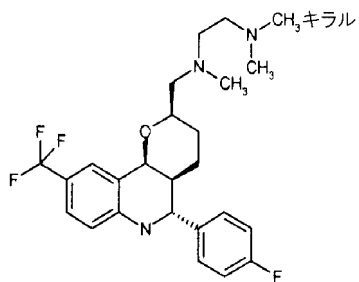


I429

40

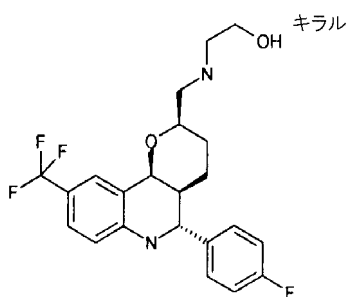
## 【 0 1 9 0 】

## 【化 2 1 - 9 2】



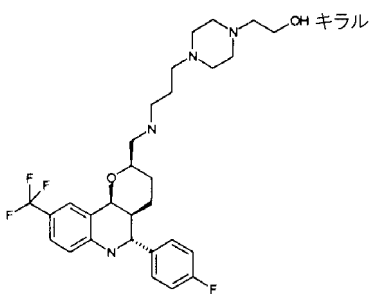
I430

10



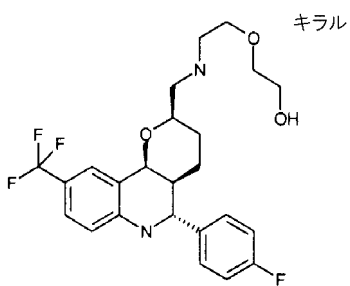
I431

20



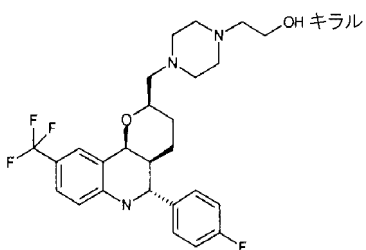
I432

30



I433

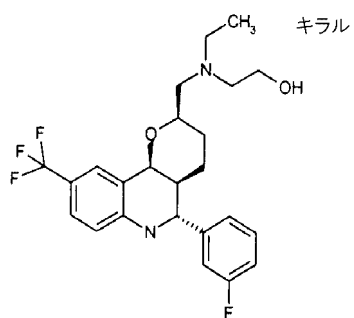
40



I434

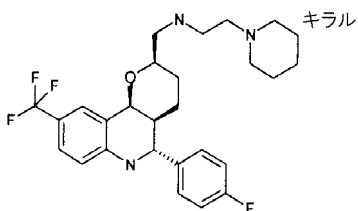
## 【 0 1 9 1】

## 【化 2 1 - 9 3】

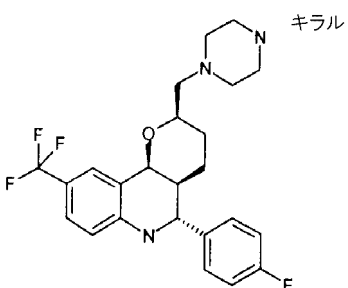


I435

10

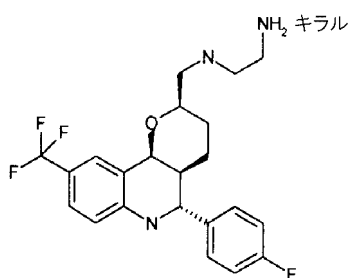


I436



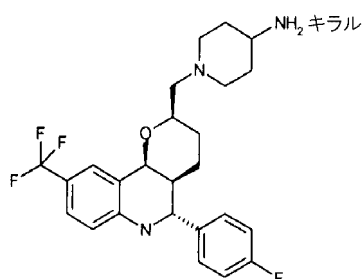
I437

20



I438

30

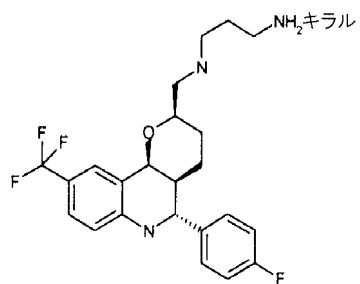


I439

40

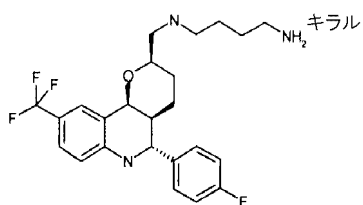
## 【 0 1 9 2 】

## 【化 2 1 - 9 4】

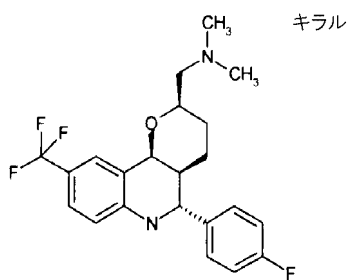


I440

10

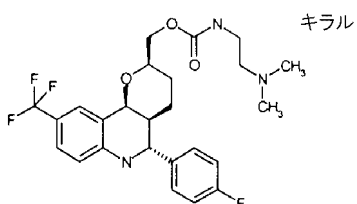


I441



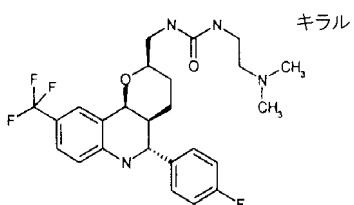
I442

20



I443

30



I444

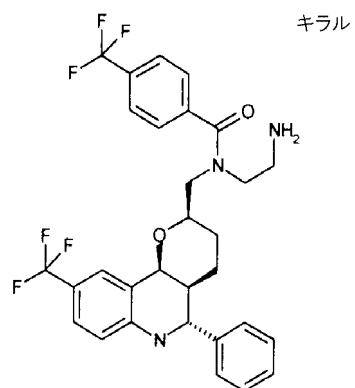
19

## 【 0 1 9 3】

40

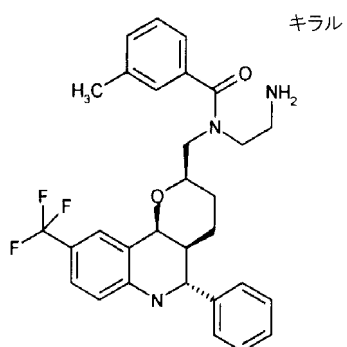


## 【化 2 1 - 9 5】



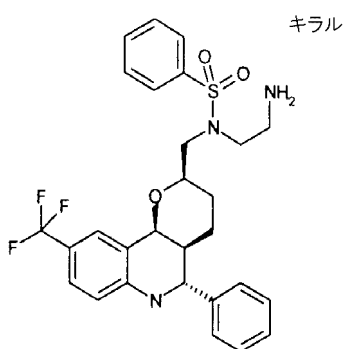
10

I445



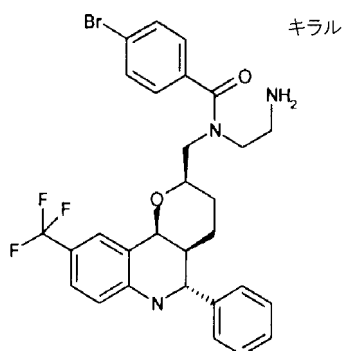
20

I446



30

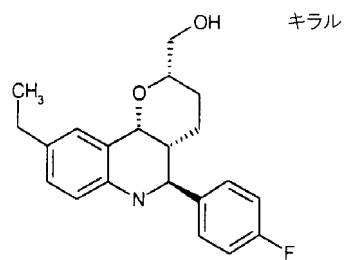
I447



40

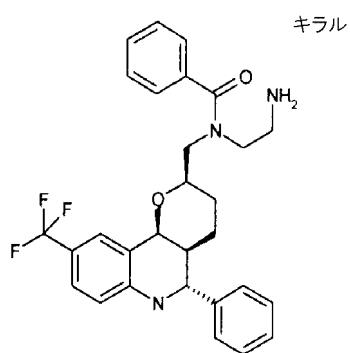
I448

## 【化 2 1 - 9 6】



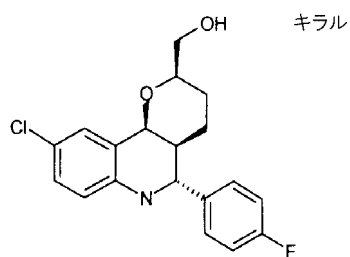
I449

10



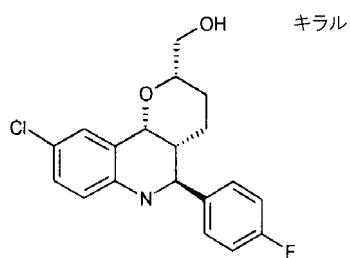
I450

20



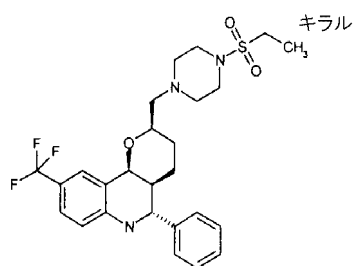
I451

30



I452

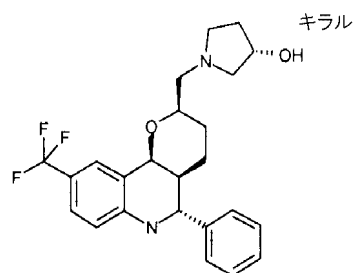
40



I453

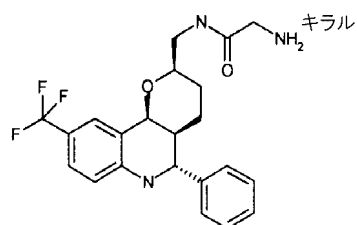
## 【 0 1 9 5】

【化 2 1 - 9 7】



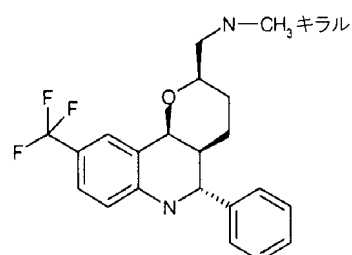
I454

10

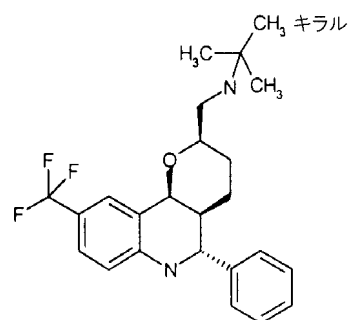


I455

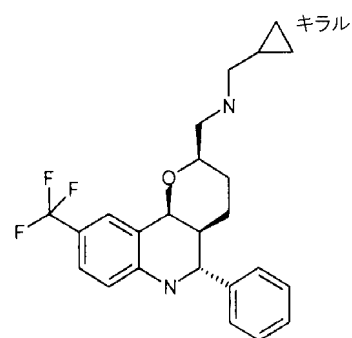
20



I456



I457

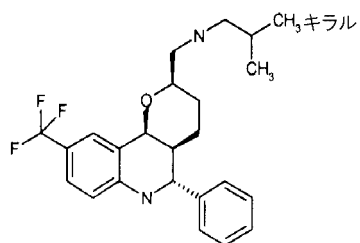


I458

40

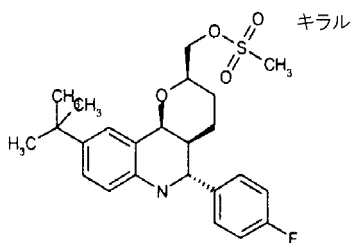
【 0 1 9 6】

## 【化 2 1 - 9 8】



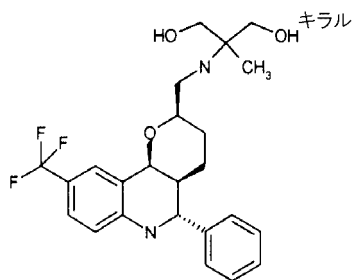
I459

10



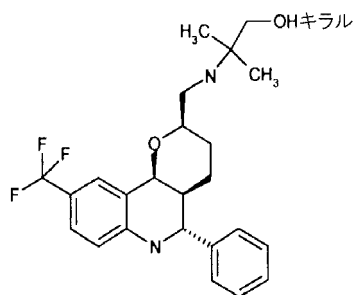
I460

20

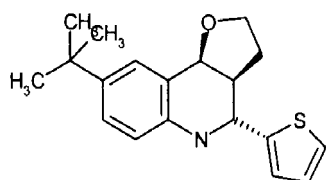


I461

30



I462

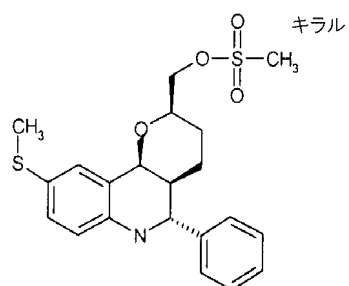


I463

40

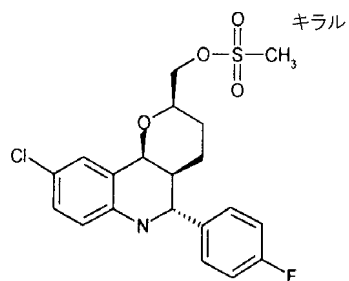
## 【 0 1 9 7 】

【化 2 1 - 9 9 】



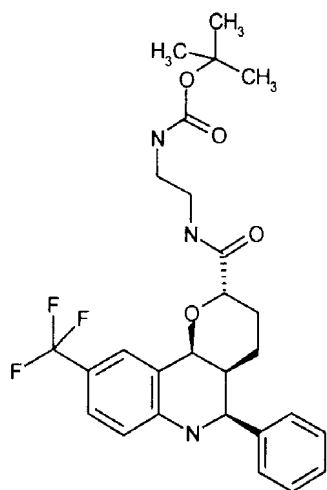
10

I464



I465

20

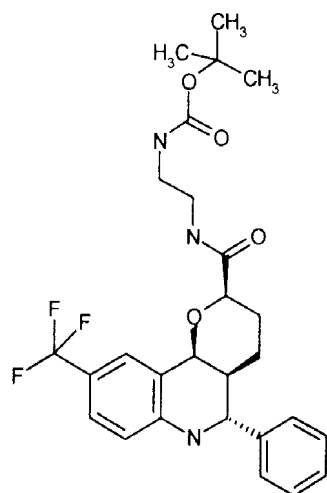


30

I466

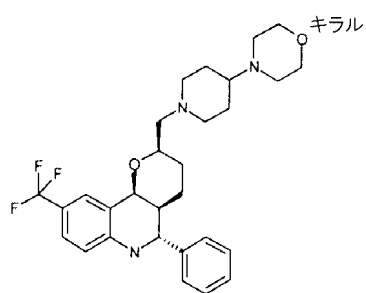
【 0 1 9 8 】

【化 2 1 - 1 0 0】



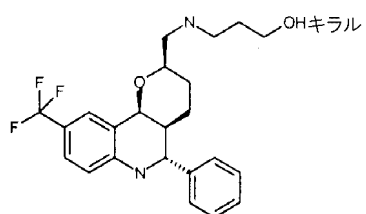
10

I467



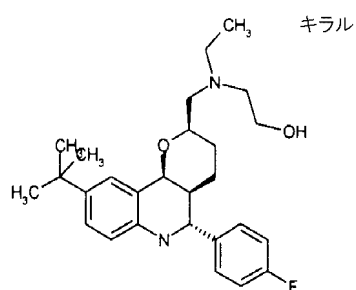
20

I468



30

I469

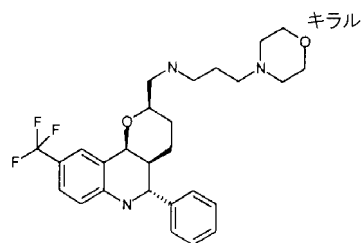


40

I470

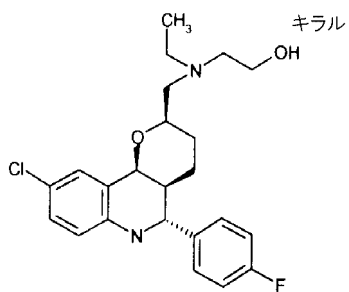
【 0 1 9 9】

【化 2 1 - 1 0 1】



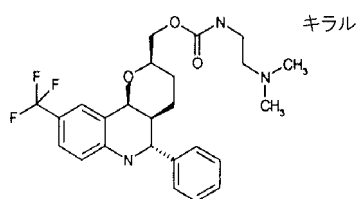
I471

10



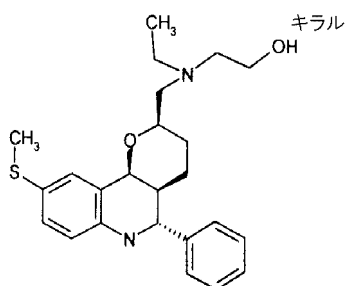
I472

20



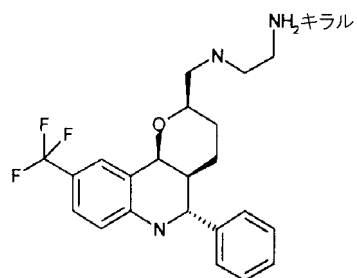
I473

30



I474

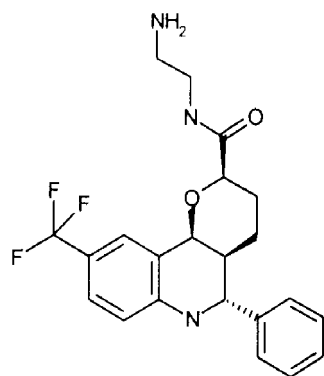
40



I475

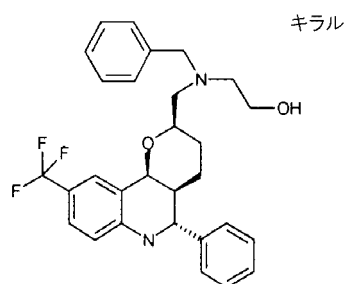
【 0 2 0 0 】

【化 2 1 - 1 0 2】



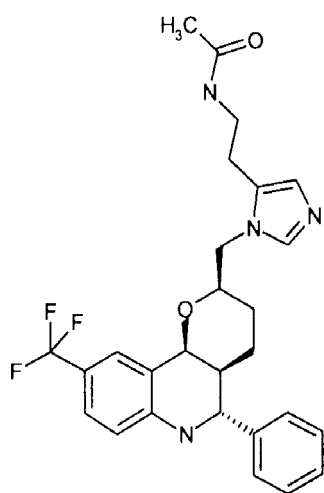
10

I476



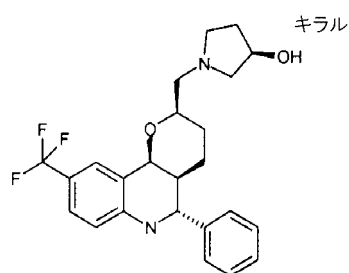
20

I477



30

I478



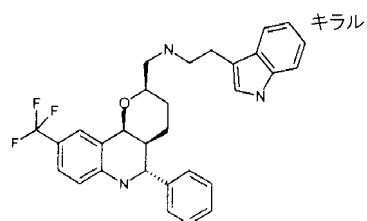
40

I479

【 0 2 0 1】

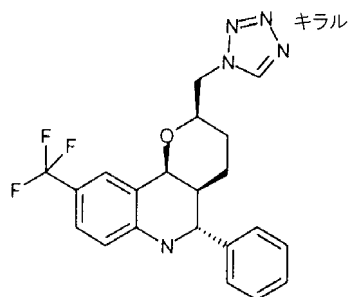


## 【化 2 1 - 1 0 3】



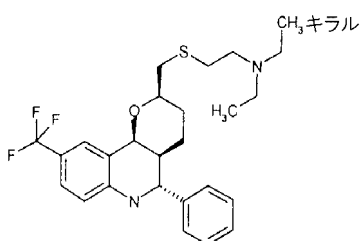
I480

10

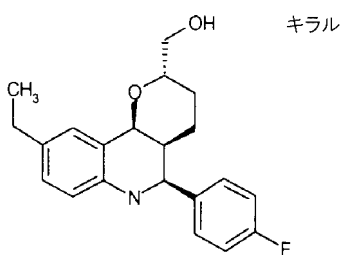


I481

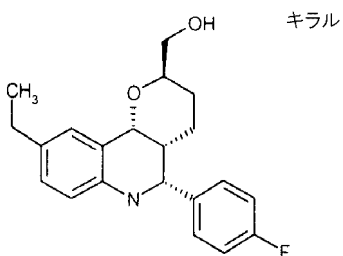
20



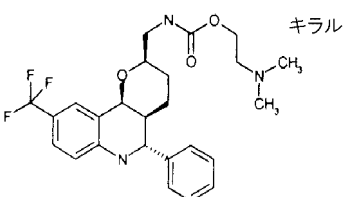
I482



I483



I484

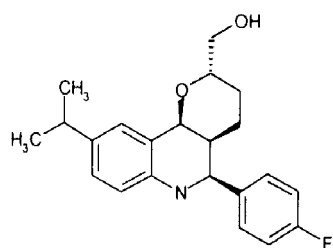


I485

50

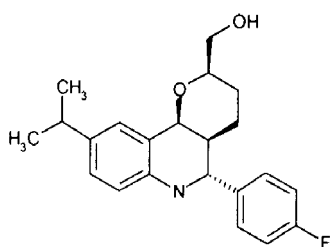
【 0 2 0 2 】

【 化 2 1 - 1 0 4 】

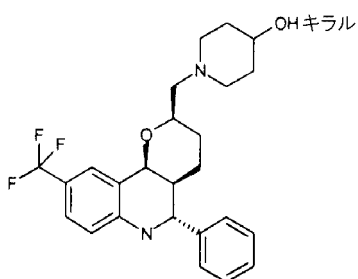


I486

10

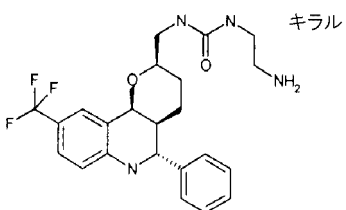


I487



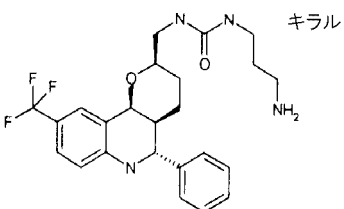
I488

20



I489

30

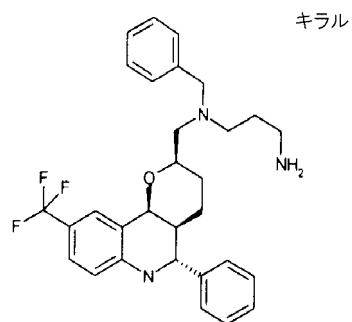


