

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4545196号
(P4545196)

(45) 発行日 平成22年9月15日 (2010. 9. 15)

(24) 登録日 平成22年7月9日 (2010. 7. 9)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 495/04 (2006. 01)

C O 7 D 495/04 1 O 5 Z

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

C O 7 D 495/04 C S P

A 6 1 K 31/519 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 1 O 5

A 6 1 P 35/00 (2006. 01)

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 35/00

請求項の数 2 (全 53 頁)

(21) 出願番号 特願2007-552192 (P2007-552192)
 (86) (22) 出願日 平成18年1月13日 (2006. 1. 13)
 (65) 公表番号 特表2008-527038 (P2008-527038A)
 (43) 公表日 平成20年7月24日 (2008. 7. 24)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/001364
 (87) 国際公開番号 W02006/078574
 (87) 国際公開日 平成18年7月27日 (2006. 7. 27)
 審査請求日 平成21年1月9日 (2009. 1. 9)
 (31) 優先権主張番号 60/644, 933
 (32) 優先日 平成17年1月19日 (2005. 1. 19)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 390023526
 メルク・シャープ・エンド・ドーム・コー
 ポレイション
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・O
 7065-0907、ローウエイ、イース
 ト・リンカーン・アベニュー・126
 (74) 代理人 100062007
 弁理士 川口 義雄
 (74) 代理人 100114188
 弁理士 小野 誠
 (74) 代理人 100140523
 弁理士 渡邊 千尋
 (74) 代理人 100119253
 弁理士 金山 賢教

最終頁に続く

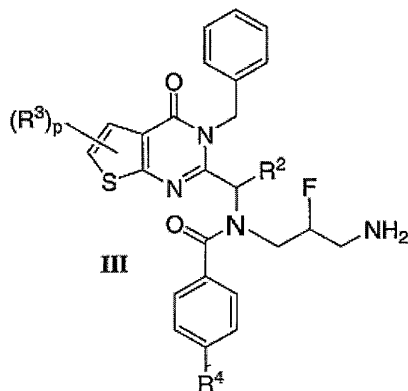
(54) 【発明の名称】 有糸分裂キネシン阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I I I の化合物、またはこの医薬的に許容される塩もしくは立体異性体：

【化 1】



[式中、

a は 0 または 1 であり；

b は 0 または 1 であり；

p は 0 ~ 2 であり；

r は 0 または 1 であり ;
 s は 0 または 1 であり ;
 R^2 は、

- 1) 水素、
 - 2) $C_1 - C_{10}$ アルキル、
- から選択され、但し、前記アルキルは、 R^5 から選択される 1 つ以上の置換基で場合により置換され ;

R^3 は独立して、

- 1) $(C=O)_a O_b C_1 - C_{10}$ アルキル、
- 2) $(C=O)_a O_b$ アリール、
- 3) ハロ、
- 4) OH、
- 5) $O_b C_1 - C_6$ ペルフルオロアルキル、
- 6) $(C=O)_a NR^6 R^7$ 、
- 7) CN、
- 8) $(C=O)_a O_b C_3 - C_8$ シクロアルキル、
- 9) $(C=O)_a O_b$ ヘテロシクリル、
- 10) $SO_2 NR^6 R^7$ 、および
- 11) $SO_2 C_1 - C_{10}$ アルキル

から選択され、但し、前記アルキル、アリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、 R^5 から選択される 1 つ以上の置換基で場合により置換され ;

R^4 は独立して、

- 1) $(C=O)_a O_b C_1 - C_{10}$ アルキル、
- 2) $(C=O)_a O_b$ アリール、
- 3) ハロ、
- 4) OH、
- 5) $O_b C_1 - C_6$ ペルフルオロアルキル、
- 6) $O_a (C=O)_b NR^6 R^7$ 、
- 7) $(C=O)_a O_b C_3 - C_8$ シクロアルキル、
- 8) $SO_2 C_1 - C_{10}$ アルキル、および
- 9) $SO_2 NR^6 R^7$

から選択され、但し、前記アルキル、アリールおよびシクロアルキルは、 R^5 から選択される 1 つ以上の置換基で場合により置換され ;

R^5 は、

- 1) $(C=O)_r O_s (C_1 - C_{10})$ アルキル、
- 2) $O_r (C_1 - C_3)$ ペルフルオロアルキル、
- 3) オキソ、
- 4) OH、
- 5) ハロ、
- 6) CN、
- 7) $(C=O)_r O_s (C_2 - C_{10})$ アルケニル、
- 8) $(C=O)_r O_s (C_2 - C_{10})$ アルキニル、
- 9) $(C=O)_r O_s (C_3 - C_6)$ シクロアルキル、
- 10) $(C=O)_r O_s (C_0 - C_6)$ アルキレン - アリール、
- 11) $(C=O)_r O_s (C_0 - C_6)$ アルキレン - ヘテロシクリル、
- 12) $(C=O)_r O_s (C_0 - C_6)$ アルキレン - $N(R^b)_2$ 、
- 13) $C(O)R^a$ 、
- 14) $(C_0 - C_6)$ アルキレン - $CO_2 R^a$ 、
- 15) $C(O)H$ 、
- 16) $(C_0 - C_6)$ アルキレン - $CO_2 H$ 、および

10

20

30

40

50

17) $C(O)N(R^b)_2$

から選択され、但し、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリー
ルおよびヘテロシクリルは、 R^b 、OH、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、ハロゲン、 CO_2
H、CN、 $O(C=O)C_1 - C_6$ アルキル、オキソおよび $N(R^b)_2$ から選択される
3つまでの置換基で場合により置換され；

R^6 および R^7 は独立して、

- 1) H、
- 2) $(C=O)O_b C_1 - C_{10}$ アルキル、
- 3) $(C=O)O_b C_3 - C_8$ シクロアルキル、
- 4) $(C=O)O_b$ アリール、
- 5) $(C=O)O_b$ ヘテロシクリル
- 6) $C_1 - C_{10}$ アルキル、
- 7) アリール、
- 8) $C_2 - C_{10}$ アルケニル、
- 9) $C_2 - C_{10}$ アルキニル、
- 10) ヘテロシクリル、
- 11) $C_3 - C_8$ シクロアルキル、
- 12) $SO_2 R^a$ 、および
- 13) $(C=O)NR^b_2$

から選択され、但し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アル
ケニルおよびアルキニルは、 R^5 から選択される1つ以上の置換基で場合により置換され
るか、または

R^6 および R^7 は、これらが結合している窒素と一緒にあって、4～7個の環構成原子
をそれぞれの環に有し、および、前記窒素に加えて、N、OおよびSから選択される1つ
または2つのさらなるヘテロ原子を場合により含有し、および、 R^5 から選択される1つ
以上の置換基で場合により置換される単環式または二環式の複素環を形成することができ
；

R^a は、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、アリールまたはヘ
テロシクリルであり；および

R^b は、H、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルキル- NR^a_2 、 $(C_1 -$
 $C_6)$ アルキル- NH_2 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル- NHR^a 、アリール、ヘテロシクリ
ル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、 $(C=O)OC_1 - C_6$ アルキル、 $(C=O)C_1$
 $- C_6$ アルキルまたは $S(O)_2 R^a$ である]。

【請求項2】

N - (3 - アミノ - 2 - (R, S) - フルオロプロピル) - N - [1 - (3 - ベンジル
- 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2 - イル) - 2 - (R,
S) - メチルプロピル] - 4 - メチルベンズアミド；

N - (3 - アミノ - 2 - (R) - フルオロプロピル) - N - [1 - (3 - ベンジル - 4
- オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2 - イル) - 2 - (R)
- メチルプロピル] - 4 - メチルベンズアミド；

N - (3 - アミノ - 2 - (R) - フルオロプロピル) - N - [1 - (3 - ベンジル - 4
- オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2 - イル) - 2 - (S)
- メチルプロピル] - 4 - メチルベンズアミド；

N - (3 - アミノ - 2 - (S) - フルオロプロピル) - N - [1 - (3 - ベンジル - 4
- オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2 - イル) - 2 - (R)
- メチルプロピル] - 4 - メチルベンズアミド；および

N - (3 - アミノ - 2 - (S) - フルオロプロピル) - N - [1 - (3 - ベンジル - 4
- オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 2 - イル) - 2 - (S)
- メチルプロピル] - 4 - メチルベンズアミド

から選択される化合物、またはこの医薬的に許容される塩。

10

20

30

40

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、有糸分裂キネシン（具体的には、有糸分裂キネシンKSP）の阻害剤であり、および、細胞増殖疾患（例えば、ガン、過形成、再狭窄、心臓肥大、免疫障害および炎症）の処置において有用であるフッ素化された2-アミノメチルチエノピリミジノン化合物に関連する。

【背景技術】

【0002】

ガンを処置するために使用される治療剤には、タキサン系化合物およびビンカアルカロイドが含まれる。タキサン系化合物およびビンカアルカロイドは、様々な細胞構造体中存在する微小管に対して作用する。微小管は有糸分裂紡錘体の主要な構造的要素である。有糸分裂紡錘体は、ゲノムの複製コピーを、細胞分裂から生じる2つの娘細胞のそれぞれに分配することに関わっている。これらの薬物による有糸分裂紡錘体の破壊は、ガン細胞の分裂の阻害、および、ガン細胞の死の誘導をもたらすと考えられる。しかしながら、微小管は、神経プロセスにおける細胞内輸送のための通路を含めて、他のタイプの細胞構造体を形成する。これらの薬剤は有糸分裂紡錘体を特異的に標的としないので、この有用性を制限する様々な副作用を有する。

【0003】

ガンを処置するために使用される薬剤の特異性における様々な改善が、これらの薬剤の投与に伴うこの様々な副作用が軽減され得るならば実現されると考えられる治療的利益のために、かなり注目されている。従来、ガンの処置における様々な劇的な改善が、新規な機能を介して作用する治療剤を特定することに伴っている。この例には、タキサン系化合物だけでなく、トポイソメラーゼI阻害剤のカンプトテシンクラスが含まれる。これらの観点の両方から、有糸分裂キネシンは、新しい抗ガン剤のための注目される標的である。

【0004】

有糸分裂キネシンは、有糸分裂紡錘体の組み立ておよび機能のために不可欠な酵素であり、しかし、一般には、例えば、神経プロセスなどでは、他の微小管構造体の一部ではない。有糸分裂キネシンは有糸分裂のすべての段階の期間中において不可欠な役割を果たしている。これらの酵素は、ATPの加水分解によって放出されるエネルギーを、微小管に沿った細胞積み荷の方向性の移動を行わせる機械的力に変換する「分子モーター」である。この仕事のために十分な触媒作用ドメインが、約340個のアミノ酸からなるコンパクトな構造である。有糸分裂の期間中、キネシンは、微小管を、有糸分裂紡錘体である双極性構造に組織化する。キネシンは、紡錘体微小管に沿った染色体の動き、ならびに、有糸分裂の特定の段階に伴う有糸分裂紡錘体における構造的変化を媒介する。有糸分裂キネシンの機能の実験的乱れは有糸分裂紡錘体の奇形または機能不全を引き起こし、その結果、頻繁に細胞周期の停止および細胞死をもたらしている。

【0005】

これまでに特定されている有糸分裂キネシンの1つがKSPである。KSPは、逆平行のホモ二量体からなる双極性のホモ四量体に組み立てられる、プラス端方向への微小管モーターの進化的に保存されたキネシンサブファミリーに属する。有糸分裂の期間中、KSPは有糸分裂紡錘体の微小管と会合する。KSPに対する抗体をヒト細胞に顕微注入することにより、前中期の期間中における紡錘体の極分離が妨げられ、単極性の紡錘体が生じ、および、有糸分裂の停止、および、プログラム化された細胞死の誘導が引き起こされる。他の非ヒト生物におけるKSPおよび関連したキネシンは逆平行の微小管を束ね、これらを相互に関して滑らせ、従って、この2つの紡錘体極を分離させる。KSPはまた、後期Bにおいて、紡錘体の伸長、および、紡錘体極における微小管の収束を媒介し得る。

【0006】

ヒトKSP（これはまたHseg5とも呼ばれる）が記載されている[Blaugyら、Cell、83:1159-69(1995); Whiteheadら、Arthri

10

20

30

40

50

tis Rheum., 39:1635-42 (1996); Galgion, J. Cell Biol., 135:339-414 (1996); Blangy, J. Biol. Chem., 272:19418-24 (1997); Blangy, Cell Motil Cytoskeleton, 40:174-82 (1998); WhiteheadおよびRattner, J. Cell Sci., 111:2551-61 (1998); Kaiser, JBC, 274:18925-31 (1999); GenBankアクセシオン番号X85137、同NM004523および同U37426]。また、KSP遺伝子(TRIP5)のフラグメントが記載されている[Lee, Mol. Endocrinol., 9:243-54 (1995); GenBankアクセシオン番号L40372]。アフリカツメガエルのKSPホモログ(Eg5)、ならびに、ショウジョウバエのK-LP61 F/KRP130が報告されている。

10

【0007】

ある種のキナゾリノン化合物が、KSPの阻害剤であるとして記載されている(PCT公開001/30768および同WO03/039460)。近年、ある種のチエノピリミジノン化合物もまた、KSPの阻害剤として開示されている(PCT公開WO03/050064)。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

有糸分裂キネシンは、新規な有糸分裂化学療法剤の発見および開発のための注目される標的である。従って、KSP(有糸分裂キネシン)の阻害において有用な化合物、方法および組成物を提供することは本発明の目的の1つである。

20

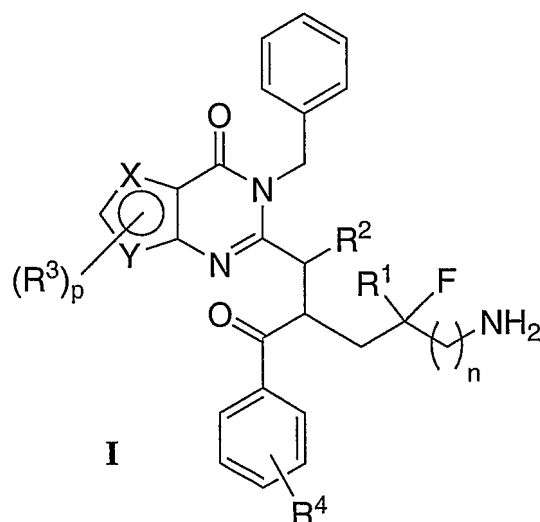
【0009】

本発明は、細胞増殖疾患を処置するために有用であり、また、KSPキネシン活性に関連する障害を処置するために有用であり、また、KSPキネシンを阻害するために有用であるフッ素化された2-アミノメチルチエノピリミジノン化合物およびこの誘導体に関連する。驚くべきことに、本発明の化合物は、以前に開示された2-アミノメチルチエノピリミジノン系KSP阻害剤化合物と比較したとき、PGP(p-糖タンパク質)媒介の流出に対する低下した感受性を示すことが発見されている。本発明の化合物は下記の式Iによって例示され得る。

30

【0010】

【化4】



40

【発明を実施するための最良の形態】

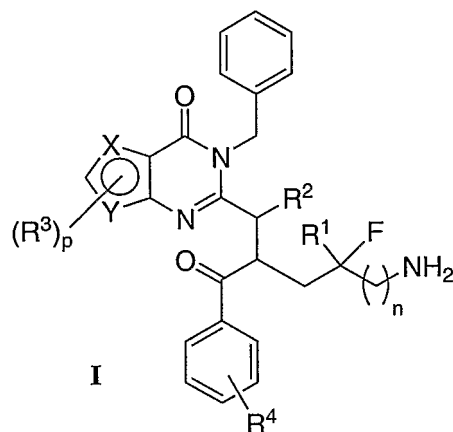
【0011】

本発明の化合物は有糸分裂キネシンの阻害において有用であり、式Iの化合物またはこの医薬的に許容される塩または立体異性体によって例示される。

50

【 0 0 1 2 】

【 化 5 】



10

式中、

a は 0 または 1 であり；

b は 0 または 1 であり；

n は 0 から 2 であり；

p は 0 から 2 であり；

r は 0 または 1 であり；

s は 0 または 1 であり；

X および Y の一方は S であり、および、X および Y の他方は C H であり；

R¹ は水素およびフルオロから選択され；R² は、

1) 水素、

2) C₁ - C₁₀ アルキル、

3) アリール、

4) C₂ - C₁₀ アルケニル、5) C₃ - C₈ シクロアルキル、6) C₂ - C₁₀ アルキニル、および

7) ヘテロシクリル

から選択され、ただし、前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、R⁵ から選択される 1 つ以上の置換基で場合により置換され；

R³ は独立して、1) (C=O)_aO_bC₁ - C₁₀ アルキル、2) (C=O)_aO_b アリール、3) (C=O)_aO_bC₂ - C₁₀ アルケニル、4) (C=O)_aO_bC₂ - C₁₀ アルキニル、5) CO₂H、

6) ハロ、

7) OH、

8) O_bC₁ - C₆ ペルフルオロアルキル、9) (C=O)_aNR⁶R⁷、

10) CN、

11) (C=O)_aO_bC₃ - C₈ シクロアルキル、12) (C=O)_aO_b ヘテロシクリル、13) SO₂NR⁶R⁷、および14) SO₂C₁ - C₁₀ アルキル

から選択され、ただし、前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアル

20

30

40

50

キルおよびヘテロシクリルは、 R^5 から選択される 1 つ以上の置換基で場合により置換され；

R^4 は独立して、

- 1) H、
- 2) $(C=O)_a O_b C_1 - C_{10}$ アルキル、
- 3) $(C=O)_a O_b$ アリール、
- 4) $C_2 - C_{10}$ アルケニル、
- 5) $C_2 - C_{10}$ アルキニル、
- 6) $(C=O)_a O_b$ ヘテロシクリル、
- 7) $CO_2 H$ 、
- 8) ハロ、
- 9) CN、
- 10) OH、
- 11) $O_b C_1 - C_6$ ペルフルオロアルキル、
- 12) $O_a (C=O)_b NR^6 R^7$ 、
- 13) オキソ、
- 14) CHO、
- 15) $(N=O) R^6 R^7$ 、
- 16) $(C=O)_a O_b C_3 - C_8$ シクロアルキル、
- 17) $SO_2 C_1 - C_{10}$ アルキル、および
- 18) $SO_2 NR^6 R^7$

10

20

から選択され、ただし、前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリルおよびシクロアルキルは、 R^5 から選択される 1 つ以上の置換基で場合により置換され；

R^5 は、

- 1) $(C=O)_r O_s (C_1 - C_{10})$ アルキル、
- 2) $O_r (C_1 - C_3)$ ペルフルオロアルキル、
- 3) $(C_0 - C_6)$ アルキレン - $S(O)_m R^a$ 、
- 4) オキソ、
- 5) OH、
- 6) ハロ、
- 7) CN、
- 8) $(C=O)_r O_s (C_2 - C_{10})$ アルケニル、
- 9) $(C=O)_r O_s (C_2 - C_{10})$ アルキニル、
- 10) $(C=O)_r O_s (C_3 - C_6)$ シクロアルキル、
- 11) $(C=O)_r O_s (C_0 - C_6)$ アルキレン - アリール、
- 12) $(C=O)_r O_s (C_0 - C_6)$ アルキレン - ヘテロシクリル、
- 13) $(C=O)_r O_s (C_0 - C_6)$ アルキレン - $N(R^b)_2$ 、
- 14) $C(O)R^a$ 、
- 15) $(C_0 - C_6)$ アルキレン - $CO_2 R^a$ 、
- 16) $C(O)H$ 、
- 17) $(C_0 - C_6)$ アルキレン - $CO_2 H$ 、および
- 18) $C(O)N(R^b)_2$

30

40

から選択され、ただし、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロシクリルは、 R^b 、OH、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、ハロゲン、 $CO_2 H$ 、CN、 $O(C=O)C_1 - C_6$ アルキル、オキソおよび $N(R^b)_2$ から選択される 3 つまでの置換基で場合により置換され；

R^6 および R^7 は独立して、

- 1) H、
- 2) $(C=O)O_b C_1 - C_{10}$ アルキル、

50

- 3) (C=O)O_bC₃-C₈ シクロアルキル、
 4) (C=O)O_b アリール、
 5) (C=O)O_b ヘテロシクリル、
 6) C₁-C₁₀ アルキル、
 7) アリール、
 8) C₂-C₁₀ アルケニル、
 9) C₂-C₁₀ アルキニル、
 10) ヘテロシクリル、
 11) C₃-C₈ シクロアルキル、
 12) SO₂R^a、および
 13) (C=O)NR^b₂

10

から選択され、ただし、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルケニルおよびアルキニルは、R⁵ から選択される 1 つ以上の置換基で場合により置換されるか、または

R⁶ および R⁷ は、これらが結合している窒素と一緒に、4 個から 7 個の環構成原子をそれぞれの環に有し、および、前記窒素に加えて、N、O および S から選択される 1 つまたは 2 つのさらなるヘテロ原子を場合により含有し、および、R⁵ から選択される 1 つ以上の置換基で場合により置換される単環式または二環式の複素環を形成することができ；

R^a は、(C₁-C₆) アルキル、(C₃-C₆) シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリルであり；および

20

R^b は、H、(C₁-C₆) アルキル、(C₁-C₆) アルキル-NR^a₂、(C₁-C₆) アルキル-NH₂、(C₁-C₆) アルキル-NHR^a、アリール、ヘテロシクリル、(C₃-C₆) シクロアルキル、(C=O)OC₁-C₆ アルキル、(C=O)C₁-C₆ アルキルまたは S(O)₂R^a である。

