

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4537710号
(P4537710)

(45) 発行日 平成22年9月8日 (2010.9.8)

(24) 登録日 平成22年6月25日 (2010.6.25)

(51) Int. Cl.		F I	
C07D 221/06	(2006.01)	C07D 221/06	CSP
C07D 221/14	(2006.01)	C07D 221/14	
A61K 31/4745	(2006.01)	A61K 31/4745	
A61K 31/475	(2006.01)	A61K 31/475	
A61P 35/00	(2006.01)	A61P 35/00	

請求項の数 6 (全 29 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-552764 (P2003-552764)
(86) (22) 出願日	平成14年12月11日 (2002.12.11)
(65) 公表番号	特表2005-511790 (P2005-511790A)
(43) 公表日	平成17年4月28日 (2005.4.28)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2002/014089
(87) 国際公開番号	W02003/051880
(87) 国際公開日	平成15年6月26日 (2003.6.26)
審査請求日	平成17年11月29日 (2005.11.29)
(31) 優先権主張番号	01204989.6
(32) 優先日	平成13年12月19日 (2001.12.19)
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者	390033008 ジヤンセン・ファーマシューチカ・ナーム ローゼ・フエンノートシャツプ JANSSEN PHARMACEUTI CA NAAMLOZE VENNOOT SCHAP ベルギー・ビー-2340-ビールセ・ト ウルンホウトセベーク30
(74) 代理人	110000741 特許業務法人小田島特許事務所
(72) 発明者	アンジボー, パトリク・ルネ フランス・エフ-92787イシーレーム ーリヌオセーデクス9・ティーエスエイ9 1003・リュカミーユデスムーラン1・ ジヤンセン-シラグ

最終頁に続く

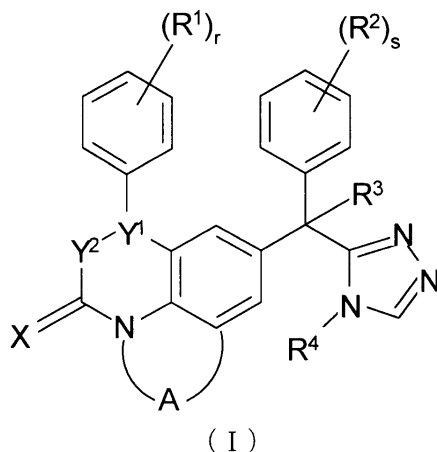
(54) 【発明の名称】 ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤としての炭素連結トリアゾールで置換されている1, 8-アネル化キノリン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I) :

【化1】



[式中、

r および s は、各々 1 であり、

X は、酸素であり、

- A - は、式

- C H₂ - C H₂ - (a - 2) または

- C H₂ - C H₂ - C H₂ - (a - 3)

で表される二価の基であり、

> Y¹ - Y² - は、式

> C = C R⁵ - (y - 1)

で表される三価の基であり、

ここで、R⁵は、水素であり、

R¹は、水素、ハロ、シアノ、であり、

R²は、水素、ハロ、シアノであり、

R³は、水素、C₁₋₆アルキル、H e t¹または式

- O - R⁶ (c - 1) または

- N R⁷ R⁸ (c - 2)

で表される基であり、

ここで、R⁶は、水素、C₁₋₆アルキル、または式 - A l k - O R⁹で表される基であり、

ここで A l k は C₁₋₆アルカンジイルであり、

R⁷は、水素であり、

R⁸は、水素、C₁₋₆アルキルカルボニル、であり、

R⁹は、水素であり、

R⁴は、C₁₋₆アルキルであり、

H e t¹は、イミダゾリルである、で表される化合物またはこれの薬学的に受け入れられる塩。

【請求項 2】

6 - (3 - クロロフェニル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 8 - [(4 - ヨードフェニル) (4 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - 4 H - ピロロ [3 , 2 , 1 - i j] キノリン - 4 - オン ;

4 - [[6 - (3 - クロロフェニル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 4 H - ピロロ [3 , 2 , 1 - i j] キノリン - 8 - イル] (4 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - ベンゾニトリル ;

7 - (3 - クロロフェニル) - 9 - [(4 - クロロフェニル) ヒドロキシ (4 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H , 5 H - ベンゾ [i j] キノリジン - 5 - オン ;

6 - (3 - クロロフェニル) - 8 - [(4 - フルオロフェニル) ヒドロキシ (4 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [3 , 2 , 1 - i j] キノリン - 4 - オン ;

6 - (4 - クロロフェニル) - 8 - [(4 - クロロフェニル) ヒドロキシ (4 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [3 , 2 , 1 - i j] キノリン - 4 - オン ;

6 - (3 - プロモフェニル) - 8 - [(4 - プロモフェニル) ヒドロキシ (4 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [3 , 2 , 1 - i j] キノリン - 4 - オン ;

N - [[6 - (3 - クロロフェニル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 4 H - ピロロ [3 , 2 , 1 - i j] キノリン - 8 - イル] (4 - フルオロフェニル) (4 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - アセトアミド ;

7 - (3 - クロロフェニル) - 9 - [(4 - クロロフェニル) メトキシ (4 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H , 5 H - ベンゾ [i j] キノリジン - 5 - オン ;

6 - (3 - クロロフェニル) - 8 - [(4 - フルオロフェニル) (2 - ヒドロキシエトキシ) (4 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [3 , 2 , 1 - i j] キノリン - 4 - オン ;

10

20

30

40

50

6 - (3 - クロロフェニル) - 8 - [(4 - フルオロフェニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル (4 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [3 , 2 , 1 - i j] キノリン - 4 - オン ;

8 - [アミノ (4 - フルオロフェニル) (4 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - 6 - (3 - クロロフェニル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [3 , 2 , 1 - i j] キノリン - 4 - オン ;

またはこれらの薬学的に受け入れられる塩から選択される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

薬学的に受け入れられる担体および請求項 1 または 2 のいずれか 1 項記載の化合物を有効成分として治療有効量で含んで成る薬剤組成物。

10

【請求項 4】

請求項 3 記載の薬剤組成物を製造する方法であって、請求項 1 または 2 のいずれか 1 項記載の化合物を治療有効量で薬学的に受け入れられる担体と一緒に混合する方法。

