

(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 1

<b>C07D 471/04</b>	<b>(2006.01)</b>	C07D 471/04	112 A
<b>C07D 491/048</b>	<b>(2006.01)</b>	C07D 491/048	C S P
<b>C07D 491/052</b>	<b>(2006.01)</b>	C07D 491/052	
<b>A61K 31/4741</b>	<b>(2006.01)</b>	A61K 31/4741	
<b>A61K 31/4745</b>	<b>(2006.01)</b>	A61K 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) 國際出願番号	PCT/EP2006/004656
(87) 國際公開番号	W02007/054138
(87) 國際公開日	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 ミック ト ベシュレンクテル ハフツング Merck Patent Gesell schaft mit beschrae nker Haftung ドイツ連邦共和国 テー-64293 ダ ルムシュタット フランクフルター シュ トラーゼ 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

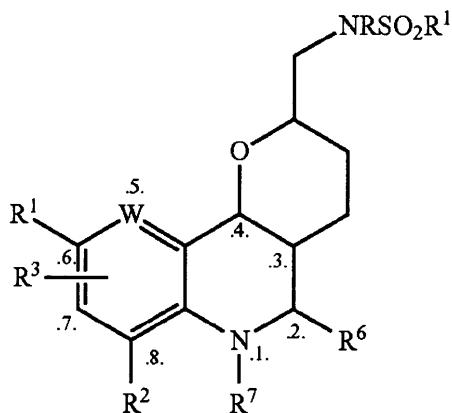
(54) 【発明の名称】置換テトラヒドロキノリン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式 I :

【化 1】



10

[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、-(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>

20

、 - (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>X R、 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>-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>-NHCOA、 - (CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>A、 SF<sub>5</sub>、 Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、 CO-(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>、 (CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-ピロリドン、 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NRCOOR、 NRCOOR、 NCO、 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR、 NCOOR、 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、 NR(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>、 C(OH)R<sub>2</sub>、 NR(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR、 NCOR、 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-アリール、 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-ヘテロアリール、 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>1</sup>、 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>X(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-アリール、 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>X(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-ヘテロアリール、 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sub>2</sub>、 XCONR(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>、 N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>XCOOR]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>X-アリール、 N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>XR]SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-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>NR<sub>2</sub>]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR-アリール、 N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>]SO<sub>2</sub>(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>-ヘテロアリール、 N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>XR]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>X-ヘテロアリール、 CO-アリール、 SO<sub>2</sub>-アリール、 N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>XR]SO<sub>2</sub>(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>-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>NR-ヘテロアリールを表し、 R<sup>1</sup>およびR<sup>3</sup>は、 一緒になって、 -NH-C(CF<sub>3</sub>)=N-、 -NH-CR=N-または-NH-N=N-を表してもよく、 非隣接CY<sub>2</sub>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<sup>1</sup>を表し、

Eは、 -NR<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>-、 -SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>-、 -CONR<sup>1</sup>-、 -NR<sup>1</sup>CO-、 -COO-、 -OOC-、 CO、 -SO<sub>2</sub>-、 -X-、 -NR<sup>1</sup>CONR<sup>1</sup>-、 -OCONR<sup>1</sup>-、 -NR<sup>1</sup>COO-、 -CSNR<sup>1</sup>-、 -NR<sup>1</sup>CS-、 -NR<sup>1</sup>CSNR<sup>1</sup>-、 -SCONR<sup>1</sup>-、 -NR<sup>1</sup>COS-、 -OCSNR<sup>1</sup>-、 -NR<sup>1</sup>C<sub>2</sub>S-、 -SCSNR<sup>1</sup>-、 -NR<sup>1</sup>CS-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、 ジエミナル基の場合は、 Rは、 一緒になって、 -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-、 -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-または-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-も表し、

Xは、 O、 SまたはNR<sup>1</sup>を表し、

R<sup>6</sup>は、 非置換の、 あるいは、 Hal、 CN、 NO<sub>2</sub>、 OH、 CF<sub>3</sub>、 OCH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、 OCOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>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<sup>7</sup>は、 (C=O)-R、 (C=O)-NR<sub>2</sub>、 (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<sup>1</sup>が、 A、 CF<sub>3</sub>、 OCF<sub>3</sub>、 SA、 SCN、 CH<sub>2</sub>CN、 -OCOA、 Hal、 SCF<sub>3</sub>、 t-ブチル、 -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、 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<sup>2</sup>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<sup>3</sup>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

20

30

40

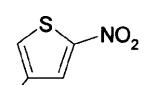
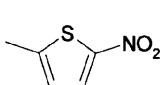
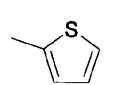
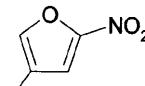
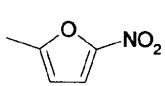
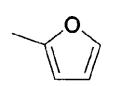
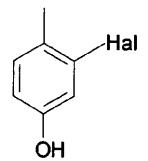
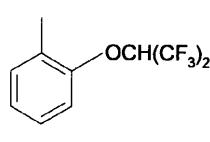
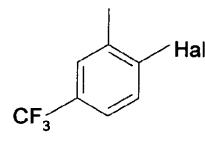
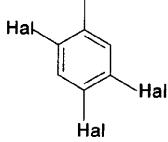
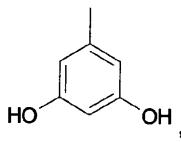
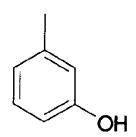
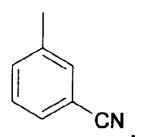
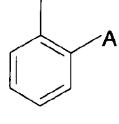
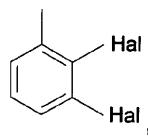
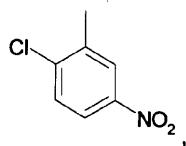
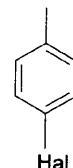
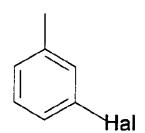
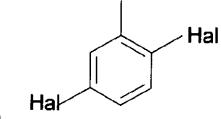
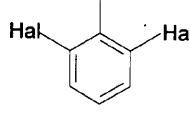
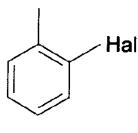
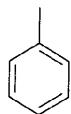
50

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】**



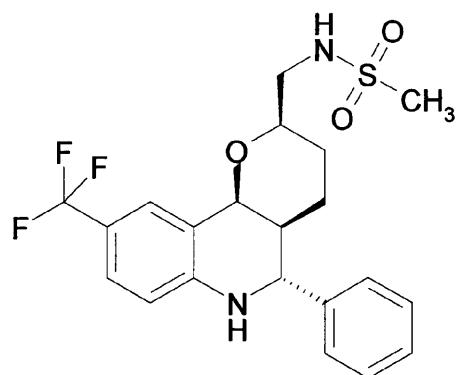
**【請求項 6】**

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】**

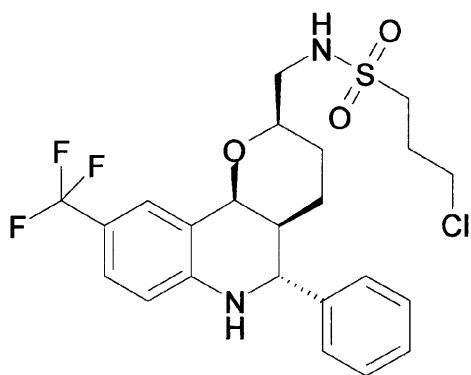
以下の式 I 1 から I 5 9 のいずれか一つの化合物、その溶媒和物、互変異性体、塩または立体異性体。

【化3】



I1

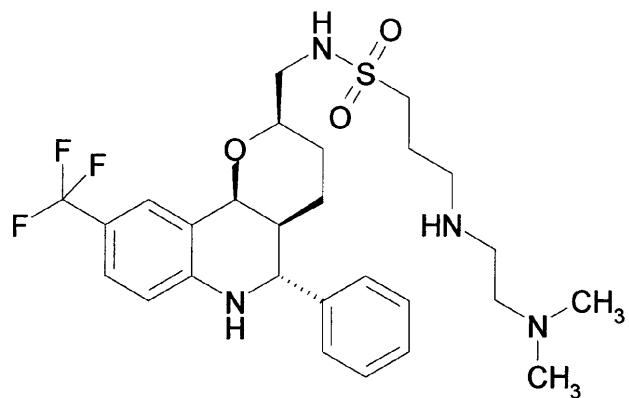
10



I2

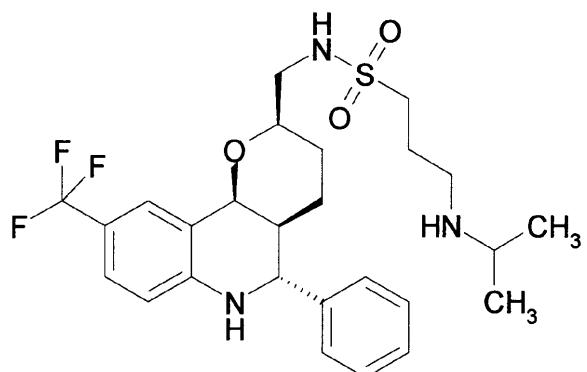
20

【化 4】



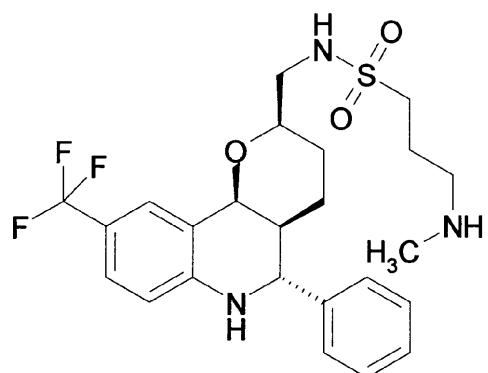
I3

10



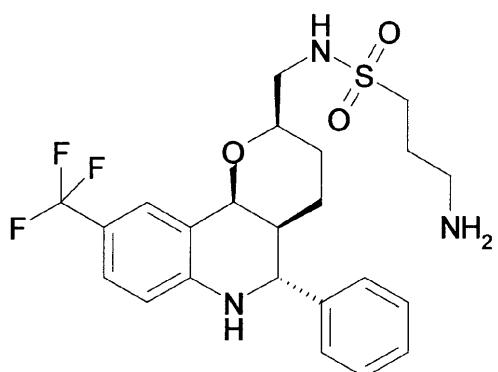
I4

20



I5

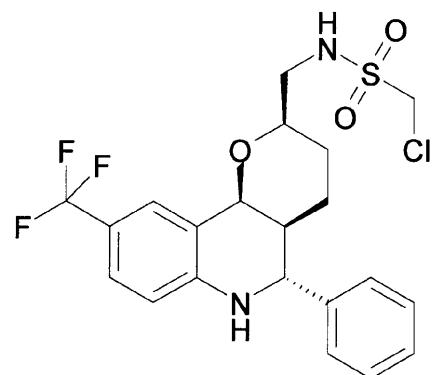
30



I6

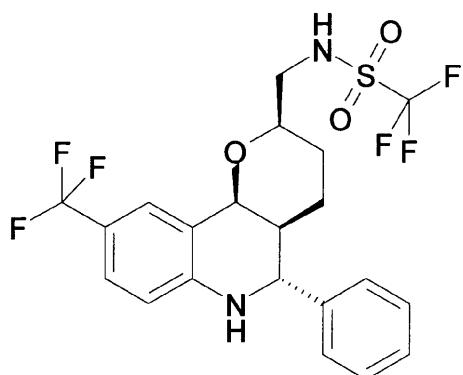
40

【化5】



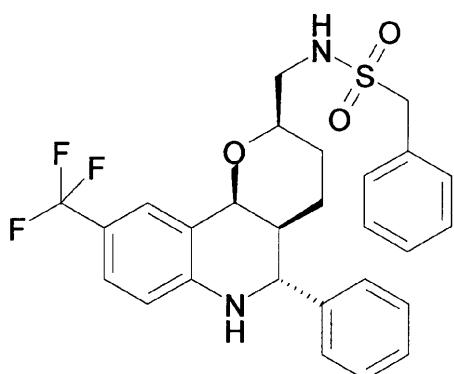
I7

10



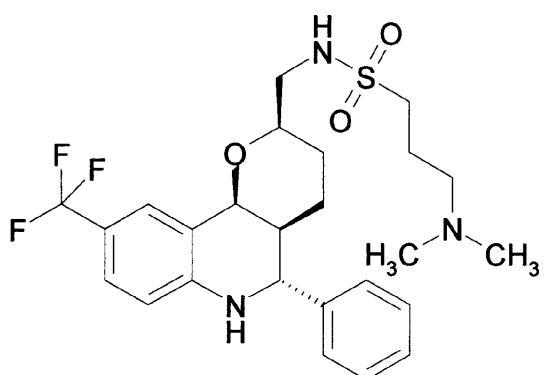
I8

20



I9

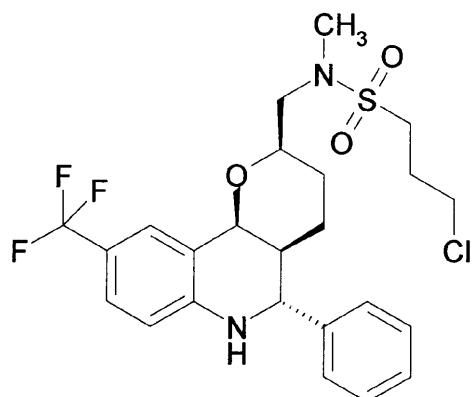
30



I10

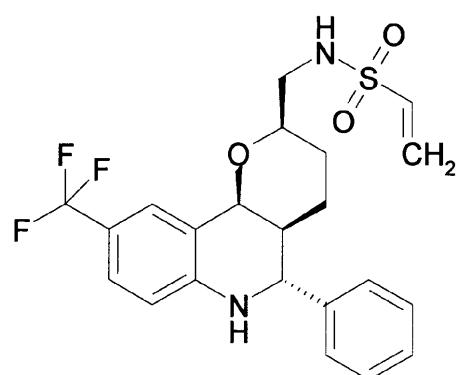
40

【化6】



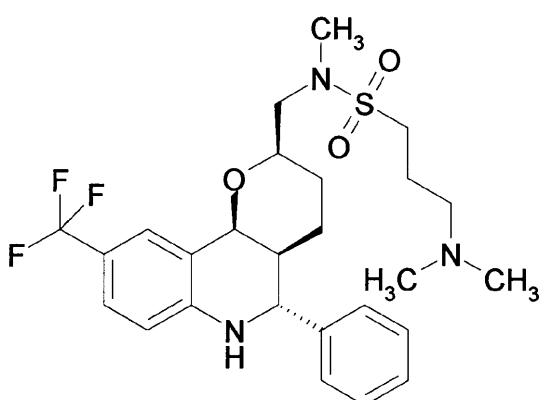
I11

10



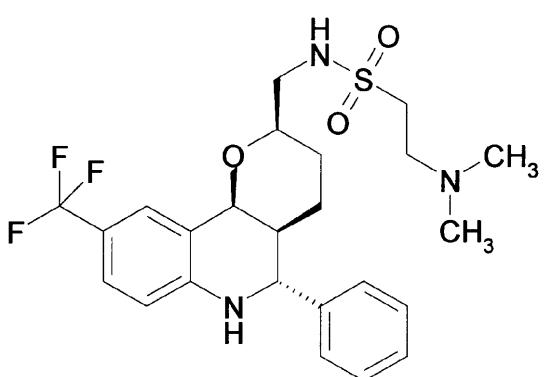
I12

20



I13

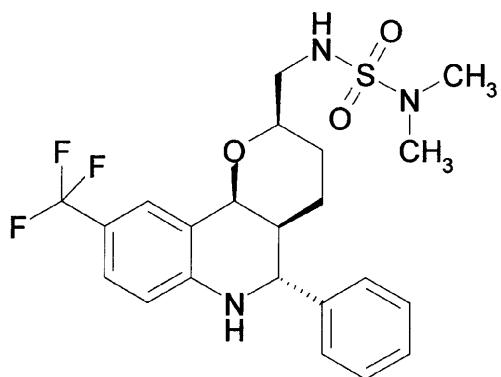
30



I14

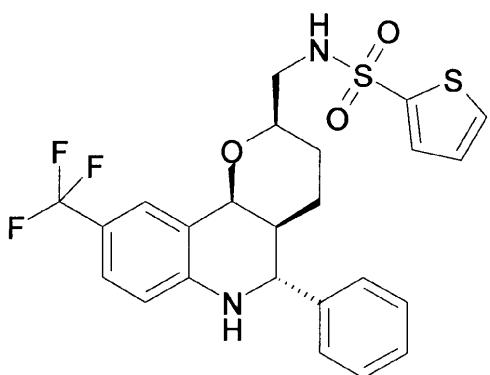
40

【化7】



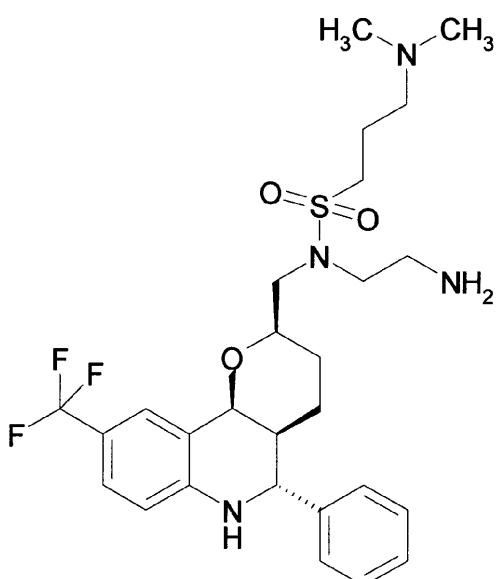
I15

10



I16

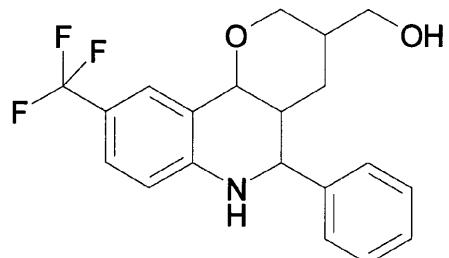
20



I17

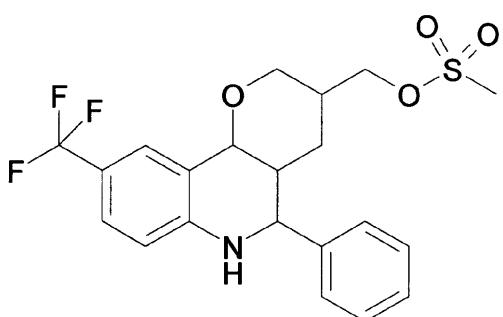
30

【化 8】



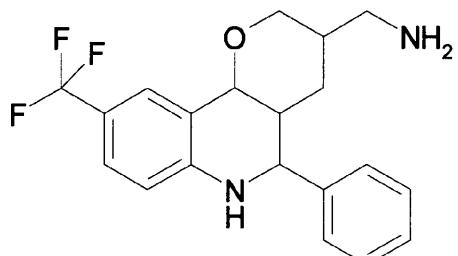
I18

10

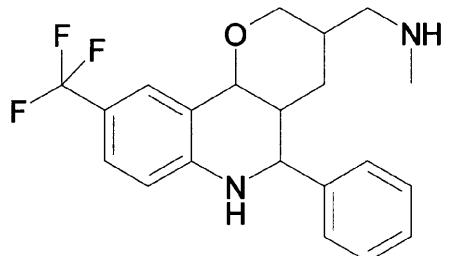


I19

20

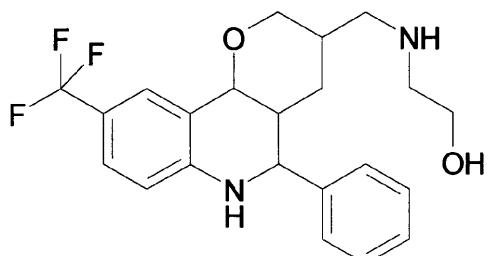


I20



I21

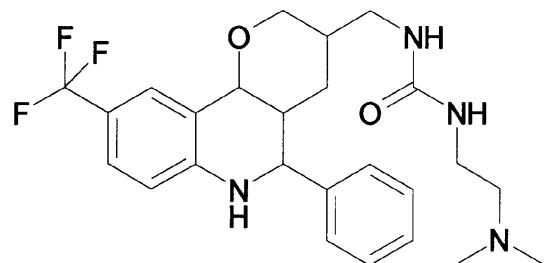
30



I22

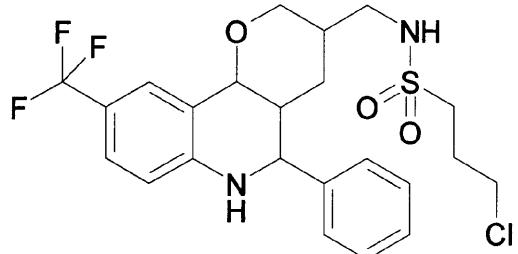
40

【化9】

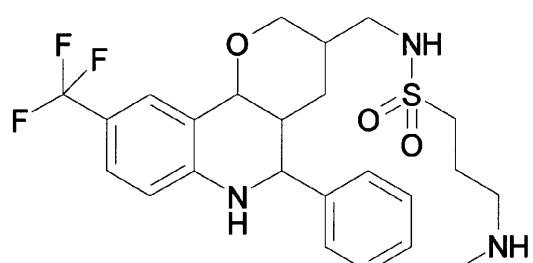


I23

10

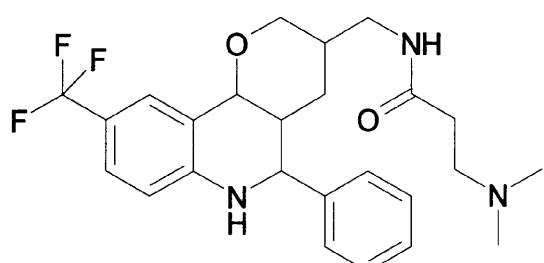


I24



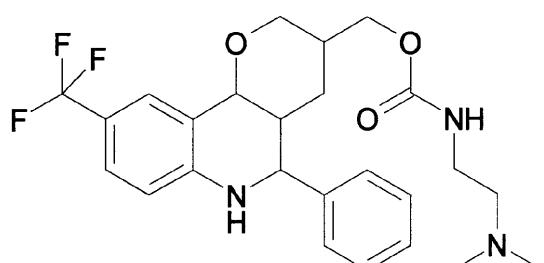
I25

20



I26

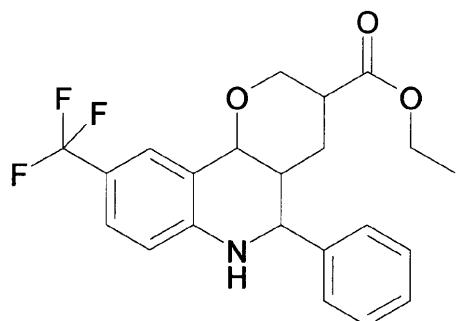
30



I27

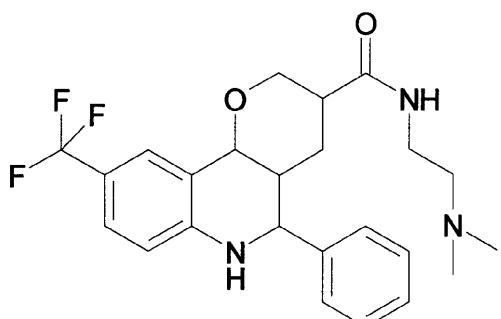
40

【化 10】



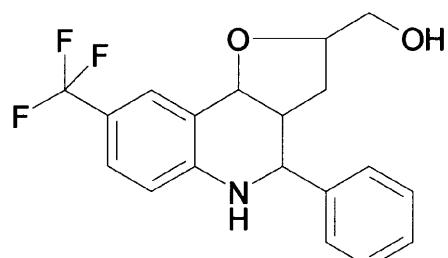
I28

10



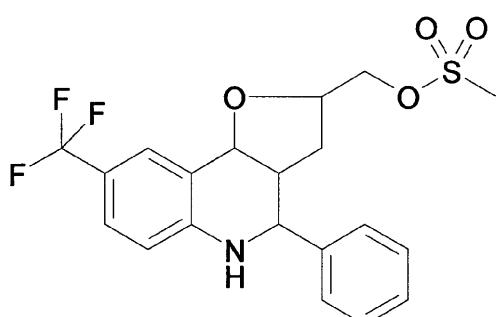
I29

20



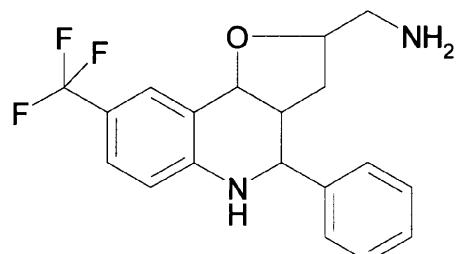
I30

30



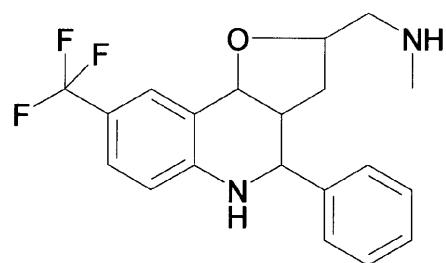
I31

40



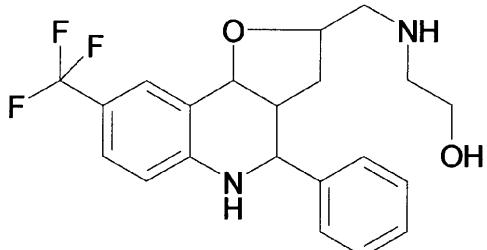
I32

【化 11】



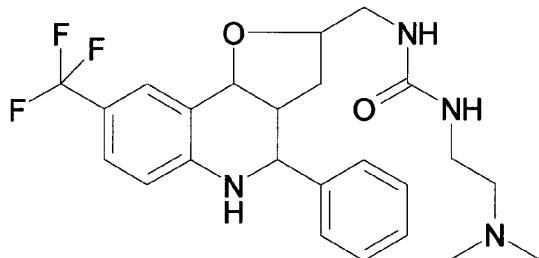
I33

10



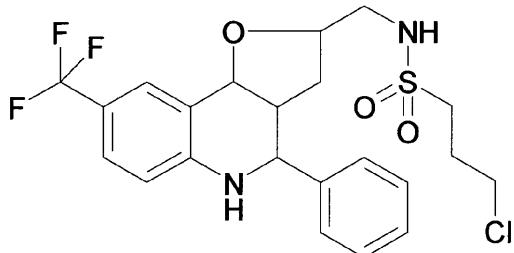
I34

20

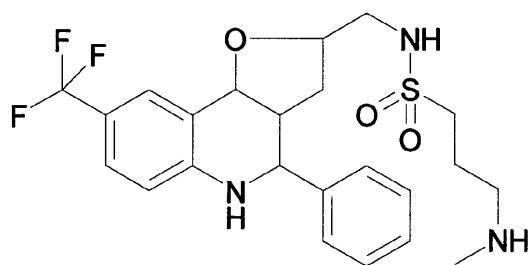


I35

30

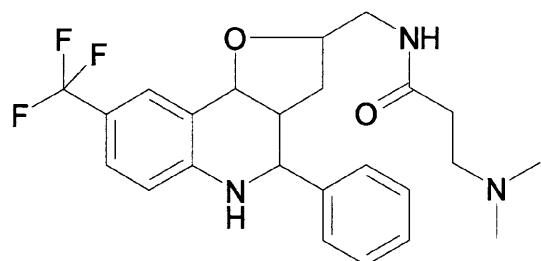


I36



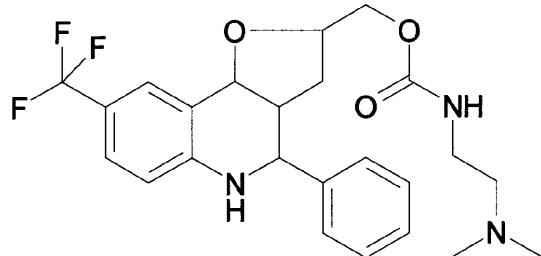
I37

【化 1-2】

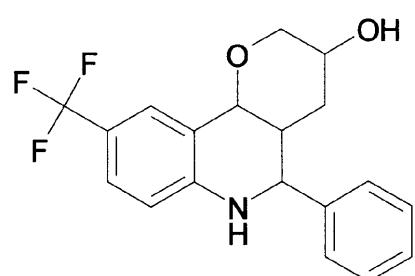


I38

10

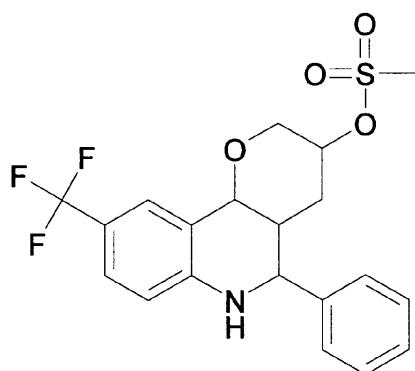


I39



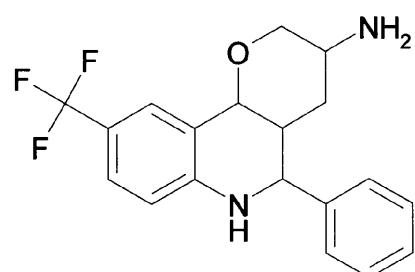
I40

20



I41

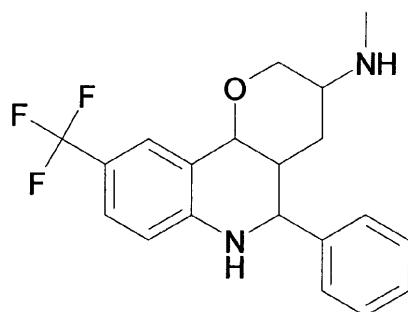
30



I42

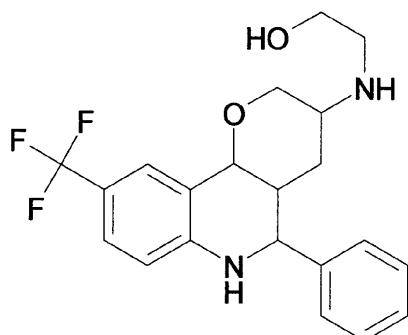
40

【化 13】



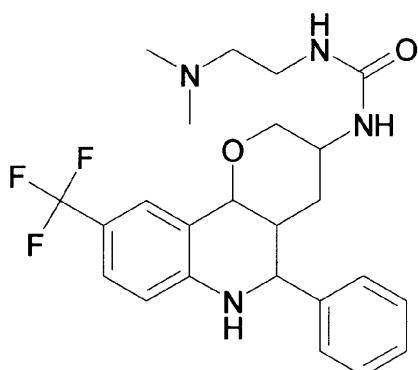
I43

10



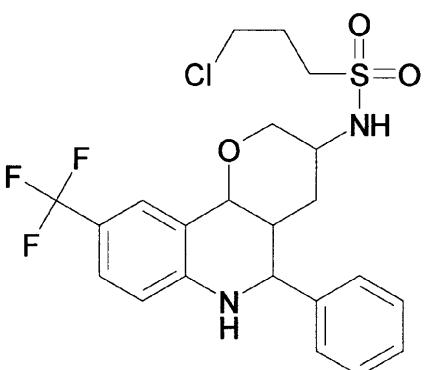
I44

20



I45

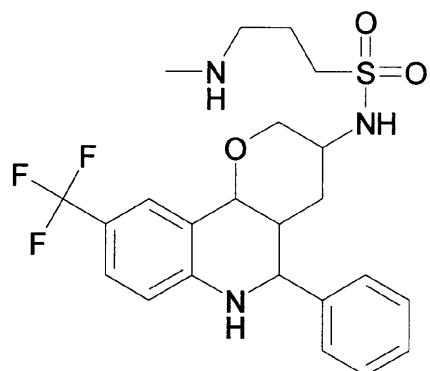
30



I46

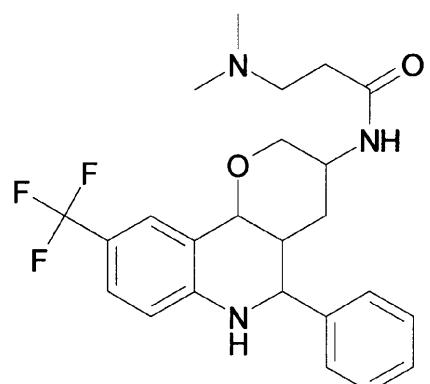
40

【化 14】



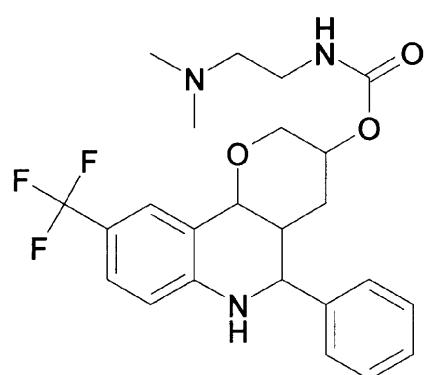
I47

10



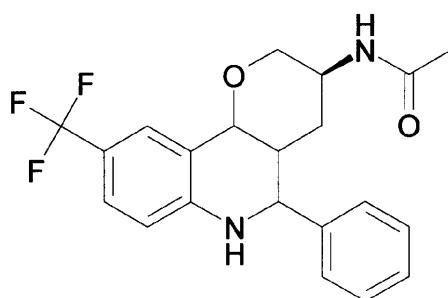
I48

20



I49

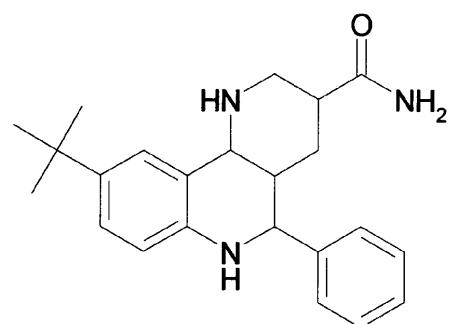
30



I50

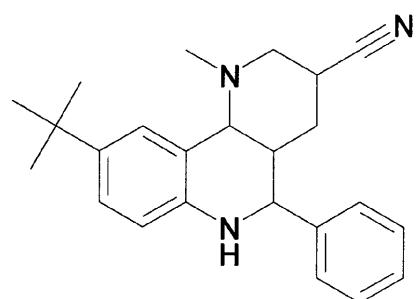
40

【化 15】



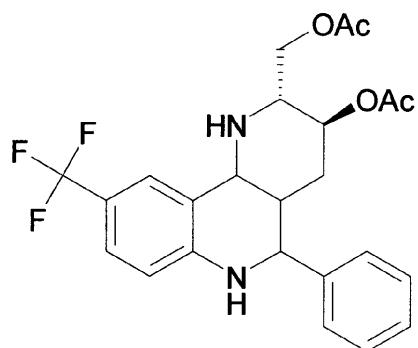
I51

10



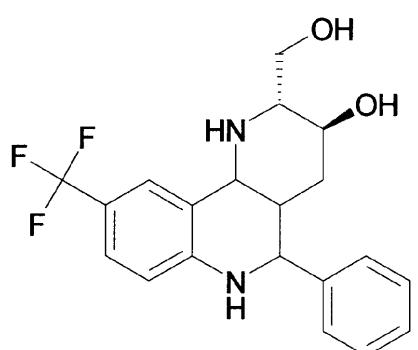
I52

20



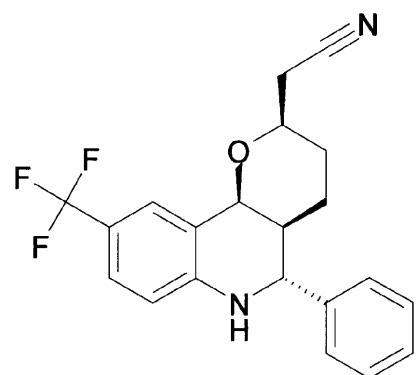
I53

30



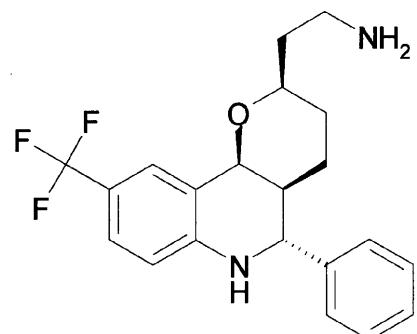
I54

【化 16】



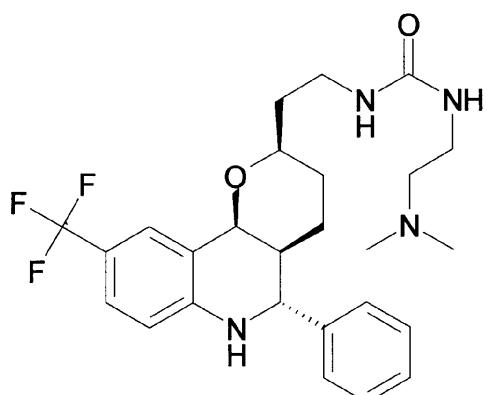
155

10



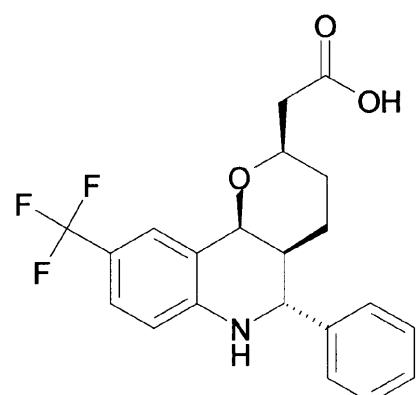
156

20



157

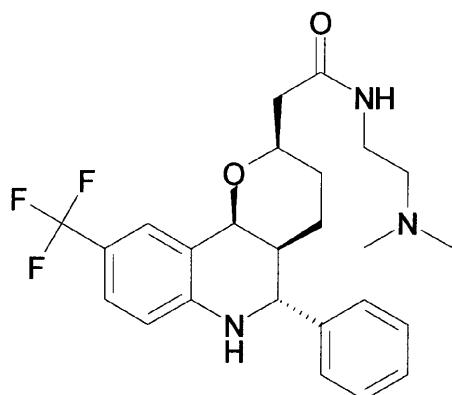
30



158

40

## 【化17】



I59

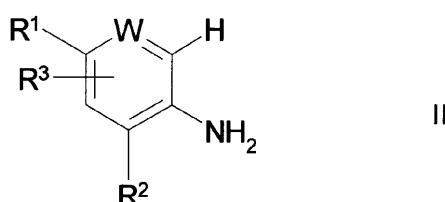
10

## 【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II :

## 【化18】



II

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III :

## 【化19】

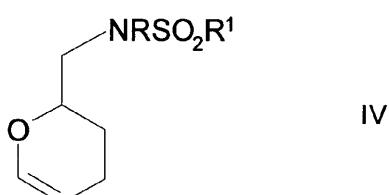


III

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IV :

## 【化20】



IV

(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、

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  
II)、イッテルビウム(III)トリフラーート、スカンジウム(III)トリフラーート

40

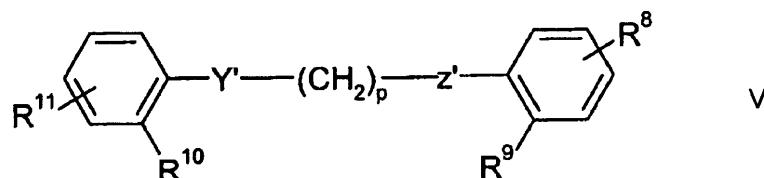
50

または硝酸セリウム(IV)アンモニウムの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I1からI59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。

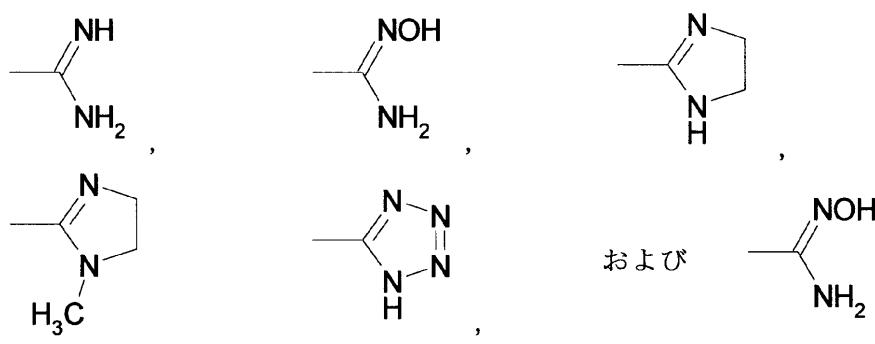
**【化21】**



(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、OC1-10-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22】**



および

の群から選択される)。

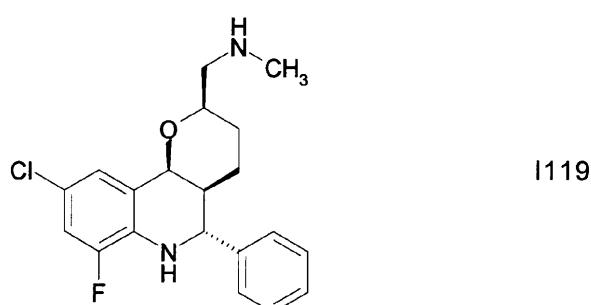
**【請求項12】**

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I119:

**【化25】**



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

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Eg5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-Eg5-の特異的阻害は、紡糸纖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Eg5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。Eg5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、Eg5阻害に影響される完全分化細胞ではない。また、Eg5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、またはわずかしか生じないため、本発明による化合物の副作用プロフィ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Eg5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

【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Eg5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<sub>50</sub>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Eg5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。

【0010】

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。

【0011】

宿主または患者は、任意の哺乳類、例えば靈長類、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、ネコ等に属しうる。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。

【0012】

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50%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。

10

20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

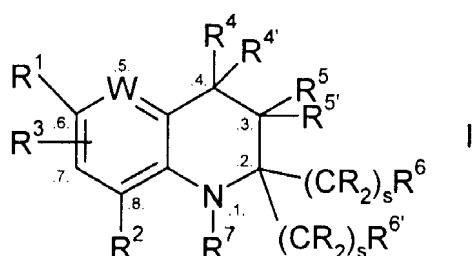
【0013】

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。

【0014】

【化1】



30

【0015】

40

(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、-(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