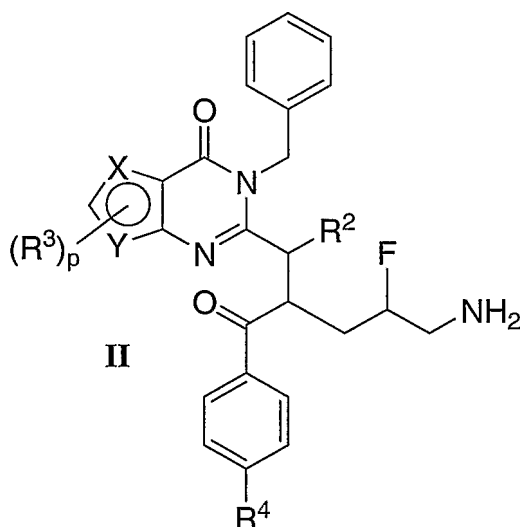
【0013】

本発明の第 2 の実施形態が、式 II の化合物またはこの医薬的に許容される塩または立体異性体である。

【0014】

【化 6】

30



40

式中、

- a は 0 または 1 であり；
 b は 0 または 1 であり；
 p は 0 から 2 であり；
 r は 0 または 1 であり；
 s は 0 または 1 であり；

50

XおよびYの一方はSであり、および、XおよびYの他方はCHであり；

R²は、

- 1) 水素、
 - 2) C₁ - C₁₀ アルキル、
- から選択され、ただし、前記アルキルは、R⁵から選択される1つ以上の置換基で場合により置換され；

R³は独立して、

- 1) (C=O)_aO_bC₁ - C₁₀ アルキル、
- 2) (C=O)_aO_b アリール、
- 3) ハロ、
- 4) OH、
- 5) O_bC₁ - C₆ ペルフルオロアルキル、
- 6) (C=O)_aNR⁶R⁷、
- 7) CN、
- 8) (C=O)_aO_bC₃ - C₈ シクロアルキル、
- 9) (C=O)_aO_b ヘテロシクリル、
- 10) SO₂NR⁶R⁷、および
- 11) SO₂C₁ - C₁₀ アルキル

から選択され、ただし、前記アルキル、アリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、R⁵から選択される1つ以上の置換基で場合により置換され；

R⁴は独立して、

- 1) (C=O)_aO_bC₁ - C₁₀ アルキル、
- 2) (C=O)_aO_b アリール、
- 3) ハロ、
- 4) OH、
- 5) O_bC₁ - C₆ ペルフルオロアルキル、
- 6) O_a(C=O)_bNR⁶R⁷、
- 7) (C=O)_aO_bC₃ - C₈ シクロアルキル、
- 8) SO₂C₁ - C₁₀ アルキル、および
- 9) SO₂NR⁶R⁷

から選択され、ただし、前記アルキル、アリールおよびシクロアルキルは、R⁵から選択される1つ以上の置換基で場合により置換され；

R⁵は、

- 1) (C=O)_rO_s(C₁ - C₁₀) アルキル、
- 2) O_r(C₁ - C₃) ペルフルオロアルキル、
- 3) (C₀ - C₆) アルキレン - S(O)_mR^a、
- 4) オキソ、
- 5) OH、
- 6) ハロ、
- 7) CN、
- 8) (C=O)_rO_s(C₂ - C₁₀) アルケニル、
- 9) (C=O)_rO_s(C₂ - C₁₀) アルキニル、
- 10) (C=O)_rO_s(C₃ - C₆) シクロアルキル、
- 11) (C=O)_rO_s(C₀ - C₆) アルキレン - アリール、
- 12) (C=O)_rO_s(C₀ - C₆) アルキレン - ヘテロシクリル、
- 13) (C=O)_rO_s(C₀ - C₆) アルキレン - N(R^b)₂、
- 14) C(O)R^a、
- 15) (C₀ - C₆) アルキレン - CO₂R^a、
- 16) C(O)H、
- 17) (C₀ - C₆) アルキレン - CO₂H、および

18) $C(O)N(R^b)_2$

から選択され、ただし、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリーールおよびヘテロシクリルは、 R^b 、OH、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、ハロゲン、 CO_2H 、CN、 $O(C=O)C_1 - C_6$ アルキル、オキソおよび $N(R^b)_2$ から選択される3つまでの置換基で場合により置換され；

R^6 および R^7 は独立して、

- 1) H、
- 2) $(C=O)O_b C_1 - C_{10}$ アルキル、
- 3) $(C=O)O_b C_3 - C_8$ シクロアルキル、
- 4) $(C=O)O_b$ アリーール、
- 5) $(C=O)O_b$ ヘテロシクリル、
- 6) $C_1 - C_{10}$ アルキル、
- 7) アリーール、
- 8) $C_2 - C_{10}$ アルケニル、
- 9) $C_2 - C_{10}$ アルキニル、
- 10) ヘテロシクリル、
- 11) $C_3 - C_8$ シクロアルキル、
- 12) $SO_2 R^a$ 、および
- 13) $(C=O)NR^b_2$

から選択され、ただし、前記アルキル、シクロアルキル、アリーール、ヘテロシクリル、アルケニルおよびアルキニルは、 R^5 から選択される1つ以上の置換基で場合により置換されるか、または

R^6 および R^7 は、これらが結合している窒素と一緒にあって、4個から7個の環構成原子をそれぞれの環に有し、および、前記窒素に加えて、N、OおよびSから選択される1つまたは2つのさらなるヘテロ原子を場合により含有し、および、 R^5 から選択される1つ以上の置換基で場合により置換される単環式または二環式の複素環を形成することができ；

R^a は、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、アリーールまたはヘテロシクリルであり；および

R^b は、H、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルキル- NR^a_2 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル- NH_2 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル- NHR^a 、アリーール、ヘテロシクリル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、 $(C=O)OC_1 - C_6$ アルキル、 $(C=O)C_1 - C_6$ アルキルまたは $S(O)_2 R^a$ である。

【0015】

本発明の第3の実施形態が、式IIIの化合物またはこの医薬的に許容される塩または立体異性体である。

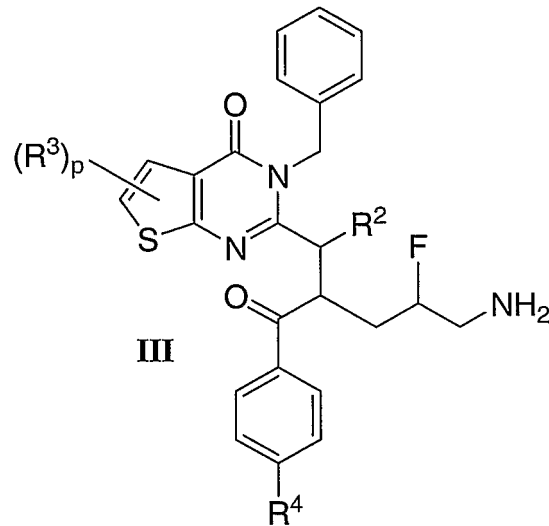
【0016】

10

20

30

【化 7】



10

式中、

a は 0 または 1 であり；

b は 0 または 1 であり；

p は 0 から 2 であり；

r は 0 または 1 であり；

s は 0 または 1 であり；

X および Y の一方は S であり、および、X および Y の他方は CH であり；

R² は、

1) 水素、

2) C₁ - C₁₀ アルキル、

から選択され、ただし、前記アルキルは、R⁵ から選択される 1 つ以上の置換基で場合により置換され；

R³ は独立して、

1) (C=O)_a O_b C₁ - C₁₀ アルキル、

2) (C=O)_a O_b アリール、

3) ハロ、

4) OH、

5) O_b C₁ - C₆ ペルフルオロアルキル、

6) (C=O)_a NR⁶R⁷、

7) CN、

8) (C=O)_a O_b C₃ - C₈ シクロアルキル、

9) (C=O)_a O_b ヘテロシクリル、

10) SO₂ NR⁶R⁷、および

11) SO₂ C₁ - C₁₀ アルキル

から選択され、ただし、前記アルキル、アリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、R⁵ から選択される 1 つ以上の置換基で場合により置換され；

R⁴ は独立して、

1) H、

2) (C=O)_a O_b C₁ - C₁₀ アルキル、

3) (C=O)_a O_b アリール、

4) ハロ、

5) OH、

6) O_b C₁ - C₆ ペルフルオロアルキル、

7) O_a (C=O)_b NR⁶R⁷、

8) (C=O)_a O_b C₃ - C₈ シクロアルキル、

20

30

40

50

9) $\text{SO}_2\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキル、および

10) $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$

から選択され、ただし、前記アルキル、アリールおよびシクロアルキルは、 R^5 から選択される1つ以上の置換基で場合により置換され；

R^5 は、

1) $(\text{C}=\text{O})_r\text{O}_s(\text{C}_1 - \text{C}_{10})$ アルキル、

2) $\text{O}_r(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ ペルフルオロアルキル、

3) $(\text{C}_0 - \text{C}_6)$ アルキレン - $\text{S}(\text{O})_m\text{R}^a$ 、

4) オキソ、

5) OH 、

6) ハロ、

7) CN 、

8) $(\text{C}=\text{O})_r\text{O}_s(\text{C}_2 - \text{C}_{10})$ アルケニル、

9) $(\text{C}=\text{O})_r\text{O}_s(\text{C}_2 - \text{C}_{10})$ アルキニル、

10) $(\text{C}=\text{O})_r\text{O}_s(\text{C}_3 - \text{C}_6)$ シクロアルキル、

11) $(\text{C}=\text{O})_r\text{O}_s(\text{C}_0 - \text{C}_6)$ アルキレン - アリール、

12) $(\text{C}=\text{O})_r\text{O}_s(\text{C}_0 - \text{C}_6)$ アルキレン - ヘテロシクリル、

13) $(\text{C}=\text{O})_r\text{O}_s(\text{C}_0 - \text{C}_6)$ アルキレン - $\text{N}(\text{R}^b)_2$ 、

14) $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、

15) $(\text{C}_0 - \text{C}_6)$ アルキレン - CO_2R^a 、

16) $\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、

17) $(\text{C}_0 - \text{C}_6)$ アルキレン - CO_2H 、および

18) $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)_2$

から選択され、ただし、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロシクリルは、 R^b 、 OH 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルコキシ、ハロゲン、 CO_2H 、 CN 、 $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、オキソおよび $\text{N}(\text{R}^b)_2$ から選択される3つまでの置換基で場合により置換され；

R^6 および R^7 は独立して、

1) H 、

2) $(\text{C}=\text{O})\text{O}_b\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキル、

3) $(\text{C}=\text{O})\text{O}_b\text{C}_3 - \text{C}_8$ シクロアルキル、

4) $(\text{C}=\text{O})\text{O}_b$ アリール、

5) $(\text{C}=\text{O})\text{O}_b$ ヘテロシクリル、

6) $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキル、

7) アリール、

8) $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ アルケニル、

9) $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ アルキニル、

10) ヘテロシクリル、

11) $\text{C}_3 - \text{C}_8$ シクロアルキル、

12) SO_2R^a 、および

13) $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^b_2$

から選択され、ただし、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルケニルおよびアルキニルは、 R^5 から選択される1つ以上の置換基で場合により置換されるか、または

R^6 および R^7 は、これらが結合している窒素と一緒に、4個から7個の環構成原子をそれぞれの環に有し、および、前記窒素に加えて、 N 、 O および S から選択される1つまたは2つのさらなるヘテロ原子を場合により含有し、 R^5 から選択される1つ以上の置換基で場合により置換される単環式または二環式の複素環を形成することができ；

R^a は、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_3 - \text{C}_6)$ シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリルであり；および

10

20

30

40

50

R^b は、H、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルキル - NR^a_2 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル - NH_2 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル - NHR^a 、アリール、ヘテロシクリル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、 $(C=O)OC_1 - C_6$ アルキル、 $(C=O)C_1 - C_6$ アルキルまたは $S(O)_2R^a$ である。

【0017】

本発明の化合物の具体的な例には、

$N - (3 - \text{アミノ} - 2 - (R, S) - \text{フルオロプロピル}) - N - [1 - (3 - \text{ベンジル} - 4 - \text{オキソ} - 3, 4 - \text{ジヒドロチエノ}[2, 3 - d] \text{ピリミジン} - 2 - \text{イル}) - 2 - (R, S) - \text{メチルプロピル}] - 4 - \text{メチルベンズアミド}$;

$N - (3 - \text{アミノ} - 2 - (R) - \text{フルオロプロピル}) - N - [1 - (3 - \text{ベンジル} - 4 - \text{オキソ} - 3, 4 - \text{ジヒドロチエノ}[2, 3 - d] \text{ピリミジン} - 2 - \text{イル}) - 2 - (R) - \text{メチルプロピル}] - 4 - \text{メチルベンズアミド}$;

$N - (3 - \text{アミノ} - 2 - (R) - \text{フルオロプロピル}) - N - [1 - (3 - \text{ベンジル} - 4 - \text{オキソ} - 3, 4 - \text{ジヒドロチエノ}[2, 3 - d] \text{ピリミジン} - 2 - \text{イル}) - 2 - (S) - \text{メチルプロピル}] - 4 - \text{メチルベンズアミド}$;

$N - (3 - \text{アミノ} - 2 - (S) - \text{フルオロプロピル}) - N - [1 - (3 - \text{ベンジル} - 4 - \text{オキソ} - 3, 4 - \text{ジヒドロチエノ}[2, 3 - d] \text{ピリミジン} - 2 - \text{イル}) - 2 - (R) - \text{メチルプロピル}] - 4 - \text{メチルベンズアミド}$; および

$N - (3 - \text{アミノ} - 2 - (S) - \text{フルオロプロピル}) - N - [1 - (3 - \text{ベンジル} - 4 - \text{オキソ} - 3, 4 - \text{ジヒドロチエノ}[2, 3 - d] \text{ピリミジン} - 2 - \text{イル}) - 2 - (S) - \text{メチルプロピル}] - 4 - \text{メチルベンズアミド}$;

またはこの医薬的に許容される塩

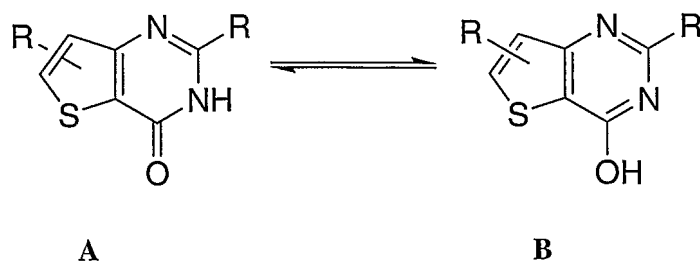
が含まれる。

【0018】

本発明の化合物は、(E. L. Eliel および S. H. Wilen、Stereochemistry of Carbon Compounds (John Wiley & Sons、New York、1994、1119 頁 - 1190 頁) に記載されているように) 不斉中心、キラル軸およびキラル面を有する場合があります。従って、ラセミ体、ラセミ混合物として、また、個々のジアステレオマーとして存在する場合があります。光学異性体を含めて、すべての可能な異性体およびこの混合物が本発明に含まれる。加えて、本明細書中に開示される化合物は互変異性体として存在する場合があります。一方の互変異性構造のみが示されているとしても、両方の互変異性形態が本発明の範囲によって包含されることが意図される。例えば、下記の化合物 A に対する請求項はいずれも、互変異性構造 B ならびにこの混合物を含み、逆に、化合物 B に対する請求項では互変異性構造 A ならびにこの混合物を含むことが理解される。

【0019】

【化 8】



【0020】

いずれかの変数 (例えば、 R^3 、 R^4 、 R^5 など) がいずれかの構成成分において 2 回以上存在するとき、それぞれの存在に対するこの定義はどの他の存在においても独立している。また、置換基および変数の組合せは、このような組合せが安定な化合物をもたらす場合にだけ許容される。置換基から環系内に引かれた線は、示された結合が置換可能な環

原子のいずれかに属し得ることを示す。環系が多環である場合、結合が近位側の環における好適な炭素原子のいずれかに属することだけが意図される。本発明の化合物における置換基および置換パターンは、化学的に安定であり、および、当分野で知られている技術によって、ならびに、下記に示されるこのような方法によって、容易に入手可能な出発物質から容易に合成することができる化合物を提供するために、当業者によって選択され得ることが理解される。置換基がそれ自体、2つ以上の基により置換される場合、これらの多数の基は、安定な構造が生じる限り、同じ炭素または異なる炭素に存在し得ることが理解される。表現「1つ以上の置換基で場合により置換される」は、表現「少なくとも1つの置換基で場合により置換される」と等価であると解釈されなければならない、このような場合、好ましい実施形態は0個から3個の置換基を有する。

10

【0021】

本明細書中で使用される用語「アルキル」および用語「アルキレン」は、指定された数の炭素原子を有する分枝状の飽和脂肪族炭化水素基および直鎖の飽和脂肪族炭化水素基の両方を含むことが意図される。例えば、「 $C_1 - C_{10}$ アルキル」におけるような $C_1 - C_{10}$ は、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個または10個の炭素を直鎖配置または枝分かれした配置で有する基を含むことが定義される。例えば、「 $C_1 - C_{10}$ アルキル」には、具体的には、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、*i*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニルおよびデシルなどが含まれる。用語「シクロアルキル」は、指定された数の炭素原子を有する単環式の飽和脂肪族炭化水素基を意味する。例えば、「シクロアルキル」には、シクロプロピル、メチル-シクロプロピル、2,2-ジメチル-シクロブチル、2-エチル-シクロペンチルおよびシクロヘキシルなどが含まれる。

20

【0022】

「アルコキシ」は、酸素架橋により結合した、指定された数の炭素原子の環状アルキル基または非環状アルキル基のいずれかを表す。従って、「アルコキシ」は、上記のアルキルおよびシクロアルキルの定義を包含する。

【0023】

炭素原子の数が指定されない場合、用語「アルケニル」は、2個から10個の炭素原子と、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合とを含有する非芳香族炭化水素基（直鎖、分枝状または環状）を示す。好ましくは、1つの炭素-炭素二重結合が存在し、だが、4つまでの非芳香族の炭素-炭素二重結合が存在する場合がある。従って、「 $C_2 - C_6$ アルケニル」は、2個から6個の炭素原子を有するアルケニル基を意味する。アルケニル基には、エテニル、プロペニル、ブテニル、2-メチルブテニルおよびシクロヘキセニルが含まれる。アルケニル基の直鎖部分、分枝状部分または環状部分が二重結合を含有することができ、置換されたアルケニル基が示される場合には置換され得る。

30

【0024】

用語「アルキニル」は、2個から10個の炭素原子と、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合とを含有する炭化水素基（直鎖、分枝状または環状）を示す。3つまでの炭素-炭素三重結合が存在する場合がある。従って、「 $C_2 - C_6$ アルキニル」は、2個から6個の炭素原子を有するアルキニル基を意味する。アルキニル基には、エチニル、プロピニル、ブチニルおよび3-メチルブチニルなどが含まれる。アルキニル基の直鎖部分、分枝状部分または環状部分が三重結合を含有することができ、置換されたアルキニル基が示される場合には置換され得る。

40

【0025】

いくつかの場合において、置換基が、ゼロを含む範囲の炭素とともに定義されることがある（例えば、($C_0 - C_6$) アルキレン-アリールなど）。アリールがフェニルであると解釈されるならば、この定義には、フェニル自体、ならびに、 $-CH_2Ph$ 、 $-CH_2CH_2Ph$ および $CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)Ph$ などが含まれる。

【0026】

本明細書中で使用される「アリール」は、7個までの原子をそれぞれの環に有し、およ

50

び、少なくとも1つの環が芳香族である任意の安定な単環式または二環式の炭素環を意味することが意図される。このようなアリール要素の例には、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニルおよびビフェニルが含まれる。アリール置換基が二環式であり、および、一方の環が非芳香族である場合、結合は芳香族環を介してであることが理解される。

【0027】

本明細書中で使用される用語のヘテロアリールは、7個までの原子をそれぞれの環に有し、および、少なくとも1つの環が芳香族であり、および、O、NおよびSからなる群から選択される1個から4個のヘテロ原子を含有する安定な単環式または二環式の環を表す。この定義の範囲に含まれるヘテロアリール基には、アクリジニル、カルバゾリル、シン
10
ノリニル、キノキサリニル、ピラゾリル、インドリル、ベンゾトリアゾリル、フラニル、チエニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、インドリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、テトラヒドロキノリンが含まれるが、これらに限定されない。下記の複素環の定義と同様に、「ヘテロアリール」はまた、任意の窒素含有ヘテロアリールのN-オキシド誘導体を含むことが理解される。ヘテロアリール置換基が二環式であり、および、一方の環が非芳香族であるか、または、ヘテロ原子を含有しない場合、結合はそれぞれ、芳香族環を介してであるか、または、ヘテロ原子含有環を介してであることが理解される。

【0028】

本明細書中で使用される用語「複素環」または用語「ヘテロシクリル」は、O、NおよびSからなる群から選択される1個から4個のヘテロ原子を含有する5員から10員の芳香族複素環または非芳香族複素環を意味することが意図され、二環式の基を含む。従って、「ヘテロシクリル」には、上記のヘテロアリール、ならびに、このジヒドロアナログおよびテトラヒドロアナログが含まれる。「ヘテロシクリル」のさらなる例には、下記が含まれるが、これらに限定されない。ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾフラザ
30
ニル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、インドラジニル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフトピリジニル、オキサジアゾ
40
リル、オキサゾリル、オキサゾリン、イソオキサゾリン、オキセタニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドピリジニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、テトラヒドロピラニル、テトラゾリル、テトラゾロピリジル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾ
50
リル、アゼチジニル、1,4-ジオキサニル、ヘキサヒドロアゼピニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピリジン-2-オニル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソオキサゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジアゾ
60
リル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリ
70
ジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロテ
80
トラゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチエニル、ジヒ
90
ドロトリアゾリル、ジヒドロアゼチジニル、メチレンジオキシベンゾイル、テトラヒドロ
100
フラニルおよびテトラヒドロチエニル、ならびに、これらのN-オキシド。ヘテロシクリル置換基の結合は炭素原子またはヘテロ原子を介して生じ得る。