【請求項 5】

薬剤として使用するための請求項 1 または 2 のいずれか記載の化合物。

【請求項 6】

腫瘍の増殖を抑制する薬剤の製造における請求項 1 または 2 に記載の化合物の使用方法

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

本発明は、炭素連結 (carbon - linked) トリアゾールで置換されている新規な 1 , 8 - アネル化 (annelated) キノリン誘導体、これの製造、前記新規化合物を含んで成る薬剤組成物、そして前記化合物を薬剤として用いることばかりでなく、前記化合物を投与することによる治療方法にも関する。

【背景技術】

【0002】

腫瘍遺伝子は、しばしば、細胞の増殖および有糸分裂誘発の刺激をもたらすシグナル伝達経路の蛋白質成分をコード化している。培養されている細胞の中に腫瘍遺伝子が発現すると細胞の悪性転換がもたらされ、これは、細胞が軟寒天の中で増殖し得ることと接触抑制 (悪性転換していない細胞が示す) を示さない濃密な病巣として細胞が増殖することを特徴とする。特定の腫瘍遺伝子の変異を起こしそして / または過剰発現するとそれに伴ってしばしばヒトの癌が発生する。特定群の腫瘍遺伝子はラス (ras) として知られており、これは哺乳動物、鳥類、昆虫、軟体動物、植物、菌・カビおよび酵母菌の中で同定された。哺乳動物のラス腫瘍遺伝子のファミリーは主要な三員 (「アイソフォーム」) : H - ras、K - ras および N - ras 腫瘍遺伝子で構成される。これらの ras 腫瘍遺伝子は、p 21^{ras} として一般に知られる高度に関連した蛋白質をコードしている。p 21^{ras} の変異形態つまり腫瘍遺伝子形態が形質膜と結合すると悪性転換のシグナルが与えられ、悪性腫瘍細胞が制御不能な様式で増殖する。p 21^{ras} 腫瘍蛋白質の前駆体

30

40

【0003】

ras の変異腫瘍遺伝子形態が数多くのヒト癌にしばしば見られ、最も注目すべきは結腸および膵臓癌の 50% 以上に見られることから (非特許文献 1)、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤はそのような種類の癌に対抗するに非常に有用であり得ることが示唆

50

された。

【0004】

(1H-アゾール-1-イルメチル)置換キノリンおよびキノリノン誘導体が特許文献1に記述されており、それはレチノイン酸の血漿除去(plasma elimination)を抑制する。そのような化合物の数種はまたプロゲスチンからのアンドロゲン生成も抑制しそして/またはアロマターゼ酵素複合体の作用を抑制する能力も有する。

【0005】

ファルネシルトランスフェラーゼ阻害活性を示す2-キノリノン誘導体が特許文献2、3、4および5に記述されている。窒素連結もしくは炭素連結イミダゾールを持つ種類の新規な1,2-アネル化キノリン化合物が特許文献6に記述されており、それらはファルネシル蛋白質トランスフェラーゼおよびゲラニルゲラニルトランスフェラーゼ阻害活性を示す。ファルネシルトランスフェラーゼ阻害活性を示す他のキノリノン化合物が特許文献7、8、9および10に記述されている。

【特許文献1】EP-0,371,564

【特許文献2】WO 97/16443

【特許文献3】WO 97/21701

【特許文献4】WO 98/40383

【特許文献5】WO 98/49157

【特許文献6】WO 00/39082

【特許文献7】WO 00/12498

【特許文献8】WO 00/12499

【特許文献9】WO 00/47574

【特許文献10】WO 01/53289

【非特許文献1】Kohl他、Science、260巻、1834-1837、1993

【発明を実施するための最良の形態】

【0006】

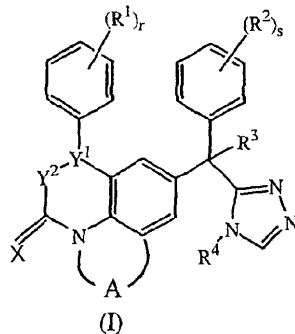
本新規化合物(全部が炭素連結トリアゾールを持つ1,8-アネル化キノリン部分の4位にフェニル置換基を有する)がファルネシル蛋白質トランスフェラーゼ阻害活性を示すことを予想外に見いだした。本化合物は溶解性および安定性に関して有利な特性を持ち得る。

【0007】

本発明は式(I)：

【0008】

【化1】

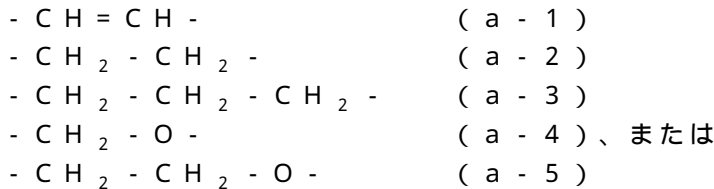


【0009】

[式中、

rおよびsは、各々独立して、1、2または3であり、
Xは、酸素または硫黄であり、

- A - は、式



で表される二価の基であるが、場合により、1個の水素原子がC₁₋₆アルキルに置き換わっていてもよく、

> Y¹ - Y² - は、式



10

で表される三価の基であり、

ここで、R⁵は、水素、ハロまたはC₁₋₆アルキルであり、

R¹は、水素、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、C₁₋₆アルキル、-(CR^{1 2}R^{1 3})_p-C₃₋₁₀シクロアルキル、シアノC₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキル、トリハロメチル、-C₁₋₆アルキル-NR^{1 4}R^{1 5}、C₁₋₆アルキルオキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルキルオキシ、トリハロメトキシ、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、-CHO、C₁₋₆アルキルカルボニル、ヒドロキシカルボニル、C₁₋₆アルキルオキシカルボニル、-CONR^{1 4}R^{1 5}、-CONR^{1 4}-O-C₁₋₆アルキル、-CONR^{1 4}-C₁₋₆アルケニル、-OC(O)R^{1 6}、-CR^{1 6}=NR^{1 7}または-CR^{1 6}=N-OR^{1 7}であり、