50

C O A、 - ( C Y<sub>2</sub> )<sub>n</sub> - N H S O<sub>2</sub> A、 S F<sub>5</sub>、 S i ( C H<sub>3</sub> )<sub>3</sub>、 C O - ( C Y<sub>2</sub> )<sub>n</sub> - C H<sub>3</sub>、 ( C Y<sub>2</sub> )<sub>n</sub> - N - ピロリドン、 ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> N R C O O R、 N R C O O R、 N C O、 ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> C O O R、 N C O O R、 ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> O H、 N R ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> N R<sub>2</sub>、 C ( O H ) R<sub>2</sub>、 N R ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> O R、 N C O R、 ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> - アリール、 ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> - ヘテロアリール、 ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> R<sup>1</sup>、 ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> X ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> - アリール、 ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> X ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> - ヘテロアリール、 ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> C O N R<sub>2</sub>、 X C O N R ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> N R<sub>2</sub>、 N [ ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> X C O O R ] C O ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> - アリール、 N [ ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> X R ] C O ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> X - アリール、 N [ ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> X R ] S O<sub>2</sub> ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> - アリール、 N [ ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> N R C O O R ] C O ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> - アリール、 N [ ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> N R<sub>2</sub> ] C O ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> - アリール、 N [ ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> N R<sub>2</sub> ] C O ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> N R - アリール、 N [ ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> N R<sub>2</sub> ] S O<sub>2</sub> ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> - アリール、 N [ ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> X R ] C O ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> - ヘテロアリール、 N [ ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> X R ] C O ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> X - ヘテロアリール、 C O - アリール、 S O<sub>2</sub> - アリール、 N [ ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> X R ] S O<sub>2</sub> ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> - ヘテロアリール、 N [ ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> N R C O O R ] - C O ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> - ヘテロアリール、 N [ ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> N R<sub>2</sub> ] C O ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> - ヘテロアリール、 N [ ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> N R<sub>2</sub> ] C O ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> N R - ヘテロアリールを表し、 R<sup>1</sup> および R<sup>3</sup> は、一緒になつて、 - N - C ( C F<sub>3</sub> ) = N - 、 - N - C R = N - 、 - N - N = N - をも表し、非隣接 C Y<sub>2</sub> 基は、 X で置換されていてもよく、

Y は、 H、 A、 H a l、 O R、 E - R<sup>1</sup> を表し、

10

E は、 - N R<sup>1</sup> S O<sub>2</sub> - 、 - S O<sub>2</sub> N R<sup>1</sup> - 、 - C O N R<sup>1</sup> - 、 - N R<sup>1</sup> C O - 、 - C O O - 、 O O C - 、 C O、 - S O<sub>2</sub> - 、 - X - 、 N R<sup>1</sup> C O N R<sup>1</sup> - 、 - O C O N R<sup>1</sup> - 、 - N R<sup>1</sup> C O O - 、 - C S N R<sup>1</sup> - 、 - N R<sup>1</sup> C S - 、 - N R<sup>1</sup> C S N R<sup>1</sup> - 、 - S C O N R<sup>1</sup> - 、 - N R<sup>1</sup> C O S - 、 - O C S N R<sup>1</sup> - 、 N R<sup>1</sup> C S O - 、 S C S N R<sup>1</sup> - 、 N R<sup>1</sup> C S S または一重結合を表し、

20

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、 H a l で置換されていてもよく、

H a l は、 F、 C l、 B r 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、 - ( C H<sub>2</sub> )<sub>5</sub> - 、 - ( C H<sub>2</sub> )<sub>4</sub> - または - ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> - X - ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> 、または - ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> - Z - ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> も表し、

30

R<sup>4</sup>、R<sup>4'</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>5'</sup> 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 - O R - 、 - N O<sub>2</sub> - 、 - H a l - 、 - C F<sub>3</sub> - 、 - O C F<sub>3</sub> - 、 - C N - 、 - N R<sub>2</sub> - または - S R - 、 - アリールまたは - ヘテロアリール置換 N - ピロリドン、 Q、 ( C Y<sub>2</sub> )<sub>n</sub> - E - C R<sub>2</sub> R<sup>1</sup>、 - ( C Y<sub>2</sub> )<sub>n</sub> - E - C R<sub>2</sub> X R<sup>1</sup>、 - ( C Y<sub>2</sub> )<sub>n</sub> - E - ( C Y<sub>2</sub> )<sub>n</sub> - X R<sup>1</sup> または - ( C Y<sub>2</sub> )<sub>n</sub> - E - ( C Y<sub>2</sub> )<sub>n</sub> - X R<sup>a</sup> 、 - X - ( C H<sub>2</sub> )<sub>2</sub> O R、 - X - C O ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> C H<sub>3</sub>、 - X - ( C H<sub>2</sub> )<sub>2</sub> N R<sub>2</sub>、 R<sup>1</sup>、 S - アリール、 O - アリール、 C H<sub>2</sub> S i ( C H<sub>3</sub> )<sub>3</sub> を表し、あるいは一緒になって - X ( C R<sub>2</sub> )<sub>2</sub> - 、 - X - ( C R<sub>2</sub> )<sub>3</sub> - 、 - X C H Q C Y<sub>2</sub> - 、 - X - C H ( C H<sub>2</sub> O R ) ( C Y<sub>2</sub> )<sub>2</sub> - 、 - X - C H ( C H<sub>2</sub> N R<sub>2</sub> ) ( C Y<sub>2</sub> )<sub>2</sub> - 、 - X - C H = C Q - C H<sub>2</sub> - 、 X - C Q = C H - C H<sub>2</sub> - 、 - X ( C H<sub>2</sub> )<sub>2</sub> N R<sub>2</sub>、 - ( C R<sub>2</sub> )<sub>3</sub> - 、 - ( C R<sub>2</sub> )<sub>4</sub> - 、 C R = C R - C R = C R - 、 - X C H Q ( C Y<sub>2</sub> )<sub>2</sub> - 、 - X C H Q C R<sub>2</sub> - 、 R - N - ( C = X ) - N - R、 - X C [ ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> O R ]<sub>2</sub>、 C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> - 、 - X - C Y<sub>2</sub> C H ( C H<sub>2</sub> O R ) C Y<sub>2</sub> - 、 - X - C Y<sub>2</sub> C H ( C H<sub>2</sub> N R<sub>2</sub> ) C Y<sub>2</sub> - 、 - X - C Y<sub>2</sub> C H Q - C Y<sub>2</sub> - 、 - X C H Q C Y<sub>2</sub> - 、 - X C Y<sub>2</sub> C H Q - 、 - X C H Q ( C Y<sub>2</sub> )<sub>3</sub> - 、 - X C H Q ( C Y<sub>2</sub> )<sub>4</sub> - 、 - X C Y<sub>2</sub> C H Q ( C Y<sub>2</sub> )<sub>2</sub> - 、 - X C Y<sub>2</sub> C H Q ( C Y<sub>2</sub> )<sub>3</sub> - を表し、

40

X は、 O、 S または N R<sup>1</sup> を表し、

Q は、 ( C H<sub>2</sub> )<sub>p</sub> - E - ( C H<sub>2</sub> )<sub>p</sub> R<sup>1</sup>、 ( C H<sub>2</sub> )<sub>p</sub> - E - ( C H<sub>2</sub> )<sub>p</sub> R<sup>a</sup> 、 ( C H<sub>2</sub> )<sub>p</sub> H a l、 C H O、 ( C H<sub>2</sub> )<sub>p</sub> S R<sup>1</sup>、 C O R<sup>a</sup>、 ( C H<sub>2</sub> )<sub>p</sub> R<sup>a</sup> 、 ( C

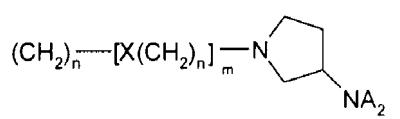
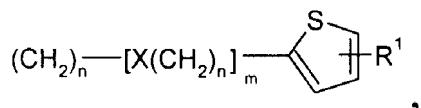
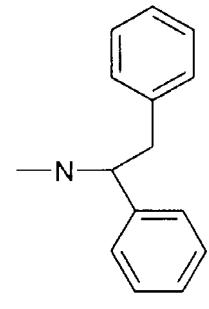
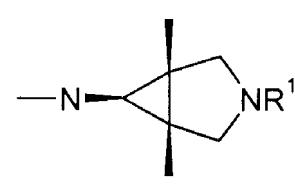
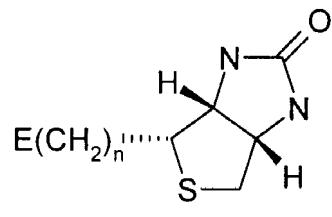
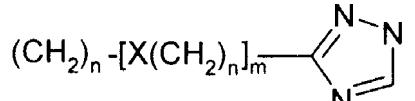
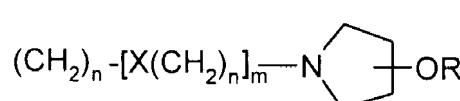
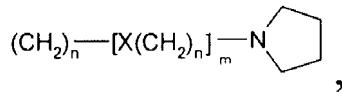
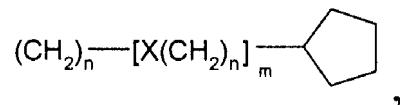
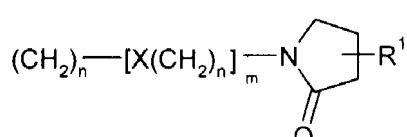
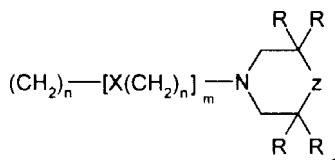
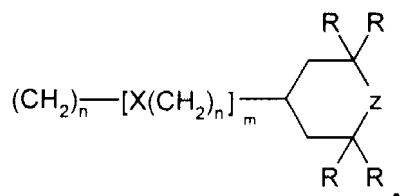
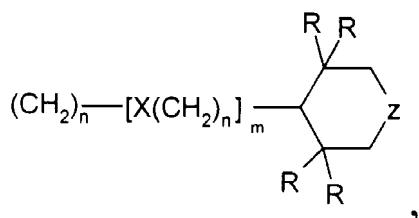
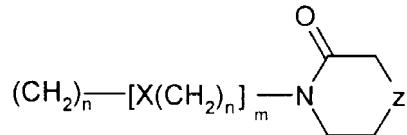
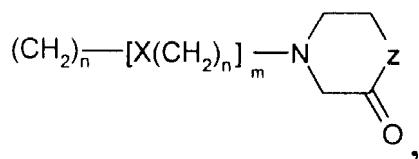
50

$\text{H}_2$ )<sub>p</sub>O COR<sup>a</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>N COR<sup>1</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>1</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OCON(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>O COOR<sup>1</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NHC CON(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NHCOOR<sup>1</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CN、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>COOR<sup>1</sup>を表し、

R<sup>a</sup>は、

【0016】

【化2-1】



10

20

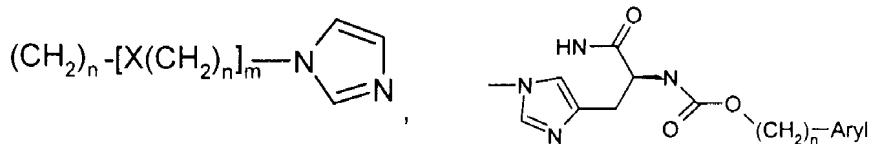
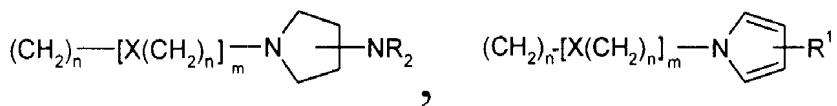
30

40

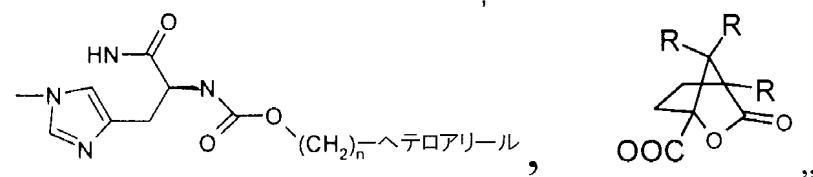
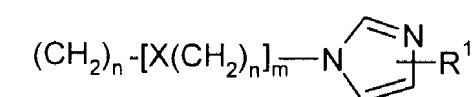
50

【 0 0 1 7 】

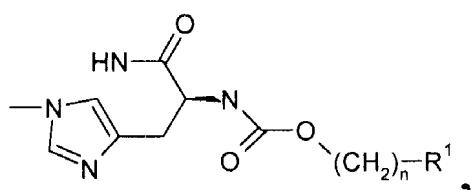
【 化 2 - 2 】



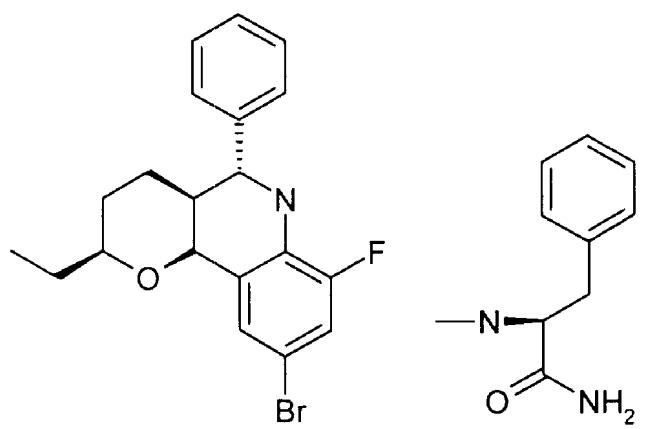
10



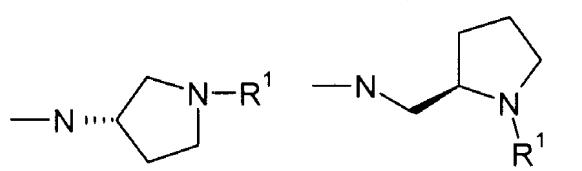
20



30



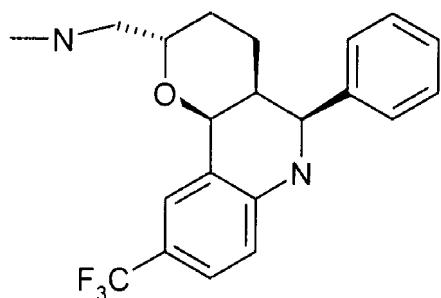
40



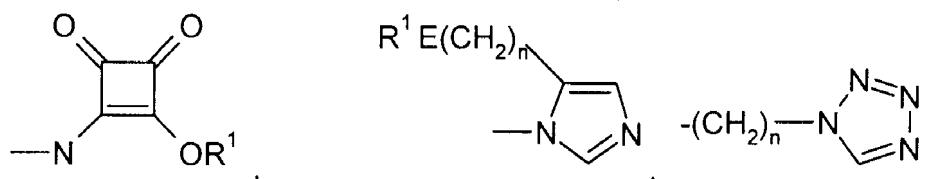
50

【0018】

【化2-3】



10



20

【0019】

、OR、NR、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>-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>-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、OCO NR<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>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>)<sub>n</sub>-アリールを表し、

30

40

50

R<sup>6</sup>は、それぞれ非置換、または(Hal、NO<sub>2</sub>、CN、A、OR、OCOR、COR、NR<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>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<sub>2</sub>、CN、OR、A、-(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR、-OCOR、-(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COR、-(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CN、-NCOR、-CORまたは-(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>2</sub>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<sup>6'</sup>は、HまたはR<sup>6</sup>を表し、

R<sup>7</sup>は、(C=O)-R、(C=O)-NR<sub>2</sub>、(C=O)-OR、HまたはAを表し、

mは、0、1または2を表し、

10

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。

20

#### 【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, 58  
55-5858、Tetrahedron Lett. 2003, 44, 217-219  
、J. Org. Chem. 1997, 62, 4880-4882、J. Org. Chem.  
1999, 64, 6462-6467、Chem. Lett. 1995, 423-42  
4、J. Org. Chem. 2000, 65, 5009-5013、Chem. Lett.  
2003, 32, 222-223、US2003149069A1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。

30

#### 【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。

40

#### 【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)、治癒治療の向上、疾患、症候群、状態、病訴、障害または副作用の治癒、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

50

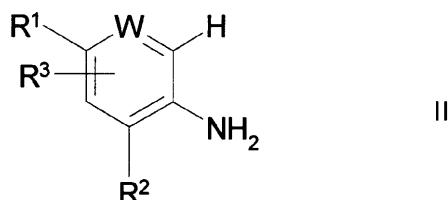
の混合物の使用に関する。これらは、特に好ましくは立体異性化合物の混合物である。

【0028】

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II：

【0029】

【化3】

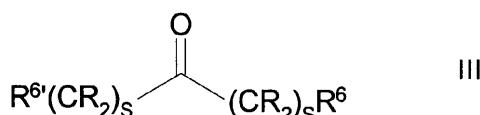


【0030】

(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III：

【0031】

【化4】

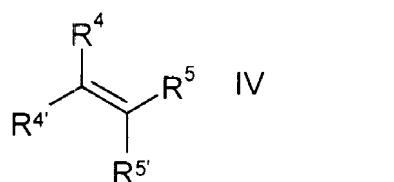


【0032】

(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IV：

【0033】

【化5】



【0034】

(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(III)、イツテルビウム(III)トリフラーート、スカンジウム(III)トリフラーートまたはセリウム(IV)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を特徴とする方法に関する。

【0035】

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。

## 【0036】

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。

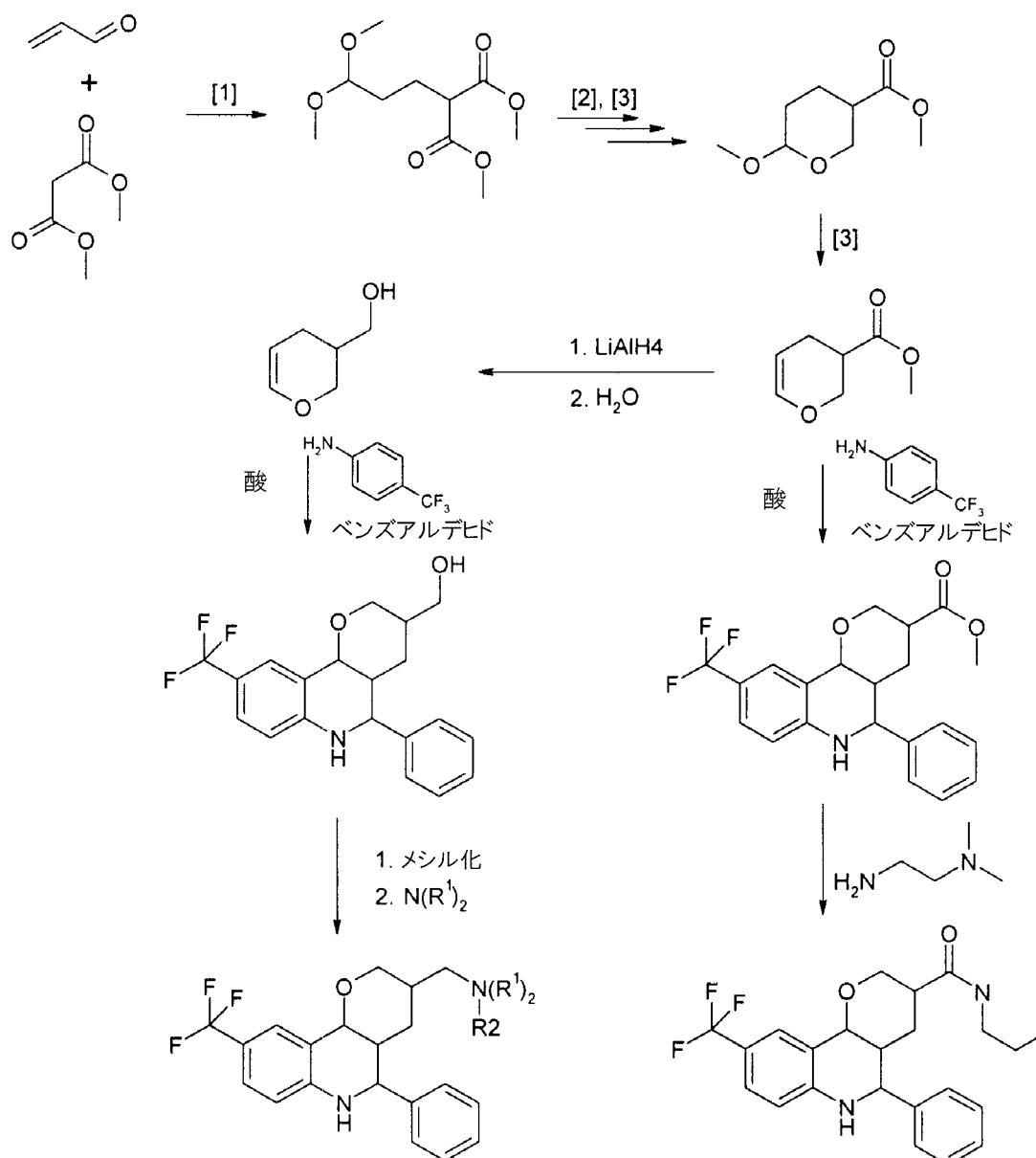
## 【0037】

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。

## 【0038】

## 【化6】

スキーム1



## 【0039】

[1] H. K. Hall, L. J. Carr, R. Kellman, F. de Bla  
uwe, J. Am. Chem. Soc. 1974, 96, 7265 - 7269

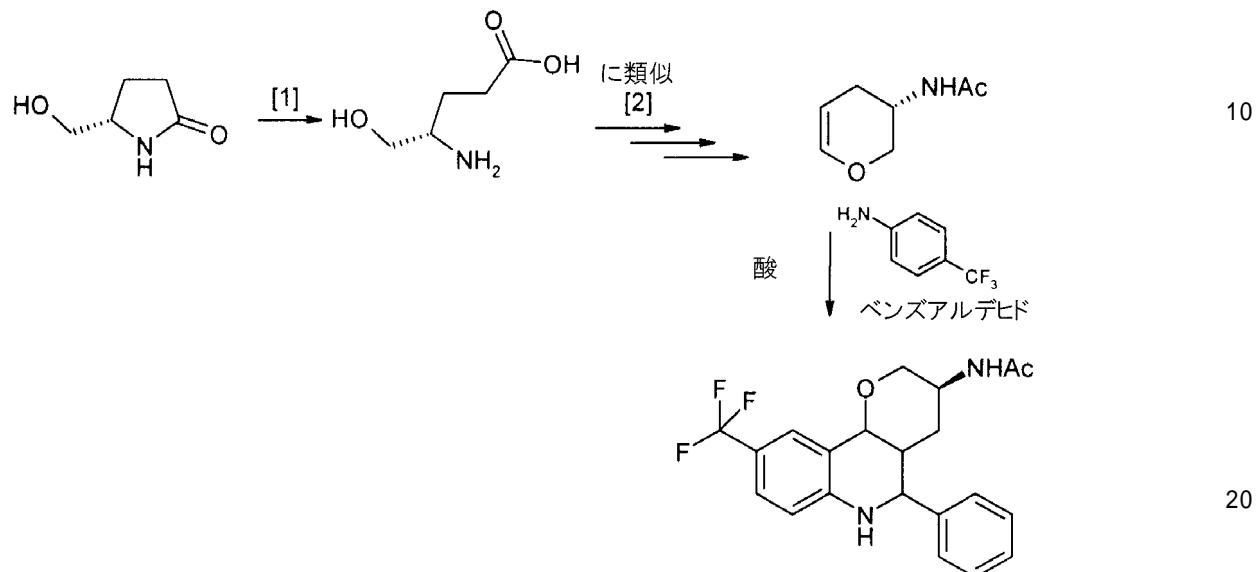
[2] M. Okada, H. Sumitomo, M. Atsumi, H. K. Hall  
、R. B. Ortega, Macromolecules 1986, 19, 503 - 5

[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】

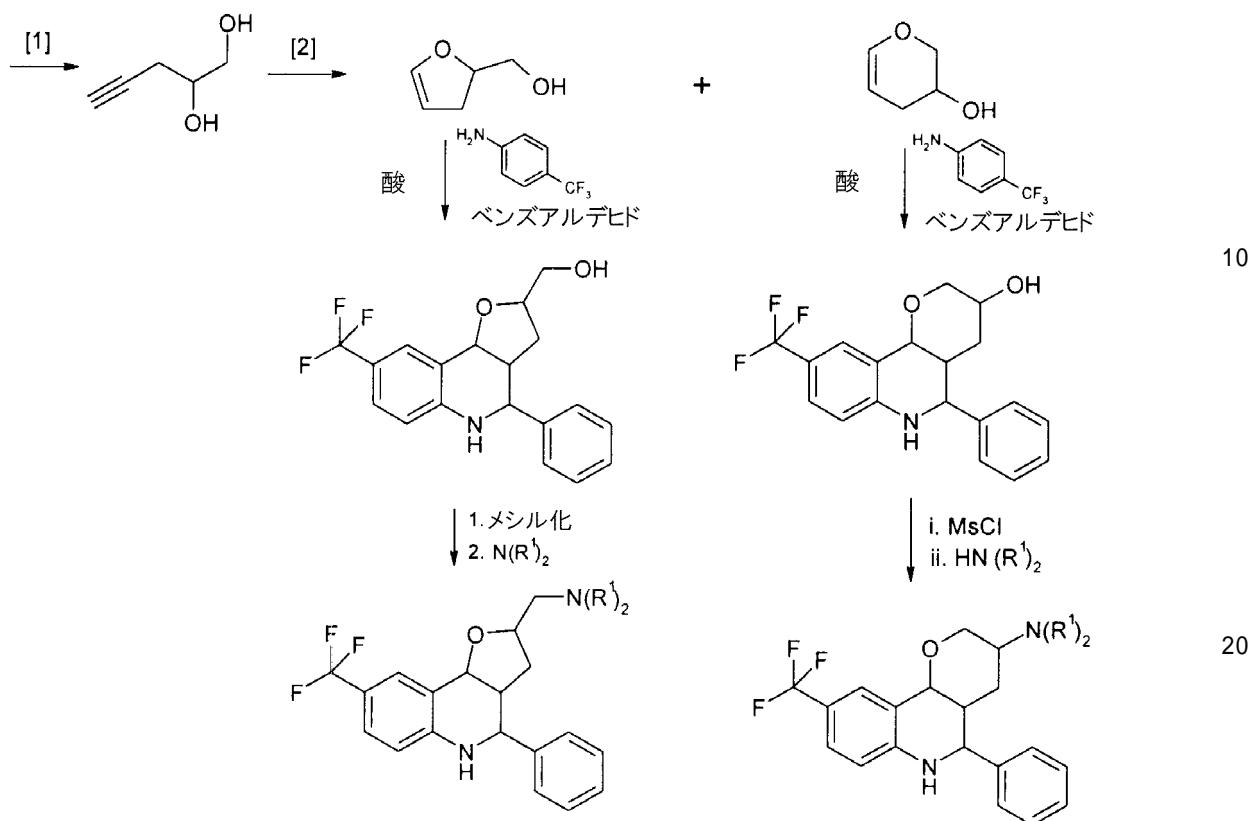
[1] Brucknerら、Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 1959, 21, 105, 116

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

【0042】

## 【化8】

スキーム3



## 【0043】

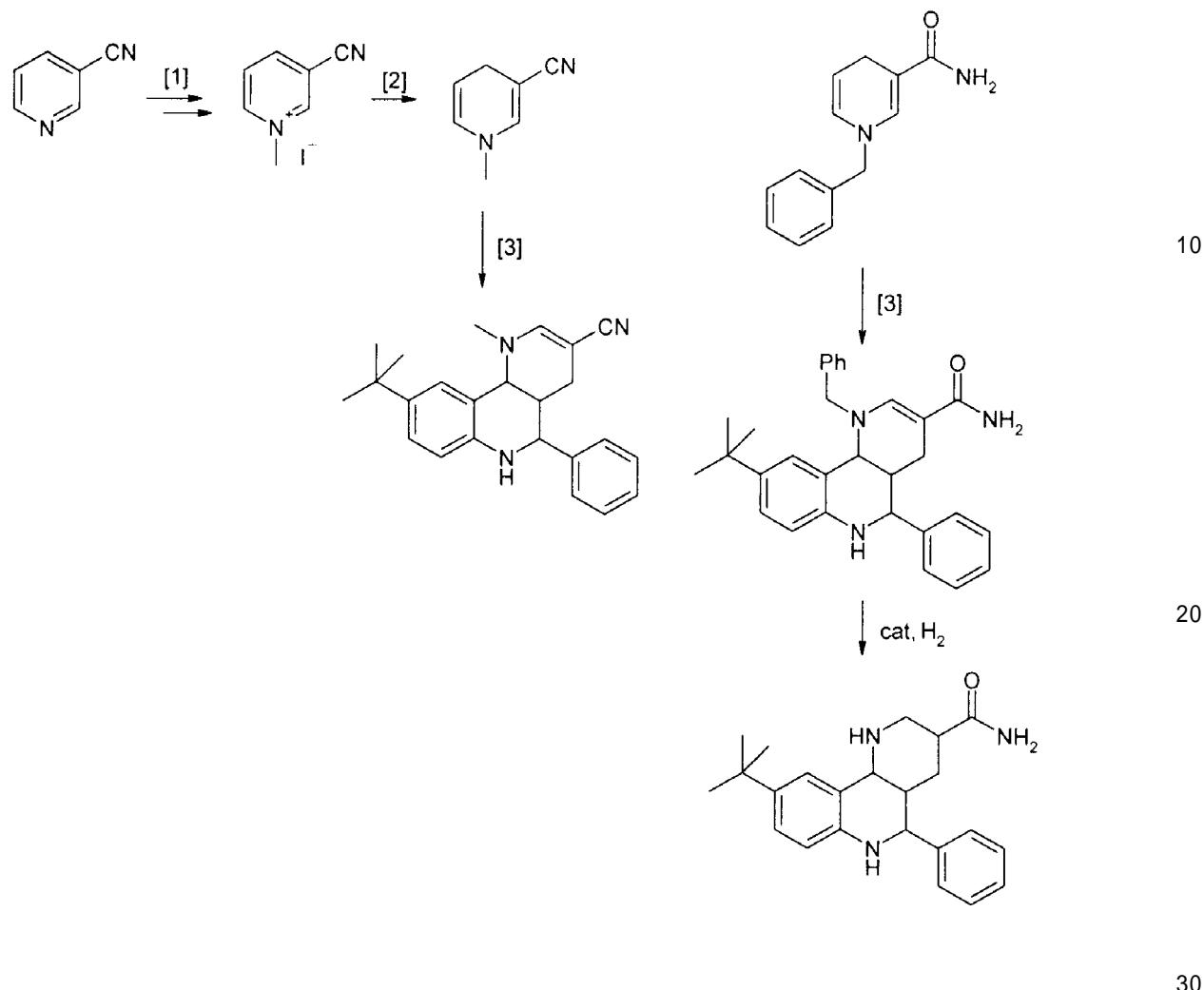
[1] 例えば、E . R . H . Jones、J . S . Stephenson、W . B . Turner、M . C . Whiting、J . Chem . Soc . 1963、2048 - 2  
055に記載されている合成

[2] F . E . McDonald、C . B . Connolly、M . M . Gleason、T . B . Towne、K . D . Treiber、J . Org . Chem . 1993、  
58、6952 - 6953

## 【0044】

【化9】

スキーム4



【0045】

[1] M. R. Lamborg, R. M. Burton, N. O. Kaplan, J. Am. Chem. Soc. 1957, 79, 6173 - 6177

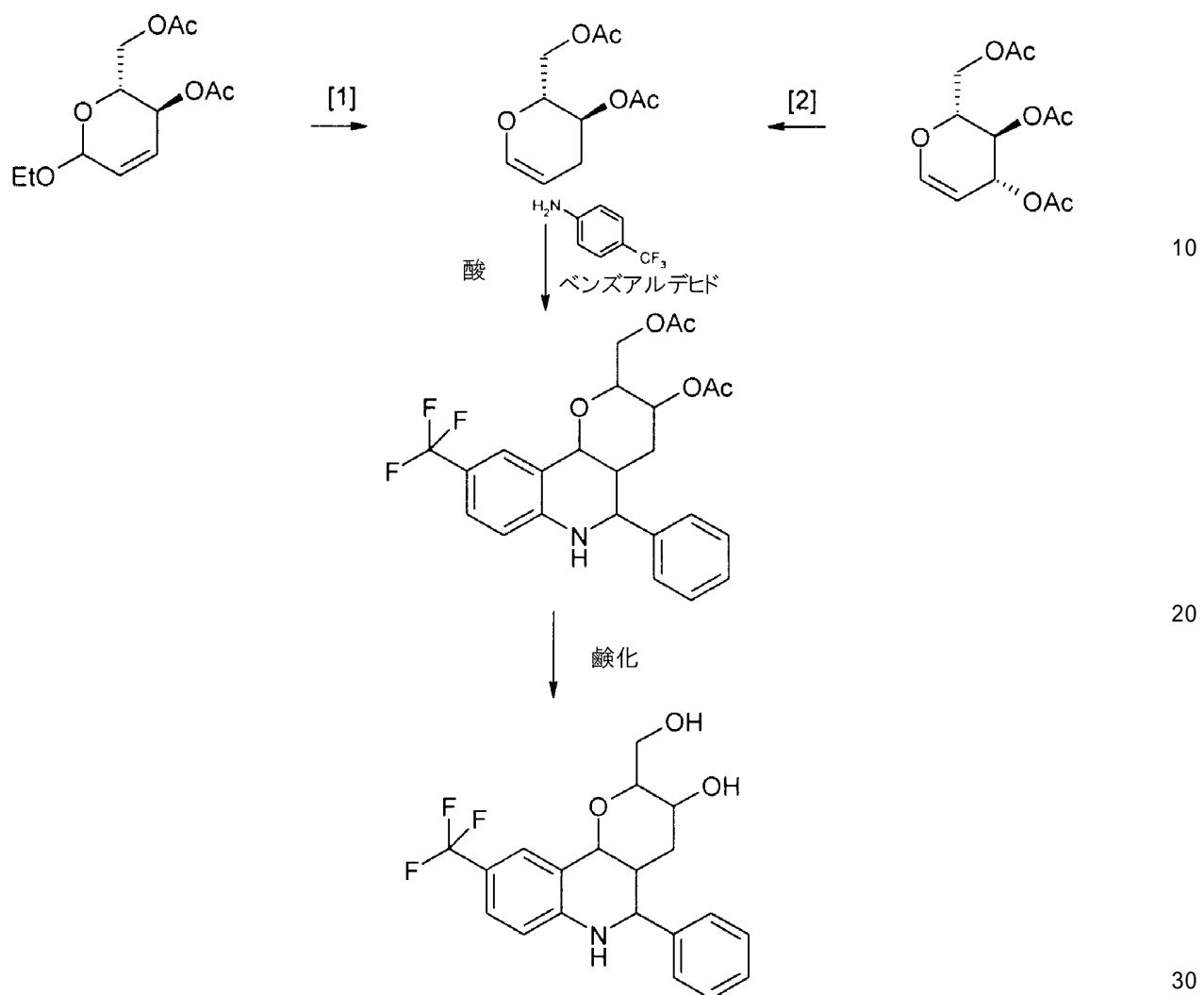
[2] P. Karrer, F. Blumer, Helv. Chim. Acta 1947, 30, 1157

[3] I. Carranco, J. L. Diaz, O. Jimenez, M. Vendrell, F. Albericio, M. Royo, R. Lavilla, J. Comb. Chem. 2005, 7, 33 - 41

【0046】

## 【化10】

スキーム5



## 【0047】

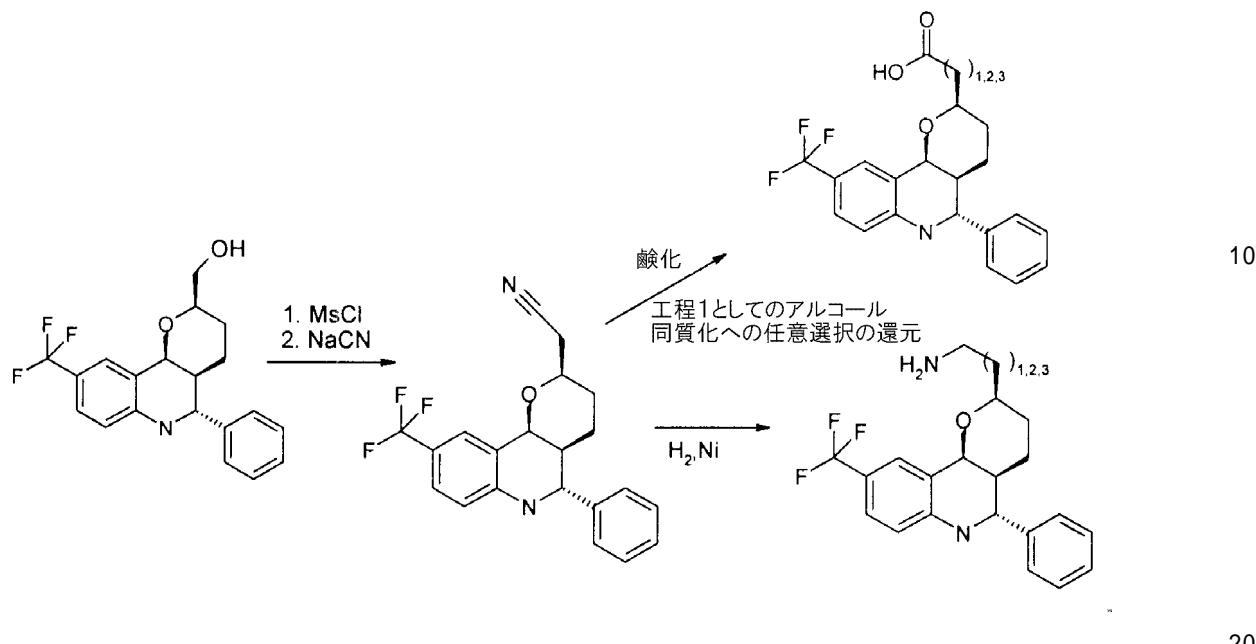
[1] B. Fraser-reid、B. Radatus、J. Am. Chem. Soc. 1970、92、6661-6663

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

## 【0048】

## 【化11】

スキーム6



## 【0049】

以上および以下において、基 R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>4'</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>5'</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>6'</sup>、R<sup>7</sup>、X、Y、E、Q、R<sup>a</sup>、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。

## 【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、好ましくは例えればトリフルオロメチルを表す。

## 【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。

## 【0054】

Eは、好ましくは、-NR<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>-、-CONR<sup>1</sup>-、-NR<sup>1</sup>CO-、-NR<sup>1</sup>-CO-NR<sup>1</sup>-または-OCONR<sup>1</sup>-である。Eは、特に好ましくは、-NR<sup>1</sup>CONR<sup>1</sup>-である。

## 【0055】

R<sup>1</sup>は、好ましくは、A、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、SA、SCN、CH<sub>2</sub>CN、-OCOA、Hal、SCF<sub>3</sub>を表し、好ましくは、t-ブチル、-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、イソプロピル、エチルまたはメチルをも表す。特に、R<sup>1</sup>は、t-ブチル、イソプロピル、エチル、CF<sub>3</sub>、メチル、Br、Cl、SCF<sub>3</sub>、CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、n-プロピル、OCH<sub>3</sub>、SCH<sub>3</sub>、n-ブチル、-SCN、CH<sub>2</sub>CNを表す。R<sup>1</sup>は、特に好ましくは、t-ブチルまたはCF<sub>3</sub>を表す。  
10

## 【0056】

R<sup>2</sup>は、好ましくは、Hal、AまたはOA、特にBr、シクロプロピル、OCH<sub>3</sub>を表す。また、HまたはFが特に好ましい。

## 【0057】

R<sup>3</sup>は、好ましくは、HまたはA、特にHを表す。R<sup>3</sup>は、好ましくは、5位に存在する。特に、R<sup>3</sup>は、HまたはFを表す。

## 【0058】

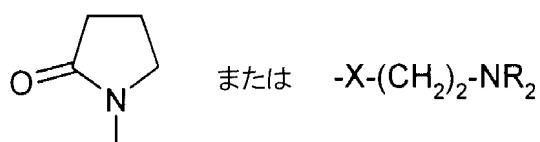
式Iの特に好ましい化合物において、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、同時にHを意味する。式Iのさらに好ましい化合物において、基R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>の一方は、Hを意味し、他方の基は、Fを意味する。  
20

## 【0059】

R<sup>4</sup>は、R<sup>5</sup>がHを表す場合は、以下の基の1つを表す。

## 【0060】

## 【化12】



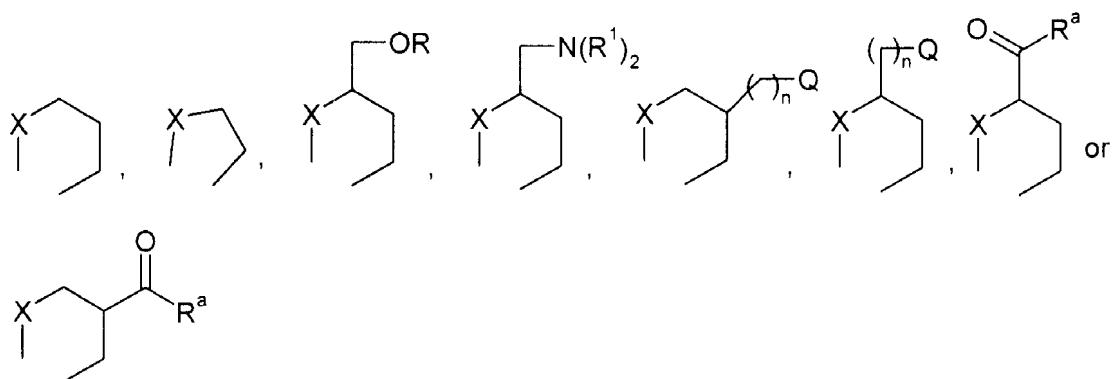
30

## 【0061】

R<sup>5</sup>は、好ましくは、H、またはR<sup>4</sup>と一緒にになって、以下の意味の1つを採用する。

## 【0062】

## 【化13】



50

## 【0063】

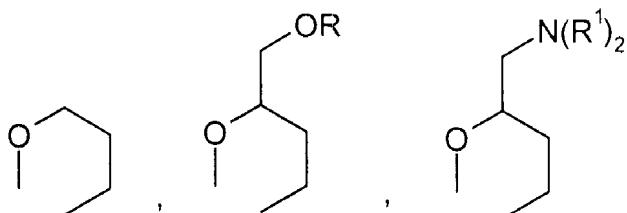
(式中、n、X、RおよびR<sup>a</sup>は、以上に示された意味を有する)。

