

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-500237

(P2007-500237A)

(43) 公表日 平成19年1月11日(2007.1.11)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 495/04 (2006.01)	C O 7 D 495/04 1 O 5 Z	4 C O 7 1
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	C O 7 D 495/04 C S P	4 C O 8 4
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	4 C O 8 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 50 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2006-533499 (P2006-533499)	(71) 出願人	506251292
(86) (22) 出願日	平成16年5月27日 (2004. 5. 27)		カイロン コーポレーション
(85) 翻訳文提出日	平成17年11月25日 (2005. 11. 25)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 946
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/016954		62-8097, エメリービル, ピー
(87) 国際公開番号	W02004/111058		. オー. ボックス 8079
(87) 国際公開日	平成16年12月23日 (2004. 12. 23)	(74) 代理人	100078282
(31) 優先権主張番号	60/474, 684		弁理士 山本 秀策
(32) 優先日	平成15年5月30日 (2003. 5. 30)	(74) 代理人	100062409
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 安村 高明
		(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗癌剤としてのヘテロアリアル縮合ピリミジニル化合物

(57) 【要約】

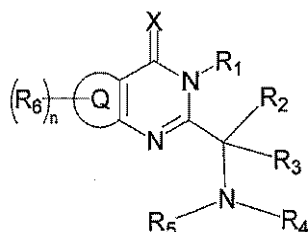
本発明は、ヘテロアリアル縮合ピリミジニル化合物、それらの薬学的に受容可能な塩およびプロドラッグ；単独でまたは少なくとも1種の追加治療薬と併用していずれかでの薬学的に受容可能なキャリアとヘテロアリアル縮合ピリミジニル化合物とを含有する組成物に関する。本発明はまた、増殖疾患の治療または予防における単独でかまたは少なくとも1種の追加治療薬と併用してかのいずれかでの該ヘテロアリアル縮合ピリミジニル化合物を使用する方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

【化 1】



10

を有する化合物、またはその互変異性体、薬学的に受容可能な塩またはプロドラッグであって、

ここで、Qは、ヘテロアリールであり；

Xは、OまたはSであり；

R₁は、水素、または置換もしくは非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アルキルスルホニルまたはアリールスルホニルであり；

R₂は、水素、または置換もしくは非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルカルボキシ、アミノカルボキシ、アミノカルボニルまたはアルキルスルホンアミド；またはCOR₇、CO₂R₇、CONR₈R₉、S(O)_mR₁₀またはSO₂NR₁₁R₁₂であり；

20

R₃は、シアノ、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、またはCONR₈R₉であり；

R₄は、水素、または置換もしくは非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル；またはL-R₁₃であり、ここで、Lは、C1～C10飽和もしくは不飽和で分枝または非分枝の炭素鎖であり、該炭素鎖は、1個以上のメチレン基を含有し、ここで、1個以上のメチレン基は、必要に応じて、別個に、O、NまたはSで置換されており；そして、Lは、必要に応じて、1個または2個のオキソ基および1個以上のC1～C10分枝または非分枝のアルキルで置換されており、該アルキルは、必要に応じて、1個以上のハロゲン原子で置換されており；

30

R₅は、水素、または置換もしくは非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル；またはCOR₇、CO₂R₇、CONR₈R₉またはS(O)_mR₁₀であり；

R₆は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、アルコキシ、アルキルチオ、メチレンジオキシまたはハロアルコキシ；あるいは置換もしくは非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルカルボキシ、カルボキシアミノ、カルボキシアミド、アミノカルボキシ、アミノカルボニルまたはアルキルスルホンアミドであり；

40

R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁およびR₁₂は、別個に、水素、または置換もしくは非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルから選択されるか；あるいはR₈およびR₉、またはR₁₁およびR₁₂は、一緒になって、3員～7員の炭素環または複素環を形成し；

R₁₃は、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ；あるいは置換もしくは非置換のグアニジノまたはヘテロシクリルであり；

m = 0、1または2であり；そして

n = 0、1、2または3である、

50

化合物。

【請求項 2】

Q が、チエニル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピペラジニル、アゼチジニル、トリアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリルまたはベンゾキサゾリルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

Q が、チエニルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

Q が、ピリジルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

前記置換アルキルが、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、ヘテロシクリアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルまたはスルホンアミドアルキルを含む、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

X が、O である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

R₁ が、アリアルアルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

R₁ が、ベンジルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

R₂ が、水素であり、そして R₃ が、CONR₈R₉ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

R₈ および R₉ が、別個に、水素、メチル、エチルまたはイソプロピルから選択される、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

R₄ が、L - R₁₃ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 12】

L - R₁₃ が、アミノアルキルである、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

L - R₁₃ が、アミノプロピル、アルキルアミノプロピルまたはジアルキルアミノプロピルである、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 14】

L - R₁₃ が、アミノプロピルである、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 15】

R₅ が、水素、アルキル、アリアルまたは COR₇ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 16】

R₅ が、COR₇ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 17】

R₇ が、置換もしくは非置換のアリアルまたはヘテロアリアルである、請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 18】

R₇ が、アルキル置換アリアルまたはハロゲン置換アリアルである、請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 19】

R₇ が、置換もしくは非置換のフェニル、ピリジルまたはピラジニルである、請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 20】

R₆ が、水素、アルキル、クロロまたはブロモである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 21】

式：

10

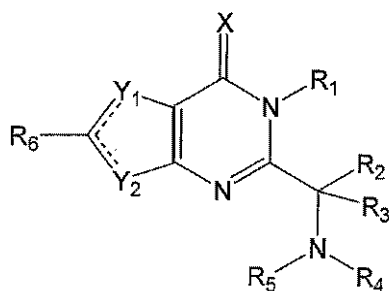
20

30

40

50

【化 2】



10

を有する化合物、またはその互変異性体、薬学的に受容可能な塩またはプロドラッグであって、

ここで、Xは、OまたはSであり；

Y₁は、S、OまたはNR₁₄であり、そしてY₂は、CR₁₅であるか；あるいは

Y₁は、CR₁₅であり、そしてY₂は、S、OまたはNR₁₄であるか；あるいは

Y₁は、Nであり、そしてY₂は、S、OまたはNR₁₄であるか；あるいは

Y₁は、S、O、NR₁₄であり、そしてY₂は、Nであり；

ここで、該点線は、Y₁がCR₁₅またはNのとき、Y₁への二重結合を表わし、そしてY₂がCR₁₅またはNのとき、Y₂への二重結合を表わし；

20

R₁は、水素、または置換もしくは非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アルキルスルホニルまたはアリールスルホニルであり；

R₂は、水素、または置換もしくは非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルカルボキシ、アミノカルボキシ、アミノカルボニルまたはアルキルスルホンアミド；またはCOR₇、CO₂R₇、CONR₈R₉、S(O)_mR₁₀またはSO₂NR₁₁R₁₂であり；

R₃は、シアノ、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、またはCONR₈R₉であり；

30

R₄は、水素、または置換もしくは非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル；またはL-R₁₃であり、ここで、Lは、C1～C10飽和または不飽和で分枝または非分枝の炭素鎖であり、該炭素鎖は、1個以上のメチレン基を含有し、ここで、1個以上のメチレン基は、必要に応じて、別個に、O、NまたはSで置き換えられており；そして、Lは、必要に応じて、1個または2個のオキソ基および1個以上のC1～C10分枝または非分枝アルキルで置換されており、該アルキルは、必要に応じて、1個以上のハロゲン原子で置換されており；

R₅は、水素、または置換もしくは非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル；またはCOR₇、CO₂R₇、CONR₈R₉またはS(O)_mR₁₀であり；

40

R₆は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、アルコキシ、アルキルチオ、メチレンジオキシまたはハロアルコキシ；または置換もしくは非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルカルボキシ、カルボキシアミノ、カルボキシアミド、アミノカルボキシ、アミノカルボニルまたはアルキルスルホンアミドであり；

R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁およびR₁₂は、別個に、水素、または置換もしくは非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルから選択されるか；あるいはR₈およびR₉、またはR₁₁およびR₁₂は、一緒になって、3員～7員の炭素環または複素環を形成し；

50

R_{13} は、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ；または置換もしくは非置換のグアニジノまたはヘテロシクリルであり；

R_{14} および R_{15} は、別個に、水素、または置換もしくは非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルから選択され；

$m = 0, 1$ または 2 である、

化合物。

【請求項 22】

前記置換アルキルが、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルまたはスルホンアミドアルキルを含む、請求項 21 に記載の化合物。

10

【請求項 23】

X が、 O である、請求項 21 に記載の化合物。

【請求項 24】

R_1 が、アリールアルキルである、請求項 21 に記載の化合物。

【請求項 25】

R_1 が、ベンジルである、請求項 21 に記載の化合物。

【請求項 26】

R_2 が、水素であり、そして R_3 が、 $CONR_8R_9$ である、請求項 21 に記載の化合物。

【請求項 27】

R_8 および R_9 が、別個に、水素、メチル、エチルまたはイソプロピルから選択される、請求項 26 に記載の化合物。

20

【請求項 28】

R_4 が、 $L-R_{13}$ である、請求項 21 に記載の化合物。

【請求項 29】

$L-R_{13}$ が、アミノアルキルである、請求項 28 に記載の化合物。

【請求項 30】

$L-R_{13}$ が、アミノプロピル、アルキルアミノプロピルまたはジアルキルアミノプロピルである、請求項 28 に記載の化合物。

【請求項 31】

$L-R_{13}$ が、アミノプロピルである、請求項 28 に記載の化合物。

30

【請求項 32】

R_5 が、水素、アルキル、アリールまたは COR_7 である、請求項 21 に記載の化合物。

【請求項 33】

R_5 が、 COR_7 である、請求項 21 に記載の化合物。

【請求項 34】

R_7 が、置換もしくは非置換のアリールまたはヘテロアリールである、請求項 33 に記載の化合物。

【請求項 35】

R_7 が、アルキル置換アリールまたはハロゲン置換アリールである、請求項 33 に記載の化合物。

40

【請求項 36】

R_7 が、置換もしくは非置換のフェニル、ピリジルまたはピラジニルである、請求項 33 に記載の化合物。

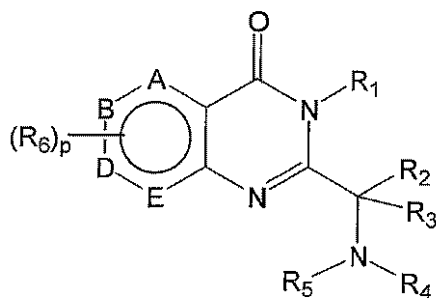
【請求項 37】

R_6 が、水素、アルキル、クロロまたはブロモである、請求項 21 に記載の化合物。

【請求項 38】

式：

【化 3】



10

を有する化合物、またはその互変異性体、薬学的に受容可能な塩またはプロドラッグであって、

ここで、A、B、DおよびEは、別個に、N、CHまたはCR₆から選択されるが、但し、A、B、DまたはEのうちの少なくとも1個ではあるが2個以下は、Nであり；

R₁は、水素、または置換もしくは非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アルキルスルホニルまたはアリールスルホニルであり；

R₂は、水素、または置換もしくは非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルカルボキシ、アミノカルボキシ、アミノカルボニルまたはアルキルスルホンアミド；またはCOR₇、CO₂R₇、CONR₈R₉、S(O)_mR₁₀またはSO₂NR₁₁R₁₂であり；

20

R₃は、シアノ、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、またはCONR₈R₉であり；

R₄は、水素、または置換もしくは非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル；またはL-R₁₃であり、ここで、Lは、C1～C10飽和または不飽和で分枝または非分枝の炭素鎖であり、該炭素鎖は、1個以上のメチレン基を含有し、ここで、1個以上のメチレン基は、必要に応じて、別個に、O、NまたはSで置き換えられており；そして、Lは、必要に応じて、1個または2個のオキソ基および1個以上のC1～C10分枝または非分枝のアルキルで置換されており、該アルキルは、必要に応じて、1個以上のハロゲン原子で置換されており；

30

R₅は、水素、または置換もしくは非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル；またはCOR₇、CO₂R₇、CONR₈R₉またはS(O)_(m)R₁₀であり；

R₆は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、アルコキシ、アルキルチオ、メチレンジオキシまたはハロアルコキシ；または置換もしくは非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルカルボキシ、カルボキシアミノ、カルボキシアミド、アミノカルボキシ、アミノカルボニルまたはアルキルスルホンアミドであり；

40

R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁およびR₁₂は、別個に、水素、または置換もしくは非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルから選択されるか；あるいはR₈およびR₉、またはR₁₁およびR₁₂は、一緒になって、3員～7員の炭素環または複素環を形成し；

R₁₃は、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ；または置換もしくは非置換のグアニジノまたはヘテロシクリルであり；

m = 0、1または2であり；そして

p = 0、1、2または3である、

化合物。

【請求項 39】

50

A が、N である、請求項 38 に記載の化合物。

【請求項 40】

D が、C R₆ であり、そして R₆ が、クロロである、請求項 39 に記載の化合物。

【請求項 41】

A が、N であり、B および E が、CH であり、D が、C R₆ であり、そして R₆ が、クロロである、請求項 38 に記載の化合物。

【請求項 42】

前記置換アルキルが、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルまたはスルホンアミドアルキルを含む、請求項 38 に記載の化合物。

10

【請求項 43】

X が、O である、請求項 38 に記載の化合物。

【請求項 44】

R₁ が、アリアルアルキルである、請求項 38 に記載の化合物。

【請求項 45】

R₁ が、ベンジルである、請求項 38 に記載の化合物。

【請求項 46】

R₂ が、水素であり、そして R₃ が、CONR₈R₉ である、請求項 38 に記載の化合物。

【請求項 47】

R₈ および R₉ が、別個に、水素、メチル、エチルまたはイソプロピルから選択される、請求項 46 に記載の化合物。

20

【請求項 48】

R₄ が、L - R₁₃ である、請求項 38 に記載の化合物。

【請求項 49】

L - R₁₃ が、アミノアルキルである、請求項 48 に記載の化合物。

【請求項 50】

L - R₁₃ が、アミノプロピル、アルキルアミノプロピルまたはジアルキルアミノプロピルである、請求項 48 に記載の化合物。

【請求項 51】

L - R₁₃ が、アミノプロピルである、請求項 48 に記載の化合物。

30

【請求項 52】

R₅ が、水素、アルキル、アリアルまたは COR₇ である、請求項 38 に記載の化合物。

【請求項 53】

R₅ が、COR₇ である、請求項 41 に記載の化合物。

【請求項 54】

R₇ が、置換もしくは非置換のアリアルまたはヘテロアリアルである、請求項 53 に記載の化合物。

【請求項 55】

R₇ が、アルキル置換アリアルまたはハロゲン置換アリアルである、請求項 53 に記載の化合物。

40

【請求項 56】

R₇ が、置換もしくは非置換のフェニル、ピリジルまたはピラジニルである、請求項 53 に記載の化合物。

【請求項 57】

R₆ が、水素、アルキル、クロロまたはブロモである、請求項 38 に記載の化合物。

【請求項 58】

以下：

N - (3 - アミノプロピル) - N - [1 - (3 - ベンジル - 6 - ブロモ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ[3, 2 - d]ピリミジン - 2 - イル) - 2 - (ジメチルアミノ

50

) - 2 - オキシエチル] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

N - (3 - アミノプロピル) - N - [1 - (3 - ベンジル - 6 - ブロモ - 4 - オキシ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル] - 5 - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド ;

N - (3 - アミノプロピル) - N - [1 - (3 - ベンジル - 6 - ブロモ - 4 - オキシ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル] - 4 - クロロベンズアミド ;

N - (3 - アミノプロピル) - N - [1 - (3 - ベンジル - 6 - ブロモ - 4 - オキシ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル] - 6 - メチルニコチンアミド ;

N - (3 - アミノプロピル) - N - [1 - (3 - ベンジル - 6 - ブロモ - 4 - オキシ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル] - 4 - メチルベンズアミド ; または

N - (3 - アミノプロピル) - N - [1 - (3 - ベンジル - 6 - ブロモ - 4 - オキシ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル] - 6 - クロロニコチンアミド

から選択される、化合物。

【請求項 59】

薬学的に受容可能なキャリアと、投与したときにヒトまたは動物被験体における K S P 活性を阻害するのに有効な量の請求項 1、21 または 38 に記載の化合物とを含有する、組成物。

【請求項 60】

さらに、癌の処置のための少なくとも 1 種の追加薬剤を含有する、請求項 59 に記載の組成物。

【請求項 61】

前記癌の処置のための少なくとも 1 種の追加薬剤が、イリノテカン、トポテカン、ゲミシタピン、イマチニブ、トラスツマブ、5 - フルオロウラシル、ロイコボリン、カルボプラチン、シスプラチン、ドセタキセル、パクリタキセル、テザシタピン、シクロホスファミド、ピンカアルカロイド、アントラサイクリン、リツキマブおよびトラスツマブから選択される、請求項 60 に記載の組成物。

【請求項 62】

K S P タンパク質活性の変調により状態を処置するための方法であって、そのような処置を必要とするヒト被験体または動物被験体に、有効量の請求項 1、21 または 38 に記載の化合物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 63】

前記化合物が、細胞増殖アッセイにおいて、約 25 μ M 未満の IC_{50} 値を有する、請求項 62 に記載の方法。

【請求項 64】

前記状態が、癌である、請求項 63 に記載の方法。

【請求項 65】

ヒト被験体または動物被験体における K S P 活性を阻害するための方法であって、該ヒト被験体または動物被験体に、該ヒト被験体または動物被験体における K S P 活性を阻害するのに有効な量の請求項 1、21 または 38 に記載の化合物を含有する組成物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 66】