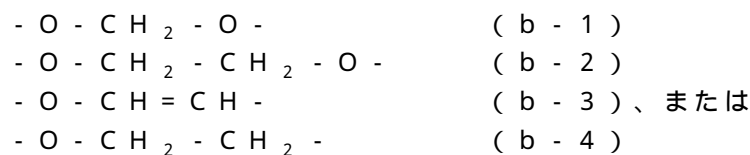
20

pは、0、1または2であり、

R^{1 2}およびR^{1 3}は、独立して、水素またはC₁₋₆アルキルであり、かつ独立して、pが1より大きい時には各繰り返し毎に定義され、

R^{1 4}およびR^{1 5}は、独立して、水素、C₁₋₆アルキルまたは-(CR^{1 2}R^{1 3})_p-C₃₋₁₀シクロアルキルであり、

フェニル環上の互いに隣接して位置する2個のR¹置換基は、一緒になって、式



30

で表される二価の基を形成していてもよく、

R^{1 6}およびR^{1 7}は、独立して、水素、C₁₋₆アルキルまたは-(CR^{1 2}R^{1 3})_p-C₃₋₁₀シクロアルキルであり、

R²は、水素、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシ、トリハロメチル、C₁₋₆アルキルチオ、ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ、-C₁₋₆アルキル-NR^{1 4}R^{1 5}、トリハロメトキシ、C₂₋₆アルケニル、ヒドロキシカルボニル、C₁₋₆アルキルオキシカルボニル、-CONR^{1 4}R^{1 5}、-(CR^{1 2}R^{1 3})_p-C₃₋₁₀シクロアルキル、シアノC₁₋₆アルキル、モノ-もしくはジ-ハロC₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキル、R^{1 6}SC₁₋₆アルキル、Het¹C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキル部分がヒドロキシで置換されているHet¹C₁₋₆アルキル、Het¹SC₁₋₆アルキル、-C₁₋₆アルキルNR^{1 4}-C₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキル、-C₁₋₆アルキルNR^{1 4}C₂₋₆アルケニル、-C₁₋₆アルキルNR^{1 4}-C₂₋₆アルキニル、-C₁₋₆アルキルNR^{1 4}C₁₋₆アルキル-NR^{1 4}R^{1 5}、-C₁₋₆アルキルNR^{1 4}C₁₋₆アルキル-Het¹、-C₁₋₆アルキルNR^{1 4}C₁₋₆アルキルC(O)OC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルキニル、-CHO、C₁₋₆アルキルカルボニル、-CONR^{1 4}-C₁₋₆アルキル-NR^{1 4}R^{1 5}、-CONR^{1 4}-O-C₁₋₆アルキル、-CONR^{1 4}-C₁₋₆アルケニル、-NR^{1 4}R^{1 5}、-OC(O)R^{1 6}、-CR^{1 6}=NR^{1 7}、-CR^{1 6}=N-OR^{1 7}または-C(NR^{1 8}

40

50

$R^{19}) = NR^{20}$ であり、

フェニル環上の互いに隣接して位置する2個の R^2 置換基は、一緒になって、式



で表される二価の基を形成していてもよく、

R^{16} および R^{17} は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキルまたは $-(CR^{12}R^{13})$

$p-C_{3-10}$ シクロアルキルであり、

R^{18} 、 R^{19} および R^{20} は、独立して、水素または C_{1-6} アルキルであり、

R^3 は、水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 $-(CR^{12}R^{13})$ $p-C_{3-10}$ シクロア

ルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル

、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシカルボニル C_{1-6} アルキル、

C_{1-6} アルキルオキシカルボニル C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル $-NR^{14}R^{15}$ 、

$-C_{1-6}$ アルキル $-CONR^{14}R^{15}$ 、 Het^1 または式



で表される基であり、

ここで、 R^6 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-(CR^{12}R^{13})$ $p-C_{3-10}$ シクロ

アルキル、式 $-NR^{14}R^{15}$ または $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OC_{1-6}$ アルキル N

$R^{14}R^{15}$ で表される基、または式 $-Alk-OR^9$ または $-Alk-NR^{10}R^{11}$

で表される基であり、

R^7 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-(CR^{12}R^{13})$ $p-C_{3-10}$ シクロアルキル

であり、

R^8 は、水素、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 $-(CR^{12}R^{13})$ $p-C_{3-10}$ シ

クロアルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、ハロ

C_{1-6} アルキルカルボニル、 Ar^1C_{1-6} アルキルカルボニル、 Het^1C_{1-6} ア

ルキルカルボニル、 Ar^1 カルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、トリハロ C

$_{1-6}$ アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキルカルボニル

、アミノカルボニル、モノ-もしくはジ(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニル(ここで

、アルキル部分は場合により Ar^1 および C_{1-6} アルキルオキシカルボニル置換基から

独立して選択される1個以上の置換基で置換されていてよい)、アミノカルボニルカル

ボニル、モノ-もしくはジ(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキルカルボニルまた

は式 $-Alk-OR^9$ または $Alk-NR^{10}R^{11}$ で表される基であり、ここで、 Alk

は C_{1-6} アルカンジイルであり、

R^9 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-(CR^{12}R^{13})$ $p-C_{3-10}$ シクロアルキル

であり、

R^{10} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-(CR^{12}R^{13})$ $p-C_{3-10}$ シクロアルキ

ルであり、

R^{11} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-(CR^{12}R^{13})$ $p-C_{3-10}$ シクロアルキ

ルであり、

R^4 は、水素または C_{1-6} アルキルであり、

Ar^1 は、フェニル、ナフチル、または各々が独立してハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニト

ロ、アミノ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 $-アルキルNR^{14}R^{15}$ 、 $-$

C_{1-6} アルキルオキシ、 OCF_3 、ヒドロキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカ

ルボニル、アリーールオキシ、 $-NR^{14}R^{15}$ 、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、オ

キシムもしくはフェニル、または式 $-O-CH_2-O-$ または $-O-CH_2-CH_2-O-$

で表される二価の置換基から選択される1から5個の置換基で置換されているフェニル

10

20

30

40

50

もしくはナフチルであり、

H e t¹ は、酸素、硫黄および窒素から選択されるヘテロ原子を 1 個以上含有しかつ場合により各々が独立してハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、C₁₋₆ アルキル、ハロ C₁₋₆ アルキル、- アルキル N R^{1 4} R^{1 5}、C₁₋₆ アルキルオキシ、O C F₃、ヒドロキシカルボニル、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニル、- C O N R^{1 4} R^{1 5}、- N R^{1 4} R^{1 5}、C₁₋₆ アルキルスルホニルアミノ、オキシムまたはフェニルから選択される 1 または 2 個の置換基で置換されている一環状もしくは二環状の複素環式環であり、