【0029】

1つの実施形態において、複素環は、2-アゼピノン、ベンゾイミダゾリル、2-ジア
ザピノン、イミダゾリル、2-イミダゾリジノン、インドリル、イソキノリニル、モルホ
リニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピリジル、ピロリジニル、2-ピペリジノン、2
-ピリミジノン、2-ピロリジノン、キノリニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロイ
50

【 0 0 3 0 】

【 0 0 3 1 】

10

【 0 0 3 2 】

20

【 0 0 3 3 】

【化 9】



40

【 0 0 3 4 】

【 0 0 3 5 】

1つの実施形態において、 R^2 は($C_1 - C_6$)アルキルから選択される。

【0036】

1つの実施形態において、 R^3 は、ハロゲン、($C_1 - C_6$)アルキルおよび($C=O$) O ($C_1 - C_6$)アルキル(式中、アルキルは1個から3個の R^5 で場合により置換される。)から選択され、および、 p は1である。

【0037】

別の実施形態において、 R^3 は、プロモ、フルオロおよびクロロから選択され、および、 p は1である。別の実施形態において、 R^3 はクロロであり、および、 p は1である。

【0038】

1つの実施形態において、 n は0または1である。

10

【0039】

別の実施形態において、 n は1である。

【0040】

1つの実施形態において、 p は0または1である。別の実施形態において、 p は0である。

【0041】

1つの実施形態において、 R^4 は、水素、ハロ、トリフルオロメチルおよび $C_1 - C_6$ アルキル(これは、 R^5 から選択される1個から3個の置換基で場合により置換される。)として定義される。別の実施形態において、 R^4 はハロゲンまたは $C_1 - C_6$ アルキルであり、および、 $C=O$ に対してパラ位である。

20

【0042】

式IIの化合物の1つの実施形態において、 R^2 は($C_1 - C_6$)アルキルであり、 p は0であり、および、 R^4 はハロゲンまたは $C_1 - C_6$ アルキルである。

【0043】

本発明では、式Iの化合物の遊離形態、ならびに、この医薬的に許容される塩および立体異性体が含まれる。本明細書中に例示される具体的な化合物のいくつかはアミン化合物のプロトン化塩である。用語「遊離形態」は、塩でない形態でのアミン化合物を示す。包含される医薬的に許容される塩には、本明細書中に記載される具体的な化合物について例示される塩だけでなく、式Iの化合物の遊離形態の典型的な医薬的に許容される塩のすべてもまた含まれる。記載される具体的な塩化合物の遊離形態を、当分野で知られている技術を使用して単離することができる。例えば、遊離形態を、この塩を好適な薄い塩基水溶液(例えば、薄いNaOH水溶液、炭酸カリウム水溶液、アンモニア水および重炭酸ナトリウム水溶液など)で処理することによって再生させることができる。遊離形態は、いくつかの物理的性質(例えば、極性溶媒における溶解性など)において多少、このそれぞれの塩形態と異なる場合があるが、酸塩および塩基塩は、それ以外では、本発明の目的のためにこのそれぞれの遊離形態と医薬的に同等である。

30

【0044】

本発明の化合物の医薬的に許容される塩は、塩基性部分または酸性部分を含有する本発明の化合物から従来の化学的方法によって合成することができる。一般に、塩基性化合物の塩が、イオン交換クロマトグラフィーによるか、または、遊離塩基を好適な溶媒または溶媒の様々な組合せにおいて化学量論的量または過剰な所望される塩形成無機酸または塩形成有機酸と反応することによるかのいずれかによって調製される。同様に、酸性化合物の塩が、適切な無機塩基または有機塩基との反応によって形成される。

40

【0045】

従って、本発明の化合物の医薬的に許容される塩には、塩基性の本発明の化合物を無機酸または有機酸と反応することによって形成されるような本発明の化合物の従来の非毒性塩が含まれる。例えば、従来の非毒性塩には、無機酸(例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸および硝酸など)に由来する塩、ならびに、有機酸(例えば、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢

50

酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2 - アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸およびトリフルオロ酢酸など）から調製される塩が含まれる。

【0046】

本発明の化合物が酸性であるとき、好適な「医薬的に許容される塩」は、無機塩基および有機塩基を含む医薬的に許容される非毒性の塩基から調製される塩を示す。無機塩基に由来する塩には、アルミニウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、銅塩、鉄(III)塩、鉄(II)塩、リチウム塩、マグネシウム塩、マンガン(IIIまたはVI)塩、マンガン(II)塩、カリウム塩、ナトリウム塩、亜鉛塩などが含まれる。特に好ましいものは、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩およびナトリウム塩である。医薬的に許容される有機の非毒性塩基に由来する塩には、第一級アミン、第二級アミン、第三級アミン、置換アミン（天然に存在する置換アミンを含む）、環状アミンおよび塩基性イオン交換樹脂の塩、例えば、アルギニン、ペタイン、カフェイン、コリン、N, N¹ - ジベンジルエチレンジアミン、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、リシン、メチルグルカミン、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、プリン類、テオブロミン、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ロメタミンなどの塩が含まれる。

【0047】

上記で記載された医薬的に許容される塩および他の典型的な医薬的に許容される塩の調製が、Bergら、「Pharmaceutical Salts」、J. Pharm. Sci., 1977: 66: 1 - 19によってより詳しく記載されている。

【0048】

本発明の化合物は潜在的には内部塩または双性イオンであることにもまた留意される。これは、生理学的条件下において、化合物内の脱プロトン化した酸性部分（例えば、カルボキシル基など）がアニオン性となる場合があり、この場合、この電子荷電が、プロトン化またはアルキル化された塩基性部分（例えば、第四級窒素原子など）のカチオン性荷電に対して内部で均衡されることがあるかもしれないからである。

【0049】

化学反応の記載および下記の実施例において使用される略号は下記の通りである。

Boc	t - ブトキシカルボニル；
DCE	ジクロロエタン；
DMF	ジメチルホルムアミド；
EDC	1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩
Et ₃ N	トリチルアミン；
EtOAc	酢酸エチル；
HOAT	1 - ヒドロキシアゾベンゾトリアゾール；
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
KOH	水酸化カリウム；
PyBop	ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ - トリスピロリジノ；
TEA	トリチルアミン；
TFA	トリフルオロ酢酸；
THF	テトラヒドロフラン。

【0050】

本発明の化合物は、文献で知られているか、または、実験的手法で例示される他の標準的な操作に加えて、下記のスキームに示されるような反応を用いることによって調製することができる。従って、下記の例示的なスキームは、列挙された化合物によって、または、例示的目的のために用いられた任意の特定の置換基によって限定されない。スキームにおいて示されるような置換基の番号付けは、請求項において使用される番号付けに対して

必ずしも相関せず、多くの場合には、明確化のために、1つだけの置換基が、多数の置換基が本明細書中上記の式 I の定義のもとで許される化合物に付属して示される。

【0051】

スキーム

スキーム A に示されるように、中間体化合物 A - 7 を、2 - アミノチオフェン - 3 - カルボン酸エステルから出発して合成することができる。汎臭素化、続いて、アジドの形成および環臭素の還元的切断およびアジドの還元により、A - 7 が得られる。中間体 A - 7 は、その後、フッ素化アルデヒド A - 10 により還元的アルキル化されて、第二級アミン A - 11 を与えることができる。続くアシル化の後、保護されたヒドロキシルが本発明の化合物 A - 16 の第一級アミンに変換される。

10

【0052】

スキーム B に示されるように、好適に置換された 2 - チエニルアミンを利用して、中間体 A - 3 に対応する環置換された中間体 B - 3 を調製することができる。

【0053】

スキーム C に示されるように、置換基をチエノ環に有しない中間体 C - 1 の直接的な臭素化により、ポリ臭素化中間体の C - 2 および C - 3 が得られる。6 - プロモ中間体を、アミン部分を組み込むために上記で記載されたように反応し、その後、スキーム A に示されるように、この臭素を水素化によって除いて、本発明の化合物を得ることができる。または、スキーム D に示されるように、中間体 D - 1 は、R³ で置換された本発明の化合物 D - 3 をもたらすための好適なボロン酸とのカップリング反応を受けることができる。

20

【0054】

スキーム E は、D - 1 中間体からのエステルおよびアミドの合成を例示する。

【0055】

スキーム F は、チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン中間体 F - 2 を調製するための代替の合成経路を例示する。

【0056】

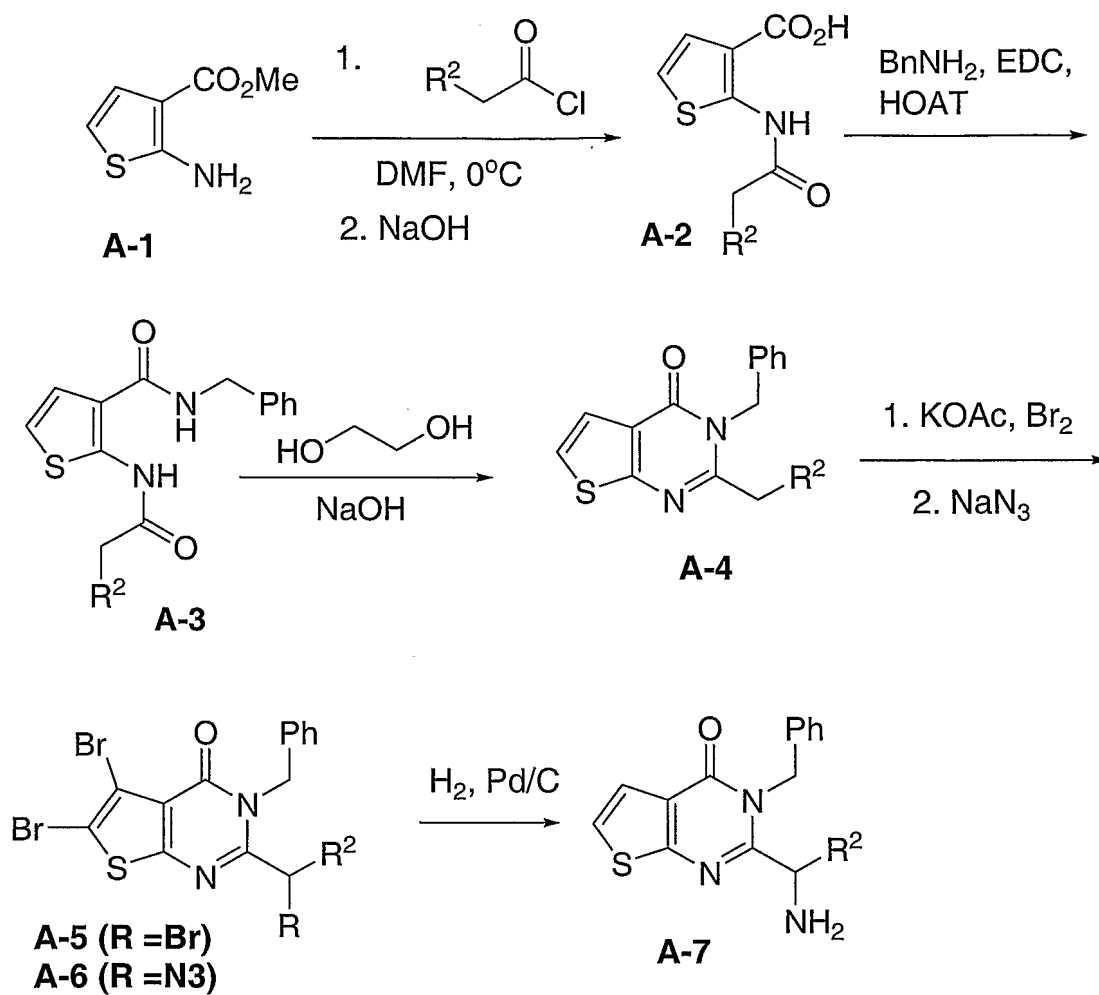
スキーム G は、上記で記載された工程によって位置異性体の本発明の化合物 G - 7 に変換することができる対応する位置異性チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン中間体の G - 4 および G - 6 を調製するための合成経路を例示する。

【0057】

30

【化 10】

スキーム A



10

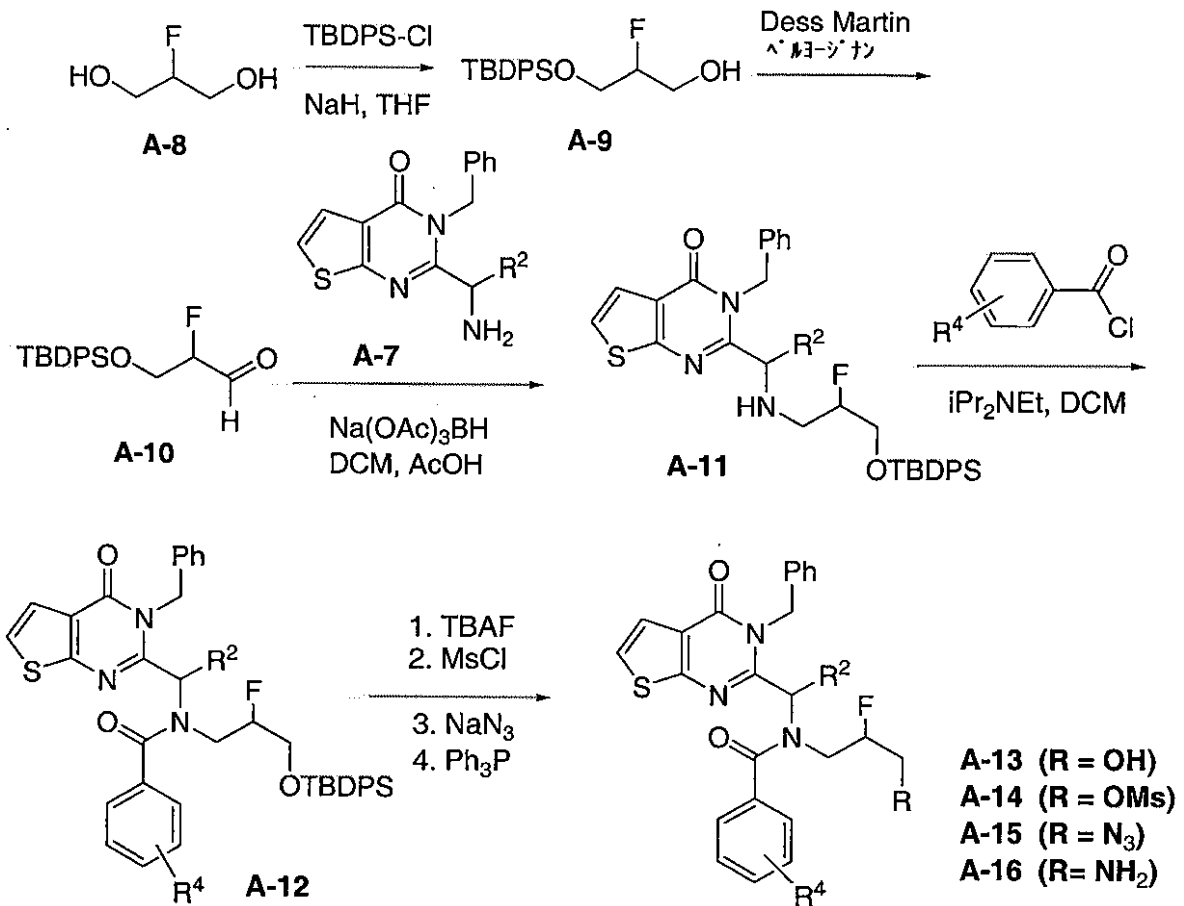
20

30

【 0 0 5 8 】

【化 1 1】

スキーム A (続き)