I490

40

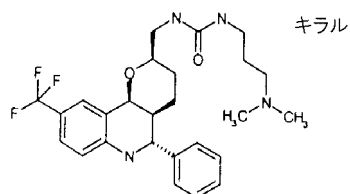
【 0 2 0 3 】

## 【化 2 1 - 1 0 5】

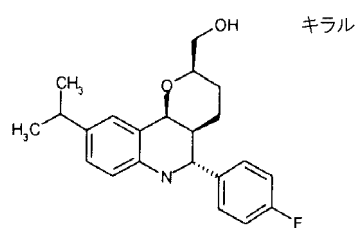


10

I491

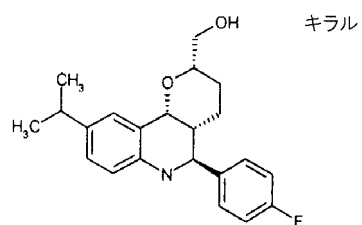


I492



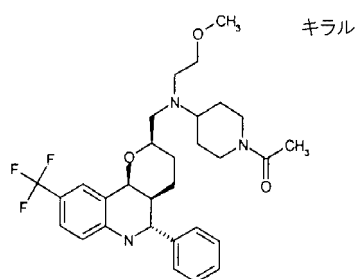
20

I493



30

I494

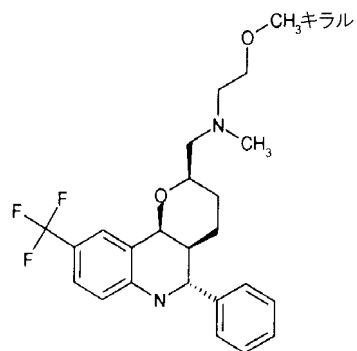


I495

40

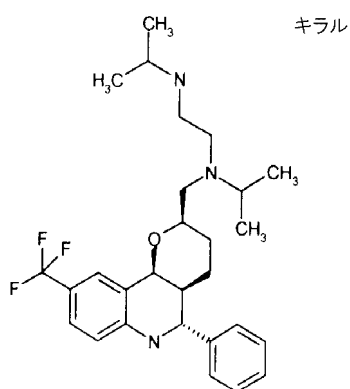
## 【 0 2 0 4】

【化 2 1 - 1 0 6】



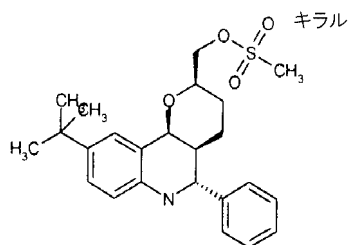
10

I496



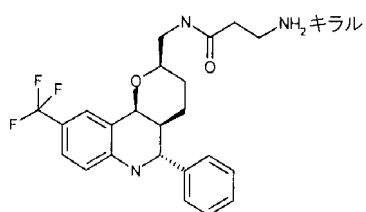
20

I497



30

I498

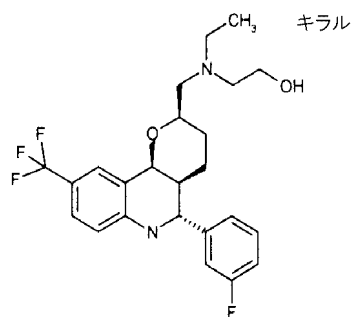


I499

40

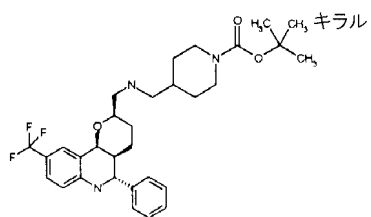
【 0 2 0 5】

## 【化 2 1 - 1 0 7】



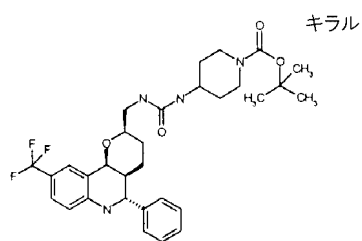
I500

10



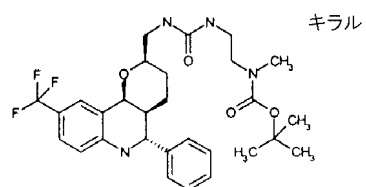
I501

20



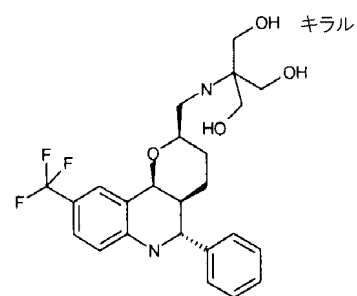
I502

30



I503

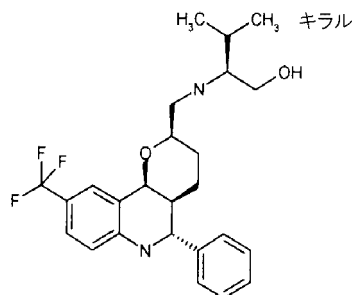
40



I504

## 【 0 2 0 6 】

## 【化 2 1 - 1 0 8】



I505

10

## 【 0 2 0 7】

また、式 I の化合物、およびそれらを調製するための出発材料は、厳密には、知られており、前記反応に好適な条件下で、文献（例えば、Houben-Weyl、Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry]、Georg-Thieme-Verlag、Stuttgart 等の標準的な著作）に記載されている、本質的に知られている方法によってさらに調製される。ここでは詳細に記載されない、本質的に知られている変形を利用することもできる。

20

## 【 0 2 0 8】

要望に応じて、出発材料を、反応混合物から隔離されないように、原位置形成することもできるが、その代わりにそのまま式 I の化合物にさらに変換する。

## 【 0 2 0 9】

反応は、一般には不活性溶媒中、好ましくは TFA、HFIP、ピスマス (III) 塩、イッテルビウム (III) 塩または CAN 等のプロトン酸またはルイス酸の存在下で実施される。用いられる条件に応じて、反応時間は、数分間から 14 日間であり、反応温度は、約 0 から 180、通常は 0 から 100、特に好ましくは 15 から 35 である。

30

## 【 0 2 1 0】

好適な不活性溶媒は、例えば、ヘキサン、石油エーテル、ベンゼン、トルエンまたはキシレン等の炭化水素；トリクロロエチレン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素、クロロホルムまたはジクロロメタン等の塩素化炭化水素；アセトニトリル等のニトリル；二硫化炭素；ギ酸または酢酸等のカルボン酸；ニトロメタンまたはニトロベンゼン等のニトロ化合物、または前記溶媒の混合物である。

## 【 0 2 1 1】

$R^7$  が、H 以外の意味を有する式 I の化合物は、好ましくは、 $R^7$  が H を表す式 I の化合物からのアルキル化またはアシル化によって調製される。

40

## 【 0 2 1 2】

要望に応じて、式 I の化合物における機能的修飾アミノおよび/またはヒドロキシル基を従来の方法による加溶媒分解または水素化分解によって解放することができる。これを、例えば、0 から 100 の温度の水中 NaOH または KOH、水/THF または水/ジオキサンを使用して実施することができる。

## 【 0 2 1 3】

エステルのアルデヒドまたはアルコールへの還元、またはニトリルのアルデヒドまたはアミンへの還元は、当業者に知られており、有機化学の標準的な著作に記載されている方法によって実施される。

## 【 0 2 1 4】

50

本発明による前記化合物をその最終的な非塩形態で 사용할ことができる。一方、本発明は、また、当該技術分野で知られている手順によって様々な有機および無機酸および塩基から誘導することができるその医薬として許容可能な塩の形態のこれらの化合物の使用に関する。式Ⅰの化合物の医薬として許容可能な塩の形態は、たいてい従来の方法によって調製される。式Ⅰの化合物がカルボキシル基を含む場合は、化合物を好適な塩基と反応させて、対応する塩基付加塩を与えることによって、その好適な塩の1つを形成することができる。当該塩基は、例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムおよび水酸化リチウムを含むアルカリ金属水酸化物；水酸化バリウムおよび水酸化カルシウム等のアルカリ土類金属水酸化物；アルカリ金属アルコキシド、例えばカリウムエトキシドおよびナトリウムプロポキシド；ならびにピペリジン、ジエタノールアミンおよびN - メチル - グルタミン等の様々な有機塩基である。同様に、式Ⅰの化合物のアルミニウム塩も含まれる。式Ⅰの一定の化合物の場合は、これらの化合物を医薬として許容可能な有機および無機酸、例えば塩化水素、臭化水素またはヨウ化水素等のハロゲン化水素、他の鉱酸、および硫酸塩、硝酸塩またはリン酸塩等の対応するその塩、およびエタンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩およびベンゼンスルホン酸塩等のアルキルおよびモノアリアルスルホン酸塩、および他の有機酸、および酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩およびアスコルビン酸塩等の対応するその塩で処理することによって酸添加塩を形成することができる。よって、式Ⅰの化合物の医薬として許容可能な塩としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アルギネート、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩（ベシレート）、重硫酸塩、重亜硫酸塩、臭化物、酪酸塩、カンホレート、カンファースルホン酸塩、カプリル酸塩、塩化物、クロロ安息香酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、二水素リン酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、ガラクテレート（ムチン酸より）、ガラクトロン酸塩、グルコヘプタン酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミコハク酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、イソ酪酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタリン酸塩、メタンスルホン酸塩、メチル安息香酸塩、一水素リン酸塩、2 - ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、オレイン酸塩、パルメート、ペクチネート、過硫酸塩、フェニル酢酸塩、3 - フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ホスホン酸塩、フタル酸塩が挙げられるが、これは、限定を意味するものではない。