ヒト被験体または動物被験体における癌障害を処置するための方法であって、該ヒト被験体または動物被験体に、該ヒト被験体または動物被験体における K S P 活性を阻害するのに有効な量の請求項 1、21 または 38 に記載の化合物を含有する組成物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 67】

10

20

30

40

50

さらに、前記ヒト被験体または動物被験体に、癌の処置のための少なくとも1種の追加薬剤を投与する工程を包含する、請求項66に記載の方法。

【請求項68】

前記癌の処置のための少なくとも1種の追加薬剤が、イリノテカン、トポテカン、ゲミシタビン、グリーベック、ヘルセプチン、5-フルオロウラシル、ロイコボリン、カルボプラチン、シスプラチン、タキサン、テザシタビン、シクロホスファミド、ピンカアルカロイド、イマチニブ、アントラサイクリン、リツキマブまたはトラスツマブから選択される、請求項67に記載の方法。

【請求項69】

癌の処置において使用するための、請求項1、21または38に記載の化合物。

10

【請求項70】

癌の処置のための医薬の製造の際の、請求項1、21または38に記載の化合物の使用。

【請求項71】

キットであって、該キットは、請求項1、21または38に記載の化合物と、KSP阻害量の該化合物を投与することにより細胞増殖疾患を処置するための指示を含む添付文書または他の標識とを備える、キット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

20

本発明は、新規なヘテロアリアル縮合ピリミジニル化合物およびそれらの薬学的に受容可能な塩およびプロドラッグ；単独でまたは少なくとも1種の追加治療薬と併用していずれかでの薬学的に受容可能なキャリアとの該新規化合物の組成物；および増殖疾患の治療または予防における単独でまたは少なくとも1種の追加治療薬と併用していずれかでの該新規化合物の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

キネシンは、微小管に結合して機械的力を生じるために、アデノシン三リン酸を使用するモータータンパク質である。キネシンは、約350のアミノ酸残基を有するモーター領域により特徴付けられる。いくつかのキネシンモータードメインの結晶構造が、決定されてきた。

30

【0003】

現在、約100個のキネシン関連タンパク質(KPP)が同定されている。キネシンは、多様な細胞生物学的プロセス(細胞小器官および外形質の小胞の輸送、および外形質の小胞体の維持を含む)に関与する。いくつかのKPPは、紡錘体の微小管と相互作用するか、または染色体と直接的に相互作用し、そして細胞周期の分裂期の間に重要な役割を果たすようにみえる。これらの分裂KPPは、癌治療の開発のために特に関心をもたれている。

【0004】

40

KSP(Eg5、HsKSPキネシン、KNSL1としても公知)は、紡錘体に位置しているいくつかのキネシン様モータータンパク質のうちの1つであり、そして二極性紡錘体の形成および/または機能のために必要とされることが公知である。

【0005】

1995年に、KSPのC末端に配向した抗体を使用しての、KSPキネシンの枯渇は、1つの星型の微小管の並びを有する有糸分裂において、HeLa細胞を拘束すると示された(Blangyら, Cell 83:1159~1169, 1995)。bimC遺伝子およびcut7遺伝子(これらは、KSPキネシンの相同体であると考えられる)における変異は、Aspergillus nidulans(Enos, A.P., およびN.R. Morris, Cell 60:1019~1027, 1990)ならびにS

50

chizosaccharomyces pombe (Hagan, I., および M. Yanagida, *Nature* 347: 563 ~ 566, 1990) において中心体分離の不全を引き起こす。ATRA (全てトランスのレチノイン酸) (これは、HsKSP キネシン発現をタンパク質レベルで減少させる) のいずれかでの細胞の処理、またはアンチセンスオリゴヌクレオチドを使用しての HsKSP キネシンの枯渇は、DAN-G 膀胱癌細胞の有意な増殖阻害を明らかにし、これは HsKSP キネシンが全てトランスのレチノイン酸の抗増殖作用に関与し得ると示した (Kaiser, A., ら, *J. Biol. Chem.* 274, 18925 - 18931, 1999)。興味深いことに、*Xenopus laevis* Aurora 関連のプロテインキナーゼ pEg2 は、XIKSP キネシンに会合し、これをリン酸化することが示された (Giet, R., ら, *J. Biol. Chem.* 274: 15005 - 15013, 1999)。Aurora 関連キナーゼの潜在的な基質は、癌の薬物開発のために特に興味をもたれている。例えば、Aurora 1 キナーゼおよび Aurora 2 キナーゼは、タンパク質レベルおよび RNA レベルで過剰発現され、そしてこの遺伝子は、結腸癌の患者において増幅される。

10

20

30

40

50

【0006】

HsKSP キネシンに対する第1の細胞透過性小分子インヒビターである「モナストロール」は、従来の化学療法 (例えば、タキサンおよびビンカアルカロイド) のようには微小管の重合に影響を与えることなく、単極の紡錘を有する細胞を拘束すると示された (Mayer, T. U., ら, *Science* 286: 971 - 974, 1999)。モナストロールは、表現型ベースのスクリーニングにおいてインヒビターとして同定され、そしてこの化合物は、抗癌薬物の開発の先導として機能し得ると示唆された。この阻害は、アデノシン三リン酸に対して競合物でなく、素早く可逆性であると決定された (DeBonis, S. ら, *Biochemistry* 42: 338 - 349, 2003; Kapoor, T. M., ら, *J. Cell Biol.* 150: 975 - 988, 2000)。

【0007】

最近、他の KSP キネシンインヒビターが記載されている。WO 02/057244 および WO 02/056880 は、それぞれ、増殖性疾患を処置するための、フェノチアジン化合物およびトリフェニルメタン化合物を記載する。WO 02/078639 は、増殖性疾患を処置するための、シアノ置換ジヒドロピリミジン化合物を記載する。米国特許第 6,472,521 号は、ヒト KSP 発現を阻害するための、オリゴヌクレオチドおよびオリゴヌクレオチド誘導体を記載する。

【0008】

WO 01/98278、WO 01/30768 および WO 03/039460 は、KSP キネシン活性に関連する細胞増殖性疾患を処置することに有用なキナゾリノン化合物を記載する。これらの参考文献に記載された化合物は、2-(2-アミノメチル)キナゾリノン誘導体である。WO 01/98278 および WO 01/30768 に記載されたキナゾリノン化合物は、アミン、アミド、またはスルホンアミドの置換基のいずれかである、2-アミノメチル置換基を有する。WO 03/039460 に記載されたキナゾリノン化合物は、5~12 員の窒素含有複素環に取り込まれる、2-アミノメチル置換基というアミノ基を有する。

【0009】

WO 03/050064 は、細胞増殖性疾患を処置するために、KSP キネシン活性に関連する障害を処置するために、そして KSP キネシンを阻害するために有用な、チエノピリミジノン化合物を記載する。

【0010】

WO 03/103575 は、有糸分裂キネシン KSP のインヒビターであり、そして細胞増殖性疾患の処置に有用である、複素環縮合型ピリミジノン誘導体を記載する。これらの誘導体は、N-複素環縮合型ピリミジノン誘導体である。記載された代表的な誘導体としては、ピリド [, -] ピリミジン - -オン、ピリミド [, -] ピリミ

ジン - - オン、ピリミド [, -] ピリダジン - - オン、およびプテリジン - 4 - オンが挙げられる。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0011】

(発明の要旨)

本発明の1局面では、新規なヘテロアリール縮合ピリミジニル化合物、それらの薬学的に受容可能な塩およびプロドラッグが提供される。これらのヘテロアリール縮合ピリミジニル化合物、薬学的に受容可能な塩およびプロドラッグは、KSP阻害剤であり、そして細胞増殖疾患を治療する際に有用である。

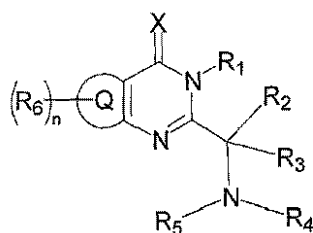
10

【0012】

1実施形態では、このヘテロアリール縮合ピリミジニル化合物は、式(I)、またはそれらの互変異性体、薬学的に受容可能な塩またはプロドラッグを有する：

【0013】

【化4】



20

(I)

ここで、Qは、ヘテロアリールである；

Xは、OまたはSである；

R₁は、水素、または置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アルキルスルホニルまたはアリールスルホニルである；

30

R₂は、水素、または置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルカルボキシ、アミノカルボキシ、アミノカルボニルまたはアルキルスルホンアミド；またはCOR₇、CO₂R₇、CONR₈R₉、S(O)_mR₁₀またはSO₂NR₁₁R₁₂である；

R₃は、シアノ、置換または非置換アリールスルホニル、またはCONR₈R₉である；

R₄は、水素、または置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル；またはL-R₁₃であり、ここで、Lは、C₁~C₁₀飽和または不飽和で分枝または非分枝の炭素鎖であり、該炭素鎖は、1個以上のメチレン基を含有し、ここで、1個以上のメチレン基は、必要に応じて、別個に、O、NまたはSで置換されている；ここで、Lは、必要に応じて、1個または2個のオキシ基および1個以上のC₁~C₁₀分枝または非分枝アルキルで置換されており、該アルキルは、必要に応じて、1個以上のハロゲン原子で置換されている；

40

R₅は、水素、または置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル；またはCOR₇、CO₂R₇、CONR₈R₉またはS(O)_mR₁₀である；

R₆は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、アルコキシ、アルキルチオ、メチレンジオキシまたはハロアルコキシ；または置換または非置換アルキル、ア

50

ルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルカルボキシ、カルボキシアミノ、カルボキシアミド、アミノカルボキシ、アミノカルボニルまたはアルキルスルホンアミドである；

R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} および R_{12} は、別個に、水素、または置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルから選択される；または R_8 および R_9 、または R_{11} および R_{12} は、一緒になって、3員～7員炭素環または複素環を形成する；

R_{13} は、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ；または置換または非置換グアニジノまたはヘテロシクリルである；

$m = 0$ 、1または2である；そして

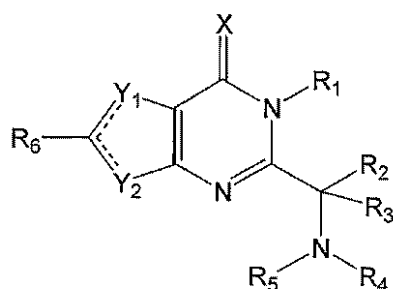
$n = 0$ 、1、2または3である。

【0014】

他の実施形態では、このヘテロアリール縮合ピリミジニル化合物は、式(II)、またはそれらの互変異性体、薬学的に受容可能な塩またはプロドラッグを有する；

【0015】

【化5】



(II)

ここで、 X は、 O または S である；

Y_1 は、 S 、 O または NR_{14} であり、そして Y_2 は、 CR_{15} である；または

Y_1 は、 CR_{15} であり、そして Y_2 は、 S 、 O または NR_{14} である；または

Y_1 は、 N であり、そして Y_2 は、 S 、 O または NR_{14} である；または

Y_1 は、 S 、 O 、 NR_{14} であり、そして Y_2 は、 N である；

ここで、該点線は、 Y_1 が CR_{15} または N のとき、 Y_1 への二重結合を表わし、そして Y_2 が CR_{15} または N のとき、 Y_2 への二重結合を表わす；

R_1 は、水素、または置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アルキルスルホニルまたはアリールスルホニルである；

R_2 は、水素、または置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルカルボキシ、アミノカルボキシ、アミノカルボニルまたはアルキルスルホンアミド；または COR_7 、 CO_2R_7 、 $CONR_8R_9$ 、 $S(O)_mR_{10}$ または $SO_2NR_{11}R_{12}$ である；

R_3 は、シアノ、置換または非置換アリールスルホニル、または $CONR_8R_9$ である；

R_4 は、水素、または置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル；または $L-R_{13}$ であり、ここで、 L は、 $C1$ ～ $C10$ 飽和または不飽和で分枝または非分枝の炭素鎖であり、該炭素鎖は、1個以上の

10

20

30

40

50

メチレン基を含有し、ここで、1個以上のメチレン基は、必要に応じて、別個に、O、NまたはSで置換されている；ここで、Lは、必要に応じて、1個または2個のオキシ基および1個以上のC1～C10分枝または非分枝アルキルで置換されており、該アルキルは、必要に応じて、1個以上のハロゲン原子で置換されている；

R₅は、水素、または置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル；またはCOR₇、CO₂R₇、CONR₈R₉またはS(O)_mR₁₀である；

R₆は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、アルコキシ、アルキルチオ、メチレンジオキシまたはハロアルコキシ；または置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルカルボキシ、カルボキシアミノ、カルボキシアミド、アミノカルボキシ、アミノカルボニルまたはアルキルスルホンアミドである；

R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁およびR₁₂は、別個に、水素、または置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルから選択される；またはR₈およびR₉、またはR₁₁およびR₁₂は、一緒になって、3員～7員炭素環または複素環を形成する；

R₁₃は、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ；または置換または非置換グアニジノまたはヘテロシクリルである；

R₁₄およびR₁₅は、別個に、水素、または置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルから選択される；

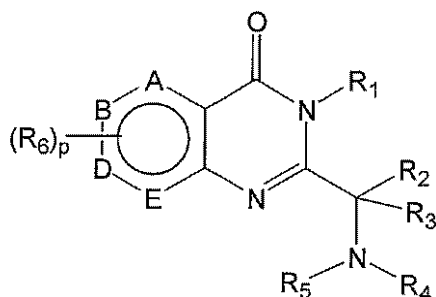
m = 0、1または2である。

【0016】

他の実施形態では、このヘテロアリール縮合ピリミジニル化合物は、式(III)、またはそれらの互変異性体、薬学的に受容可能な塩またはプロドラッグを有する；

【0017】

【化6】



(III)

ここで、A、B、DおよびEは、別個に、N、CHまたはCR₆から選択されるが、但し、A、B、DまたはEの少なくとも1個ではあるが2個以下は、Nである；

R₁は、水素、または置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アルキルスルホニルまたはアリールスルホニルである；

R₂は、水素、または置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルカルボキシ、アミノカルボキシ、アミノカルボニルまたはアルキルスルホンアミド；またはCOR₇、CO₂R₇、CONR₈R₉、S(O)_mR₁₀またはSO₂NR₁₁R₁₂である；

R_3 は、シアノ、置換または非置換アリールスルホニル、または $CONR_8R_9$ である；

R_4 は、水素、または置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル；または $L-R_{13}$ であり、ここで、 L は、 $C1 \sim C10$ 飽和または不飽和で分枝または非分枝の炭素鎖であり、該炭素鎖は、1 個以上のメチレン基を含有し、ここで、1 個以上のメチレン基は、必要に応じて、別個に、 O 、 N または S で置換されている；ここで、 L は、必要に応じて、1 個または 2 個のオキシ基および 1 個以上の $C1 \sim C10$ 分枝または非分枝アルキルで置換されており、該アルキルは、必要に応じて、1 個以上のハロゲン原子で置換されている；

R_5 は、水素、または置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル；または COR_7 、 CO_2R_7 、 $CONR_8R_9$ または $S(O)_mR_{10}$ である； 10

R_6 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、アルコキシ、アルキルチオ、メチレンジオキシまたはハロアルコキシ；または置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルカルボキシ、カルボキシアミノ、カルボキシアミド、アミノカルボキシ、アミノカルボニルまたはアルキルスルホンアミドである；

R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} および R_{12} は、別個に、水素、または置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルから選択される；または R_8 および R_9 、または R_{11} および R_{12} は、一緒になって、3 員～7 員炭素環または複素環を形成する； 20

R_{13} は、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ；または置換または非置換グアニジノまたはヘテロシクリルである；

$m = 0$ 、1 または 2 である；そして

$p = 0$ 、1、2 または 3 である。

【0018】

他の局面では、本発明は、そのような治療を必要とするヒトまたは動物被験体における増殖疾患を治療する方法を提供し、該方法は、該被験体に、その被験体の細胞増殖を低下または阻止するのに有効な量の式 (I)、(II) または (III) の化合物を投与する工程を包含する。 30

【0019】

他の局面では、本発明は、そのような治療を必要とするヒトまたは動物被験体における増殖疾患を治療する方法を提供し、該方法は、該被験体に、癌を治療する少なくとも 1 種の追加薬剤と組み合わせて、その被験体の細胞増殖を低下または阻止するのに有効な量の式 (I)、(II) または (III) の化合物を投与する工程を包含する。

【0020】

他の局面では、本発明は、治療組成物を提供し、該治療組成物は、癌治療で通例使用されるように、癌を治療する 1 種またはそれ以上の追加薬剤と組み合わせて、式 (I)、(II) または (III) の少なくとも 1 種の化合物を含有する。 40

【0021】

本発明の化合物は、癌を治療する際に有用であり、これには、例えば、肺癌および気管支癌；前立腺癌；乳癌；脾臓癌；大腸癌および直腸癌；甲状腺癌；胃癌；肝臓癌および肝内胆管癌；腎臓癌および腎盂癌；膀胱癌；子宮体癌；子宮頸癌；卵巣癌；多発性骨髄腫；食道癌；急性骨髄性白血病；慢性骨髄性白血病；リンパ性白血病；骨髄球性白血病；脳腫瘍；口腔癌および咽頭癌；喉頭癌；小腸癌；非ホジキン性リンパ腫；黒色腫；および絨毛大腸腺腫が挙げられる。

【0022】

本発明は、さらに、発明の詳細な説明で記述する組成物、キット、使用方法および製造方法を提供する。

【 0 0 2 3 】

(好ましい実施形態の詳細な説明)