アリールは、フェニル、ナフタレニル、各々が独立してハロ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシ、トリフルオロメチル、シアノまたはヒドロキシカルボニルから選択される 1 個以上の置換基で置換されているフェニル、または各々が独立してハロ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシ、トリフルオロメチル、シアノまたはヒドロキシカルボニルから選択される 1 個以上の置換基で置換されているナフタレニルである]

で表される化合物またはこれの薬学的に受け入れられる塩もしくは N - オキサイドもしくは立体化学異性体形態に関する。

【 0 0 1 0 】

この上に示した定義および本明細書の以下で用いる如きハロはフルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードの総称であり、C₁₋₂ アルキルはメチルおよびエチルを定義するものであり、C₁₋₄ アルキルには C₁₋₂ アルキルおよび炭素原子数が 3 から 4 の直鎖および分枝鎖飽和炭化水素基、例えばプロピル、ブチル、1 - メチルエチル、2 - メチルプロピルなどが含まれ、C₁₋₆ アルキルには C₁₋₄ アルキルおよびこの炭素原子数が 5 から 6 の高級同族体、例えばペンチル、2 - メチル - ブチル、ヘキシル、2 - メチルペンチルなどが含まれ、C₁₋₆ アルカンジイルは、炭素原子数が 1 から 6 の二価の直鎖および分枝鎖飽和炭化水素基、例えばメチレン、1, 2 - エタンジイル、1, 3 - プロパンジイル、1, 4 - ブタンジイル、1, 5 - ペンタンジイル、1, 6 - ヘキサンジイルおよびこれらの分枝異性体などを定義するものであり、ハロ C₁₋₆ アルキルは、ハロ置換基を 1 個以上含有する C₁₋₆ アルキル、例えばトリフルオロメチルなどを定義するものであり、C₂₋₆ アルケニルは、二重結合を 1 個含有する炭素原子数が 2 から 6 の直鎖および分枝鎖炭化水素基、例えばエテニル、2 - プロペニル、3 - ブテニル、2 - ペンテニル、3 - ペンテニル、3 - メチル - 2 - ブテニルなどを定義するものである。

【 0 0 1 1 】

本明細書の上に記述した如き薬学的に受け入れられる塩は、これに、前記式 (I) で表される化合物が形成し得る無毒の治療活性酸および塩基付加塩形態を包含させることを意味する。前記式 (I) で表される化合物が塩基性の場合、この塩基形態を適切な酸で処理することで薬学的に受け入れられる酸付加塩に変化させることができる。適切な酸には、例えば無機酸、例えばハロゲン化水素酸、例えば塩酸または臭化水素酸など、硫酸、硝酸、燐酸など、または有機酸、例えば酢酸、プロピオン酸、ヒドロキシ酢酸、乳酸、ピルピン酸、しゅう酸、マロン酸、こはく酸 (即ちブタン二酸)、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、シクラミン酸、サリチル酸、p - アミノ - サリチル酸、パモ酸 (p a m o i c a c i d) などが含まれる。前記式 (I) で表される化合物が酸性の場合、この酸形態を適切な有機もしくは無機塩基で処理することで薬学的に受け入れられる塩基付加塩に変化させることができる。適切な塩基塩基形態には、例えばアンモニウム塩、アルカリおよびアルカリ土類金属の塩、例えばリチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム塩など、有機塩基との塩、例えばベンザチン、N - メチル - D - グルカミン、ヒドラバミン塩など、そしてアミノ酸、例えばアルギニン、リシンなどの塩が含まれる。

【 0 0 1 2 】

用語「酸もしくは塩基付加塩」には、また、前記式 (I) で表される化合物が形成し得る水化物および溶媒付加形態も含まれる。そのような形態の例は、例えば水化物、アルコ

10

20

30

40

50

ラートなどである。式 (I) で表される化合物は双性イオン形態にもなり得る。

【 0 0 1 3 】

本明細書の上で用いた如き用語「式 (I) で表される化合物の立体化学異性体形態」は、前記式 (I) で表される化合物が取り得る形態であり、同じ配列の結合で結合している同じ原子で構成されているが交換不能な異なる三次元構造を有する可能なあらゆる化合物を定義するものである。特に明記も指示もしない限り、ある化合物の化学的表示は、この化合物が取り得る可能なあらゆる立体化学異性体形態の混合物を包含する。前記混合物は前記化合物の基本的な分子構造を有するあらゆるジアステレオマーおよび/またはエナンチオマーを含有している可能性がある。前記式 (I) で表される化合物のあらゆる立体化学異性体形態 (純粋な形態または互いの混合物の両方とも) を本発明の範囲内に包含させることを意図する。

10

【 0 0 1 4 】

前記式 (I) で表される化合物の数種はまた互変異性形態でも存在し得る。そのような形態を前記式に明瞭には示さなかったが、それらを本発明の範囲内に包含させることを意図する。

【 0 0 1 5 】

- A - が式 (a - 4) または (a - 5) で表される二価の基の場合にはいつでも、この二価の基の中の CH_2 部分は、好適には、前記式 (I) で表される化合物または前記式 (I I) で表される中間体が有する 2 - キノリノン部分の窒素原子と連結している。

【 0 0 1 6 】

用語「N - イミダゾリル」を本明細書の以下で用いる場合にはいつでも、イミダゾリルが窒素原子を通して分子の残りとは結合していることを意味する。

20

【 0 0 1 7 】

用語「式 (I) で表される化合物」を本明細書の以下で用いる場合にはいつでも、それにまた薬学的に受け入れられる酸および塩基付加塩およびあらゆる立体異性体形態を包含させることを意味する。