#### 【0215】

また、本発明による化合物の塩基塩としては、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第三鉄、第二鉄、リチウム、マグネシウム、第三マンガン、第二マンガン、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛塩が挙げられるが、これは、限定を意味することを意図するものではない。上記塩のうち、アンモニウム；ナトリウムおよびカリウムのアルカリ金属塩、およびカルシウムおよびマグネシウムのアルカリ土類金属塩が好ましい。医薬として許容可能な有機無毒塩基から誘導される式Ⅰの化合物の塩としては、一級、二級および三級アミン、天然の置換アミンをも含む置換アミン、環式アミン、および塩基性イオン交換樹脂、例えばアルギニン、ペタイン、カフェイン、クロロプロカイン、コリン、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン（ベンザチン）、ジシクロヘキシルアミン、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、2 - ジエチルアミノエタノール、2 - ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N - エチルモルホリン、N - エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リドカイン、リシン、メグルミン、N - メチル - D - グルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、セオプロミン、トリエタノールアミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミンおよびトリス - （ヒドロキシメチル）メチルアミン（トロメタミン）が挙げられるが、これは、限定を意味することを意図するものではない。

10

20

30

40

50

## 【0216】

塩基窒素含有基を含む本発明の化合物は、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>)アルキルハロゲン化物、例えば塩化、臭化およびヨウ化メチル、エチル、イソプロピルおよびtert-ブチル；ジ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>)アルキル硫酸塩、例えば硫酸ジメチル、ジエチルおよびジアミル；(C<sub>10</sub> ~ C<sub>18</sub>)アルキルハロゲン化物、例えば塩化、臭化およびヨウ化デシル、ドデシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリール；およびアリール(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>)アルキルハロゲン化物、例えば塩化ベンジルおよび臭化フェネチル等の薬剤を使用して四級化することができる。当該塩を使用して、本発明による水および油可溶性化合物を調製されうる。

## 【0217】

好ましい上記医薬塩としては、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、ベシレート、クエン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、ヘミコハク酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、イセチオン酸塩、マンデル酸塩、メグルミン、硝酸塩、オレイン酸塩、ホスホン酸塩、ピバル酸塩、リン酸ナトリウム、ステアリン酸塩、硫酸塩、スルホサリチル酸塩、酒石酸塩、チオリンゴ酸塩、トシレートおよびトロメタミンが挙げられるが、これは、限定を意味することを意図するものではない。

10

## 【0218】

式Iの塩基化合物の酸添加塩は、従来の方法で遊離塩基形態を十分量の所望の酸に接触させ、塩を形成させることによって、調製される。従来の方法で塩形態を塩基に接触させ、遊離塩基を単離することによって、遊離塩基を再生することができる。遊離塩基形態は、極性溶媒に対する溶解性等の一定の物理特性に関しては、その対応する塩形態とある点において異なる。しかし、本発明の目的について、その塩は、他の点ではそのそれぞれの遊離塩基形態に対応する。

20

## 【0219】

既に述べたように、式Iの化合物の医薬として許容可能な塩基添加塩は、アルカリ金属およびアルカリ土類金属または有機アミン等の金属またはアミンで形成される。好ましい金属は、ナトリウム、カリウム、マグネシウムおよびカルシウムである。好ましい有機アミンは、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、N - メチル - D - グルカミンおよびプロカインである。

## 【0220】

本発明による酸化合物の塩基添加塩は、従来の方法で遊離酸形態を十分量の所望の塩基に接触させ、塩を形成させることによって調製される。従来の方法で塩形態を酸に接触させ、遊離酸を単離することによって、遊離酸を再生することができる。遊離酸形態は、極性溶媒に対する溶解性等の一定の物理特性に関しては、その対応する塩形態とある点において異なる。しかし、本発明の目的について、その塩は、他の点ではそのそれぞれの遊離酸形態に対応する。

30

## 【0221】

本発明による化合物が、この種の医薬として許容可能な塩を形成することが可能である2個以上の基を含む場合は、本発明は、多重塩をも包括する。典型的な多重塩形態としては、例えば、重酒石酸塩、二酢酸塩、二フマル酸塩、ジメグルミン、二リン酸塩、二ナトリウムおよび三塩酸塩が挙げられるが、これは、限定を意味することを意図するものではない。

40

## 【0222】

上述のことにに関して、本関連における「医薬として許容可能な塩」という用語は、式Iの化合物をその塩の1つの形態で含む、特にこの塩が形成されると、活性成分の遊離形態、または以前使用された活性成分の任意の他の塩形態と比較して、活性成分に薬物動態特性の向上を付与する活性成分を意味するものと捉えられることがわかる。活性成分の医薬として許容可能な塩形態は、この活性成分に対して、それが以前有しておらず、体内におけるその治療効果に関して、この活性成分の薬物動態に正の影響をさらに与えることができる所望の薬物動態特性を初めて提供することでもできる。

## 【0223】

50



本発明は、また、式 I の少なくとも 1 つの化合物、および / またはあらゆる割合のその混合物を含む医薬として使用可能なその誘導体、溶媒和物および立体異性体、および場合によって賦形剤および / または補助剤を含む医薬品に関する。

【 0 2 2 4 】

投与単位当たり所定量の活性成分を含む投与単位の形態で製剤を投与することができる。当該単位は、治療条件、投与法、ならびに患者の年齢、体重および状態に応じて、例えば、本発明による化合物の 0 . 5 m g から 1 g、好ましくは 1 m g から 7 0 0 m g、特に好ましくは 5 m g から 1 0 0 m g を含むことができ、あるいは製剤を、投与単位当たり所定量の活性成分を含む投与単位の形態で投与することができる。好ましい投与単位製剤は、以上に示された日投与量または部分投与量、または活性成分のその対応する分量を含む投与単位製剤である。また、この種の製剤は、製薬分野で広く知られている方法を用いて調製されうる。

10

【 0 2 2 5 】

製剤は、任意の所望の好適な方法、例えば経口（頬または舌下を含む）、直腸、経鼻、局部（頬、舌下または経皮を含む）、腔口または非経口（皮下、筋肉内、静脈内または皮内を含む）方法による投与に合わせて構成されうる。製薬分野で知られているあらゆる方法を用いて、例えば、活性成分を賦形剤または補助剤と組み合わせることによって、当該製剤を調製することができる。

【 0 2 2 6 】

経口投与に合わせて構成された製剤を例えばカプセルまたは錠剤；粉末または顆粒；水性液または非水性液の溶液または懸濁液；可食性泡または泡食品；または水中油液体エマルジョンまたは油中水液体エマルジョン等の個別の単位として投与することができる。

20

【 0 2 2 7 】

したがって、例えば、錠剤またはカプセルの形態の経口投与の場合は、活性成分を例えばエタノール、グリセロールおよび水等の経口性、無毒かつ医薬として許容可能な不活性賦形剤と組み合わせることができる。粉末は、化合物を好適な微細サイズに粉碎し、それを同様の方法で粉碎された例えば可食性炭水化物、例えばデンプンまたはマンニトール等の医薬賦形剤と混合することによって調製される。香料、防腐剤、分散剤および染料が同様に存在していてもよい。

【 0 2 2 8 】

カプセルは、上記のように粉末混合物を調製し、それに成形ゼラチン殻を充填することによって製造される。例えば高分散珪酸、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムまたは固形のポリエチレングリコール等の滑剤および潤滑剤を、充填処理前に粉末混合物に添加することができる。カプセルが取られた後の医薬品の有効性を向上させるために、例えば寒天、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウム等の崩壊剤または可溶化剤を同様に添加することができる。

30

【 0 2 2 9 】

また、要望または必要に応じて、好適な結着剤、潤滑剤および崩壊剤ならびに染料を同様に混合物に混入することができる。好適な結着剤としては、デンプン、ゼラチン、例えばグルコールまたはベータラクトース等の天然糖、トウモロコシから製造される甘味料、例えばアカシア、トラガカントまたはアルギン酸ナトリウム等の天然および合成ゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコールおよびワックス等が挙げられる。これらの投与形態に使用される潤滑剤としては、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウムおよび塩酸ナトリウム等が挙げられる。崩壊剤としては、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイトおよびキサンタンゴム等が挙げられるが、それらに限定されない。錠剤は、例えば、粉末混合物を調製し、混合物を顆粒化または乾燥プレスし、潤滑剤および崩壊剤を添加し、混合物全体をプレスして、錠剤を与えることによって処方される。粉末混合物は、上述のように、好適な方法で粉碎された化合物を希釈剤または塩基、および場合によって、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチンまたはポリビニルピロリド

40

50

ン等の結着剤、例えばパラフィン等の溶解抑制剤、例えば四級塩等の吸収促進剤、および/または例えばベントナイト、カオリンまたはリン酸二カルシウム等の吸収剤と混合することによって調製される。粉末混合物は、それを例えばシロップ、デンプン糊、アカディア粘液、またはセルロースもしくはポリマー材料の溶液で湿潤させ、篩を通じてそれをプレスすることによって顆粒化されうる。顆粒化の代替として、粉末混合物を成形機にかけ、顆粒を形成するように崩壊される非均一の形状の塊を与えることができる。錠剤鑄型への粘着を防止するために、ステアリン酸、ステアリン酸塩、タルクまたは鉱油を添加することによって顆粒を滑らかにすることができる。次いで、潤滑混合物をプレスして、錠剤を与えることができる。本発明による化合物を易流動性の不活性賦形剤と組み合わせ、次いでそのままプレスすることで、顆粒化または乾燥プレス工程を実施せずに錠剤を与えることができる。セラック密閉層、糖またはポリマー材料の層、およびワックスの光沢層からなる透明または不透明保護層が存在していてもよい。異なる投与単位を区別することができるように、染料をこれらの被膜に添加することができる。

10

#### 【0230】

例えば溶液、シロップおよびエリキシル等の経口液を、所与量が化合物の指定量を含むように、投与単位の形態で調製することができる。シロップは、化合物を好適な香料とともに水溶液に溶解することによって調製されうるのに対して、エリキシルは、無毒のアルコール媒体を使用して調製される。懸濁液は、化合物を無毒媒体に分散させることによって処方されうる。例えばエトキシ化イソステアリアルアルコールおよびポリオキシエチレンソルビトールエーテル等の可溶化剤および乳化剤、防腐剤、および例えばペパーミント油または天然甘味料もしくはサッカリンまたは他の人工甘味料等の香料添加剤等を同様に添加することができる。

20

#### 【0231】

経口投与のための投与単位製剤を要望に応じてマイクロカプセルでカプセル化することができる。例えば、微粒子材料をポリマーおよびワックス等に塗布または埋め込むこと等によって放出を延長または遅延させるようにして、製剤を調製することもできる。

#### 【0232】

式Iの化合物、およびその塩、溶媒和物および生理的に機能する誘導体を、例えば、小単層ベシクル、大単層ベシクルおよび多層ベシクル等のリポソーム配達系の形態で投与することもできる。リポソームを、例えば、コレステロール、ステアリアルアミンまたはホスファチジルコリン等の様々なリン脂質から形成することができる。

30

#### 【0233】

化合物分子が結合する個々の担体としてモノクロナル抗体を使用して、式Iの化合物、およびその塩、溶媒和物および生理的に機能する誘導体を配達することができる。

#### 【0234】

目標の医薬担体として、化合物を可溶性ポリマーに結合させることができる。当該ポリマーは、ポリビニルピロリドン、ピラン共重合体、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミドフェノール、またはパルミトイル基で置換されたポリエチレンオキシドポリシリンを包括することができる。該化合物は、また、医薬品の制御放出を達成するのに好適である生分解性ポリマー類、例えばポリ乳酸、ポリ-ε-ブチロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロキシピラン、ポリシアノアクリレート、およびヒドロゲルの架橋または両親媒性ブロック共重合体に結合されうる。

40

#### 【0235】

経皮投与に合わせて構成された製剤を、受容者の表皮に広範に密着させるための独立した硬膏として投与することができる。したがって、例えば、Pharmaceutical Research, 3(6)、318(1986)に一般的用語で記載されているように、活性成分をイオン泳動により硬膏から配達することができる。

#### 【0236】

局部投与に合わせて構成された医薬化合物を軟膏、クリーム、懸濁液、ローション、粉

50

末、溶液、糊、ゲル、噴霧剤、煙霧剤または油として処方することができる。

【 0 2 3 7 】

眼、または他の外部組織、例えば口および皮膚の治療では、製剤は、好ましくは、局部軟膏またはクリームとして塗布される。軟膏を与えるための処方の場合には、活性成分をパラフィンまたは水混和性クリームベースとともに採用することができる。あるいは、水中油クリームベースまたは油中水ベースとともにクリームを与えるように活性成分を処方することができる。

【 0 2 3 8 】

眼に対する局部適用に合わせて構成された製剤としては、活性成分が好適な担体、特に水性溶媒に溶解または懸濁されている眼滴が挙げられる。

10

【 0 2 3 9 】

口における局部適用に合わせて構成された製剤は、トローチ剤、香錠および洗口剤を包括する。

【 0 2 4 0 】

直腸投与に合わせて構成された製剤を坐薬または浣腸の形態で投与することができる。

【 0 2 4 1 】

担体物質が固体である経鼻投与に合わせて構成された製剤は、鼻呼吸するように、すなわち鼻の近くに保持された粉末を含む容器から鼻路を介して迅速に吸入することによって投与される、例えば 20 ~ 500 ミクロンの範囲の粒径を有する粗粉末を含む。液体を担体物質とする経鼻噴霧剤または鼻滴としての投与に好適な製剤は、水または油の活性成分

20

【 0 2 4 2 】

吸入による投与に合わせて構成された製剤は、煙霧剤、噴霧剤または吹入剤の様々な種類の加圧ディスペンサによって生成することができる微粒子ダストまたはミストを包括する。

【 0 2 4 3 】

腔口投与に合わせて構成された製剤を腔坐薬、綿球、クリーム、ゲル、糊、泡または噴霧製剤として投与することができる。

【 0 2 4 4 】

非経口投与に合わせて構成された製剤としては、酸化防止剤、緩衝剤、静菌剤、および製剤を治療される受容者の血液と等圧にする溶質を含む水性および非水性無菌注射液；および懸濁媒体および増粘剤を含むことができる水性および非水性無菌懸濁液が挙げられる。製剤を単回投与または多回投与容器、例えば密閉アンプルおよびバイアルで投与し、無菌担体液、例えば注射用水を使用直前に添加すればよいように、凍結乾燥状態で保存することができる。