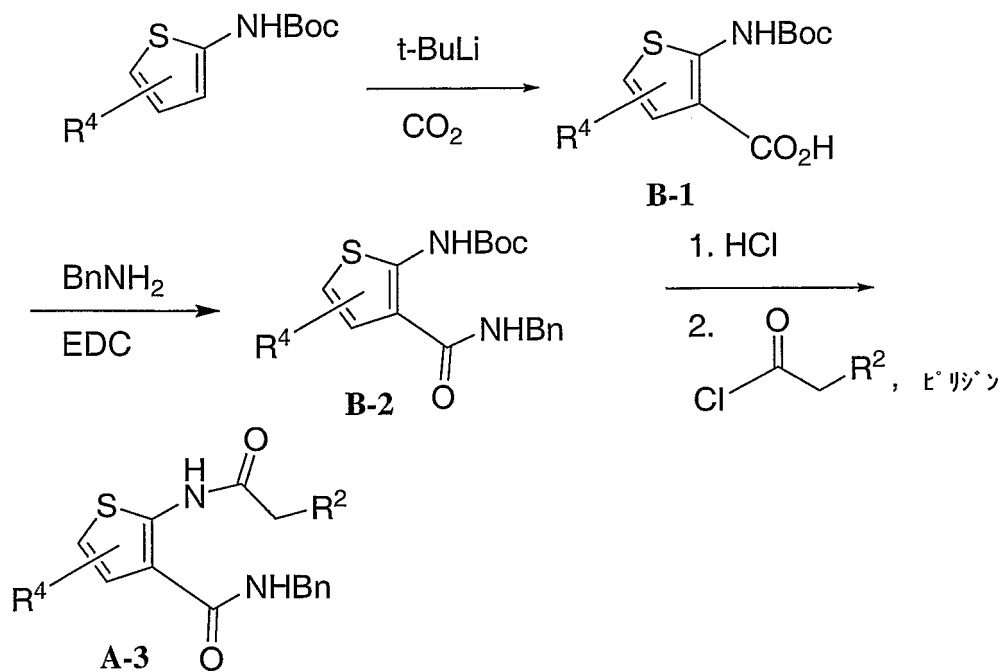


【 0 0 5 9 】

30

【化 1 2】

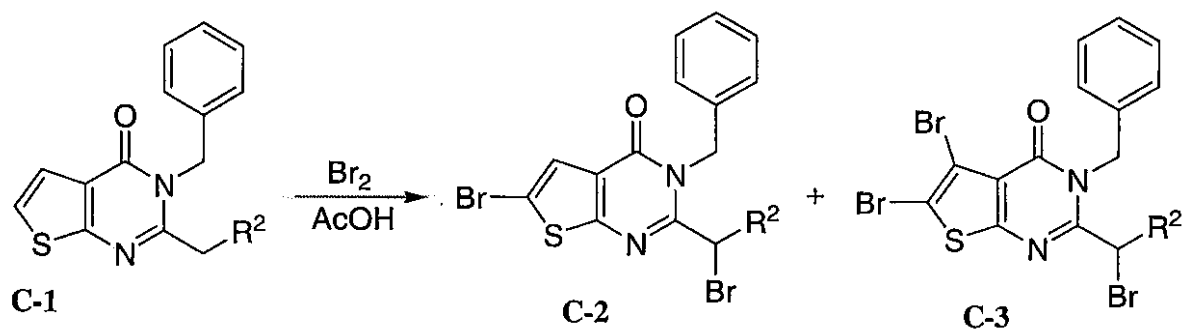
スキーム B



【 0 0 6 0】

【化 1 3】

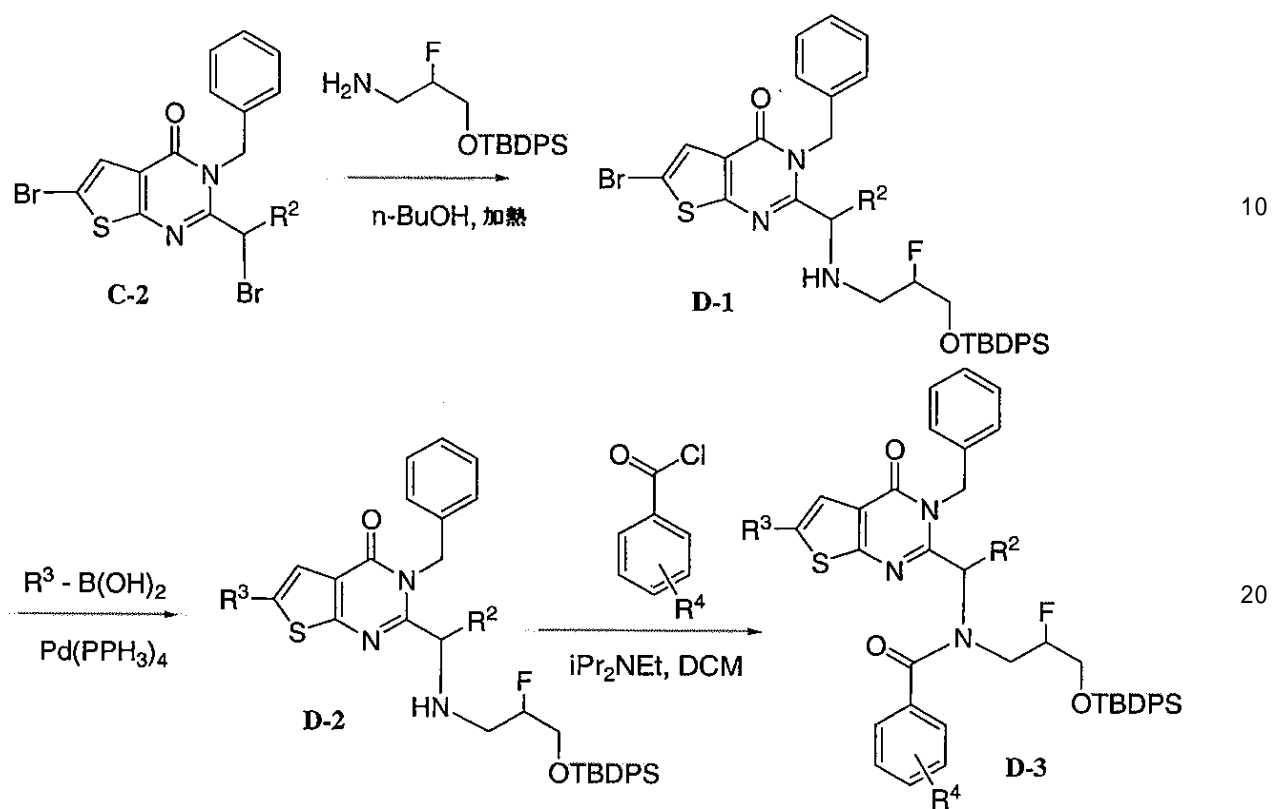
スキーム C



【 0 0 6 1】

【化 1 4】

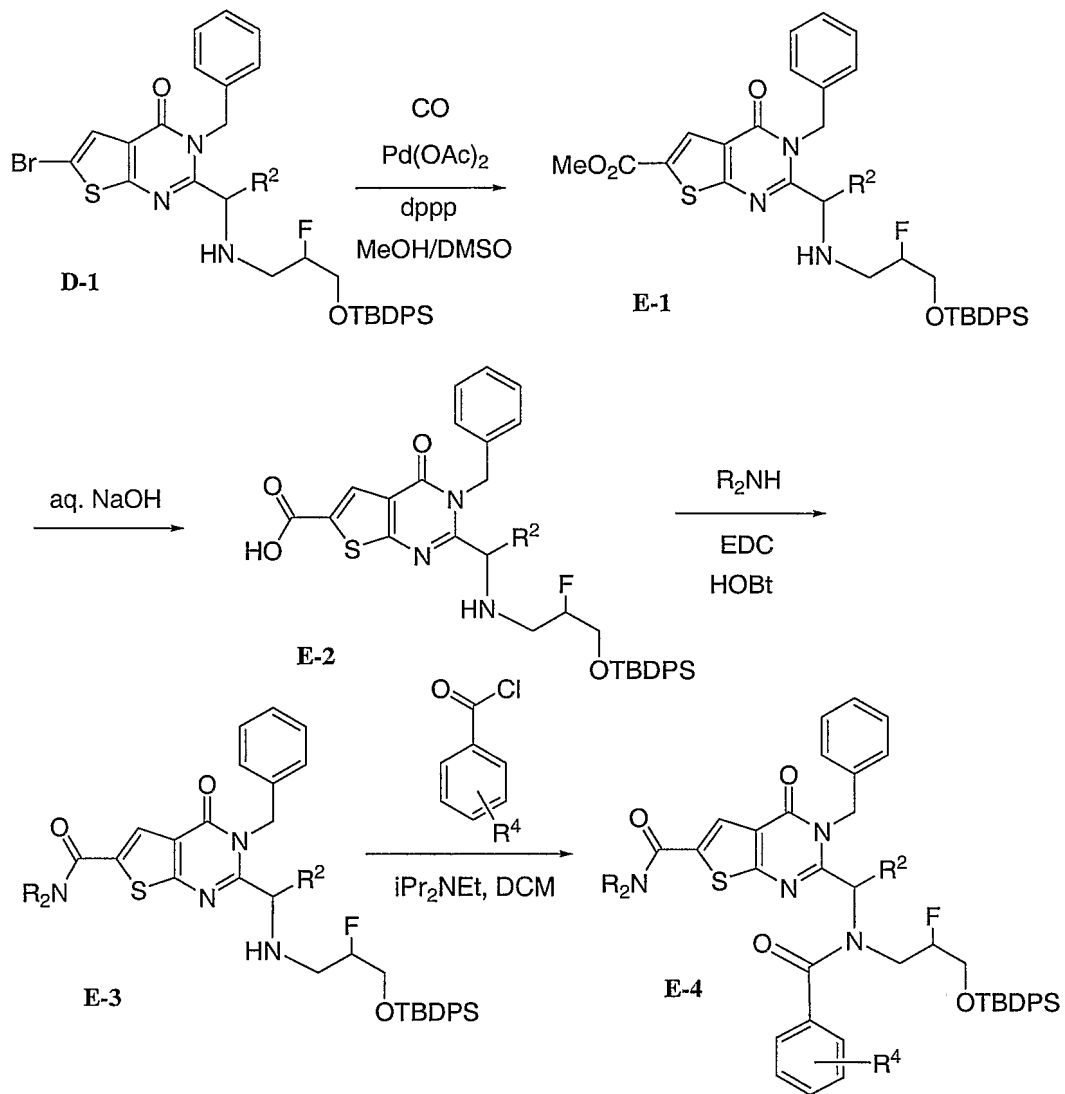
スキーム D



【 0 0 6 2 】

【化15】

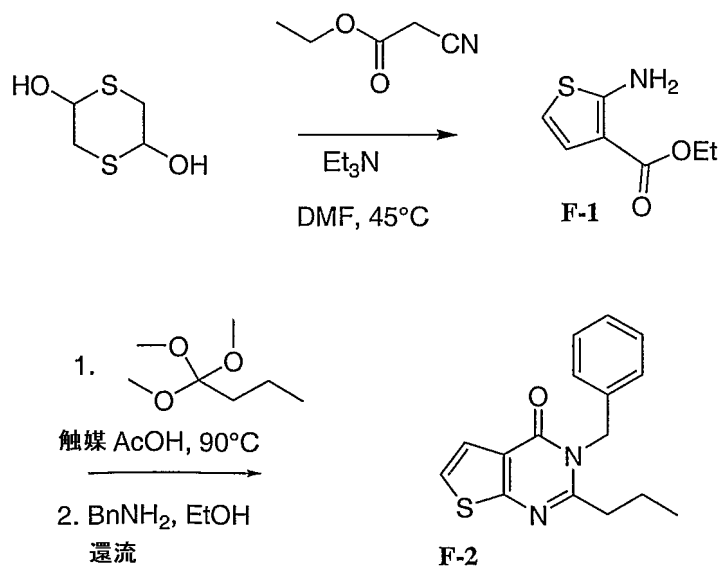
スキームE



【0063】

【化16】

スキームF



10

20

30

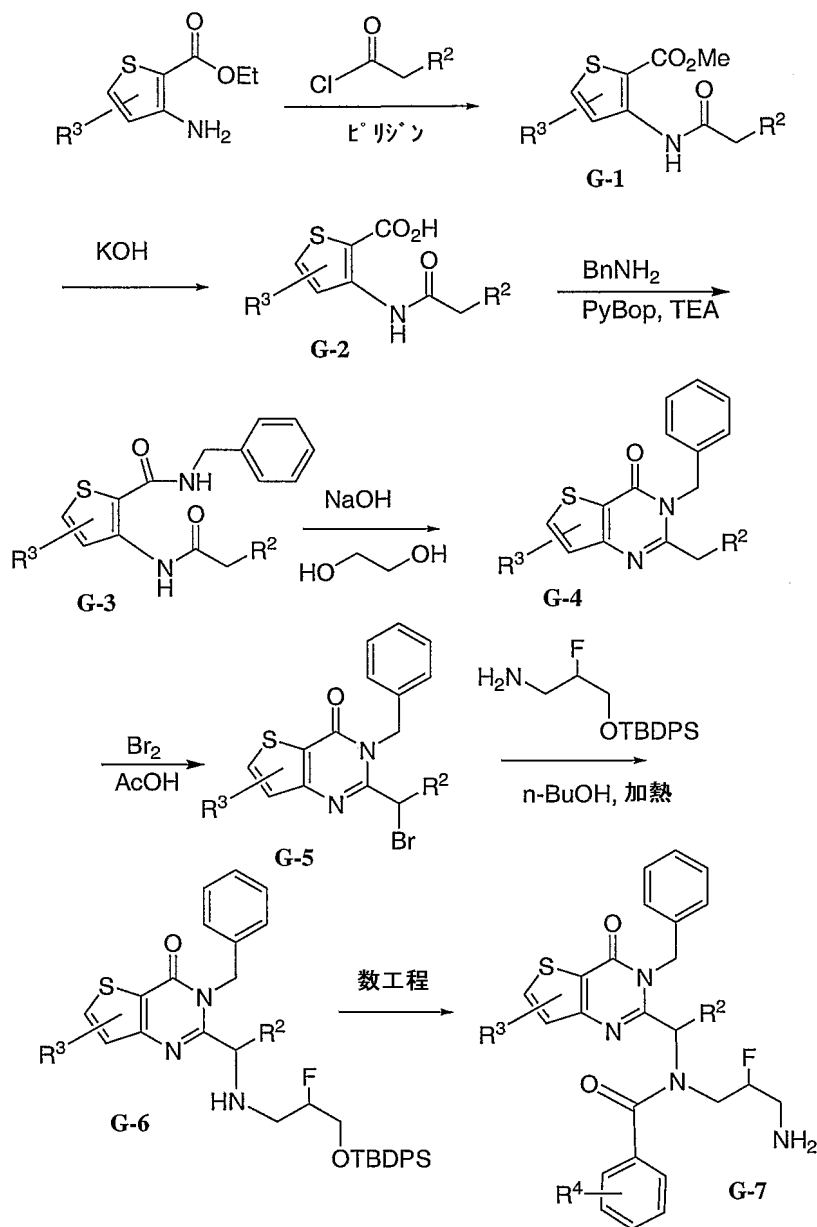
40

50

【 0 0 6 4 】

【 化 1 7 】

スキームG



【 0 0 6 5 】

有用性

本発明の化合物は様々な適用において用途が見出される。当業者によって理解されるように、有糸分裂を様々な様式で変化させることができる。すなわち、有糸分裂は、有糸分裂経路における成分の活性を増大または低下させることのどちらでも影響を受け得る。言い方を変えれば、有糸分裂は、いくつかの成分を阻害するか、または活性化することのどちらでも平衡を乱すことによって影響を受け得る（例えば、中断させることができる。）。同様な方法を、減数分裂を変化させるために使用することができる。

【 0 0 6 6 】

1つの実施形態において、本発明の化合物は、有糸分裂の紡錘体形成を調節し、従って、有糸分裂における長期にわたる細胞周期の停止を生じさせるために使用される。「調節する」によって、本明細書中では、紡錘体形成を増大させること、および、紡錘体形成を低下させることを含めて、有糸分裂の紡錘体形成を変化させることが意味される。「有糸

分裂の紡錘体形成」によって、本明細書中では、有糸分裂キネシンによる双極性構造への微小管の組織化が意味される。「有糸分裂の紡錘体機能不全」によって、本明細書中では、有糸分裂の停止および単極性紡錘体の形成が意味される。

【0067】

本発明の化合物は、有糸分裂キネシンに結合し、および/または、この活性を調節するために有用である。1つの実施形態において、有糸分裂キネシンは、(米国特許第6,284,480号(第5欄)に記載されるように)有糸分裂キネシンのbimCサブファミリーの構成体である。さらなる実施形態において、有糸分裂キネシンはヒトKSPであり、だが、他の生物に由来する有糸分裂キネシンの活性もまた本発明の化合物によって調節され得る。これに関連して、調節するとは、紡錘体の極分離を増大または低下させること、有糸分裂の紡錘体極の奇形(すなわち、有糸分裂の紡錘体極の扁平化)を生じさせること、または、そうでない場合には、有糸分裂紡錘体の形態学的乱れを生じさせることを意味する。また、これらの目的のためにKSPの定義には、KSPの変化体および/またはフラグメントも含まれる。加えて、他の有糸分裂キネシンを本発明の化合物によって阻害することができる。

10

【0068】

本発明の化合物は、細胞増殖疾患を処置するために使用される。本明細書中に提供される方法および組成物によって処置することができる疾患状態には、ガン(下記においてさらに議論される)、自己免疫疾患、関節炎、移植片拒絶、炎症性腸疾患、医学的手法(手術、血管形成術およびその他(これらに限定されない)を含む)の後で誘導された増殖が含まれるが、これらに限定されない。一部の場合において、細胞が過剰増殖状態または低増殖状態(異常な状態)でない場合があり、それでもなお、処置が必要とされる場合があることが理解される。例えば、創傷治癒の期間中では、細胞は「正常に」増殖しているかもしれないが、増殖の強化が望まれる場合がある。同様に、上記で議論されたように、農業領域では、細胞は「正常な」状態にあり得るが、増殖の調節が、作物の生育を直接に高めることによって、または、作物に悪影響を及ぼす植物または生物の成長を阻害することによって作物を強化するために所望される場合がある。従って、1つの実施形態において、本発明は、本明細書中では、これらの障害または状態のいずれか1つに悩まされるか、または、最終的にはこれらの障害または状態のいずれか1つに悩まされ得る細胞または個体への適用を包含する。

20

30

【0069】

本明細書中に提供される化合物、組成物および方法は、固形腫瘍(例えば、皮膚ガン、乳ガン、脳ガン、子宮頸ガン、精巣ガンなど)を含むガンの処置のために有用であると特に考えられる。具体的には、本発明の化合物、組成物および方法によって処置され得るガンには、下記のものが含まれるが、これらに限定されない。心臓:肉腫(血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫)、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫および奇形腫;肺:気管支原性ガン(扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺ガン)、肺泡(細気管支)ガン、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫;胃腸:食道(扁平上皮ガン、腺ガン、平滑筋肉腫、リンパ腫)、胃(ガン腫、リンパ腫、平滑筋肉腫)、膵臓(導管腺ガン、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ピポーマ)、小腸(腺ガン、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫)、大腸(腺ガン、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫);尿生殖路:腎臓(腺ガン、ウィルムス腫瘍[腎芽細胞腫]、リンパ腫、白血病)、膀胱および尿道(扁平上皮ガン、移行上皮細胞ガン、腺ガン)、前立腺(腺ガン、肉腫)、精巣(セミノーマ、奇形腫、胎児性ガン、奇形ガン、絨毛ガン、肉腫、間質細胞ガン、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、脂肪腫);肝臓:肝ガン(肝細胞ガン)、胆管ガン、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫);骨:骨原性肉腫(骨肉腫)、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫(細網肉腫)、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫瘍、脊索腫、骨軟骨腫(骨軟骨性外骨腫)、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫および巨細胞腫瘍;神経系:頭蓋(骨種、血管腫、肉芽腫、黄色

40

50

腫、変形性骨炎)、髄膜(髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症)、脳(星状膠細胞腫、髄芽細胞腫、神経膠腫、脳室上衣細胞腫、胚細胞腫[松果体腫]、多形性神経膠芽細胞腫、乏突起膠腫、神経鞘腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍)、脊髓神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫);婦人科:子宮(子宮内膜ガン)、子宮頸部(子宮頸ガン、前腫瘍性子宮頸部形成異常)、卵巣(卵巣癌[漿液性嚢胞腺ガン、ムチン性嚢胞腺ガン、未分類ガン]、顆粒莢膜細胞腫、セルトリ-ライディッヒ細胞腫瘍、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫)、外陰部(扁平上皮ガン、表皮内ガン、腺ガン、線維肉腫、メラノーマ)、膣(明細胞ガン、扁平上皮ガン、ブドウ状肉腫(胎児性横紋筋肉腫)、ファロピウス管(ガン腫));血液学的:血液(骨髄性白血病[急性および慢性]、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群)、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫[悪性リンパ腫];皮膚:悪性メラノーマ、基底細胞ガン、扁平上皮ガン、カポジ肉腫、形成異常母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬;および副腎:神経芽細胞腫。従って、本明細書中に提供される用語「ガン性細胞」は、上記状態のいずれか1つによって悩まされる細胞を含む。

10

【0070】

本発明の化合物はまた、米国特許第6,284,480号に記載されているように、bimCキネシンサブグループの真菌類メンバーの活性を調節することによって抗真菌剤として有用である場合がある。

【0071】

さらに、本発明の範囲には、ステントを被覆するための本発明の化合物の使用、従って、再狭窄の処置および/または防止のための被覆ステントにおける本発明の化合物の使用が含まれる。(WO03/032809)。

20

【0072】

本発明の化合物、組成物および方法によって処置され得るガンには、乳房、前立腺、結腸、肺、脳、精巣、胃、脾臓、皮膚、小腸、大腸、咽頭、頭部および頸部、口腔、骨、肝臓、膀胱、腎臓、甲状腺および血液が含まれるが、これらに限定されない。

【0073】

本発明の化合物はまた、ガンを処置する際に有用である医薬品を調製することにおいて有用である。

【0074】

本発明の化合物は、標準的な薬学的実施に従って、単独で、または、医薬組成物での医薬的に許容されるキャリア、賦形剤または希釈剤との組合せでのどちらでも哺乳動物(好ましくは、ヒト)に投与することができる。本発明の化合物は、経口投与により、または、投与の静脈内経路、筋肉内経路、腹腔内経路、皮下経路、直腸経路および局所経路を含めて非経口投与により投与することができる。

30

【0075】

有効成分を含有する医薬組成物は、例えば、錠剤、トローチ剤、薬用ドロップ、水性または油性の懸濁物、分散性の粉末剤または顆粒剤、エマルション、ハードカプセルまたはソフトカプセル、または、シロップまたはエリキシル剤として、経口使用のために好適な形態であり得る。経口使用のために意図された組成物は、医薬組成物の製造のために当分野で知られている任意の方法に従って調製することができ、このような組成物は、医薬的に上品および口当たりのよい調製物を提供するために、甘味剤、矯味矯臭剤、着色剤および保存剤からなる群から選択される1つ以上の薬剤を含有することができる。錠剤は、有効成分を、錠剤を製造するために好適である非毒性の医薬的に許容される賦形剤との混合で含有する。これらの賦形剤は、例えば、不活性な希釈剤(例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウムなど)、造粒剤および崩壊剤(例えば、微結晶性セルロース、ナトリウムクロスカルメロース、トウモロコシデンプンまたはアルギン酸)、結合剤(例えば、デンプン、ゼラチン、ポリビニルピロリドンまたはアラビアゴム)、ならびに、滑剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルク)であり得る。錠剤は被覆されなくてもよく、または、薬物の不

40

50

快な味覚を遮蔽するために、または、胃腸管における崩壊および吸収を遅らせ、これにより、より長い期間にわたる持続した作用を提供するために、知られている技術によって被覆される場合がある。例えば、水溶性の味覚遮蔽物質（例えば、ヒドロキシプロピル - メチルセルロースまたはヒドロキシプロピルセルロースなど）または時間遅延物質（例えば、エチルセルロース、酢酸酪酸セルロースなど）を用いることができる。

【0076】

経口使用のための配合物はまた、有効成分が不活性な固体希釈剤（例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンなど）と混合されるハードゼラチンカプセルとして、または、有効成分が水溶性キャリア（例えば、ポリエチレングリコールまたはオイル媒体（例えば、ピーナッツ油、流動パラフィンまたはオリーブ油）など）と混合されるソフトゼラチンカプセルとして提供される場合がある。

10

【0077】

水性の懸濁物は、活性な物質を、水性の懸濁物を製造するために好適な賦形剤との混合で含有する。このような賦形剤は、懸濁化剤（例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチル - セルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴムおよびアラビアゴム）である。分散化剤または湿潤化剤は、天然に存在するホスファチド（例えば、レシチン）、または、アルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンステアレート）、または、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物（例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール）、または、エチレンオキシドと、脂肪酸およびヘキシトールに由来する部分エステルとの縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレアートなど）、または、エチレンオキシドと、脂肪酸およびヘキシトール無水物に由来する部分エステルとの縮合生成物（例えば、ポリエチレンソルビタンモノオレアート）であり得る。水性の懸濁物はまた、1つ以上の保存剤（例えば、p - ヒドロキシ安息香酸エチルまたはp - ヒドロキシ安息香酸n - プロピル）、1つ以上の着色剤、1つ以上の矯味矯臭剤、および、1つ以上の甘味剤（例えば、スクロース、サッカリンまたはアスパルテームなど）を含有することができる。

20

【0078】

油性の懸濁物は、有効成分を植物油（例えば、落花生油、オリーブ油、ゴマ油またはココナッツ油）または鉱油（例えば、流動パラフィンなど）に懸濁することによって配合することができる。油性の懸濁物は、増粘剤（例えば、蜜ろう、固形パラフィンまたはセチルアルコール）を含有することができる。甘味剤（例えば、上記で示された甘味剤など）および矯味矯臭剤を、口当たりのいい経口調製物を提供するために加えることができる。これらの組成物は、酸化防止剤（例えば、ブチル化ヒドロキシアニソールまたは - トコフェロールなど）の添加によって保存することができる。

30

【0079】

水性の懸濁物を水の添加によって調製するために好適な分散性の粉末剤および顆粒剤は、有効成分を、分散化剤または湿潤化剤、懸濁化剤および1つ以上の保存剤との混合で提供する。好適な分散化剤または湿潤化剤および懸濁化剤が、上記で既に述べられたものによって例示される。さらなる賦形剤、例えば、甘味剤、矯味矯臭剤および着色剤もまた存在させることができる。これらの組成物は、酸化防止剤（例えば、アスコルビン酸など）の添加によって保存することができる。

40

【0080】

本発明の医薬組成物はまた、水中油型エマルションの形態である場合がある。油相は植物油（例えば、オリーブ油または落花生油など）または鉱油（例えば、流動パラフィン）またはこれらの混合物であり得る。好適な乳化剤は、天然に存在するホスファチド（例えば、ダイズレシチン）、ならびに、脂肪酸およびヘキシトール無水物に由来するエステルまたは部分エステル（例えば、ソルビタンモノオレアート）、ならびに、前記部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート）であり得る。エマルションはまた、甘味剤、矯味矯臭剤、保存剤および酸化防止

50

剤を含有することができる。

【0081】

シロップおよびエリキシル剤は甘味剤（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールまたはスクロース）とともに配合することができる。このような配合物はまた、粘滑薬、保存剤、矯味矯臭剤および着色剤および酸化防止剤を含有することができる。

【0082】

医薬組成物は無菌の注射可能な水溶液の形態である場合がある。用いることができる許容され得るビヒクルおよび溶媒には、水、リンゲル液および等張性塩化ナトリウム溶液がある。