【 0 0 1 8 】

興味を持たれる化合物の群には、下記の制限：

- a) r および s が各々独立して 1 である、
 - b) X が酸素である、
 - c) - A - が式 (a - 2) または (a - 3) で表される二価の基である、
 - d) $> \text{Y}^1 - \text{Y}^2 -$ が式 (y - 1) で表される三価の基であり、ここで、 R^5 が水素である、
 - e) R^1 がハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルまたは C_{2-6} アルキニルである、
 - f) R^2 がハロ、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキルまたは $\text{Het}^1 \text{C}_{1-6}$ アルキルである、
 - g) R^3 が水素、シアノ C_{1-6} アルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル - CONH_2 、 Het^1 または (c - 1) (c - 2) または (c - 3) で表される基であり、ここで、 R^6 が水素であり、 R^7 が水素または C_{1-6} アルキルであり、そして R^8 が水素、ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルである、
 - h) R^4 が C_{1-2} アルキルである、
- の中の 1 つ以上が当てはまる式 (I) で表される化合物が含まれる。

30

40

【 0 0 1 9 】

興味を持たれる化合物の別の群には、下記の制限：

- a) r および s が各々独立して 1 である、
- b) X が酸素である、
- c) - A - が式 (a - 2) または (a - 3) で表される二価の基である、
- d) $> \text{Y}^1 - \text{Y}^2 -$ が式 (y - 1) で表される三価の基であり、ここで、 R^5 が水素である、

50

- e) R^1 がハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニルまたは C_{1-6} アルキルオキシである、
- f) R^2 がハロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキルまたは $Het^1 C_{1-6}$ アルキルである、
- g) R^3 が水素、シアノ C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- $CONH_2$ 、 Het^1 または $(c-1)$ $(c-2)$ または $(c-3)$ で表される基であり、ここで、 R^6 が水素であり、 R^7 が水素または C_{1-6} アルキルであり、そして R^8 が水素、ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルである、
- h) R^4 が C_{1-2} アルキルである、
- の中の1つ以上が当てはまる式 (I) で表される化合物が含まれる。

10

【0020】

興味の持たれる化合物のさらなる群には、下記の制限：

- a) r および s が各々独立して1である、
- b) X が酸素である、
- c) $-A-$ が式 $(a-2)$ 、 $(a-3)$ または $(a-4)$ で表される二価の基である、
- d) $>Y^1-Y^2-$ が式 $(y-1)$ で表される三価の基であり、ここで、 R^5 が水素またはハロである、
- e) R^1 がハロである、
- f) R^2 がハロまたはシアノである、
- g) R^3 が水素、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルオキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノまたは N -イミダゾリルである、
- h) R^4 が C_{1-2} アルキルである、
- の中の1つ以上が当てはまる式 (I) で表される化合物が含まれる。

20

【0021】

より興味の持たれる化合物群には、下記の制限：

- a) R^1 が3-クロロ、3-ブロモ、3-メチルまたは3-エチルオキシである、
- b) R^2 がパラ位に位置するか或は1 $N-1$, 2, 3, 4 テトラゾリル C_{1-6} アルキルである、
- c) R^3 が NH_2 または N -イミダゾリルである、
- d) R^4 がメチルである、
- の中の1つ以上が当てはまる式 (I) で表される化合物が含まれる。

30

【0022】

特別な化合物群には、 r および s が各々独立して1であり、 X が酸素であり、 $-A-$ が式 $(a-2)$ で表される二価の基であり、 $>Y^1-Y^2-$ が式 $(y-1)$ で表される三価の基であり、ここで、 R^5 が水素であり、 R^1 がハロまたは C_{1-6} アルキルであり、 R^2 がハロ、シアノ、 C_{1-6} アルキルまたは $Het^1 C_{1-6}$ アルキルであり、 R^3 が水素、ヒドロキシ、 NH_2 または Het^1 でありそして R^4 が C_{1-2} アルキルである式 (I) で表される化合物が含まれる。

【0023】

さらなる特別な化合物群には、 r および s が各々独立して1であり、 X が酸素であり、 $-A-$ が式 $(a-2)$ で表される二価の基であり、 $>Y^1-Y^2-$ が式 $(y-1)$ で表される三価の基であり、ここで、 R^5 が水素であり、 R^1 がハロ、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルキルオキシであり、 R^2 がハロ、シアノ、 C_{1-6} アルキルまたは $Het^1 C_{1-6}$ アルキルであり、 R^3 が水素、ヒドロキシ、 NH_2 または Het^1 でありそして R^4 が C_{1-2} アルキルである式 (I) で表される化合物が含まれる。

40

【0024】

好適な化合物は、 r および s が各々独立して1であり、 X が酸素であり、 $-A-$ が式 $(a-2)$ 、 $(a-3)$ または $(a-4)$ で表される二価の基であり、 $>Y^1-Y^2-$ が式 $(y-1)$ で表される三価の基であり、ここで、 R^5 が水素またはハロであり、 R^1 がハロであり、 R^2 がハロまたはシアノであり、 R^3 が水素、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-6}

50

アルキルオキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノまたは N -イミダゾリルでありそして R^4 が C_{1-2} アルキルである式 (I) で表される化合物である。

【0025】

最も好適な化合物は、

6 - (3 - クロロフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - 8 - [(4 - ヨードフェニル) (4 - メチル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - 4 H - ピロロ [3, 2, 1 - i j] キノリン - 4 - オン;

4 - [[6 - (3 - クロロフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 4 H - ピロロ [3, 2, 1 - i j] キノリン - 8 - イル] (4 - メチル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - ベンゾニトリル;

7 - (3 - クロロフェニル) - 9 - [(4 - クロロフェニル) ヒドロキシ (4 - メチル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H, 5 H - ベンゾ [i j] キノリジン - 5 - オン;

6 - (3 - クロロフェニル) - 8 - [(4 - フルオロフェニル) ヒドロキシ (4 - メチル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - 1, 2 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [3, 2, 1 - i j] キノリン - 4 - オン;

6 - (4 - クロロフェニル) - 8 - [(4 - クロロフェニル) ヒドロキシ (4 - メチル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - 1, 2 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [3, 2, 1 - i j] キノリン - 4 - オン;

6 - (3 - ブロモフェニル) - 8 - [(4 - ブロモフェニル) ヒドロキシ (4 - メチル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - 1, 2 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [3, 2, 1 - i j] キノリン - 4 - オン;

N - [[6 - (3 - クロロフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 4 H - ピロロ [3, 2, 1 - i j] キノリン - 8 - イル] (4 - フルオロフェニル) (4 - メチル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - アセトアミド;

7 - (3 - クロロフェニル) - 9 - [(4 - クロロフェニル) メトキシ (4 - メチル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H, 5 H - ベンゾ [i j] キノリジン - 5 - オン;