30

【 0 2 4 5 】

処方箋に従って調製された注射液および懸濁液を無菌粉末、顆粒および錠剤から調製することができる。

【 0 2 4 6 】

製剤は、以上に具体的に述べた成分に加えて、特定の種類の処方に対して当該技術分野で一般的な他の薬剤を含むこともできることは言うまでもない。したがって、例えば、経口投与に好適である製剤は、香料を含むことができる。

40

【 0 2 4 7 】

式 I の化合物の治療有効量は、例えば、動物の年齢および体重、治療を必要とする正確な状態およびその重度、製剤の性質および投与方法を含むいくつかの要因に依存し、究極的には、治療する医師または獣医師によって判断される。しかし、腫瘍成長、例えば結腸または乳癌の治療のための本発明による化合物の有効量は、一般には、受容者（哺乳類）の体重 1 kg 当たり 0 . 1 から 100 mg / 日、特に典型的には、体重 1 kg 当たり 1 から 10 mg / 日である。したがって、体重が 70 kg の成体哺乳類に対する 1 日当たりの実際量は、通常 70 から 700 mg であり、この量を 1 日当たりの単回投与量として投与

50

することができ、あるいは合計の日投与量が同じになるように、通常 1 日当たりの一連の（例えば、2 回、3 回、4 回、5 回または 6 回の）部分投与量として投与することができる。塩または溶媒和物、またはその生理的機能を有する誘導体の有効量を本質的に本発明による化合物の有効量の分率として求めることができる。同様の投与量も上記他の状態の治療に好適であると想定することができる。

【0248】

本発明は、また、式 I の少なくとも 1 つの化合物、および / またはあらゆる割合のその混合物を含む医薬として使用可能なその誘導体、溶媒和物および立体異性体、ならびに少なくとも 1 つのさらなる医薬品活性成分を含む医薬品に関する。

【0249】

本発明は、また、

（a）治療有効量の式 I の化合物、および / またはあらゆる割合のその混合物を含む医薬として使用可能なその誘導体、溶媒和物および立体異性体と、

（b）治療有効量のさらなる医薬品活性成分との個別梱包体からなるセット（キット）に関する。

【0250】

該セットは、箱、個々のボトル、袋またはアンプル等の好適な容器を含む。該セットは、例えば、それぞれ治療有効量の式 I の化合物、および / またはあらゆる割合のその混合物を含む医薬として使用可能なその誘導体、溶媒和物および立体異性体、ならびに治療有効量の溶解または凍結乾燥形態のさらなる医薬品活性成分を含む個別のアンプルを含むことができる。

【0251】

表 1 の医薬品は、必ずしもそうではないが、好ましくは、式 I の化合物と組み合わせられる。式 I の化合物と表 1 の医薬品との組合せを式 V の化合物と組み合わせることもできる。

【0252】

10

20

【表 1 - 1】

| 表1     |  |  |
|--------|--|--|
| アルキル化剤 | シクロホスファミド<br>ブスルファン<br>イホスファミド<br>メルファラン<br>ヘキサメチルメラミン<br>チオテパ<br>クロロアンブシル<br>ダカルバジン<br>カルムスチン   | ロムスチン<br>プロカルバジン<br>アルトレタミン<br>リン酸エストラムスチン<br>メクロロエタミン<br>ストレプトゾシン<br>テモゾロミド<br>セムスチン  |
| 白金剤    | シスプラチン   | カルボプラチン  |
|        | オキサリプラチン<br>スピロプラチン<br>カルボキシフタラト白金<br>テトラプラチン<br>オルミプラチン<br>イプロプラチン  | ZD-0473(AnorMED)<br>ロバプラチン(Aetema)<br>サトラプラチン<br>(Johnson Matthey)<br>BBR-3464<br>(Hoffmann-La Roche)<br>SM-11355(Sumitomo)<br>AP-5280(Access)   |
| 抗代謝剤   | アザシチジン<br>ゲムシタビン<br>カペシタビン<br>5-フルオロフラシル<br>フロクスリジン<br>2-クロロデオキシアデノシ<br>ン<br>6-メルカプトプリン<br>6-チオグアニン<br>シタラビン<br>2-フルオロデオキシシチジ<br>ン<br>メトトレキセート<br>イダトレキセート | トムデックス<br>トリメトレキセート<br>デオキシコホルミシン<br>フルダラビン<br>ペントスタチン<br>ラルチトレキセド<br>ヒドロキシ尿素<br>デシタビン(SuperGen)<br>クロファラビン(Bioenvision)<br>イロフルベン(MGI Pharrna)<br>DMDC(Hoffmann-LaRoche)<br>エチニルシチジン(Taiho) |

10

20

30

【表 1 - 2】

|                 |   |  |
|-----------------|---|--|
| トポイソメラー<br>ゼ阻害剤 | アムサクリン<br>エブルビシン<br>エトポシド<br>テニポシドまたはミトキサ<br>ントロン<br>イリノテカン(CPT-11)<br>7-エチル-10-ヒドロキシカ<br>ンプトテシン<br>トポテカン<br>デクスラゾキサネット<br>(TopoTarget)<br>ピキサントロン<br>(Novuspharrna)<br>レベカミシン類似体<br>(Exelixis)<br>BBR-3576(Novuspharrna) | ルビテカン(SuperGen)<br>エキサテカンメシレート<br>(Daiichi)<br>キナメド(ChemGenex)<br>ギマテカン(Sigma-Tau)<br>ジフロモテカン<br>(Beaufourlpsen)<br>TAS-103(Taiho)<br>エルサミトルシン(Spectrum)<br>J-107088(Merck&Co)<br>BNP-1350(BioNumerik)<br>CKD-602(Chong KunDang)<br>KW-2170(Kyowa Hakko) |
| 抗腫瘍抗生物質         | ダクチノマイシン<br>(Actinomycin D)<br>ドキソルビシン<br>(Adriamycin)<br>デオキシルビシン<br>バルルビシン<br>ダウノルビシン<br>(Daunomycin)<br>エピルビシン   | アモナフィド<br>アゾナフィド<br>アントラピラゾール<br>オキサントラゾール<br>ロソキサントロン<br>硫酸ブレオマイシン<br>(Blenoxan)<br>ブレオマイシン酸  |
|                 | テラルビシン<br>イダルビシン<br>ルビダゾン<br>プリカマイシン<br>ポリフィロマイシン<br>シアノモルホリノドキソル<br>ビシン<br>ミトキサントロン<br>(Novantron)   | ブレオマイシンA<br>ブレオマイシンB<br>ミトマイシンC<br>MEN-10755<br>(Menarini)<br>GPX-100<br>(Gem Pharmaceuticals)   |

10

20

30

【表 1 - 3】

|               |   |  |    |
|---------------|---|--|----|
| 有糸分裂阻害剤       | パクリタキセル<br>ドセタキセル<br>コルチシン<br>ビンブラスチン<br>ビンクリスチン<br>ビノレルビン<br>ビンデシン<br>ドラスタチン10(NCI)<br>リゾキシシン(Fujisawa)<br>ミボブリン<br>(Warner-Lambert)<br>セマドチン(BASF)<br>RPR109881A(Aventis)<br>TXD258(Aventis)<br>エポチロンB(Novartis)<br>T900607(Tularik)<br>T138067(Tularik)<br>クリプトフィシン52<br>(Eli Lilly)<br>ビンフルニン(Fabre)<br>アウリスタチンPE<br>(Teikoku Hormone)<br>BMS247550(BMS)<br>BMS184476(BMS)<br>BMS188797(BMS)<br>タキソプレキシシン<br>(Protarga) | SB408075(GlaxoSmithKline)<br>E7010(Abbott)<br>PG-TXL(Cell Therapeutics)<br>IDN5109(Bayer)<br>A105972(Abbott)<br>A204197(Abbott)<br>LU223651(BASF)<br>D24851(ASTA Medica)<br>ER-86526(Eisai)<br>コンプレタスタチンA4(BMS<br>)<br>イソホモハリコンドリン-B<br>(PharmaMar)<br>ZD6126(AstraZeneca)<br>PEG-パクリタキセル(Enzon)<br>AZ10992(Asahi)<br>IDN-5109(Indena)<br>AVL B<br>(Prescient NeuroPharma)<br>アザエポチロンB(BMS)<br>BNP-7787(BioNumerik)<br>CA-4-プロドラッグ<br>(OXiGENE)<br>ドラスタチン-10(NrH)<br>CA-4(OXiGENE) | 10 |
|               |   |  |    |
| アロマターゼ阻害剤     | アミノグルテチミド<br>レトロゾール<br>アナストラゾール<br>ホルメスタン   | エキセメスタン<br>アタメスタン(BioMedicines)<br>YM-511(Yamanouchi)  | 20 |
| チミズル酸シンターゼ阻害剤 | ペメトレキセド(Eli Lilly)<br>ZD-9331(BTG)  | ノラトレキセド(Eximias)<br>CoFactor(商標)(BioKeys)  | 30 |
|               |   |  |    |
| DNAアンタゴニスト    | トラベクテジン<br>(PharmaMar)<br>グルホスファミド<br>(Baxter International)<br>アルブミン+32p(Isotope<br>Solutions)<br>チメクタシン(NewBiotics)<br>エドトレオチド(Novartis)  | マホスファミド<br>(Baxter International)<br>アパジクオン<br>(Spectrum Pharmaceuticals)<br>O6-ベンジルグアニン<br>(Paligent)   | 40 |

【 0 2 5 5 】

【表 1 - 4】

|                                   |   |   |    |
|-----------------------------------|---|---|----|
| ファルネシル転移酵素阻害剤                     | アルグラビン(NuOncology Labs)<br>イオナファルニブ(Schering-Plough)<br>BAY-43-9006(Bayer)                    | チピファルニブ(Johnson & Johnson)<br>ペリリルアルコール(DOR BioPharma)                                      |    |
| ポンプ阻害剤                            | CBT-1(CBA Pharma)<br>タリキダル(Xenova)<br>MS-209(Schering AG)                                     | ゾスキダル<br>塩化三水素塩(Eli Lilly)<br>ニクエン酸ビリコダル(Vertex)  | 10 |
| ヒストンアセチル転移酵素阻害剤                   | タセジナリン(Pfizer)<br>SAHA(Aton Pharma)<br>MS-275(Schering AG)                                    | 酪酸ピバロイロキシメチル(Titan)<br>デプシペプチド(Fujisawa)  |    |
| メタロプロテインナーゼ阻害剤<br>リボヌクレオシド還元酵素阻害剤 | ネオバスタット(Aeterna Laboratories)<br>マリマスタット(British Biotech)<br>ガリウムマルトレート(Titan)<br>トリアピン(Vion) | CMT-3(CollaGenex)<br>BMS-275291(Celltech)<br>テザシタビン(Aventis)<br>ジドックス(Molecules for Health) | 20 |
| TNF-アルファアゴニスト/アンタゴニスト             | ビルリジン(Lorus Therapeutics)<br>CDC-394(Celgene)   | レビミド(Celgene)   | 30 |
| エンドセリン-A受容体アンタゴニスト                | アトラセンタン(Abbot)<br>ZD-4054(AstraZeneca)  | YM-598(Yamanouchi)  |    |
| レチノイン酸受容体アゴニスト                    | フェンレチニド(Johnson & Johnson)<br>LGD-1550(リガンド)  | アルトレチノイン(リガンド)  | 40 |

【 0 2 5 6 】



【表 1 - 5】

|               |   |   |    |
|---------------|---|---|----|
| 免疫モジュレーター     | インターフェロン<br>オンコファージ<br>(Antigenics)<br>GMK(Progenics)<br>腺癌ワクチン(Biomira)<br>CTP-37(AVI BioPharma)<br>JRX-2(免疫-Rx)<br>PEP-005(Peplin Biotech)<br>シンクロバックスワクチン(CTL Immuno)<br>メラノマワクチン(CTL Immuno)<br>p21-RASワクチン(GemVax) | デクソソームセラピー<br>(Anosys)<br>ペントリックス(Australian Cancer Technology)<br>JSF-154(Tragen)<br>癌ワクチン(Intercell)<br>ノレリン(Biostar)<br>BLP-25(Biomira)<br>MGTV(Progenics)<br>$\beta$ -アレチン(Dovetail)<br>CLL-セラ(Vasogen) | 10 |
| ホルモンおよび抗ホルモン剤 | オエストロゲン<br>共役オエストロゲン<br>エチニロエストラジオール<br>クロトリアニセン<br>イデネストロール<br>カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン<br>メドロキシプロゲステロン<br>テストステロン<br>プロピオン酸テストステロン<br>フルオキシメステロン<br>メチルテストステロン<br>ジエチルスチルベストロール<br>メゲストロール<br>タモキシフェン<br>トレモフィン<br>デキサメタゾン   | プレドニソン<br>メチルプレドニソロン<br>プレドニソロン<br>アミノグルテチミド<br>ロイプロリド<br>ゴセレリン<br>ロイボレリン<br>ビカルタミド<br>フルタミド<br>オクトレオチド<br>ニルタミド<br>ミトタン<br>P-04(Novogen)<br>2-メトキシオエストラジオール(EntreMed)<br>アルゾキシフェン(Eli Lilly)               | 20 |
| 光力学剤          | タラポルフィン(Light Sciences)<br>セラルックス<br>(Theratechnologies)<br>モテキサフィン-ガドリニウム(Pharmacyclics)   | Pd-バクテリオフェオホルビド(Yeda)<br>ルテチウム-テキサフィリン(Pharmacyclics)<br>ハイパーリシン  | 40 |

【表 1 - 6】

|             |                          |                    |
|-------------|--------------------------|--------------------|
| チロシンキナーゼ阻害剤 | イマチニブ(Novartis)          | カハライドF(PharmaMar)  |
|             | レフルノミド                   | CEP-701(Cephalon)  |
|             | (Sugen/Pharmacia)        | CEP-751(Cephalon)  |
|             | ZDI839(AstraZeneca)      | MLN518(Millennium) |
|             | エルロチニブ(Oncogene Science) | PKC412(Novartis)   |
|             | カネルチニブ(Pfizer)           | フェノキシジオールO         |
|             | スクアラミン(Genaera)          | トラスツズマブ(Genentech) |
|             | SU5416(Pharmacia)        | C225(ImClone)      |
|             | SU6668(Pharmacia)        | rhu-Mab(Genentech) |
|             | ZD4190(AstraZeneca)      | MDX-H210(Medarex)  |
|             | ZD6474(AstraZeneca)      | 2C4(Genentech)     |
|             | バタラニブ(Novartis)          | MDX-447(Medarex)   |
|             | PKI166(Novartis)         | ABX-EGF(Abgenix)   |
|             | GW2016(GlaxoSmithKline)  | IMC-1C11(ImClone)  |
|             | EKB-509(Wyeth)           |                    |
|             | EKB-569(Wyeth)           |                    |