## 【0064】

R<sup>4</sup>は、R<sup>5</sup>と一緒にになって、特に以下の意味の1つを採用する。

## 【0065】

## 【化14】



10

## 【0066】

(式中、Rは、以上に示された意味を有し、N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>は、好ましくは、NHR、特にNHCH<sub>3</sub>、NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OR<sup>1</sup>、NR(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OR<sup>1</sup>、NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>、NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>、NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHRまたはNRSO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHRを表し、NR(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OR<sup>1</sup>は、好ましくはNA(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OR<sup>1</sup>を表し、NRSO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>は、好ましくはNASO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>を表し、NRSO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHRは、好ましくはNASO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHRを表す)。NA(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OR<sup>1</sup>、NASO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>およびNASO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHR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<sub>2</sub>R<sup>1</sup>において、R<sup>1</sup>は、好ましくは、アルキル、特に好ましくはCH<sub>2</sub>Hal、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Halまたは(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Hal、特にCH<sub>2</sub>Cl、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Clまたは(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Clを表す。)

20

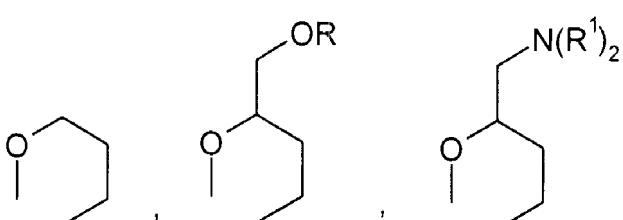
## 【0067】

R<sup>4</sup>は、R<sup>5</sup>と一緒にになって、特に好ましくは以下の意味の1つを採用する。

## 【0068】

## 【化15】

30



40

## 【0069】

(式中、Rは、以上に示された意味を有し、N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>は、好ましくは、NHR、特にNHCH<sub>3</sub>、NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OR<sup>1</sup>またはNH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHRを表す)。

## 【0070】

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>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。

## 【0071】

5および6員環系が好ましい。6員環系が特に好ましい。

## 【0072】

R<sup>a</sup>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<sub>2</sub>を表

50

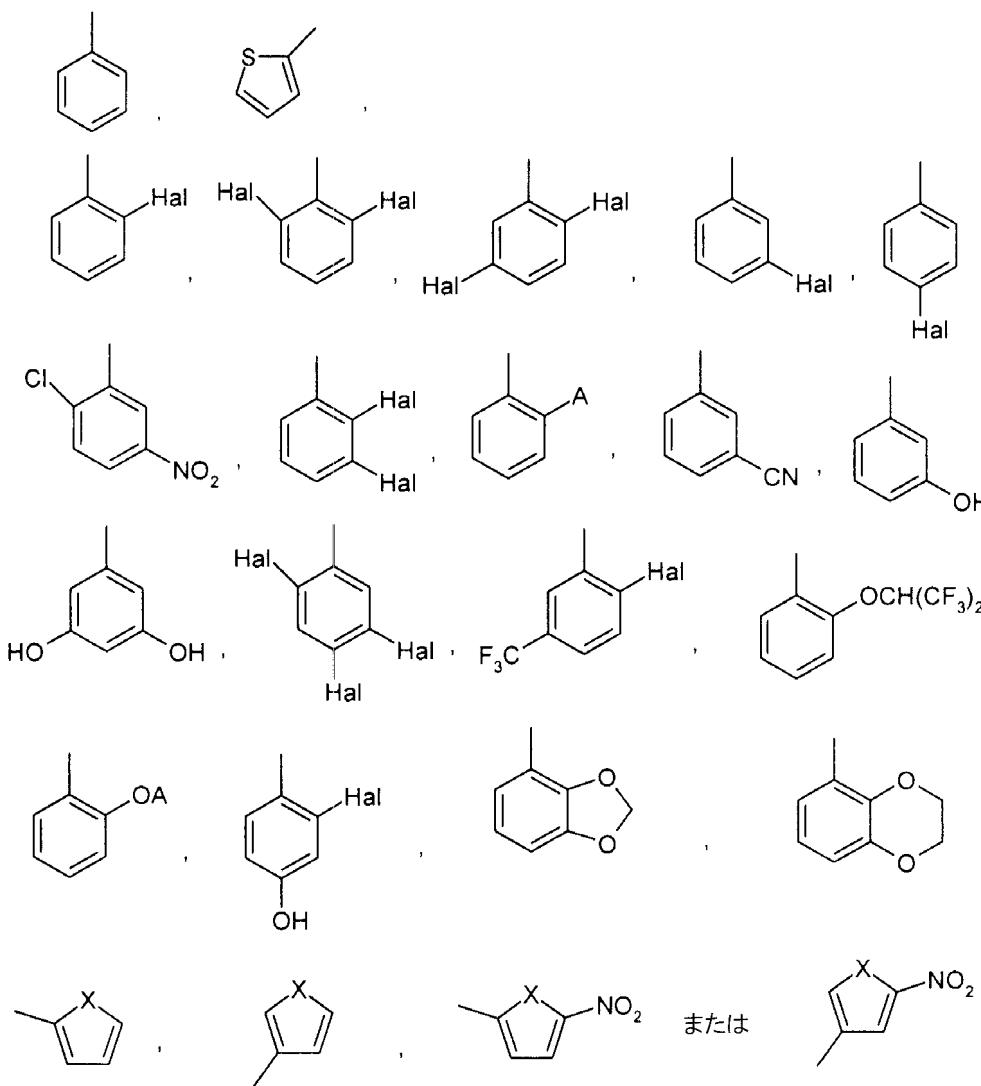
す。

【0073】

$R^6$  は、好ましくは、それぞれ非置換、または Hal、CN、NO<sub>2</sub>、OH、CF<sub>3</sub>、OCH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、OCOCH<sub>3</sub> または A で一もしく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す。R<sup>6</sup> は、好ましくは、複素環式芳香族基ではない。特に、R<sup>6</sup> は、以下の基の 1 つを表す。

【0074】

【化16】



【0075】

(式中、X は、O、S または NR、特に O または S を表し、A は、上記された意味を有するが、好ましくはメチルを表し、Hal は、好ましくは F または Cl を表す)。

【0076】

また、R<sup>6</sup> が以下の意味の 1 つを有する式 I の化合物が特に好ましい。

【0077】

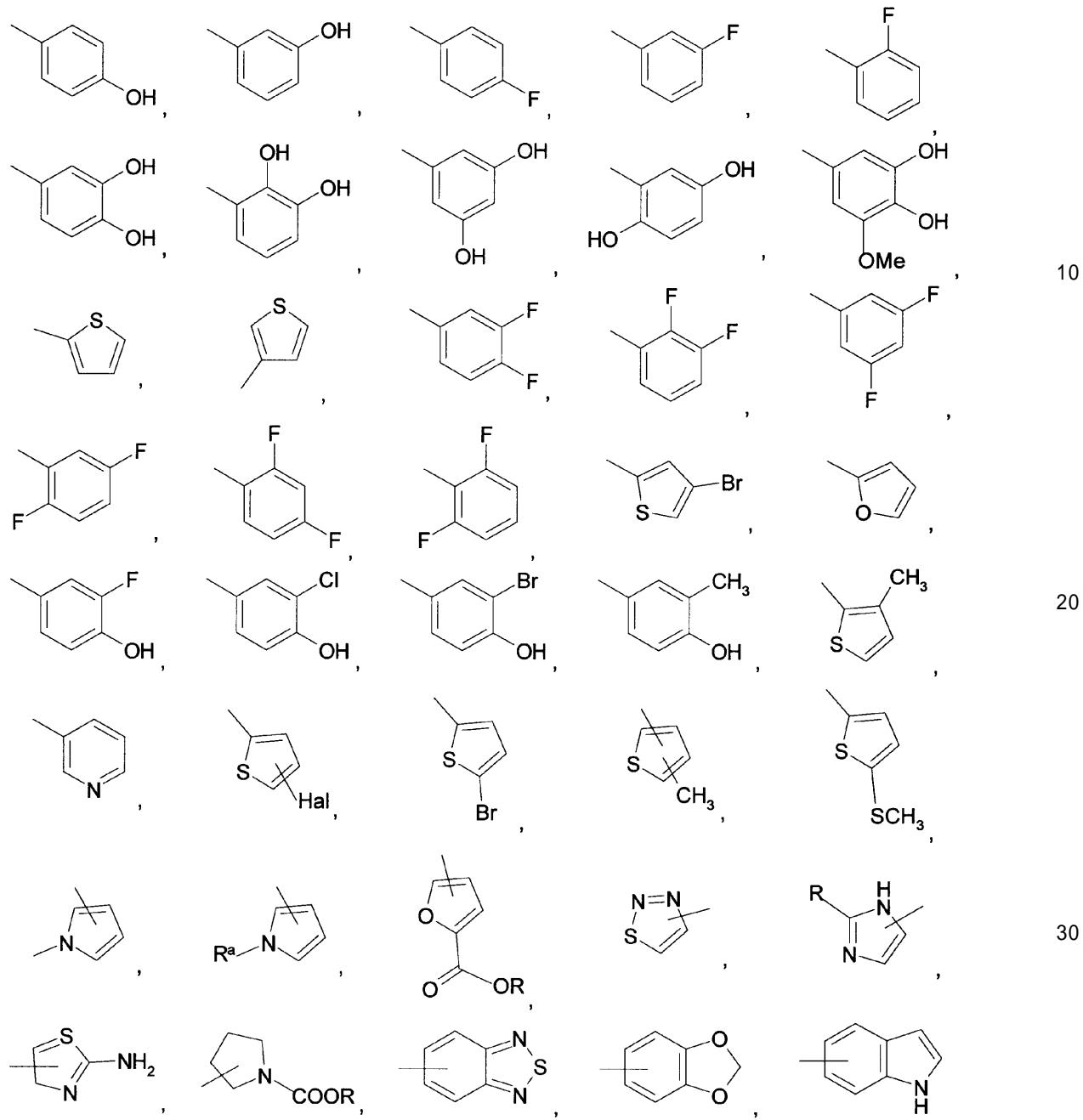
10

20

30

40

## 【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。

## 【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

-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-プロモフェニル、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-ジプロモフェニル、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-プロモフェニル、2,5-ジフルオロ-4-プロモフェニル、3-プロモ-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、N O<sub>2</sub>、N H A、N A<sub>2</sub>、O A、C O O AまたはC N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、N H A、N A<sub>2</sub>、N O<sub>2</sub>、C O O A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-ピロリル、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-、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- 50

、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 - 2H - 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 - ベンゾジオキサン - 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。

【0084】

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

【0085】

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、異なっていてもよく、すなわち互いに独立している。

【0086】

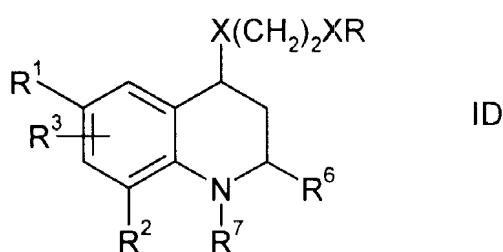
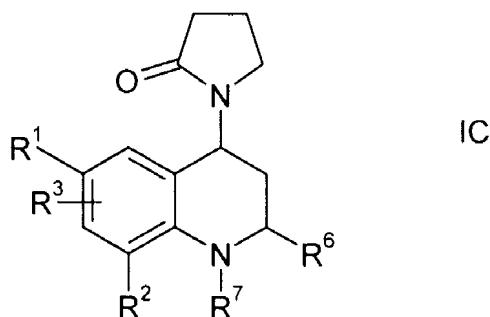
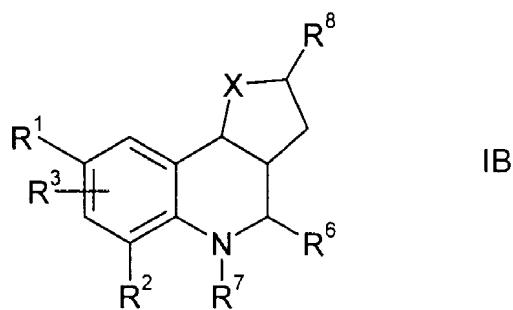
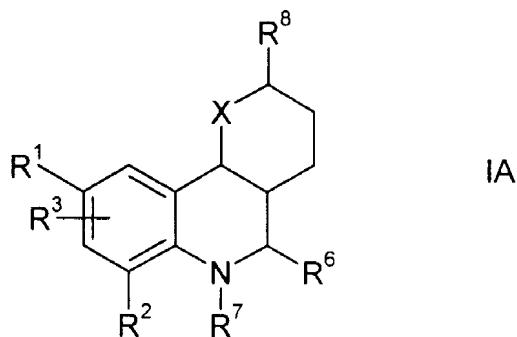
式I の化合物は、1つまたは複数のキラル中心を有することができるため、様々な立体異性体形態で存在する、式I は、これらすべての形態を包括する。

【0087】

式I の特に好ましい化合物は、下位式IA からID の化合物である。

【0088】

## 【化18】



## 【0089】

(式中、

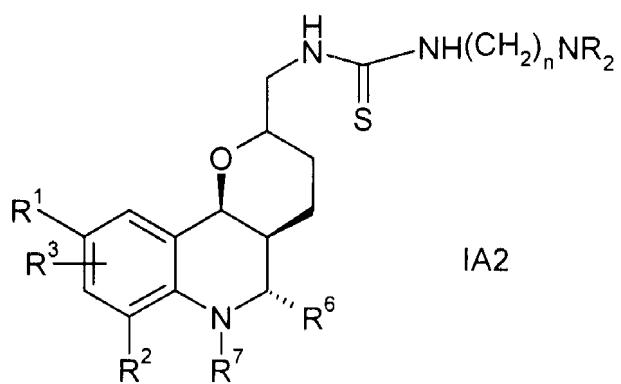
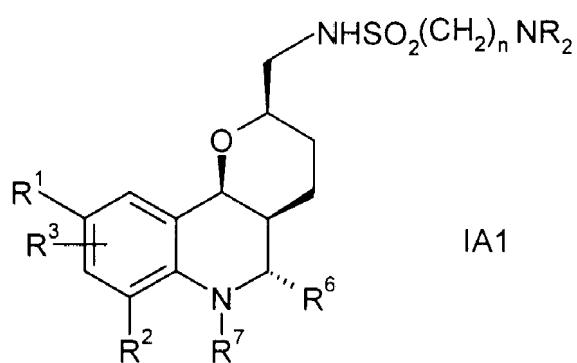
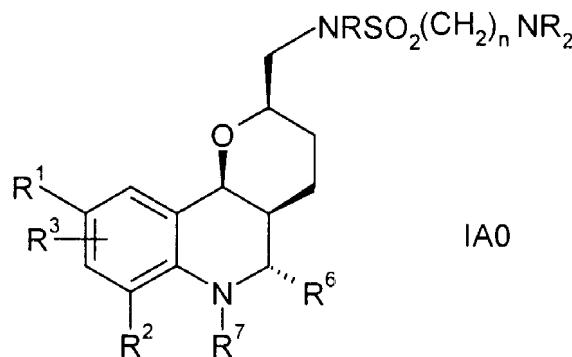
R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびXは、以上に示された意味を有し、  
R<sup>8</sup>は、好ましくはQ、特にH、CH<sub>2</sub>OR、CH<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、COR<sup>a</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-E-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n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

## 【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。

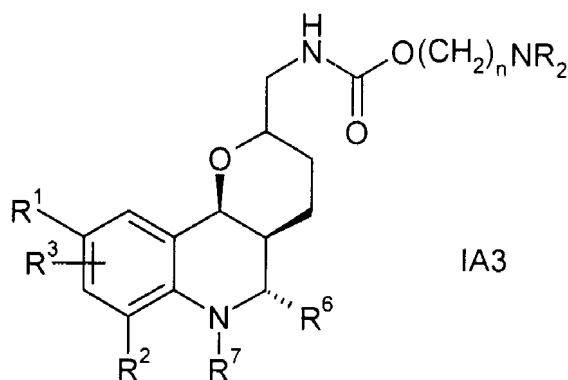
## 【0091】

【化 1 9 - 1】

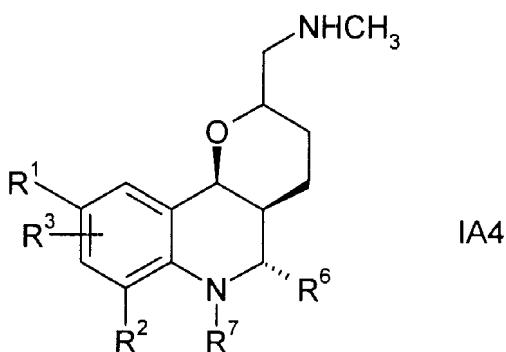


【0 0 9 2】

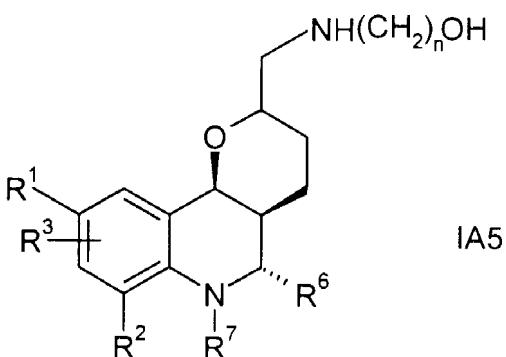
## 【化19-2】



10



20



30

## 【0093】

(式中、R、R<sup>a</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>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<sup>8</sup>は、Hを意味する。

## 【0095】

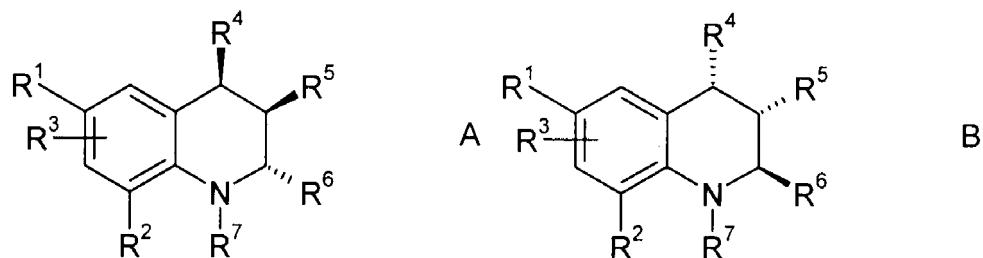
基R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、特に好ましくは、互いにシス位に存在する。また、基R<sup>6</sup>は、好ましくは、基R<sup>5</sup>に対してトランス位に存在する。

## 【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20】



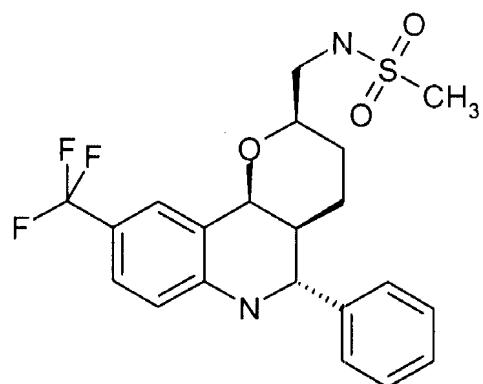
10

【0098】

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。化合物のいくつか的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。