6 - (3 - クロロフェニル) - 8 - [(4 - フルオロフェニル) (2 - ヒドロキシエトキシ) (4 - メチル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - 1, 2 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [3, 2, 1 - i j] キノリン - 4 - オン;

6 - (3 - クロロフェニル) - 8 - [(4 - フルオロフェニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル (4 - メチル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - 1, 2 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [3, 2, 1 - i j] キノリン - 4 - オン;

8 - [アミノ (4 - フルオロフェニル) (4 - メチル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - 6 - (3 - クロロフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [3, 2, 1 - i j] キノリン - 4 - オン;

およびこれらの薬学的に受け入れられる塩である。

【0026】

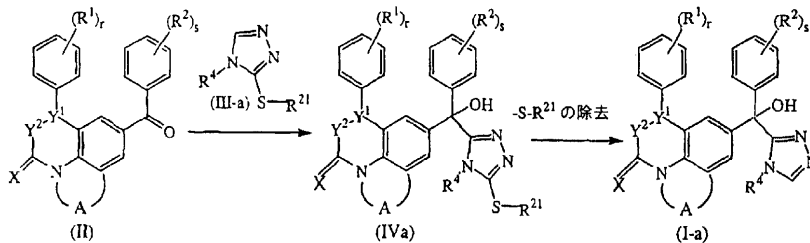
前記式 (I) で表される化合物およびこれらの薬学的に受け入れられる塩および N -オキサイドおよび立体化学異性体形態は、例えば下記の方法を用いて調製可能である。

a) R^4 が C_{1-6} アルキルでありそして R^3 がヒドロキシである式 (I) で表される化合物 [この化合物を式 (I - a) で表される化合物と呼ぶ] の調製は、式 (II) で表される中間体であるケトンと R^{2-1} が水素または C_{1-6} アルキルである式 (III - a) で表される中間体であるトリアゾール反応体を反応させて式 (IV a) で表される中間体を生じさせた後に 3 - メルカプトまたは 3 - C_{1-6} アルキルメルカプト基を除去することで実施可能である。より詳細には、式 (I - a) で表される化合物の調製は、式 (II) で表される化合物とトリアゾール反応体 (III - a) を好適には反応に不活性な溶媒、例えばテトラヒドロフランなど中で強塩基、例えばブチルリチウムなどを存在させて -

78 から室温の範囲の温度で反応させることで実施可能である。3 -メルカプト基の除去を、便利には、亜硝酸ナトリウム、例えばTHF / H₂Oに入れた亜硝酸ナトリウムなどを用いて亜硝酸の存在下で実施する。例えば、3 -メチルメルカプト基の除去を、便利には、ラネーニッケルをエタノールまたはアセトンに入れて用いることで実施する。式(II)で表される中間体を用いて出発して式(IVa)で表される中間体を得る別の方法を本実施例に記述する。

【0027】

【化2】



10

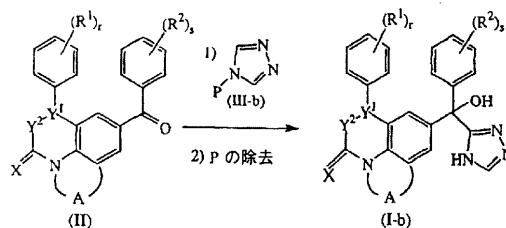
【0028】

b) R⁴ が水素でありそしてR³ がヒドロキシである式(I)で表される化合物[この化合物を式(I-b)で表される化合物と呼ぶ]の調製は、式(II)で表される中間体であるケトンとPが任意の保護基、例えばスルホニル基、例えばジメチルアミノスルホニル基(これは付加反応後に除去可能である)などである式(III-b)で表される中間体であるトリアゾール反応体を反応させることで実施可能である。前記反応では、適切な強塩基、例えばブチルリチウムなどを適切な溶媒、例えばテトラヒドロフランなどに入れて存在させる必要がある。

20

【0029】

【化3】



30

【0030】

場合により、式(I-a)および(I-b)で表される化合物に下記の変換の1つ以上を所望の任意順で受けさせてもよい：

- (i) 式(I)で表される化合物を式(I)で表される異なる化合物に変換；
- (ii) 式(I)で表される化合物をこの薬学的に受け入れられる塩もしくはN - オキサイドに変換；
- (iii) 式(I)で表される化合物の薬学的に受け入れられる塩もしくはN - オキサイドを式(I)で表される親化合物に変換；
- (iv) 式(I)で表される化合物の立体化学異性体形態またはこの薬学的に受け入れられる塩もしくはN - オキサイドの生成。

40

【0031】

式(I)で表されるある化合物から式(I)で表される異なる化合物を生じさせる変換の例には下記の反応が含まれる：

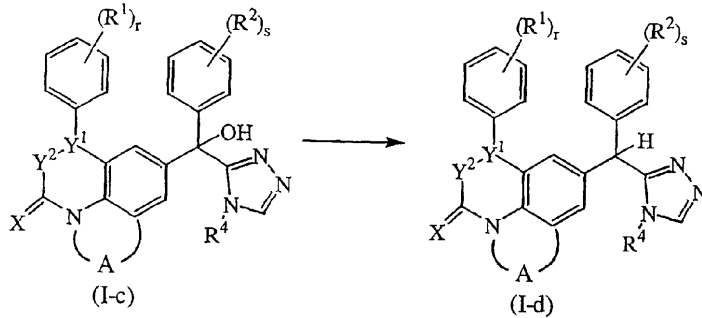
- a) R³ がヒドロキシである式(I-c)で表される化合物に適切な還元条件、例えばそ

50

れをホルムアミド存在下の酢酸中で撹拌するか或はホウ水素化ナトリウム / トリフルオロ酢酸を用いた処理などを受けさせることで、前記式 (I - c) で表される化合物を R^3 が水素である式 (I) で表される化合物として定義する式 (I - d) で表される化合物に変化させることができる。