10

20

【 0 2 5 8 】

【表 1 - 7】

|       |   |   |   |
|-------|---|---|---|
| 様々な薬剤 | <p>SR-27894(CCK-A阻害剤、Sanofi-Synthelabo)<br/> トクラデシン(環式AMPアゴニスト、Ribapharm)<br/> アルボシジブ(CDK阻害剤、Aventis)<br/> CV-247(COX-2阻害剤、Ivy Medical)<br/> P54(COX-2阻害剤、Phytopharm)<br/> CapCell(商標)(CYP450刺激剤、Bavarian Nordic)<br/> GCS-IOO(gal3アンタゴニスト、GlycoGenesys)<br/> G17DT免疫源(ガストリン阻害剤、Aphton)<br/> エファプロキシラル(酸素供給剤、Allos Therapeutics)<br/> PI-88(ヘパラーゼ阻害剤、Progen)<br/> テスミリフェン(ヒスタミンアンタゴニスト、YM BioSciences)<br/> ヒスタミン(ヒスタミンH2受容体アゴニスト、Maxim)<br/> チアゾフリン(IMPDH阻害剤、Ribapharm)<br/> シレンギチド(インテグリンアンタゴニスト、Merck KGaA)<br/> SR-31747(IL-1アンタゴニスト、Sanofi-Synthelabo)<br/> CCI-779(mTORキナーゼ阻害剤、Wyeth)<br/> エキシスリンド(PDE-V阻害剤、Cell Pathways)<br/> CP-461(PDE-V阻害剤、Cell Pathways)<br/> AG-2037(GART阻害剤、Pfizer)<br/> WX-UK1(プラスミノゲン活性体阻害剤、Willex)<br/> PBI-1402(PMN刺激剤、ProMetic LifeSciences)</p> | <p>BCX-1777(PNP阻害剤、BioCryst)<br/> ランピルナーゼ(リボヌクレアーゼ刺激剤、Alfacell)<br/> ガラルビシン(RNA合成阻害剤、Dong-A)<br/> チラパザミン(還元剤、SRI International)<br/> N-アセチルシステイン(還元剤、Zambon)<br/> R-フルルビプロフェン(NF-カップB阻害剤、Encore)<br/> 3CPA(NF-カップB阻害剤、Active Biotech)<br/> セオカルシトール(ビタミンD受容体アゴニスト、Leo)<br/> 131-I-TM-601(DNAアンタゴニスト、TransMolecular)<br/> エフロニチン(ODC阻害剤、ILEX Oncology)<br/> ミノドロロン酸(溶骨細胞阻害剤、Yamanouchi)<br/> インジスラン(p53刺激剤、Eisai)<br/> アブリジン(PPT阻害剤、PharmaMar)<br/> リツキシマブ(CD20抗体、Genentech)<br/> ゲムツズマブ(CD33抗体、Wyeth Ayerst)<br/> PG2(造血促進剤、Pharmagenesis)<br/> イムノール(商標)(トリクロサン洗口剤、Endo)<br/> トリアセチルウリジン(ウリジンプロドラッグ、Wellstat)<br/> SN-4071(肉腫剤、Signature BioScience)<br/> TransMID-107(商標)(免疫毒素、KS Biomedix)<br/> PCK-3145(アポプトシス促進剤、Procyon)<br/> ドラニダゾール(アポプトシス促進剤、Pola)</p> | <p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p> |
|-------|---|---|---|

【表 1 - 8】

|  |  |  |
|--|--|--|
|  | ボルテゾミブ(プロテア<br>ソーム阻害剤、Millennium)<br>SRL-172(T細胞刺激剤、SR<br>Pharma)<br>TLK-286(グルタチオン-S転<br>移酵素阻害剤、Telik)<br>PT-100(成長因子アゴニス<br>ト、Point Therapeutics)<br>ミドスタウリン(PKC阻害<br>剤、Novartis)<br>ブリオスタチン-1(PKC刺<br>激剤、GPC Biotech)<br>CDA-II(アポプトシス促進<br>剤、Everlife)<br>SDX-101(アポプトシス促<br>進剤、Salmedix)<br>セフラトニン(アポプトシ<br>ス促進剤、ChemGenex) | CHS-828(細胞毒性薬、Leo)<br>トランス-レチン酸(分化剤、<br>NIH)<br>MX6(アポプトシス促進剤、<br>MAXIA)<br>アポミン(アポプトシス促進<br>剤、ILEX Oncology)<br>ウロシジン(アポプトシス促<br>進剤、Bioniche)<br>Ro-31-7453(アポプトシス促<br>進剤、La Roche)<br>プロスタリシン(アポプトシ<br>ス促進剤、Pharmacia) |
|--|--|--|

10

20

## 【0260】

式 I の化合物は、好ましくは、知られている抗癌剤と組み合わせられる。

## 【0261】

本化合物は、知られている抗癌剤との組合せにも好適である。これらの知られている抗  
 癌剤としては、エストロゲン受容体モジュレーター、アンドロゲン受容体モジュレーター  
 、レチノイド受容体モジュレーター、細胞毒性薬、抗増殖剤、フェニル-タンパク質転写  
 酵素阻害剤、HMG-CoA還元酵素阻害剤、HIVタンパク質分解酵素阻害剤、逆転写  
 酵素阻害剤および他の血管新生阻害剤が挙げられる。本化合物は、放射線治療との同時投  
 与に特に好適である。放射線治療と組み合わせたVEGFの阻害の相乗効果が、専門家  
 によって記載されている(WO00/61186参照)。

30

## 【0262】

「エストロゲン受容体モジュレーター」は、機構にかかわらず、エストロゲンの受容体  
 への結合を妨害または阻害する化合物を意味する。エストロゲン受容体モジュレーターの  
 例としては、タモキシフェン、ラロキシフェン、イドキシフェン、LY353381、L  
 Y117081、トレミフェン、フルベストラント、4-[7-(2,2-ジメチル-1  
 -オキソプロポキシ-4-メチル-2-[4-[2-(1-ピペリジニル)エトキシ]フ  
 ェニル]-2H-1-ベンゾピラン-3-イル]フェニル2,2-ジメチルプロパノエー  
 ト、4,4'-ジヒドロキシベンゾフェノン-2,4-ジニトロフェニルヒドラゾンおよ  
 びSH646が挙げられるが、それらに限定されない。

40

## 【0263】

「アンドロゲン受容体モジュレーター」は、機構にかかわらず、アンドロゲンの受容体  
 への結合を妨害または阻害する化合物を意味する。アンドロゲン受容体モジュレーターの  
 例としては、フィナステリドおよび他の5 $\alpha$ -還元酵素阻害剤、ニルタミド、フルタミド  
 、ピカルタミド、リアロゾールおよび酢酸アビラテロンが挙げられる。

50

## 【0264】

「レチノイド受容体モジュレーター」は、機構にかかわらず、レチノイドの受容体への結合を妨害または阻害する化合物を意味する。当該レチノイド受容体モジュレーターの例としては、ベキサロテン、トレチノイン、13-シス-レチン酸、9-シス-レチン酸、  
-ジフルオロメチルオルニチン、ILX23-7553、トランス-N-(4'-ヒドロキシフェニル)レチナミドおよびN-4-カルボキシフェニル-レチナミドが挙げられる。

## 【0265】

「細胞毒性薬」は、アルキル化剤、腫瘍壊死因子、インターカレタ、マイクロチューブリン阻害剤およびトポイソメラーゼ阻害剤を含む、主として細胞機能に対する直接的な作用を通じて細胞死をもたらす、あるいは細胞分裂を阻害または妨害する化合物を意味する。

## 【0266】

細胞毒性薬の例としては、チラパジミン、セルテネフ、カシエクチン、イホスファミド、タソネルミン、ロニダミン、カルボプラチン、アルトレタミン、ブレドニムスチン、ジブロモデュールシトール(dibromodulcitol)、ラニムスチン、ホテムスチン、ネダブラチン、オキサリプラチン、テモゾロミド、ヘプタブラチン、エストラムスチン、インプロスルファントシレート、トロホスファミド、ニムスチン、塩化ジブロスビジウム、プミテパ、ロバプラチン、サトラプラチン、プロフィロマイシン、シスプラチン、イロフラベン、デキシホスファミド、シス-アミネジクロロ(2-メチルピリジン)白金、ベンジルグアニン、グルホスファミド、GPX100、四塩化(トランス、トランス、トランス)ビス-mu-(ヘキサン-1,6-ジアミン)mu-[ジアミン-白金(II)]ビス[ジアミン(クロロ)白金(II)]、ジアリシジニル-スペルミン、三酸化ヒ素、1-(11-ドデシルアミノ-10-ヒドロキシウンデシル)-3,7-ジメチルキサンチン、ゾルピシン、イダルピシン、ダウノルピシン、ピサントレン、ミトキサントロン、ピラルピシン、ピナフィド、バルルピシン、アンルピシン、アンチネオブラストン、3'-デアミノ-3'-モルホリノ-13-デオキソ-10-ヒドロキシカルミノマイシン、アナマイシン、ガラルピシン、エリナフィド、MEN10755および4-デメトキシ-3-デアミノ-3-アリジニル-4-メチルスルホニルダウノルピシン(WO00/50032参照)が挙げられるが、それらに限定されない。

## 【0267】

マイクロチューブリン阻害剤の例としては、パクリタキセル、硫酸ビンデシン、3',4'-ジデヒドロ-4'-デオキシ-8'-ノルピンカロイコブラスチン、ドセタキソール、リゾキシ、ドラスタチン、イセチオン酸ミボブリン、アウリスタチン、セマドチン、RPR109881、BMS184476、ピンフルニン、クリプトフィシン、2,3,4,5,6-ペンタフルオロ-N-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ベンゼンスルホンアミド、アンヒドロピンブラスチン、N,N-ジメチル-L-バリル-L-バリル-N-メチル-L-バリル-L-プロピル-L-プロリン-t-ブチルアミド、TDX258およびBMS188797が挙げられる。

## 【0268】

トポイソメラーゼ阻害剤のいくつかの例は、トポテカン、ハイカブタミン、イリノテカン、ルピテカン、6-エトキシプロピオニル-3',4'-O-エキソベンジリデンチャートリュウシン、9-メトキシ-N,N-ジメチル-5-ニトロピラゾロ[3,4,5-k1]アクリジン-2-(6H)プロパンアミン、1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H,12H-ベンゾ[デ]ピラノ[3',4':b,7]インドリジノ[1,2b]キノリン-10,13(9H,15H)ジオン、ルルトテカン、7-[2-(N-イソプロピルアミノ)エチル]-(20S)カンプトテシン、BNP1350、BNPI1100、BN80915、BN80942、リン酸エトボシド、テニボシド、ソブゾキサン、2'-ジメチルアミノ-2'-デオキシエトボシド、GL331、N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-9-ヒドロキシ

10

20

30

40

50

- 5, 6 - ジメチル - 6 H - ピリド [ 4, 3 - b ] カルバゾール - 1 - カルボキサミド、アスラクリン、( 5 a, 5 a B, 8 a a, 9 b ) - 9 - [ 2 - [ N - [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] - N - メチルアミノ ] エチル ] - 5 - [ 4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシフェニル ] - 5, 5 a, 6, 8, 8 a, 9 - ヘキサヒドロフロ ( 3', 4' : 6, 7 ) ナフト ( 2, 3 - d ) - 1, 3 - ジオキソール - 6 - オン、2, 3 - ( メチレンジオキシ ) - 5 - メチル - 7 - ヒドロキシ - 8 - メトキシベンゾ [ c ] フェナントリジニウム、6, 9 - ビス [ ( 2 - アミノエチル ) アミノ ] ベンゾ [ g ] イソキノリン - 5, 10 - ジオン、5 - ( 3 - アミノプロピルアミノ ) - 7, 10 - ジヒドロキシ - 2 - ( 2 - ヒドロキシエチルアミノメチル ) - 6 H - ピラゾロ [ 4, 5, 1 - デ ] - アクリジン - 6 - オン、N - [ 1 - [ 2 ( ジエチルアミノ ) エチルアミノ ] - 7 - メトキシ - 9 - オキソ - 9 H - チオキサンテン - 4 - イルメチル ] ホルムアミド、N - ( 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ) アクリジン - 4 - カルボキサミド、6 - [ [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] アミノ ] - 3 - ヒドロキシ - 7 H - インデノ [ 2, 1 - c ] - キノリン - 7 - オンおよびジメスナである。

#### 【 0 2 6 9 】

「抗増殖剤」としては、G 3 1 3 9、ODN 6 9 8、RVASKRAS、GEM 2 3 1 および INX 3 0 0 1 等のアンチセンス RNA および DNA オリゴヌクレオチド、およびエノシタピン、カルモフル、テガフル、ペントスタチン、ドキシフルリジン、トリメトレキセート、フルダラビン、カペシタピン、ガロシタピン、シタラピン、オクホスフェート、ホステアピンナトリウム水和物、ラルチトレキセド、パルチトレキシド、エミテフル、チアゾフリン、デシタピン、ノルアトレキセド、ペメトレキセド、ネルザラビン、2' - デオキシ - 2' - メチリデンシチジン、2' - フルオロメチレン - 2' - デオキシシチジン、N - [ 5 - ( 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル ) スルホニル ] - N' - ( 3, 4 - ジクロロフェニル ) 尿素、N 6 - [ 4 - デオキシ - 4 - [ N 2 - [ 2 ( E ), 4 ( E ) - テトラデカジエノイル ] グリシルアミノ ] - L - グリセロ - B - L - マンノヘプトピラノシル ] アデニン、アブリジン、エクテイナシジン、トロキサシタピン、4 - [ 2 - アミノ - 4 - オキソ - 4, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 3 H - ピリミジノ [ 5, 4 - b ] - 1, 4 - チアジン - 6 - イル - ( S ) - エチル ] 2, 5 - チエノイル - L - グルタミン酸、アミノプテリン、5 - フルオロウラシル、アラノシン、11 - アセチル - 8 - ( カルバモイルオキシメチル ) - 4 - ホルミル - 6 - メトキシ - 14 - オキサ - 1, 11 - ジアザテトラシクロ - ( 7 . 4 . 1 . 0 . 0 ) テトラデカ - 2, 4, 6 - トリエン - 9 - イル酢酸エステル、スワインソニン、ロメトレキソール、デクスラゾキサン、メチオニナーゼ、2' - シアノ - 2' - デオキシ - N 4 - パルミトイル - 1 - B - D - アラビノフラノシルシトシンおよび 3 - アミノピリジン - 2 - カルボキサリデヒドチオセミカルバゾン等の抗代謝剤が挙げられる。「抗増殖剤」としては、また、トラツズマブ等の、「血管新生阻害剤」について列記されたもの以外の成長因子に対するモノクロナル抗体、および組換えウィルス媒介遺伝子転移を介して配達される p 5 3 等の腫瘍抑制遺伝子 ( 例えば米国特許第 6, 0 6 9, 1 3 4 号参照 ) が挙げられる。

#### 【 0 2 7 0 】

腫瘍疾患の治療および予防のための本発明による化合物の使用が特に好ましい。

#### 【 0 2 7 1 】

腫瘍は、好ましくは、扁平上皮、膀胱、胃、腎臓、頭および首、食道、頸、甲状腺、腸、肝臓、脳、前立腺、尿生殖路、リンパ系、胃、喉頭および / または肺の腫瘍の群から選択される。

#### 【 0 2 7 2 】

また、腫瘍は、好ましくは、肺腺癌、小細胞肺癌、膵臓癌、グリア芽腫、結腸癌および乳癌の群から選択される。

#### 【 0 2 7 3 】

また、血液および免疫系の腫瘍の治療、好ましくは、急性単球性白血病、慢性単球性白血病、急性リンパ性白血病および / または慢性リンパ性白血病の群から選択される腫瘍の

10

20

30

40

50

治療のための使用が好ましい。

【 0 2 7 4 】

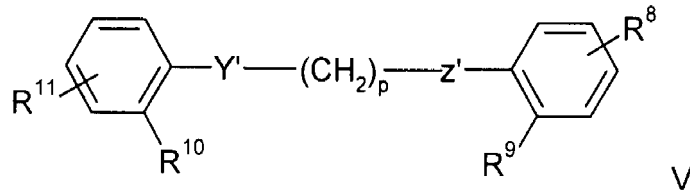
本発明は、

a) 式 I の化合物の 1 種または複数種と、

b) 式 V :