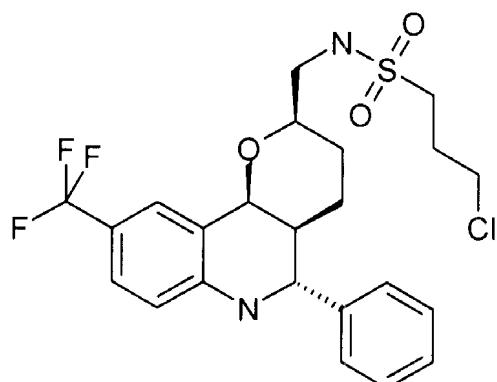
【0099】

【化21-1】



20

I1



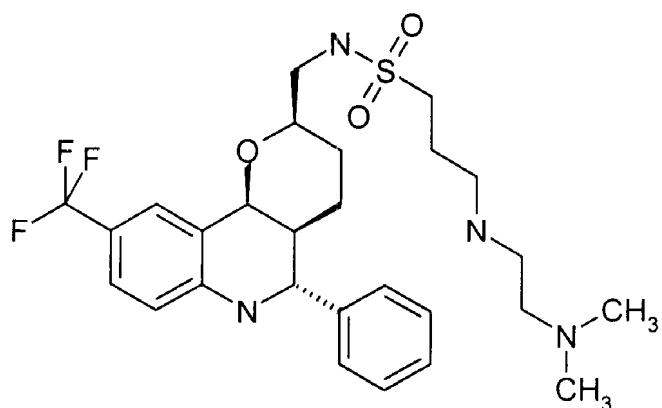
30

I2

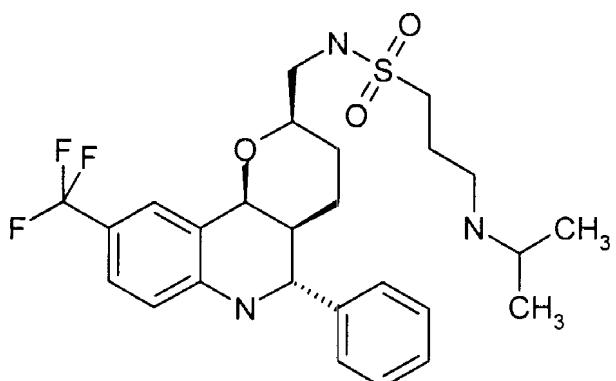
40

【0100】

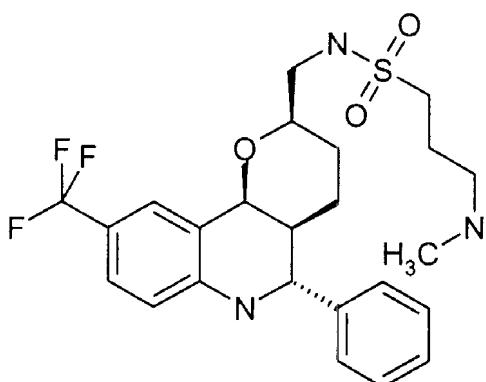
【化 2 1 - 2】



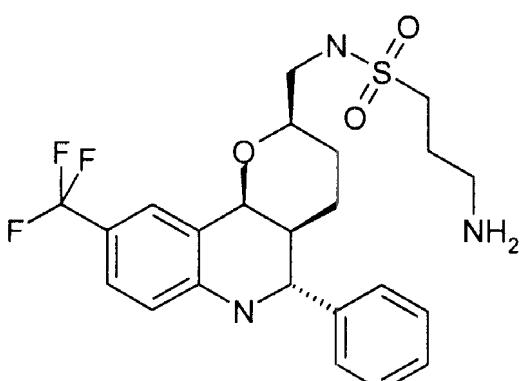
I3



I4



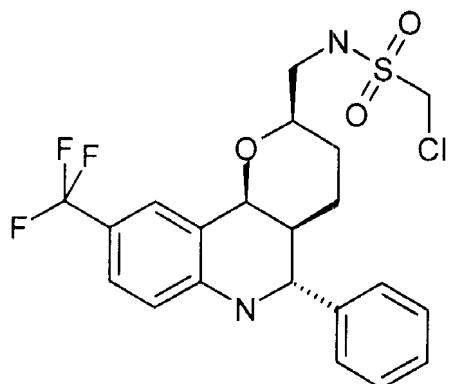
I5



I6

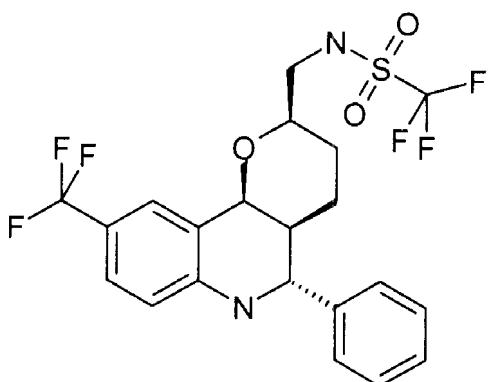
【0 1 0 1】

【化 2 1 - 3】



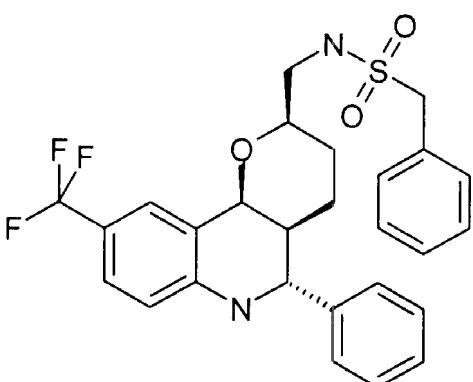
10

I7



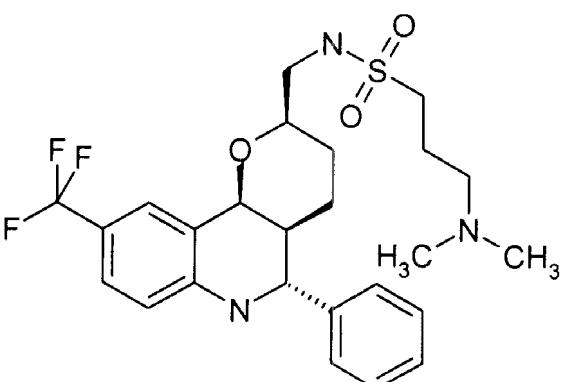
20

I8



30

I9

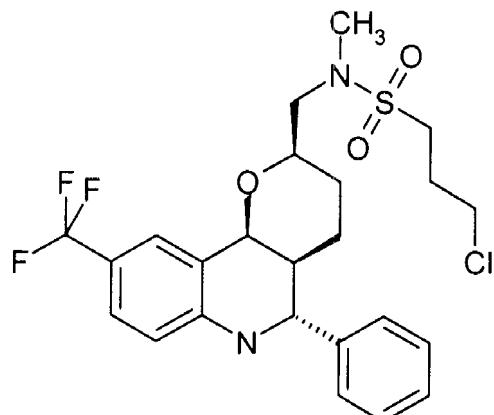


40

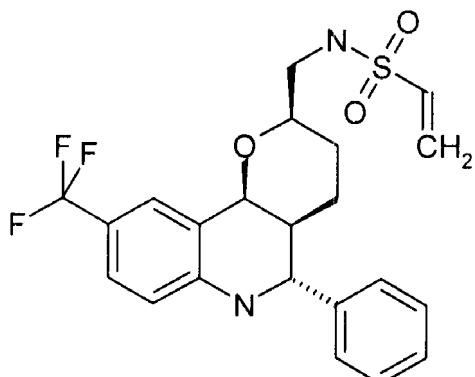
I10

【0102】

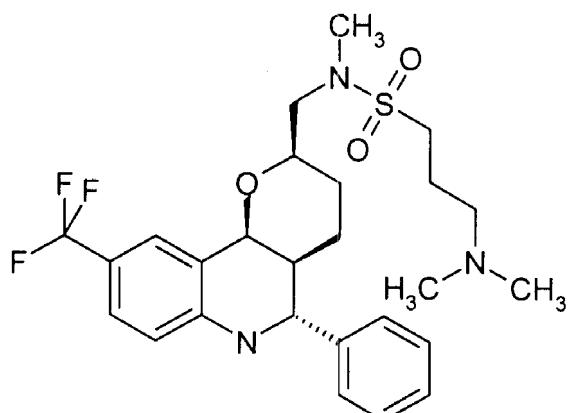
【化 2 1 - 4】



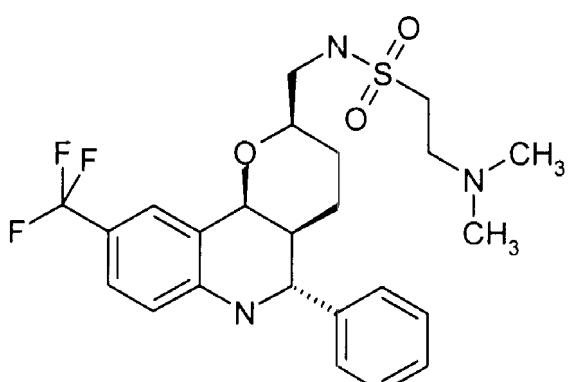
I11



I12

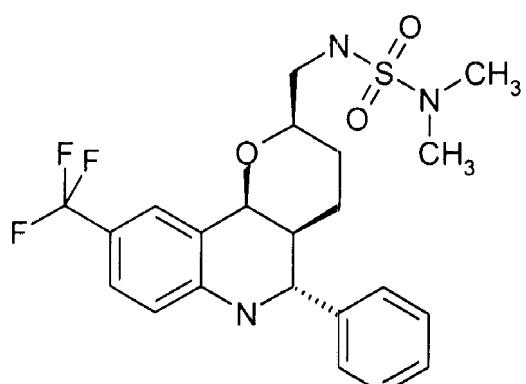


I13



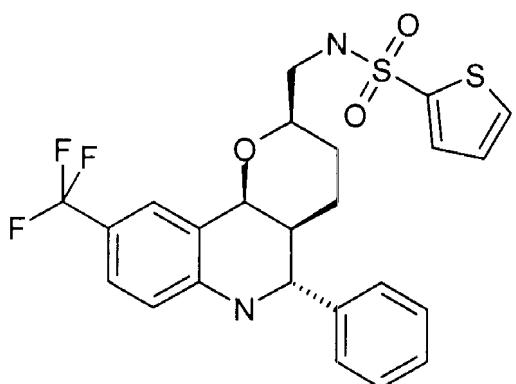
I14

【 0 1 0 3 】  
【 化 2 1 - 5 】



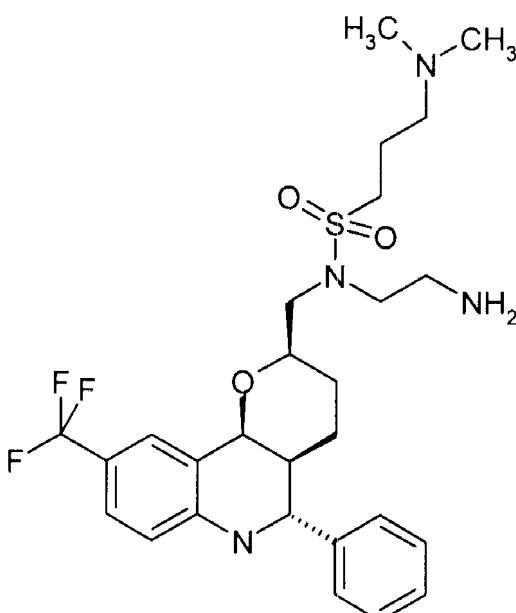
10

I15



20

I16



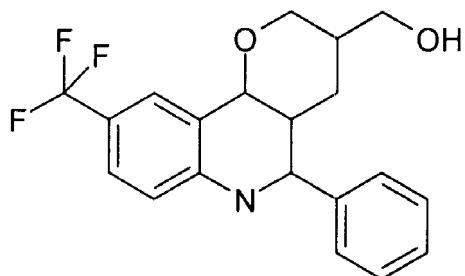
30

I17

40

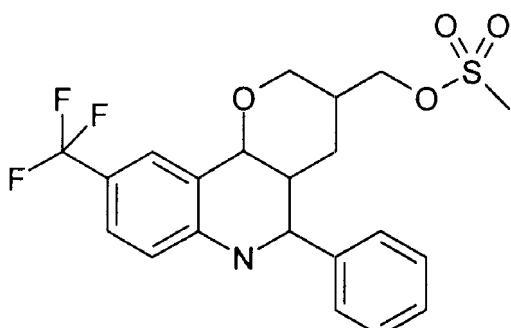
【 0 1 0 4 】

【化 2 1 - 6】



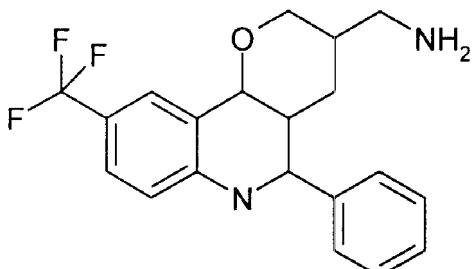
I18

10

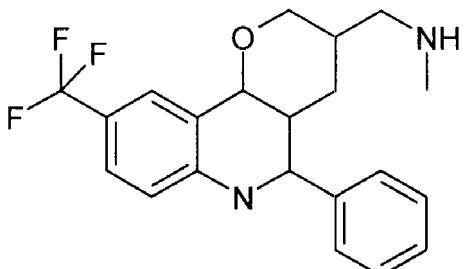


I19

20

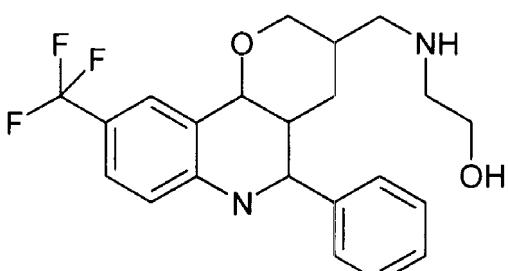


I20



I21

30

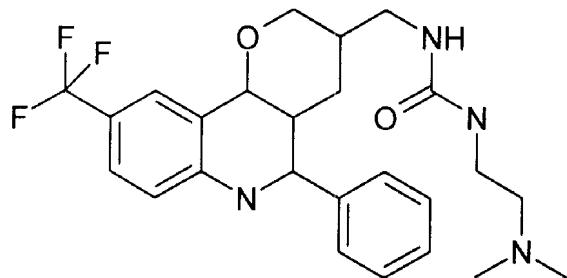


I22

40

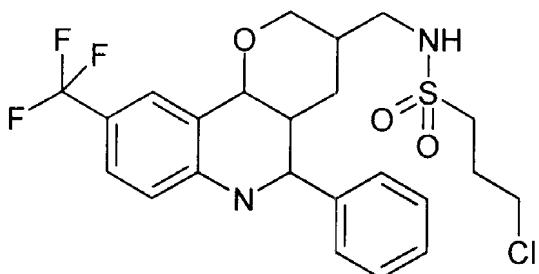
【 0 1 0 5 】

【化 2 1 - 7】

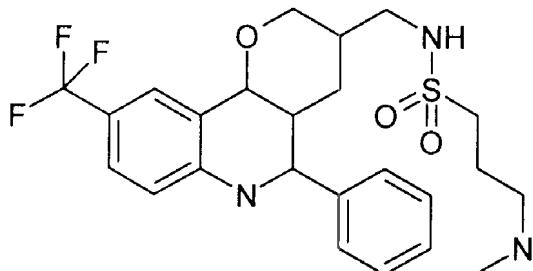


I23

10

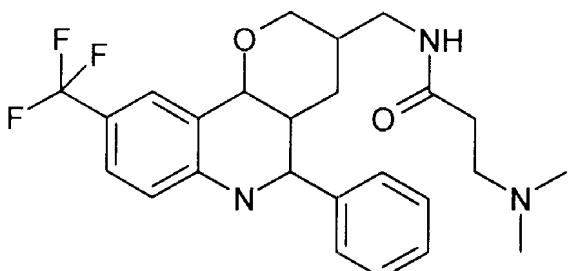


I24



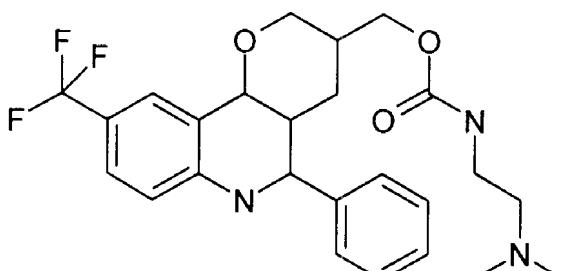
I25

20



I26

30

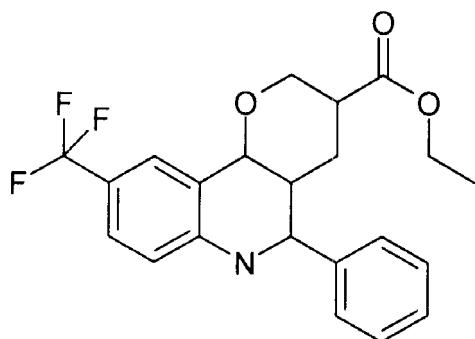


I27

40

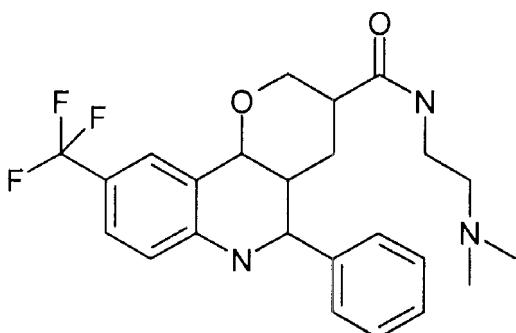
【 0 1 0 6 】

【化 2 1 - 8】



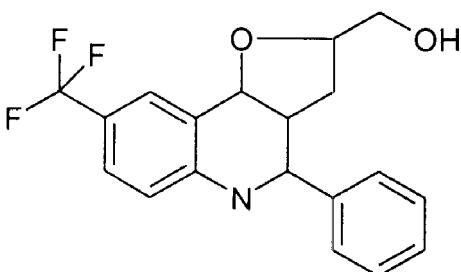
I28

10



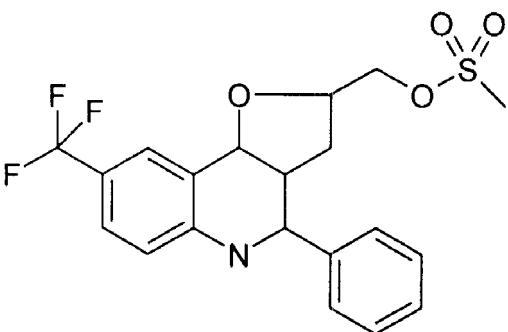
I29

20

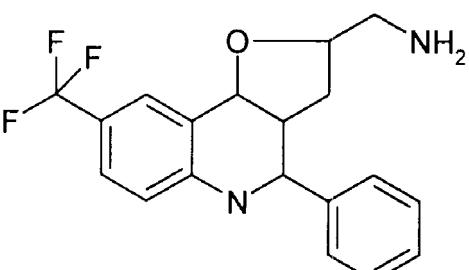


I30

30



I31

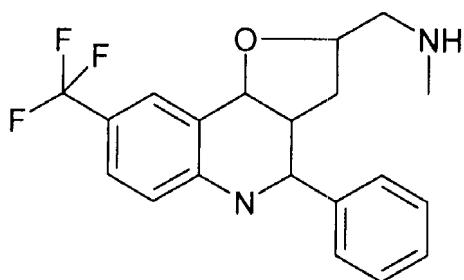


I32

40

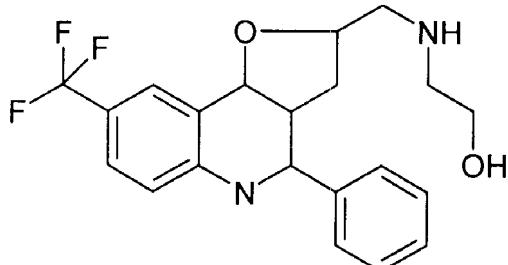
50

【0107】  
【化21-9】

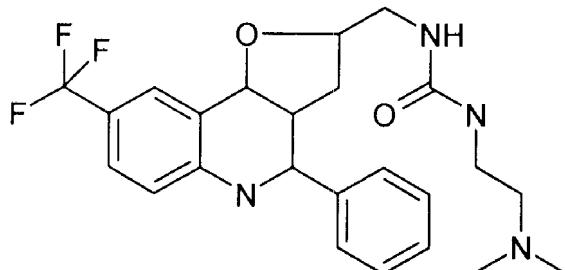


I33

10

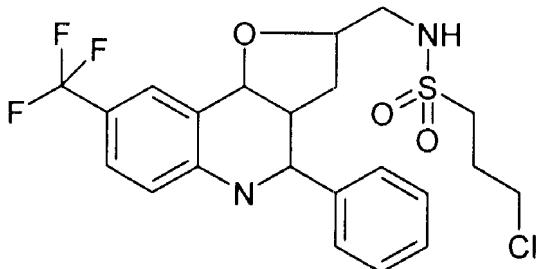


I34



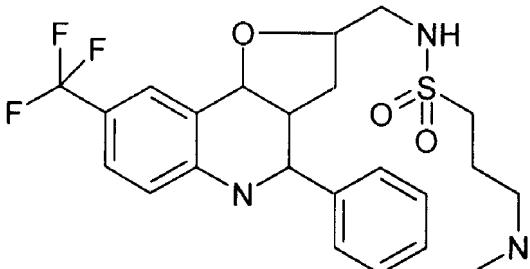
I35

20



I36

30

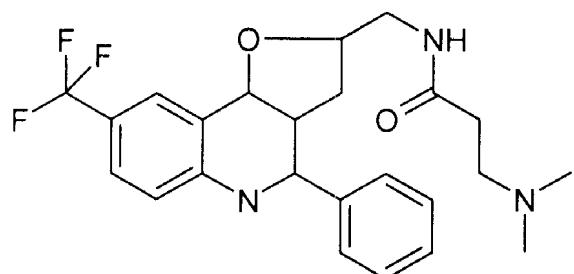


I37

40

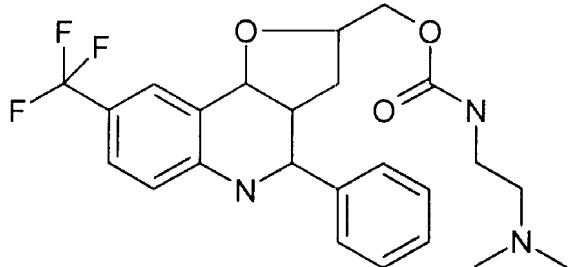
【0108】

【化 2 1 - 1 0】

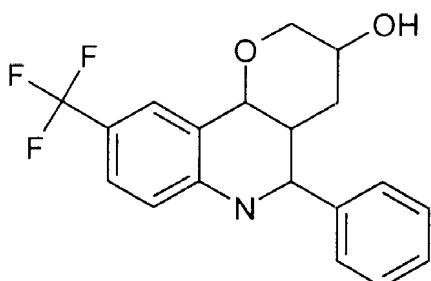


I38

10

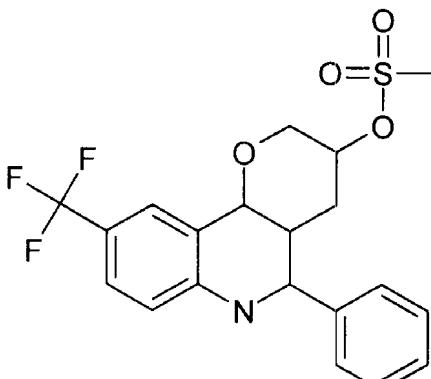


I39



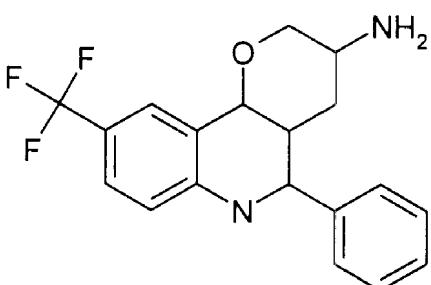
I40

20



I41

30

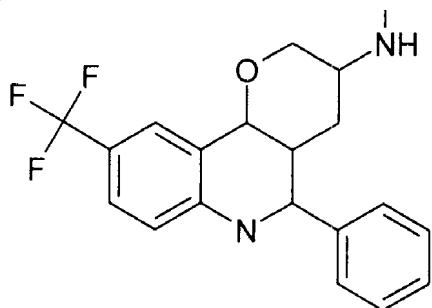


I42

40

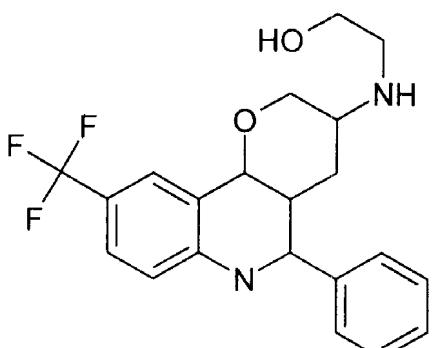
【0109】

【化 2 1 - 1 1】



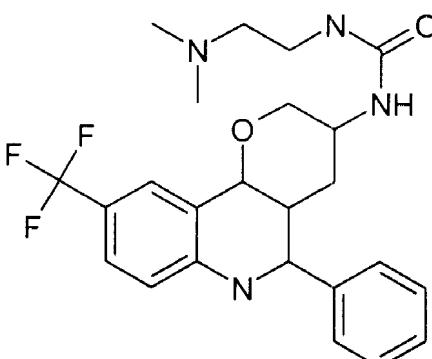
I43

10



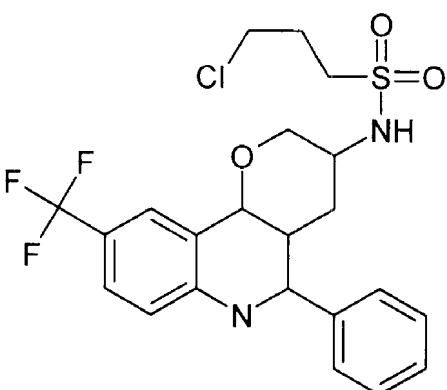
I44

20



I45

30

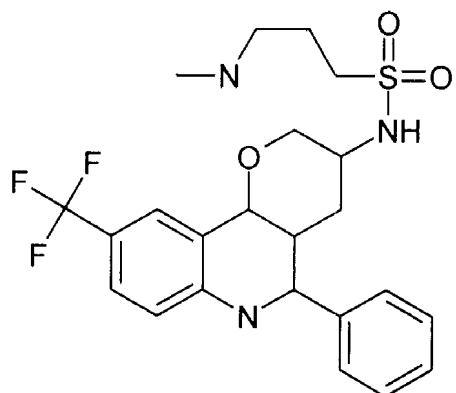


I46

40

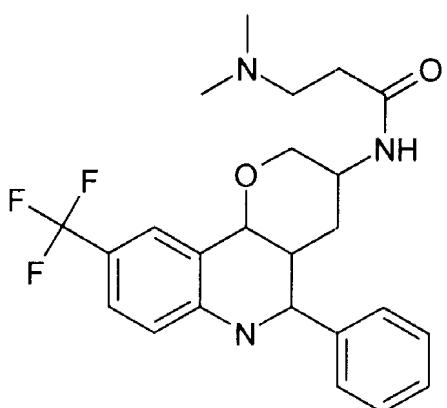
【0110】

【化 2 1 - 1 2】



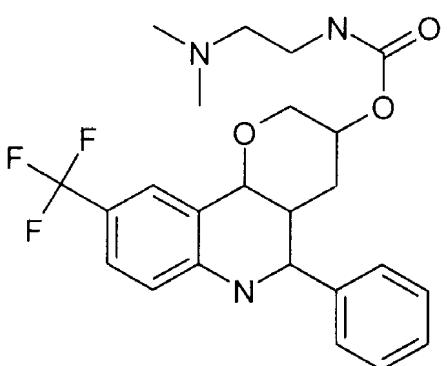
10

I47



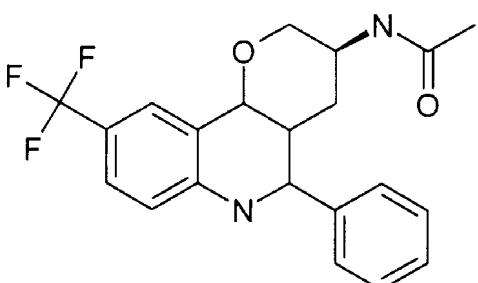
20

I48



30

I49

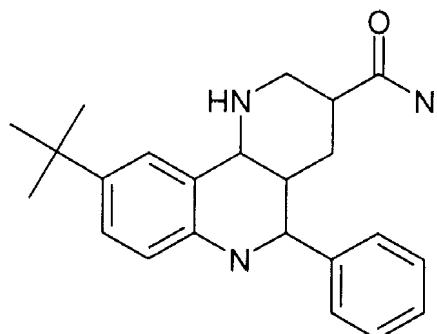


40

I50

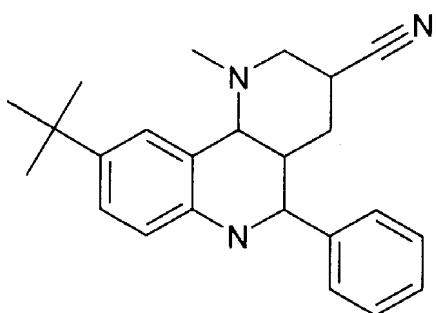
【0 1 1 1】

【化 2 1 - 1 3】



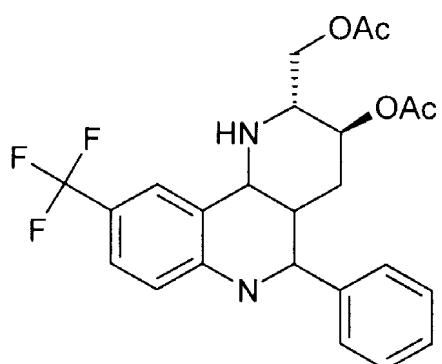
I51

10



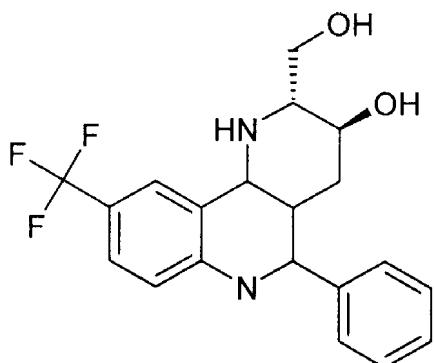
I52

20



I53

30

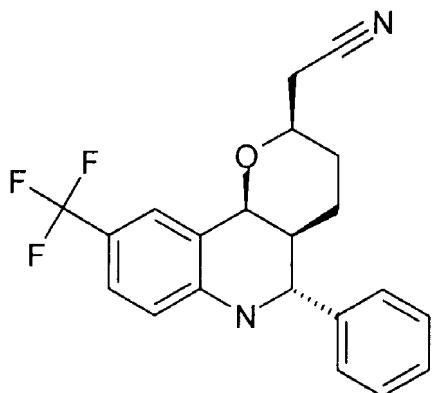


I54

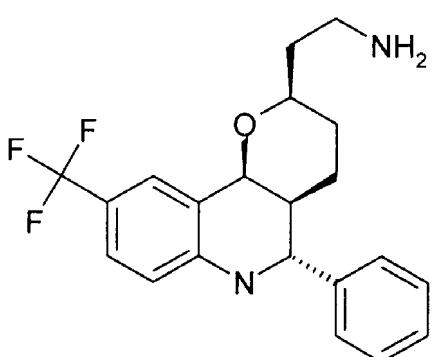
40

【0 1 1 2】

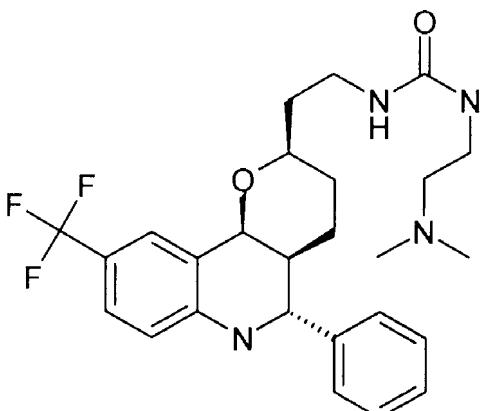
【化 2 1 - 1 4】



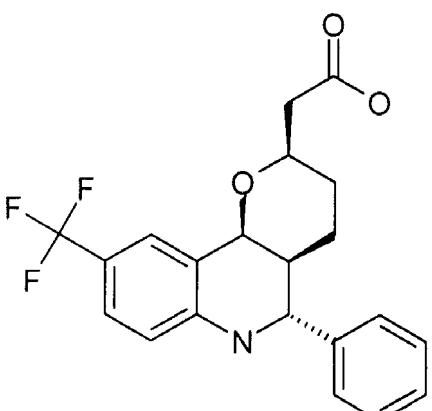
I55



I56



I57

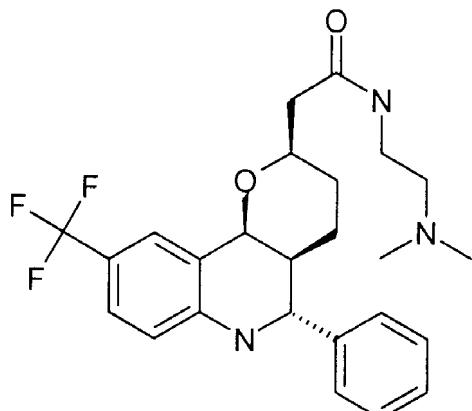


I58

【0 1 1 3】

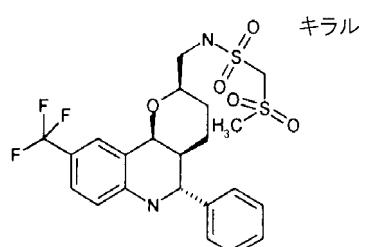
50

【化 2 1 - 1 5】



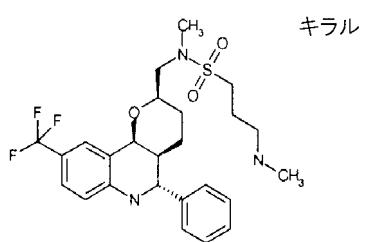
10

I59



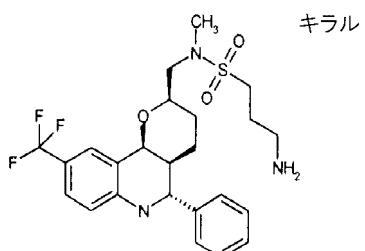
20

I60

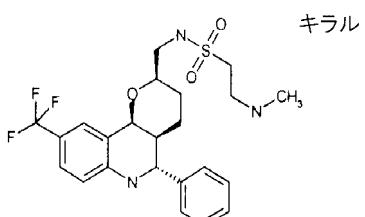


30

I61



I62

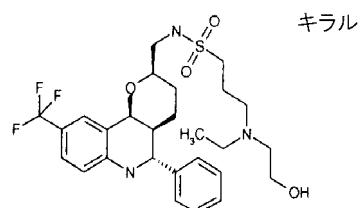


40

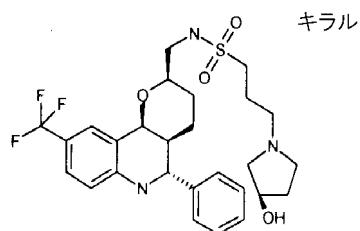
I63

【0 1 1 4】

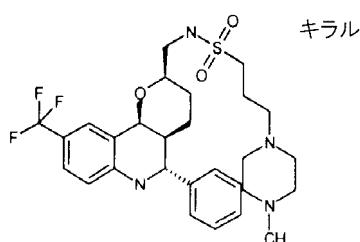
【化21-16】



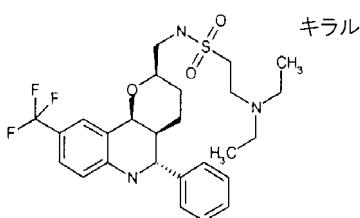
I64



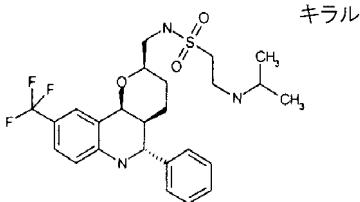
I65



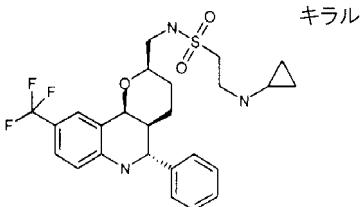
I66



I67



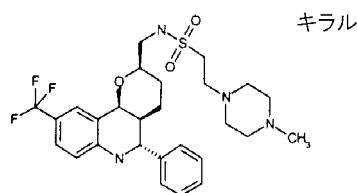
I68



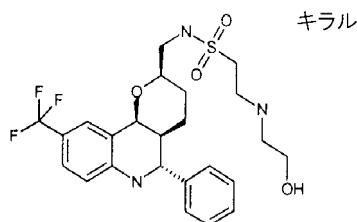
I69

【0115】

【化 2 1 - 1 7】

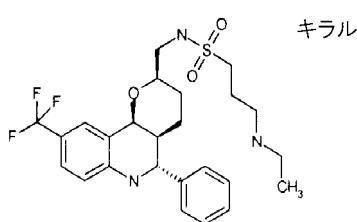


I70



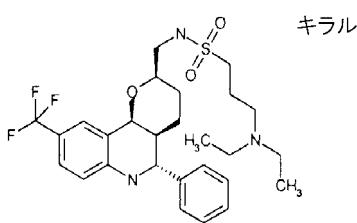
I71

10



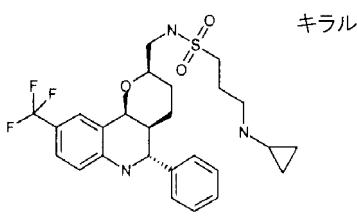
I72

20



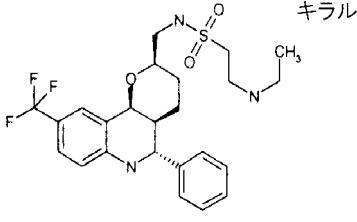
I73

30



I74

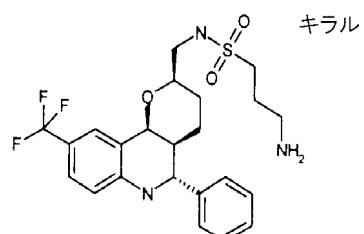
40



I75

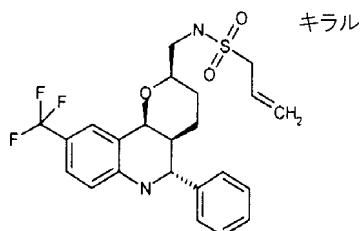
【0 1 1 6】

【化 2 1 - 1 8】



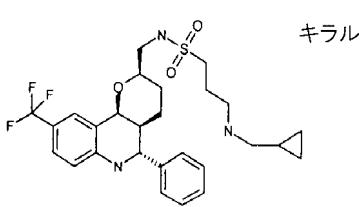
I76

10

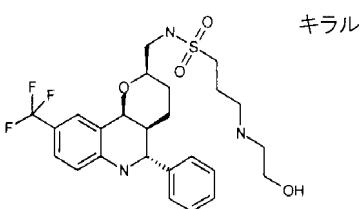


I77

20



I78



I79

30



I80

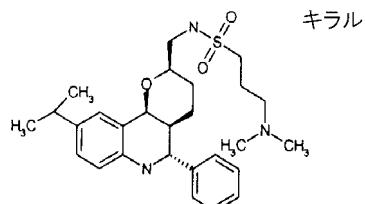


I81

40

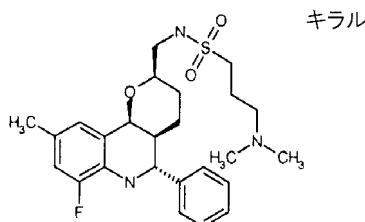
【 0 1 1 7 】

【化 2 1 - 1 9】

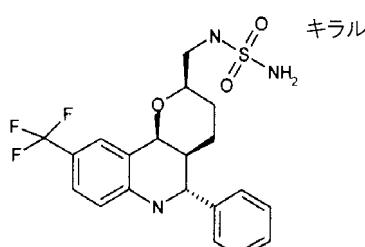


I82

10

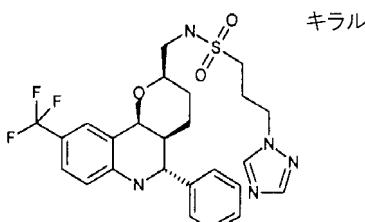


I83



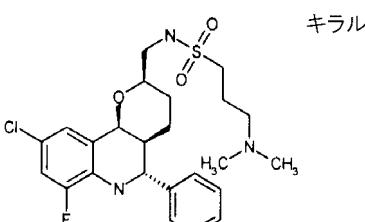
I84

20



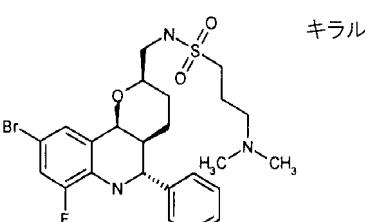
I85

30



I86

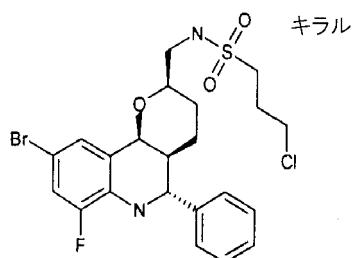
40



I87

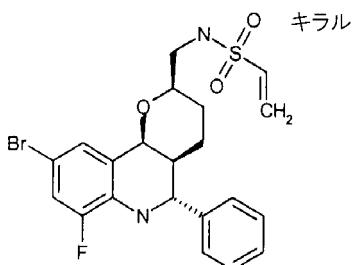
【 0 1 1 8 】

【化 21 - 20】



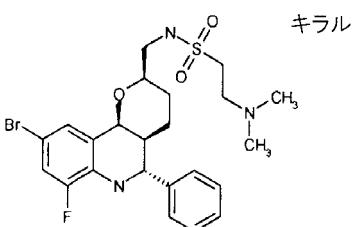
I88

10



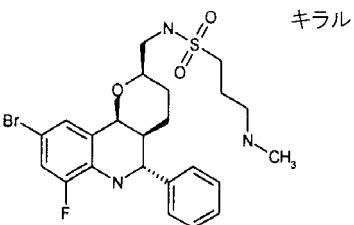
I89

20



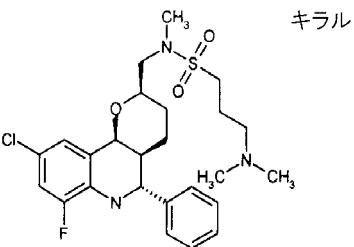
I90

30



I91

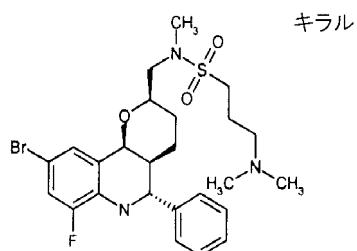
40



I92

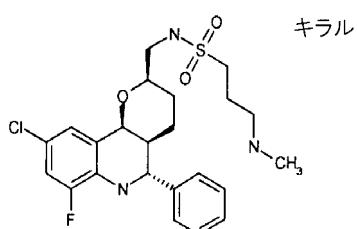
【0119】

【化 2 1 - 2 1】



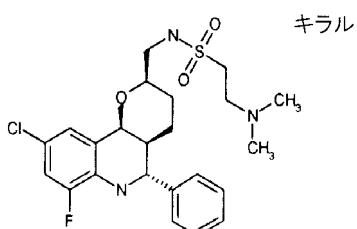
|93

10

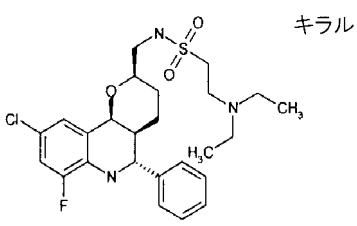


|94

20

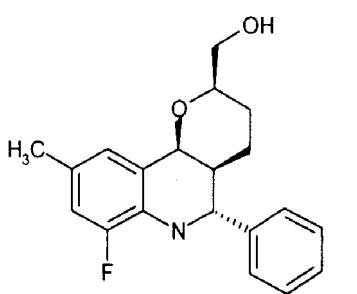


|95



|96

30

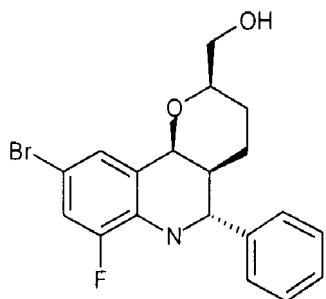


|97

40

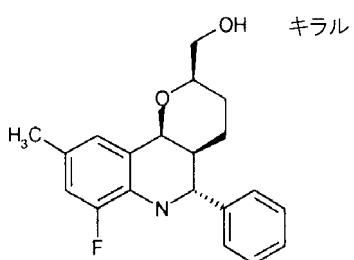
【0 1 2 0】

【化 2 1 - 2 2】



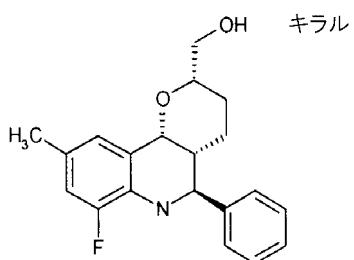
I198

10

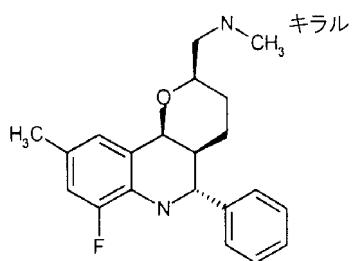


I199

20

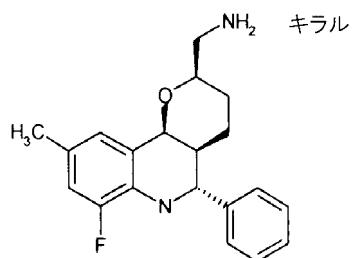


I100



I101

30

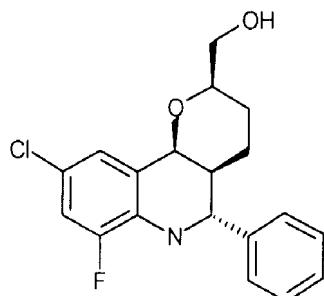


I102

40

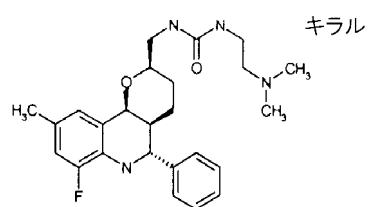
【0 1 2 1】

【化 2 1 - 2 3】

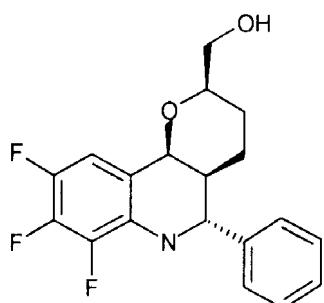


I103

10

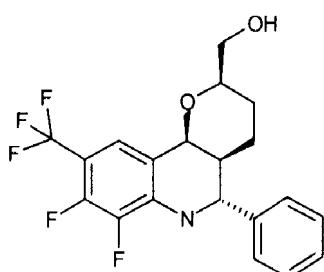


I104



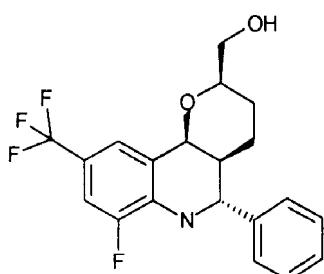
I105

20



I106

30

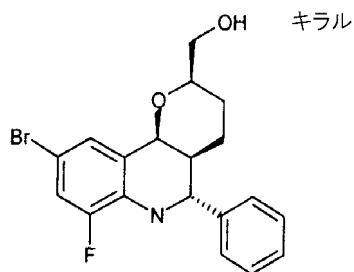


I107

40

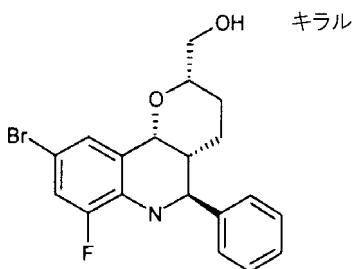
【0 1 2 2】

【化 2 1 - 2 4】



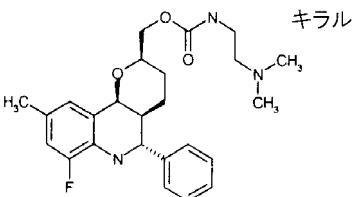
I108

10

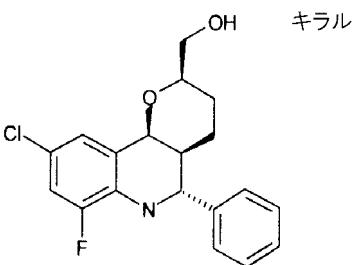


I109

20

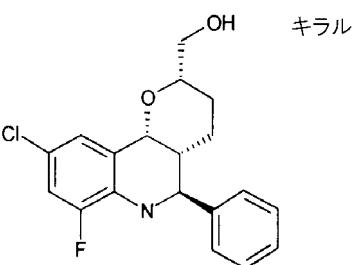


I110



30

I111

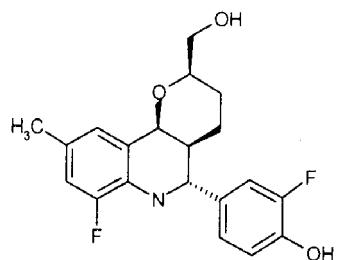


40

I112

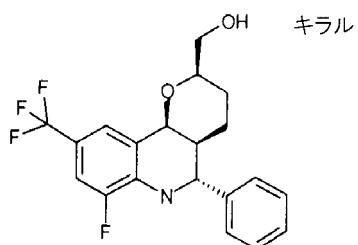
【0 1 2 3】

【化 2 1 - 2 5】

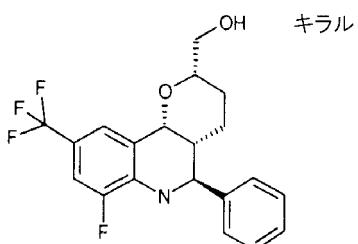


I113

10

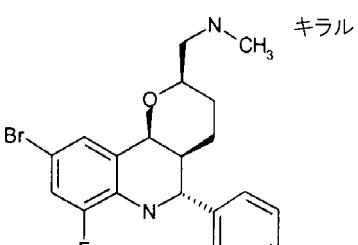


I114



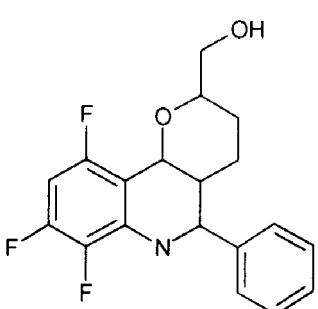
I115

20



I116

30

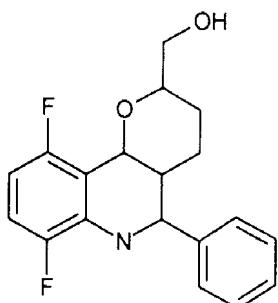


I117

40

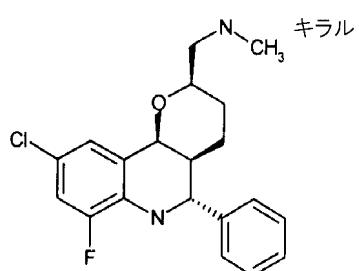
【0 1 2 4】

【化 2 1 - 2 6】



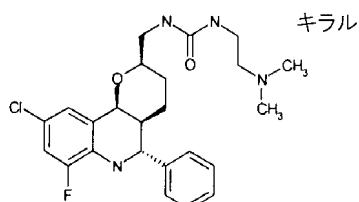
I118

10

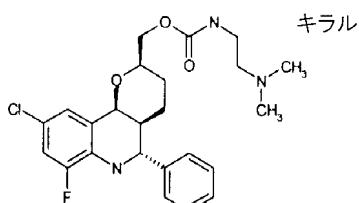


I119

20

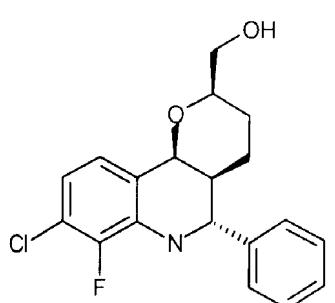


I120



I121

30

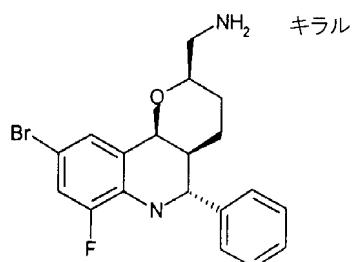


I122

40

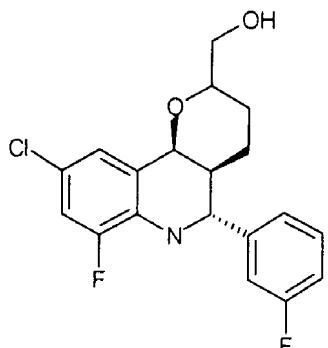
【0 1 2 5】

【化 2 1 - 2 7】



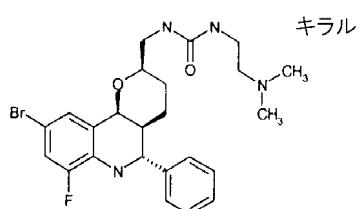
I123

10



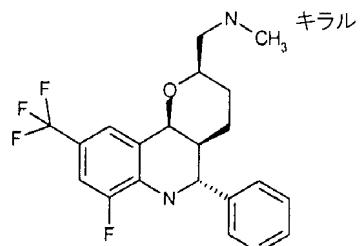
I124

20

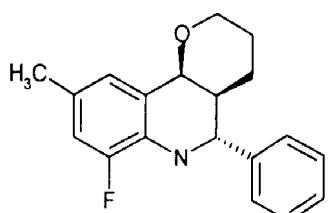


I125

30



I126

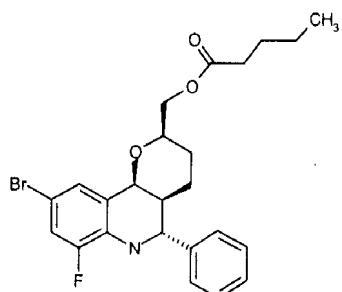


I127

40

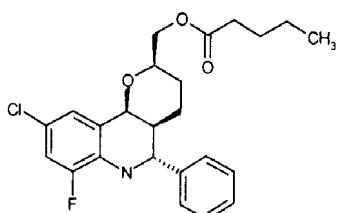
【0 1 2 6】

【化 2 1 - 2 8】



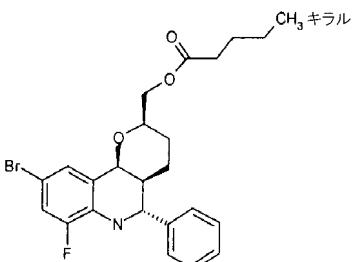
I128

10

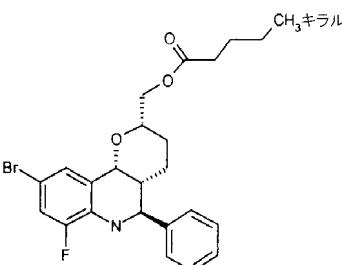


I129

20

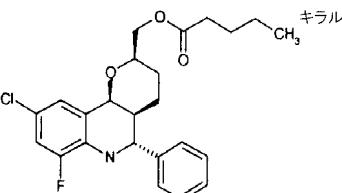


I130



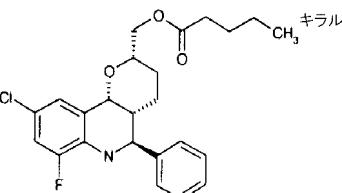
I131

30



I132

40

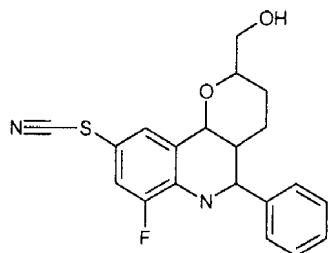


I133

【 0 1 2 7 】

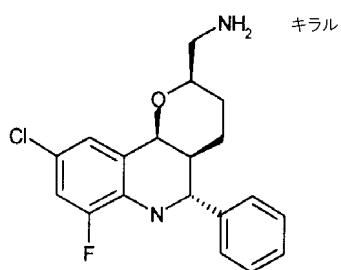
50

【化 21 - 29】



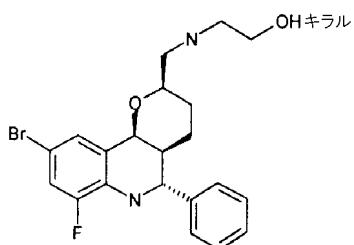
I134