10

【0083】

無菌の注射可能な調製物はまた、有効成分が油相に溶解される無菌の注射可能な水中油型マイクロエマルジョンである場合がある。例えば、有効成分を最初にダイズ油およびレシチンの混合物に溶解することができる。その後、油性溶液を水およびグリセロールの混合物に導入し、処理して、マイクロエマルジョンを形成させることができる。

【0084】

注射可能な溶液またはマイクロエマルジョンは局所的なボラス注射によって患者の血流に導入することができる。または、溶液またはマイクロエマルジョンを、本発明の化合物の一定の循環濃度を維持するような様式で投与することが好都合である場合がある。このような一定の濃度を維持するために、連続静脈内送達デバイスを利用することができる。このようなデバイスの一例が、D e l t e c C A D D - P L U S（商標）モデル5400静脈内ポンプである。

20

【0085】

医薬組成物は筋肉内投与または皮下投与のための無菌の注射可能な水性または油性の懸濁物の形態である場合がある。この懸濁物は、上記で述べられているこのような好適な分散化剤または湿潤化剤および懸濁化剤を使用して知られている技術に従って配合することができる。無菌の注射可能な調製物はまた、例えば、1,3-ブタンジオールにおける溶液などとして、非毒性の非経口的に許容され得る希釈剤または溶媒における無菌の注射可能な溶液または懸濁物である場合がある。加えて、無菌の固定油が溶媒または懸濁化媒体として従来的に用いられる。この目的のために、任意の無刺激性の固定油を用いることができ、これには、合成されたモノグリセリドまたはジグリセリドが含まれる。加えて、脂肪酸（例えば、オレイン酸など）は注射剤の調製における使用が見出される。

30

【0086】

式Iの化合物はまた、薬物の直腸投与のための坐薬の形態で投与することができる。これらの組成物は、薬物を、通常の温度では固体であるが、直腸の温度では液体であり、従って、直腸において融解して、薬物を放出する好適な非刺激性の賦形剤と混合することによって調製することができる。このような物質には、カカオ脂、グリセリン化ゼラチン、水素化植物油、様々な分子量のポリエチレングリコールと、ポリエチレングリコールの脂肪酸エステルとの混合物が含まれる。

【0087】

局所的使用のために、式Iの化合物を含有するクリーム、軟膏、ゼリー、溶液または懸濁物などが用いられる。（この適用のために、局所的適用では、口腔洗浄剤およびうがい剤が含まれるものとする。）

40

【0088】

本発明のための化合物は、好適な鼻腔内ビヒクルおよび送達デバイスの局所的使用によって鼻腔内形態で、または、当業者には周知の経皮皮膚パッチのこれらの形態を使用して経皮経路によって投与することができる。経皮送達システムの形態で投与されるためには、投薬は、当然のことではあるが、投薬療法期間中を通して、断続的ではなく、むしろ連続的である。本発明の化合物はまた、基剤（例えば、カカオ脂、グリセリン化ゼラチン、水素化植物油、様々な分子量のポリエチレングリコールと、ポリエチレングリコールの脂

50

肪酸エステルとの混合物など)を用いる坐薬として送達することができる。

【0089】

本発明による化合物がヒト対象に投与されるとき、1日投薬量は、通常、処方医によって決定され、この場合、投薬量は、一般に、個々の患者の年齢、体重、性別および応答、ならびに、患者の症状の重篤度に従って変化する。

【0090】

1つの例示的な適用において、化合物の好適な量が、ガンのための処置を受けている哺乳動物に投与される。投与は1日あたり約0.1mg/kg体重から約60mg/kg体重の間の量で行われ、好ましくは、1日あたり0.5mg/kg体重から約40mg/kg体重の間の量で行われる。

10

【0091】

本発明の化合物はまた、知られている治療剤および抗ガン剤との組合せで有用である。例えば、本発明の化合物は、知られている抗ガン剤との組合せで有用である。現時点で開示されている化合物と、他の抗ガン剤または化学療法剤との組合せは本発明の範囲内である。このような薬剤の例が、V. T. DevitaおよびS. Hellman(編者)によるCancer Principles and Practice of Oncology(第6版(2001年2月15日)、Lippincott Williams & Wilkins Publishers)に見出すことができる。当業者は、薬剤のどの組合せが有用であるかを、薬物の特定の特徴および関与するガンに基づいて見分けることができる。このような抗ガン剤には、下記の薬剤が含まれるが、これらに限定されない。エストロゲン受容体調節剤、アンドロゲン受容体調節剤、レチノイド受容体調節剤、細胞毒性剤/細胞増殖抑制剤、抗増殖剤、プレニルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤および他の血管形成阻害剤、細胞増殖および細胞生存のシグナル伝達の阻害剤、アポトーシス誘導剤、ならびに、細胞周期チェックポイントを妨害する薬剤。本発明の化合物は、放射線治療とともに同時投与されたとき、特に有用である。

20

【0092】

1つの実施形態において、本発明の化合物はまた、下記の薬剤をはじめとする知られている抗ガン剤との組合せで有用である。エストロゲン受容体調節剤、アンドロゲン受容体調節剤、レチノイド受容体調節剤、細胞毒性剤、抗増殖剤、プレニルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤および他の血管形成阻害剤。

30

【0093】

「エストロゲン受容体調節剤」は、機構にかかわらず、エストロゲンが受容体に結合することを妨害または阻害する化合物を示す。エストロゲン受容体調節剤の例には、タモキシフェン、ラロキシフェン、イドキシフェン、LY353381、LY117081、トレミフェン、フルベストラント、4-[7-(2,2-ジメチル-1-オキソプロポキシ-4-メチル-2-[4-[2-(1-ピペリジニル)エトキシ]フェニル]-2H-1-ベンゾピラン-3-イル]-フェニル-2,2-ジメチルプロパノアート、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が含まれるが、これらに限定されない。

40

【0094】

「アンドロゲン受容体調節剤」は、機構にかかわらず、アンドロゲンが受容体に結合することを妨害または阻害する化合物を示す。アンドロゲン受容体調節剤の例には、フィナステリドおよび他の5 α -レダクターゼ阻害剤、ニルタミド、フルタミド、ピカルタミド、リアロゾール、ならびに、酢酸アピラテロンが含まれる。

【0095】

「レチノイド受容体調節剤」は、機構にかかわらず、レチノイドが受容体に結合することを妨害または阻害する化合物を示す。このようなレチノイド受容体調節剤の例には、ベキサロテン、トレチノイン、13-cis-レチノイン酸、9-cis-レチノイン酸、

50

- ジフルオロメチルオルニチン、ILX 23 - 7553、trans - N - (4' - ヒドロキシフェニル) レチンアミドおよびN - 4 - カルボキシフェニルレチンアミドが含まれる。

【0096】

「細胞毒性剤/細胞増殖抑制剤」は、主に細胞の機能発現を直接に妨害することによって細胞死を引き起こすか、または、細胞増殖を阻害するか、または、細胞の有糸分裂を阻害または妨害する化合物を示し、これには、アルキル化剤、腫瘍壊死因子、インターカレーター、低酸素症活性化可能な化合物、微小管阻害剤/微小管安定化剤、有糸分裂キネシンの阻害剤、有糸分裂の進行に關与するキナーゼの阻害剤、代謝拮抗剤；生物学的応答修飾剤；ホルモン治療剤/抗ホルモン治療剤、造血性増殖因子、モノクローナル抗体標的化治療剤、トポイソメラーゼ阻害剤、プロテオソーム阻害剤およびユビキチンリガーゼ阻害剤が含まれる。

【0097】

細胞毒性剤の例には、セルテネフ、カケクチン、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、ジプロモズルシトール、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、イムプロスルファントシラート、トロホスファミド、ニムスチン、ジプロスピジウムクロリド、プミテパ、ロバプラチン、サトラプラチン、プロフィロマイシン、シスプラチン、イロフルベン、デキシフォスファミド、cis - アミンジクロロ(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、GPX 100、(trans, trans, trans) - ビス - μ - (ヘキサン - 1, 6 - ジアミン) - μ - [ジアミン白金(II)]ビス[ジアミン(クロロ)白金(II)]テトラクロリド、ジアリジニルスペルミン、三酸化ヒ素、1 - (11 - ドデシルアミノ - 10 - ヒドロキシウンデシル) - 3, 7 - ジメチルキサンチン、ゾルピシン、イダルピシン、ダウノルピシン、ピサントレン、ミトキサントロン、ピラルピシン、ピナフィド、バルルピシン、アムルピシン、アンチネオブラストン、3' - デアミノ - 3' - モルホリノ - 13 - デオキソ - 10 - ヒドロキシカルミノマイシン、アンナマイシン、ガラルピシン、エリナフィド、MEN 10755および4 - デメトキシ - 3 - デアミノ - 3 - アジリジニル - 4 - メチルスルホニル - ダウノルピシン(WO 00 / 50032を参照のこと)が含まれるが、これらに限定されない。

【0098】

低酸素症活性化可能な化合物の一例がチラパザミンである。

【0099】

プロテオソーム阻害剤の例には、ラクタシスチンおよびボルテゾミブが含まれるが、これらに限定されない。

【0100】

微小管阻害剤/微小管安定化剤の例には、パクリタキセル、硫酸ビンデシン、3', 4' - ジデヒドロ - 4' - デオキシ - 8' - ノルピンカロイコブラスチン、ドセタキソール、リゾキシ、ドラスタチン、イセチオン酸ミボプリン、オーリスタチン、セマドチン、RPR 109881、BMS 184476、ピンフルニン、クリプトフィシン、2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオロ - N - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル)ベンゼンスルホンアミド、アンヒドロピンブラスチン、N, N - ジメチル - L - バリル - L - バリル - N - メチル - L - バリル - L - プロリル - L - プロリン - t - プチルアミド、TDX 258、エボチロン系薬剤(例えば、米国特許第6, 284, 781号および同第6, 288, 237号を参照のこと)およびBMS 188797が含まれる。

【0101】

トポイソメラーゼ阻害剤のいくつかの例が、トポテカン、ヒカプタミン、イリノテカン、ルピテカン、6 - エトキシプロピオニル - 3', 4' - O - exo - ベンジリデン - カルトロイシン、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

10

20

30

40

50

- 2, 3 - ジヒドロ - 9 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 1 H, 1 2 H - ベンゾ [d e] ピラ
ノ [3', 4' : b, 7] - インドリジノ [1, 2 b] キノリン - 1 0, 1 3 (9 H, 1
5 H) ジオン、ルルトテカン、7 - [2 - (N - イソプロピルアミノ) エチル] - (2 0
S) カンプトテシン、BNP 1 3 5 0、BNP I 1 1 0 0、BN 8 0 9 1 5、BN 8 0 9
4 2、リン酸エトボシド、テニボシド、ソブゾキサン、2' - ジメチルアミノ - 2' - デ
オキシ - エトボシド、GL 3 3 1、N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 9 - ヒドロ
キシ - 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 - ヒドロオキシ - 3, 5 -
ジメトキシフェニル) - 5, 5 a, 6, 8, 8 a, 9 - ヘキサヒドロフロ (3', 4' :
6, 7) ナフト (2, 3 - d) - 1, 3 - ジオキソール - 6 - オン、2, 3 - (メチレン
ジオキシ) - 5 - メチル - 7 - ヒドロキシ - 8 - メトキシベンゾ [c] - フェナントリジ
ニウム、6, 9 - ビス [(2 - アミノエチル) アミノ] ベンゾ [g] イソキノリン - 5,
1 0 - ジオン、5 - (3 - アミノプロピルアミノ) - 7, 1 0 - 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 - d e] 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。

10

20

【 0 1 0 2 】

有糸分裂キネシン (具体的には、ヒトの有糸分裂キネシン K S P) の阻害剤の例が、P
C T 公開 WO 0 1 / 3 0 7 6 8、同 WO 0 1 / 9 8 2 7 8、同 WO 0 3 / 0 5 0, 0 6 4
、同 WO 0 3 / 0 5 0, 1 2 2、同 WO 0 3 / 0 4 9, 5 2 7、同 WO 0 3 / 0 4 9, 6
7 9、同 WO 0 3 / 0 4 9, 6 7 8 および同 WO 0 3 / 3 9 4 6 0、ならびに、係属中の
P C T 出願番号 US 0 3 / 0 6 4 0 3 (2 0 0 3 年 3 月 4 日出願)、同 US 0 3 / 1 5 8
6 1 (2 0 0 3 年 5 月 1 9 日出願)、同 US 0 3 / 1 5 8 1 0 (2 0 0 3 年 5 月 1 9 日出
願)、同 US 0 3 / 1 8 4 8 2 (2 0 0 3 年 6 月 1 2 日出願) および同 US 0 3 / 1 8 6
9 4 (2 0 0 3 年 6 月 1 2 日出願) に記載される。1 つの実施形態において、有糸分裂キ
ネシンの阻害剤には、K S P の阻害剤、M K L P 1 の阻害剤、C E N P - E の阻害剤、M
C A K の阻害剤、K i f l 4 の阻害剤、M p h o s p h 1 の阻害剤および R a b 6 - K I
F L の阻害剤が含まれるが、これらに限定されない。

30

【 0 1 0 3 】

「ヒストンデアセチラーゼ阻害剤」の例には、S A H A、T S A、オキサムフラチン、
P X D 1 0 1、M G 9 8 およびスクリプタイドが含まれるが、これらに限定されない。他
のヒストンデアセチラーゼ阻害剤に対するさらなる参照が下記の原稿に見出され得る。M
i l l e r, T. A. ら、J. M e d. C h e m., 4 6 (2 4) : 5 0 9 7 - 5 1 1 6
(2 0 0 3)。

【 0 1 0 4 】

「有糸分裂の進行に関与するキナーゼの阻害剤」には、オーロラキナーゼの阻害剤、P
o l o 様 (P L K) キナーゼの阻害剤 (具体的には、P L K - 1 の阻害剤)、b u b - 1
の阻害剤および b u b - R 1 の阻害剤が含まれるが、これらに限定されない。「オーロラ
キナーゼ阻害剤」の一例が V X - 6 8 0 である。

40

【 0 1 0 5 】

「抗増殖剤」には、アンチセンス R N A オリゴヌクレオチドおよびアンチセンス D N A
オリゴヌクレオチド、例えば、G 3 1 3 9、ODN 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 など、ならびに、代謝拮抗剤、例えば、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、トリメトレキサート、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ァート、ホステアピンナトリウ
ム水和物、ラルチトレキセド、パルチトレキシド、エミテフル、チアゾフリン、デシタビ

50

ン、ノラトレキセド、ペメトレキセド、ネルザラピン、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)ウレア、N6-[4-デオキシ-4-[N2-[2(E),4(E)-テトラデカジエノイル]グリシルアミノ]-L-グリセロ-B-L-マンノ-ヘプトピラノシル]アデニン、アブリジン、エクテイナシジン、トロキサシタピン、4-[2-アミノ-4-オキソ-4,6,7,8-テトラヒドロ-3H-ピリミジノ[5,4-b][1,4]チアジン-6-イル-(S)-エチル]-2,5-チエノイル-L-グルタミン酸、アミノプテリン、5-フルオロウラシル、アラノシン、11-アセチル-8-(カルバモイルオキシメチル)-4-ホルミル-6-メトキシ-14-オキサ-1,11-ジアザテトラシクロ(7.4.1.0.0)-テトラデカ-2,4,6-トリエン-9-イル酢酸エステル、スワインソニン、ロメトレキソール、デクスラゾキサン、メチオニナーゼ、2'-シアノ-2'-デオキシ-N4-パルミトイル-1-B-D-アラビノフラノシルシトシンおよび3-アミノピリジン-2-カルボキサリデヒドチオセミカルバゾンなどが含まれる。

【0106】

モノクローナル抗体標的化治療剤の例には、細胞毒性剤または放射性同位体がガン細胞特異的モノクローナル抗体または標的細胞特異的モノクローナル抗体に結合しているこれらの治療剤が含まれる。例には、Bexxarが含まれる。

【0107】

「HMG-CoAレダクターゼ阻害剤」は3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoAレダクターゼの阻害剤を示す。使用され得るHMG-CoAレダクターゼ阻害剤の例には、ロバスタチン(MEVACOR(登録商標);米国特許第4,231,938号、同第4,294,926号および同第4,319,039号を参照のこと)、シンバスタチン(ZOCOR(登録商標);米国特許第4,444,784号、同第4,820,850号および同第4,916,239号を参照のこと)、プラバスタチン(PRAVACHOL(登録商標);米国特許第4,346,227号、同第4,537,859号、同第4,410,629号、同第5,030,447号および同第5,180,589号を参照のこと)、フルバスタチン(LESCOL(登録商標);米国特許第5,354,772号、同第4,911,165号、同第4,929,437号、同第5,189,164号、同第5,118,853号、同第5,290,946号および同第5,356,896号を参照のこと)およびアトルバスタチン(LIPITOR(登録商標);米国特許第5,273,995号、同第4,681,893号、同第5,489,691号および同第5,342,952を参照のこと)が含まれるが、これらに限定されない。本発明の方法において使用され得るこれらのHMG-CoAレダクターゼ阻害剤およびさらなるHMG-CoAレダクターゼ阻害剤の構造式が、M.Yalpani、「コレステロール低下薬」、Chemistry & Industry(85頁-89頁)(1996年2月5日)の87頁、ならびに、米国特許第4,782,084号および同第4,885,314号に記載される。本明細書中で使用されるHMG-CoAレダクターゼ阻害剤の用語は、HMG-CoAレダクターゼ阻害活性を有する化合物の医薬的に許容されるラクトン形態および開環酸形態(すなわち、ラクトン環が開環して、遊離酸を形成する形態)のすべて、ならびに、このような化合物の塩形態およびエステル形態を包含し、従って、このような塩、エステル、開環酸形態およびラクトン形態の使用が本発明の範囲に含まれる。

【0108】

「プレニルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤」は、ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ(FPTase)、ゲラニルゲラニルタンパク質トランスフェラーゼI型(GGPTase-I)およびゲラニルゲラニルタンパク質トランスフェラーゼII型(GGPTase-II、これはまたRab-GGPTaseとも呼ばれる。)を含めて、プレニルタンパク質トランスフェラーゼ酵素のいずれか1つまたは任意の組合せを阻害する化合物を示す。

【0109】

10

20

30

40

50

プレニルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤の例が下記の刊行物および特許に見出され得る。WO 96 / 3 0 3 4 3、WO 97 / 1 8 8 1 3、WO 97 / 2 1 7 0 1、WO 97 / 2 3 4 7 8、WO 97 / 3 8 6 6 5、WO 98 / 2 8 9 8 0、WO 98 / 2 9 1 1 9、WO 95 / 3 2 9 8 7、米国特許第 5, 4 2 0, 2 4 5 号、米国特許第 5, 5 2 3, 4 3 0 号、米国特許第 5, 5 3 2, 3 5 9 号、米国特許第 5, 5 1 0, 5 1 0 号、米国特許第 5, 5 8 9, 4 8 5 号、米国特許第 5, 6 0 2, 0 9 8 号、欧州特許公開 0 6 1 8 2 2 1、欧州特許公開 0 6 7 5 1 1 2、欧州特許公開 0 6 0 4 1 8 1、欧州特許公開 0 6 9 6 5 9 3、WO 94 / 1 9 3 5 7、WO 95 / 0 8 5 4 2、WO 95 / 1 1 9 1 7、WO 95 / 1 2 6 1 2、WO 95 / 1 2 5 7 2、WO 95 / 1 0 5 1 4、米国特許第 5, 6 6 1, 1 5 2 号、WO 95 / 1 0 5 1 5、WO 95 / 1 0 5 1 6、WO 95 / 2 4 6 1 2、WO 95 / 3 4 5 3 5、WO 95 / 2 5 0 8 6、WO 96 / 0 5 5 2 9、WO 96 / 0 6 1 3 8、WO 96 / 0 6 1 9 3、WO 96 / 1 6 4 4 3、WO 96 / 2 1 7 0 1、WO 96 / 2 1 4 5 6、WO 96 / 2 2 2 7 8、WO 96 / 2 4 6 1 1、WO 96 / 2 4 6 1 2、WO 96 / 0 5 1 6 8、WO 96 / 0 5 1 6 9、WO 96 / 0 0 7 3 6、米国特許第 5, 5 7 1, 7 9 2 号、WO 96 / 1 7 8 6 1、WO 96 / 3 3 1 5 9、WO 96 / 3 4 8 5 0、WO 96 / 3 4 8 5 1、WO 96 / 3 0 0 1 7、WO 96 / 3 0 0 1 8、WO 96 / 3 0 3 6 2、WO 96 / 3 0 3 6 3、WO 96 / 3 1 1 1 1、WO 96 / 3 1 4 7 7、WO 96 / 3 1 4 7 8、WO 96 / 3 1 5 0 1、WO 97 / 0 0 2 5 2、WO 97 / 0 3 0 4 7、WO 97 / 0 3 0 5 0、WO 97 / 0 4 7 8 5、WO 97 / 0 2 9 2 0、WO 97 / 1 7 0 7 0、WO 97 / 2 3 4 7 8、WO 97 / 2 6 2 4 6、WO 97 / 3 0 0 5 3、WO 97 / 4 4 3 5 0、WO 98 / 0 2 4 3 6 および米国特許第 5, 5 3 2, 3 5 9 号。血管形成に対するプレニルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤の役割の一例については、European J. of Cancer、Vol. 35、No. 9、1394 頁 - 1401 頁 (1999) を参照のこと。