【 0 2 7 5 】

【 化 2 2 】



10

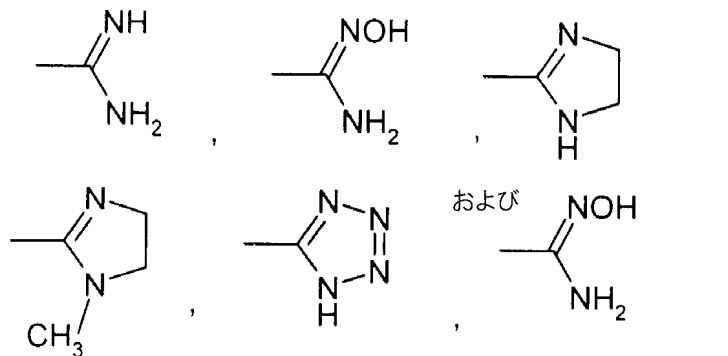
【 0 2 7 6 】

( 式中、 Y' および Z' は、それぞれ互いに独立に、O または N を表し、 $\underline{R^9}$  および  $\underline{R^{10}}$  は、それぞれ互いに独立に、H、OH、ハロゲン、OC1 - 10 - アルキル、OCF<sub>3</sub>、N O<sub>2</sub> または NH<sub>2</sub> を表し、 $\underline{p}$  は、2 以上 6 以下の整数を表し、 $\underline{R^8}$  および  $\underline{R^{11}}$  は、それぞれ互いに独立に、メタ位またはパラ位にあり、

20

【 0 2 7 7 】

【 化 2 3 】



30

【 0 2 7 8 】

の群から選択される )

40

の化合物の 1 種または複数種、またはその酸添加塩、特に塩酸塩とを投与することによって、癌等の新生物を有する患者を治療するための方法であって、

第 1 および第 2 の化合物は、新生物の成長を阻害するのに十分な量で、同時に、または互いに 1 4 日間以内に投与される方法をも包括する。

【 0 2 7 9 】

式 I の化合物を式 V の化合物および他のペンタミジン類似体と組み合わせると、新生物形成の阻害における相乗作用がもたらされる。式 V の化合物を含む組合せは、例えば、WO 0 2 0 5 8 6 8 4 に記載されている。

【 0 2 8 0 】

ペンタミジンまたはその誘導体の作用の機構は、現在のところ明確に説明されていない

50

。ペンタミジンまたはその誘導体は、DNA、RNAおよびタンパク質合成の減少をもたらすため、多面的作用を有すると思われる。ペンタミジンは、PR L 1、2および3ホスファターゼ(P a t h a kら、2002)およびチロシンホスファターゼの有能な阻害剤であり、その過発現にはヒトにおいて新生物性悪性腫瘍を伴うことが最近記載された。一方、ペンタミジンは、DNA副溝に結合し(P u c k o w s k aら、2004)、遺伝子発現および/またはDNA合成の妨害を介してその作用を発揮できる医薬品であることが記載されている。

【0281】

補足的な実験により以下のことが証明されている。

【0282】

- ペンタミジンも式Iの化合物も細胞をG2/M細胞周期に維持する。

【0283】

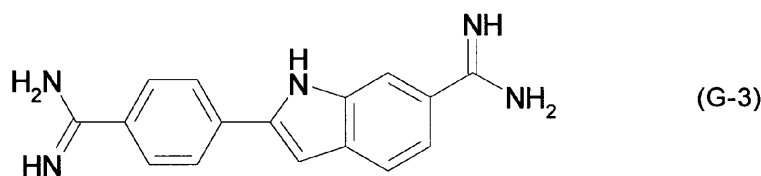
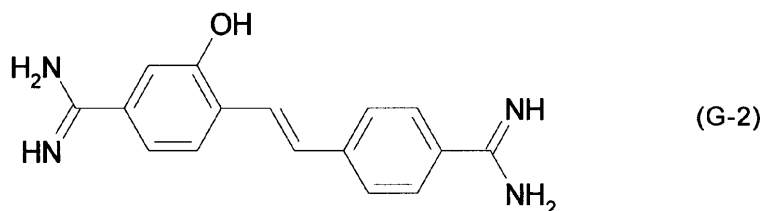
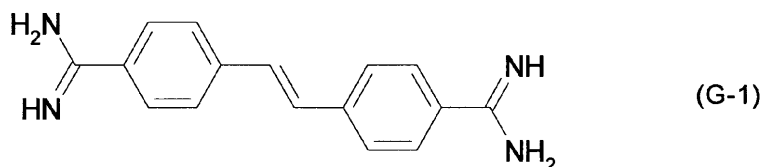
- ペンタミジンと式Iの化合物との組合せは、細胞増殖に対する相乗作用を強める。

【0284】

他の好適なペンタミジン類似体としては、スチルバミジン(G-1)およびヒドロキシスチルバミジン(G-2)およびそのインドール類似体(例えばG-3)：

【0285】

【化24】



【0286】

が挙げられる。

【0287】

各アミジン単位は、互いに独立に、 $R^8$ および $R^{11}$ について上記で定めた単位の1つで置換されうる。ベンズイミダゾールおよびペンタミジンの場合は、スチルバミジン、ヒドロキシスチルバミジンおよびそのインドール誘導体の塩も本発明による方法に好適である。好ましい塩としては、例えば、二塩酸塩およびスルホン酸メタン塩が挙げられる。

【0288】

さらに他の類似体は、それぞれその全体が参照により組み込まれている米国特許第5,428,051号、第5,521,189号、第5,602,172号、第5,643,935号、第5,723,495号、第5,843,980号、第6,172,104号および第6,326,395号の1つ、または公開番号US2002/0019437A1の米国特許出願に示されている式に含まれる類似体である。例示的な類似体としては、1,5-ビス(4'-(N-ヒドロキシアミジノ)フェノキシ)ペンタン、1,3-ビス(4'-(N-ヒドロキシアミジノ)フェノキシ)プロパン、1,3-ビス(2'-メトキシ-4'-(N-ヒドロキシアミジノ)フェノキシ)プロパン、1,4-ビス(4'-

10

20

30

40

50



(N - ヒドロキシアミジノ)フェノキシ)ブタン、1, 5 - ビス(4' - (N - ヒドロキシアミジノ)フェノキシ)ペンタン、1, 4 - ビス(4' - (N - ヒドロキシアミジノ)フェノキシ)ブタン、1, 3 - ビス(4' - (4 - ヒドロキシアミジノ)フェノキシ)プロパン、1, 3 - ビス(2' - メトキシ - 4' - (N - ヒドロキシアミジノ)フェノキシ)プロパン、2, 5 - ビス[4 - アミジノフェニル]フラン、2, 5 - ビス[4 - アミジノフェニル]フラン ビスアミド オキシム、2, 5 - ビス[4 - アミジノフェニル]フラン ビス - O - メチルアミド オキシム、2, 5 - ビス[4 - アミジノフェニル]フラン ビス - O - エチルアミド オキシム、2, 8 - ジアミジノジベンゾチオフェン、2, 8 - ビス(N - イソプロピルアミジノ)カルバゾール、2, 8 - ビス(N - ヒドロキシアミジノ)カルバゾール、2, 8 - ビス(2 - イミダゾリニル)ジベンゾチオフェン、2, 8 - ビス(2 - イミダゾリニル) - 5, 5 - ジオキソジベンゾチオフェン、3, 7 - ジアミジノジベンゾチオフェン、3, 7 - ビス(N - イソプロピルアミジノ)ジベンゾチオフェン、3, 7 - ビス(N - ヒドロキシアミジノ)ジベンゾチオフェン、3, 7 - ジアミノジベンゾチオフェン、3, 7 - ジブロモジベンゾチオフェン、3, 7 - ジシアノジベンゾチオフェン、2, 8 - ジアミジノジベンゾフラン、2, 8 - ジ - (2 - イミダゾリニル) - ジベンゾフラン、2, 8 - ジ - (N - イソプロピルアミジノ)ジベンゾフラン、2, 8 - ジ - (N - ヒドロキシルアミジノ)ジベンゾフラン、3, 7 - ジ - (2 - イミダゾリニル)ジベンゾフラン、3, 7 - ジ - (イソプロピルアミジノ)ジベンゾフラン、3, 7 - ジ - (A - ヒドロキシルアミジノ)ジベンゾフラン、2, 8 - ジシアノジベンゾフラン、4, 4' - ジブロモ - 2, 2' - ジニトロビフェニル、2 - メトキシ - 2' - ニトロ - 4, 4' - ジブロモビフェニル、2 - メトキシ - 2' - アミノ - 4, 4' - ジブロモビフェニル、3, 7 - ジブロモジベンゾフラン、3, 7 - ジシアノジベンゾフラン、2, 5 - ビス(5 - アミジノ - 2 - ベンゾイミダゾリル)ピロール、2, 5 - ビス[5 - (2 - イミダゾリニル) - 2 - ベンゾイミダゾリル]ピロール、2, 6 - ビス[5 - (2 - イミダゾリニル) - 2 - ベンゾイミダゾリル]ピリジン、1 - メチル - 2, 5 - ビス(5 - アミジノ - 2 - ベンゾイミダゾリル)ピロール、1 - メチル - 2, 5 - ビス[5 - (2 - イミダゾリル) - 2 - ベンゾイミダゾリル]ピロール、1 - メチル - 2, 5 - ビス[5 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 - ピリミジニル) - 2 - ベンゾイミダゾリル]ピロール、2, 6 - ビス(5 - アミジノ - 2 - ベンゾイミダゾリル)ピリジン、2, 6 - ビス[5 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 - ピリミジニル) - 2 - ベンゾイミダゾリル]ピリジン、2, 5 - ビス(5 - アミジノ - 2 - ベンゾイミダゾリル)フラン、2, 5 - ビス[5 - (2 - イミダゾリニル) - 2 - ベンゾイミダゾリル]フラン、2, 5 - ビス(5 - N - イソプロピルアミジノ - 2 - ベンゾイミダゾリル)フラン、2, 5 - ビス(4 - グアニルフェニル)フラン、2, 5 - ビス(4 - グアニルフェニル) - 3, 4 - ジメチルフラン、2, 5 - ジ - p - [2 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジニル)フェニル]フラン、2, 5 - ビス[4 - (2 - イミダゾリニル)フェニル] - フラン、2, 5 - [ビス(4 - (2 - テトラヒドロピリミジニル))フェニル] p - (トリルオキシ)フラン、2, 5 - [ビス - {4 - (2 - イミダゾリニル)}フェニル] - 3 - p - (トリルオキシ)フラン、2, 5 - ビス{4 - [5 - (N - 2 - アミノエチルアミド)ベンゾイミダゾール - 2 - イル]フェニル}フラン、2, 5 - ビス[4 - (3a, 4, 5, 6, 7, 7a - ヘキサヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル)フェニル]フラン、2, 5 - ビス[4 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - 1, 3 - ジアゼピン - 2 - イル)フェニル]フラン、2, 5 - ビス(4 - N, N - ジメチルカルボキシヒドラジドフェニル)フラン、2, 5 - ビス{4 - [2 - (N - 2 - ヒドロキシエチル)イミダゾリニル]フェニル}フラン、2, 5 - ビス[4 - (N - イソプロピルアミジノ)フェニル]フラン、2, 5 - ビス{4 - [3 - (ジメチルアミノプロピル)アミジノ]フェニル}フラン、2, 5 - ビス{4 - [N - (3 - アミノプロピル)アミジノ]フェニル}フラン、2, 5 - ビス[2 - (イミダゾリニル)フェニル] - 3, 4 - ビス(メトキシメチル)フラン、2, 5 - ビス - [4 - N - (ジメチルアミノエチル)グアニル]フェニルフラン、2, 5 - ビス{4 - [(N - 2 - ヒドロキシエチル)グアニル]フェニル}フラン、2, 5 - ビス[4 - N -

10

20

30

40

50

(シクロプロピルグアニル)フェニル]フラン、2, 5 - ビス[4 - (N, N - ジエチルアミノプロピル)グアニル]フェニルフラン、2, 5 - ビス{4 - [2 - (N - エチルイミダゾリル)]フェニル}フラン、2, 5 - ビス{4 - [N - (3 - ペンチルグアニル)]}フェニルフラン、2, 5 - ビス[4 - (2 - イミダゾリル)フェニル] - 3 - メトキシフラン、2, 5 - ビス[4 - (N - イソプロピルアミジノ)フェニル] - 3 - メチルフラン、ビス[5 - アミジノ - 2 - ベンゾイミダゾリル]メタン、ビス[5 - (2 - イミダゾリル) - 2 - ベンゾイミダゾリル]メタン、1, 2 - ビス[5 - アミジノ - 2 - ベンゾイミダゾリル]エタン、1, 2 - ビス[5 - (2 - イミダゾリル) - 2 - ベンゾイミダゾリル]エタン、1, 3 - ビス[5 - アミジノ - 2 - ベンゾイミダゾリル]プロパン、1, 3 - ビス[5 - (2 - イミダゾリル) - 2 - ベンゾイミダゾリル]プロパン、1, 4 - ビス[5 - アミジノ - 2 - ベンゾイミダゾリル]プロパン、1, 4 - ビス[5 - (2 - イミダゾリル) - 2 - ベンゾイミダゾリル]ブタン、1, 8 - ビス[5 - アミジノ - 2 - ベンゾイミダゾリル]オクタン、trans - 1, 2 - ビス[5 - アミジノ - 2 - ベンゾイミダゾリル]エテン、1, 4 - ビス[5 - (2 - イミダゾリル) - 2 - ベンゾイミダゾリル] - 1 - ブテン、1, 4 - ビス[5 - (2 - イミダゾリル) - 2 - ベンゾイミダゾリル] - 2 - ブテン、1, 4 - ビス[5 - (2 - イミダゾリル) - 2 - ベンゾイミダゾリル] - 1 - メチルブタン、1, 4 - ビス[5 - (2 - イミダゾリル) - 2 - ベンゾイミダゾリル] - 2 - エチルブタン、1, 4 - ビス[5 - (2 - イミダゾリル) - 2 - ベンゾイミダゾリル] - 1 - メチル - 1 - ブテン、1, 4 - ビス[5 - (2 - イミダゾリル) - 2 - ベンゾイミダゾリル] - 2, 3 - ジエチル - 2 - ブテン、1, 4 - ビス[5 - (2 - イミダゾリル) - 2 - ベンゾイミダゾリル] - 1, 3 - ブタジエン、1, 4 - ビス[5 - (2 - イミダゾリル) - 2 - ベンゾイミダゾリル] - 2 - メチル - 1, 3 - ブタジエン、ビス[5 - (2 - ピリミジル) - 2 - ベンゾイミダゾリル]メタン、1, 2 - ビス[5 - (2 - ピリミジル) - 2 - ベンゾイミダゾリル]エタン、1, 3 - ビス[5 - アミジノ - 2 - ベンゾイミダゾリル]プロパン、1, 3 - ビス[5 - (2 - ピリミジル) - 2 - ベンゾイミダゾリル]プロパン、1, 4 - ビス[5 - (2 - ピリミジル) - 2 - ベンゾイミダゾリル]ブタン、1, 4 - ビス[5 - (2 - ピリミジル) - 2 - ベンゾイミダゾリル] - 1 - ブテン、1, 4 - ビス[5 - (2 - ピリミジル) - 2 - ベンゾイミダゾリル] - 2 - ブテン、1, 4 - ビス[5 - (2 - ピリミジル) - 2 - ベンゾイミダゾリル] - 1 - メチルブタン、1, 4 - ビス[5 - (2 - ピリミジル) - 2 - ベンゾイミダゾリル] - 2 - エチルブタン、1, 4 - ビス[5 - (2 - ピリミジル) - 2 - ベンゾイミダゾリル] - 1 - メチル - 1 - ブテン、1, 4 - ビス[5 - (2 - ピリミジル) - 2 - ベンゾイミダゾリル] - 2, 3 - ジエチル - 2 - ブテン、1, 4 - ビス[5 - (2 - ピリミジル) - 2 - ベンゾイミダゾリル] - 1, 3 - ブタジエンおよび 1, 4 - ビス[5 - (2 - ピリミジル) - 2 - ベンゾイミダゾリル] - 2 - メチル - 1, 3 - ブタジエン、2, 4 - ビス(4 - グアニルフェニル)ピリミジン、2, 4 - ビス(4 - イミダゾリン - 2 - イル)ピリミジン、2, 4 - ビス[(テトラヒドロピリミジニル - 2 - イル)フェニル]ピリミジン、2 - (4 - [N - i - プロピルグアニル]フェニル) - 4 - (2 - メトキシ - 4 - [N - i - プロピルグアニル]フェニル)ピリミジン、4 - (N - シクロペンチルアミジノ) - 1, 2 - フェニレンジアミン、2, 5 - ビス[2 - (5 - アミジノ)ベンゾイミダゾイル]フラン、2, 5 - ビス[2 - {5 - (2 - イミダゾリノ)}ベンゾイミダゾイル]フラン、2, 5 - ビス[2 - (5 - N - イソプロピルアミジノ)ベンゾイミダゾイル]フラン、2, 5 - ビス[2 - (5 - N - シクロペンチル - アミジノ)ベンゾイミダゾイル]フラン、2, 5 - ビス[2 - (5 - アミジノ)ベンゾイミダゾイル]ピロール、2, 5 - ビス[2 - {5 - (2 - イミダゾリノ)}ベンゾイミダゾイル]ピロール、2, 5 - ビス[2 - (5 - N - イソプロピルアミジノ)ベンゾイミダゾイル]ピロール、2, 5 - ビス[2 - (5 - N - シクロペンチルアミジノ) - ベンゾイミダゾイル]ピロール、1 - メチル - 2, 5 - ビス[2 - (5 - アミジノ)ベンゾイミダゾイル]ピロール、2, 5 - ビス[2 - {5 - (2 - イミダゾリノ)}ベンゾイミダゾイル] - 1 - メチルピロール、2, 5 - ビス[2 - (5 - N - シクロペンチルアミジノ)ベンゾイミダゾイル] - 1 - メチルピロール、2,