本発明の 1 局面では、新規なヘテロアリール縮合ピリミジニル化合物、それらの薬学的に受容可能な塩およびプロドラッグが提供される。これらのヘテロアリール縮合ピリミジニル化合物、薬学的に受容可能な塩およびプロドラッグは、K S P 阻害剤であり、そして細胞増殖疾患を治療する際に有用である。

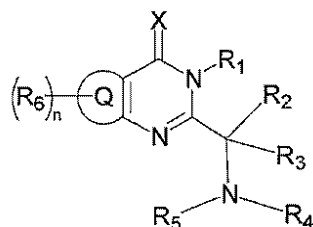
【 0 0 2 4 】

1 実施形態では、このヘテロアリール縮合ピリミジニル化合物は、式 (I)、またはそれらの互変異性体、薬学的に受容可能な塩またはプロドラッグを有する：

【 0 0 2 5 】

10

【 化 7 】



(I)

20

ここで、Q は、ヘテロアリールである；

X は、O または S である；

R₁ は、水素、または置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アルキルスルホニルまたはアリールスルホニルである；

R₂ は、水素、または置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルカルボキシ、アミノカルボキシ、アミノカルボニルまたはアルキルスルホンアミド；または C O R₇、C O₂ R₇、C O N R₈ R₉、S (O)_m R₁₀ または S O₂ N R₁₁ R₁₂ である；

30

R₃ は、シアノ、置換または非置換アリールスルホニル、または C O N R₈ R₉ である；

R₄ は、水素、または置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル；または L - R₁₃ であり、ここで、L は、C 1 ~ C 10 飽和または不飽和で分枝または非分枝の炭素鎖であり、該炭素鎖は、1 個以上のメチレン基を含有し、ここで、1 個以上のメチレン基は、必要に応じて、別個に、O、N または S で置換されている；ここで、L は、必要に応じて、1 個または 2 個のオキシ基および 1 個以上の C 1 ~ C 10 分枝または非分枝アルキルで置換されており、該アルキルは、必要に応じて、1 個以上のハロゲン原子で置換されている；

40

R₅ は、水素、または置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル；または C O R₇、C O₂ R₇、C O N R₈ R₉ または S (O)_m R₁₀ である；

R₆ は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、アルコキシ、アルキルチオ、メチレンジオキシまたはハロアルコキシ；または置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルカルボキシ、カルボキシアミノ、カルボキシアミド、アミノカルボキシ、アミノカルボニルまたはアルキルスルホンアミドである；

50

R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} および R_{12} は、別個に、水素、または置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルから選択される；または R_8 および R_9 、または R_{11} および R_{12} は、一緒になって、3員～7員炭素環または複素環を形成する；

R_{13} は、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ；または置換または非置換グアニジノまたはヘテロシクリルである；

$m = 0$ 、1または2である；そして

$n = 0$ 、1、2または3である。

【0026】

適当なQには、チエニル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピペラジニル、アゼチジニル、トリアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリルおよびベンゾキサゾリルが挙げられる。他の実施形態では、Qは、チエニルである。他の実施形態では、Qは、ピリジルである。

10

【0027】

適当な置換アルキル基には、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルおよびスルホンアミドアルキル基が挙げられる。

【0028】

1実施形態では、Xは、Oである。

【0029】

1実施形態では、 R_1 は、アリールアルキルである。1実施形態では、前記アリールアルキルは、ベンジルである。

20

【0030】

1実施形態では、 R_2 は、水素であり、そして R_3 は、CONR₈R₉である。1実施形態では、 R_8 および R_9 は、別個に、水素、メチル、エチルまたはイソプロピルから選択される。

【0031】

1実施形態では、 R_4 は、L - R_{13} である。1実施形態では、L - R_{13} は、アミノアルキルである。1実施形態では、前記アミノアルキルは、アミノプロピル、アルキルアミノプロピルまたはジアルキルアミノプロピルである。1実施形態では、L - R_{13} は、アミノプロピルである。

30

【0032】

1実施形態では、 R_5 は、水素、アルキル、アリールまたはCOR₇である。1実施形態では、 R_5 は、COR₇である。

【0033】

1実施形態では、 R_7 は、置換または非置換アリールまたはヘテロアリールである。1実施形態では、 R_7 は、アルキル - またはハロゲン置換アリールである。1実施形態では、 R_7 は、置換または非置換フェニル、ピリジルまたはピラジニルである。

【0034】

1実施形態では、 R_6 は、水素、アルキル、クロロまたはブロモである。

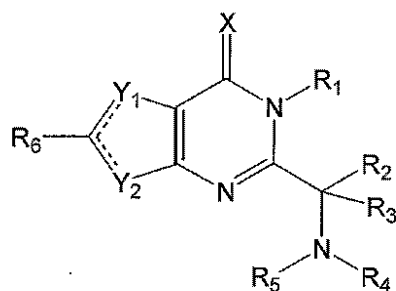
40

【0035】

他の実施形態では、このヘテロアリール縮合ピリミジニル化合物は、式(II)、またはそれらの互変異性体、薬学的に受容可能な塩またはプロドラッグを有する：

【0036】

【化 8】



(II)

10

ここで、Xは、OまたはSである；

Y₁は、S、OまたはNR₁₄であり、そしてY₂は、CR₁₅である；または

Y₁は、CR₁₅であり、そしてY₂は、S、OまたはNR₁₄である；または

Y₁は、Nであり、そしてY₂は、S、OまたはNR₁₄である；または

Y₁は、S、O、NR₁₄であり、そしてY₂は、Nである；

ここで、該点線は、Y₁がCR₁₅またはNのとき、Y₁への二重結合を表わし、そしてY₂がCR₁₅またはNのとき、Y₂への二重結合を表わす；

R₁は、水素、または置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アルキルスルホニルまたはアリールスルホニルである；

20

R₂は、水素、または置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルカルボキシ、アミノカルボキシ、アミノカルボニルまたはアルキルスルホンアミド；またはCOR₇、CO₂R₇、CONR₈R₉、S(O)_mR₁₀またはSO₂NR₁₁R₁₂である；

R₃は、シアノ、置換または非置換アリールスルホニル、またはCONR₈R₉である；

R₄は、水素、または置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル；またはL-R₁₃であり、ここで、Lは、C1~C10飽和または不飽和で分枝または非分枝の炭素鎖であり、該炭素鎖は、1個以上のメチレン基を含有し、ここで、1個以上のメチレン基は、必要に応じて、別個に、O、NまたはSで置換されている；ここで、Lは、必要に応じて、1個または2個のオキシ基および1個以上のC1~C10分枝または非分枝アルキルで置換されており、該アルキルは、必要に応じて、1個以上のハロゲン原子で置換されている；

30

R₅は、水素、または置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル；またはCOR₇、CO₂R₇、CONR₈R₉またはS(O)_mR₁₀である；

R₆は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、アルコキシ、アルキルチオ、メチレンジオキシまたはハロアルコキシ；または置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルカルボキシ、カルボキシアミノ、カルボキシアミド、アミノカルボキシ、アミノカルボニルまたはアルキルスルホンアミドである；

40

R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁およびR₁₂は、別個に、水素、または置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルから選択される；またはR₈およびR₉、またはR₁₁およびR₁₂は、一緒になって、3員~7員炭素環または複素環を形成する；

R₁₃は、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ；または置換または非置換

50

グアニジノまたはヘテロシクリルである；

R_{14} および R_{15} は、別個に、水素、または置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルから選択される；

$m = 0, 1$ または 2 である。

【0037】

適当な置換アルキル基には、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルおよびスルホンアミドアルキル基が挙げられる。

【0038】

1実施形態では、 X は、 O である。

10

【0039】

1実施形態では、 R_1 は、アリールアルキルである。1実施形態では、前記アリールアルキルは、ベンジルである。

【0040】

1実施形態では、 R_2 は、水素であり、そして R_3 は、 $CONR_8R_9$ である。1実施形態では、 R_8 および R_9 は、別個に、水素、メチル、エチルまたはイソプロピルから選択される。

【0041】

1実施形態では、 R_4 は、 $L-R_{13}$ である。1実施形態では、 $L-R_{13}$ は、アミノアルキルである。1実施形態では、前記アミノアルキルは、アミノプロピル、アルキルアミノプロピルまたはジアルキルアミノプロピルである。1実施形態では、 $L-R_{13}$ は、アミノプロピルである。

20

【0042】

1実施形態では、 R_5 は、水素、アルキル、アリールまたは COR_7 である。1実施形態では、 R_5 は、 COR_7 である。

【0043】

1実施形態では、 R_7 は、置換または非置換アリールまたはヘテロアリールである。1実施形態では、 R_7 は、アルキル-またはハロゲン置換アリールである。1実施形態では、 R_7 は、置換または非置換フェニル、ピリジルまたはピラジニルである。

【0044】

1実施形態では、 R_6 は、水素、アルキル、クロロまたはブロモである。

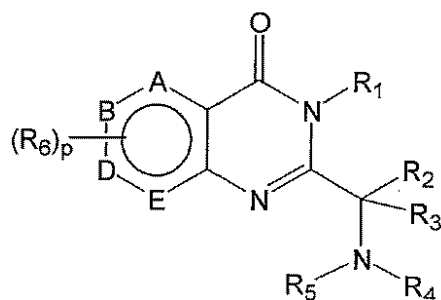
30

【0045】

他の実施形態では、このヘテロアリール縮合ピリミジニル化合物は、式(III)、またはそれらの互変異性体、薬学的に受容可能な塩またはプロドラッグを有する：

【0046】

【化9】



(III)

40

ここで、 A, B, D および E は、別個に、 N, CH または CR_6 から選択されるが、但し、 A, B, D または E の少なくとも1個ではあるが2個以下は、 N である；

50

R_1 は、水素、または置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アルキルスルホニルまたはアリールスルホニルである；

R_2 は、水素、または置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルカルボキシ、アミノカルボキシ、アミノカルボニルまたはアルキルスルホンアミド；または $CO R_7$ 、 $CO_2 R_7$ 、 $CONR_8 R_9$ 、 $S(O)_m R_{10}$ または $SO_2 NR_{11} R_{12}$ である；

R_3 は、シアノ、置換または非置換アリールスルホニル、または $CONR_8 R_9$ である；

R_4 は、水素、または置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル；または $L - R_{13}$ であり、ここで、 L は、 $C1 \sim C10$ 飽和または不飽和で分枝または非分枝の炭素鎖であり、該炭素鎖は、1 個以上のメチレン基を含有し、ここで、1 個以上のメチレン基は、必要に応じて、別個に、 O 、 N または S で置換されている；ここで、 L は、必要に応じて、1 個または 2 個のオキシ基および 1 個以上の $C1 \sim C10$ 分枝または非分枝アルキルで置換されており、該アルキルは、必要に応じて、1 個以上のハロゲン原子で置換されている；

R_5 は、水素、または置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル；または $CO R_7$ 、 $CO_2 R_7$ 、 $CONR_8 R_9$ または $S(O)_m R_{10}$ である；

R_6 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、アルコキシ、アルキルチオ、メチレンジオキシまたはハロアルコキシ；または置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルカルボキシ、カルボキシアミノ、カルボキシアミド、アミノカルボキシ、アミノカルボニルまたはアルキルスルホンアミドである；

R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} および R_{12} は、別個に、水素、または置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルから選択される；または R_8 および R_9 、または R_{11} および R_{12} は、一緒になって、3 員～7 員炭素環または複素環を形成する；

R_{13} は、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ；または置換または非置換グアニジノまたはヘテロシクリルである；

$m = 0$ 、1 または 2 である；そして

$p = 0$ 、1、2 または 3 である。

【0047】

1 実施形態では、 A は、 N である。1 実施形態では、 A が N のとき、 D は、 CR_6 であり、そして R_6 は、クロロである。1 実施形態では、 A が N のとき、 B および E は、 CH であり、 D は、 CR_6 であり、そして R_6 は、クロロである。

【0048】

適当な置換アルキル基には、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルおよびスルホンアミドアルキル基が挙げられる。

【0049】

1 実施形態では、 X は、 O である。

【0050】

1 実施形態では、 R_1 は、アリールアルキルである。1 実施形態では、前記アリールアルキルは、ベンジルである。

【0051】

1 実施形態では、 R_2 は、水素であり、そして R_3 は、 $CONR_8 R_9$ である。1 実施形態では、 R_8 および R_9 は、別個に、水素、メチル、エチルまたはイソプロピルから選

10

20

30

40

50

択される。

【0052】

1実施形態では、 R_4 は、 $L - R_{13}$ である。1実施形態では、 $L - R_{13}$ は、アミノアルキルである。1実施形態では、前記アミノアルキルは、アミノプロピル、アルキルアミノプロピルまたはジアルキルアミノプロピルである。1実施形態では、 $L - R_{13}$ は、アミノプロピルである。

【0053】

1実施形態では、 R_5 は、水素、アルキル、アリールまたは $CO R_7$ である。1実施形態では、 R_5 は、 $CO R_7$ である。

【0054】

1実施形態では、 R_7 は、置換または非置換アリールまたはヘテロアリールである。1実施形態では、 R_7 は、アルキル - またはハロゲン置換アリールである。1実施形態では、 R_7 は、置換または非置換フェニル、ピリジルまたはピラジニルである。

【0055】

1実施形態では、 R_6 は、水素、アルキル、クロロまたはブロモである。

【0056】

他の局面では、本発明は、式(I)、(II)または(III)の化合物を製造する方法を提供する。代表的な化合物を製造する方法は、実施例1で記述されており、そして以下で図式的に示されている。式(I)、(II)または(III)の化合物に加えて、中間体およびそれらの対応する合成方法は、本発明の範囲内に含まれる。

【0057】

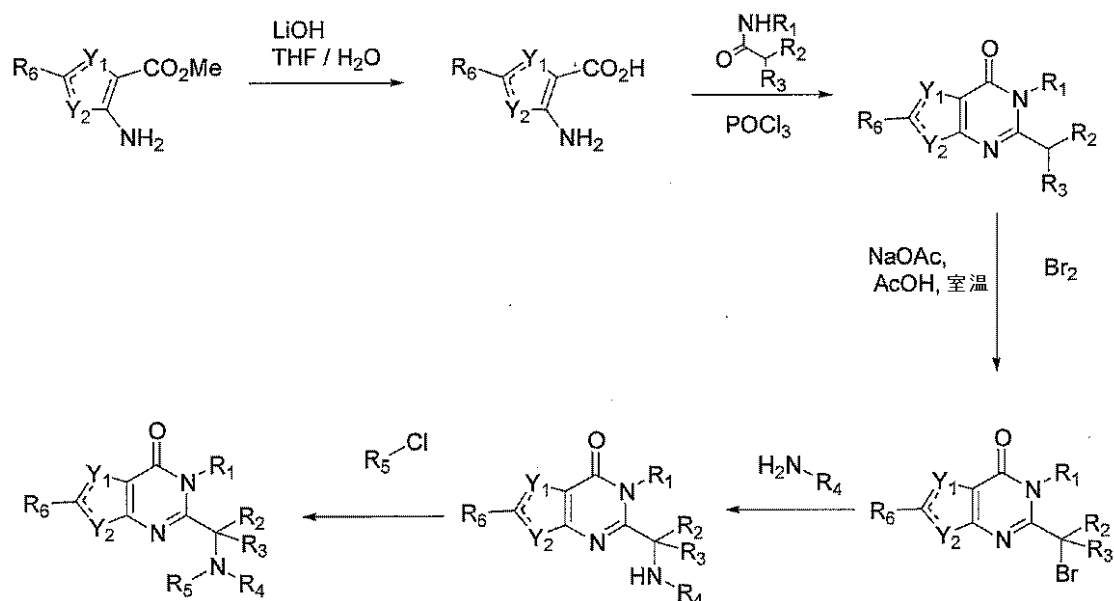
式(I)および(II)の化合物は、以下で示すスキーム1、2および3で、図式的に示されている。

【0058】

(スキーム1)

【0059】

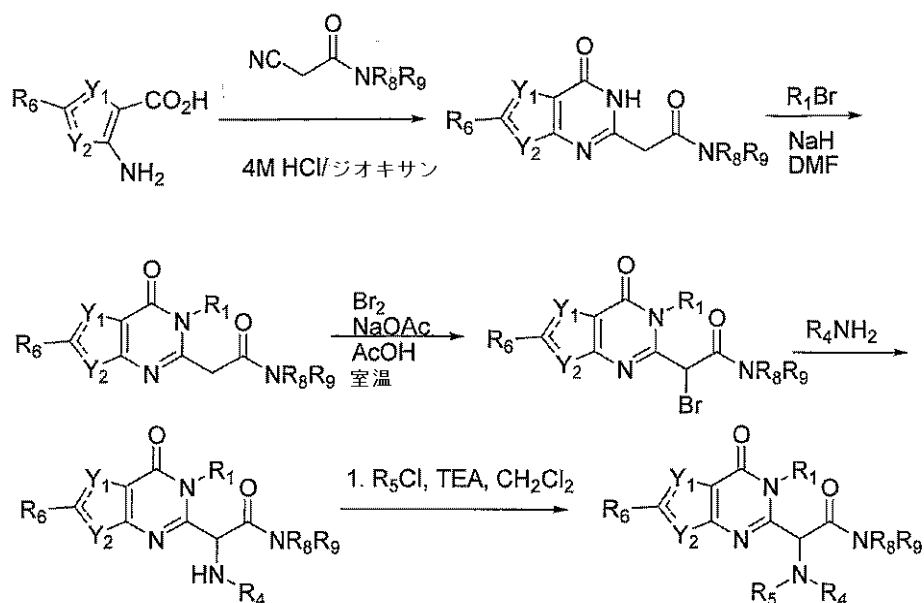
【化10】



(スキーム2)