10



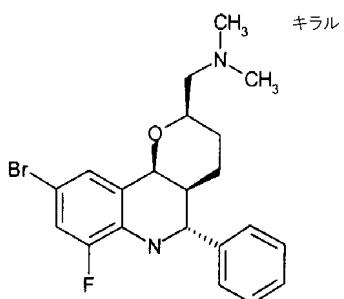
I135

20



I136

30

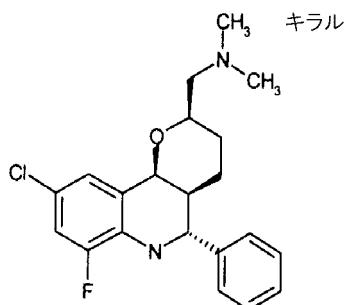


I137

40

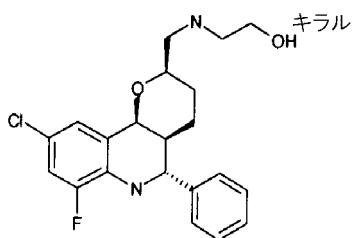
【 0 1 2 8 】

【化 2 1 - 3 0】



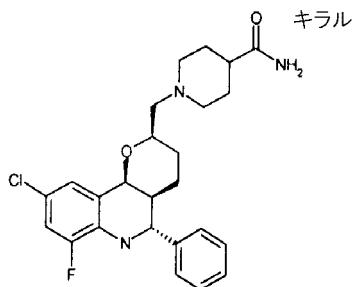
10

I138



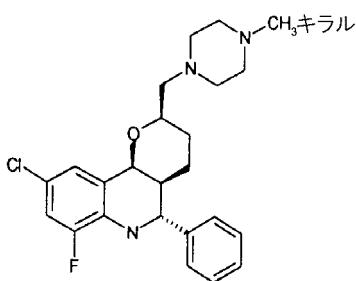
I139

20



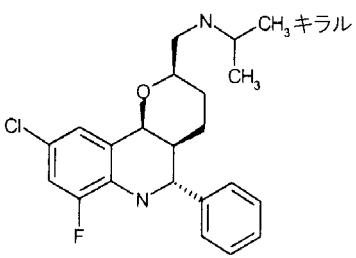
I140

30



I141

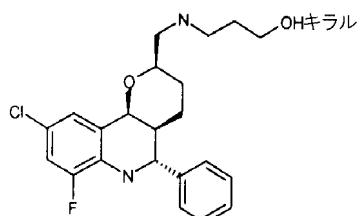
40



I142

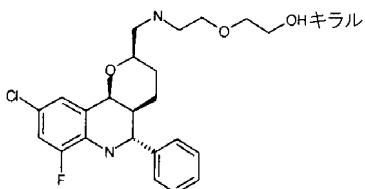
【0 1 2 9】

【化21-31】



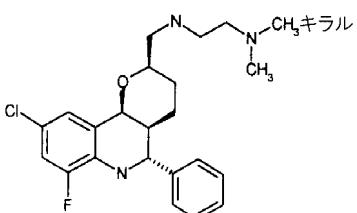
I143

10

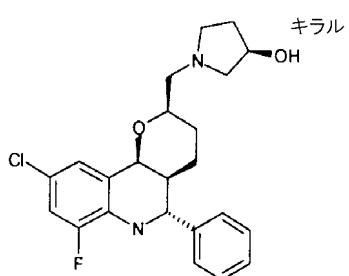


I144

20

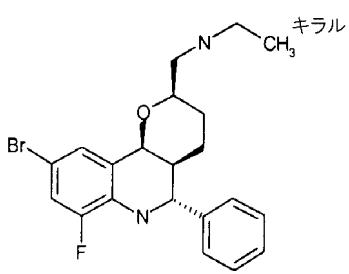


I145



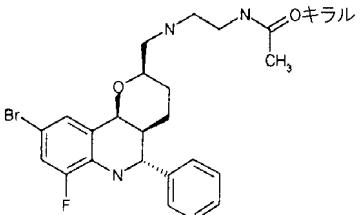
I146

30



I147

40

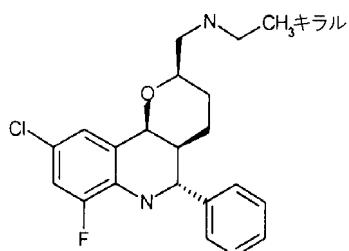


I148

【0130】

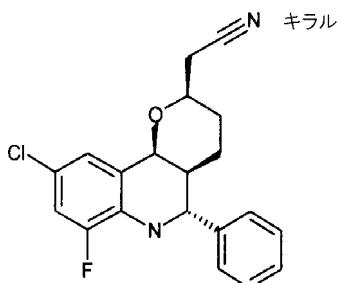
50

【化 2 1 - 3 2】



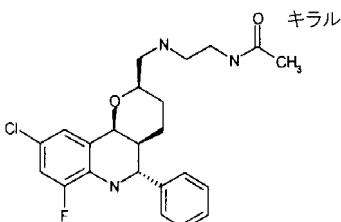
I149

10

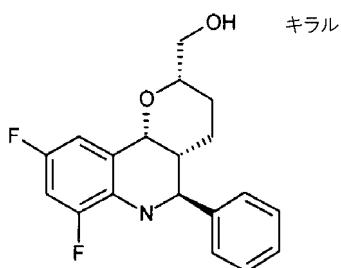


I150

20

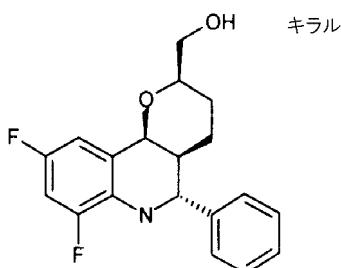


I151



I152

30

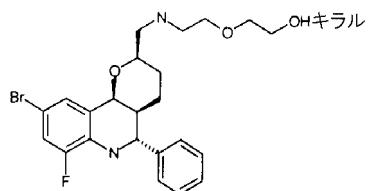


I153

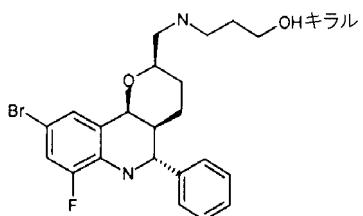
40

【0 1 3 1】

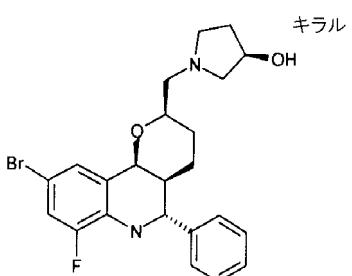
【化 2 1 - 3 3】



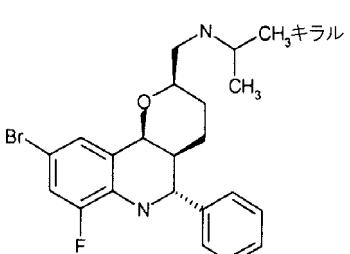
10



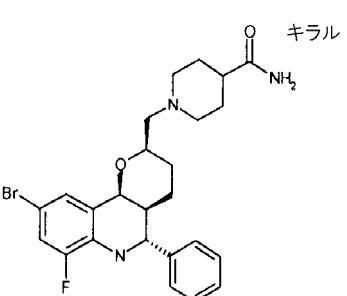
11



20



30

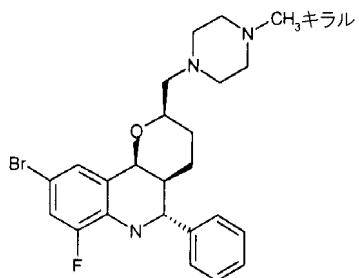


40

I158

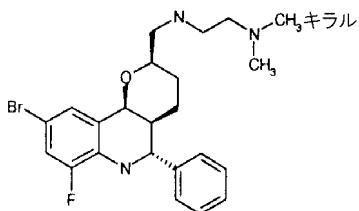
【0 1 3 2】

【化 2 1 - 3 4】



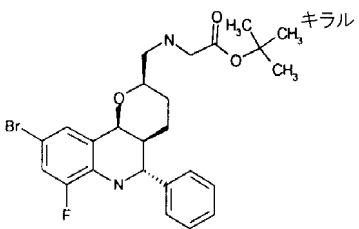
I159

10

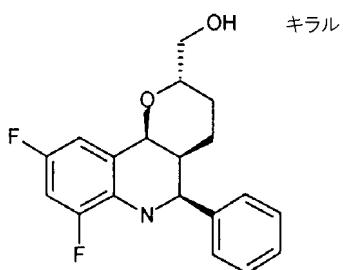


I160

20

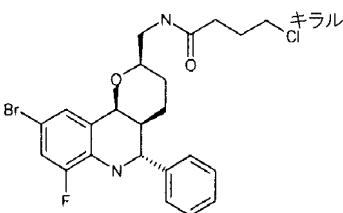


I161



I162

30

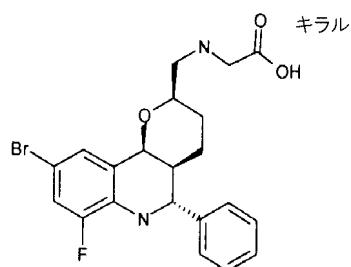


I163

40

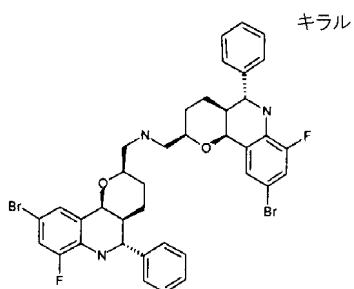
【0 1 3 3】

【化 2 1 - 3 5】



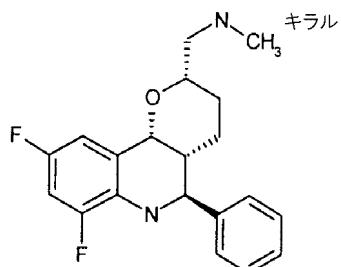
I164

10



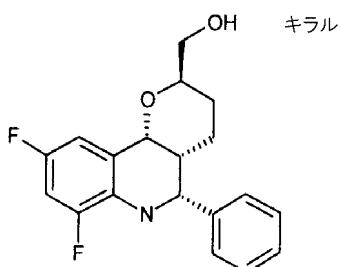
I165

20



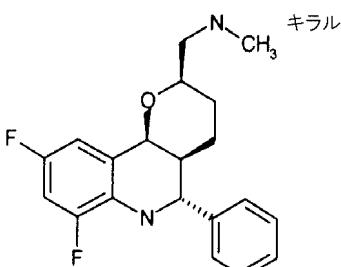
I166

30



I167

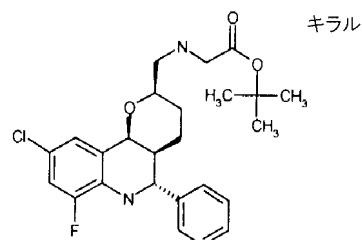
40



I168

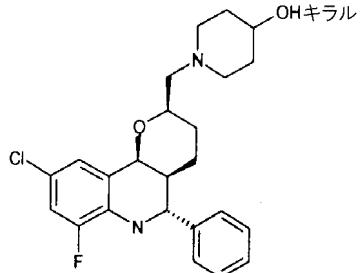
【 0 1 3 4 】

【化 2 1 - 3 6】



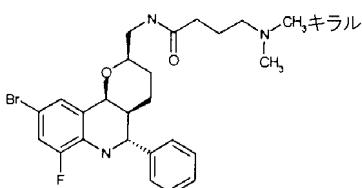
|169

10



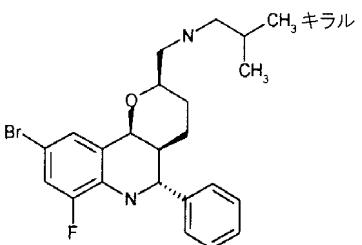
|170

20



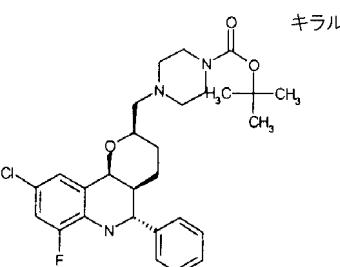
|171

30



|172

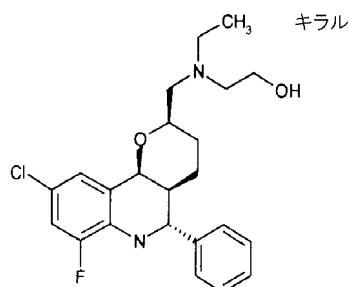
40



|173

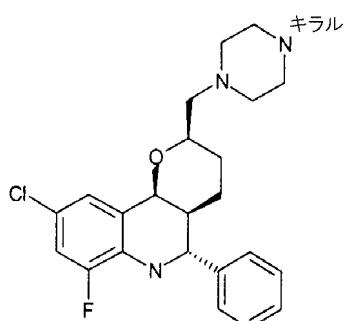
【0 1 3 5】

【化 2 1 - 3 7】



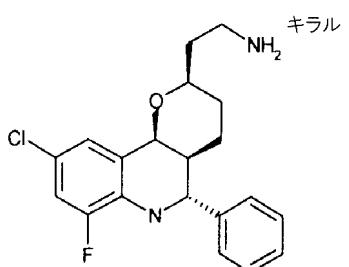
I174

10



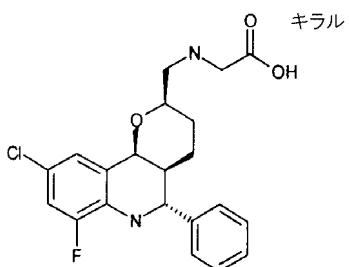
I175

20

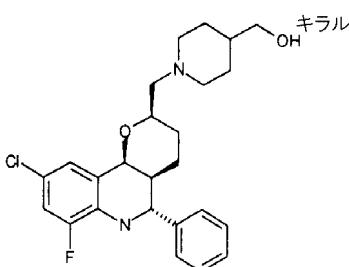


I176

30



I177



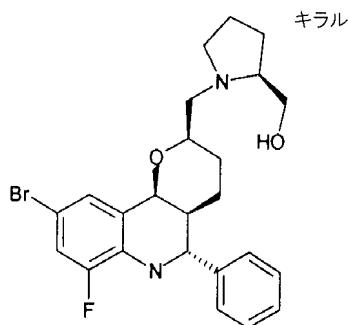
I178

40

【 0 1 3 6 】

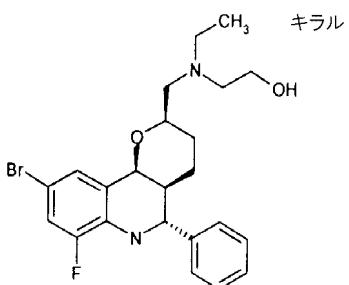
50

【化 2 1 - 3 8】



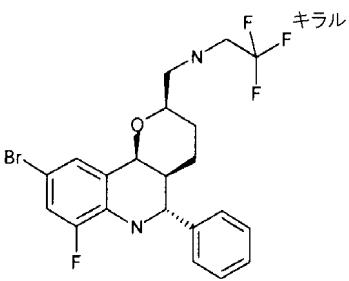
10

I179



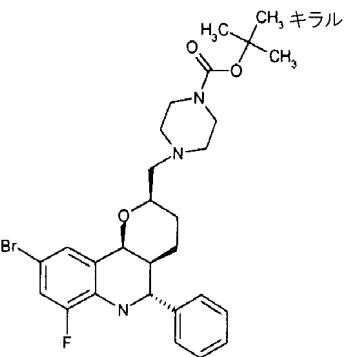
20

I180



I181

30

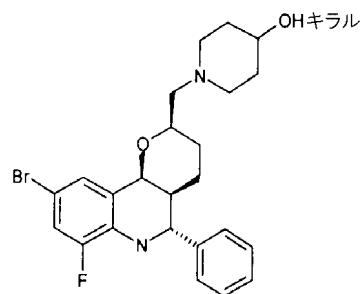


I182

40

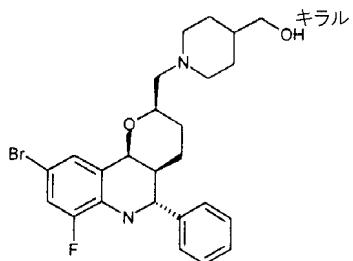
【0 1 3 7】

【化21-39】



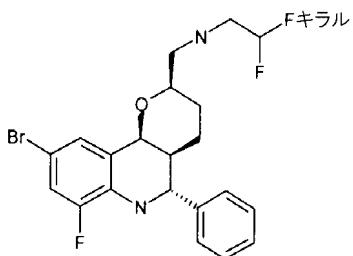
I183

10

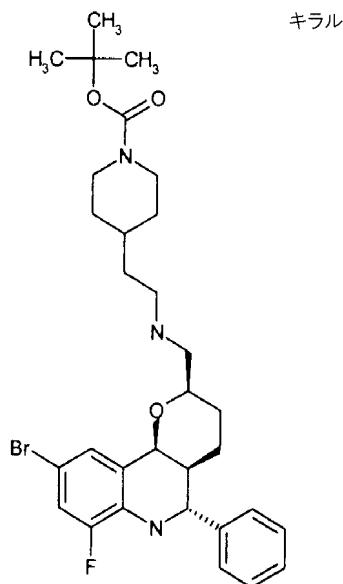


I184

20



I185



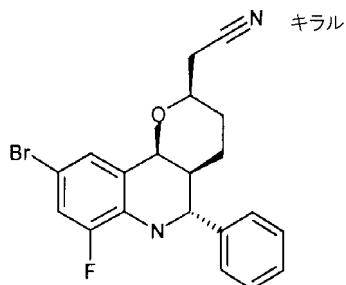
I186

30

40

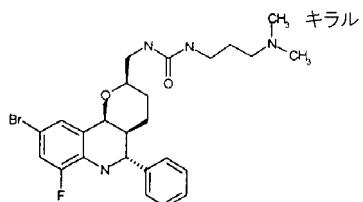
【0138】

【化 2 1 - 4 0】

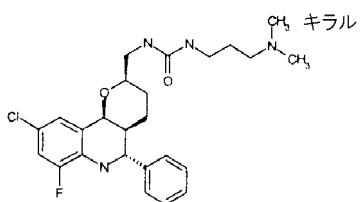


I187

10

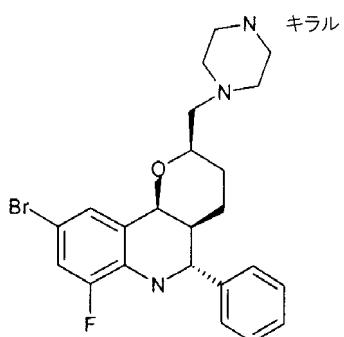


I188



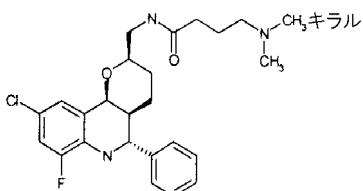
I189

20



I190

30

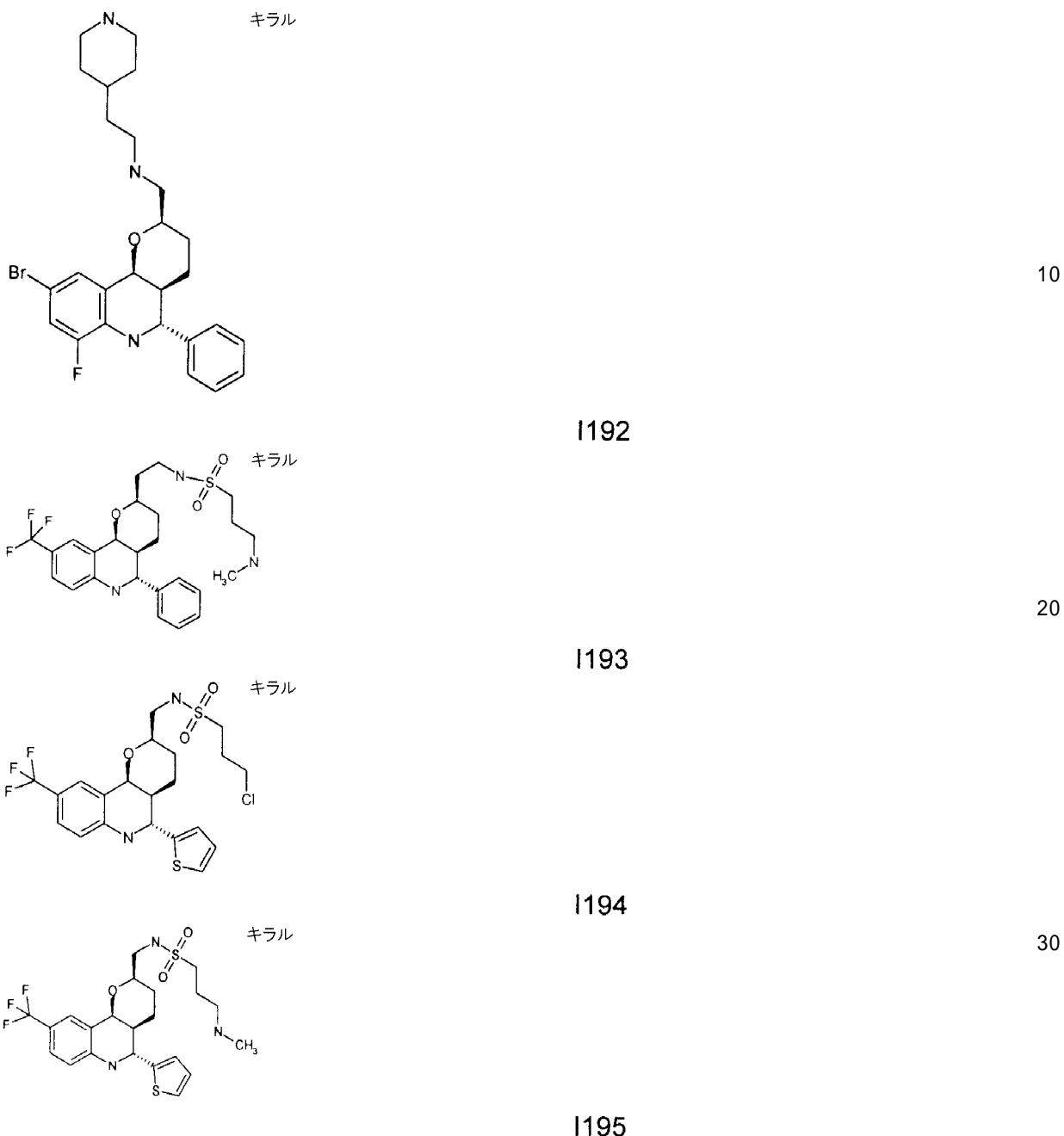


I191

40

【0 1 3 9】

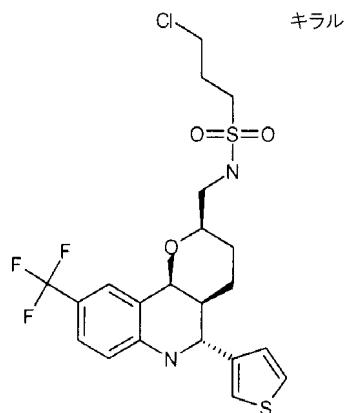
【化 2 1 - 4 1】



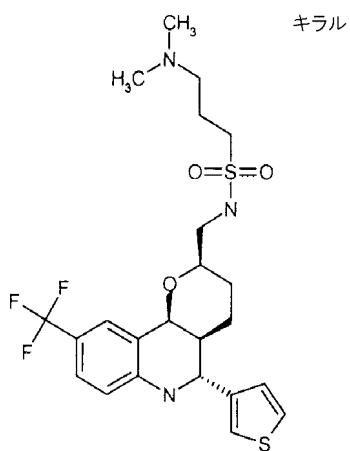
【0 1 4 0】

40

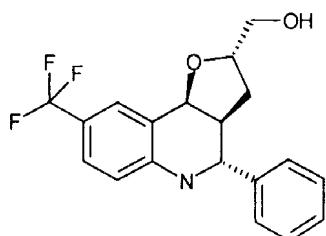
【化 2 1 - 4 2】



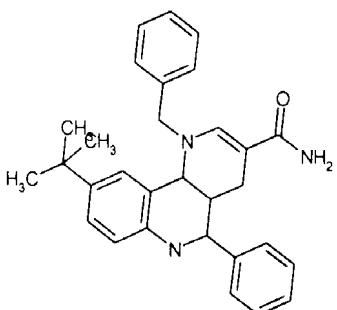
I196



I197



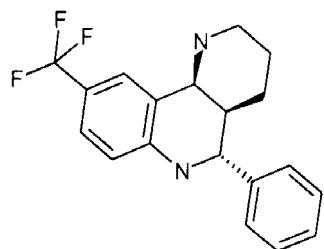
I198



I199

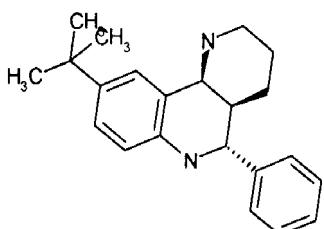
【0 1 4 1】

【化 2 1 - 4 3】



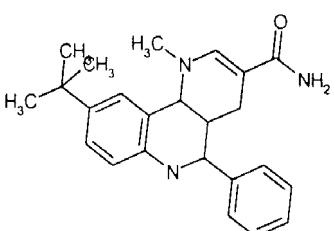
I200

10

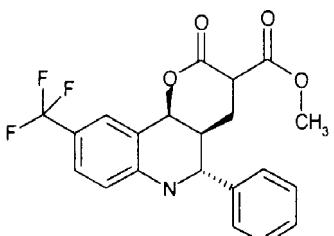


I201

20

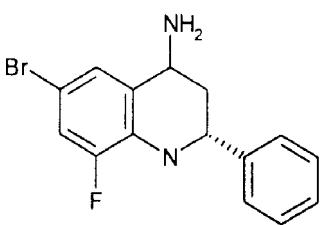


I202



I203

30

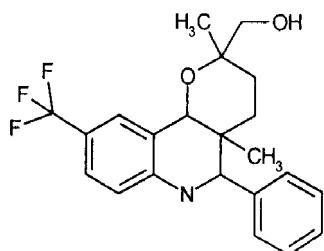


I204

40

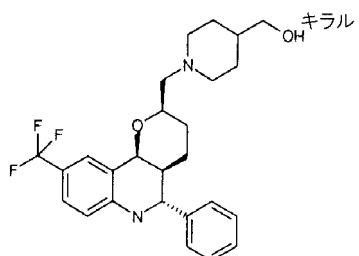
【0 1 4 2】

【化 2 1 - 4 4】



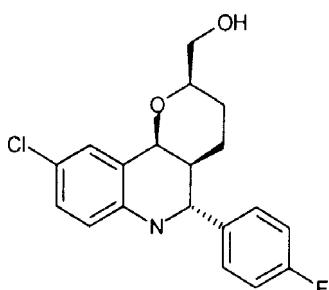
I205

10



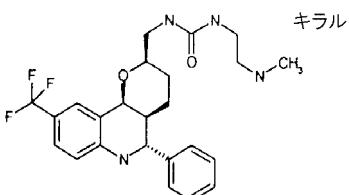
I206

20



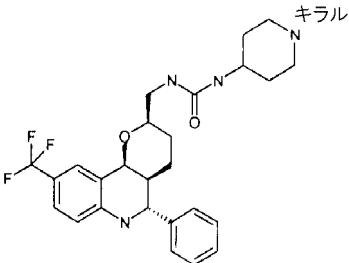
I207

30



I208

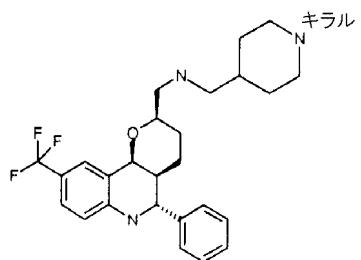
40



I209

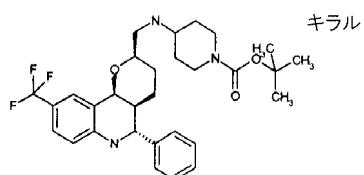
【 0 1 4 3 】

【化 2 1 - 4 5】

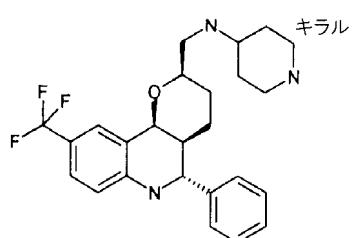


I210

10

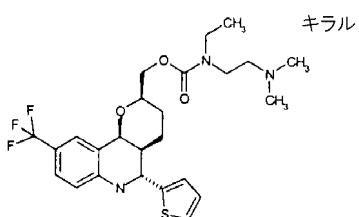


I211



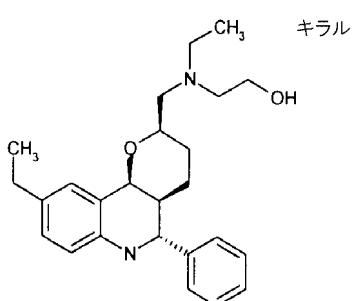
I212

20



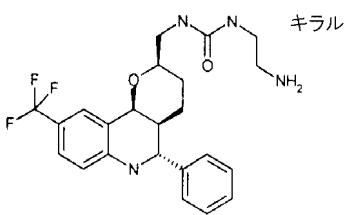
I213

30



I214

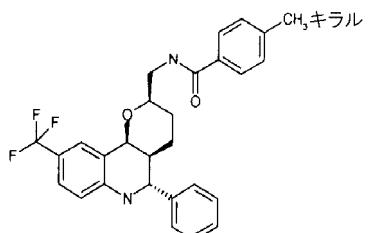
40



I215

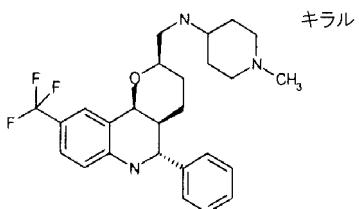
【0 1 4 4】

【化 2 1 - 4 6】



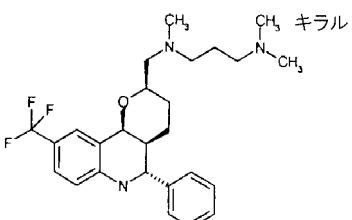
I216

10



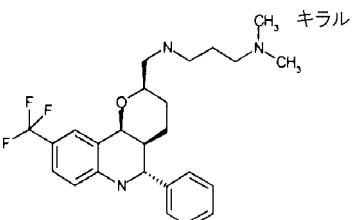
I217

20

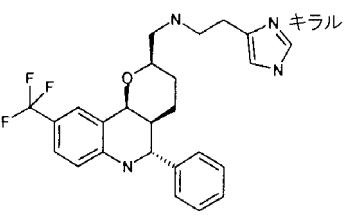


I218

30

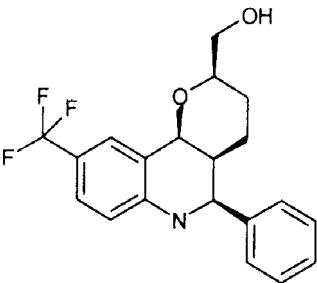


I219



I220

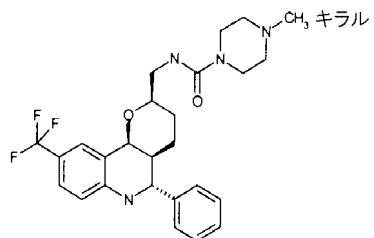
40



I221

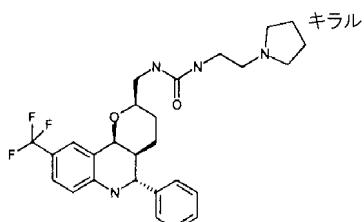
【0 1 4 5】

【化 2 1 - 4 7】



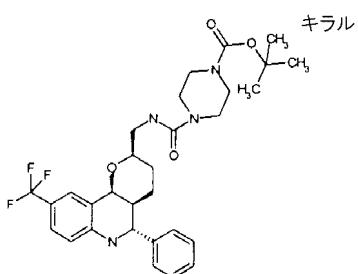
I222

10



I223

20

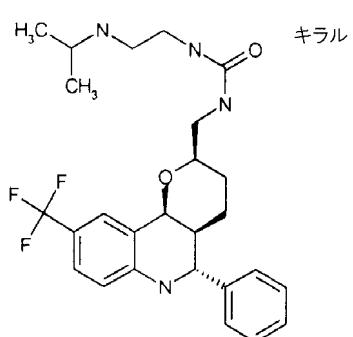


I224



I225

30

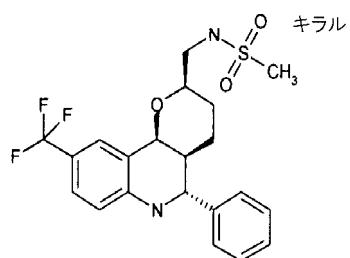


I226

40

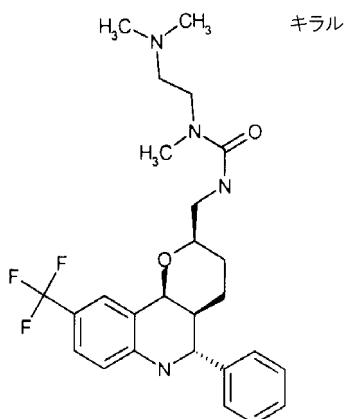
【 0 1 4 6 】

【化 2 1 - 4 8】



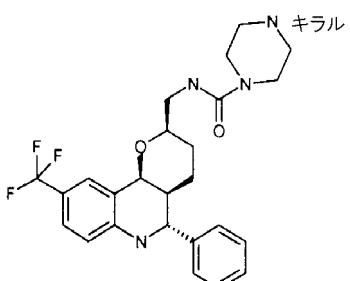
I227

10



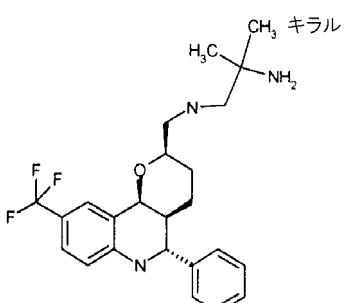
I228

20



I229

30

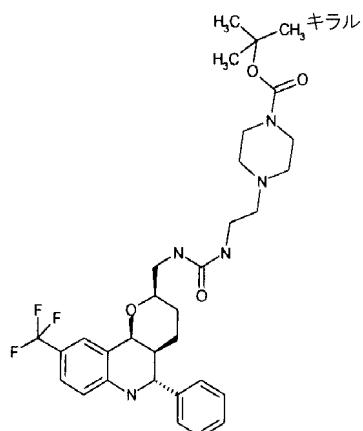


I230

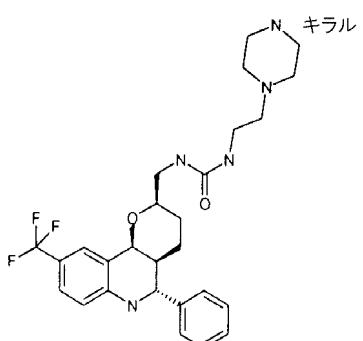
40

【 0 1 4 7 】

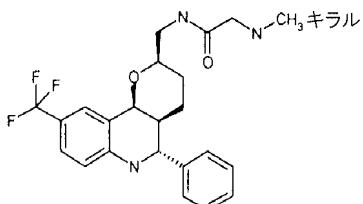
【化 2 1 - 4 9】



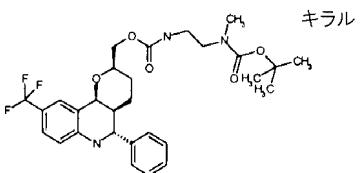
I231



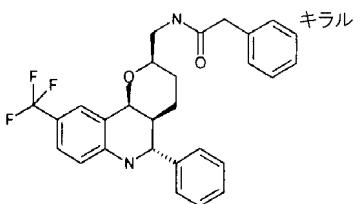
I232



I233



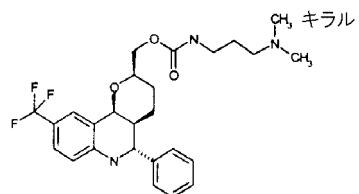
I234



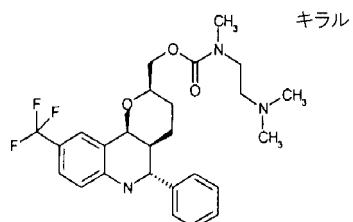
I235

【 0 1 4 8 】

【化 2 1 - 5 0】

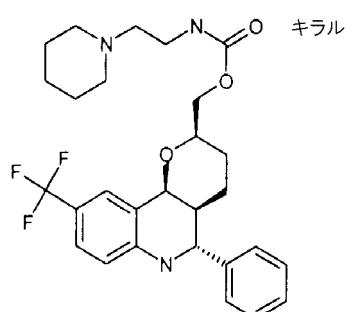


I236

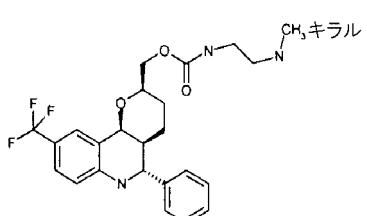


10

I237

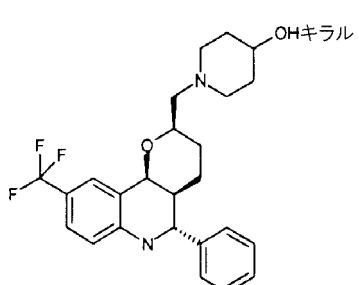


20

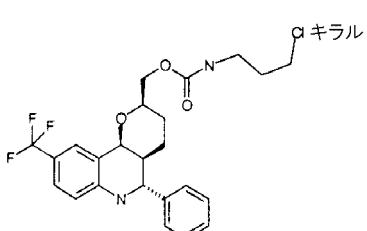


30

I238



I239



I240

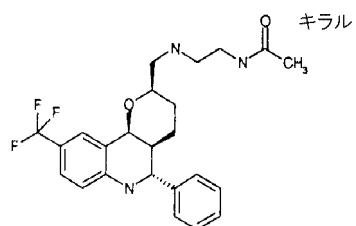
40

I241

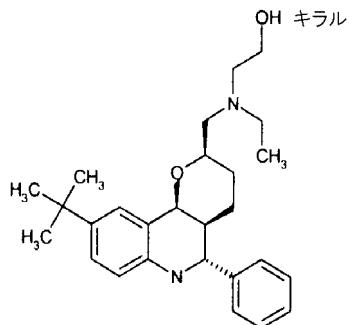
【 0 1 4 9 】

50

【化 2 1 - 5 1】

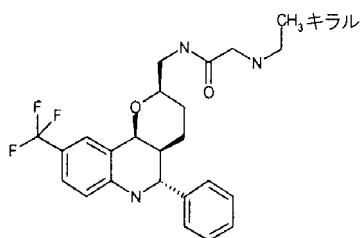


I242



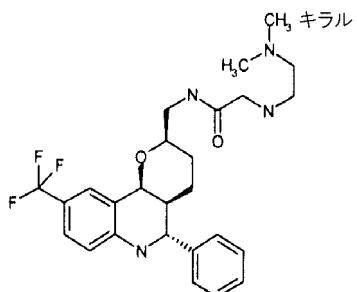
10

I243



20

I244

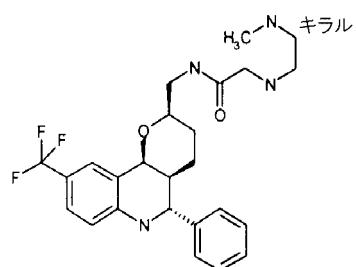


30

I245

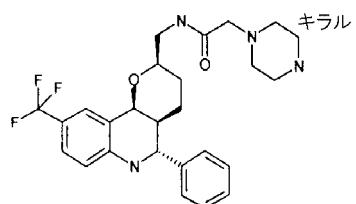
【0 1 5 0】

【化 2 1 - 5 2】

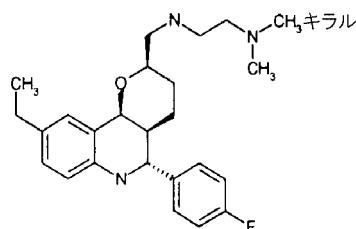


I246

10

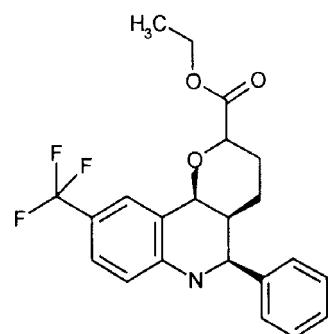


I247



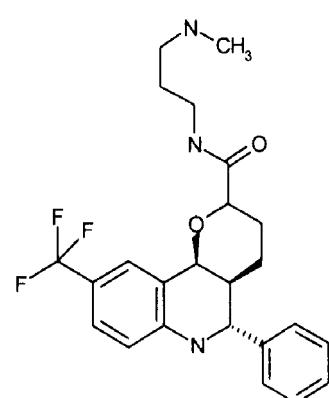
I248

20



I249

30

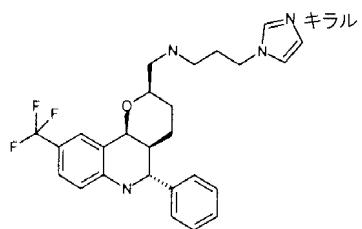


I250

40

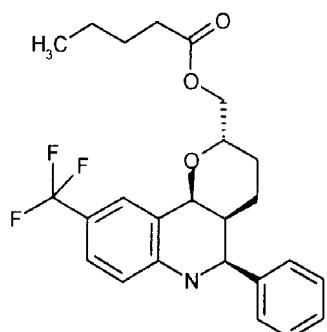
【0151】

【化 2 1 - 5 3】



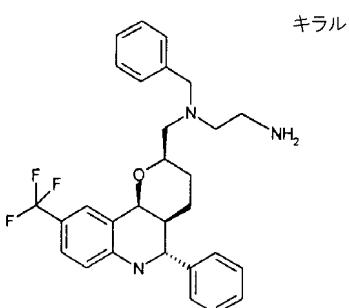
I251

10



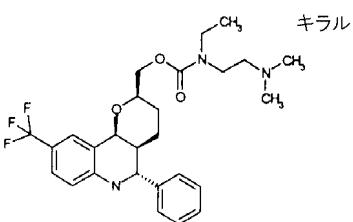
I252

20



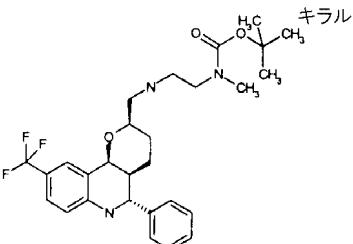
I253

30



I254

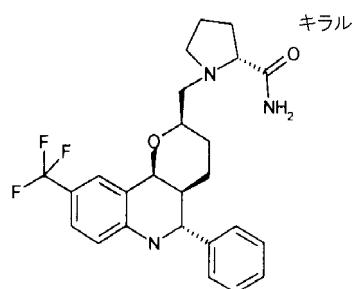
40



I255

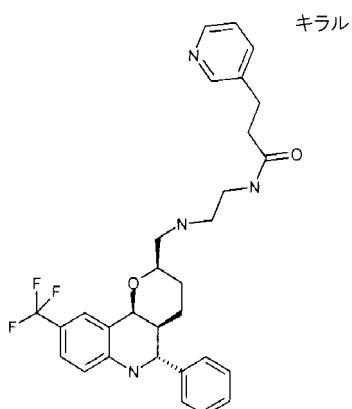
【0 1 5 2】

【化 2 1 - 5 4】



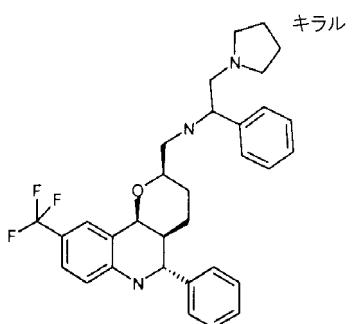
10

I256



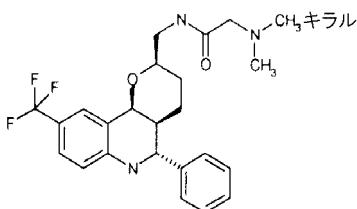
20

I257



30

I258



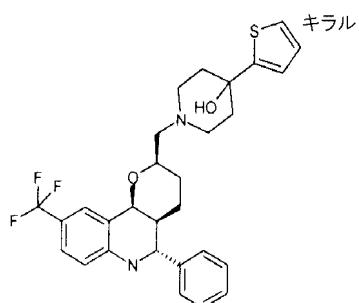
40

I259



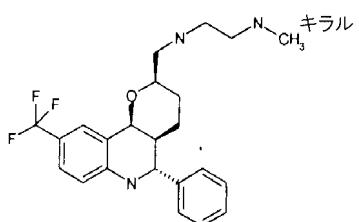
【0 1 5 3】

【化 2 1 - 5 5】



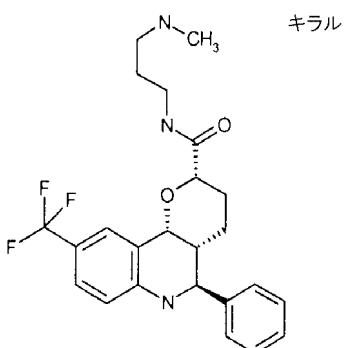
10

I260



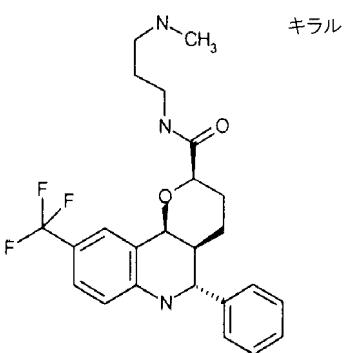
I261

20



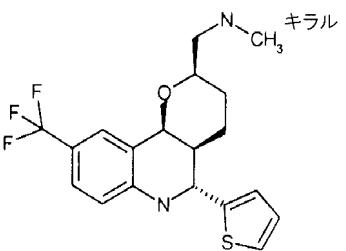
I262

30



I263

40

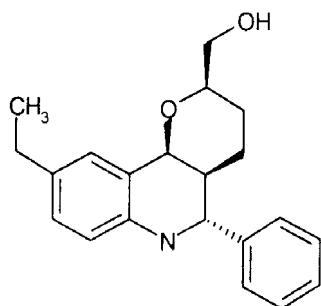


I264

【0 1 5 4】

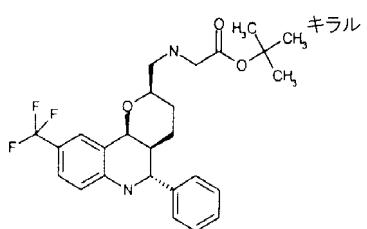
50

【化 2 1 - 5 6】



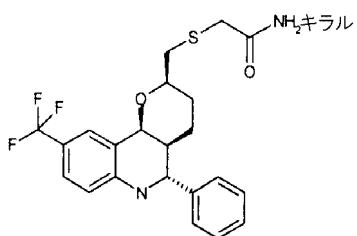
I265

10



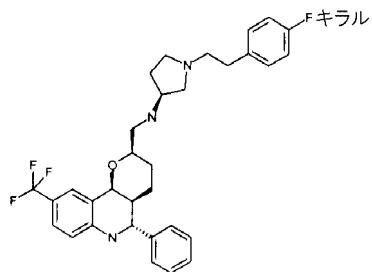
I266

20



I267

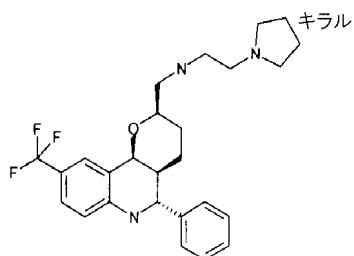
30



I268

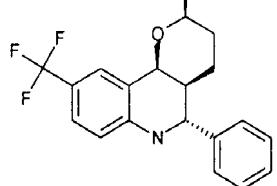
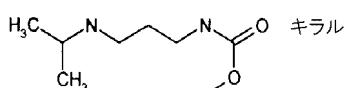
【0 1 5 5】