【0032】

【化4】



10

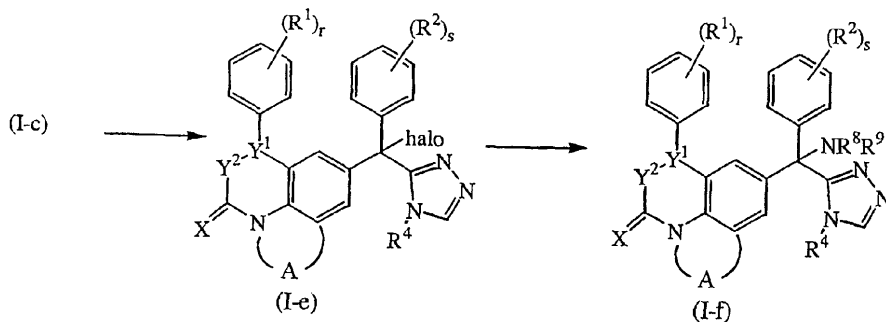
【0033】

b) 式 (I - c) で表される化合物を適切なハロゲン化剤、例えば塩化チオニルまたは三臭化燐などと反応させることで、前記式 (I - c) で表される化合物を R^3 がハロゲンである式 (I - e) で表される化合物に変化させることができる。引き続き、式 (I - e) で表される化合物に式 $H - NR^7R^8$ で表される反応体による処理を反応に不活性な溶媒中で受けさせることで式 (I - f) で表される化合物を生じさせることができる。

20

【0034】

【化5】



30

【0035】

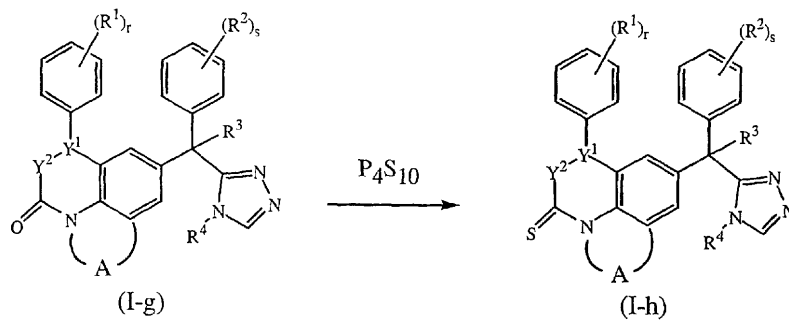
c) 式 (I - c) で表される化合物に例えば $SOCl_2$ による処理そして次に $NH_3 / iPrOH$ による処理を例えばテトラヒドロフラン溶媒中で受けさせるか或は酢酸アンモニウム塩による処理を 120 から 180 の範囲の温度で受けさせるか或はスルファミドによる処理を 120 から 180 の範囲の温度で受けさせることなどで、それを式 (I - f) で表される化合物に変化させることができる。

40

d) X が硫黄である式 (I) で表される化合物として定義する式 (I - h) で表される化合物の調製は、X が酸素である式 (I) で表される化合物として定義する相当する式 (I - g) で表される化合物と五硫化燐または Lawesson 試薬の如き反応体を適切な溶媒、例えばピリジンなど中で反応させることで実施可能である。

【0036】

【化6】



10

【0037】

e) $>Y^1 - Y^2 -$ が式 (y-1) で表される基を表す式 (I) で表される化合物に通常の還元手順、例えば水添またはホウ水素化ナトリウムによる処理を適切な溶媒、例えばメタノールなど中で受けさせることによる還元を受けさせることで、それを $>Y^1 - Y^2 -$ が式 (y-2) で表される基を表す相当する式 (I) で表される化合物に変化させることができ、そして逆に、通常の酸化手順、例えば臭素を用いた処理を適切な溶媒、例えばプロモベンゼン中などで受けさせるか或はヨウ素による処理を酢酸および酢酸カリウムの存在下で受けさせることも可能である。前記酸化反応では、二価の基 -A- が酸化されることで副生成物が生じる可能性がある。例えば $>Y^1 - Y^2 -$ が式 (y-2) で表される基を表す式 (II) で表される中間体 [この場合には -A- が (a-2) である] に酸化を受けさせると $>Y^1 - Y^2 -$ が式 (y-1) で表される基を表す式 (II) で表される中間体 [この場合には -A- が (a-1) である] が生じ得る。

20

f) また、本技術分野で公知の反応または官能基変換を用いて式 (I) で表される化合物を互いに变化させることも可能である。そのような変換の多くを本明細書の上に既に記述した。他の例はカルボン酸エステルに加水分解を受けさせて相当するカルボン酸またはアルコールを生じさせる例、アミドに加水分解を受けさせて相当するカルボン酸またはアミンを生じさせる例、ニトリルに加水分解を受けさせて相当するアミドを生じさせる例、イミダゾールが有するアミノ基またはフェニルを本技術分野で公知のジアゾ化反応で水素に置換した後にジアゾ基を水素に置換することができる例、アルコールをエステルまたはエーテルに変えることができる例、第一級アミンを第二級もしくは第三級アミンに変えることができる例、二重結合に水添を受けさせて相当する単結合を生じさせることができる例、フェニル基が有するヨード基に一酸化炭素による挿入を適切なパラジウム触媒の存在下で受けさせることでそれをエステル基に変化させることができる例である。

30

【0038】

この上に記述した方法で用いる中間体および出発材料の調製は、本技術分野で公知の手順、例えば上述した特許明細 WO 97/16443、WO 97/21701、WO 98/40383、WO 98/49157 および WO 00/39082 に記述されている如き手順などを用いて通常様式で実施可能である。

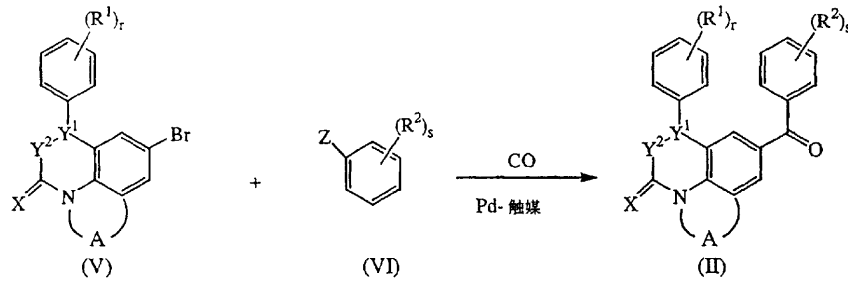
【0039】

例えば、式 (II) で表される中間体の調製は、国際特許明細番号 WO 98/40383 の 11 頁から 13 頁に記述されている手順またはこれに類似した方法を用いて実施可能である。加うるに、式 (II) で表される中間体であるケトンの調製は、式 (V) で表される中間体化合物と Z が $B(OH)_2$ または $Sn(C_{1-4}アルキル)_3$ を表す式 (VI) で表される中間体化合物を反応させそして一酸化炭素の付加を大気圧または高压下で適切なパラジウム触媒 (例えば炭素に担持されているパラジウム) など、適切な塩基、例えばトリエチルアミンなどおよび適切な溶媒、例えばジオキサンなどの存在下で起こさせることで実施可能である。