【0110】

「血管形成阻害剤」は、機構にかかわらず、新しい血管の形成を阻害する化合物を示す。血管形成阻害剤の例には、チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、チロシンキナーゼ受容体の Flt - 1 (VEGFR1) および Flk - 1 / KDR (VEGFR2) の阻害剤など）、上皮由来増殖因子の阻害剤、線維芽細胞由来増殖因子の阻害剤または血小板由来増殖因子の阻害剤、MMP (マトリックスメタロプロテアーゼ) 阻害剤、インテグリン遮断剤、インターフェロン - 、インターロイキン - 12、ペントサンポリサルファート、シクロオキシゲナーゼ阻害剤 (アスピリンおよびイブプロフェンのような非ステロイド系抗炎症剤 (NSAID)、ならびに、セレコキシブおよびロフェコキシブのような選択的シクロオキシゲナーゼ - 2 阻害剤を含む) (PNAS、Vol. 89、p. 7384 (1992) ; JNCI、Vol. 69、p. 475 (1982) ; Arch. Ophthalmol.、Vol. 108、p. 573 (1990) ; Anat. Rec.、Vol. 238、p. 68 (1994) ; FEBS Letters、Vol. 372、p. 83 (1995) ; Clin. Orthop.、Vol. 313、p. 76 (1995) ; J. Mol. Endocrinol.、Vol. 16、p. 107 (1996) ; Jpn. J. Pharmacol.、Vol. 75、p. 105 (1997) ; Cancer Res.、Vol. 57、p. 1625 (1997) ; Cell、Vol. 93、p. 705 (1998) ; Intl. J. Mol. Med.、Vol. 2、p. 715 (1998) ; J. Biol. Chem.、Vol. 274、p. 9116 (1999))、ステロイド系抗炎症剤 (例えば、コルチコステロイド系薬剤、電解質コルチコイド系薬剤、デキサメタゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレド、ベタメタゾンなど)、カルボキシアミドトリアゾール、コンプレタスタチン A - 4、スクアラミン、6 - O - クロロアセチル - カルボニル - フマギロール、サリドマイド、アンギオスタチン、トロポニン - 1、アンギオスタチン II アンタゴニスト (Fernandez ら、J. Lab. Clin. Med.、105 : 141 - 145 (1985) を参照のこと)、および、VEGF に対する抗体 (Nature Biotechnology、Vol. 17、963 頁 - 968

10

20

30

40

50

頁(1999年10月);Kimら、Nature、362、841-844(1993);WO00/44777;およびWO00/61186を参照のこと)が含まれるが、これらに限定されない。

【0111】

血管形成を調節または阻害し、および、本発明の化合物との組合せで使用され得る他の治療剤には、凝固系および線溶系を調節または阻害する薬剤が含まれる(Clin. Chem. Lab. Med., 38:679-692(2000)における総説を参照のこと)。凝固経路および線溶経路を調節または阻害するこのような薬剤の例には、ヘパリン(Thromb. Haemost., 80:10-23(1998)を参照のこと)、低分子量ヘパリンおよびカルボキシペプチダーゼ阻害剤(これはまた、活性トロンビン活性化可能な線維素溶解阻害剤[TAFIa]の阻害剤として知られている。)(Thrombosis Res., 101:329-354(2001)を参照のこと)が含まれるが、これらに限定されない。TAFIa阻害剤がPCT公開WO03/013,526および米国特許出願第60/349,925号(2002年1月18日出願)に記載されている。

10

【0112】

「細胞周期チェックポイントを妨害する薬剤」は、細胞周期チェックポイントのシグナルを伝えるプロテインキナーゼを阻害し、これにより、ガン細胞をDNA損傷剤に対して感受性にする化合物を示す。このような薬剤には、ATR、ATM、Chk1キナーゼおよびChk2キナーゼの阻害剤、ならびに、cdkキナーゼ阻害剤およびcdcキナーゼ阻害剤が含まれ、このような薬剤は、具体的には、7-ヒドロキシスタウロスポリン、フラボピリドール、CYC202(Cyclacel)およびBMS-387032によって例示される。

20

【0113】

「細胞増殖および細胞生存のシグナル伝達経路の阻害剤」は、細胞表面受容体およびこれらの表面受容体の下流側のシグナル伝達カスケードを阻害する薬学的薬剤を示す。このような薬剤には、EGFRの阻害剤(例えば、ゲフィチニブおよびエルロチニブ)、ERB-2の阻害剤(例えば、トラスツズマブ)、IGFRの阻害剤、サイトカイン受容体の阻害剤、METの阻害剤、PI3Kの阻害剤(例えば、LY294002)、セリン/トレオニンキナーゼの阻害剤(これには、Aktの阻害剤(例えば、WO02/083064、WO02/083139、WO02/083140およびWO02/083138に記載される阻害剤など)が含まれるが、これらに限定されない)、Rafキナーゼの阻害剤(例えば、BAY-43-9006)、MEKの阻害剤(例えば、CI-1040およびPD-098059)、および、mTORの阻害剤(例えば、Wyeth CCI-779)が含まれる。このような薬剤には、小分子阻害剤化合物および抗体アンタゴニストが含まれる。

30

【0114】

「アポトーシス誘導剤」には、(TRAIL受容体を含む)TNF受容体ファミリーメンバーの活性化因子が含まれる。

【0115】

40

血管形成阻害剤の他の例には、エンドスタチン、ウクライン、ランピルナーゼ、IM862、5-メトキシ-4-[2-メチル-3-(3-メチル-2-ブテニル)オキシラニル]-1-オキサスピロ[2,5]オクタ-6-イル(クロロアセチル)カルバマート、アセチルジナナリン、5-アミノ-1-[[3,5-ジクロロ-4-(4-クロロベンゾイル)フェニル]メチル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、CM101、スクアラミン、コンプレタスタチン、RPI4610、NX31838、硫酸化マンノペンタオースホスファート、7,7-(カルボニル-ビス[イミノ-N-メチル-4,2-ピロロカルボニルイミノ[N-メチル-4,2-ピロール]-カルボニルイミノ]-ビス-(1,3-ナフタレンジスルホナート)および3-[(2,4-ジメチルピロール-5-イル)メチレン]-2-インドリノン(SU5416)が含まれるが、これ

50

らに限定されない。

【0116】

上記で使用されるように、「インテグリン遮断剤」は、 $\alpha_v\beta_3$ インテグリンに対する生理学的リガンドの結合を選択的に中和するか、または阻害するか、または打ち消す化合物、 $\alpha_v\beta_5$ インテグリンに対する生理学的リガンドの結合を選択的に中和するか、または阻害するか、または打ち消す化合物、 $\alpha_v\beta_3$ インテグリンおよび $\alpha_v\beta_5$ インテグリンの両方に対する生理学的リガンドの結合を中和するか、または阻害するか、または打ち消す化合物、ならびに、毛細管内皮細胞上に発現される特定のリガンドの活性を中和するか、または阻害するか、または打ち消す化合物を示す。この用語はまた、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリン、 $\alpha_v\beta_8$ インテグリン、 $\alpha_1\beta_1$ インテグリン、 $\alpha_2\beta_1$ インテグリン、 $\alpha_5\beta_1$ インテグリン、 $\alpha_6\beta_1$ インテグリンおよび $\alpha_6\beta_4$ インテグリンのアンタゴニストを示す。この用語はまた、 $\alpha_v\beta_3$ インテグリン、 $\alpha_v\beta_5$ インテグリン、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリン、 $\alpha_v\beta_8$ インテグリン、 $\alpha_1\beta_1$ インテグリン、 $\alpha_2\beta_1$ インテグリン、 $\alpha_5\beta_1$ インテグリン、 $\alpha_6\beta_1$ インテグリンおよび $\alpha_6\beta_4$ インテグリンの任意の組合せのアンタゴニストを示す。

【0117】

チロシンキナーゼ阻害剤のいくつかの具体的な例には、N - (トリフルオロメチルフェニル) - 5 - メチルイソオキサゾール - 4 - カルボキサミド、3 - [(2, 4 - ジメチルピロール - 5 - イル)メチリデニル]インドリン - 2 - オン、17 - (アリルアミノ) - 17 - デメトキシゲルダマイシン、4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルアミノ) - 7 - メトキシ - 6 - [3 - (4 - モルホリニル)プロポキシル]キナゾリン、N - (3 - エチニルフェニル) - 6, 7 - ビス(2 - メトキシエトキシ) - 4 - キナゾリンアミン、BIBX 1382、2, 3, 9, 10, 11, 12 - ヘキサヒドロ - 10 - (ヒドロキシメチル) - 10 - ヒドロキシ - 9 - メチル - 9, 12 - エポキシ - 1H - ジインドロ[1, 2, 3 - fg: 3', 2', 1' - kl]ピロロ[3, 4 - i][1, 6]ベンゾジアゾシン - 1 - オン、SH268、ゲニステイン、STI571、CEP2563、4 - (3 - クロロフェニルアミノ) - 5, 6 - ジメチル - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジンメタンスルホナート、4 - (3 - プロモ - 4 - ヒドロキシフェニル)アミノ - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン、4 - (4' - ヒドロキシフェニル)アミノ - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン、SU6668、STI571A、N - 4 - クロロフェニル - 4 - (4 - ピリジルメチル) - 1 - フタラジンアミンおよびEMD121974が含まれる。

【0118】

抗ガン化合物以外の化合物との組合せもまた本発明の方法において包含される。例えば、請求項に記載される化合物と、PPAR - (すなわち、PPAR - ガンマ)アゴニストおよびPPAR - (すなわち、PPAR - デルタ)アゴニストとの組合せは、ある種の悪性腫瘍の処置において有用である。PPAR - およびPPAR - は核ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 および核ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 である。内皮細胞上でのPPAR - の発現、および、血管形成におけるこの関与が文献に報告されている(J. Cardiovasc. Pharmacol.、1998、31:909 - 913; J. Biol. Chem.、1999、274:9116 - 9121; Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.、2000、41:2309 - 2317を参照のこと)。より近年には、PPAR - アゴニストは、VEGFに対する血管形成応答をインビトロで阻害することが示されている。トログリタゾンおよびマレイン酸ロシグリタゾンの両方がマウスにおいて網膜の血管新生の発達を阻害する(Arch. Ophthalmol.、2001; 119:709 - 717)。PPAR - アゴニストおよびPPAR - / アゴニストの例には、チアゾリジンジオン系化合物(例えば、DRF2725、CS - 011、トログリタゾン、ロシグリタゾンおよびピオグリタゾンなど)、フェノフィブラート、ゲムフィブロジル、クロフィブラート、GW2570、SB219994、AR - H039242、JTT - 501、MCC - 555、GW2331、GW409544、NN2344、KRP297、NP0110、DRF4158、NN

10

20

30

40

50

622、GI262570、PNU182716、DRF552926、2-[(5,7-ジプロピル-3-トリフルオロメチル-1,2-ベンゾイソオキサゾール-6-イル)オキシ]-2-メチルプロピオン酸(これはUS59/782,856に開示される)、および、2(R)-7-(3-(2-クロロ-4-(4-フルオロフェノキシ)フェノキシ)プロポキシ)-2-エチルクロマン-2-カルボン酸(これはUS60/235,708および同60/244,697に開示される)が含まれるが、これらに限定されない。

【0119】

本発明の別の実施形態は、ガンの処置のための遺伝子治療との組合せでの、現時点で開示された化合物の使用である。ガンを処置するための遺伝子的戦略の概説については、Hallら(Am J Hum Genet、61:785-789、1997)およびKufelら(Cancer Medicine、第5版、876頁-889頁、BC Decker、Hamilton、2000)を参照のこと。遺伝子治療を、任意の腫瘍抑制遺伝子を送達するために使用することができる。このような遺伝子の例には、p53(これは、組換えウイルス媒介による遺伝子移入によって送達することができる。)(例えば、米国特許第6,069,134号を参照のこと)、uPA/uPARアンタゴニスト(「uPA/uPARアンタゴニストのアデノウイルス媒介による送達はマウスにおける血管形成依存的な腫瘍成長および転移を抑制する」、Gene Therapy、1998(8月);5(8):1105-13)およびインターフェロン-(J Immunol、2000;164:217-222)が含まれるが、これらに限定されない。

【0120】

本発明の化合物はまた、生来的な多剤抵抗性(MDR)(具体的には、輸送体タンパク質の高レベルの発現に関連するMDR)の阻害剤との組合せで投与することができる。このようなMDR阻害剤には、p-糖タンパク質(P-gp)の阻害剤、例えば、LY335979、XR9576、OC144-093、R101922、VX853およびPSC833(バルスポダル)などが含まれる。

【0121】

本発明の化合物は、本発明の化合物の単独での使用または放射線治療と一緒にでの使用から生じ得る急性の嘔吐、遅れた嘔吐、後期嘔吐および予測的な嘔吐を含めて、悪心または嘔吐を処置するために制吐剤との併用で用いることができる。嘔吐の防止または処置のために、本発明の化合物は、他の制吐剤との併用で、特に、ニューロキニン-1受容体アンタゴニスト、5HT3受容体アンタゴニスト(例えば、オンダンセトロン、グラニセトロン、トロピセトロンおよびザチセトロンなど)、GABAB受容体アゴニスト(例えば、バクロフェンなど)、コルチコステロイド(例えば、Decadron(デキサメタゾン)、Kenalog、Aristocort、Nasalide、Preferid、Benecortenまたはその他(例えば、米国特許第2,789,118号、同第2,990,401号、同第3,048,581号、同第3,126,375号、同第3,929,768号、同第3,996,359号、同第3,928,326号および同第3,749,712号に開示される薬剤など)など)、抗ドーパミン作動性剤(例えば、フェノチアジン系薬剤(例えば、プロクロルペラジン、フルフェナジン、チオリダジンおよびメソリダジン)、メトクロプラミドまたはドロナビノールなど)との併用で使用する。1つの実施形態において、ニューロキニン-1受容体アンタゴニスト、5HT3受容体アンタゴニストおよびコルチコステロイドから選択される制吐剤が、本発明の化合物を投与したときに生じ得る嘔吐の処置または防止のための補助剤として投与される。

【0122】

本発明の化合物との併用において有用なニューロキニン-1受容体アンタゴニストが、例えば、米国特許第5,162,339号、同第5,232,929号、同第5,242,930号、同第5,373,003号、同第5,387,595号、同第5,459,270号、同第5,494,926号、同第5,496,833号、同第5,637,699号、同第5,719,147号;欧州特許公開番号EP0360390、同0394

989、同0428434、同0429366、同0430771、同0436334、
同0443132、同0482539、同0498069、同0499313、同051
2901、同0512902、同0514273、同0514274、同0514275
、同0514276、同0515681、同0517589、同0520555、同05
22808、同0528495、同0532456、同0533280、同053681
7、同0545478、同0558156、同0577394、同0585913、同0
590152、同0599538、同0610793、同0634402、同06866
29、同0693489、同0694535、同0699655、同0699674、同
0707006、同0708101、同0709375、同0709376、同0714
891、同0723959、同0733632および同0776893；PCT国際特許
公開番号WO90/05525、同90/05729、同91/09844、同91/1
8899、同92/01688、同92/06079、同92/12151、同92/1
5585、同92/17449、同92/20661、同92/20676、同92/2
1677、同92/22569、同93/00330、同93/00331、同93/0
1159、同93/01165、同93/01169、同93/01170、同93/0
6099、同93/09116、同93/10073、同93/14084、同93/1
4113、同93/18023、同93/19064、同93/21155、同93/2
1181、同93/23380、同93/24465、同94/00440、同94/0
1402、同94/02461、同94/02595、同94/03429、同94/0
3445、同94/04494、同94/04496、同94/05625、同94/0
7843、同94/08997、同94/10165、同94/10167、同94/1
0168、同94/10170、同94/11368、同94/13639、同94/1
3663、同94/14767、同94/15903、同94/19320、同94/1
9323、同94/20500、同94/26735、同94/26740、同94/2
9309、同95/02595、同95/04040、同95/04042、同95/0
6645、同95/07886、同95/07908、同95/08549、同95/1
1880、同95/14017、同95/15311、同95/16679、同95/1
7382、同95/18124、同95/18129、同95/19344、同95/2
0575、同95/21819、同95/22525、同95/23798、同95/2
6338、同95/28418、同95/30674、同95/30687、同95/3
3744、同96/05181、同96/05193、同96/05203、同96/0
6094、同96/07649、同96/10562、同96/16939、同96/1
8643、同96/20197、同96/21661、同96/29304、同96/2
9317、同96/29326、同96/29328、同96/31214、同96/3
2385、同96/37489、同97/01553、同97/01554、同97/0
3066、同97/08144、同97/14671、同97/17362、同97/1
8206、同97/19084、同97/19942および同97/21702；および
英国特許公開番号2266529、同2268931、同2269170、同22695
90、同2271774、同2292144、同2293168、同2293169およ
び同2302689において詳しく記載される。このような化合物の調製が上記の特許お
よび公開公報（これらは参照により本明細書中に組み込まれる。）に詳しく記載される。

【0123】

1つの実施形態において、本発明の化合物との併用で使用されるニューロキニン-1受容体アンタゴニストが2-(R)-(1-(R)-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)-3-(S)-(4-フルオロフェニル)-4-(3-(5-オキソ-1H,4H-1,2,4-トリアゾロ)メチル)モルホリンまたはこの医薬的に許容される塩から選択される（これは米国特許第5,719,147号に記載されている。）。

【0124】

本発明の化合物はまた、貧血の処置において有用な薬剤とともに投与することができる

10

20

30

40

50

。このような貧血処置剤は、例えば、連続的な赤血球生成受容体活性化因子（例えば、エポエチン - など）である。

【0125】

本発明の化合物はまた、好中球減少症の処置において有用な薬剤とともに投与することができる。このような好中球減少処置剤は、例えば、好中球の産生および機能を調節する造血性増殖因子（例えば、ヒト顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）など）である。G-CSF剤の例には、フィルグラスチムが含まれる。

【0126】

本発明の化合物はまた、免疫学的強化薬物（例えば、レバミソール、イソプリノシンおよびZadaxinなど）とともに投与することができる。

10

【0127】

本発明の化合物はまた、ビスホスホナート系薬剤（これは、ビスホスホナート系薬剤、ジホスホナート系薬剤、ビスホスホン酸系薬剤およびジホスホン酸系薬剤を含むことが理解される）との組合せでガン（骨ガンを含む）を処置または防止するために有用である場合がある。ビスホスホナート系薬剤の例には、エチドロナート（Didronel）、パミドロナート（Aredia）、アレンドロナート（Fosamax）、リセドロナート（Actonel）、ゾレドロナート（Zometa）、イバンドロナート（Boniva）、インカドロナートまたはシマドロナート、クロドロナート、EB-1053、ミノドロナート、ネリドロナート、ピリドロナートおよびチルドロナートが、これらのありとあらゆる医薬的に許容される塩、誘導体、水和物および混合物を含めて含まれるが、これらに限定されない。

20

【0128】

本発明の化合物はまた、アロマターゼ阻害剤との組合せで乳ガンを処置または防止するために有用である場合がある。アロマターゼ阻害剤の例には、アナストロゾール、レトロゾールおよびエキセメスタンが含まれるが、これらに限定されない。

【0129】

本発明の化合物はまた、siRNA治療剤との組合せでガンを処置または防止するために有用である場合がある。

【0130】

従って、本発明の範囲には、エストロゲン受容体調節剤、アンドロゲン受容体調節剤、レチノイド受容体調節剤、細胞毒性剤/細胞増殖抑制剤、抗増殖剤、プレニルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤、血管形成阻害剤、PPAR-αアゴニスト、PPAR-αアゴニスト、生来的な多剤抵抗性の阻害剤、制吐剤、貧血の処置において有用な薬剤、好中球減少症の処置において有用な薬剤、免疫学的強化薬、細胞増殖および細胞生存のシグナル伝達の阻害剤、細胞周期チェックポイントを妨害する薬剤、ビスホスホナート系薬剤、アロマターゼ阻害剤、siRNA治療剤、ならびに、アポトーシス誘導剤から選択される第2の化合物との組合せでの、請求項に記載される化合物の使用が包含される。

30

【0131】

本発明の化合物に関連して用語「投与」およびこの変化形（例えば、化合物を「投与する」）は、化合物または化合物のプロドラッグを、処置を必要としている動物の系に導入することを意味する。本発明の化合物またはこのプロドラッグが1つ以上の他の活性な薬剤（例えば、細胞毒性剤など）との組合せで提供されるとき、「投与」およびこの変化形はそれぞれが、化合物または化合物のプロドラッグおよび他の薬剤の同時導入および逐次導入を含むことが理解される。

40

【0132】

本明細書中で使用される用語「組成物」は、指定された成分を指定された量で含む製造物、ならびに、指定された成分を指定された量で組み合わせることから直接的または間接的に生じる任意の製造物を包含することが意図される。

【0133】

50

本明細書中で使用される用語「治療効果的な量」は、研究者、獣医、医師または他の臨床医によって捜し求められている生物学的応答または薬物応答を組織、系、動物またはヒトにおいて誘発する活性な化合物または薬学的薬剤のこのような量を意味する。

【0134】

用語「ガンを処置する」または用語「ガンの処置」は、ガン性状態に苦しむ哺乳動物への投与を示し、また、ガン性細胞を殺すことによってガン性状態を緩和する作用を示し、しかし、また、ガンの成長および/または転移の障害を生じさせる作用も示す。

【0135】

1つの実施形態において、第2の化合物として使用される血管形成阻害剤は、チロシンキナーゼ阻害剤、上皮由来増殖因子の阻害剤、線維芽細胞由来増殖因子の阻害剤、血小板由来増殖因子の阻害剤、MMP（マトリックスメタロプロテアーゼ）阻害剤、インテグリン遮断剤、インターフェロン- α 、インターロイキン-12、ペントサンポリサルファート、シクロオキシゲナーゼ阻害剤、カルボキシアミドトリアゾール、コンプレタスタチンA-4、スクアラミン、6-O-クロロアセチルカルボニル-フマギロール、サリドマイド、アンギオスタチン、トロボニン-1、または、VEGFに対する抗体から選択される。1つの実施形態において、エストロゲン受容体調節剤はタモキシフェンまたはラロキシフェンである。