10

20

30

40

50

5 - ビス [ 2 - ( 5 - N - イソプロピルアミジノ ) ベンゾイミダゾイル ] チオフェン、 2 , 6 - ビス [ 2 - { 5 - ( 2 - イミダゾリノ ) } - ベンゾイミダゾイル ] ピリジン、 2 , 6 - ビス [ 2 - ( 5 - アミジノ ) ベンゾイミダゾイル ] ピリジン、 4 , 4 ' - ビス [ 2 - ( 5 - N - イソプロピルアミジノ ) ベンゾイミダゾイル ] - 1 , 2 - ジフェニルエタン、 4 , 4 ' - ビス [ 2 - ( 5 - N - シクロペンチルアミジノ ) ベンゾイミダゾイル ] - 2 , 5 - ジフェニルフラン、 2 , 5 - ビス [ 2 - ( 5 - アミジノ ) ベンゾイミダゾイル ] ベンゾ [ b ] フラン、 2 , 5 - ビス [ 2 - ( 5 - N - シクロペンチルアミジノ ) - ベンゾイミダゾイル ] ベンゾ [ b ] フラン、 2 , 7 - ビス [ 2 - ( 5 - N - イソプロピルアミジノ ) ベンゾイミダゾイル ] フッ素、 2 , 5 - ビス [ 4 - ( 3 - ( N - モルホリノプロピル ) カルバモイル ) フェニル ] フラン、 2 , 5 - ビス [ 4 - ( 2 - N , N - ジメチルアミノエチルカルバモイル ) フェニル ] フラン、 2 , 5 - ビス [ 4 - ( 3 - N , N - ジメチルアミノプロピルカルバモイル ) フェニル ] フラン、 2 , 5 - ビス [ 4 - ( 3 - N - メチル - 3 - N - フェニルアミノプロピルカルバモイル ) フェニル ] フラン、 2 , 5 - ビス [ 4 - ( 3 - N , N 8 , N 1 1 - トリメチルアミノプロピルカルバモイル ) フェニル ] フラン、 2 , 5 - ビス [ 3 - アミジノフェニル ] フラン、 2 , 5 - ビス [ 3 - ( N - イソプロピルアミジノ ) アミジノフェニル ] フラン、 2 , 5 - ビス [ 3 - [ ( N - ( 2 - ジメチルアミノエチル ) アミジノ ) フェニル ] フラン、 2 , 5 - ビス [ 4 - ( N - 2 , 2 , 2 - トリクロロエトキシカルボニル ) アミジノフェニル ] フラン、 2 , 5 - ビス [ 4 - ( N - チオエチルカルボニル ) アミジノフェニル ] フラン、 2 , 5 - ビス [ 4 - ( N - ベンジルオキシカルボニル ) アミジノフェニル ] フラン、 2 , 5 - ビス [ 4 - ( N - フェノキシカルボニル ) アミ

10

20

ジノフェニル ] フラン、 2 , 5 - ビス [ 4 - ( N - ( 4 - フルオロ ) - フェノキシカルボニル ) アミジノフェニル ] フラン、 2 , 5 - ビス [ 4 - ( N - ( 4 - メトキシ ) フェノキシカルボニル ) アミジノフェニル ] フラン、 2 , 5 - ビス [ 4 - ( 1 - アセトキシエトキシカルボニル ) アミジノフェニル ] フランおよび 2 , 5 - ビス [ 4 - ( N - ( 3 - フルオロ ) フェノキシカルボニル ) アミジノフェニル ] フランが挙げられる。上記化合物の 1 つを調製するための方法は、米国特許第 5 , 4 2 8 , 0 5 1 号、第 5 , 5 2 1 , 1 8 9 号、第 5 , 6 0 2 , 1 7 2 号、第 5 , 6 4 3 , 9 3 5 号、第 5 , 7 2 3 , 4 9 5 号、第 5 , 8 4 3 , 9 8 0 号、第 6 , 1 7 2 , 1 0 4 号および第 6 , 3 2 6 , 3 9 5 号、または公開番号 US 2 0 0 2 / 0 0 1 9 4 3 7 A 1 の米国特許出願に記載されている。

30

#### 【 0 2 8 9 】

ペンタミジン代謝物質は、同様に、本発明による抗増殖組合せに好適である。ペンタミジンは体内で迅速に代謝されて、少なくとも 7 つの一次代謝物質になる。これらの代謝物質のいくつかは、ペンタミジンと共通の 1 つまたは複数の作用を有する。ペンタミジン代謝物質は、ベンゾイミダゾールまたはその類似体と組み合わせられると抗増殖作用を有する。

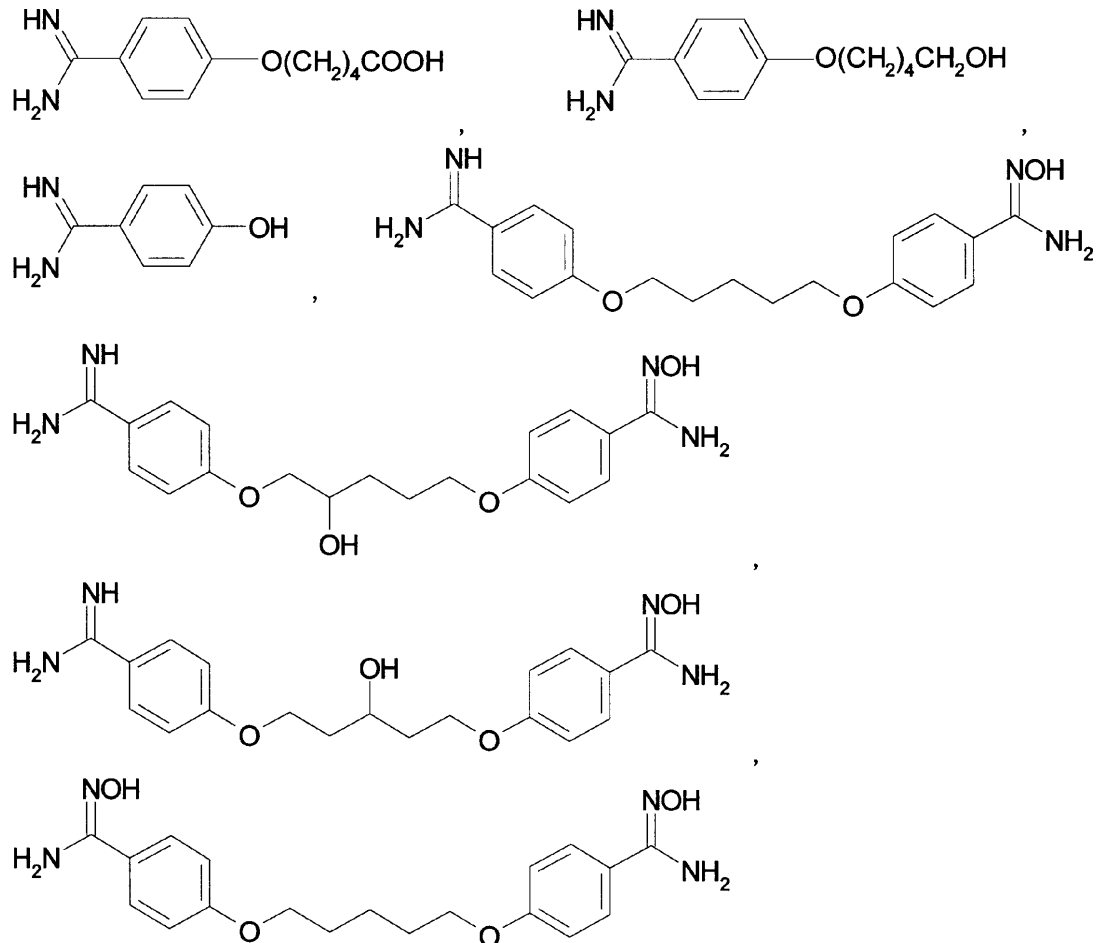
#### 【 0 2 9 0 】

7 つのペンタミジン類似体を以下に示す。

#### 【 0 2 9 1 】

40

## 【化 2 5】



10

20

## 【 0 2 9 2 】

式 I および式 V の化合物またはその類似体およびその代謝物質の本発明による組合せは、新生物の治療に好適である。組合せ療法を単独、または他の療法（例えば、手術、放射線、化学療法、生物療法）と組み合わせて実施することができる。また、新生物を発生させる危険性がより高い患者（例えば遺伝的にかかりやすい患者、または以前新生物を有していた患者）には、新生物形成を阻害する、または遅らせるために、予防的処理を施すことができる。

30

## 【 0 2 9 3 】

本発明は、同様に、キネシン ATP アーゼ E g 5 / K S P と、式 V の化合物、ペンタミジン、その類似体および / またはその代謝物質との組合せに関する。

## 【 0 2 9 4 】

組合せにおける各化合物の投与量および頻度を独立に制御することができる。例えば、1 つの化合物を 1 日 3 回経口投与することができ、第 2 の化合物を 1 日 1 回筋肉内投与することができる。化合物を一緒に処方して、両方の化合物を投与することもできる。

40

## 【 0 2 9 5 】

本発明による抗増殖組合せを医薬パッケージの成分として提供することもできる。2 つの医薬品を一緒に、または個別に個々の投与量で処方することができる。

## 【 0 2 9 6 】

他の態様では、本発明は、式 ( I ) および ( V ) の化合物を抗増殖剤と組み合わせて投与することによって、癌等の新生物を有する患者を治療するための方法を包括する。好適な抗増殖剤は、表 1 に示されている薬剤を包括する。

## 【 0 2 9 7 】

50

以上および以下において、すべての温度は で示される。以下の実施例において、「従来の処理」とは、必要に応じて、水を添加し、最終生成物の構成に応じてpHを必要に応じて2と10の間の値に調整し、混合物を酢酸エチルまたはジクロロメタンで抽出し、相を分離させ、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させ、生成物をシリカゲルクロマトグラフィーおよび/または結晶化によって精製することを意味する。シリカゲル上のR<sub>f</sub>値；溶離剤：酢酸エチル/メタノール9：1。

質量分光測定(MS)：EI(電子衝撃電離)M<sup>+</sup>

FAB(高速原子ボンバードメント)(M+H)<sup>+</sup>

ESI(電気スプレー電離)(M+H)<sup>+</sup>

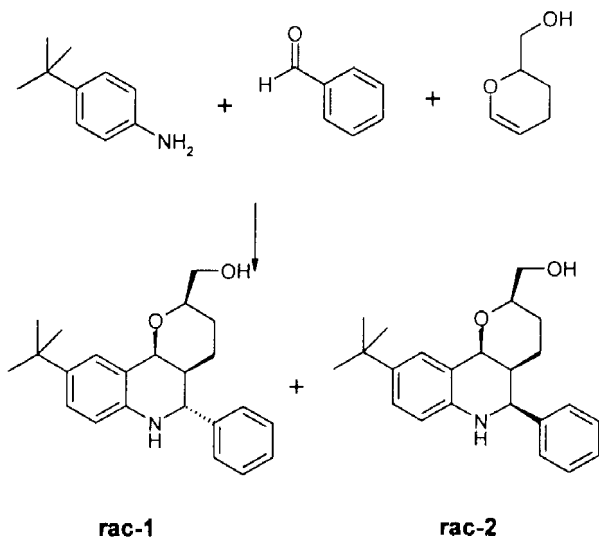
APCI-MS(大気圧化学電離-質量分光測定)(M+H)<sup>+</sup>

10

#### 実施例1

【0298】

【化26】



変換した。

【0302】

続いて、個々の化合物を知られている方法によってさらに処理することができる。

【0303】

例えば、カルボン酸を使用して、それらをエステル化することができる。同様に、塩化メタンスルホニルを使用して遊離ヒドロキシル基を脱離基に変換し、例えばNH<sub>3</sub>またはNaCN等の求核試薬との反応によって対応するアミンまたはニトリルに変換することも可能である。

【0304】

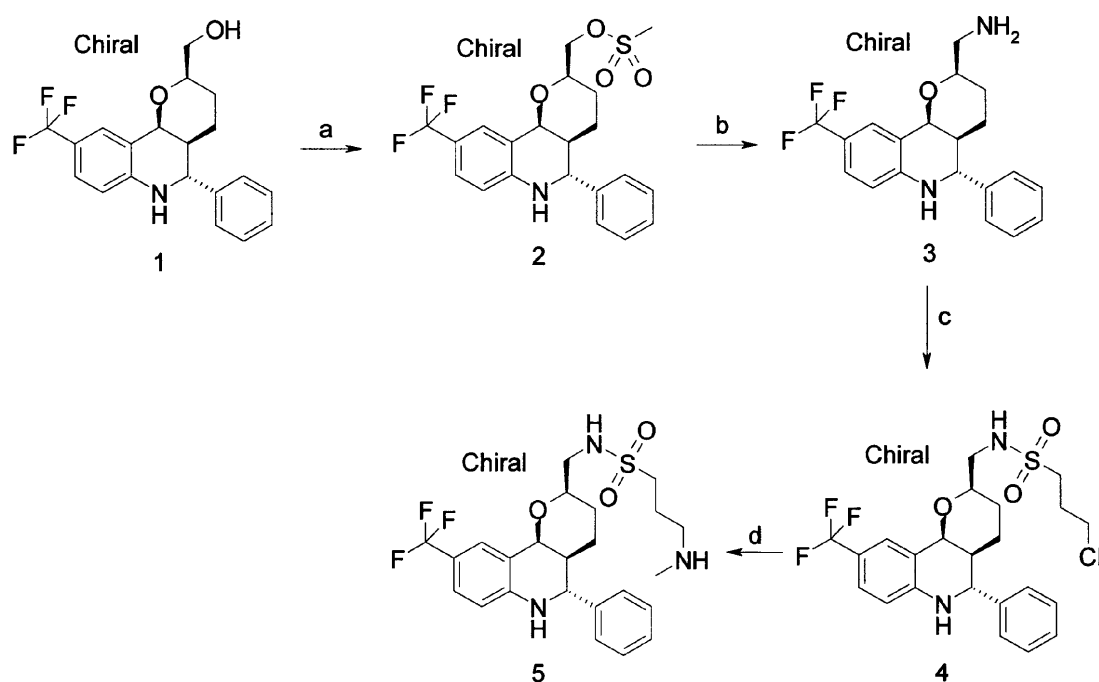
対応する前駆体を使用して、式Iのすべてのさらなる化合物を同様にして得ることができる。以下の実施例は、医薬組成物に関する。

10

実施例2

【0305】

【化27】



20

30

【0306】

a.