【0060】

【化 1 1】



10

代表的なチエニル縮合ピリミジン - 4 - オン化合物の合成は、実施例 1 で記述されている。実施例 1 で記述された代表的なチエニル縮合ピリミジン - 4 - オン化合物の調製の概略図は、以下 (スキーム 3) で示す。

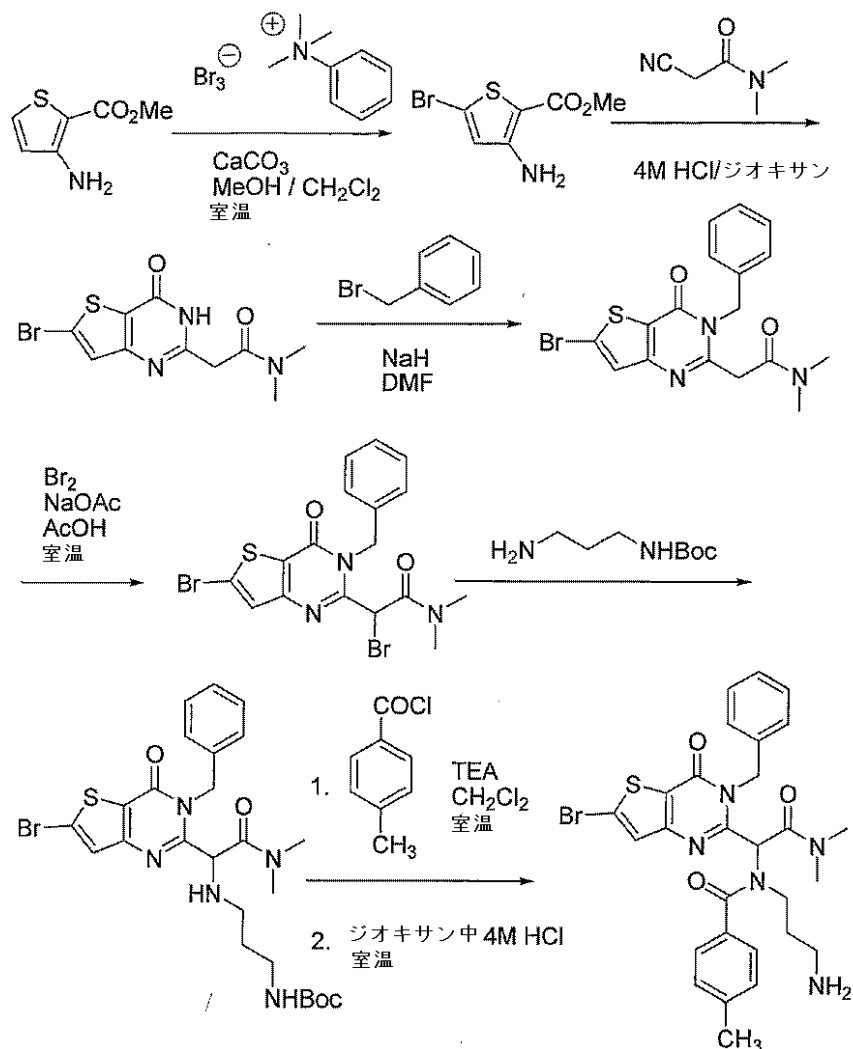
20

【 0 0 6 1】

(スキーム 3)

【 0 0 6 2】

【化 1 2】



10

20

30

本発明の代表的なチエニル縮合ピリミジン - 4 - オン化合物は、表 1 で示す。

【 0 0 6 3】

式 (I) および (I I I) の化合物は、以下のスキーム 4 および 5 で図式的に示すように、調製され得る。

【 0 0 6 4】

(スキーム 4)

【 0 0 6 5】

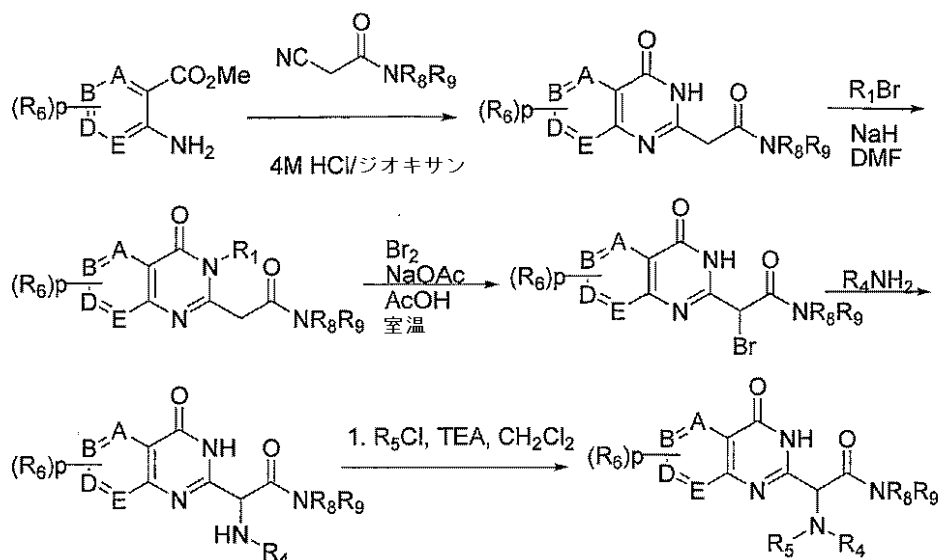
$$\begin{array}{c}
 \text{(R}_6\text{)}_p \text{---} \begin{array}{c} \text{B} \text{---} \text{A} \\ \text{D} \text{---} \text{E} \end{array} \text{---} \text{NH}_2 \xrightarrow{\text{HNO}_3, \text{H}_2\text{SO}_4} \text{(R}_6\text{)}_p \text{---} \begin{array}{c} \text{B} \text{---} \text{A} \\ \text{D} \text{---} \text{E} \end{array} \text{---} \begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \text{NO}_2 \end{array} \xrightarrow[\text{NaNO}_2]{\text{HBr, Br}_2} \text{(R}_6\text{)}_p \text{---} \begin{array}{c} \text{B} \text{---} \text{A} \\ \text{D} \text{---} \text{E} \end{array} \text{---} \begin{array}{c} \text{Br} \\ \text{NO}_2 \end{array} \\
 \downarrow \text{CuCN} \\
 \text{(R}_6\text{)}_p \text{---} \begin{array}{c} \text{B} \text{---} \text{A} \\ \text{D} \text{---} \text{E} \end{array} \text{---} \begin{array}{c} \text{CN} \\ \text{NO}_2 \end{array} \xrightarrow[\text{EtOH}]{\text{H}_2 \text{ (45 PSI) } \text{ラネーニッケル}} \text{(R}_6\text{)}_p \text{---} \begin{array}{c} \text{B} \text{---} \text{A} \\ \text{D} \text{---} \text{E} \end{array} \text{---} \begin{array}{c} \text{C(=O)NH}_2 \\ \text{NH}_2 \end{array} \xrightarrow{\text{R}_2\text{CH(R}_3\text{)COCl}} \text{(R}_6\text{)}_p \text{---} \begin{array}{c} \text{B} \text{---} \text{A} \\ \text{D} \text{---} \text{E} \end{array} \text{---} \begin{array}{c} \text{C(=O)NH}_2 \\ \text{NH} \text{---} \text{C(=O)CH(R}_2\text{)R}_3 \end{array} \\
 \downarrow \text{PPA}_1 \\
 \text{(R}_6\text{)}_p \text{---} \begin{array}{c} \text{B} \text{---} \text{A} \\ \text{D} \text{---} \text{E} \end{array} \text{---} \begin{array}{c} \text{C(=O)NH} \\ \text{N} \text{---} \text{C(=O)CH(R}_2\text{)R}_3 \end{array} \xrightarrow{\text{R}_1\text{---X}} \text{(R}_6\text{)}_p \text{---} \begin{array}{c} \text{B} \text{---} \text{A} \\ \text{D} \text{---} \text{E} \end{array} \text{---} \begin{array}{c} \text{C(=O)N(R}_1\text{)} \\ \text{N} \text{---} \text{C(=O)CH(R}_2\text{)R}_3 \end{array} \xrightarrow{\text{Br}_2, \text{HOAc}} \text{(R}_6\text{)}_p \text{---} \begin{array}{c} \text{B} \text{---} \text{A} \\ \text{D} \text{---} \text{E} \end{array} \text{---} \begin{array}{c} \text{C(=O)N(R}_1\text{)} \\ \text{N} \text{---} \text{C(=O)C(R}_2\text{)(R}_3\text{)Br} \end{array} \\
 \downarrow \text{H}_2\text{N---R}_4 \\
 \text{(R}_6\text{)}_p \text{---} \begin{array}{c} \text{B} \text{---} \text{A} \\ \text{D} \text{---} \text{E} \end{array} \text{---} \begin{array}{c} \text{C(=O)N(R}_1\text{)} \\ \text{N} \text{---} \text{C(=O)C(R}_2\text{)(R}_3\text{)NH---R}_4 \end{array} \xrightarrow{\text{R}_5\text{---X}} \text{(R}_6\text{)}_p \text{---} \begin{array}{c} \text{B} \text{---} \text{A} \\ \text{D} \text{---} \text{E} \end{array} \text{---} \begin{array}{c} \text{C(=O)N(R}_1\text{)} \\ \text{N} \text{---} \text{C(=O)C(R}_2\text{)(R}_3\text{)N(R}_4\text{)R}_5 \end{array}
 \end{array}$$

20

30

(スキーム 5)
【 0 0 6 6 】

【化 1 4】



10

他の局面では、本発明は、本明細書中で記述した少なくとも1種のKSP阻害剤を含有する組成物、および本明細書中で記述したKSP阻害剤を利用する方法を提供する。

【0067】

20

1局面では、本発明は、単独でまたは他の抗癌剤と共にいずれかでヒトまたは動物被験体に投与するのに適当な薬学的に受容可能なキャリアと共に、少なくとも1種のヘテロアリアル縮合ピリミジニル化合物（例えば、式(I)、(II)または(III)の化合物）を含有する医薬組成物を提供する。

【0068】

組み合わせ治療として使用されるはずの多くの適切な抗がん剤が、本発明の組成物および方法での使用について企図される。本発明の化合物を組み合わせで使用されるべき適切な抗がん剤としては、以下が挙げられる：アポトーシスを誘発する薬剤；ポリヌクレオチド（例えば、リボザイム）；ポリペプチド（例えば、酵素）；薬物；生物学的模倣物；アルカロイド；アルキル化剤；抗腫瘍抗体；代謝拮抗物質；ホルモン；白金化合物；抗癌薬物、毒物および/または放射性核種と結合したモノクローナル抗体；生物学的応答調節因子（例えば、インターフェロン〔例えば、IFN-〕およびインターロイキン〔例えば、IL-2〕）；養子免疫療法薬剤；造血成長因子；腫瘍細胞分化を誘発する薬剤（例えば、全てトランスのレチノイン酸）；遺伝子治療薬剤；アンチセンス療法薬剤およびヌクレオチド；腫瘍ワクチン；新脈管形成のインヒビターなど。式(I)、式(II)または式(III)の化合物と同時投与するために適切な、化学療法化合物および抗癌治療の多くの他の例は、当業者に公知である。

30

【0069】

特定の実施形態において、本発明の化合物と組み合わせで使用される抗癌剤は、アポトーシスを誘発するかまたは刺激する薬剤を含む。アポトーシスを誘発する薬剤としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：放射線；キナーゼインヒビター（例えば、上皮増殖因子レセプター〔EGFR〕キナーゼインヒビター、血管成長因子レセプター〔VGF R〕キナーゼインヒビター、線維芽細胞成長因子レセプター〔FGFR〕キナーゼインヒビター、血小板由来成長因子レセプター〔PGFR〕キナーゼインヒビター、ならびにBcr-Ablキナーゼインヒビター（例えば、STI-571、グリーベック〔gleevec〕およびGlivec）；アンチセンス分子；抗体（例えば、ハーセプチンおよびリタキサン〔rituxan〕）；抗エストロゲン（例えば、ラロキシフェン〔raloxifene〕およびタモキシフェン〔tamoxifen〕）；抗アンドロゲン（例えば、フルタミド、ピカルタミド、フィナステリド、アミノグルテチミド〔aminoglutethamide〕、ケトコナゾール、およびコルチコステロイド）；シク

40

50

ロオキシゲナーゼ 2 (COX-2) インヒビター (例えば、セレコキシブ (celecoxib)、メロキシカム (meloxicam)、NS-398、および非ステロイド性抗炎症薬物 (NSAID)) ; ならびに癌化学療法薬物 (例えば、イリノテカン (irinotecan) [カンプトサル (camptosar)]、CPT-11、フルダラビン (fludarabine) [フルダラ (fludara)]、ダカルバジン (DTIC)、デキサメタゾン、ミトザントロン、ミロタルグ (mylotarg)、VP-16、シスプラチン、5-FU、ドキシルビシン (doxorubicin)、タキソテル (taxotere) およびタキソール) ; 細胞シグナル伝達分子 ; セラミドおよびサイトカイン ; ならびにスタウロスプリン (staurosporine) など。

【0070】

10

他の局面では、本発明は、本明細書中で記述した化合物を使用する方法を提供する。例えば、本明細書中で記述した化合物は、癌の治療で使用できる。本明細書中で記述した化合物はまた、癌を治療する医薬を製造する際に、使用できる。

【0071】

1 実施形態では、本発明は、細胞増殖疾患 (例えば、癌) に罹ったヒトまたは動物被験体を治療する方法を提供する。本発明は、そのような治療を必要とするヒトまたは動物被験体を治療する方法を提供し、該方法は、単独でまたは他の抗癌剤と併用していずれかで、ヘテロアリアル縮合ピリミジニル化合物 (例えば、式 (I)、(II) または (III) の化合物) の治療有効量を投与する工程を包含する。

【0072】

20

他の実施形態では、本発明は、そのような治療を必要とするヒトまたは動物被験体における細胞増殖疾患を治療する方法を提供し、該方法は、該被験体に、その被験体の細胞増殖または腫瘍成長を低下または阻止するのに有効な量のヘテロアリアル縮合ピリミジニル化合物 (例えば、式 (I)、(II) または (III) の化合物) を投与する工程を包含する。

【0073】

他の実施形態では、本発明は、そのような治療を必要とするヒトまたは動物被験体における細胞増殖疾患を治療する方法を提供し、該方法は、該被験体に、癌を治療する少なくとも 1 種の追加薬剤と組み合わせて、その被験体の細胞増殖または腫瘍成長を低下または阻止するのに有効な量のヘテロアリアル縮合ピリミジニル化合物 (例えば、式 (I)、(II) または (III) の化合物) を投与する工程を包含する。

30

【0074】

本発明は、KSP の阻害剤である化合物を提供する。これらの阻害剤は、ヒトまたは動物用の医薬組成物で有用であり、この場合、KSP の阻害剤は、例えば、細胞増殖疾患 (例えば、KSP が媒介する腫瘍および / または癌性細胞成長) の治療で、必要とされる。特に、これらの化合物は、ヒトまたは動物 (例えば、ネズミ) の癌を治療する際に有用であり、これには、例えば、肺癌および気管支癌 ; 前立腺癌 ; 乳癌 ; 膵臓癌 ; 大腸癌および直腸癌 ; 甲状腺癌 ; 胃癌 ; 肝臓癌および肝内胆管癌 ; 腎臓癌および腎盂癌 ; 膀胱癌 ; 子宮体癌 ; 子宮頸癌 ; 卵巣癌 ; 多発性骨髄腫 ; 食道癌 ; 急性骨髄性白血病 ; 慢性骨髄性白血病 ; リンパ性白血病 ; 骨髄球性白血病 ; 脳腫瘍 ; 口腔癌および咽頭癌 ; 喉頭癌 ; 小腸癌 ; 非ホジキン性リンパ腫 ; 黒色腫 ; および絨毛大腸腺腫が挙げられる。

40

【0075】

他の実施形態では、本発明は、KSP 媒介障害を治療する方法を提供する。1 方法では、KSP 活性を媒介 (または変調) するために、それを必要とする患者 (例えば、ヒトまたは動物被験体) に、有効量のヘテロアリアル縮合ピリミジニル化合物 (例えば、式 (I)、(II) または (III) の化合物) が投与される。

【0076】

KSP 阻害活性を決定する代表的なアッセイは、実施例 2 で記述されている。

【0077】

以下の定義は、本発明を理解し易くするために、提供されている。

50

【 0 0 7 8 】

本明細書中で使用する「ヘテロアリール縮合ピリミジニル化合物」とは、ピリミジニル基の 5 位置および 6 位置でピリミジニル基をヘテロアリール基に縮合したピリミジニル化合物を意味する。

【 0 0 7 9 】

「ヘテロアリール縮合ピリミジン - 4 - オン化合物」とは、4 位置でカルボニル基を有し 5 位置および 6 位置でヘテロアリール基に縮合されたピリミジノン化合物を意味する。

【 0 0 8 0 】

「アルキル」とは、ヘテロ原子を含有しないアルキル基を意味する。それゆえ、この語句は、直鎖アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシルなど）を含む。この語句はまた、直鎖アルキル基の分枝鎖異性体を含み、これには、例として、以下が挙げられるが、これらに限定されない： $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-CH(CH_2CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CH_2CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-CH_2CH(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2C(CH_2CH_3)_3$ 、 $-CH(CH_3)CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2C(CH_2CH_3)_3$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)CH(CH_2CH_3)_2$ および他のもの。この語句はまた、環状アルキル基（例えば、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、シクロヘプチルおよびシクロオクチル）を含み、このような環は、上で定義した直鎖および分枝アルキル基で置換されている。それゆえ、「アルキル基」との語句は、第一級アルキル基、第二級アルキル基および第三級アルキル基を含む。好ましいアルキル基には、1 個 ~ 12 個の炭素原子を有する直鎖および分枝アルキル基および環状アルキル基が挙げられる。