【0136】

従って、特許請求の範囲にはまた、式Iの化合物の治療効果的な量を、放射線治療との組合せで、および/または、エストロゲン受容体調節剤、アンドロゲン受容体調節剤、レチノイド受容体調節剤、細胞毒性剤/細胞増殖抑制剤、抗増殖剤、プレニルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤、血管形成阻害剤、PPAR- α アゴニスト、PPAR- γ アゴニスト、生来的な多剤抵抗性の阻害剤、制吐剤、貧血の処置において有用な薬剤、好中球減少症の処置において有用な薬剤、免疫学的強化薬、細胞増殖および細胞生存のシグナル伝達の阻害剤、細胞周期チェックポイントを妨害する薬剤、ビスホスホネート系薬剤、アロマターゼ阻害剤、siRNA治療剤、および、アポトーシス誘導剤から選択される化合物との組合せで投与することを含む、ガンを処置する方法が含まれる。

【0137】

本発明のさらに別の実施形態は、式Iの化合物の治療効果的な量をパクリタキセルまたはトラスツズマブとの組合せで投与することを含む、ガンを処置する方法である。

【0138】

本発明はさらに、式Iの化合物の治療効果的な量をCOX-2阻害剤との組合せで投与することを含む、ガンを処置または防止する方法を包含する。

【0139】

本発明はまた、式Iの化合物の治療効果的な量と、エストロゲン受容体調節剤、アンドロゲン受容体調節剤、レチノイド受容体調節剤、細胞毒性剤/細胞増殖抑制剤、抗増殖剤、プレニルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤、血管形成阻害剤、PPAR- α アゴニスト、PPAR- γ アゴニスト、細胞増殖および細胞生存のシグナル伝達の阻害剤、細胞周期チェックポイントを妨害する薬剤、ビスホスホネート系薬剤、アロマターゼ阻害剤、siRNA治療剤、および、アポトーシス誘導剤から選択される化合物とを含む、ガンを処置または防止するために有用な医薬組成物を包含する。

【0140】

本発明のこれらの態様および他の態様が、本明細書中に含まれる教示から明らかである。

【0141】

アッセイ

実施例に記載される本発明の化合物は、下記に記載されるアッセイによって試験され、キナーゼ阻害活性を有することが見出された。他のアッセイが文献では知られており、当

10

20

30

40

50

業者によって容易に行われ得る（例えば、PCT公開WO 01/30768（2001年5月3日）の18頁 - 22頁を参照のこと）。

【0142】

I. キネシンATPaseインビトロアッセイ

ヒトのポリヒスチジン標識KSPモータードメイン（KSP（367H））のクローニングおよび発現

ヒトKSPモータードメイン構築物を発現させるためのプラスミドを、pBluescriptでの全長ヒトKSP構築物（Blangyら、Cell、vol. 83、1159頁 - 1169頁、1995）をテンプレートとして使用してPCRによってクローン化した。N端プライマー：

【0143】

【化18】

GCAACGATTAATATGGCGTCGCAGCCAAATTCGTCTGCGAAG（配列番号1）及びC端

プライマー5'-GCAACGCTCGAGTCAGTGAT

GATGGTGGTGATGCTGATTCACTTCAGGCTTATTCAATAT（配列番号2）

を使用して、モータードメインおよび首リンカー領域を増幅した。PCR生成物をAseIおよびXhoIで消化し、pRESTa（Invitrogen）のNdeI/XhoI消化生成物に連結し、大腸菌BL21（DE3）に形質転換した。

【0144】

細胞を37℃で0.5のOD₆₀₀に成長させた。培養物を室温に冷却した後、KSPの発現を100 μMのIPTGにより誘導し、インキュベーションを一晩続けた。細胞を遠心分離によってペレット化し、氷冷PBSで1回洗浄した。ペレットを急速冷凍し、-80℃で保存した。

【0145】

タンパク質精製

細胞ペレットを氷上で解凍し、溶解緩衝液（50 mM K-HEPES（pH 8.0）、250 mM KCl、0.1% Tween、10 mM イミダゾール、0.5 mM Mg-ATP、1 mM PMSF、2 mM ベンズイミジン、1×完全プロテアーゼ阻害剤カクテル（Roche））に再懸濁した。細胞懸濁物を1 mg/mlのリゾチームおよび5 mMのβ-メルカプトエタノールと氷上で10分間インキュベーションし、その後、超音波処理した（30秒間を3回）。すべてのその後の手順を4℃で行った。溶解物を40,000×gで40分間遠心分離した。上清を緩衝液A（50 mM K-HEPES（pH 6.8）、1 mM MgCl₂、1 mM EGTA、10 μM Mg-ATP、1 mM DTT）において希釈し、SP Sepharoseカラム（Pharmacia、5 mlのカートリッジ）に負荷し、緩衝液Aにおける0から750 mMのKClのグラジエントにより溶出した。KSPを含有する分画物をプールし、Ni-NTA樹脂（Qiagen）と1時間インキュベーションした。樹脂を緩衝液B（PMSFおよびプロテアーゼ阻害剤カクテルを除く溶解緩衝液）で3回洗浄し、その後、緩衝液Bによる15分のインキュベーションおよび洗浄を3回行った。最後に、樹脂を緩衝液C（pH 6.0を除いて緩衝液Bと同じ）とインキュベーションし、15分間、3回洗浄し、カラムに注入した。KSPを溶出緩衝液（150 mMのKClおよび250 mMのイミダゾールを除いて緩衝液Bと同一）により溶出した。KSP含有分画物をプールし、スクロースにおいて10%にし、-80℃で保存した。

【0146】

微小管を、ウシの脳から単離されたチューブリンから調製する。1 mg/mlでの精製チューブリン（97%超のMAPが除去された）を、BRB80緩衝液（80 mM K-PIPES、1 mM EGTA、1 mM MgCl₂、pH 6.8）において、10 μMのパクリタキセル、1 mMのDTT、1 mMのGTPの存在下、37℃で重合する。得られる微小管を超遠心分離および上清の除去によって非重合のチューブリンから分離する。

10

20

30

40

50

微小管を含有するペレットを、BRB80における10 μ Mのパクリタキセル、1 mMのDTT、50 μ g/mlのアンプシリンおよび5 μ g/mlのクロラムフェニコールにおいて穏やかに再懸濁する。

【0147】

キネシンのモータードメインを、80 mM K-HEPES (pH 7.0)、1 mM EGTA、1 mM DTT、1 mM $MgCl_2$ および50 mM KClを含有する緩衝液において23℃で、微小管、1 mM ATP (1:1の $MgCl_2$:Na-ATP) および化合物とインキュベーションする。反応を、80 mM HEPESおよび50 mM EDTAの最終的な緩衝液組成物により2倍から10倍希釈することによって停止させる。ATPの加水分解反応からの遊離リン酸を、クエンチA:クエンチBの2:1の比率を含有する150 μ lのクエンチC緩衝液を加えることによりキナルジンレッド/モリブデン酸アンモニウムアッセイによって測定する。クエンチAは0.1 mg/mlのキナルジンレッドおよび0.14%のポリビニルアルコールを含有し、クエンチBは12.3 mMのモリブデン酸アンモニウム四水和物を1.15 M硫酸に含有する。反応液を23℃で10分間インキュベーションし、リンモリブデン酸複合体の吸収を540 nmで測定する。

10

【0148】

実施例に記載されている化合物1-13から化合物1-13Dを上記アッセイで調べ、これらは、50 μ M以下の IC_{50} を有することが見出された。

【0149】

II. 細胞増殖アッセイ

20

細胞を、24時間、48時間および72時間にわたる対数増殖を可能にする密度で96ウェル組織培養ディッシュに置床し、一晚接着させる。翌日、化合物を、10点の、2分の1でのlog力価測定ですべてのプレートに加える。それぞれの力価測定系列を三連で行い、0.1%の一定のDMSO濃度を、アッセイ全体を通して維持する。0.1%のDMSOだけのコントロールもまた含められる。それぞれの化合物希釈系列を血清非含有培地で作製する。アッセイにおける血清の最終濃度は200 μ l体積の培地において5%である。20マイクロリットルのAlamarブルー染色試薬を、薬物添加後の24時間、48時間または72時間で、力価測定プレートにおけるそれぞれのサンプルウェルおよびコントロールウェルに加え、37℃でのインキュベーションに戻す。Alamarブルーの蛍光を、530ナノメートルから560ナノメートルの波長の励起、590ナノメートルの放射を使用して、CytoFluor IIプレートリーダーで6時間後から12時間後に分析する。

30

【0150】

細胞毒性 EC_{50} を、化合物の濃度をx軸にプロットし、それぞれの力価測定点についての細胞成長の平均パーセント阻害をy軸にプロットすることによって得る。ピヒクル単独で処理されているコントロールウェルにおける細胞の成長をアッセイのための100%成長として定義し、化合物により処理された細胞の成長をこの値と比較する。自社開発した社内ソフトウェアを使用して、ロジスティック4パラメーター曲線近似を使用してパーセント細胞毒性値および変曲点を計算する。パーセント細胞毒性は、

$$\% \text{細胞毒性} = \frac{(\text{蛍光コントロール}) - (\text{蛍光サンプル})}{(\text{蛍光コントロール})} \times 100$$

40

として定義される。

【0151】

変曲点が細胞毒性 EC_{50} として報告される。

【0152】

III. FACSによる有糸分裂停止およびアポトーシスの評価

FACS分析を使用して、化合物が細胞を有糸分裂において停止させる能力、および、化合物がアポトーシスを誘導する能力を、処理された細胞集団におけるDNA含有量を測定することによって評価する。細胞を6 cm^2 の組織培養ディッシュあたり 1.4×10^6 細胞の密度で接種し、一晚接着させる。その後、細胞をピヒクル(0.1%のDMSO

50

）または力価測定系列の化合物により8時間から16時間にわたって処理する。処理後、細胞を、示された時間でトリプシン処理によって集め、遠心分離によってペレット化する。細胞ペレットをPBSで洗浄し、70%エタノールにおいて固定処理し、4℃で一晩以上貯蔵する。

【0153】

FACS分析のために、少なくとも500,000個の固定処理された細胞をペレット化し、70%エタノールを吸引によって除く。その後、細胞をRNase A (50 Kunitz ユニット/ml) およびヨウ化プロピジウム (50 µg/ml) と4℃で30分間インキュベーションし、Becton Dickinson FACSCaliberを使用して分析する。データ(10,000個の細胞から得られる)を、Modfit細胞周期分析モデル化ソフトウェア(Verity Inc.)を使用して分析する。

10

【0154】

有糸分裂停止についてのEC₅₀を、化合物濃度をx軸にプロットし、それぞれの力価測定点についての細胞周期のG2/M期における細胞の割合(これはヨウ化プロピジウムの蛍光によって測定される)をy軸にプロットすることによって得る。データ分析を、ロジスティック4パラメーター曲線近似を使用して変曲点を計算するためにSigmaPlotプログラムを使用して行う。変曲点が有糸分裂停止についてのEC₅₀として報告される。類似する方法を使用して、アポトーシスについての化合物のEC₅₀を求める。この場合、それぞれの力価測定点におけるアポトーシス細胞の割合(これはヨウ化プロピジウムの蛍光によって測定される)がy軸にプロットされ、類似する分析が上記のように行われる。

20

【0155】

IV. 単極性の紡錘体を検出するための免疫蛍光顕微鏡観察

DNA、チューブリンおよびペリセントリンの免疫蛍光染色のための方法は本質的にはKapoorら(2000)、J. Cell Biol., 150:975-988に記載される通りである。細胞培養研究のために、細胞を組織培養用の処理されたガラス製チャンバースライドに置床し、一晩接着させる。その後、細胞を目的の化合物と4時間から16時間にわたってインキュベーションする。インキュベーションが完了した後、培地および薬物を吸引し、チャンバーおよびガasketをガラス製スライドから除く。その後、細胞を、参照されたプロトコルに従って透過処理し、固定処理し、洗浄し、非特異的な抗体結合についてブロッキング処理する。パラフィン包埋の腫瘍切片をキシレンにより脱パラフィン処理し、エタノール系列によって再水和し、その後、ブロッキング処理する。スライドを一次抗体(マウスのモノクローナル抗-チューブリン抗体、クローンDM1A (Sigma)、1:500希釈;ウサギのポリクローナル抗ペリセントリン抗体(Covance)、1:2000希釈)において4℃で一晩インキュベーションする。洗浄後、スライドを、15 µg/mlに希釈されたコンジュゲート化二次抗体(チューブリンのためのFITCコンジュゲート化ロバ抗マウスIgG;ペリセントリンのためのテキサスレッドコンジュゲート化ロバ抗ウサギIgG)と室温で1時間インキュベーションする。その後、スライドを洗浄し、Hoechst 33342により対比染色して、DNAを可視化する。免疫染色されたサンプルを、Metamorph解析/画像化ソフトウェアを使用して、100xの油浸対物レンズをNikon落射蛍光顕微鏡において用いて画像化する。

30

40

【0156】

V. P-糖タンパク質の基質能力のインビトロ評価

P-gpトランスフェクションLLC細胞(L-mdr1a、マウスmdr1aでトランスフェクションされたブタ腎臓上皮細胞株;およびL-MDR1、ヒトMDR1でトランスフェクションされたブタ腎臓上皮細胞株)およびコントロール細胞(LLC-PK1)を以前に開示されたように得る(A.H. Schinkelら、J. Clin. Invest., (1995)96:1698-1705;A.H. Schinkelら、Cancer Res., (1991)51:2628-2635;およびA.H. Schi

50

nkellら、J. Biol. Chem.、(1993)268:7474-7481)。細胞を、2 mMのL-グルタミン、ペニシリン(50 ユニット/mL)、ストレプトマイシン(50 μ g/mL)および10%(v/v)のFCS(Invitrogen)が補充されたMedium 199(Invitrogen、Grand Island、NY)において培養する(1)。コンフルエントな単層をトリプシン-EDTAによる処理によって3日から4日毎に継代培養する。

【0157】

L-MDR1細胞、L-mdr1a細胞およびLLC-PK1細胞の単層物を用いた経上皮輸送研究を下記のように行う：L-MDR1細胞、L-mdr1a細胞およびLLC-PK1細胞を、30 mLの培地を伴うフィードトレーにおいて、 2.0×10^5 細胞/0.5 mL/ウエルの密度で多孔性24 ウエル(1.0 μ m)ポリエチレンテレフタレートメンブランフィルター(BD Biocoat(商標)HTS Fibrillar Collagen Multiwell(商標)Insert System、Becton Dickinson、Franklin Lakes、NJ)または96 ウエルポリカーボネートメンブラン(0.4 μ m)フィルタープレート(MultiScreen(商標)Caco-2、Millipore Corporation、Bedford、MA)に置床する。新鮮な培地を細胞に置床後2日目に与え、細胞を置床後4日目に輸送研究のために使用する。輸送実験開始の約1時間前に、培地を吸引し、細胞培養インサートを24 ウエルMultiwell(商標)プレート(Becton Dickinson)または96 ウエルTransport Analysis Plates(Millipore)にそれぞれ移し、細胞を、細胞培養インサート側(上部；A)およびリザーバー側(基部；B)の両方に加えられた0.5 mLの輸送緩衝液(10 mMのHepes(pH 7.4)を伴う血清非含有ハックス平衡塩溶液(HBSS；Invitrogen))により洗浄する。その後、輸送実験を、それぞれの区画における培地を、試験化合物(5 μ M)を含む0.5 mLの輸送緩衝液および試験化合物を含まない0.5 mLの輸送緩衝液で置き換えることによって開始する。ベラパミル(1 μ M)の経細胞輸送を陽性コントロールとして平行して行う。CO₂インキュベーターでの3時間のインキュベーションの後、100 μ Lのアリコートを両側から採取し、LC/MS/MS定量のための96 ウエルプレートに移す。50/50のアセトニトリル/水における内部標準(PC T公開番号WO03/105855に記載される化合物35-2)を各ウエルに加え、LC/MS/MSによって直ちに定量する。簡単に記載すると、サンプルを、アセトニトリルにおける0.1%ギ酸(FA)と、水における0.1%FAとの直線グラジエントを用いてInertsil ODS-3カラム(2.1 \times 50 mm、5 μ m、Varian、Torrance、PA)でクロマトグラフィー処理し、Sciex Heated Nebulizer Sourceを介して結合するSciex API 3000質量分析計(Applied Biosystems、Toronto、カナダ)によって検出する。モニターされた前駆体/生成物イオン変化は、m/z 455.0 165.0(ベラパミルの場合)、m/z 345.0 256.9(内部標準の場合)であり、試験化合物依存的である。見かけの透過係数(Papp；[cm/s * E-06]の単位で)を下記の式により計算する。

$$Papp = \frac{\text{輸送量 (pmol / 3 時間 / ウエル)}}{\frac{\text{3 時間のインキュベーションの後での供与区画および受容区画における濃度の和 (nM)}}{\frac{\text{表面積 (0.3 cm}^2 \text{ / ウエル)}}{\text{インキュベーション時間 (10800 s)}}}$$

【0158】

結果をPapp(平均 \pm S.D.、n=3)として記載する。基部から上部(B-A)対上部から基部(A-B)の比率(B-A/A-B)を、各Papp値の平均値を用いて計算する。1.0よりも著しく大きいB-A/A-Bの比率(特に、3.0よりも大きい場合)は、試験化合物がP-糖タンパク質基質であることを示す。

【実施例】

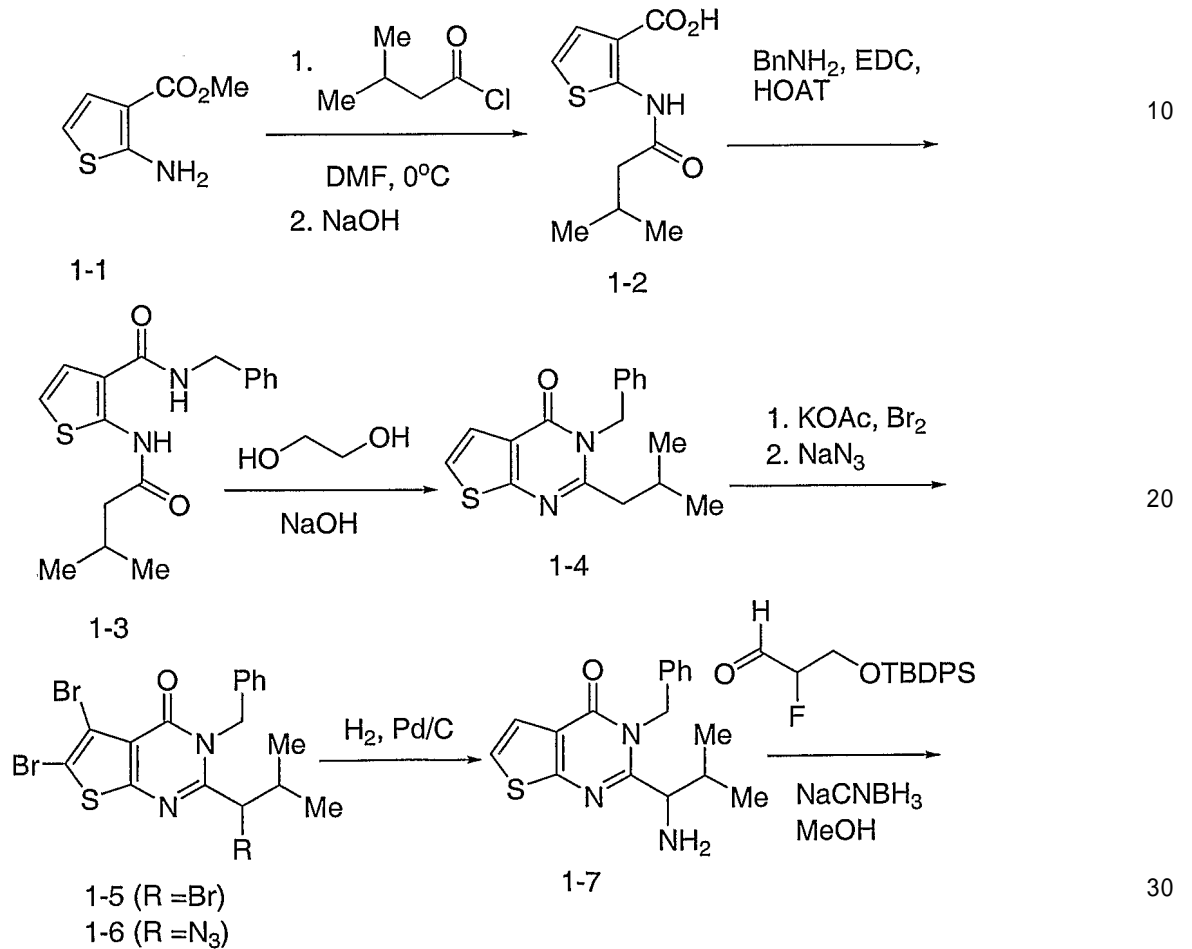
【0159】

提供される実施例は、本発明のさらなる理解を助けるために意図される。用いられた具体的な物質、化学種および条件は、本発明の例示であることが意図され、この妥当な範囲の限定であることは意図されない。