【化 2 1 - 5 7】



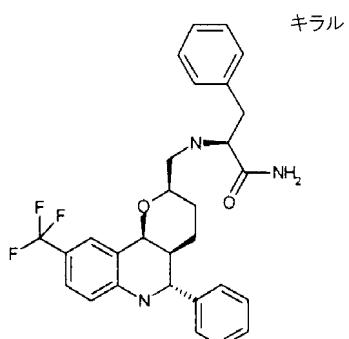
I269

10



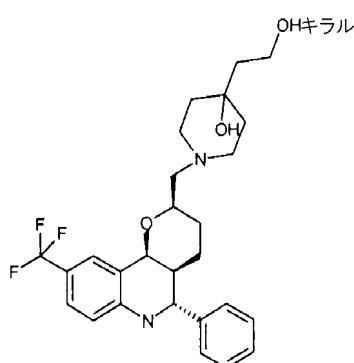
I270

20



I271

30

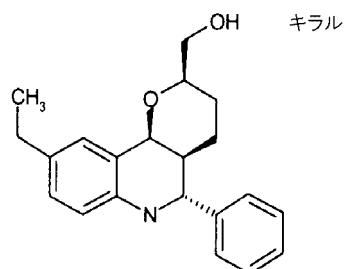


I272

40

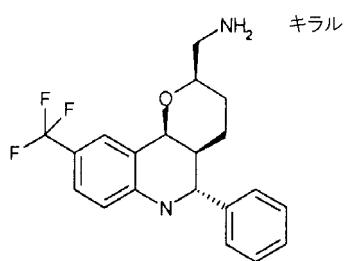
【 0 1 5 6 】

【化 2 1 - 5 8】



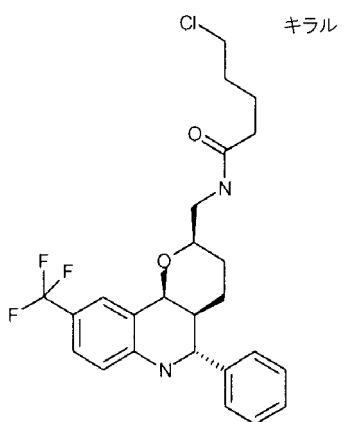
I273

10



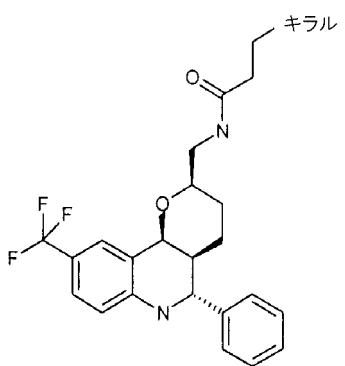
I274

20



I275

30

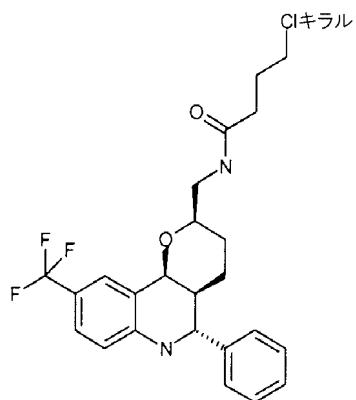


I276

40

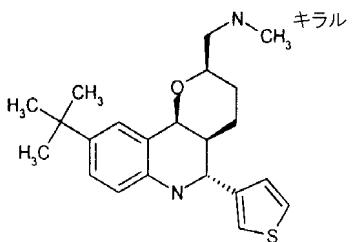
【0 1 5 7】

【化 2 1 - 5 9】



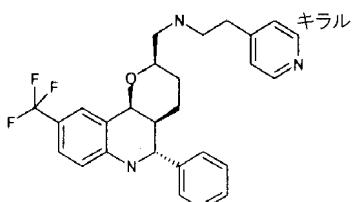
10

I277

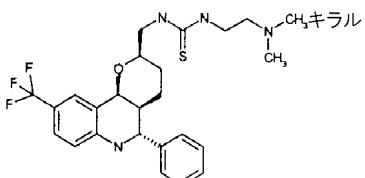


20

I278

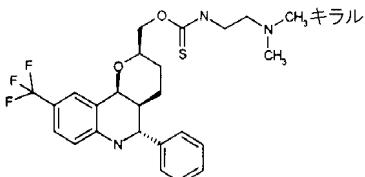


I279



30

I280

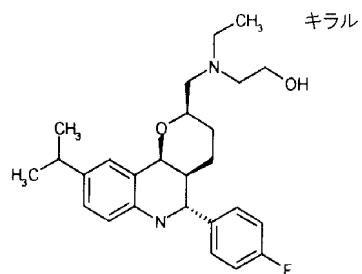


40

I281

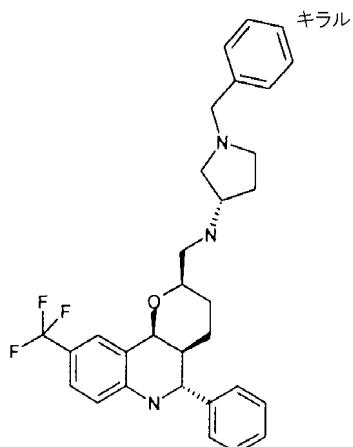
【 0 1 5 8 】

【化 2 1 - 6 0】



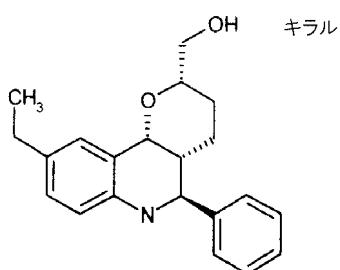
I282

10



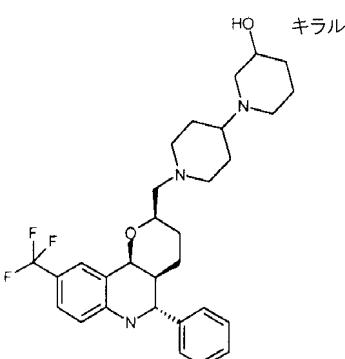
20

I283



30

I284

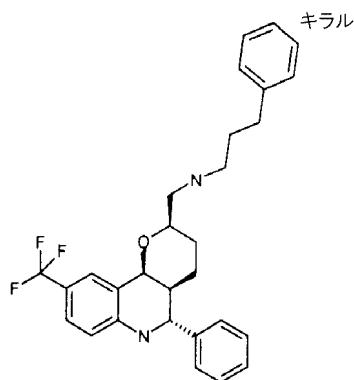


40

I285

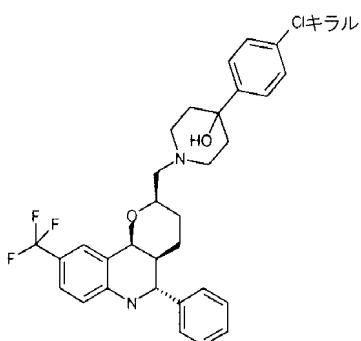
【0 1 5 9】

【化 2 1 - 6 1】



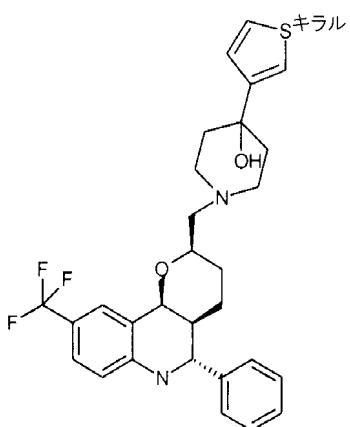
10

I286



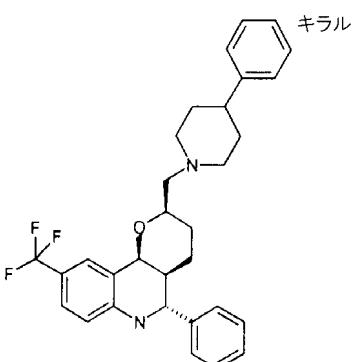
20

I287



30

I288



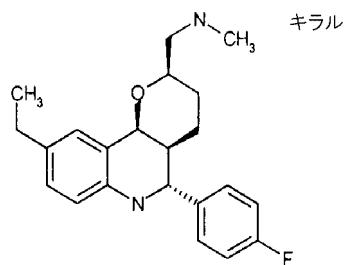
40

I289

【 0 1 6 0 】

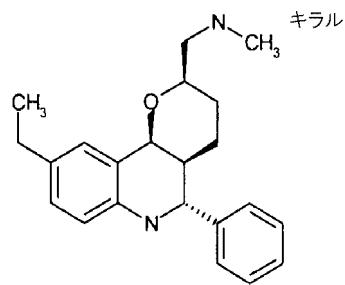
50

【化 2 1 - 6 2】



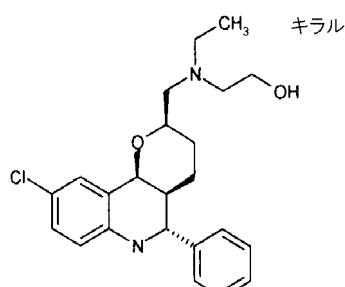
I290

10



I291

20

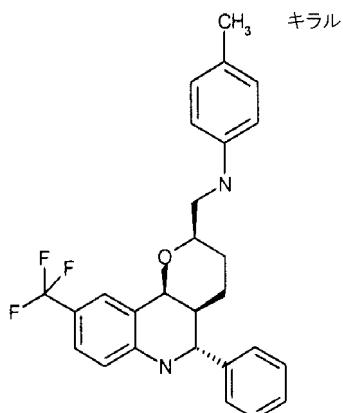


I292

30

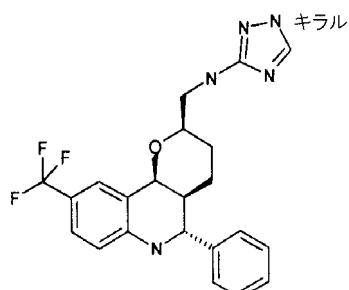
【 0 1 6 1 】

【化 2 1 - 6 3】



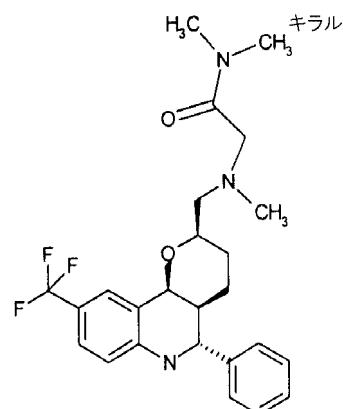
10

I293



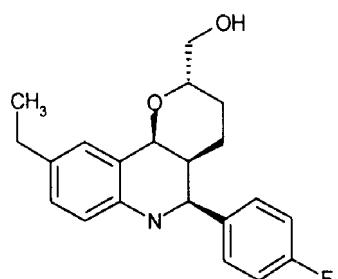
20

I294



30

I295

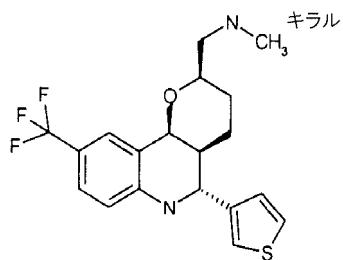


40

I296

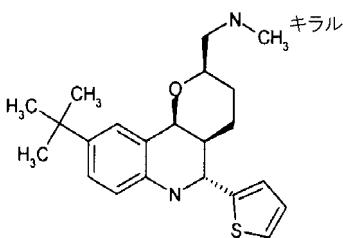
【0 1 6 2】

【化 2 1 - 6 4】

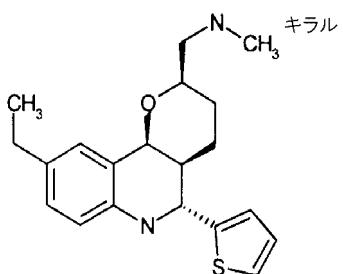


I297

10

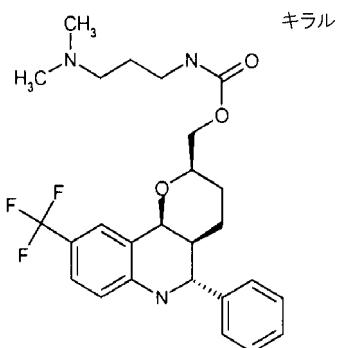


I298



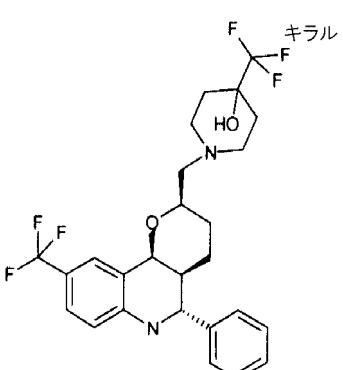
I299

20



I300

30

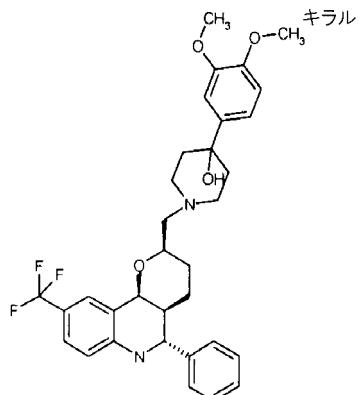


I301

40

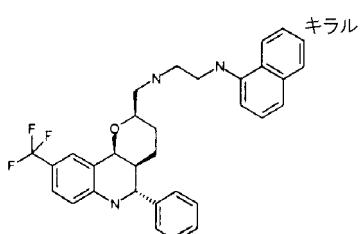
50

【 0 1 6 3 】  
【 化 2 1 - 6 5 】



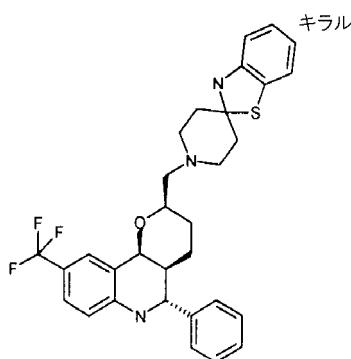
10

I302



20

I303

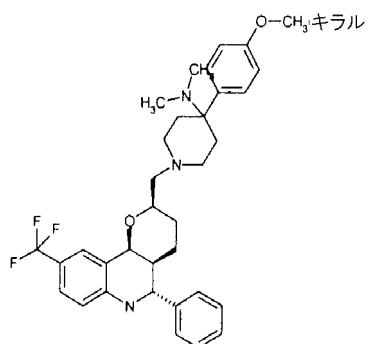


30

I304

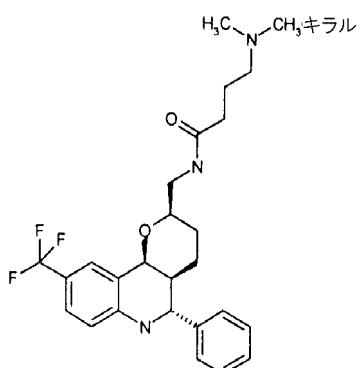
【 0 1 6 4 】

【化 2 1 - 6 6】



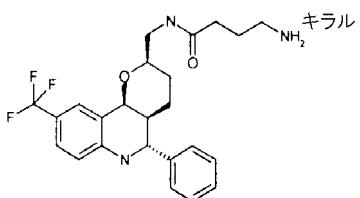
10

I305



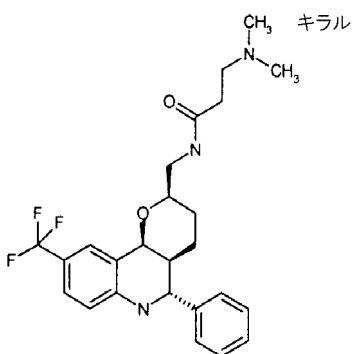
20

I306



30

I307

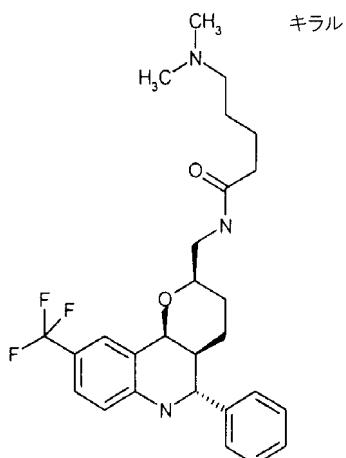


40

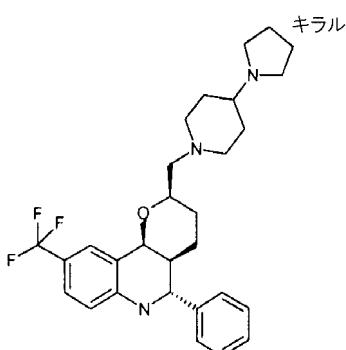
I308

【0 1 6 5】

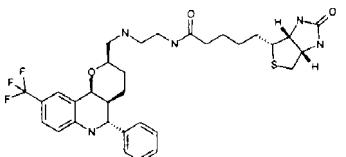
【化 2 1 - 6 7】



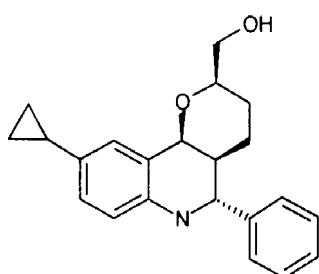
I309



I310



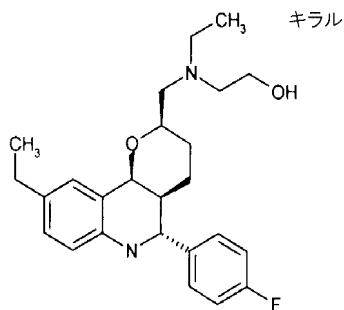
I311



I312

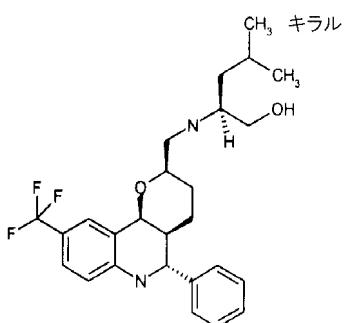
【0 1 6 6】

【化 2 1 - 6 8】



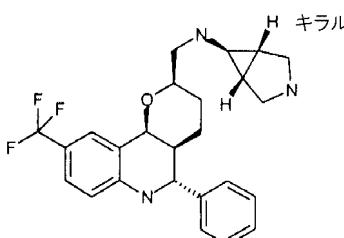
10

I313



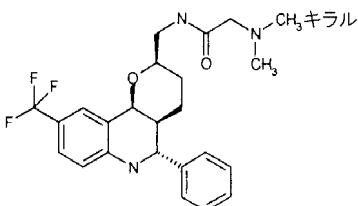
20

I314

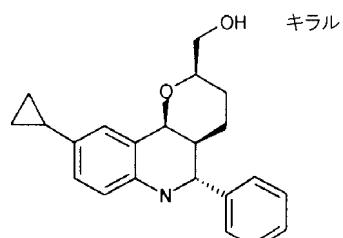


I315

30



I316

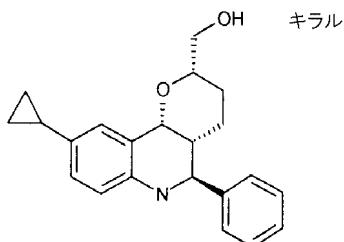


40

I317

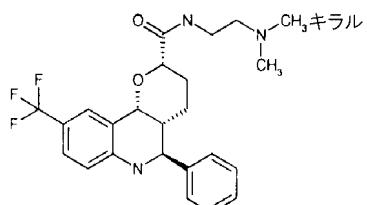
【0 1 6 7】

【化 2 1 - 6 9】



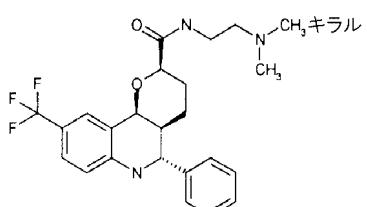
I318

10



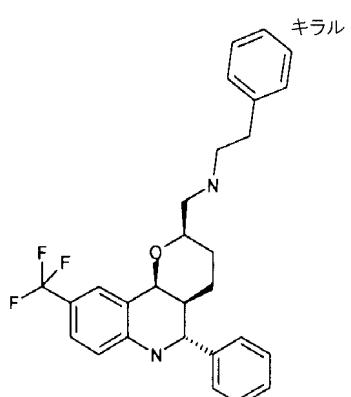
I319

20



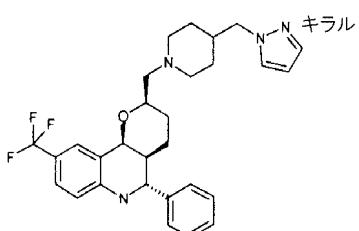
I320

30



I321

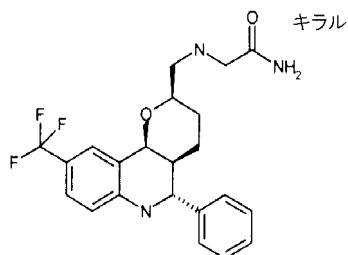
40



I322

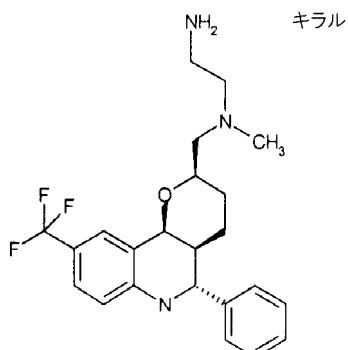
【0 1 6 8】

【化 2 1 - 7 0】



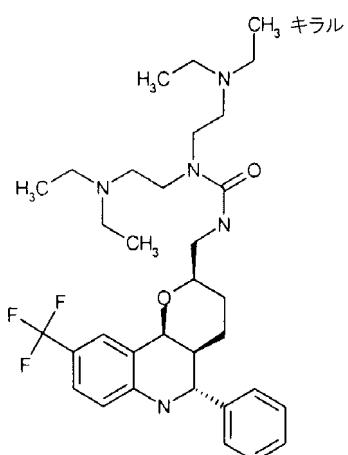
I323

10



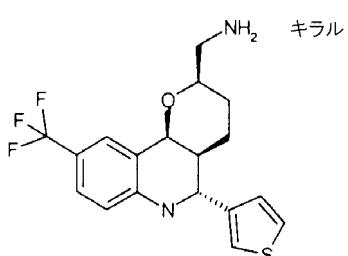
I324

20



I325

30

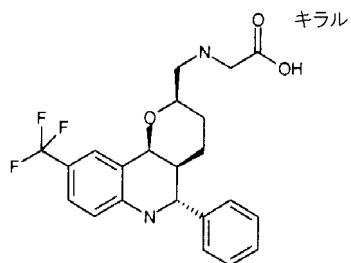


I326

40

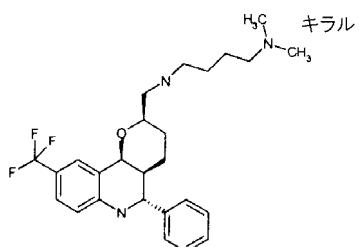
【0 1 6 9】

【化 2 1 - 7 1】

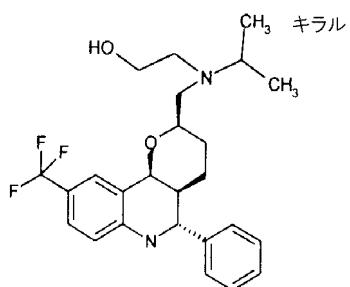


I327

10

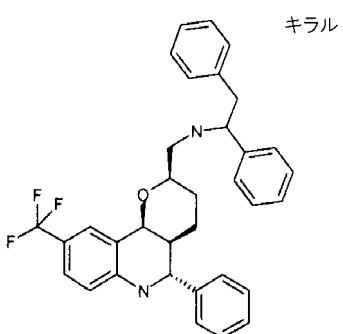


I328



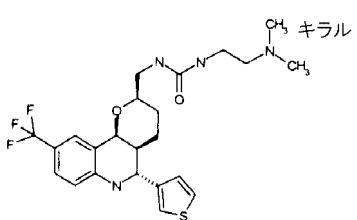
I329

20



I330

30

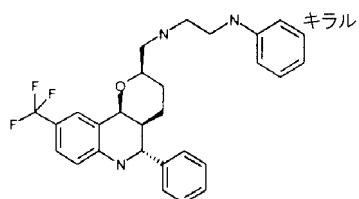


I331

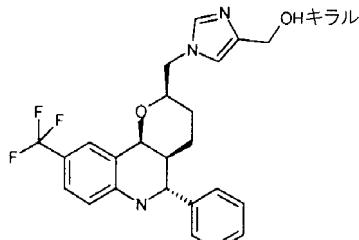
40

【0 1 7 0】

【化 2 1 - 7 2】

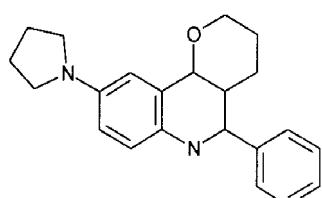


I332



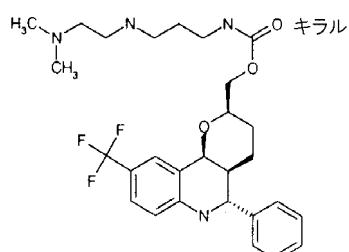
10

I333



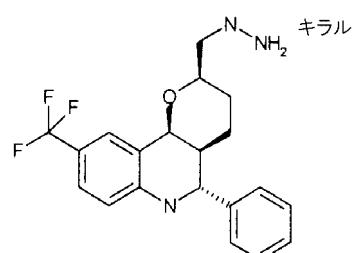
20

I334

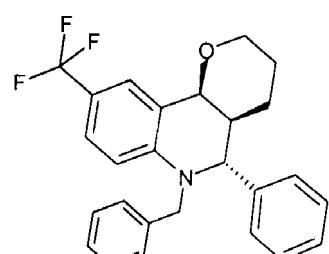


30

I335



I336



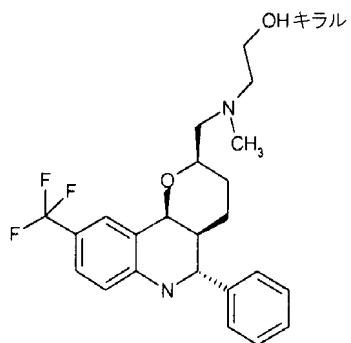
40

I337

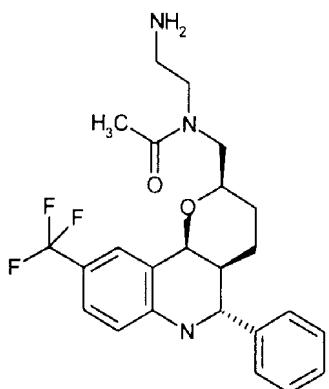
【 0 1 7 1 】

50

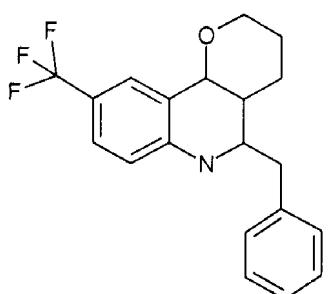
【化 2 1 - 7 3】



I338



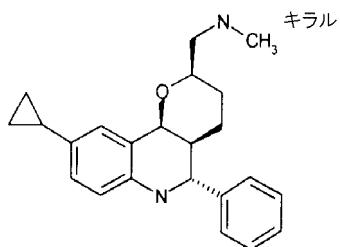
I339



I340

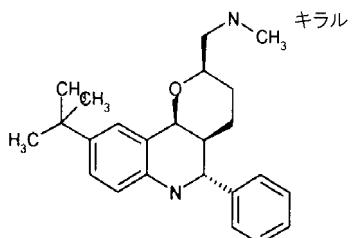
【0 1 7 2】

【化 2 1 - 7 4】



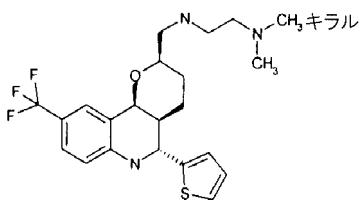
I341

10



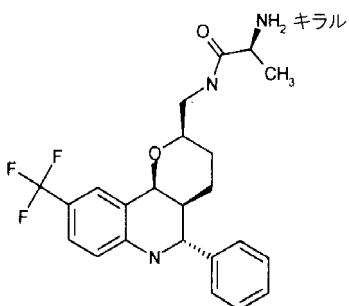
I342

20



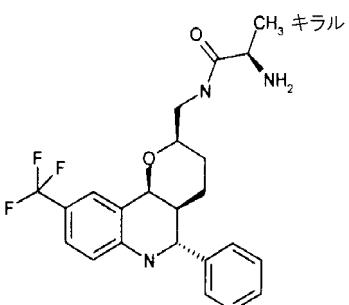
I343

30



I344

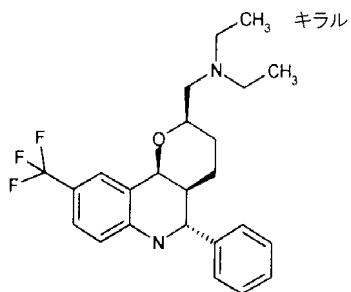
40



I345

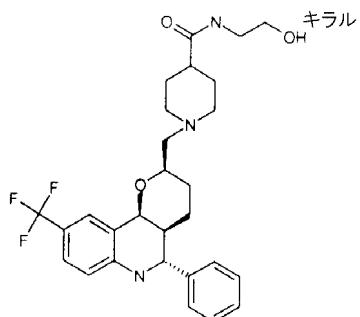
【0 1 7 3】

【化 2 1 - 7 5】



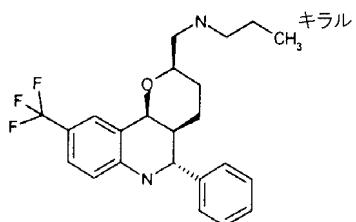
I346

10



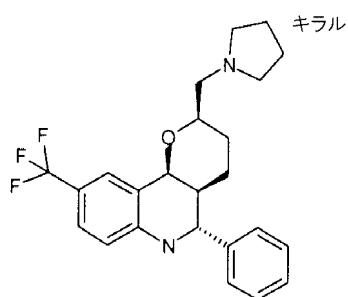
I347

20



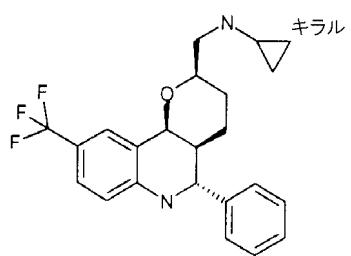
I348

30



I349

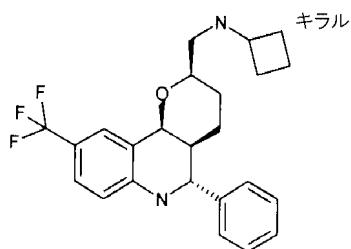
40



I350

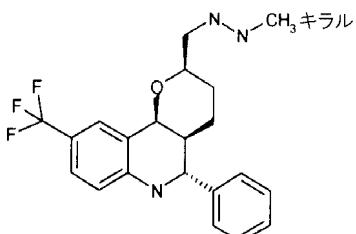
【0174】

【化 2 1 - 7 6】

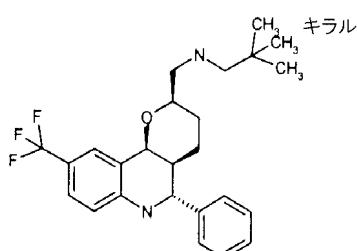


I351

10

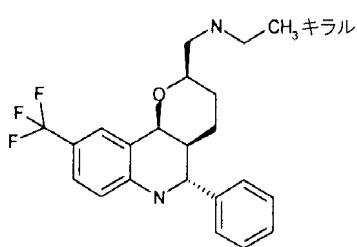


I352



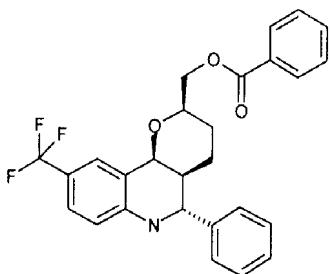
I353

20



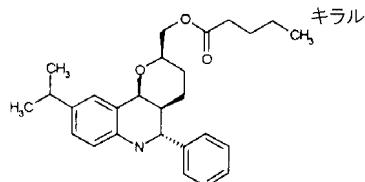
I354

30



I355

40

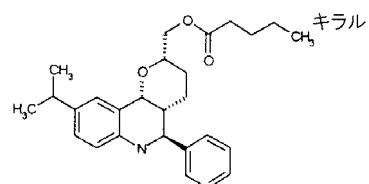


I356

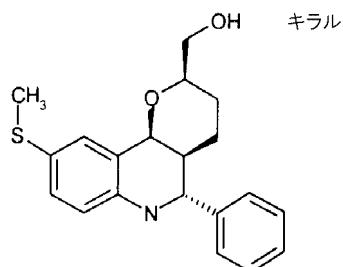
【 0 1 7 5 】

50

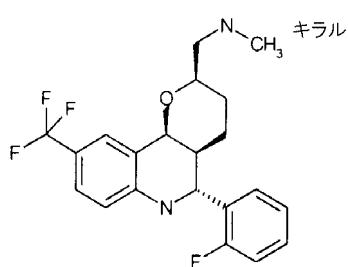
【化 2 1 - 7 7】



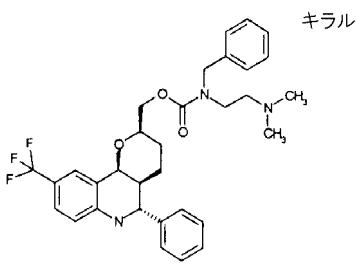
I357



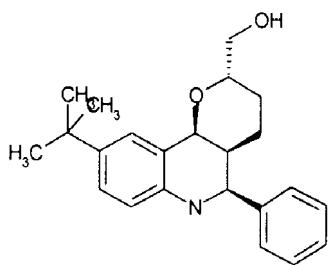
I358



I359



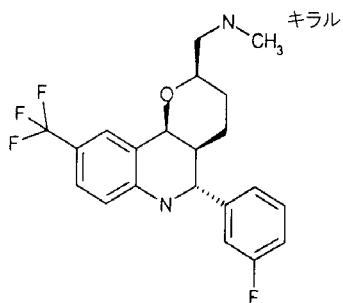
I360



I361

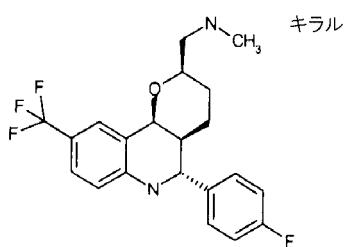
【 0 1 7 6 】

【化21-78】

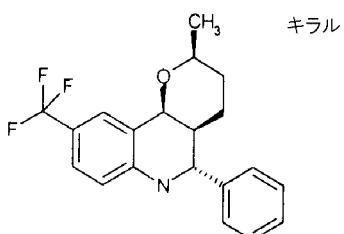


I362

10

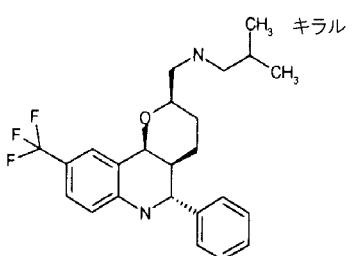


I363



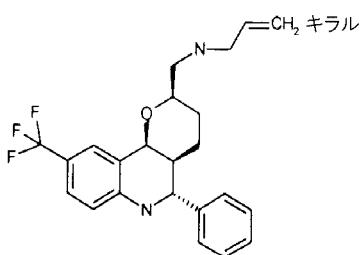
I364

20



I365

30

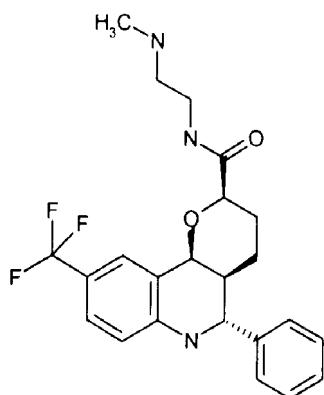


I366

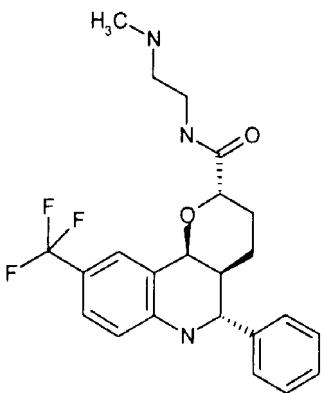
40

【0177】

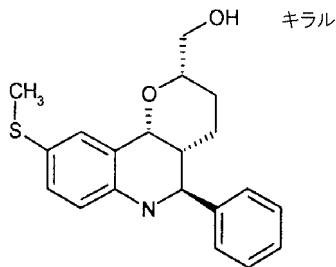
【化 2 1 - 7 9】



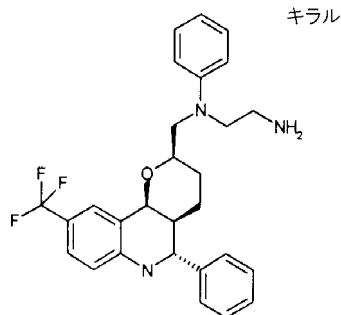
I367



I368



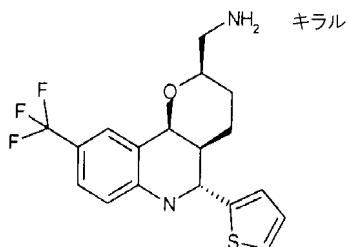
I369



I370

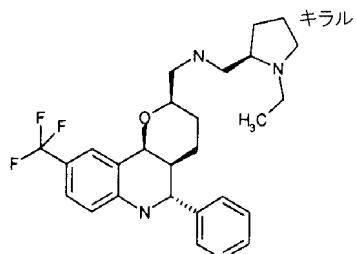
【 0 1 7 8 】

【化 2 1 - 8 0】



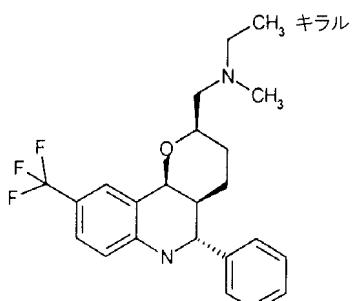
I371

10



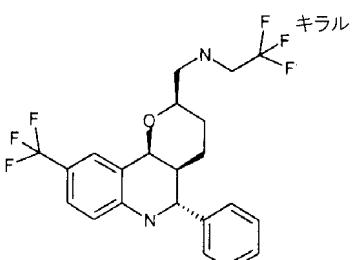
I372

20



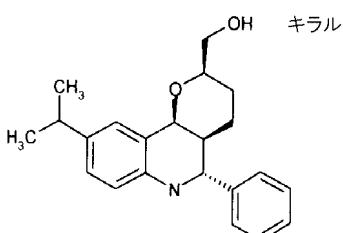
I373

30



I374

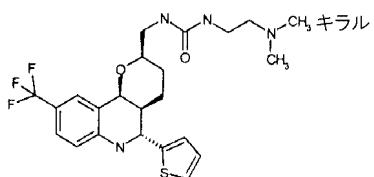
40



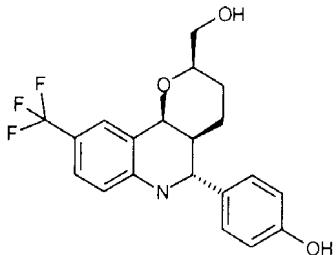
I375

【 0 1 7 9 】

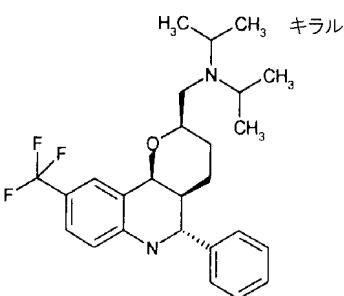
【化 2 1 - 8 1】



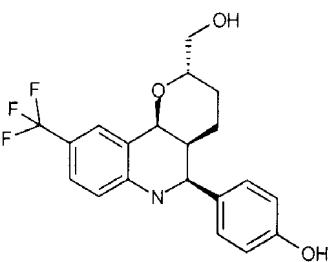
I376



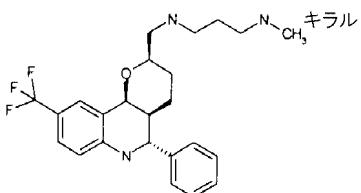
I377



I378



I379



I380

10

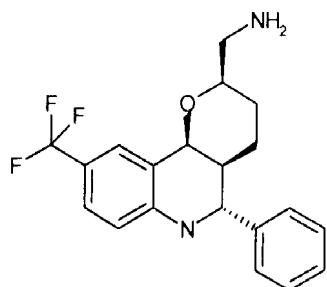
20

30

40

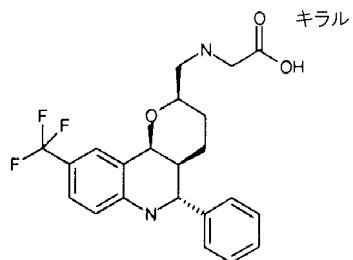
【 0 1 8 0 】

【化 2 1 - 8 2】



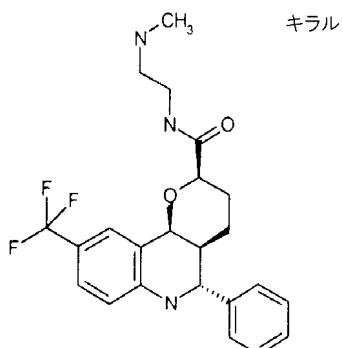
I381

10



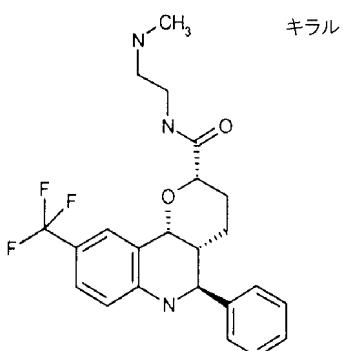
I382

20



I383

30

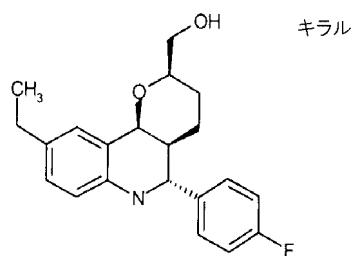


I384

40

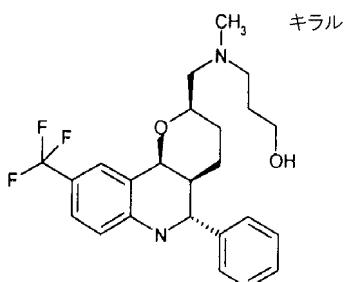
【0 1 8 1】

【化21-83】



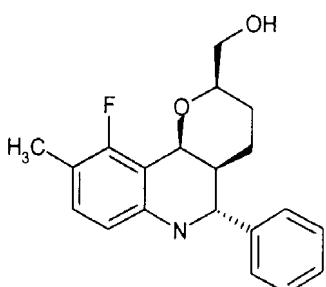
I385

10



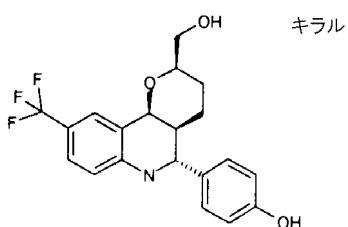
I386

20



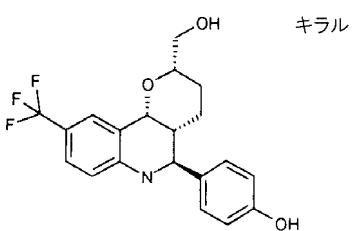
I387

30



I388

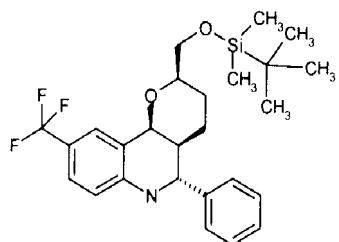
40



I389

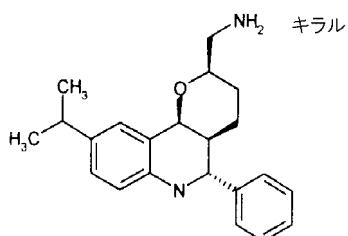
【0182】

【化 2 1 - 8 4】



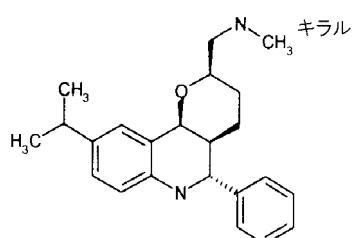
I390

10



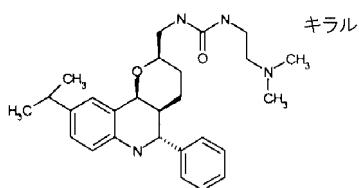
I391

20

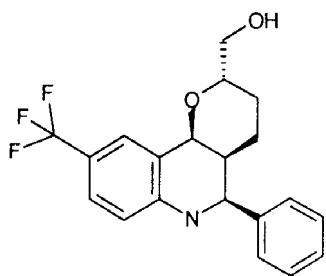


I392

30

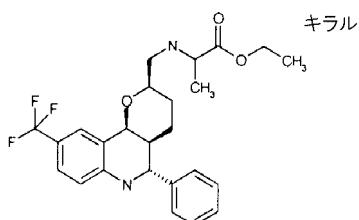


I393



I394

40

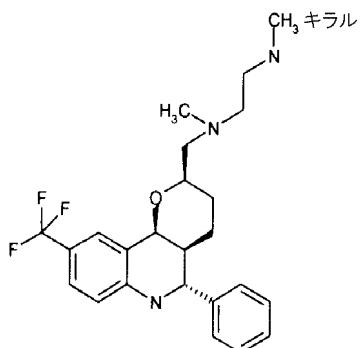


I395

【 0 1 8 3 】

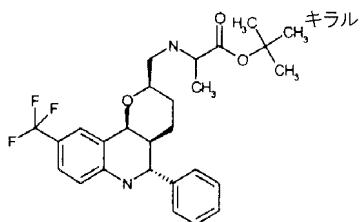
50

【化21-85】



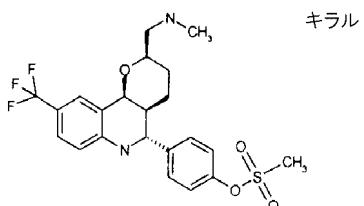
10

I396



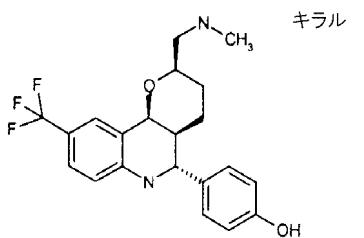
I397

20



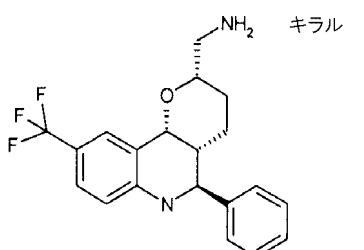
I398

30



I399

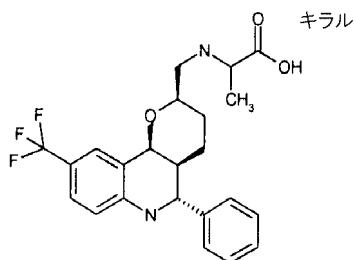
40



I400

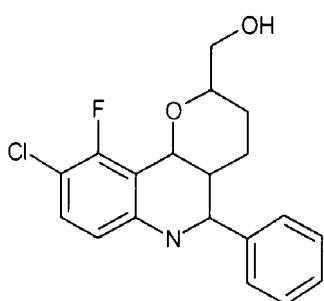
【0184】

【化 2 1 - 8 6】



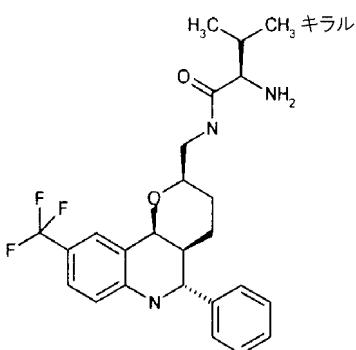
I401

10



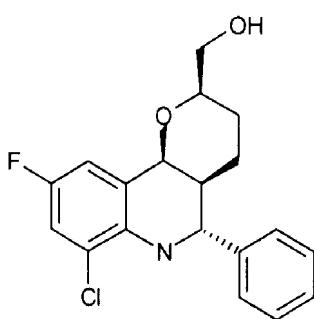
I402

20



I403

30

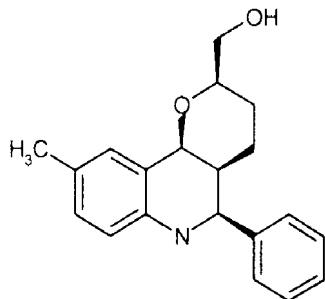


I404

40

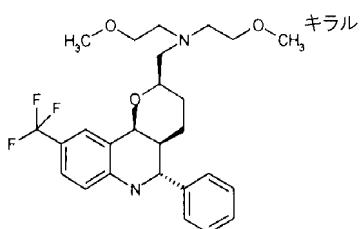
【0 1 8 5】

【化 2 1 - 8 7】

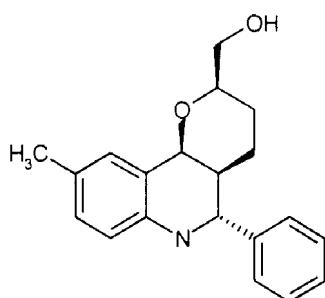


10

I405

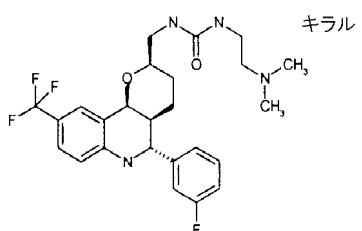


I406



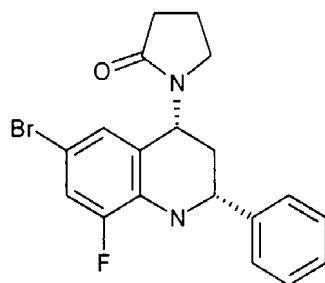
20

I407



30

I408

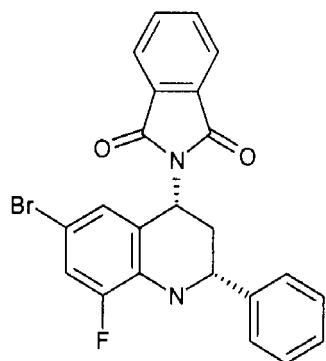


40

I409

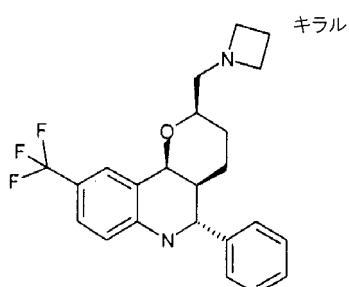
【 0 1 8 6 】

【化 2 1 - 8 8】



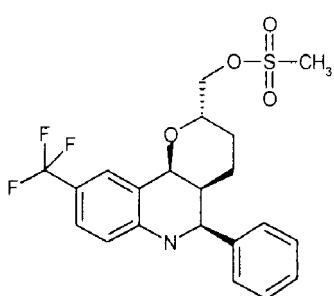
10

I410



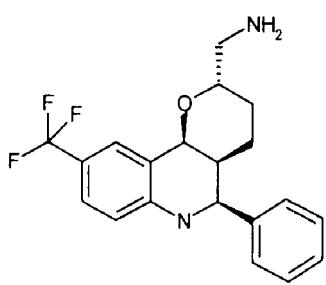
20

I411



30

I412

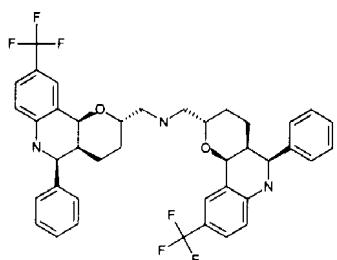


I413

40

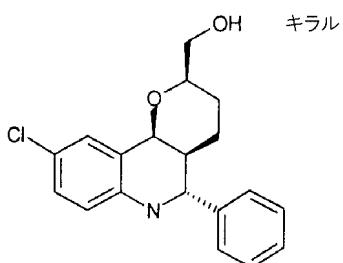