【 0 0 8 1 】

「アルキレン」とは、2 個の結合点を有すること以外は、「アルキル」について上で述べた同じ残基である。代表的なアルキレン基には、エチレン ($-CH_2CH_2-$)、プロピレン ($-CH_2CH_2CH_2-$)、ジメチルプロピレン ($-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$) およびシクロヘキシルプロピレン ($-CH_2CH_2CH(CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2)-$) が挙げられる。

【 0 0 8 2 】

「アルケニル」とは、1 個以上の炭素 - 炭素二重結合および 2 個 ~ 約 20 個の炭素原子を有する直鎖、分枝または環状ラジカルを意味する。好ましいアルケニル基には、2 個 ~ 12 個の炭素原子を有する直鎖および分枝アルケニル基および環状アルケニル基が挙げられる。

【 0 0 8 3 】

「アルキニル」とは、1 個以上の炭素 - 炭素三重結合および 2 個 ~ 約 20 個の炭素原子を有する直鎖、分枝または環状ラジカルを意味する。好ましいアルキニル基には、2 個 ~ 12 個の炭素原子を有する直鎖および分枝アルキニル基が挙げられる。

【 0 0 8 4 】

アルキル基、アルケニル基およびアルキニル基は、例えば、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロおよび / またはシアノ基などで置換され得る。ハロ - 置換およびヒドロキシ - 置換アルキルの例には、クロロメチル、トリクロロメチル、クロロエチル、ヒドロキシエチルなどが挙げられる。他の適当な置換アルキル部分には、例えば、アラルキル、アミノアラルキル、アミノアラルキル、カルボニルアミノアラルキル、アルキルカルボニルアミノアラルキル、アリールカルボニルアミノアラルキル、アラルキルカルボニルアミノアラルキル、アミノアルコキシアラルキルおよびアリールアミノアラルキルが挙げられる。

【 0 0 8 5 】

「アルコキシ」とは、R がアルキルである $\text{RO}-$ を意味する。アルコキシ基の代表例には、メトキシ、エトキシ、 t -ブトキシ、トリフルオロメトキシなどが挙げられる。

【 0 0 8 6 】

「ハロゲン」または「ハロ」とは、クロロ、ブロモ、フルオロおよびヨード基を意味する。「ハロアルキル」との用語は、1 個以上のハロゲン原子で置換したアルキルラジカルを意味する。「ハロアルコキシ」との用語は、1 個以上のハロゲン原子で置換したアルコキシラジカルを意味する。

【 0 0 8 7 】

「アミノ」とは、本明細書中では、 $-\text{NH}_2$ 基を意味する。「アルキルアミノ」との用語は、本明細書中では、 $-\text{NRR}'$ 基であって、ここで、R が、アルキルであり、そして R' が、水素またはアルキルであるものを意味する。「アリアルアミノ」との用語は、本明細書中では、 $-\text{NRR}'$ 基であって、ここで、R が、アリアルであり、そして R' が、水素、アルキルまたはアリアルであるものを意味する。「アラルキルアミノ」との用語は、本明細書中では、 $-\text{NRR}'$ 基であって、ここで、R が、アラルキルであり、そして R' が、水素、アルキル、アリアルまたはアラルキルであるものを意味する。

10

【 0 0 8 8 】

「アルコキシアルキル」とは、 $-\text{alk}_1-\text{O}-\text{alk}_2$ 基を意味し、ここで、 alk_1 は、アルキルまたはアルケニルであり、そして alk_2 は、アルキルまたはアルケニルである。「アリアルオキシアルキル」との用語は、 $-\text{アルキル}-\text{O}-\text{アリアル}$ 基を意味する。「アラルコキシアルキル」との用語は、 $-\text{アルキレニル}-\text{O}-\text{アラルキル}$ を意味する。

20

【 0 0 8 9 】

「アルコキシアルキルアミノ」とは、本明細書中では、 $-\text{NR}-$ (アルコキシアルキル) 基を意味し、ここで、R は、典型的には、水素、アラルキルまたはアルキルである。

【 0 0 9 0 】

「アミノカルボニル」とは、本明細書中では、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 基を意味する。「置換アミノカルボニル」とは、本明細書中では、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NRR}'$ 基を意味し、ここで、R は、アルキルであり、そして R' は、水素またはアルキルである。「アリアルアミノカルボニル」との用語は、本明細書中では、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NRR}'$ 基を意味し、ここで、R は、アリアルであり、そして R' は、水素、アルキルまたはアリアルである。「アラルキルアミノカルボニル」とは、本明細書中では、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NRR}'$ 基を意味し、ここで、R は、アラルキルであり、そして R' は、水素、アルキル、アリアルまたはアラルキルである。

30

【 0 0 9 1 】

「アミノスルホニル」とは、本明細書中では、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}_2$ 基を意味する。「置換アミノスルホニル」とは、本明細書中では、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NRR}'$ 基を意味し、ここで、R は、アルキルであり、そして R' は、水素またはアルキルである。「アラルキルアミノスルホニルアリアル」との用語は、本明細書中では、 $-\text{アリアル}-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}-\text{アラルキル}$ 基を意味する。

40

【 0 0 9 2 】

「カルボニル」とは、二価基 $-\text{C}(\text{O})-$ を意味する。

【 0 0 9 3 】

「カルボニルオキシ」とは、一般に、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ 基を意味する。このような基には、エステル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}$ が挙げられ、ここで、R は、アルキル、シクロアルキル、アリアルまたはアラルキルである。「カルボニルオキシシクロアルキル」との用語は、一般に、本明細書中では、「カルボニルオキシカルボシクロアルキル」および「カルボニルオキシヘテロシクロアルキル」の両方を意味し、すなわち、ここで、R は、それぞれ、カルボシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルである。「アリアルカルボニルオキシ」との用語は、本明細書中では、 $\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{アリアル}$ 基を意味し、ここで、アリアル

50

は、単環式または多環式のカルボシクロアリールまたはヘテロシクロアリールである。「アラルキルカルボニルオキシ」との用語は、本明細書中では、 $-C(O)-O-$ アラルキル基を意味する。

【0094】

「スルホニル」とは、本明細書中では、 $-SO_2-$ 基を意味する。「アルキルスルホニル」とは、 $-SO_2R-$ の構造の置換スルホニルを意味し、ここで、Rは、アルキルである。本発明の化合物で使用されるアルキルスルホニル基は、典型的には、その骨格構造内に1個～6個の炭素原子を有するアルキルスルホニル基である。それゆえ、本発明の化合物で使用される典型的なアルキルスルホニル基には、例えば、メチルスルホニル（すなわち、ここで、Rは、メチルである）、エチルスルホニル（すなわち、ここで、Rは、エチル）、プロピルスルホニル（すなわち、ここで、Rは、プロピルである）などが挙げられる。「アリールスルホニル」との用語は、本明細書中では、 $-SO_2-$ アリール基を意味する。「アラルキルスルホニル」との用語は、本明細書中では、 $-SO_2-$ アラルキル基を意味する。「スルホンアミド」との用語は、本明細書中では、 $-SO_2NH_2$ を意味する。

10

【0095】

「カルボニルアミノ」とは、二価基 $-NH-C(O)-$ を意味し、ここで、このカルボニルアミノ基のアミド窒素の水素原子は、アルキル、アリールまたはアラルキル基で置き換えることができる。このような基には、カルバミン酸エステル（ $-NH-C(O)-O-R$ ）およびアミド $-NH-C(O)-O-R$ のような部分が挙げられ、ここで、Rは、直鎖または分枝アルキル、シクロアルキル、またはアリールまたはアラルキルである。「アルキルカルボニルアミノ」との用語は、アルキルカルボニルアミノであって、Rがその骨格内で1個～約6個の炭素原子を有するアルキルであるものを意味する。「アリールカルボニルアミノ」との用語は、 $-NH-C(O)-R$ 基であって、ここで、Rがアリールであるものを意味する。同様に、「アラルキルカルボニルアミノ」との用語は、カルボニルアミノであって、ここで、Rがアラルキルであるものを意味する。

20

【0096】

「グアニジノ」または「グアニジル」とは、グアニジン $H_2N-C(=NH)-NH_2$ から誘導した部分を意味する。このような部分には、正式二重結合を備えた窒素原子で結合したもの（そのグアニジンの「2」位置、例えば、ジアミノメチレンアミノ、 $(H_2N)_2C=NH-$ ）および正式単結合を備えた窒素原子のいずれかで結合したもの（そのグアニジンの「1」位置および/または「3」位置、例えば、 $H_2N-C(=NH)-NH-$ ）が挙げられる。これらの窒素原子のいずれかの窒素原子は、適当な置換基（例えば、アルキル、アリールまたはアラルキル）で置き換えることができる。

30

【0097】

「アミジノ」とは、 $R-C(=N)-NR'-$ （このラジカルは、「 N^1 」窒素である）および $R(NR')C=N-$ （このラジカルは、「 N^2 」窒素である）部分を意味し、ここで、RおよびR'は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり得る。

【0098】

「シクロアルキル」とは、単環式または多環式の複素環または炭素環アルキル置換基を意味する。典型的なシクロアルキル置換基は、3個～8個の骨格（すなわち、環）原子を有し、ここで、各骨格原子は、炭素またはヘテロ原子のいずれかである。「ヘテロシクロアルキル」との用語は、本明細書中では、その環構造に、1個～5個、さらに典型的には、1個～4個のヘテロ原子を有するシクロアルキル置換基を意味する。本発明の化合物で使用される適当なヘテロ原子は、窒素、酸素またはイオウである。代表的なヘテロシクロアルキル部分には、例えば、モルホリノ、ピペラジニル、ピペラジニルなどが挙げられる。カルボシクロアルキル基とは、全ての環原子が炭素であるシクロアルキル基である。シクロアルキル置換基と併用するとき、「多環式」との用語は、本明細書中では、縮合および非縮合アルキル環式構造を意味する。

40

【0099】

50

本明細書中で使用する「置換複素環」、「複素環基」、「複素環」または「ヘテロシクリル」との用語は、窒素、酸素およびイオウから選択されるヘテロ原子を含有する任意の 3 員環または 4 員環、または窒素、酸素またはイオウからなる群から選択される 1 個 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 5 員環または 6 員環を意味する；ここで、この 5 員環は、0 個 ~ 2 個の二重結合を有し、そしてこの 6 員環は、0 個 ~ 3 個の二重結合を有する；ここで、この窒素原子およびイオウ原子は、必要に応じて、酸化され得る；ここで、この窒素およびイオウヘテロ原子は、必要に応じて、四級化され得る；これには、上記複素環のいずれかがベンゼン環または上で別個に定義した他の 5 員または 6 員複素環に縮合された任意の二環式基が挙げられる。「複素環」との用語は、それゆえ、窒素がヘテロ原子である環だけでなく、部分的および還元飽和の環が挙げられる。好ましい複素環には、例えば、

10

【0100】

複素環部分は、以下から別個に選択される種々の置換基で非置換または一置換または二置換できる：ヒドロキシ、ハロ、オキソ ($C=O$)、アルキルイミノ ($RN=$ 、ここで、 R は、アルキルまたはアルコキシ基である)、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノアルキル、アルコキシ、チオアルコキシ、ポリアルコキシ、アルキル、シクロアルキルまたはハロアルキル。

20

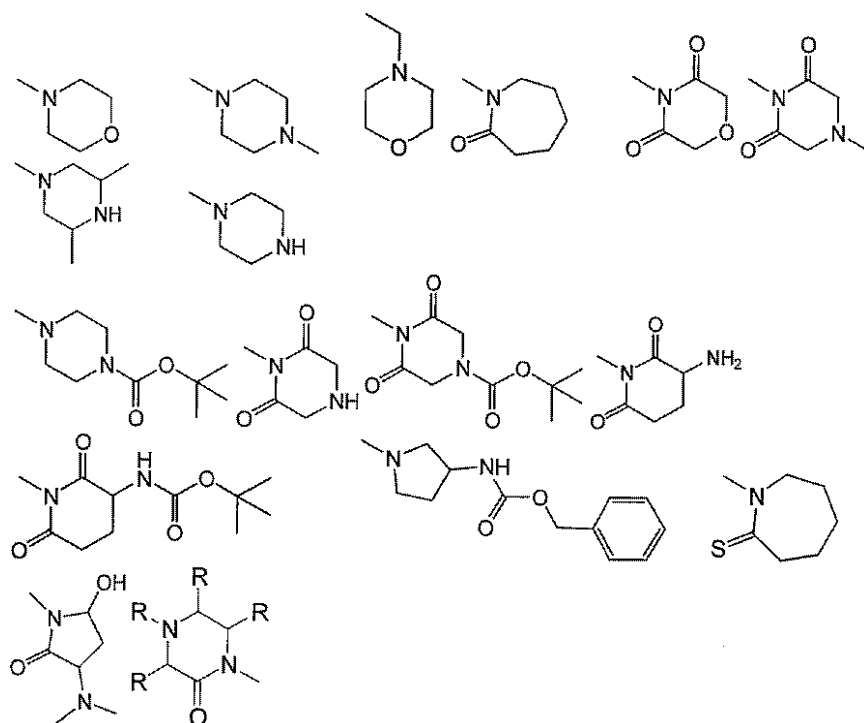
【0101】

これらの複素環基は、本明細書中の開示と関連して有機化学および医薬品化学の当業者に明らかなように、種々の位置で結合され得る。

【0102】

【化15-1】

30



40

50

ここで、R は、本明細書中で記述したように、H または複素環置換基である。

【0103】

代表的な複素環には、例えば、イミダゾリル、ピリジル、5 ピペラジニル、アゼチジニル、チアゾリル、フラニル、トリアゾリルベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾキサゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、インドリル、ナフチピリジニル、インダゾリルおよびキノリジニルが挙げられる。

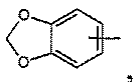
【0104】

「アリール」とは、3 個～14 個の骨格炭素原子またはヘテロ原子を有する必要に応じて置換した単環式および多環式芳香族基を意味し、これには、炭素環アリール基および複素環アリール基が挙げられる。炭素環アリール基とは、その芳香環の全て環原子が炭素であるアリール基である。「ヘテロアリール」との用語は、本明細書中では、芳香環に環原子として1 個～4 個のヘテロ原子を有するアリール基を意味し、その環原子の残りは、炭素原子である。アリール置換基と併用するとき、「多環式アリール」との用語は、本明細書中では、少なくとも1 個の環構造が芳香族である縮合および非縮合環構造（例えば、ベンゾジオキサゾロ（これは、フェニル基、すなわち、

10

【0105】

【化15-2】



20

、ナフチルなどに縮合した安息香酸構造を有する))を意味する。本発明の化合物で置換基として使用される代表的なアリール部分には、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、インドリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、トリアゾリル、チオフェニル、フラニル、キノリニル、プリニル、ナフチル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピリジルおよびベンズイミダゾリルなどが挙げられる。

【0106】

「アラルキル」または「アリールアルキル」とは、アリール基で置換されたアルキル基を意味する。典型的には、本発明の化合物で使用されるアラルキル基は、そのアラルキル基のアルキル部分に取り込まれた1 個～6 個の炭素原子を有する。本発明の化合物で使用される適当なアラルキル基には、例えば、ベンジル、ピコリルなどが挙げられる。

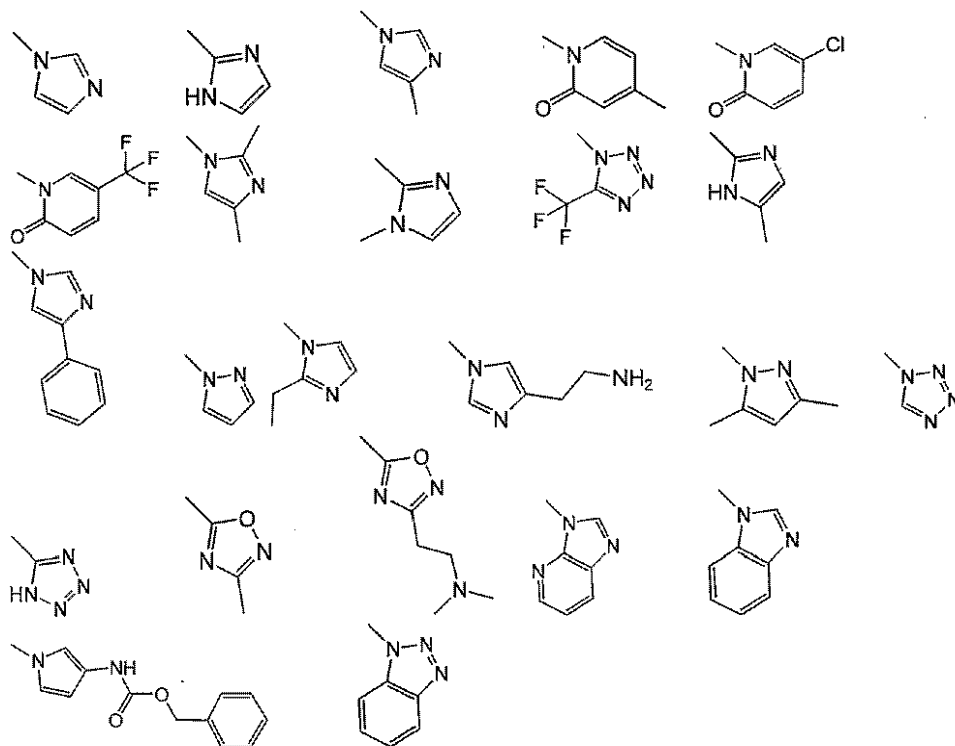
30

【0107】

代表的なヘテロアリール基には、例えば、以下で示したものが挙げられる。これらのヘテロアリール基は、本明細書中の開示と関連して有機化学および医薬品化学の当業者に明らかなように、さらに置換でき、また、種々の位置で結合され得る。