【 0 1 6 0 】

【 化 1 9 】

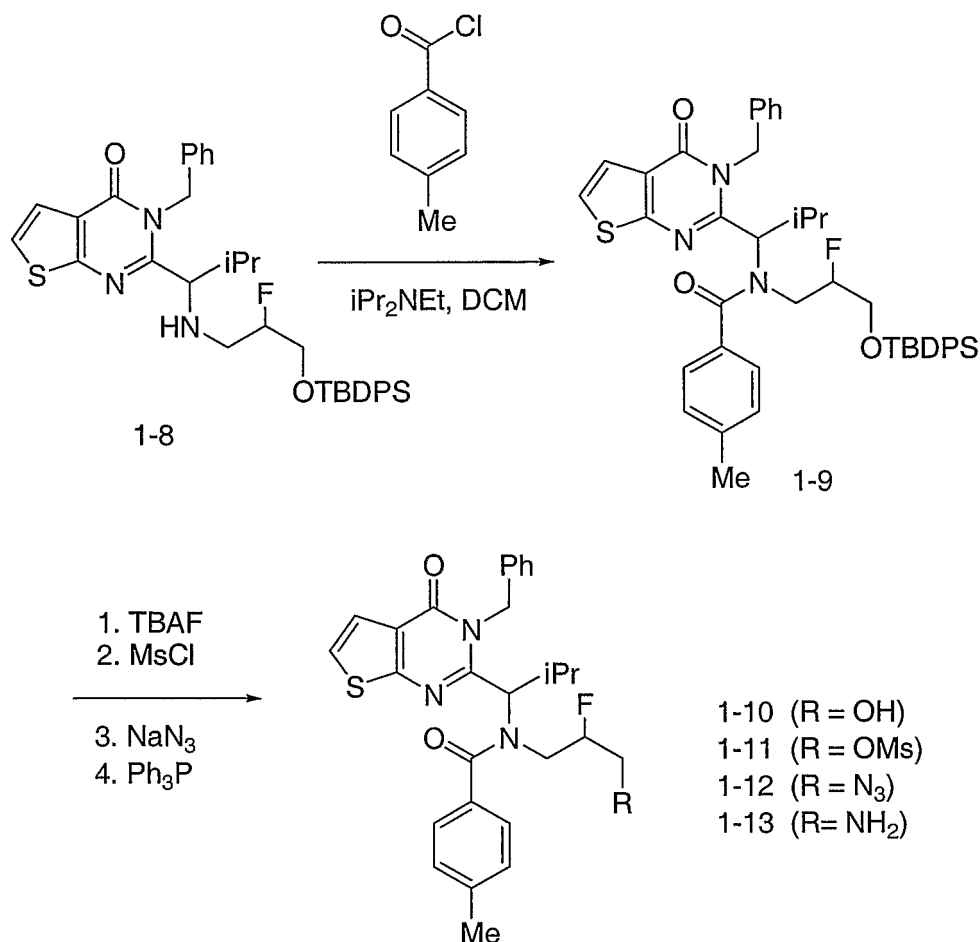
スキーム 1



【 0 1 6 1 】

【化 20】

スキーム 1 (続き)



【0162】

工程 1: 2 - [(3 - メチルブタノイル) アミノ] チオフェン - 3 - カルボン酸 (1 - 2)

2 - アミノチオフェン - 3 - カルボン酸メチル 1 - 1 (5.0 g、31.8 mmol) を DMF (30 mL) に溶解した 0 での溶液に、イソバレルクロリド (4.21 g、34.9 mmol) を加えた。反応液を 0 で 2.5 時間攪拌し、その後、エーテルにより抽出し、水で洗浄した。有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、アミドをオイルとして得た。2 - [(3 - メチルブタノイル) アミノ] チオフェン - 3 - カルボン酸メチル (7.60 g、31.49 mmol) を THF / MeOH に溶解した溶液に、1 N の KOH (2.65 g、47.24 mmol) を加え、反応液を一晩攪拌した。反応液を 6.0 の pH に 1 N の HCl で中和した。メタノールを真空下で除き、残渣を DCM に溶解し、水で洗浄した。有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過および濃縮により、表題化合物を灰色の固体として得た。

【0163】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.05 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 2.24 - 2.29 (m, 1H), 2.41 (d, J = 10 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 5 Hz, 1H), 10.97 (br s, 1H)。MS [M + H]⁺ C₁₀H₁₃NO₃S = 228.1。

【0164】

工程 2: N - ベンジル - 2 - [(3 - メチルブタノイル) アミノ] チオフェン - 3 - カルボキサミド (1 - 3)

2 - [(3 - メチルブタノイル) アミノ] チオフェン - 3 - カルボン酸 1 - 2 (3.5

0 g、15.4 mmol) に、ベンジルアミン (3.38 g、31.56 mmol)、EDC (3.01 g、15.7 mmol)、HOAc (2.13 g、15.7 mmol)、トリエチルアミン (1.55 g、15.4 mmol) を加え、続いて、DMF を加えた。反応液を55 で一晩攪拌した。エーテルにより希釈した後、溶液を氷水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。濃縮後、残渣を、順相条件 (0% 30% EtOAc : Hex) を使用して精製して、表題化合物 1 - 3 を黄色の半固体として得た。

【0165】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.03 (d, J = 7 Hz, 6H), 2.25 - 2.28 (m, 1H), 2.39 (d, J = 5 Hz, 2H), 4.64 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 6.21 (br s, 1H), 6.77 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.33 - 7.40 (m, 5H), 11.91 (br s, 1H)。MS [M + H]⁺ C₁₇H₂₀N₂O₂S = 317.1。

10

【0166】

工程3: 3 - ベンジル - 2 - イソブチルチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 (3H) - オン (1 - 4)

N - ベンジル - 2 - [(3 - メチルブタノイル) アミノ] チオフェン - 3 - カルボキサミド (2.50 g、7.90 mmol) をエチレングリコール (15 mL) に溶解した溶液に、NaOH (0.032 g、0.790 mmol) を加え、反応液を130 に5時間加熱した。室温に冷却した後、反応液をEtOAcにより希釈し、ブラインで2回洗浄した。有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、順相条件 (0% 20% EtOAc : Hex) を使用して精製して、表題化合物 1 - 4 を淡黄色の粘性オイルとして得た。

20

【0167】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 0.96 (d, J = 7 Hz, 6H), 2.26 - 2.32 (m, 1H), 2.63 (d, J = 7 Hz, 2H), 5.43 (br s, 2H), 7.16 (br d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.28 - 7.30 (m, 1H), 7.32 - 7.35 (m, 2H), 7.50 (d, J = 6.5 Hz, 1H)。MS [M + H]⁺ C₁₇H₁₈N₂OS = 299.1。

【0168】

工程4: 3 - ベンジル - 5, 6 - ジブromo - 2 - (1 - (R, S) - ブromo - 2 - メチルプロピル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 (3H) - オン (1 - 5)

30

3 - ベンジル - 2 - イソブチルチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 (3H) - オン 1 - 4 (1.40 g、4.69 mmol) を酢酸 (2.0 mL) に溶解した溶液に、酢酸カリウム (2.76 g、28.1 mmol) および臭素 (4.49 g、28.14 mmol) を加えた。反応液を100 に3時間加熱した。室温に冷却した後、溶媒を真空下で除いた。残渣をDCMに溶解し、塩をろ過によって除いた。残渣を、順相条件 (0% 25% EtOAc : Hex) を使用して精製して、表題化合物 1 - 5 を褐色のオイルとして得た。

【0169】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 0.53 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 2.65 - 2.70 (m, 1H), 4.43 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.78 - 4.83 (m, 1H), 6.22 (br d, J = 16 Hz, 1H), 7.15 - 7.19 (m, 2H), 7.30 - 7.37 (m, 3H)。MS [M + H]⁺ C₁₇H₁₅Br₃N₂OS = 536.8。

40

【0170】

工程5: 2 - (1 - (R, S) - アジド - 2 - メチルプロピル) - 3 - ベンジル - 5, 6 - ジブromoチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 (3H) - オン (1 - 6)

3 - ベンジル - 5, 6 - ジブromo - 2 - (1 - ブromo - 2 - メチルプロピル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 (3H) - オン (0.350 g、0.654 mmol) をDMF (0.3 mL) に溶解した溶液に、アジ化ナトリウム (0.047 g、0.719 mmol) を加え、反応液を55 に3時間加熱した。室温に冷却した後、溶媒を真空下で除いた。残渣を、順相条件 (0% 25% EtOAc : Hex) を使用して精製して、表題化合物 1 - 6 を白色の固体として得た。

50

mol)を加え、反応液を室温で1時間撹拌した。反応内容物を、エーテルおよび氷水で満たされた分液漏斗に注ぎ、有機溶液をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過および濃縮により、表題化合物1-6を淡黄色のオイルとして得た。

【0171】

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 0.54 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 3H), 1.05 (d, $J = 6.5\text{ Hz}$, 3H), 2.53 - 2.56 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 7.12 - 7.16 (m, 2H), 7.30 - 7.35 (m, 3H)。MS $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Br}_2\text{N}_5\text{OS} = 496.1$ 。

【0172】

工程6: 2-(1-(R,S)-アミノ-2-メチルプロピル)-3-ベンジルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン(1-7)

2-(1-アジド-2-メチルプロピル)-3-ベンジル-5,6-ジブロモチエノ[2,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン(0.325g、0.654mmol)をエタノールに溶解した溶液に、10%パラジウム担持炭素(0.250g)を加え、反応液を風船による水素ガスの雰囲気下で2.5時間撹拌した。反応内容物をセライトのパッドでろ過し、濃縮して、表題化合物を灰白色の泡状物として得た。

【0173】

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 0.89 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 3H), 0.98 (d, $J = 6.5\text{ Hz}$, 3H), 1.95 (m, 1H), 4.64 (br s, 1H), 5.35 (br d, $J = 16.5\text{ Hz}$, 1H), 5.62 (br d, $J = 16.5\text{ Hz}$, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.30 - 7.37 (m, 4H), 7.49 (m, 1H)。MS [M+H] $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OS} = 314.1$ 。

【0174】

工程7: 3-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}-2-フルオロプロパン-1-オール

THF (20 mL)を満したフラスコに、水素化ナトリウム(0.255mg、10.62mmol)を加え、続いて、2-フルオロプロパジオール(1.0g、10.62mmol)をTHFに溶解した溶液を加えた。反応液を45分間撹拌し、その後、tert-ブチルジフェニルシリルクロリド(2.92g、10.628mmol)を加え、反応液が徐々に室温に近づくようにさらに45分間激しく撹拌した。反応混合物を、エーテルで全体の1/3ほど満たされた分液漏斗に注ぎ、15%の K_2CO_3 により抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた透明なオイルをカラムクロマトグラフィー(SiO_2 ; 0% 30% EtOAc: Hx)によって精製して、表題化合物を透明なオイルとして得た。

【0175】

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 1.56 (s, 9H), 3.83 - 3.93 (m, 4H), 4.58 - 4.69 (d, $J = 5.2\text{ Hz}$, 1H), 7.39 - 7.47 (m, 6H), 7.72 - 7.73 (m, 4H) ppm。HRMS [M+H] $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{FO}_2\text{Si}$ 計算値 333.1681, 実測値 333.1667。

【0176】

工程8: 3-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}-2-フルオロプロパナール

ジクロロメタン(13.5mL)における3-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}-2-フルオロプロパン-1-オール(0.900g、2.707mmol)にDesse-Martinペルヨージナン(1.72g、4.06mmol)を加えた。反応液を40分間撹拌し、その後、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2.0M水溶液)および飽和重炭酸ナトリウムにより反応停止させた。反応液をジクロロメタンおよび水に分配し、有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥した。有機溶液をろ過し、濃縮して、表題化合物を透明なオ

10

20

30

40

50

イルとして得た。

【0177】

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 1.05 (s, 9H), 4.02 - 4.12 (m, 2H), 4.75 - 5.07 (m, 1H), 7.35 - 7.44 (m, 6H), 7.64 - 7.69 (m, 4H), 9.85 - 9.86 (m, 1H) ppm.

【0178】

工程9: 3 - ベンジル - 2 - { 1 - (R, S) - [(3 - { [tert - ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ } - 2 (R, S) - フルオロプロピル) アミノ] - 2 - メチルプロピル } チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 (3H) - オン (1 - 8)

2 - (1 - アミノ - 2 - メチルプロピル) - 3 - ベンジルチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 (3H) - オン (0.420 g、1.34 mmol) および 3 - { [tert - ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ } - 2 - フルオロプロパナール (0.443 g、1.34 mmol) を DCE (6.5 mL) に溶解した溶液に、酢酸 (0.25 mL、3.35 mmol)、4 - モレキュラーシーブ (スパチュラ 1 杯分) および トリアセトキシホウ水素化ナトリウム (0.426 g、2.01 mmol) を加えた。1 時間後、反応液を EtOAc により希釈し、水で洗浄した。有機溶液を MgSO_4 で乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣を、順相条件 (5% - 8% EtOAc : Hex) を使用してクロマトグラフィー処理して、表題化合物を透明な粘性オイルとして得た。

【0179】

MS [M + H] $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{FN}_3\text{O}_2\text{SSi}$ = 628.5.

【0180】

工程10: N - [1 - (3 - ベンジル - 4 - オキシ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 2 - (R, S) - メチルプロピル] - N - (3 - { [tert - ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ } - 2 - (R, S) - フルオロプロピル) - 4 - メチルベンズアミド (1 - 9)

3 - ベンジル - 2 - { 1 - [(3 - { [tert - ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ } - 2 - フルオロプロピル) アミノ] - 2 - メチルプロピル } チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 (3H) - オン (0.328 g、0.522 mmol) を DCM (3.0 mL) に溶解した溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (0.149 g、1.14 mmol)、4 - メチルベンゾイルクロリド (0.283 g、1.82 mmol) および触媒量のジメチルアミノピリジンを加えた。反応液を 55 で 1.5 時間撹拌した。反応液を室温に冷却し、 NaHCO_3 で処理、DCM により抽出し、順相条件 (0% - 20% EtOAc : Hex) を使用して精製して、表題化合物を透明なオイルとして得た。

【0181】

HRMS [M + H] $\text{C}_{44}\text{H}_{48}\text{FN}_3\text{O}_3\text{SSi}$ 計算値 746.3243, 実測値 746.3248.

【0182】

工程11: N - [1 - (3 - ベンジル - 4 - オキシ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 2 - (R, S) - メチルプロピル] - N - (2 - (R, S) - フルオロ - 3 - ヒドロキシプロピル) - 4 - メチルベンズアミド (1 - 10)

N - [1 - (3 - ベンジル - 4 - オキシ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル] - N - (3 - { [tert - ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ } - 2 - フルオロプロピル) - 4 - メチルベンズアミド (0.250 g、0.335 mmol) を THF (3.0 mL) に溶解した溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリド (0.105 g、0.402 mmol、THF における 1 M 溶液) を加え、反応液を 0.5 時間撹拌した。溶媒を真空中で除き、順相条件 (0% - 50% EtOAc : Hex) を使用して精製して、表題化合物を白色の泡状物として得た。

【0183】

HRMS [M + H] $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$ 計算値 508.2065, 実測値 508.2069.

【 0 1 8 4 】

工程 1 2 : 3 - [[1 - (3 - ベンジル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 2 - (R , S) - メチルプロピル] (4 - メチルベンゾイル) アミノ] - 2 - (R , S) - フルオロプロピルメタンスルホナート (1 - 1 1)
 N - [1 - (3 - ベンジル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル] - N - (2 - フルオロ - 3 - ヒドロキシプロピル) - 4 - メチルベンズアミド (0 . 1 5 0 g , 0 . 2 9 5 m m o l) を D C M (1 . 5 m L) に溶解した 0 での溶液に、トリエチルアミン (0 . 0 4 5 g , 0 . 4 4 3 m m o l) を加え、続いて、メタンスルホニルクロリド (0 . 0 4 1 g , 0 . 3 5 5 m m o l) を加え、反応液を 0 . 5 時間攪拌した。反応液を NH_4Cl で処理し、 EtOAc により希釈し、水で洗浄した。有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、表題化合物を透明なオイルとして得た。

10

【 0 1 8 5 】

H R M S [M + H] $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}_2$ 計算値 5 8 6 . 1 8 4 0 , 実測値 5 8 6 . 1 8 4 0 。

【 0 1 8 6 】

工程 1 3 : N - (3 - アジド - 2 - (R , S) - フルオロプロピル) - N - [1 - (3 - ベンジル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 2 - (R , S) - メチルプロピル] - 4 - メチルベンズアミド (1 - 1 2)
 3 - [[1 - (3 - ベンジル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル] (4 - メチルベンゾイル) アミノ] - 2 - フルオロプロピルメタンスルホナート (0 . 1 7 0 g , 0 . 2 9 0 m m o l) を D M F (1 . 0 m L) に溶解した溶液に、アジ化ナトリウム (0 . 0 5 7 g , 0 . 8 7 1 m m o l) を加え、反応液を 6 0 に一晩加熱した。反応液を室温に冷却し、エーテルおよび氷水で満たされた分液漏斗に注いだ。反応液をエーテルにより 2 回抽出した。有機溶液をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。この溶液を濃縮して、表題化合物を緑色の泡状物として得た。

20

【 0 1 8 7 】

H R M S [M + H] $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{FN}_6\text{O}_2\text{S}$ 計算値 5 3 3 . 2 1 3 0 , 実測値 5 3 3 . 2 1 4 1 。

30

【 0 1 8 8 】

工程 1 4 : N - (3 - アミノ - 2 - (R , S) - フルオロプロピル) - N - [1 - (3 - ベンジル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 2 - (R , S) - メチルプロピル] - 4 - メチルベンズアミド (1 - 1 3)
 N - (3 - アジド - 2 - フルオロプロピル) - N - [1 - (3 - ベンジル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル] - 4 - メチルベンズアミド (0 . 1 5 5 g , 0 . 2 9 1 m m o l) を T H F に含む冷却された (0) 溶液に、トリフェニルホスフィン (0 . 0 9 2 g , 0 . 3 4 9 m m o l) を加え、反応液を、出発するアジ化物が消費されるまで攪拌した。その後、水 (2 滴から 3 滴) を加え、反応液を 6 0 に 2 時間加熱した。溶液を濃縮し、残渣を、順相条件 (0 % 5 0 % $\text{EtOAc} : \text{Hex}$ 、続いて、0 % 1 0 % MeOH (1 0 % NH_4OH) : D C M) を使用して精製して、表題化合物を淡緑色の泡状物として異性体の混合物の形態で得た。

40

【 0 1 8 9 】

^1H N M R (5 0 0 M H z , CDCl_3) 0 . 3 3 - 0 . 4 1 (b r d d , J = 6 H z , 5 . 5 H z , 3 H) , 0 . 9 6 - 1 . 0 2 (b r d d , J = 7 H z , 6 . 5 H z , 3 H) , 2 . 3 8 (s , 3 H) , 2 . 6 6 - 2 . 7 3 (m , 1 H) , 3 . 3 8 - 3 . 6 0 (m , 3 H) , 3 . 8 8 - 4 . 0 4 (m , 2 H) , 5 . 1 3 - 5 . 1 7 (m , 1 H) , 5 . 8 2 - 5 . 8 5 (m , 1 H) , 6 . 1 8 - 6 . 2 4 (m , 1 H) , 7 . 2 2 - 7 . 2 3 (m , 2 H) , 7 . 2 6 - 7 . 3 4 (m , 6 H) , 7 . 4 5 - 7 . 4 9 (m , 2 H)

50

, 7.54 - 7.60 (m, 1H)。HRMS [M+H]⁺ C₂₈H₃₁FN₄O₂S 計算値 507.2225, 実測値 507.2221。

【0190】

N-(3-アミノ-2-(R)-フルオロプロピル)-N-[1-(3-ベンジル-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-2-(R)-メチルプロピル]-4-メチルベンズアミド、

N-(3-アミノ-2-(R)-フルオロプロピル)-N-[1-(3-ベンジル-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-2-(S)-メチルプロピル]-4-メチルベンズアミド、

N-(3-アミノ-2-(S)-フルオロプロピル)-N-[1-(3-ベンジル-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-2-(R)-メチルプロピル]-4-メチルベンズアミド、および

N-(3-アミノ-2-(S)-フルオロプロピル)-N-[1-(3-ベンジル-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-2-(S)-メチルプロピル]-4-メチルベンズアミド。

【0191】

2つのジアステレオマー（ラセミ状）の組を最初に、逆相クロマトグラフィーによって下記の条件を使用して分離した。

逆相条件：

Delta Pak C18、4.7 mm × 300 mm、1.5 ミクロン

25% 75% ACN (0.1% TFA) / H₂O (0.1% TFA)、80 mL / 分での45分間のグラジエント。

検出器を260 nmで設定した。

【0192】

その後、それぞれのラセミ体を順相のキラルクロマトグラフィーによって分離した。

最初のピーク分離の逆相（ジアステレオマーAおよびB）：

Chiral Pak AD、5 cm × 50 cm、20 ミクロン

60% 40% Hx / EtOH (DEA (1 mL / 分)を含む)、80 mL / 分で60分間。

2番目のピーク分離の逆相（ジアステレオマーCおよびD）：

Chiral Pak AD、5 cm × 50 cm、20 ミクロン

70% 30% Hx / iPrOH (DEA (1 mL / 分)を含む)、80 mL / 分で60分間。

【0193】

4つすべてのジアステレオマーについての分析データ：

Chiral Pak AD、4.6 mm × 250 mm、10 ミクロン

80% 20% Hx / iPrOH (DEA (1 mL / 分)を含む)、1 mL / 分。

検出器を260 nmで設定した。

【0194】

【表1】

保持時間（分）

ジアステレオマー A (1-13A)	----- 17.307
ジアステレオマー B (1-13B)	----- 11.497
ジアステレオマー C (1-13C)	----- 16.460
ジアステレオマー D (1-13D)	----- 15.437

【配列表】

0004545196000001.app

フロントページの続き

(74)代理人 100103920

弁理士 大崎 勝真

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 コールマン, ポール・ジエイ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 ハートマン, ジョージ・デュー

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 特表2005-516007(JP,A)

特表2006-519853(JP,A)

特表2005-537257(JP,A)

特表2005-515208(JP,A)

特表2005-525303(JP,A)

特表2005-520793(JP,A)

特開2003-048881(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D493/00-497/22

A61K 31/33-33/44

A61P 1/00-43/00

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)