【0 1 8 7】

【化 2 1 - 8 9】



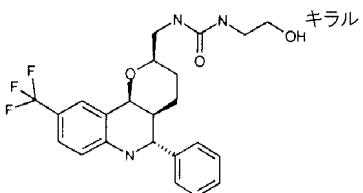
I414

10



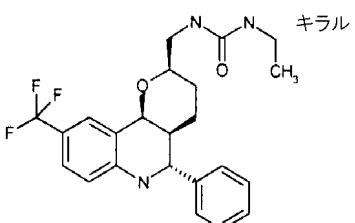
I415

20



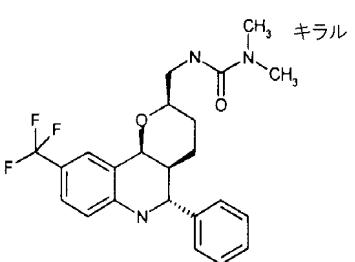
I416

30



I417

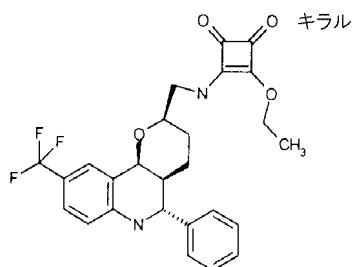
40



I418

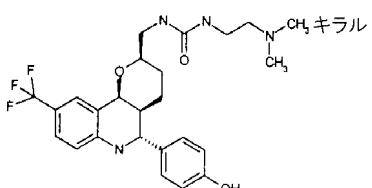
【0 1 8 8】

【化 2 1 - 9 0】

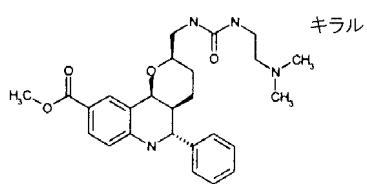


I419

10

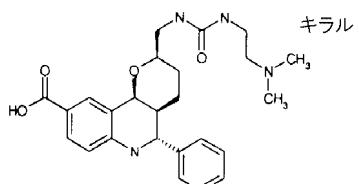


I420



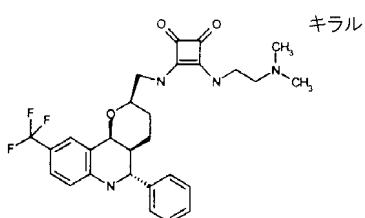
I421

20

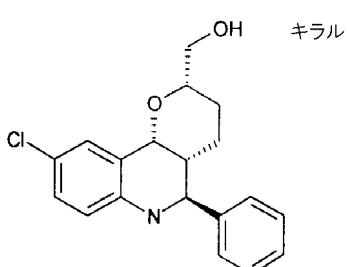


I422

30



I423

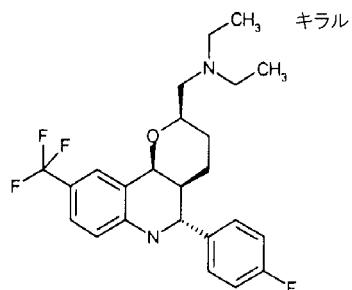


I424

40

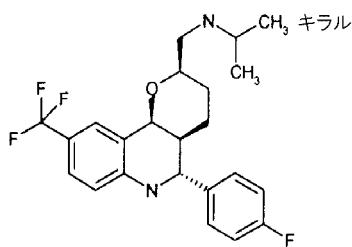
【 0 1 8 9 】

【化 2 1 - 9 1】

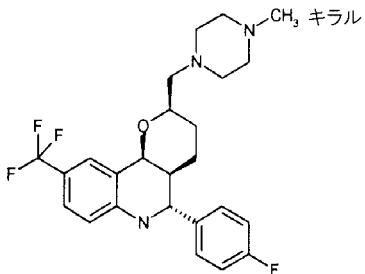


I425

10

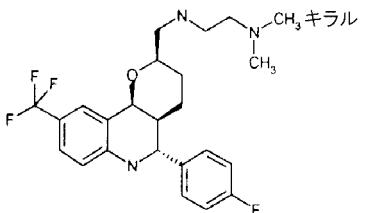


I426



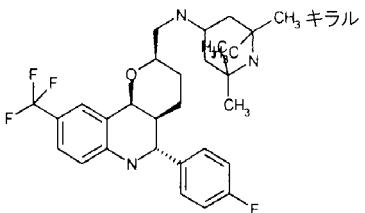
I427

20



I428

30

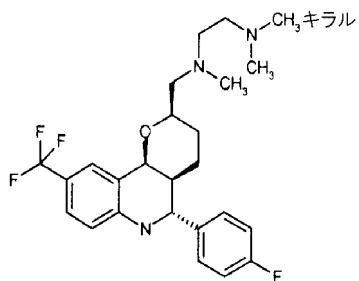


I429

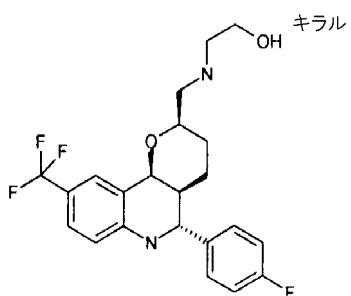
40

【 0 1 9 0 】

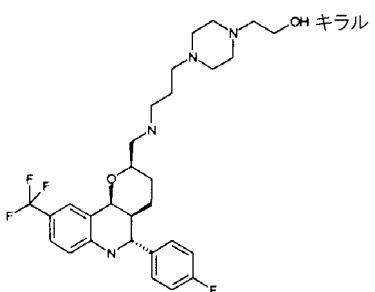
【化 2 1 - 9 2】



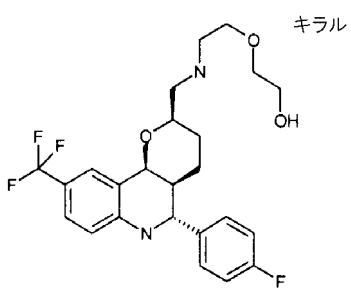
10



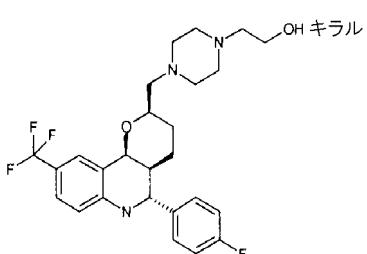
20



30

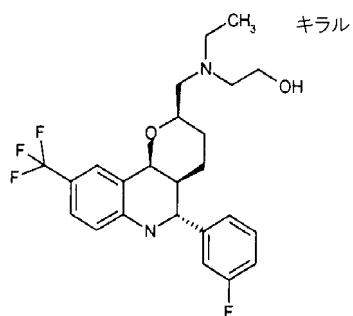


40



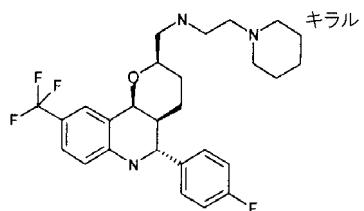
【 0 1 9 1 】

【化 2 1 - 9 3】



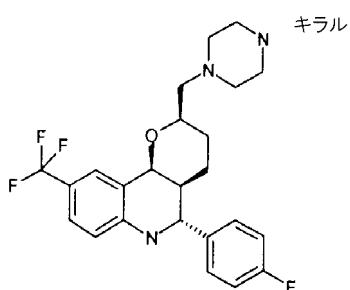
I435

10



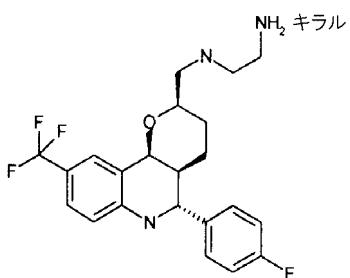
I436

20



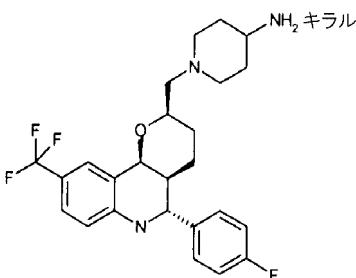
I437

30



I438

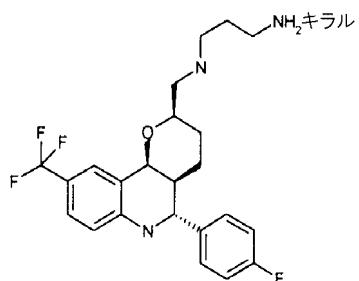
40



I439

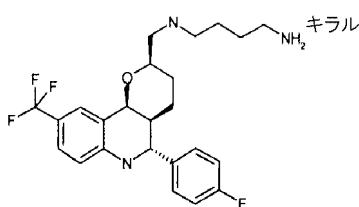
【0 1 9 2】

【化 2 1 - 9 4】

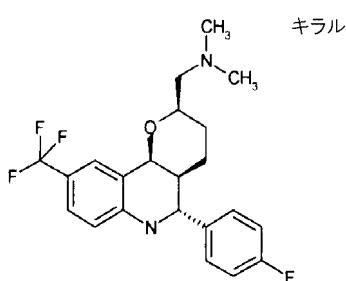


|440

10

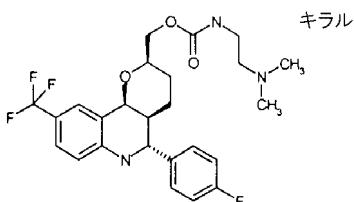


|441



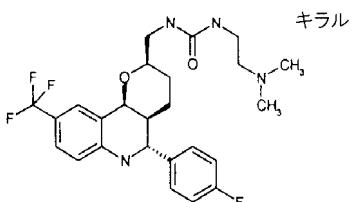
|442

20



|443

30



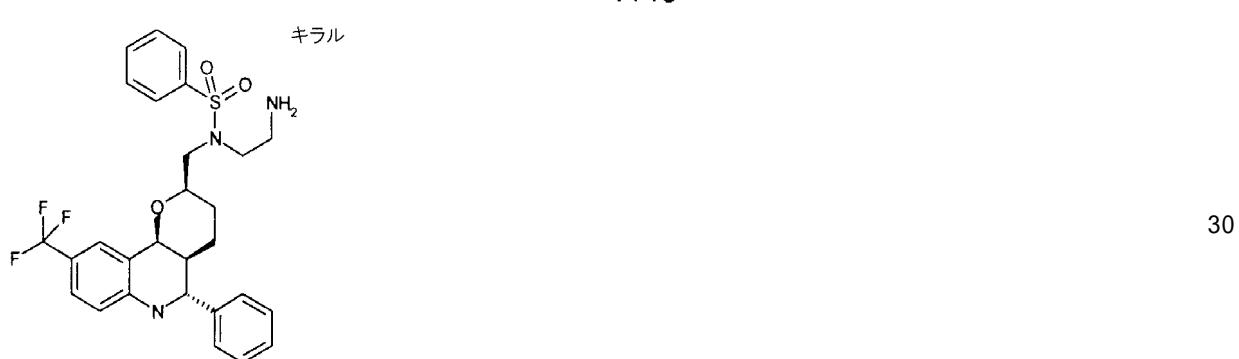
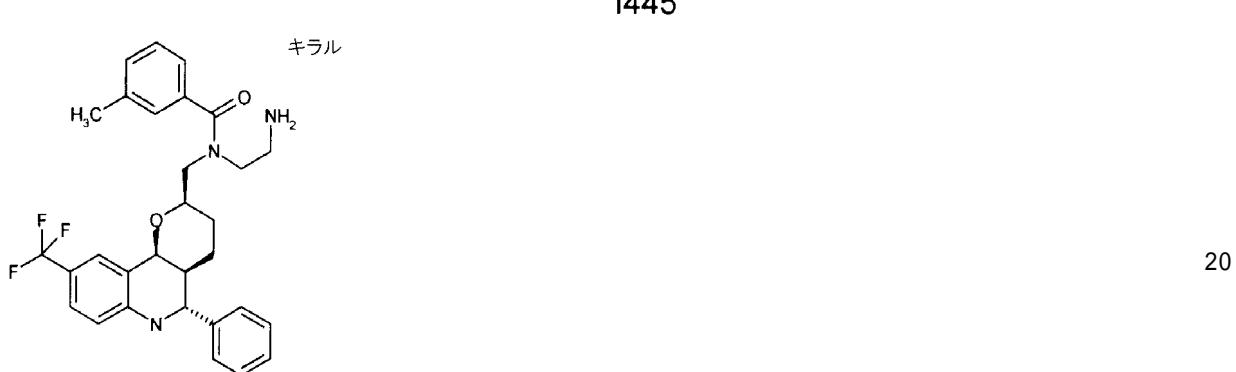
|444

R

40

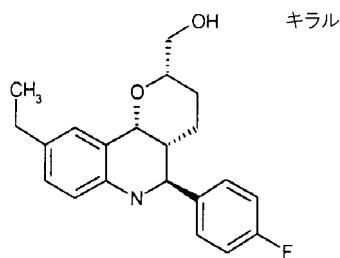
【 0 1 9 3 】

【化 2 1 - 9 5】



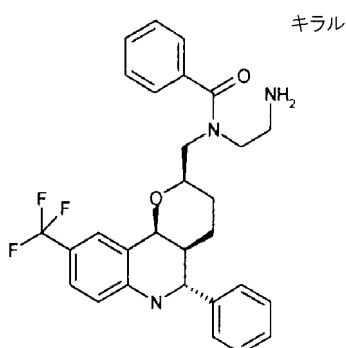
【 0 1 9 4 】

【化 2 1 - 9 6】



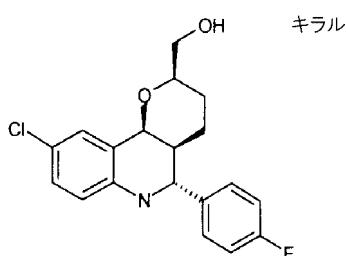
I449

10



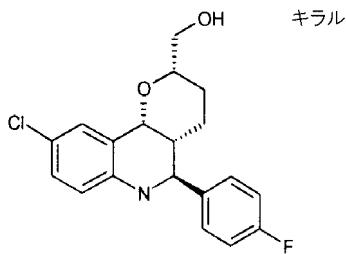
I450

20



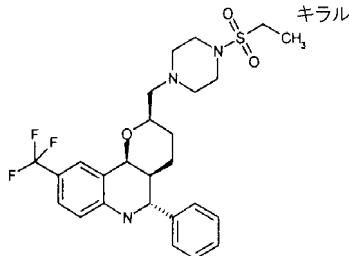
I451

30



I452

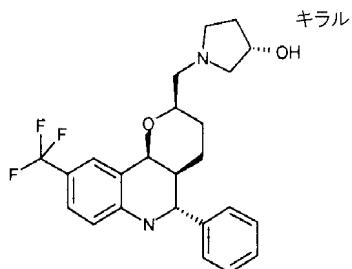
40



I453

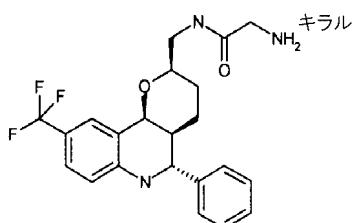
【 0 1 9 5 】

【化 2 1 - 9 7】

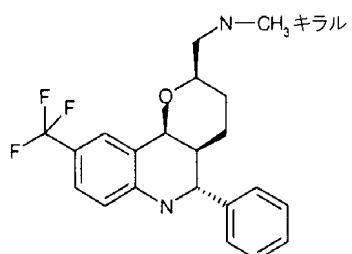


I454

10

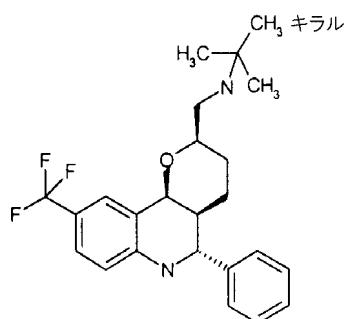


I455



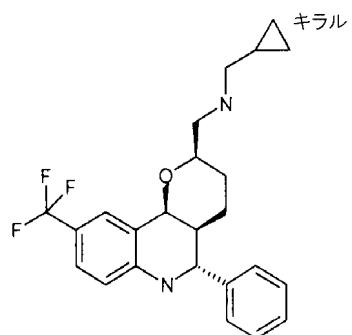
I456

20



I457

30

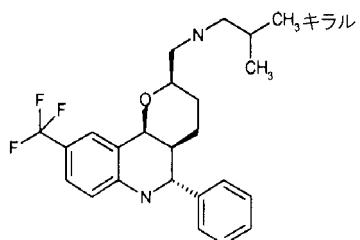


I458

40

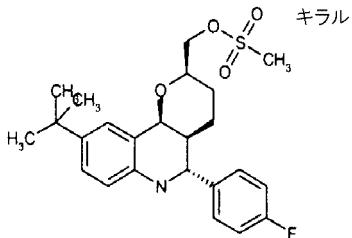
【0 1 9 6】

【化 2 1 - 9 8】



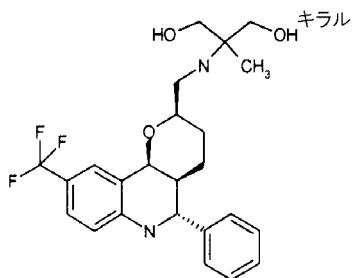
I459

10

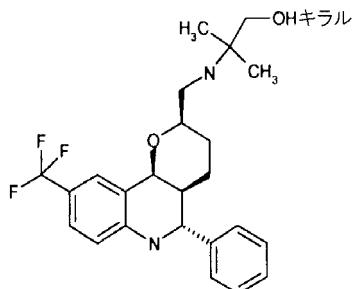


I460

20

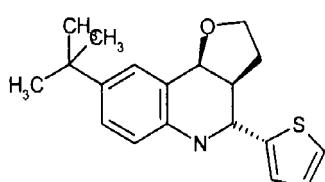


I461



I462

30

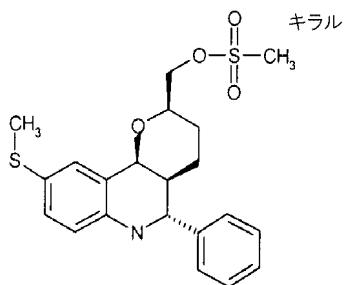


I463

40

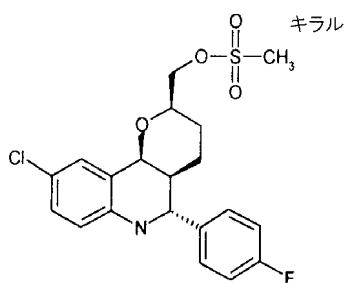
【0 1 9 7】

【化 2 1 - 9 9】



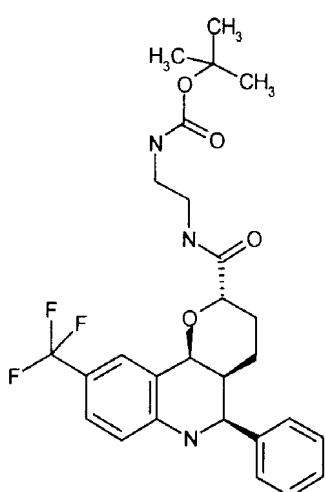
10

I464



20

I465

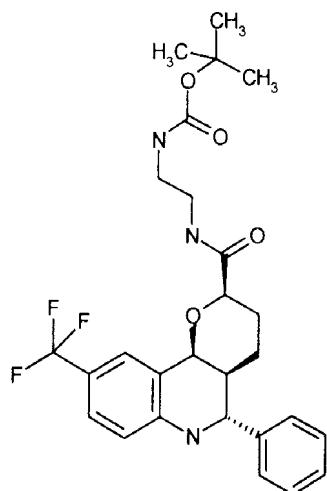


30

I466

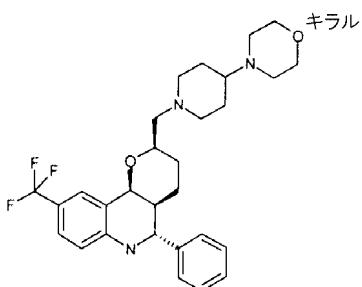
【 0 1 9 8 】

【化 2 1 - 1 0 0】



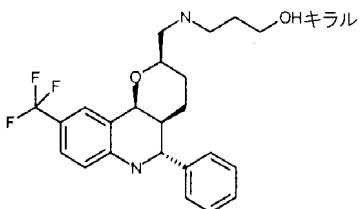
10

I467



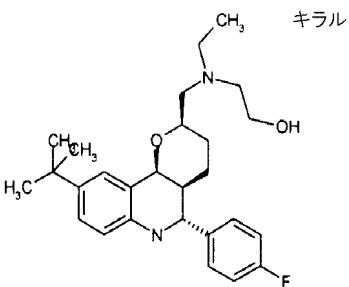
20

I468



30

I469

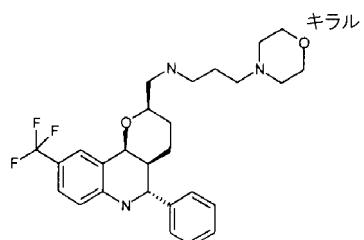


40

I470

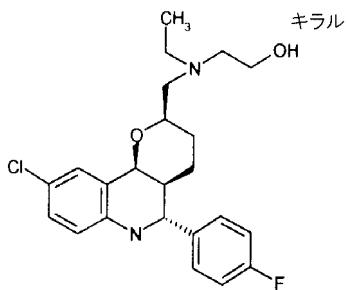
【0 1 9 9】

【化 2 1 - 1 0 1】



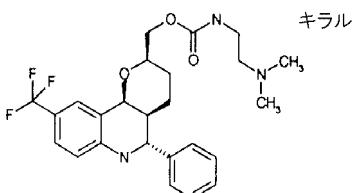
I471

10



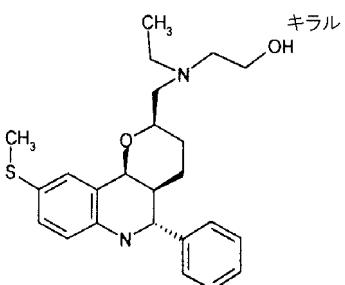
I472

20



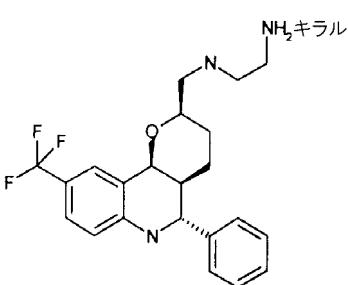
I473

30



I474

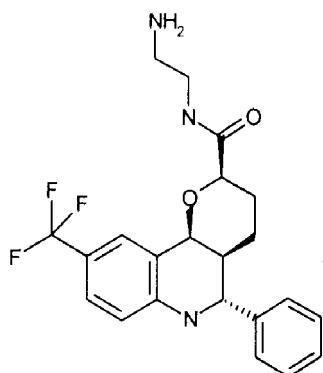
40



I475

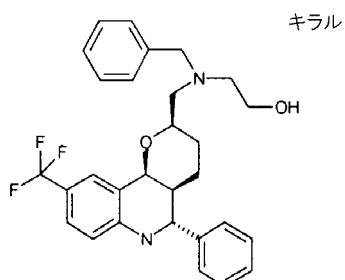
【 0 2 0 0 】

【化 2 1 - 1 0 2】



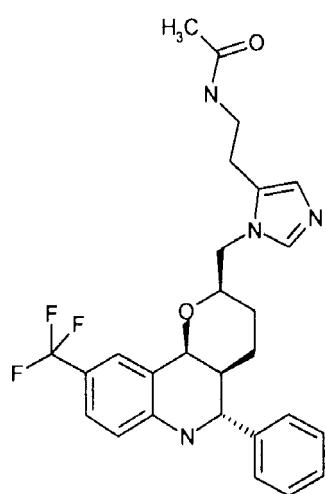
10

I476



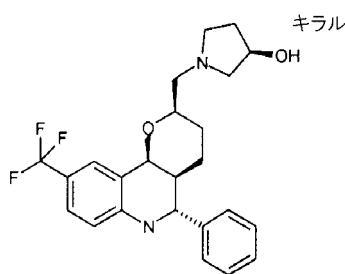
20

I477



30

I478

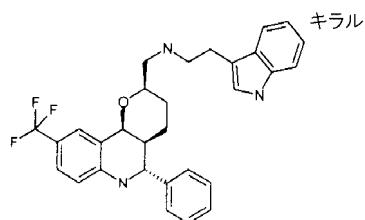


40

I479

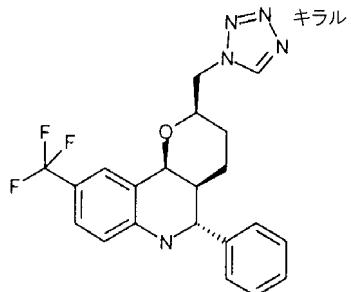
【 0 2 0 1 】

【化 2 1 - 1 0 3】



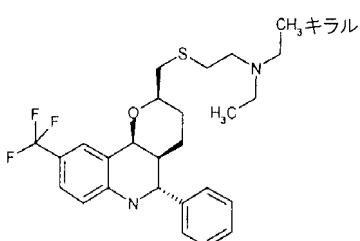
I480

10



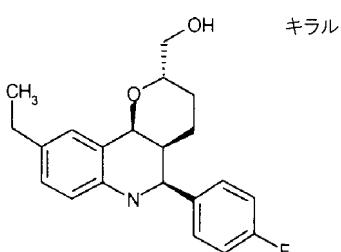
I481

20



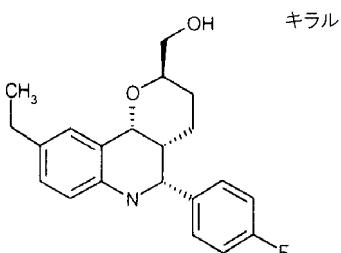
I482

30



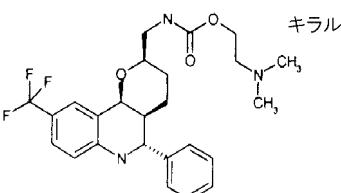
I483

40



I484

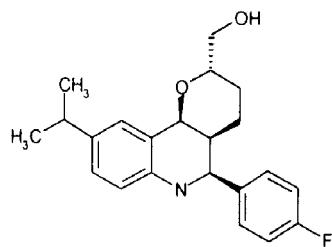
50



I485

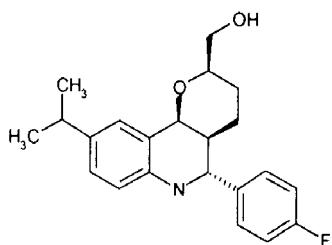
【0 2 0 2】

【化 2 1 - 1 0 4】



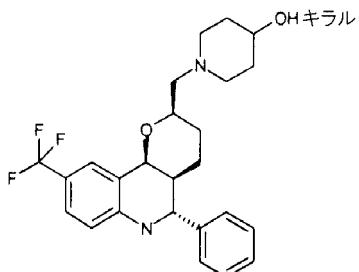
I486

10



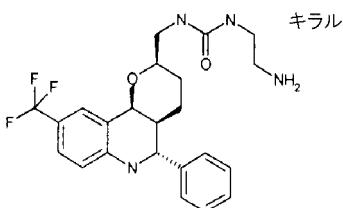
I487

20



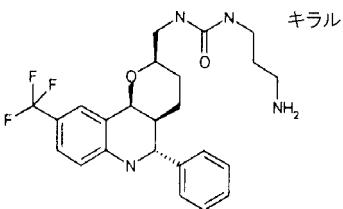
I488

30



I489

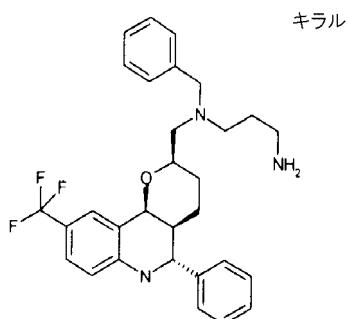
40



I490

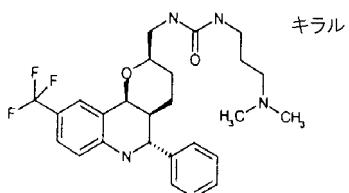
【0 2 0 3】

【化 2 1 - 1 0 5】



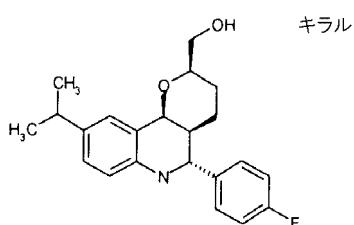
10

I491



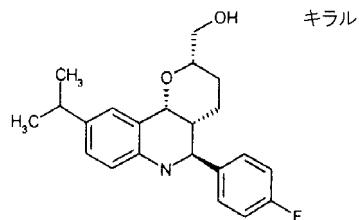
I492

20

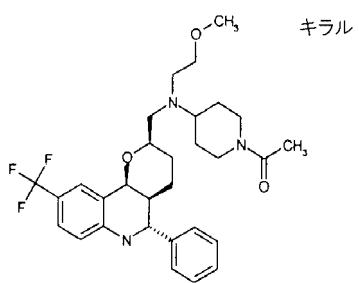


I493

30



I494

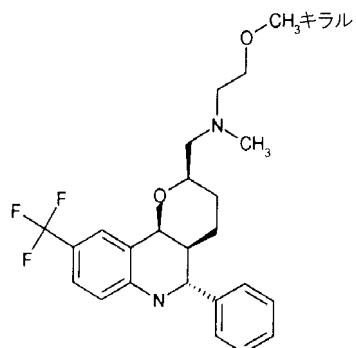


I495

40

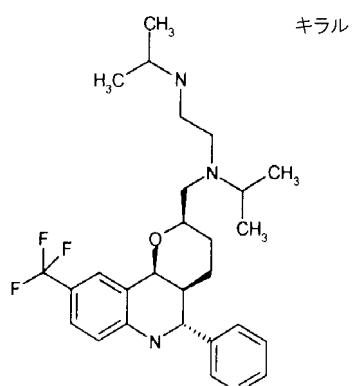
【 0 2 0 4 】

【化 2 1 - 1 0 6】



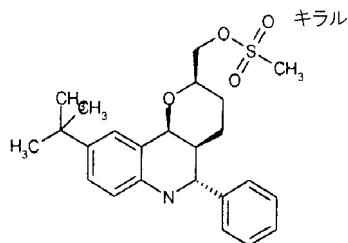
10

I496



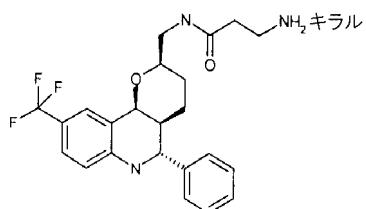
20

I497



30

I498

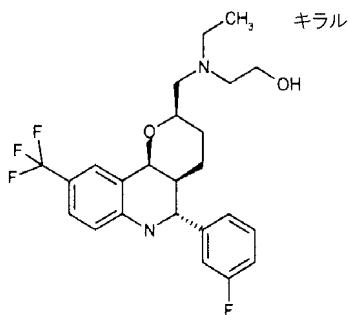


I499

40

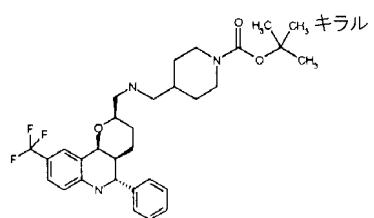
【 0 2 0 5 】

## 【化 2 1 - 1 0 7】



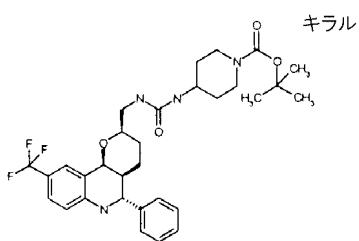
I500

10

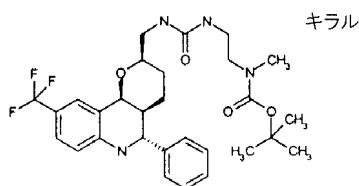


I501

20

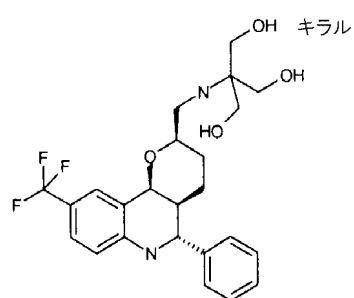


I502



I503

30

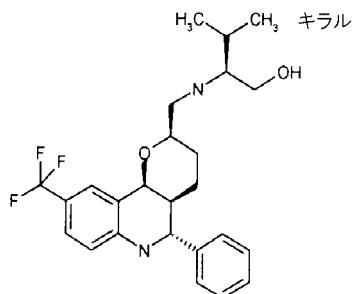


I504

40

## 【0 2 0 6】

## 【化21-108】



1505

10

## 【0207】

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

## 【0208】

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。

## 【0209】

反応は、一般には不活性溶媒中、好ましくはTFA、HFIP、ビスマス(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

## 【0210】

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；二塩化炭素；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。

## 【0211】

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

40

## 【0212】

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。

## 【0213】

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。

## 【0214】

50

本発明による前記化合物をその最終的な非塩形態で使用することができる。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、他の鉛酸、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ールスルホン酸塩、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、カブリル酸塩、塩化物、クロロ安息香酸塩、クエン酸塩、シクロヘキサンプロピオン酸塩、ジグロコン酸塩、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、ガラクトレート(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、ショウ酸塩、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、ベタイン、カフェイン、クロロプロカイン、コリン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン(ベンザチン)、ジシクロヘキシルアミン、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、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、セオブロミン、トリエタノールアミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミンおよびトリス-(ヒドロキシメチル)メチルアミン(トロメタミン)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】

塩基室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、メグロミン、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。

## 【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。

## 【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。

## 【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、ニフマル酸塩、ジメグロミン、ニリン酸塩、ニ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。

## 【0222】

上述のことについて、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ついて、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もできる。

## 【0223】

10

20

30

40

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。

#### 【0224】

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0.5mgから1g、好ましくは1mgから700mg、特に好ましくは5mgから100mg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

#### 【0225】

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。

#### 【0226】

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

#### 【0227】

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。

#### 【0228】

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

#### 【0229】

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4050

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、タルクまたは鉛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ます。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、染料をこれらの被膜に添加することができる。

#### 【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ールアルコールおよびポリオキシエチレンソルビト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。

#### 【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、小单層ベシクル、大单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ができる。リポソームを、例えば、コレステロール、ステアリー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。

#### 【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コ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-エプシロン-カプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロキシピラン、ポリシアノアクリレート、およびヒドロゲルの架橋または両親媒性ブロック共重合体に結合されうる。