アルコール1 (1.00 g、2.75 mmol) を10 mlのDCMに懸濁し、トリエチルアミン (0.76 ml、5.48 mmol) を室温で添加し、続いて塩化メタンスルホニル (0.22 ml、2.84 mmol) を同様に室温で一滴ずつ添加した。溶液をさらに一晩攪拌し、溶媒を除去し、原料物質を酢酸エチル (50 ml) に溶解し、水で2回抽出した。有機相を乾燥させ、濾過し、溶媒を除去して、高純度の1.15 g (2.61 mmol、95%) の黄色結晶を得、それを化合物2とした。

40

【0307】

b.

化合物2 (1.00 g、2.27 mmol) を、MeOHにアンモニアを溶解させた飽和溶液 (約5.9 ml、20 ml) に溶解し、圧力フラスコ中で100 °Cにて18時間攪拌した。

【0308】

余剰のアンモニアを蒸発除去し、溶媒を除去し、残渣をさらに精製することなくさらに処理して、0.81 g (2.22 mmol、98%) の化合物3の黄色結晶を得た。

【0309】

50

c .

アミン 3 ( 0 . 7 5 g , 2 . 0 7 m m o l ) を 1 5 m l の D C M に溶解し、トリエチルアミン ( 0 . 5 7 m l , 4 . 1 4 m m o l ) を室温で添加し、続いて塩化 3 - クロロプロパンスルホニル ( 0 . 3 7 m l , 2 . 0 7 m m o l ) を同様に室温で一滴ずつ添加した。溶液をさらに一晩攪拌し、溶媒を除去し、原料物質を酢酸エチル ( 5 0 m l ) に溶解し、水で 2 回抽出した。有機相を乾燥させ、濾過し、溶媒を除去して、0 . 8 5 g ( 1 . 6 7 m m o l , 8 2 % ) の黄色結晶を得、それを化合物 4 とした。

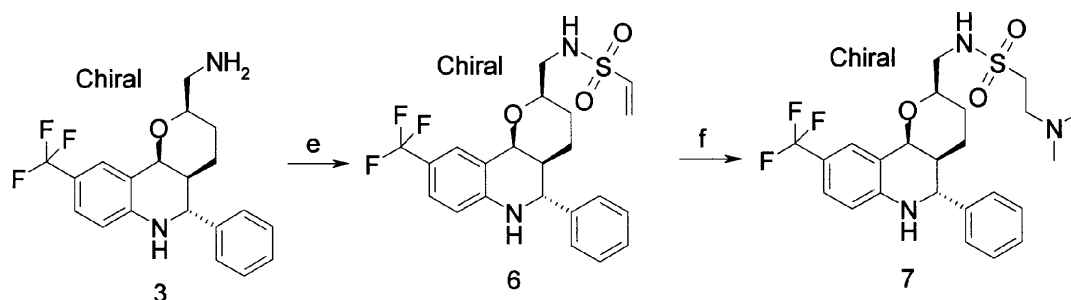
【 0 3 1 0 】

d .

化合物 4 ( 0 . 5 g , 0 . 9 9 m m o l ) を、メチルアミンをメタノールに溶解させた 8 M 溶液 1 0 m l に溶解し、圧力フラスコ中で 1 0 0 ° にて 1 8 時間攪拌した。続いて、水を添加することによって生成物を沈殿させ、濾別し、カラムクロマトグラフィー ( メタノール / 酢酸エチル / シクロヘキサン、勾配 ) によって精製し、3 7 3 m g ( 0 . 7 5 m m o l , 7 5 % ) の無色の固体を得、それを通常の方法で塩酸塩に変換した。

【 0 3 1 1 】

【 化 2 8 】



【 0 3 1 2 】

e .

アミン 3 ( 2 5 0 m g , 0 . 6 9 m m o l ) を 4 m l の D C M に溶解し、トリエチルアミン ( 0 . 1 9 m l , 1 . 3 8 m m o l ) を室温で添加し、続いて塩化 2 - クロロプロパンスルホニル ( 0 . 3 7 m l , 2 . 0 7 m m o l ) を同様に室温で一滴ずつ添加した。溶液をさらに一晩攪拌し、溶媒を除去し、原料物質を酢酸エチル ( 5 0 m l ) に溶解し、水で 2 回抽出した。有機相を乾燥させ、濾過し、溶媒を除去して、3 1 2 m g ( 0 . 6 9 m m o l , 0 0 % ) の黄色結晶を得、それを化合物 6 とした。

【 0 3 1 3 】

f .

スルホンアミド 6 ( 7 0 m g , 0 . 1 6 m m o l ) を、ジメチルアミンを T H F ( 1 . 0 0 m l ) に溶解させた 2 M 溶液に溶解し、室温で一晩攪拌した。溶媒を除去し、残渣を分取逆相 H P L C ( 0 . 1 % の T F A を有するアセトニトリル / 水勾配 ) によって精製して、4 9 m g ( 0 . 0 8 m m o l , 5 2 % ) の無色の固体を得た。

実施例 A : アッセイ I

例えば、ピルビン酸塩キナーゼ ( P K ) による生成物 A D P から A T P の酵素再生、および続く N A D H 依存乳酸塩脱水素酵素 ( L D H ) 反応に対するカップリングを介して測定される E g 5 A T P アーゼ活性を介して、本発明による化合物の効果を測定することができる。N A D H 依存 L D H に対するカップリングによる 3 4 0 n m における吸光度の変化を介して反応を監視することができる。A T P の再生により、基質濃度が一定に維持されていることが同時に確認される。単位時間当たりの吸光度の変化をグラフィック解析し、反応の視覚的に直線の領域において、直線回帰を実施する。

実施例 B : アッセイ I I

抗殺原虫薬ペンタミジンとキネシン A T P アーゼ活性 E g 5 / K S P の阻害剤との組合せは、結腸癌細胞系 H C T 1 1 6 を用いた細胞増殖試験において阻害効果を向上させる。

## 【 0 3 1 4 】

E g 5 阻害剤は、A T P アーゼ活性に悪影響を与え、紡錘体極体の分離の誤差により、細胞周期の過程を阻害する。

## 【 0 3 1 5 】

式 V の化合物および / または表 I の医薬品と組み合わせた本発明による式 I の化合物の効果の測定を組合せアッセイにおいて以下のように実証することができる。

## 【 0 3 1 6 】

定義された細胞系 ( H C T 1 1 6 、 C o l o 2 0 5 、 M D A - M B 2 3 1 等 ) の  $10^3$  から  $10^4$  個の細胞を 9 6 ウェルマイクロタイタープレートの各ウェルに接種し、標準的な条件下で一晩培養する。試験される組合せの物質について、 $10 \sim 50$  mM の D M S O 中原液を調製した。個々の物質の一連の希釈物 ( 一般には 3 倍希釈工程 ) をピペット採取スキーム ( 以下のスキーム参照 ) の形態で互いに組み合わせながら、 $0.5\%$  ( v / v ) の D M S O 最終濃度を維持した。翌朝、物質混合物を細胞に添加し、それらを培養条件下でさらに 4 8 時間温置した。培養の最後に、細胞のクリスタルバイオレット染色を実施した。固定細胞からクリスタルバイオレットを抽出した後、 $550$  nm の吸収を分光光度測定した。それを存在する接着細胞の定量的測度として用いることができる。

## 【 0 3 1 7 】

## 【 化 2 9 】

スキーム

← 式 I の化合物

|   | 1    | 2    | 3    | 4   | 5   | 6 | 7 | 8 | 9                | 10               | 11               | 12 |
|---|------|------|------|-----|-----|---|---|---|------------------|------------------|------------------|----|
| A |      | 81 y | 27 y | 9 y | 3 y | y | 0 |   |                  |                  |                  |    |
| B | 81 x |      |      |     |     |   |   |   | 空                | 空                | 空                |    |
| C | 27 x |      |      |     |     |   |   |   | 0.5%<br>DMS<br>O | 0.5%<br>DMS<br>O | 0.5%<br>DMS<br>O |    |
| D | 9 x  |      |      |     |     |   |   |   |                  |                  |                  |    |
| E | 3 x  |      |      |     |     |   |   |   |                  |                  |                  |    |
| F | x    |      |      |     |     |   |   |   |                  |                  |                  |    |
| G | 0    |      |      |     |     |   |   |   |                  |                  |                  |    |
| H |      |      |      |     |     |   |   |   |                  |                  |                  |    |

↑ 式 V の化合物

## 【 0 3 1 8 】

以下の実施例は、医薬品に関する。

実施例 C : 注入バイアル

$100$  g の式 I の活性成分および  $5$  g のリン酸水素二ナトリウムを  $3$  l の再蒸留水に溶解させた溶液を、 $2$  N 塩酸を使用して  $pH 6.5$  に調整し、無菌濾過し、注入バイアルに移し、無菌条件下で凍結乾燥し、無菌条件下で密封する。各注入バイアルは、 $5$  mg の活性成分を含む。

実施例 D : 坐薬



20 g の式 I の活性成分と、100 g の大豆レシチンおよび1400 g のココアバターとの混合物を溶融し、鋳型に注ぎ、冷却させる。各坐薬は、20 mg の活性成分を含む。

実施例 E：溶液

1 g の式 I の活性成分、9.38 g の  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、28.48 g の  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  および 0.1 g の塩化ベンザルコニウムを 940 ml の重蒸留水に溶解させて溶液を調製する。pH を 6.8 に調整し、溶液を 1 l とし、放射線によって滅菌する。この溶液を眼滴の形態で使用する事ができる。

実施例 F：軟膏

500 mg の式 I の活性成分を無菌条件下で 99.5 g のバセリンと混合する。

実施例 G：錠剤

1 kg の式 I の活性成分と、4 kg の乳糖と、1.2 kg のジャガイモデンプンと、0.2 kg のタルクと、0.1 kg のステアリン酸マグネシウムとの混合物を、各錠剤が 10 mg の活性成分を含むように従来の方法でプレスして、錠剤を得る。

実施例 H：糖衣丸

錠剤を実施例 E と同様にプレスし、続いて、ショ糖、ジャガイモデンプン、タルク、トラガカントおよび染料の被膜剤を従来の方法で塗布する。

実施例 I：カプセル

2 kg の式 I の活性成分を、各カプセルが 20 mg の活性成分を含むように従来の方法で硬質ゼラチンカプセルに導入する。

実施例 J：アンプル

1 kg の式 I の活性成分を 60 l の重蒸留水に溶解させた溶液を無菌濾過し、アンプルに移し、無菌条件下で凍結乾燥し、無菌条件下で密封する。各アンプルは、10 mg の活性成分を含む。

10

20

## フロントページの続き

| (51)Int.Cl. |        |           | F I     |        |       |
|-------------|--------|-----------|---------|--------|-------|
| A 6 1 K     | 31/496 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/496 |       |
| A 6 1 P     | 3/10   | (2006.01) | A 6 1 P | 3/10   |       |
| A 6 1 P     | 9/00   | (2006.01) | A 6 1 P | 9/00   |       |
| A 6 1 P     | 9/10   | (2006.01) | A 6 1 P | 9/10   |       |
| A 6 1 P     | 17/02  | (2006.01) | A 6 1 P | 9/10   | 1 0 1 |
| A 6 1 P     | 19/02  | (2006.01) | A 6 1 P | 17/02  |       |
| A 6 1 P     | 25/00  | (2006.01) | A 6 1 P | 19/02  |       |
| A 6 1 P     | 27/02  | (2006.01) | A 6 1 P | 25/00  |       |
| A 6 1 P     | 29/00  | (2006.01) | A 6 1 P | 27/02  |       |
| A 6 1 P     | 35/00  | (2006.01) | A 6 1 P | 29/00  |       |
| A 6 1 P     | 35/02  | (2006.01) | A 6 1 P | 35/00  |       |
| A 6 1 P     | 37/06  | (2006.01) | A 6 1 P | 35/02  |       |
|             |        |           | A 6 1 P | 37/06  |       |

- (74)代理人 100106138  
弁理士 石橋 政幸
- (74)代理人 100127454  
弁理士 緒方 雅昭
- (74)復代理人 100129735  
弁理士 太田 顕学
- (72)発明者 シーマン、 カイ  
ドイツ連邦共和国 6 4 3 4 2 ゼーハイム - ユーゲンハイム アム レーダーグラベン 8
- (72)発明者 エムデ、 ウールリヒ  
ドイツ連邦共和国 6 4 2 9 1 ダルムシュタット スピッツヴェークプファット 1
- (72)発明者 フィンジンガー、 デイルク  
ドイツ連邦共和国 6 4 2 9 1 ダルムシュタット イム フィートラーゼー 5
- (72)発明者 アメント、 クリスティアーネ  
ドイツ連邦共和国 6 4 2 8 9 ダルムシュタット パークハウスシュトラッセ 2 2
- (72)発明者 ハイス、 ニナ  
ドイツ連邦共和国 6 9 1 1 5 ハイデルベルク バーンホフシュトラッセ 9 - 1 3
- (72)発明者 ツェンケ、 フランク  
ドイツ連邦共和国 6 4 2 9 1 ダルムシュタット シュルツェンガッセ 7

審査官 深谷 良範

- (56)参考文献 国際公開第2005/016255(WO, A1)  
国際公開第2005/075476(WO, A1)  
特表2007-515419(JP, A)  
特表2008-543796(JP, A)  
特表2008-545805(JP, A)  
RAVINDRANATH, N. et al, Studies on novel synthetic methodologies. 12. A facile and convenient three-component coupling protocol for the synthesis of pyrano- and furoquinolines, Chemistry Letters, 2003年, Vol.32, No.3, p.222-223  
YADAV, J.S. et al, Lithium perchlorate/diethyl ether catalyzed aza-Diels-Alder reaction: an expeditious synthesis of pyrano- and indenoquinolines and phenanthridines, Synlett, 2001年, No.2, p.240-242  
KOUZNETSOV, V.V. et al, Synthesis of some secondary amine derivatives bearing a heteroa

ryl fragment, Journal of the Chilean Chemical Society, 2004年, Vol.49, No.4, p.319-325

MA, Y. et al, Lanthanide Chloride Catalyzed Imino Diels-Alder Reaction. One-Pot Synthesis of Pyrano[3,2-c]- and Furo[3,2-c]quinolines, Journal of Organic Chemistry, 1999年, Vol.64, No.17, p.6462-6467

PATHAK, M.K. et al, Pentamidine is an inhibitor of PRL phosphatases with anticancer activity, Molecular Cancer Therapeutics, 2002年, Vol.1, No.14, p.1255-1264

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 471/, 491/

A61K 31/

REGISTRY/CAPLUS(STN)