【0108】

【化 16】



10

20

代表的なヘテロアリールには、イミダゾリル、ピリジル、チアゾリル、トリアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリルおよびベンゾキサゾリルが挙げられる。

【0109】

「ビアリール」とは、2個のアリール基（これらは、互いに縮合していない）が結合した基または置換基を意味する。代表的なビアリール化合物には、例えば、フェニルベンゼン、ジフェニルジアゼン、4-メチルチオ-1-フェニルベンゼン、フェノキシベンゼン、(2-フェニルエチニル)ベンゼン、ジフェニルケトン、(4-フェニルブタ-1,3-ジイニル)ベンゼン、フェニルベンジルアミン、(フェニルメトキシ)ベンゼンなどが挙げられる。必要に応じて置換した好ましいビアリール基には、以下が挙げられる：2-(フェニルアミノ)-N-[4-(2-フェニルエチニル)-フェニル]アセトアミド、1,4-ジフェニルベンゼン、N-[4-(2-フェニルエチニル)フェニル]-2-[ベンジル-アミノ]アセトアミド、2-アミノ-N-[4-(2-フェニルエチニル)フェニル]プロパンアミド、2-アミノ-N-[4-(2-フェニルエチニル)フェニル]アセトアミド、2-(シクロプロピルアミノ)-N-[4-(2-フェニルエチニル)-フェニル]アセトアミド、2-(エチルアミノ)-N-[4-(2-フェニルエチニル)フェニル]アセトアミド、2-[(2-メチルプロピル)アミノ]-N-[4-(2-フェニルエチニル)フェニル]アセトアミド、5-フェニル-2H-ベンゾ-[d]-1,3-ジオキサレン、2-クロロ-1-メトキシ-4-フェニルベンゼン、2-[(イミダゾリルメチル)アミノ]-N-[4-(2-フェニルエチニル)フェニル]アセトアミド、4-フェニル-1-フェノキシベンゼン、N-(2-アミノエチル)-[4-(2-フェニルエチニル)フェニル]カルボキサミド、2-{[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ}-N-[4-(2-フェニルエチニル)フェニル]アセトアミド、2-{[(4-メチルフェニル)メチル]アミノ}-N-[4-(2-フェニルエチニル)フェニル]アセトアミド、4-フェニル-1-(トリフルオロメチル)ベンゼン、1-ブチル-4-フェニルベンゼン、2-(シクロヘキシルアミノ)-N-[4-(2-フェニルエチニル)フェニル]アセトアミド、2-(エチルメチル-アミノ)-N-[4-(2-フェニルエチニル)フェニル]アセトアミド、2-(ブチルアミノ)-N-[4-(2-フェニルエチニル)フェニル]アセトアミド、N-[4-(2-フェニルエチニル)フェニル]-

30

40

50

2 - (4 - ピリジルアミノ) アセトアミド、N - [4 - (2 - フェニルエチニル) フェニル] - 2 - (キヌクリジン - 3 - イルアミノ) アセトアミド、N - [4 - (2 - フェニルエチニル) フェニル] ピロリジン - 2 - イルカルボキサミド、2 - アミノ - 3 - メチル - N - [4 - (2 - フェニルエチニル) フェニル] ブタンアミド、4 - (4 - フェニルブタ - 1, 3 - ジイニル) フェニルアミン、2 - (ジメチルアミノ) - N - [4 - (4 - フェニルブタ - 1, 3 - ジイニル) フェニル] アセトアミド、2 - (エチルアミノ) - N - [4 - (4 - フェニルブタ - 1, 3 - ジイニル) フェニル] アセトアミド、4 - エチル - 1 - フェニルベンゼン、1 - [4 - (2 - フェニルエチニル) フェニル] エタン - 1 - オン、N - (1 - カルバモイル - 2 - ヒドロキシプロピル) [4 - (4 - フェニルブタ - 1, 3 - ジイニル) フェニル] カルボキサミド、N - [4 - (2 - フェニルエチニル) フェニル] プロパンアミド、4 - メトキシフェニルフェニルケトン、フェニル - N - ベンズアミド、(第三級ブトキシ) - N - [(4 - フェニルフェニル) メチル] カルボキサミド、2 - (3 - フェニルフェノキシ) エタンヒドロキサム酸、3 - フェニルフェニルプロパノエート、1 - (4 - エトキシフェニル) 4 - メトキシベンゼンおよび [4 - (2 - フェニルエチニル) フェニル] ピロール。

10

20

30

40

50

【0 1 1 0】

「ヘテロアリールアリール」とは、それらのアリール基の1個がヘテロアリール基であるビアリール基を意味する。代表的なヘテロアリールアリール基には、例えば、2 - フェニルピリジン、フェニルピロール、3 - (2 - フェニルエチニル) ピリジン、フェニルピラゾール、5 - (2 - フェニルエチニル) - 1, 3 - ジヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン、4 - フェニル - 1, 2, 3 - チアジアゾール、2 - (2 - フェニルエチニル) ピラジン、2 - フェニルチオフェン、フェニルイミダゾール、3 - (2 - ピペラジニルフェニル) - フラン、3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - メチルピロールなどが挙げられる。必要に応じて置換した好ましいヘテロアリールアリール基には、以下が挙げられる：5 - (2 - フェニルエチニル) ピリミジン - 2 - イルアミン、1 - メトキシ - 4 - (2 - チエニル) ベンゼン、1 - メトキシ - 3 - (2 - チエニル) ベンゼン、5 - メチル - 2 - フェニルピリジン、5 - メチル - 3 - フェニルイソキサゾール、2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] フラン、3 - フルオロ - 5 - (2 - フリル) - 2 - メトキシ - 1 - プロブ - 2 - エニルベンゼン、(ヒドロキシイミノ) (5 - フェニル(2 - チエニル)) - メタン、5 - [(4 - メチルピペラジニル) メチル] - 2 - フェニルチオフェン、2 - (4 - エチルフェニル) チオフェン、4 - メチルチオ - 1 - (2 - チエニル) ベンゼン、2 - (3 - ニトロフェニル) チオフェン、(第三級ブトキシ) - N - [(5 - フェニル(3 - ピリジル)) メチル] カルボキサミド、ヒドロキシ - N - [(5 - フェニル(3 - ピリジル)) メチル] アミド、2 - (フェニルメチルチオ) ピリジンおよびベンジルイミダゾール。

【0 1 1 1】

「ヘテロアリールヘテロアリール」との用語は、それらのアリール基の両方がヘテロアリール基であるビアリール基を意味する。代表的なヘテロアリールヘテロアリール基には、例えば、3 - ピリジリイミダゾール、2 - イミダゾリルピラジンなどが挙げられる。必要に応じて置換した好ましいヘテロアリールヘテロアリール基には、以下が挙げられる：2 - (4 - ピペラジニル - 3 - ピリジル) フラン、ジエチル(3 - ピラジン - 2 - イル(4 - ピリジル)) アミンおよびジメチル{2 - [2 - (5 - メチルピラジン - 2 - イル) エチニル] (4 - ピリジル)} アミン。

【0 1 1 2】

「必要に応じて置換した」または「置換した」とは、水素を一価または二価ラジカルが置き換えることを意味する。適当な置換基には、例えば、ヒドロキシル、ニトロ、アミノ、イミノ、シアノ、ハロ、チオ、スルホニル、チオアミド、アミジノ、イミジノ、オキソ、オキサミジノ、メトキサミジノ、イミジノ、グアニジノ、スルホンアミド、カルボキシル、ホルミル、アルキル、ハロアルキル、アルキルアミノ、ハロアルキルアミノ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルコキシアルキル、アルキルカルボニル、アミノカルボニル、

アリールカルボニル、アラルキルカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアラルキルカルボニル、アルキルチオ、アミノアルキル、シアノアルキル、アリールなどが挙げられる。

【0113】

この置換基は、それ自体、置換できる。その置換基に置換された基は、カルボキシル、ハロ、ニトロ、アミノ、シアノ、ヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、アミノカルボニル、 $-SR$ 、チオアミド、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2R$ またはシクロアルキルであり得、ここで、 R は、典型的には、水素、ヒドロキシルまたはアルキルである。

【0114】

置換した置換基が直鎖基を含むとき、この置換は、その鎖内で起こり得る（例えば、2 - ヒドロキシプロピル、2 - アミノブチルなど）か、または鎖末端（例えば、2 - ヒドロキシエチル、3 - シアノプロピルなど）で起こり得るか、いずれかであり得る。置換した置換基は、直鎖、分枝または環状配置の共有結合炭素原子またはヘテロ原子であり得る。

【0115】

本明細書中で使用する「カルボキシ保護基」との用語は、その化合物の他の官能部位が関与している反応を実行しつつ、そのカルボン酸官能基を遮断または保護するのに通例使用されるカルボン酸保護エステル基の1個でエステル化されたカルボニル基を意味する。それに加えて、カルボキシ保護基は、固体支持体に結合でき、それにより、その化合物は、加水分解方法により開裂して対応する遊離酸を放出するまで、そのカルボキシレートとして、この固体支持体に結合したままである。代表的なカルボキシ保護基には、例えば、アルキルエステル、第二級アミドなどが挙げられる。

【0116】

本発明の化合物の一部は、非対称的に置換した炭素原子を含有する。このような非対称的に置換した炭素原子は、特定の非対称的に置換した炭素原子で立体異性体の混合物を含有するか単一の立体異性体を含有する本発明の化合物を生じ得る。結果として、本発明の化合物の単一ジアステレオマーだけでなく、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物も、本発明に包含される。本明細書中で使用する「 S 」および「 R 」立体配置との用語は、IUPAC 1974「RECOMMENDATIONS FOR SECTION E, FUNDAMENTAL STEREOCHEMISTRY」、Pure Appl. Chem. 45:13-30, 1976で定義されたとおりである。およびとの用語は、環状化合物の環位置について使用される。その参照面の側は、それより低い数の位置で好ましい置換基が存在している側である。その参照面の反対側に存在している置換基は、記述子が割り当てられる。この用法は、環状ステレオペアレント(ster eo parents)の用法(ここで、「」とは、「その平面より下」を意味し、そして絶対配置を示す)とは異なる。本明細書中で使用する および 立体配置との用語は、「Chemical Abstracts Index Guide」、Appendix IV, paragraph 203, 1987で定義されている。

【0117】

本明細書中で使用する「薬学的に受容可能な塩」とは、式(I)、(II)または(III)の化合物の非毒性の酸またはアルカリ土類金属塩を意味する。これらの塩は、これらの化合物の最終的な単離および精製中に、その場で調製できるか、またはその塩基または酸官能基をそれぞれ適当な有機または無機酸または塩基と別々に反応させることにより、調製できる。代表的な塩には、以下が挙げられるが、これらに限定されない：酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、ジグルコン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ドデシルスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩(hemisulfate)、ヘプタン酸塩、ヘキサノ酸塩、フマル酸塩、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、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2 - ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチニン酸塩、過硫酸塩、

10

20

30

40

50

3 - フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩およびウンデカン酸塩。また、その塩基性窒素含有基は、ハロゲン化アルキル（例えば、塩化、臭化およびヨウ化メチル、エチル、プロピルおよびブチル）；硫酸ジアルキル（例えば、硫酸ジメチル、ジエチル、ジブチルおよびジアミル）、長鎖ハロゲン化物（例えば、塩化、臭化およびヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリル）、ハロゲン化アラルキル（例えば、臭化ベンジルおよびフェネチル）などのような試薬で四級化され得る。それにより、水溶性または油溶性または水分散性または油分散性の生成物が得られる。

【0118】

薬学的に受容可能な酸塩を形成するのに使用され得る酸の例には、無機酸（例えば、塩酸、硫酸およびリン酸）および有機酸（例えば、シュウ酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、コハク酸およびクエン酸）が挙げられる。塩基付加塩は、式（I）、（II）または（III）の化合物の最終的な単離および精製中にて、その場で調製できるか、またはカルボン酸部分を適当な塩基（例えば、薬学的に受容可能な金属カチオンの水酸化物、炭酸塩または炭酸水素塩）またはアンモニア、または有機第一級、第二級または第三級アミンと反応させることにより、別々に調製できる。薬学的に受容可能な塩には、アルカリおよびアルカリ土類金属塩（例えば、ナトリウム塩、リチウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アルミニウム塩など）ベースのカチオンだけでなく、非毒性のアンモニウム、四級アンモニウムおよびアミンカチオン（これには、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチルアミンなどが挙げられるが、これらに限定されない）が挙げられるが、これらに限定されない。塩基付加塩の形成に有用な他の代表的な有機アミンには、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンなどが挙げられる。

【0119】

本明細書中で使用する「薬学的に受容可能なプロドラッグ」との用語は、本発明の化合物のプロドラッグであって、適切な医学的判断の範囲内において、過度の毒性、刺激、アレルギー応答などなしで、ヒトおよび下等動物の組織と接触して使用するのに適当なプロドラッグであって、合理的な有益性/リスク比と釣り合いかつそれらの目的用途に有効なプロドラッグを意味するだけでなく、可能な場合、本発明の化合物の双性イオン形状も意味する。「プロドラッグ」との用語は、例えば、血液内の加水分解により、インビボで急速に変換されて、式（I）、（II）または（III）の1つの親化合物を生じる化合物を意味する。プロドラッグの詳細な論述は、Higuchi, T., and V. Stella, 「Pro-drugs as Novel Delivery Systems」、A.C.S. Symposium Series 14および「Bioreversible Carriers in Drug Design」、in Edward B. Roche (ed.), American Pharmaceutical Association, Pergamon Press, 1987で提供されており、両方の内容は、本明細書中で参考として援用されている。

【0120】

「癌」との用語は、KSPを阻害することにより有益に治療できる癌を意味し、これには、例えば、肺癌および気管支癌；前立腺癌；乳癌；膵臓癌；大腸癌および直腸癌；甲状腺癌；胃癌；肝臓癌および肝内胆管癌；腎臓癌および腎盂癌；膀胱癌；子宮体癌；子宮頸癌；卵巣癌；多発性骨髄腫；食道癌；急性骨髄性白血病；慢性骨髄性白血病；リンパ性白血病；骨髄球性白血病；脳腫瘍；口腔癌および咽頭癌；喉頭癌；小腸癌；非ホジキン性リンパ腫；黒色腫；および絨毛大腸腺腫が挙げられる。

【0121】

本発明の化合物は、インビトロまたはインビボで、癌細胞の成長を阻止する際に有用である。これらの化合物は、単独で、または薬学的に受容可能なキャリアまたは賦形剤と併用して、使用され得る。適当な薬学的に受容可能なキャリアまたは賦形剤には、例えば、

10

20

30

40

50

加工剤および薬剤送達調節剤および向上剤（例えば、リン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、単糖類、二糖類、デンプン、ゼラチン、セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ブドウ糖、ヒドロキシプロピル - シクロデキストリン、ポリビニル - ピロリドン、低溶融ワックス、イオウ交換樹脂など）だけでなく、それらの任意の２種またはそれ以上の組合せが挙げられる。他の適当な薬学的に受容可能な賦形剤は、「Remington's Pharmaceutical Sciences」、Mack Pub. Co., New Jersey, 1991で記述されている。

【0122】

本発明の化合物の有効量は、本明細書中で記述したアッセイのいずれかにより、当業者に公知の他のKSPキナーゼアッセイにより、または癌の症状の阻止または軽減を検出することにより、KSP活性を検出可能に阻害するのに十分な任意の量を包含する。

10

【0123】

単一剤形を生じるためにキャリア物質と組み合わせられ得る活性成分の量は、治療するホストおよび特定の投与様式に依存して、変わる。しかしながら、任意の特定の患者のための特定の「有効量」は、使用される特定の化合物の活性、年齢、体重、一般的な健康状態、性別、食餌、投与時間、投与経路、排泄速度、薬物の組み合わせ、および治療を受ける特定の疾患の重篤度を包含する種々の因子に依存することが、理解される。所定の状況に対する治療有効量は、通例の実験により容易に決定でき、通常の臨床医の技術および判断の範囲内である。

20

【0124】

本発明の目的のために、治療有効用量は、一般に、１回の用量または分割した用量でホストに投与される全毎日用量であり、例えば、毎日、0.001～1000mg/体重1kg、さらに好ましくは、毎日、1.0～30mg/体重1kgの量であり得る。単位投薬組成物は、この毎日用量を構成するその約数のこのような量を含有し得る。

【0125】

本発明の化合物は、望ましいように、通常为非毒性の薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントおよびビヒクルを含有する単位投薬処方で、経口的、非経口的、舌下の、エアロゾル適用または吸入、噴霧により、直腸的、または局所的に投与され得る。局所投与はまた、経皮投与（例えば、経皮パッチまたはイオン泳動装置）の使用を包含し得る。本明細書中で使用する非経口的との用語は、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、胸骨内注射または注入技術を包含する。

30

【0126】

注射可能製剤（例えば、無菌注射可能水溶液または油性懸濁液）は、適当な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を使用して、公知技術に従って、処方され得る。この無機注射可能製剤はまた、非毒性で非経口的に受容可能な希釈剤または溶媒中の無菌注射可能溶液または懸濁液（例えば、1,3-プロパンジオール溶液）であり得る。使用され得る適当な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。それに加えて、無菌不揮発性油は、溶媒または懸濁媒体として、通常使用される。この目的のためには、任意のブレンドの不揮発性油が使用され得、これには、合成モノまたはジグリセリドが挙げられる。それに加えて、脂肪酸（例えば、オレイン酸）は、注射可能物の調製で有用である。