#### 【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

10

20

30

40

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。

【0237】

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。

【0238】

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

【0239】

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。

【0240】

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。

【0241】

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溶液を包括する。

20

【0242】

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。

【0243】

腔口投与に合わせて構成された製剤を腫坐薬、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。

【0244】

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

【0245】

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。

【0246】

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

【0247】

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1kg当たり0.1から100mg/日、特に典型的には、体重1kg当たり1から10mg/日である。したがって、体重が70kg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700mg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】

10

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。

20

【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される。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】

【表1-1】

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

【0253】

10

20

30

40

【表1-2】

トポイソメラーゼ阻害剤	アムサクリン エプルビシン エトポシド テニポシドまたはミトキサントロン イリノテカン(CPT-11) 7-エチル-10-ヒドロキシカシプトテシン トポテカン デクスラゾキサネット (TopoTarget) ピキサントロン (Novuspharrna) レベカミシン類似体 (Exelixis) BBR-3576(Novuspharrna)	ルビテカン(SuperGen) エキサテカンメシレート (Daiichi) キナメド(ChemGenex) ギマテカン(Sigma-Tau) ジフロモテカン (BeaufourLipson) TAS-103(Taiho) エルサミトルシン(Spectrum) J-107088(Merck&Co) BNP-1350(BioNumerik) CKD-602(Chong KunDang) KW-2170(Kyowa Hakko)	10
抗腫瘍抗生物質	ダクチノマイシン (Actinomycin D) ドキソルビシン (Adriamycin) デオキシリビシン バルルビシン ダウノルビシン (Daunomycin) エピルビシン	アモナフィド アゾナフィド アントラピラゾール オキサントラゾール ロソキサントロン 硫酸ブレオマイシン (Blenoxan) ブレオマイシン酸	20
	テラルビシン イダルビシン ルビダゾン プリカマイシン ポリフィロマイシン シアノモルホリノドキソルビシン ミトキサントロン (Novantron)	ブレオマイシンA ブレオマイシンB ミトマイシンC MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)	30

【0254】

【表 1 - 3】

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

【0255】

【表1-4】

ファルネシリル転移酵素阻害剤	アルグラビン(NuOncology Labs) イオナファルニブ(Schering-Plough) BAY-43-9006(Bayer)	チピファルニブ(Johnson & Johnson) ペリリルアルコール(DOR BioPharma)	
ポンプ阻害剤	CBT-1(CBA Pharma) タリキダル(Xenova) MS-209(Schering AG)	ゾスキダル 塩化三水素塩(Eli Lilly) 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) SAHA(Aton Pharma) MS-275(Schering AG)	酪酸ピバロイロキシメチル(Titan) デブシペプチド(Fujisawa)	
メタロプロテイナーゼ阻害剤 リボヌクレオシド還元酵素阻害剤	ネオバスター(Aeterna Laboratories) マリマスター(British Biotech) ガリウムマルトレート(Titan) トリアピン(Vion)	CMT-3(CollaGenex) BMS-275291(Celltech) テザシタビン(Aventis) 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) 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) 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) LGD-1550(リガンド)	アルトレチノイン(リガンド)	40

【0256】

【表1-5】

免疫モジュレーター	インターフェロン オンコファージ (Antigenics) GMK(Progenics) 腺癌ワクチン(Biomira) CTP-37(AVI BioPharma) JRX-2(免疫-Rx) PEP-005(Peplin Biotech) シンクロバックスワクチ ン(CTL Immuno) メラノマワクチン(CTL Immuno) p21-RASワクチン(GemVax)	デクソゾームセラピー (Anosys) ペントリックス(Australian Cancer Technology) JSF-154(Tragen) 癌ワクチン(Intercell) ノレリン(Biostar) BLP-25(Biomira) MGV(Progenics) $\beta$ -アレチン(Dovetail) CLL-セラ(Vasogen)	10
	オエストロゲン 共役オエストロゲン エチニロエストラジオール クロロトリニアニセン イデネストロール カプロン酸ヒドロキシプロ ゲステロン メドロキシプロゲステロン テストステロン プロピオン酸テストステロ ン フルオキシメステロン メチルテストステロン ジエチルスチルベストロー ル メgestroール タモキシフェン トレモフィン デキサメタソン	プレドニゾン メチルプレドニゾロン プレドニゾロン アミノグルテチミド ロイプロリド ゴセレリン ロイポレリン ビカルタミド フルタミド オクトレオチド ニルタミド ミトタン P-04(Novogen) 2-メトキシオエストラジ オール(EntreMed) アルゾキシフェン(Eli Lilly)	20
	タラポルフィン(Light Sciences) セラルックス (Theratechnologies) 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) ルテチウム-テキサフィリ ン(Pharmacyclics) ハイパーりシン	30
			40

【0257】

【表1 - 6】

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

10

20

【0258】

【表1-7】

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

【0259】

【表 1 - 8】

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

## 【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-タンパク質転移  
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)。

## 【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afen、ラロキシafen、イドキシafen、LY353381、LY  
117081、トレミafen、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-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。

## 【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-還元酵素阻害剤、ニルタミド、フルタミド  
、ビカルタミド、リアロゾールおよび酢酸アピラテロンが挙げられる。

10

20

30

40

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-レチノ酸、9-シス-レチノ酸、-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、インターフェラーゼ、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。

10

## 【0266】

細胞毒性薬の例としては、チラバジミン、セルテネフ、カシェクチン、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、プレドニムスチン、ジブロモデュルシトール(dibromodulcitol)、ラニムスチン、ホテムスチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、テモゾロミド、ヘプタプラチン、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、塩化ジプロスピジウム、ブミテバ、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、ゾルビシン、イダルビシン、ダウノルビシン、ビサントレン、ミトキサントン、ピラルビシン、ピナフィド、バルルビシン、アンルビシン、アンチネオプラスチック、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、ガラルビシン、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ビシン(WO00/50032参照)が挙げられるが、それらに限定されない。

20

## 【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'-ノルビンカロイコプラスチン、ドセタキソール、リゾキシン、ドラスタチン、イセチオニ酸ミボブリン、アウリスタチン、セマドチン、RPR109881、BMS184476、ビンフルニン、クリプトフィシン、2,3,4,5,6-ペントフルオロ-N-(3-フルオロ-4-メチルキシフェニル)ベンゼンスルフォンアミド、アンヒドロビンプラスチン、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。

30

## 【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、ハイカプタミン、イリノテカン、ルビテカン、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、リン酸エトポシド、テニポシド、ソブゾキサン、2'-ジメチルアミノ-2'-デオキシエトポシド、GL331、N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-9-ヒドロキシ

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 - ヘキソヒドロフロ ( 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 、 O D N 6 9 8 、 R V A S K R A S 、 G E M 2 3 1 および I N X 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、シタラビンオクホスフェート、ホステアビ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リル ] アデニン、アブリジン、エクティナシジン、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、アミノブテリン、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 - パルミトイール - 1 - B - D - アラビノフラノシリシシンおよび3 - アミノピリジン - 2 - カルボキサル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うる 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。

40

#### 【 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、急性单球性白血病、慢性单球性白血病、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

50

治療のための使用が好ましい。

【0274】

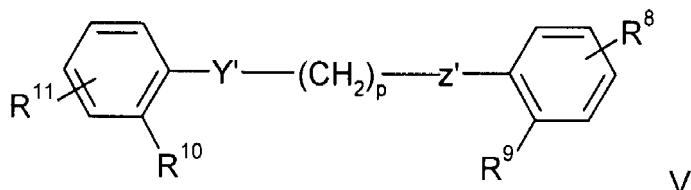
本発明は、

a) 式Iの化合物の1種または複数種と、

b) 式V：

【0275】

【化22】

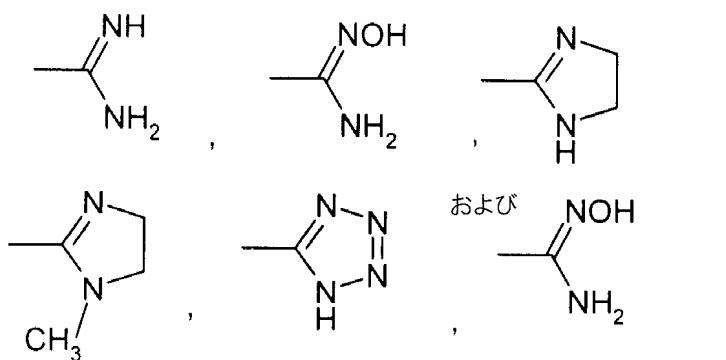


【0276】

(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、R⁹およびR¹⁰は、それぞれ互いに独立に、H、OH、ハロゲン、OC1-10-アルキル、OCF₃、NO₂またはNH₂を表し、pは、2以上6以下の整数を表し、R⁸およびR¹¹は、それぞれ互いに独立に、メタ位またはパラ位にあり、

【0277】

【化23】



【0278】

の群から選択される)

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14日間以内に投与される方法をも包括する。

【0279】

式Iの化合物を式Vの化合物および他のペント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、WO2058684に記載されている。

【0280】

ペント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

40

50

。ペント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。ペントミジンは、PRL 1、2および3ホスファターゼ (Pathak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、ペントミジンは、DNA副溝に結合し (Puckowska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】

- ペントミジンも式Iの化合物も細胞をG2/M細胞周期に維持する。

10

## 【0283】

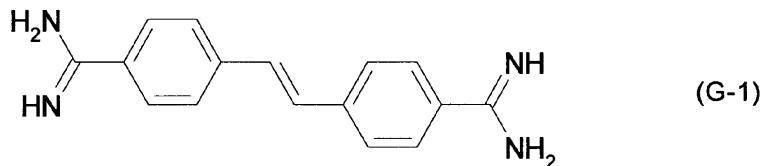
- ペントミジンと式Iの化合物との組合せは、細胞増殖に対する相乗作用を強める。

## 【0284】

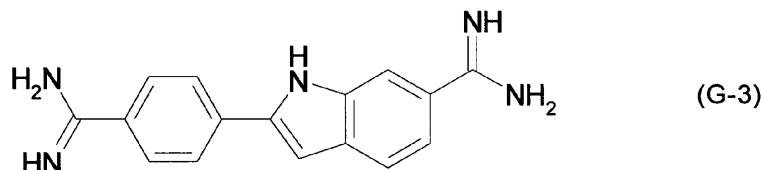
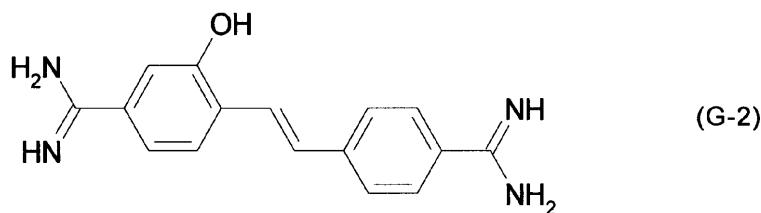
他の好適なペントミジン類似体としては、スチルバミジン (G-1) およびヒドロキシスチルバミジン (G-2) およびそのインドール類似体 (例えばG-3) :

## 【0285】

## 【化24】



20



30

## 【0286】

が挙げられる。

## 【0287】

各アミジン単位は、互いに独立に、R<sup>8</sup>およびR<sup>11</sup>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トミジンの場合は、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。

40

## 【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'-

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) ブロパン、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) ブロパン、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 ピスアミド オキシム、2 , 5 - ビス[4 - アミジノフェニル] フラン ピス-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 ピス-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 - 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 - ヒドロキシリニアミジノ) 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 - ヒドロキシリニアミジノ) 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 - [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

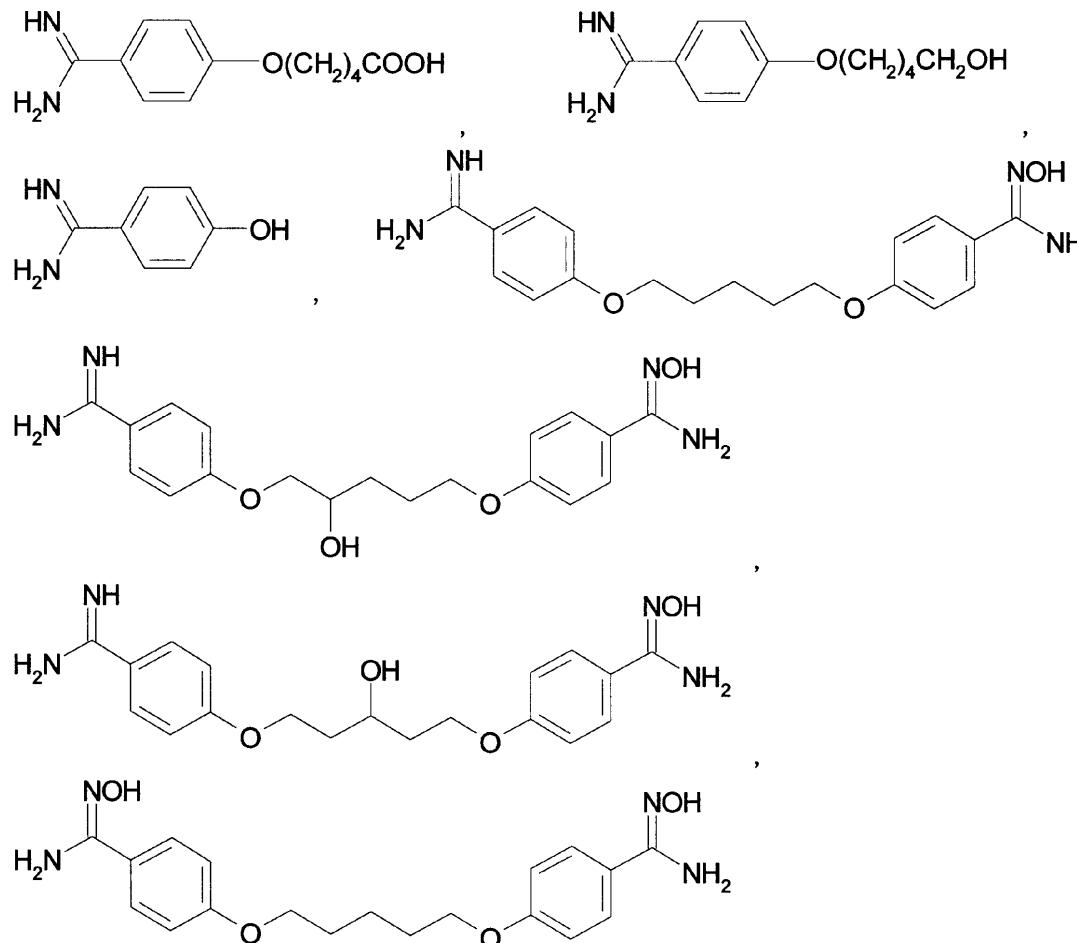
40

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-エチルイミダゾリニル)]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-イミダゾリニル)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-(2-イミダゾリル)-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-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-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)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-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,

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 - 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 U S 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。  
10  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65  
70  
75  
80  
85  
90  
95  
100  
105  
110  
115  
120  
125  
130  
135  
140  
145  
150  
155  
160  
165  
170  
175  
180  
185  
190  
195  
200  
205  
210  
215  
220  
225  
230  
235  
240  
245  
250  
255  
260  
265  
270  
275  
280  
285  
290  
295  
300  
305  
310  
315  
320  
325  
330  
335  
340  
345  
350  
355  
360  
365  
370  
375  
380  
385  
390  
395  
400  
405  
410  
415  
420  
425  
430  
435  
440  
445  
450  
455  
460  
465  
470  
475  
480  
485  
490  
495  
500  
505  
510  
515  
520  
525  
530  
535  
540  
545  
550  
555  
560  
565  
570  
575  
580  
585  
590  
595  
600  
605  
610  
615  
620  
625  
630  
635  
640  
645  
650  
655  
660  
665  
670  
675  
680  
685  
690  
695  
700  
705  
710  
715  
720  
725  
730  
735  
740  
745  
750  
755  
760  
765  
770  
775  
780  
785  
790  
795  
800  
805  
810  
815  
820  
825  
830  
835  
840  
845  
850  
855  
860  
865  
870  
875  
880  
885  
890  
895  
900  
905  
910  
915  
920  
925  
930  
935  
940  
945  
950  
955  
960  
965  
970  
975  
980  
985  
990  
995  
1000  
1005  
1010  
1015  
1020  
1025  
1030  
1035  
1040  
1045  
1050  
1055  
1060  
1065  
1070  
1075  
1080  
1085  
1090  
1095  
1100  
1105  
1110  
1115  
1120  
1125  
1130  
1135  
1140  
1145  
1150  
1155  
1160  
1165  
1170  
1175  
1180  
1185  
1190  
1195  
1200  
1205  
1210  
1215  
1220  
1225  
1230  
1235  
1240  
1245  
1250  
1255  
1260  
1265  
1270  
1275  
1280  
1285  
1290  
1295  
1300  
1305  
1310  
1315  
1320  
1325  
1330  
1335  
1340  
1345  
1350  
1355  
1360  
1365  
1370  
1375  
1380  
1385  
1390  
1395  
1400  
1405  
1410  
1415  
1420  
1425  
1430  
1435  
1440  
1445  
1450  
1455  
1460  
1465  
1470  
1475  
1480  
1485  
1490  
1495  
1500  
1505  
1510  
1515  
1520  
1525  
1530  
1535  
1540  
1545  
1550  
1555  
1560  
1565  
1570  
1575  
1580  
1585  
1590  
1595  
1600  
1605  
1610  
1615  
1620  
1625  
1630  
1635  
1640  
1645  
1650  
1655  
1660  
1665  
1670  
1675  
1680  
1685  
1690  
1695  
1700  
1705  
1710  
1715  
1720  
1725  
1730  
1735  
1740  
1745  
1750  
1755  
1760  
1765  
1770  
1775  
1780  
1785  
1790  
1795  
1800  
1805  
1810  
1815  
1820  
1825  
1830  
1835  
1840  
1845  
1850  
1855  
1860  
1865  
1870  
1875  
1880  
1885  
1890  
1895  
1900  
1905  
1910  
1915  
1920  
1925  
1930  
1935  
1940  
1945  
1950  
1955  
1960  
1965  
1970  
1975  
1980  
1985  
1990  
1995  
2000  
2005  
2010  
2015  
2020  
2025  
2030  
2035  
2040  
2045  
2050  
2055  
2060  
2065  
2070  
2075  
2080  
2085  
2090  
2095  
2100  
2105  
2110  
2115  
2120  
2125  
2130  
2135  
2140  
2145  
2150  
2155  
2160  
2165  
2170  
2175  
2180  
2185  
2190  
2195  
2200  
2205  
2210  
2215  
2220  
2225  
2230  
2235  
2240  
2245  
2250  
2255  
2260  
2265  
2270  
2275  
2280  
2285  
2290  
2295  
2300  
2305  
2310  
2315  
2320  
2325  
2330  
2335  
2340  
2345  
2350  
2355  
2360  
2365  
2370  
2375  
2380  
2385  
2390  
2395  
2400  
2405  
2410  
2415  
2420  
2425  
2430  
2435  
2440  
2445  
2450  
2455  
2460  
2465  
2470  
2475  
2480  
2485  
2490  
2495  
2500  
2505  
2510  
2515  
2520  
2525  
2530  
2535  
2540  
2545  
2550  
2555  
2560  
2565  
2570  
2575  
2580  
2585  
2590  
2595  
2600  
2605  
2610  
2615  
2620  
2625  
2630  
2635  
2640  
2645  
2650  
2655  
2660  
2665  
2670  
2675  
2680  
2685  
2690  
2695  
2700  
2705  
2710  
2715  
2720  
2725  
2730  
2735  
2740  
2745  
2750  
2755  
2760  
2765  
2770  
2775  
2780  
2785  
2790  
2795  
2800  
2805  
2810  
2815  
2820  
2825  
2830  
2835  
2840  
2845  
2850  
2855  
2860  
2865  
2870  
2875  
2880  
2885  
2890  
2895  
2900  
2905  
2910  
2915  
2920  
2925  
2930  
2935  
2940  
2945  
2950  
2955  
2960  
2965  
2970  
2975  
2980  
2985  
2990  
2995  
3000  
3005  
3010  
3015  
3020  
3025  
3030  
3035  
3040  
3045  
3050  
3055  
3060  
3065  
3070  
3075  
3080  
3085  
3090  
3095  
3100  
3105  
3110  
3115  
3120  
3125  
3130  
3135  
3140  
3145  
3150  
3155  
3160  
3165  
3170  
3175  
3180  
3185  
3190  
3195  
3200  
3205  
3210  
3215  
3220  
3225  
3230  
3235  
3240  
3245  
3250  
3255  
3260  
3265  
3270  
3275  
3280  
3285  
3290  
3295  
3300  
3305  
3310  
3315  
3320  
3325  
3330  
3335  
3340  
3345  
3350  
3355  
3360  
3365  
3370  
3375  
3380  
3385  
3390  
3395  
3400  
3405  
3410  
3415  
3420  
3425  
3430  
3435  
3440  
3445  
3450  
3455  
3460  
3465  
3470  
3475  
3480  
3485  
3490  
3495  
3500  
3505  
3510  
3515  
3520  
3525  
3530  
3535  
3540  
3545  
3550  
3555  
3560  
3565  
3570  
3575  
3580  
3585  
3590  
3595  
3600  
3605  
3610  
3615  
3620  
3625  
3630  
3635  
3640  
3645  
3650  
3655  
3660  
3665  
3670  
3675  
3680  
3685  
3690  
3695  
3700  
3705  
3710  
3715  
3720  
3725  
3730  
3735  
3740  
3745  
3750  
3755  
3760  
3765  
3770  
3775  
3780  
3785  
3790  
3795  
3800  
3805  
3810  
3815  
3820  
3825  
3830  
3835  
3840  
3845  
3850  
3855  
3860  
3865  
3870  
3875  
3880  
3885  
3890  
3895  
3900  
3905  
3910  
3915  
3920  
3925  
3930  
3935  
3940  
3945  
3950  
3955  
3960  
3965  
3970  
3975  
3980  
3985  
3990  
3995  
4000  
4005  
4010  
4015  
4020  
4025  
4030  
4035  
4040  
4045  
4050  
4055  
4060  
4065  
4070  
4075  
4080  
4085  
4090  
4095  
4100  
4105  
4110  
4115  
4120  
4125  
4130  
4135  
4140  
4145  
4150  
4155  
4160  
4165  
4170  
4175  
4180  
4185  
4190  
4195  
4200  
4205  
4210  
4215  
4220  
4225  
4230  
4235  
4240  
4245  
4250  
4255  
4260  
4265  
4270  
4275  
4280  
4285  
4290  
4295  
4300  
4305  
4310  
4315  
4320  
4325  
4330  
4335  
4340  
4345  
4350  
4355  
4360  
4365  
4370  
4375  
4380  
4385  
4390  
4395  
4400  
4405  
4410  
4415  
4420  
4425  
4430  
4435  
4440  
4445  
4450  
4455  
4460  
4465  
4470  
4475  
4480  
4485  
4490  
4495  
4500  
4505  
4510  
4515  
4520  
4525  
4530  
4535  
4540  
4545  
4550  
4555  
4560  
4565  
4570  
4575  
4580  
4585  
4590  
4595  
4600  
4605  
4610  
4615  
4620  
4625  
4630  
4635  
4640  
4645  
4650  
4655  
4660  
4665  
4670  
4675  
4680  
4685  
4690  
4695  
4700  
4705  
4710  
4715  
4720  
4725  
4730  
4735  
4740  
4745  
4750  
4755  
4760  
4765  
4770  
4775  
4780  
4785  
4790  
4795  
4800  
4805  
4810  
4815  
4820  
4825  
4830  
4835  
4840  
4845  
4850  
4855  
4860  
4865  
4870  
4875  
4880  
4885  
4890  
4895  
4900  
4905  
4910  
4915  
4920  
4925  
4930  
4935  
4940  
4945  
4950  
4955  
4960  
4965  
4970  
4975  
4980  
4985  
4990  
4995  
5000  
5005  
5010  
5015  
5020  
5025  
5030  
5035  
5040  
5045  
5050  
5055  
5060  
5065  
5070  
5075  
5080  
5085  
5090  
5095  
5100  
5105  
5110  
5115  
5120  
5125  
5130  
5135  
5140  
5145  
5150  
5155  
5160  
5165  
5170  
5175  
5180  
5185  
5190  
5195  
5200  
5205  
5210  
5215  
5220  
5225  
5230  
5235  
5240  
5245  
5250  
5255  
5260  
5265  
5270  
5275  
5280  
5285  
5290  
5295  
5300  
5305  
5310  
5315  
5320  
5325  
5330  
5335  
5340  
5345  
5350  
5355  
5360  
5365  
5370  
5375  
5380  
5385  
5390  
5395  
5400  
5405  
5410  
5415  
5420  
5425  
5430  
5435  
5440  
5445  
5450  
5455  
5460  
5465  
5470  
5475  
5480  
5485  
5490  
5495  
5500  
5505  
5510  
5515  
5520  
5525  
5530  
5535  
5540  
5545  
5550  
5555  
5560  
5565  
5570  
5575  
5580  
5585  
5590  
5595  
5600  
5605  
5610  
5615  
5620  
5625  
5630  
5635  
5640  
5645  
5650  
5655  
5660  
5665  
5670  
5675  
5680  
5685  
5690  
5695  
5700  
5705  
5710  
5715  
5720  
5725  
5730  
5735  
5740  
5745  
5750  
5755  
5760  
5765  
5770  
5775  
5780  
5785  
5790  
5795  
5800  
5805  
5810  
5815  
5820  
5825  
5830  
5835  
5840  
5845  
5850  
5855  
5860  
5865  
5870  
5875  
5880  
5885  
5890  
5895  
5900  
5905  
5910  
5915  
5920  
5925  
5930  
5935  
5940  
5945  
5950  
5955  
5960  
5965  
5970  
5975  
5980  
5985  
5990  
5995  
6000  
6005  
6010  
6015  
6020  
6025  
6030  
6035  
6040  
6045  
6050  
6055  
6060  
6065  
6070  
6075  
6080  
6085  
6090  
6095  
6100  
6105  
6110  
6115  
6120  
6125  
6130  
6135  
6140  
6145  
6150  
6155  
6160  
6165  
6170  
6175  
6180  
6185  
6190  
6195  
6200  
6205  
6210  
6215  
6220  
6225  
6230  
6235  
6240  
6245  
6250  
6255  
6260  
6265  
6270  
6275  
6280  
6285  
6290  
6295  
6300  
6305  
6310  
6315  
6320  
6325  
6330  
6335  
6340  
6345  
6350  
6355  
6360  
6365  
6370  
6375  
6380  
6385  
6390  
6395  
6400  
6405  
6410  
6415  
6420  
6425  
6430  
6435  
6440  
6445  
6450  
6455  
6460  
6465  
6470  
6475  
6480  
6485  
6490  
6495  
6500  
6505  
6510  
6515  
6520  
6525  
6530  
6535  
6540  
6545  
6550  
6555  
6560  
6565  
6570  
6575  
6580  
6585  
6590  
6595  
6600  
6605  
6610  
6615  
6620  
6625  
6630  
6635  
6640  
6645  
6650  
6655  
6660  
6665  
6670  
6675  
6680  
6685  
6690  
6695  
6700  
6705  
6710  
6715  
6720  
6725  
6730  
6735  
6740  
6745  
6750  
6755  
6760  
6765  
6770  
6775  
6780  
6785  
6790  
6795  
6800  
6805  
6810  
6815  
6820  
6825  
6830  
6835  
6840  
6845  
6850  
6855  
6860  
6865  
6870  
6875  
6880  
6885  
6890  
6895  
6900  
6905  
6910  
6915  
6920  
6925  
6930  
6935  
6940  
6945  
6950  
6955  
6960  
6965  
6970  
6975  
6980  
6985  
6990  
6995  
7000  
7005  
7010  
7015  
7020  
7025  
7030  
7035  
7040  
7045  
7050  
7055  
7060  
7065  
7070  
7075  
7080  
7085  
7090  
7095  
7100  
7105  
7110  
7115  
7120  
7125  
7130  
7135  
7140  
7145  
7150  
7155  
7160  
7165  
7170  
7175  
7180  
7185  
7190  
7195  
7200  
7205  
7210  
7215  
7220  
7225  
7230  
7235  
7240  
7245  
7250  
7255  
7260  
7265  
7270  
7275  
7280  
7285  
7290  
7295  
7300  
7305  
7310  
7315  
7320  
7325  
7330  
7335  
7340  
7345  
7350  
7355  
7360  
7365  
7370  
7375  
7380  
7385  
7390  
7395  
7400  
7405  
7410  
7415  
7420  
7425  
7430  
7435  
7440  
7445  
7450  
7455  
7460  
7465  
7470  
7475  
7480  
7485  
7490  
7495  
7500  
7505  
7510  
7515  
7520  
7525  
7530  
7535  
7540  
7545  
7550  
7555  
7560  
7565  
7570  
7575  
7580  
7585  
7590  
7595  
7600  
7605  
7610  
7615  
7620  
7625  
7630  
7635  
7640  
7645  
7650  
7655  
7660  
7665  
7670  
7675  
7680  
7685  
7690  
7695  
7700  
7705  
7710  
7715  
7720  
7725  
7730  
7735  
7740  
7745  
7750  
7755  
7760  
7765  
7770  
7775  
7780  
7785  
7790  
7795  
7800  
7805  
7810  
7815  
7820  
7825  
7830  
7835  
7840  
7845  
7850  
7855  
7860  
7865  
7870  
7875  
7880  
7885  
7890  
7895  
7900  
7905  
7910  
7915  
7920  
7925  
7930  
7935  
7940  
7945  
7950  
7955  
7960  
7965  
7970  
7975  
7980  
7985  
7990  
7995  
8000  
8005  
8010  
8015  
8020  
8025  
8030  
8035  
8040  
8045  
8050  
8055  
8060  
8065  
8070  
8075  
8080  
8085  
8090  
8095  
8100  
8105  
8110  
8115  
8120  
8125  
8130  
8135  
8140  
8145  
8150  
8155  
8160  
8165  
8170  
8175  
8180  
8185  
8190  
8195  
8200  
8205  
8210  
8215  
8220  
8225  
8230  
8235  
8240  
8245  
8250  
8255  
8260  
8265  
8270  
8275  
8280  
8285  
8290  
8295  
8300  
8305  
8310  
8315  
8320  
8325  
8330  
8335  
8340  
8345  
8350  
8355  
8360  
8365  
8370  
8375  
8380  
8385  
8390  
8395  
8400  
8405  
8410  
8415  
8420  
8425  
8430  
8435  
8440  
8445  
8450  
8455  
8460  
8465  
8470  
8475

## 【化 25】



## 【0292】

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。

## 【0293】

本発明は、同様に、キネシンATPアーゼEg5/KSPと、式Vの化合物、ペントミジン、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。

## 【0294】

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。化合物と一緒に処方して、両方の化合物を投与することもできる。

## 【0295】

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つの医薬品と一緒に、または個別に個々の投与量で処方することができる。

## 【0296】

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。

## 【0297】

30

40

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 (高速原子ポンバードメント) (M + H)<sup>+</sup>

ESI (電気スプレー電離) (M + H)<sup>+</sup>

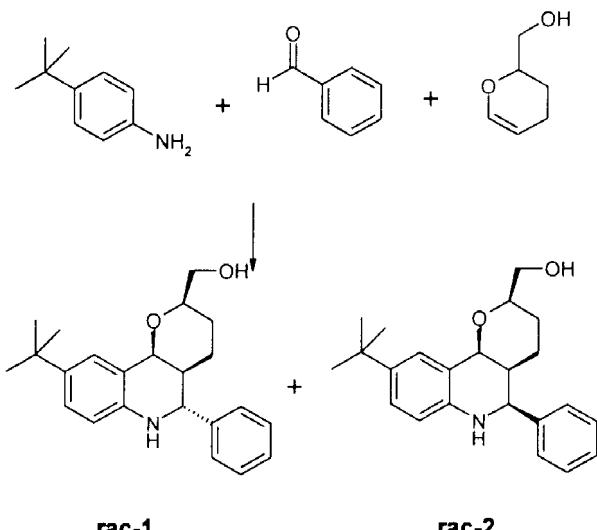
APCI - MS (大気圧化学電離 - 質量分光測定) (M + H)<sup>+</sup>

10

### 実施例 1

【0298】

【化26】



20

【0299】

#### a. トリフルオロ酢酸 (TFA) の存在下での反応

4 - t e r t - ブチルアニリンの TFA 塩のアセトニトリル溶液 (4 - t e r t - ブチルアニリン (0.50 g, 3.35 mmol) をアセトニトリル (4 ml) に溶解し、0 まで冷却し、TFA (0.38 g, 3.35 mmol) を攪拌しながら徐々に添加した) を、等モル量のベンズアルデヒドおよび等モル量の置換 3,4 - ジヒドロ - 2H - ピランをアセトニトリル (2 ml) に溶解させ、0 まで冷却した溶液に迅速に添加し、混合物をこの温度でさらに 60 分間攪拌した。反応溶液を乾燥するまで蒸発させ、カラムクロマトグラフィーによって分離して、それぞれのラセミ体トランス / シス化合物の異性体混合物であることが証明された無色の固体を得た。

30

【0300】

シス / トランス異性体を分離するために、固体をイソプロパノール (20 ml) 中 0.1 N の HCl に溶解し、ジエチルエーテルおよびシクロヘキサンを 100 ml ずつ添加し、生成物を 4 で一晩結晶化させた。無色の固体を濾別し、少量のジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させて、無色の化合物 rac - 1 塩酸塩を得た。母液をロータリエバボレータで乾燥するまで蒸発させ、シス異性体をカラムクロマトグラフィーによって精製し、塩酸塩に変換して、rac - 2 を得た。

40

【0301】

比較的少量の rac - 1 および rac - 2 をキラル HPLC (2 × キラルパック AD 20 μm、溶離剤：メタノール) によって分離して、対応する鏡像異性体とし、塩酸塩に再

50

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。

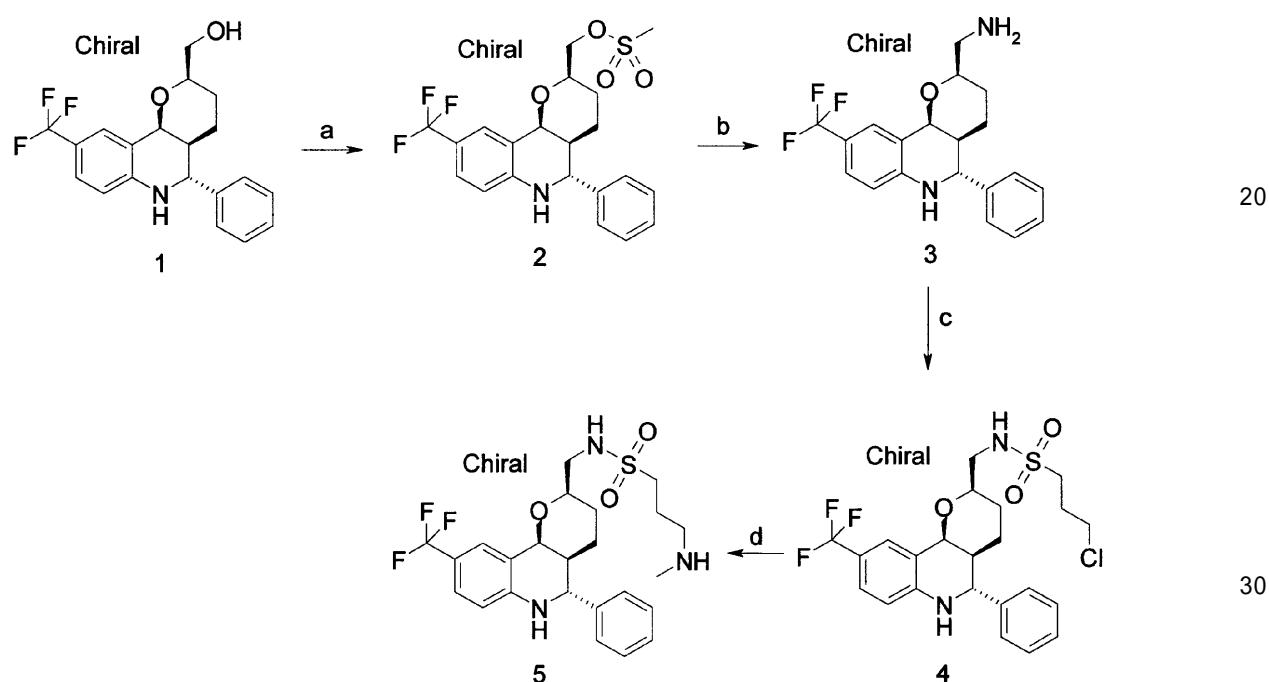
**【0304】**

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。

**実施例2**

**【0305】**

**【化27】**



**【0306】**

a.

アルコール1(1.00g、2.75mmol)を10mlのDCMに懸濁し、トリエチルアミン(0.76ml、5.48mmol)を室温で添加し、続いて塩化メタンスルホニル(0.22ml、2.84mmol)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(50ml)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1.15g(2.61mmol、95%)の黄色結晶を得、それを化合物2とした。

**【0307】**

b.

化合物2(1.00g、2.27mmol)を、MeOHにアンモニアを溶解させた飽和溶液(約5.9m、20ml)に溶解し、圧力フラスコ中で100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、0.81g(2.22mmol、98%)の化合物3の黄色結晶を得た。

**【0309】**

c.

アミン3(0.75g、2.07mmol)を15mlのDCMに溶解し、トリエチルアミン(0.57ml、4.14mmol)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(0.37ml、2.07mmol)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(50ml)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、0.85g(1.67mmol、82%)の黄色結晶を得、それを化合物4とした。

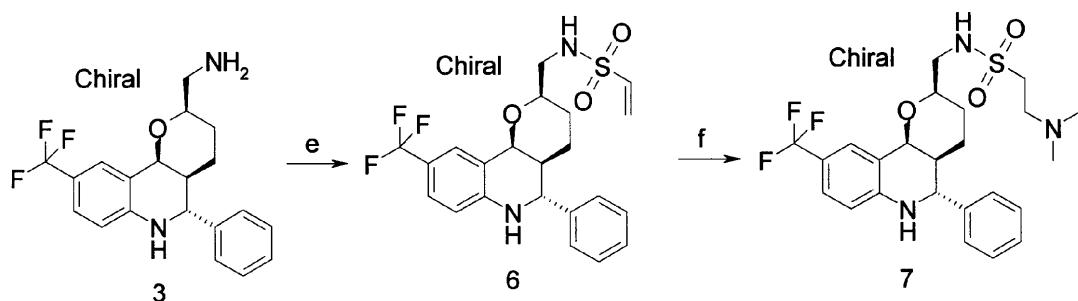
## 【0310】

d.

化合物4(0.5g、0.99mmol)を、メチルアミンをメタノールに溶解させた8M溶液10mlに溶解し、圧力フラスコ中で100℃にて18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、373mg(0.75mmol、75%)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。

## 【0311】

## 【化28】



## 【0312】

e.

アミン3(250mg、0.69mmol)を4mlのDCMに溶解し、トリエチルアミン(0.19ml、1.38mmol)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(0.37ml、2.07mmol)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(50ml)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、312mg(0.69mmol、00%)の黄色結晶を得、それを化合物6とした。

## 【0313】

f.

スルホンアミド6(70mg、0.16mmol)を、ジメチルアミンをTHF(1.00ml)に溶解させた2M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HPLC(0.1%のTFAを有するアセトニトリル/水勾配)によって精製して、49mg(0.08mmol、52%)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(PK)による生成物ADPからATPの酵素再生、および続くNADH依存乳酸塩脱水素酵素(LDH)反応に対するカップリングを介して測定されるEg5ATP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。NADH依存LDHに対するカップリングによる340nm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。ATP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II

抗殺原虫薬ペンタミジンとキネシンATPアーゼ活性Eg5/KSPの阻害剤との組合せは、結腸癌細胞系HCT116を用いた細胞増殖試験において阻害効果を向上させる。

10

20

30

40

50

## 【0314】

Eg5阻害剤は、ATP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。

## 【0315】

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。

## 【0316】

定義された細胞系(HCT116、Colo205、MDA-MB231等)の $10^3$ から $10^4$ 個の細胞を96ウェルマイクロタイ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、10~50mMのDMSO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DMSO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48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に、550nmの吸収を分光光度測定した。それを見出す接着細胞の定量的測度として用いることができる。

## 【0317】

## 【化29】

スキーム

20

式Iの化合物

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<b>A</b>	81y	27y	9y	3y	y	0						
<b>B</b>	81x								空	空	空	
<b>C</b>	27x								0.5% DMSO	0.5% DMSO	0.5% DMSO	
<b>D</b>	9x											
<b>E</b>	3x											
<b>F</b>	x											
<b>G</b>	0											
<b>H</b>												

30

## 【0318】

以下の実施例は、医薬品に関する。

## 実施例C：注入バイアル

100gの式Iの活性成分および5gのリン酸水素二ナトリウムを3lの再蒸留水に溶解させた溶液を、2N塩酸を使用してpH6.5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、5mgの活性成分を含む。

## 実施例D：坐薬

40

50

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ことができる。

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、トライガカル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 61 K 31/496 (2006.01)	A 61 K 31/496
A 61 P 3/10 (2006.01)	A 61 P 3/10
A 61 P 9/00 (2006.01)	A 61 P 9/00
A 61 P 9/10 (2006.01)	A 61 P 9/10
A 61 P 17/02 (2006.01)	A 61 P 9/10 101
A 61 P 19/02 (2006.01)	A 61 P 17/02
A 61 P 25/00 (2006.01)	A 61 P 19/02
A 61 P 27/02 (2006.01)	A 61 P 25/00
A 61 P 29/00 (2006.01)	A 61 P 27/02
A 61 P 35/00 (2006.01)	A 61 P 29/00
A 61 P 35/02 (2006.01)	A 61 P 35/00
A 61 P 37/06 (2006.01)	A 61 P 35/02
	A 61 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 スピッツヴェークファト 1	
(72)発明者 フィンジンガー、 ディルク 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、 クリストイアーネ ドイツ連邦共和国 6 4 2 8 9 ダルムシュタット バークハウスシュトラーセ 22	
(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ーセ 9 - 13	
(72)発明者 ツエンケ、 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 シュルツエンガッセ 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 heteroaromatic ring , Chemistry Letters , 2003年 , No.10 , p.1053-1054	

ryl fragment , Journal of the Chilean Chemical Society , 2 0 0 4 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 , 1 9 9 9  
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 , 2 0 0 2 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)