40

【0127】

この薬剤の直腸投与用の座剤は、その薬剤を適当な非刺激性賦形剤（例えば、ココアバターおよびポリエチレングリコールであって、これらは、室温で固体であるが直腸温度で液体であり、そのため直腸内で融解してこの薬剤を放出する）と混合することにより、調製できる。

【0128】

経口投与用の固形剤形には、カプセル剤、錠剤、丸薬、粉剤および顆粒が挙げられ得る。このような固形剤形では、その活性化合物は、少なくとも１種の不活性希釈剤（例えば

50

、スクロース、ラクトースまたはデンプン）と混合され得る。このような固形剤形はまた、通常実行されるように、不活性希釈剤以外の追加物質（例えば、潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム））を含有し得る。カプセル剤、錠剤および丸薬の場合、それらの剤形はまた、緩衝剤を含有し得る。錠剤および丸薬は、さらに、腸溶性被覆と共に調製できる。

【0129】

経口投与用の液状剤形には、薬学的に受容可能な乳濁液、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシル剤（これらは、当該技術分野で通常使用される希釈剤（例えば、水）を含有する）が挙げられ得る。このような組成物はまた、アジュバント（例えば、湿潤剤、乳濁剤および懸濁剤、シクロデキストリンおよび甘味料、香味料および香料）を含有し得る。

10

【0130】

本発明の化合物はまた、リポソームの形態で投与できる。当該技術分野で公知であるように、リポソームは、一般に、リン脂質または他の脂質から誘導される。リポソームは、モノラメラまたはマルチラメラ水和液状結晶（これらは、水性媒体中に分散されている）により、形成される。リポソームを形成できる任意の非毒性で薬理学的に受容可能かつ代謝可能な脂質が使用できる。リポソーム形態の本発明の組成物は、本発明の化合物に加えて、安定剤、防腐剤、賦形剤などを含有できる。好ましい脂質には、天然および合成の両方のリン脂質およびホスファチジルコリン（レシチン）がある。リポソームを形成する方法は、当該技術分野で公知である。例えば、Prescott（著）、「Methods in Cell Biology」、Volume XIV, Academic Press, New York, 1976, p. 33以下を参照。

20

【0131】

本発明の化合物は、単一の活性医薬品として投与できるものの、それらはまた、癌の治療で使用される1種またはそれ以上の他の薬剤と併用できる。癌を治療するために本発明の化合物と併用して有用な代表的な薬剤には、例えば、イリノテカン、トポテカン、ゲミシタビン、グリーベック、ヘルセプチン、5-フルオロウラシル、ロイコボリンカルボプラチン、シスプラチン、タキサン、テザシタビン、シクロホスファミド、ピンカアルカロイド、イマチニブ、アントラサイクリン、リツキマブ、トラスツマブ、トポイソメラーゼI阻害剤だけでなく、他の癌化学療法薬が挙げられる。

【0132】

本発明の化合物と併用される上記化合物は、the Physicians' Desk Reference (PDR) 47版(1993)（その内容は、本明細書中で参考として援用されている）で示された治療量で使用されるか、またはこのような治療有効量は、当業者に公知である。

30

【0133】

本発明の化合物および他の抗癌剤は、推奨された最大臨床投薬量またはそれより低い用量で、投与できる。本発明の組成物中の活性化合物の投薬レベルは、投与経路、疾患の重症度および患者の応答に依存して、所望の治療応答を得るために、変えられ得る。その配合は、別々の組成物として、または両方の薬剤を含有する単一剤形として、投与できる。配合として投与するとき、これらの治療薬は、別々の組成物（これらは、同時または異なる時点で、投与される）として処方できるか、または単一組成物として投与できる。

40

【0134】

抗エストロゲン（例えば、タモキシフェン）は、細胞周期の停止を誘発することにより、乳癌の成長を阻止し、これには、細胞周期阻害剤p27Kipの作用が必要である。最近では、Ras-Raf-MAPキナーゼ経路の活性化は、p27Kipのリン酸化状況を変え、その結果、細胞周期を停止する際のその阻害活性が弱められ、それにより、抗エストロゲン耐性に寄与することが明らかになっている（Donovanら、J. Biol. Chem. 276: 40888, 2001）。Donovanらで報告されているように、MEK阻害剤で治療することによるMAPK情報伝達の阻害は、ホルモン性の難治乳癌細胞系でのp27リン酸化状況を変え、そうすることで、ホルモンの感受性を回復した

50

。従って、1局面では、式(I)、(II)または(III)の化合物は、ホルモン依存性の癌(例えば、乳癌および前立腺癌)の治療において、通常の抗癌剤を使ってこれらの癌で通例見られるホルモン耐性を無効にするのに使用され得る。

【0135】

血液癌(例えば、慢性骨髄性白血病(CML))では、染色体の転位置が、構成的に活性化したBCR-AB1チロシンキナーゼの原因である。罹患した患者は、Ab1キナーゼ活性の阻害の結果として、グリーベック、すなわち、小細胞チロシンキナーゼ阻害剤に応答性である。しかしながら、病気が進行した多くの患者は、最初はGleevecに应答するが、次いで、Ab1キナーゼドメインにおける耐性を授与された突然変異体が原因で、後に再発する。インビトロ研究から、BCR-Av1は、Rafキナーゼ経路を使用し

10

【0136】

本発明の他の局面では、本発明の1種またはそれ以上の化合物を含むキットが提供される。代表的なキットは、式(I)、(II)または(III)の化合物と、添付文書または他の標識とを含み、該標識は、該化合物のKSP阻害量を投与することにより細胞増殖疾患を治療する指示を含む。

20

【0137】

本発明は、以下の実施例を参照することにより、さらに容易に理解できるが、これらは、例として提供されており、本発明を限定するとは解釈されない。

【実施例】

【0138】

以下の実施例を参照して、本明細書中で記述した方法または当該技術分野で周知の他の方法を使用して、本発明の化合物を合成した。これらの化合物は、2690 Separation Module(Milford, Massachusetts)を備えたWaters Millenniumクロマトグラフィーシステムを使用して、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により、本発明の化合物を性質決定した。その分析用カラムは、Alltech(Deerfield, Illinois)製のAlltima C-18逆相(4.6×250mm)であった。40分間にわたって、典型的には、5%アセトニトリル/95%水で出発し100%アセトニトリルまで進行させて、勾配溶出を使用した。全ての溶媒は、0.1%トリフルオロ酢酸(TFA)を含有していた。220nmまたは254nmのいずれかの紫外光(UV)吸収により、化合物を検出した。HPLC溶媒は、Burdick and Jackson(Muskegan, Michigan)またはFisher Scientific(Pittsburg, Pennsylvania)製であった。ある場合には、ガラスまたはプラスチックで裏打ちしたシリカゲルプレート(例えば、Baker-Flex Silica Gel 1B2-F可撓性シート)を使用して、薄層クロマトグラフィー(TLC)により、純度を評価した。TLCの結果は、紫外光下にて視覚的に、または周知のヨウ素蒸気および他の種々の染色技術を使用することにより、容易に検出した。

30

40

【0139】

質量分析は、以下の2つのLCMS器具のうちの1つで実行した：Waters System(Alliance HT HPLCおよびMicromass ZQ質量分析計；カラム：Eclipse XDB-C18, 2.1×50mm；溶媒系：水中の5~95%(または35~95%または65~95%または95~95%)アセトニトリルと0.05%TFA；流速0.8mL/分；分子量範囲500~1500；コーン電圧20V；カラム温度40)またはHewlett Packard System(Ser

50

ies 1100 HPLC ; カラム : Eclipse XDB - C18 , 2.1 × 50 mm ; 溶媒系 : 水中の 1 ~ 95 % アセトニトリルと 0.05 % TFA ; 流速 0.4 mL / 分 ; 分子量範囲 150 ~ 850 ; コーン電圧 50 V ; カラム温度 30) 。 全ての質量は、プロトン化した親イオンのものとして、報告する。

【0140】

GCMS 分析は、Hewlett Packard 機器 (Mass Selective Detector 5973 を備えた HP 6890 Series ガスクロマトグラフ ; 噴射器容量 : 1 μL ; 初期カラム温度 : 50 ; 最終カラム温度 : 250 ; ランプ時間 : 20 分間 ; 気体流速 : 1 mL / 分 ; カラム : 5 % フェニルメチルシロキサン、Model # HP 190915 - 443、寸法 : 30.0 m × 2.5 m × 0.25 m) 。

10

【0141】

核磁気共鳴 (NMR) 分析は、Varian 300 Mhz NMR (Palo Alto, California) で実行した。そのスペクトル参照は、TMS または溶媒の既知化学シフトのいずれかであった。一部の化合物試料は、高い試料溶解度を促進するために、高温 (例えば、75) で作業した。

【0142】

本発明の化合物の純度は、元素分析で評価した (Desert Analytics, Tuscon, Arizona) Tuscon, Arizona) 。

【0143】

融点は、a Laboratory Devices Mel - Temp 装置 (Holliston, Massachusetts) で決定した。

20

【0144】

分取は、Flash 40 クロマトグラフィーシステムおよび KP - Sil, 60 A (Biotage, Charlottesville, Virginia) を使用して、またはシリカゲル (230 ~ 400 メッシュ) 充填材料を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、または C - 18 逆相カラムを使用する HPLC により、実行した。Flash 40 Biotage システムおよびフラッシュカラムクロマトグラフィーに使用される典型的な溶媒は、ジクロロメタン、メタノール、酢酸エチル、ヘキサン、アセトン、水性ヒドロキシアミンおよびトリエチルアミンであった。逆相 HPLC に使用する典型的な溶媒は、0.1 % トリフルオロ酢酸と共に濃度を変えたアセトニトリルおよび水であった。

30

【0145】

以下は、実施例で使用する略語である :

AcOH : 酢酸

aq : 水溶液

ATP : アデノシン三リン酸

9 - BBN : 9 - ボラビシクロ [3.3.1] ノナン

Boc : 第三級ブトキシカルボニル

Cellite : 濾過剤

DAP または Dap : ジアミノプロピオネート

40

DCM : 4 - (ジシアノメチレン) - 2 - メチル - 6 - (4 - ジメチルアミノスチリル) - 4 H - ピラン

DEAD : ジエチルアゾジカルボキシレート

DEEA : ジイソプロピルエチルアミン

DMAp : 4 - ジメチルアミノピリジン

DME : 1, 2 - ジメトキシエタン

DMF : N, N - ジメチルホルムアミド

DMSO : ジメチルスルホキシド

DPPA : ジフェニルホスホリルアジド

Et₃N : トリエチルアミン

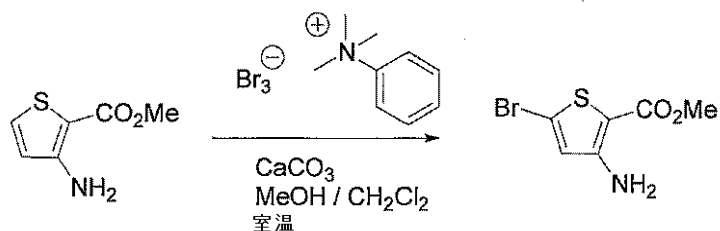
50

E D C : N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N ' - エチルカルボジイミド	
E D C I : 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) 3 - エチルカルボジイミド	
E t O A c : 酢酸エチル	
E t O H : エタノール	
F m o c : 9 - フルオレニルメトキシカルボニル	
G l y - O H : グリシン	
H A T U : O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート	
H B T U : 2 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート	10
H e x : ヘキサン	
H O B t : ブチルアルコール	
H O B T : 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール	
H P L C : 高圧液体クロマトグラフィー	
N I S : N - ヨードスクシンイミド	
I C ₅₀ 値 : 測定した活性の 50 % 低下を引き起こす阻害剤の濃度	
i P r O H : イソプロパノール	
L C / M S : 液体クロマトグラフィー / 質量分析	
L R M S : 低分解能質量分析	
M e O H : メタノール	20
N a O M e : ナトリウムメトキシド	
n m : ナノメートル	
N M P : N - メチルピロリドン	
P P A : ポリリン酸	
P P h ₃ : トリフェニルホスフィン	
P T F E : ポリテトラフルオロエチレン	
R P - H P L C : 逆相高圧液体クロマトグラフィー	
R T : 室温	
s a t : 飽和	
T E A : トリエチルアミン	30
T F A : トリフルオロ酢酸	
T H F : テトラヒドロフラン	
T h r : スレオニン	
T L C : 薄層クロマトグラフィー	
T r t - B r : 臭化第三級ブチル	
実施例化合物の命名法は、Advanced Chemistry Development, Inc. から入手できる ACD Name バージョン 5.07 ソフトウェア (2001 年 11 月 14 日) を使用して、提供した。化合物および出発物質の一部は、標準的な IUPAC 命名法を使用して、命名した。	
【 0146 】	40
本発明による有機化合物は、互変異性現象を示し得る。本明細書中の化学構造は、可能な互変異性体の 1 つだけを表わし得るので、本発明は、描写した構造のいずれの互変異性形状も含むことが理解できるはずである。	
【 0147 】	
本発明は、例示のために本明細書中で示した実施形態には限定されず、上記開示の範囲内に入るそれらのこのような形状の全てを含むことが分かる。	
【 0148 】	
(実施例 1 : N - (3 - アミノプロピル) - N - [1 - (3 - ベンジル - 6 - ブロモ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル] - 4 - メチルベンズアミド (表 1 の化合物 5))	
	50

工程 1 : 3 - アミノ - 5 - ブロモチオフェン - 2 - カルボン酸メチル

【 0 1 4 9 】

【 化 1 7 】



10

3 - アミノ - 2 - チオフェンカルボン酸メチル (1 当量、25 g) を塩化メチレン 250 mL に溶解した。三臭化フェニルトリメチルアンモニウム (3 当量、180 g) を加え、続いて、炭酸カルシウム (4 当量、63.75 g) を加え、その反応物を、室温で、一晚撹拌したままにした。この炭酸カルシウムを濾過により除き、その濾液を濃縮し、そして水 (750 mL) を加え、続いて、酢酸エチル (1 L) を加えた。その酢酸エチル層をさらに多くの水、チオ硫酸ナトリウム、飽和炭酸水素ナトリウムおよび飽和塩化ナトリウムで洗浄した。その有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、その濾液を、減圧下にて濃縮した。その粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、淡褐色オイルとして、21.46 g (57%) の 3 - アミノ - 5 - ブロモチオフェン - 2 - カルボン酸メチルを得た。MH⁺ = 238.1。

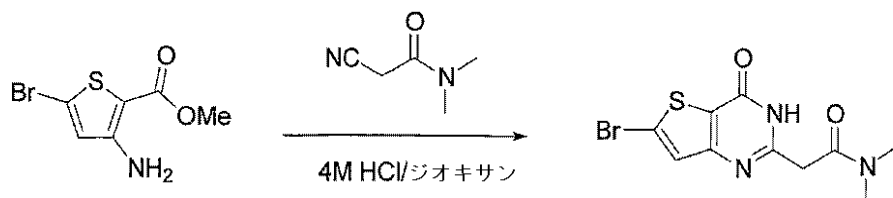
20

【 0 1 5 0 】

工程 2 : 2 - (6 - ブロモ - 4 - オキソ (3 - ヒドロチオフェノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル)) - N , N - ジメチルアセトアミド

【 0 1 5 1 】

【 化 1 8 】



30

3 - アミノ - 5 - ブロモチオフェン - 2 - カルボン酸メチル (1 当量、21.4 g) および 2 - シアノ - N , N - ジメチル - アセトアミド (1.2 当量、12.2 g) を 4 M HCl / ジオキサン (0.7 M、125 mL) に溶解した。その反応物を、室温で、一晚撹拌した。次いで、その反応混合物を、一晚にわたって、80 °C まで加熱した。この混合物を室温まで冷却し、その生成物を沈殿させた。それをブフナー漏斗に集めた。その粗沈殿物を水 (200 mL) で超音波処理し、濾過し、そしてブフナー漏斗上で真空乾燥して、ピンク色固形物として、5.96 g (21%) の 2 - (6 - ブロモ - 4 - オキソ (3 - ヒドロチオフェノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル)) - N , N - ジメチルアセトアミドを得た。MH⁺ = 318.0。

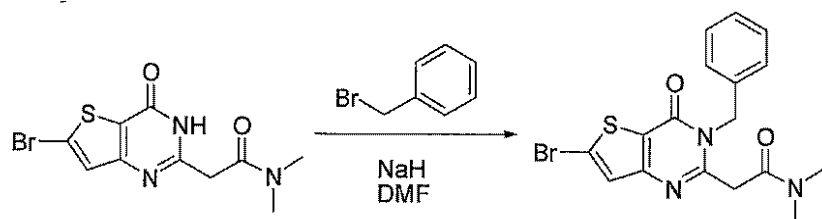
40

【 0 1 5 2 】

工程 3 : 2 - [6 - ブロモ - 4 - オキソ - 3 - ベンジル (3 - ヒドロチオフェノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル)] - N , N - ジメチルアセトアミド

【 0 1 5 3 】

【化 19】



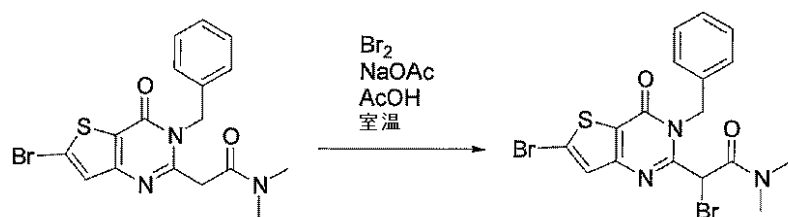
2 - (6 - ブロモ - 4 - オキソ (3 - ヒドロチオフエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル)) - N , N - ジメチルアセトアミド (1 当量、2 g) を D M F (2 0 m L) に溶解し、そして 0 まで冷却した。水素化ナトリウム (1 . 5 当量、2 2 7 m g) を加え、続いて、臭化ベンジル (1 . 5 当量 1 . 1 3 m l) を加えた。その反応混合物を、室温で、一晩攪拌した。この混合物を 0 まで冷却し、そして飽和炭酸水素ナトリウム (2 0 m L) でクエンチした。水 (5 0 m L) を加え、続いて、酢酸エチルを加えた。層分離し、その有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム、水および塩化ナトリウムで洗浄した。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、デカントし、そして濃縮した。その粗混合物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、1 . 5 7 g の 2 種の異性体 (N - ベンジル化および O - ベンジル化) を得た。得られた固形物をメタノールで倍散して、所望の N - ベンジル化異性体の殆どを粉碎した。残留している混合物を P R E P H P L C で精製し、そして遊離塩基化して、全体で 1 . 0 0 g (3 9 %) の 2 - [6 - ブロモ - 4 - オキソ - 3 - ベンジル (3 - ヒドロチオフエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル)] - N , N - ジメチルアセトアミドを得た。M H ⁺ = 4 0 8 . 0 。

【 0 1 5 4 】

工程 4 : 2 - ブロモ - 2 - [6 - ブロモ - 4 - オキソ - 3 - ベンジル (3 - ヒドロチオフエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル)] - N , N - ジメチルアセトアミド

【 0 1 5 5 】

【化 20】



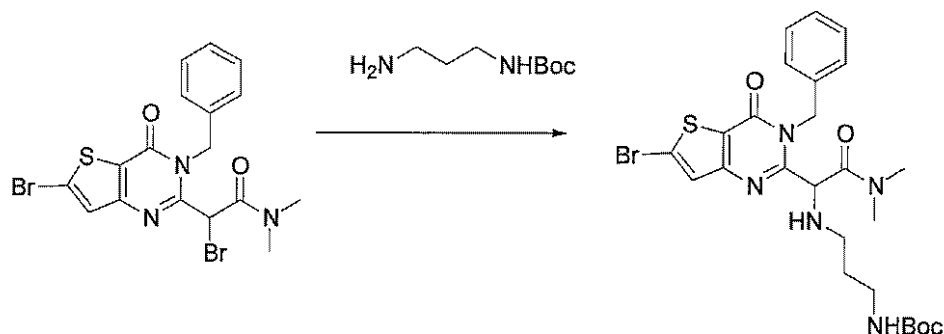
2 - [6 - ブロモ - 4 - オキソ - 3 - ベンジル (3 - ヒドロチオフエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル)] - N , N - ジメチルアセトアミド (1 当量、9 8 8 m g) を酢酸 2 0 m L に溶解し、次いで、酢酸ナトリウム (2 当量、3 9 8 m g) を加え、続いて、臭素 (1 当量、1 2 5 μ L) を加えた。約 2 時間後、さらに 0 . 5 当量の酢酸ナトリウムおよび 0 . 5 当量の臭素を加えた。その反応は、さらに 2 時間後に、完結した。この反応物に水を加え、その生成物を酢酸エチルで抽出し、次いで、後に、さらに多くの水、飽和炭酸水素ナトリウムおよび飽和塩化ナトリウムで洗浄した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、デカントし、そして濃縮して、1 . 0 6 g (9 0 %) の 2 - ブロモ - 2 - [6 - ブロモ - 4 - オキソ - 3 - ベンジル (3 - ヒドロチオフエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル)] - N , N - ジメチルアセトアミドを得た。M H ⁺ = 4 8 6 . 1 。

【 0 1 5 6 】

工程 5 : 2 - ({ 3 - [(第三級ブトキシ) カルボニルアミノ] プロピル } アミノ) - 2 - [6 - ブロモ - 4 - オキソ - 3 - ベンジル (3 - ヒドロチオフエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル)] - N , N - ジメチルアセトアミド

【 0 1 5 7 】

【化 2 1】



10

N - b o c プロピルアミン (3 当量、 1 . 1 4 g) のジメチルホルムアミド 1 5 m L 溶液に、 2 - ブロモ - 2 - [6 - ブロモ - 4 - オキソ - 3 - ベンジル (3 - ヒドロチオフェノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル)] - N , N - ジメチルアセトアミド (1 当量 1 . 0 6 g) を加えた。その反応混合物を、室温で、一晚攪拌した。この混合物に酢酸エチル (5 0 0 m l) を加え、その有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム、水 (4 回の洗浄) および飽和塩化ナトリウムで洗浄した、この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、デカントし、そして濃縮した。その粗混合物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、 4 2 8 m g (3 4 %) の 2 - ({ 3 - [(第三級ブトキシ) カルボニルアミノ] プロピル } アミノ) - 2 - [6 - ブロモ - 4 - オキソ - 3 - ベンジル (3 - ヒドロチオフェノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル)] - N , N - ジメチルアセトアミドを得た。M H ⁺ = 5 8 0 . 3。

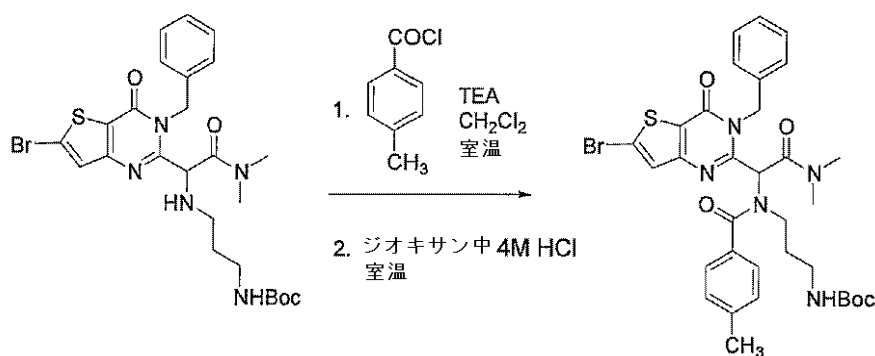
20

【 0 1 5 8 】

工程 6 : N - (3 - アミノプロピル) - N - [1 - (3 - ベンジル - 6 - ブロモ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル] - 4 - メチルベンズアミド

【 0 1 5 9 】

【化 2 2】



30

2 - ({ 3 - [(第三級ブトキシ) カルボニルアミノ] プロピル } アミノ) - 2 - [6 - ブロモ - 4 - オキソ - 3 - ベンジル (3 - ヒドロチオフェノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル)] - N , N - ジメチルアセトアミド (1 当量、 7 5 m g) を塩化メチレン 2 m L に溶解し、その溶液を 0 まで冷却した。酸塩化物 (3 当量、 5 1 μ L) を加え、続いて、トリエチルアミン (5 当量、 9 1 μ L) を加えた。その反応混合物を室温まで温め、そして室温で、一晚攪拌した。この混合物に塩化メチレン 3 0 m L を加えた。その有機層を、水、飽和炭酸水素塩、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、濾過し、その濾液を硫酸ナトリウムで乾燥し、デカントし、そして真空中で濃縮した。その粗混合物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、 5 7 . 5 m g (6 4 %) の 2 - (N - { 3 - [(第三級ブトキシ) カルボニルアミノ] プロピル } (4 - メチルフェニル) カルボニルアミノ) - 2 - [6 - ブロモ - 4 - オキソ - 3 - ベンジル (3 - ヒドロチオフェノ [3 , 2 - d] ピリミ

40

50

ジン - 2 - イル)] - N , N - ジメチルアセトアミドを得た。 $MH^+ = 696.1$ 。

【0160】

2 - { 3 - [(第三級ブトキシ) カルボニルアミノ] プロピル } (4 - メチルフェニル) カルボニルアミノ) - 2 - [6 - ブロモ - 4 - オキソ - 3 - ベンジル (3 - ヒドロチオフェノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル)] - N , N - ジメチルアセトアミド (1 当量、53mg) を、ジオキサン (1 ml) 中の 4 M HCl に溶解した。その反応混合物を、室温で、3 時間撹拌した。エーテル 20 mL を加え、そしてデカントして除いた。これを 2 回繰り返し、この反応混合物を、白色固形物まで濃縮した。また、このエーテル洗浄物中の沈殿物を濾過し、この固形物と合わせた。合わせた固形物により、その HCl 塩として、25mg (52%) の 2 - [N - (3 - アミノプロピル) (4 - メチルフェニル) カルボニルアミノ] - 2 - [6 - ブロモ - 4 - オキソ - 3 - ベンジル (3 - ヒドロチオフェノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル)] - N , N - ジメチルアセトアミドが得られた。 $MH^+ = 598.1$ 。

10

【0161】

上記のようにして、表 1 の化合物 5 を調製した。実施例 1 の工程 5 の生成物から出発して、化合物 5 について上で記述した類似の様式で、表 1 の化合物 1 ~ 4 および 6 を製造した：1 2 - ({ 3 - [(第三級ブトキシ) カルボニルアミノ] プロピル } アミノ) - 2 - [6 - ブロモ - 4 - オキソ - 3 - ベンジル (3 - ヒドロチオフェノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル)] - N , N - ジメチルアセトアミドおよび対応するアリール - C (= O) - Cl またはヘテロアリール - C (= O) - クロライド。

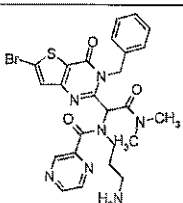
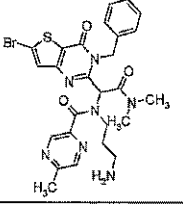
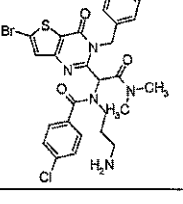
20

【0162】

(表 1)

【0163】

【表 1】

化合物	構造	MH ⁺	名称
1		584.3	N - (3 - アミノプロピル) - N - [1 - (3 - ベンジル - 6 - ブロモ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル] ピラジン - 2 - カルボキサミド
2		598.3	N - (3 - アミノプロピル) - N - [1 - (3 - ベンジル - 6 - ブロモ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル] - 5 - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド
3		618.0	N - (3 - アミノプロピル) - N - [1 - (3 - ベンジル - 6 - ブロモ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル] - 4 - クロロベンズアミド

30

40

【0164】

【表 2】

化合物	構造	MH ⁺	名称
4		599.0	N-(3-アミノプロピル)-N-[1-(3-ベンジル-6-プロモ-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]-6-メチルニコチンアミド
5		598.3	N-(3-アミノプロピル)-N-[1-(3-ベンジル-6-プロモ-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]-4-メチルベンズアミド
6		619.0	N-(3-アミノプロピル)-N-[1-(3-ベンジル-6-プロモ-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]-6-クロロニコチンアミド

10

20

実施例 2 で記述した手順を使用して、化合物 1 ~ 6 は、約 25 μ M 以下の IC₅₀ の Eg5 阻害活性を有することが明らかとなった。これらの化合物の一部は、約 10 μ M 未満の IC₅₀ を有し、他のものは、1 μ M 未満の IC₅₀ を有する。

【0165】

(実施例 2 : KSP 活性を決定するためのアッセイ)

この実施例において、KSP 活性を決定するための代表的なインビトロアッセイを記載する。

【0166】

ウシ脳由来の精製した微小管を、Cytoskeleton Inc. から購入した。ヒト KSP (KSP、KNSL1) のモータードメインを、クローン化し、そして 95 % より高い純度に精製した。Biomol Green を、Affinity Research Products Ltd. から購入した。

30

【0167】

微小管および KSP モータータンパク質を、アッセイ緩衝液 (20 mM Tris-HCl、pH 7.5、1 mM MgCl₂、10 mM DTT および 0.25 mg/mL BSA) で、35 μ g/mL の微小管および 45 nM の KSP の濃度に希釈した。次いで、微小管 / KSP の混合物を、37 °C で 10 分間ブレインキュベートし、微小管への KSP の結合を促進した。ATP もまた、同じアッセイ緩衝液で、300 μ M の濃度に希釈した。試験プレート (384 ウェルプレート) の各ウェルに、DMSO 中 1.25 μ L の化合物または DMSO のみ、25 μ L の ATP 溶液を含んだ。反応を開始するために、25 μ L の微小管 / KSP 溶液を、ATP / 化合物の混合物に添加した。このプレートを、室温で 1 時間インキュベートした。インキュベーション時間の最後に、65 μ L の Biomol Green を、各ウェルに添加した。このプレートを、5 ~ 10 分間インキュベートし、次いで、630 nm にて吸光度を決定した。Biomol Green 試薬は、無機リン酸塩の放出を検出する、マラカイトグリーンベースの染料である。発色した色のシグナルを、Victor II リーダーを使用して読み取った。50 % 阻害 (IC₅₀) のための各化合物の濃度を、Excel 用の XLFit または GraphPad Software Inc. による Prism データ解析ソフトウェアのいずれかを使用して、非線形回帰によって計算した。

40

50

【 0 1 6 8 】

本発明の好ましい実施形態が説明され記述されているものの、本明細書中にて、本発明の精神および範囲から逸脱することなく、種々の変更を行うことができることが分かる。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/016954

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 62-68 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
.../US2004/016954

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D495/04 A61K31/519 A61P35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/98278 A (BERGNES GUSTAV ; CHABALA JOHN C (US); FENG BAINIAN (US); FINER JEFFREY) 27 December 2001 (2001-12-27) claims 1,2	1-71
Y	WO 03/039460 A (HOFFMAN WILLIAM F ; FRALEY MARK E (US); MERCK & CO INC (US)) 15 May 2003 (2003-05-15) cited in the application claim 1	1-71
P,Y	WO 03/049527 A (HOFFMAN WILLIAM F ; FRALEY MARK E (US); MERCK & CO INC (US); HARTMAN G) 19 June 2003 (2003-06-19) claim 1 ----- -/--	1-71
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the International filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *8* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28 October 2004		Date of mailing of the International search report 09/11/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5918 Patanilaan 2 NL - 2260 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Wörth, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
US/US2004/016954

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, Y	WO 03/103575 A (KNIGHT STEVEN DAVID ; SMITHKLINE BEECHAM CORP (US); DHANAK DASHYANT (U) 18 December 2003 (2003-12-18) cited in the application claim 1	1-71
T	YAN Y ET AL: "Inhibition of a Mitotic Motor Protein: Where, How, and Conformational Consequences" JOURNAL OF MOLECULAR BIOLOGY, LONDON, GB, vol. 335, no. 2, 9 January 2004 (2004-01-09), pages 547-554, XP004479242 ISSN: 0022-2836 the whole document	1-71

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

.../US2004/016954

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0198278	A	27-12-2001	US 6545004 B1	08-04-2003
			AU 774748 B2	08-07-2004
			AU 1439801 A	08-05-2001
			AU 5927001 A	02-01-2002
			BR 0015110 A	02-07-2002
			BR 0111898 A	13-05-2003
			CA 2388646 A1	03-05-2001
			CA 2413426 A1	27-12-2001
			CN 1413198 T	23-04-2003
			CN 1437585 T	20-08-2003
			CZ 20021428 A3	13-11-2002
			CZ 20024178 A3	14-05-2003
			EP 1226129 A1	31-07-2002
			EP 1296959 A1	02-04-2003
			HU 0203430 A2	28-05-2003
			HU 0301201 A2	29-12-2003
			JP 2003512461 T	02-04-2003
			JP 2003048881 A	21-02-2003
			JP 2004501140 T	15-01-2004
			NO 20021907 A	07-06-2002
			NO 20026172 A	20-02-2003
			NZ 518480 A	27-02-2004
			PL 354891 A1	22-03-2004
			PL 358412 A1	09-08-2004
			WO 0130768 A1	03-05-2001
			WO 0198278 A1	27-12-2001
			US 2004023996 A1	05-02-2004
			US 6562831 B1	13-05-2003
			US 6630479 B1	07-10-2003
			ZA 200210133 A	17-06-2003
WO 03039460	A	15-05-2003	CA 2465491 A1	15-05-2003
			EP 1444209 A2	11-08-2004
			WO 03039460 A2	15-05-2003
WO 03049527	A	19-06-2003	CA 2467916 A1	19-06-2003
			EP 1458726 A2	22-09-2004
			WO 03049527 A2	19-06-2003
WO 03103575	A	18-12-2003	WO 03103575 A2	18-12-2003
			US 2004116438 A1	17-06-2004

フロントページの続き

(51) Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 K 45/00

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

(72)発明者 ワン, ウェイボ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94662-8097, エミリービル, ピー・オー・ボックス 8097, カイロン コーポレイション 気付

(72)発明者 ラニトン, リアナ エム.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94662-8097, エミリービル, ピー・オー・ボックス 8097, カイロン コーポレイション 気付

(72)発明者 コンスタンタイン, ライアン エヌ.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94662-8097, エミリービル, ピー・オー・ボックス 8097, カイロン コーポレイション 気付

(72)発明者 バーガー, マシュー ティー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94662-8097, エミリービル, ピー・オー・ボックス 8097, カイロン コーポレイション 気付

F ターム(参考) 4C071 AA01 BB01 CC02 CC21 EE12 FF05 GG01 GG06 HH01 HH08

JJ01 JJ05 LL01

4C084 AA19 MA02 NA14 ZB261 ZB262 ZC021 ZC022

4C086 AA01 AA02 AA03 CB29 MA02 MA03 MA05 NA14 ZB26 ZC02