40

【0040】

【化7】



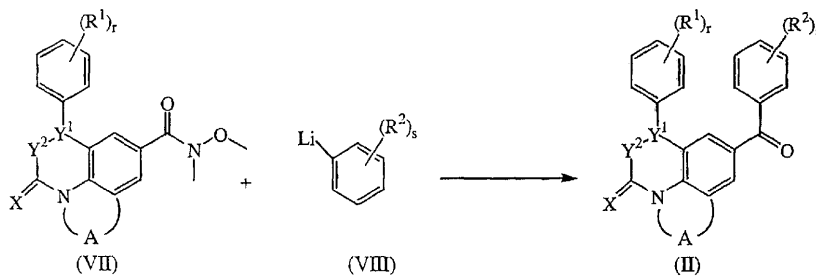
10

【0041】

a) 式 (II) で表される中間体であるケトンの調製は、また、式 (VII) で表される中間体化合物と式 (VIII) で表される中間体化合物を適切な溶媒、例えばテトラヒドロフランなどの存在下で反応させることでも実施可能である。

【0042】

【化8】



20

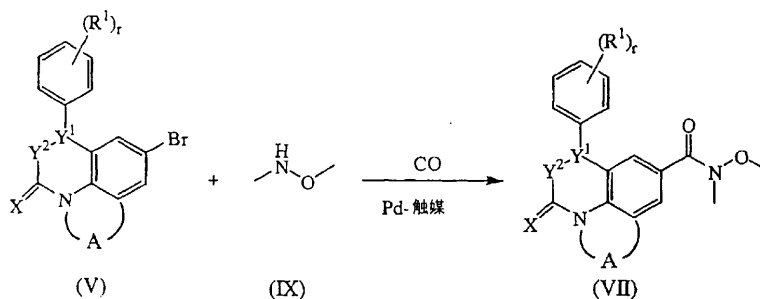
【0043】

b) 式 (VII) で表される中間体化合物の調製は、式 (V) で表される中間体化合物と式 (IX) で表される中間体化合物を反応させそして一酸化炭素の付加を大気圧または高圧下で適切なパラジウム触媒 (例えば炭素に担持されているパラジウム) など、適切な塩基、例えばトリエチルアミンなどおよび適切な溶媒、例えばジオキサンなどの存在下で起こさせることでも実施可能である。

30

【0044】

【化9】



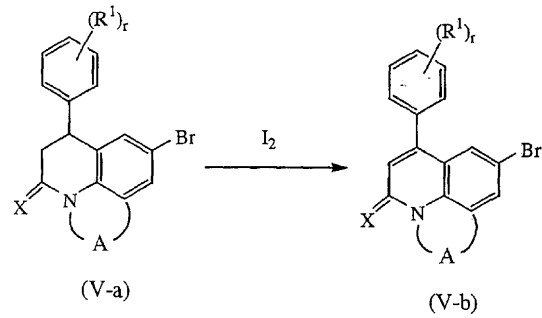
40

【0045】

c) $>Y^1 - Y^2 -$ が式 (y-2) [ここで、 R^5 は水素である] で表される三価の基である式 (V-a) で表される中間体化合物をイオジウム (iodium)、酢酸カリウムおよび適切な溶媒、例えば酢酸などの存在下で $>Y^1 - Y^2 -$ が式 (y-1) [ここで、 R^5 は水素である] で表される三価の基である式 (V-b) で表される中間体化合物に変化させることができる。

【0046】

【化10】



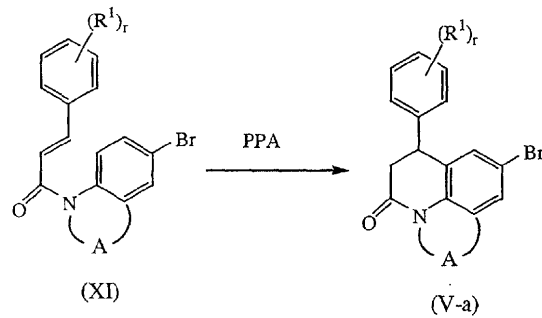
10

【0047】

d) Xが酸素である式(V-a)で表される中間体化合物の調製は、式(XI)で表される中間体化合物とポリリン酸(PPA)を反応させることで実施可能である。

【0048】

【化11】



20

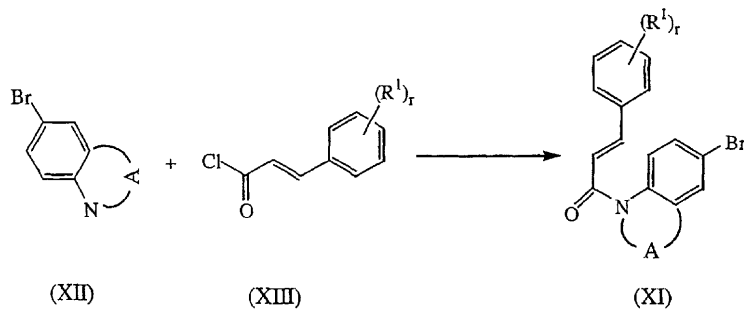
【0049】

e) 式(XI)で表される中間体化合物の調製は、式(XII)で表される中間体化合物と式(XIII)で表される中間体化合物を適切な塩基、例えばトリエチルアミンなどおよび適切な溶媒、例えばジクロロメタン(DCM)などの存在下で反応させることで実施可能である。

30

【0050】

【化12】



40

【0051】

前記式(I)で表される化合物および中間体の数種はこれらの構造の中に立体幾何中心(stereogenic centre)を少なくとも1つ有する。そのような立体幾何中心はRまたはS形態で存在し得る。

【0052】

本明細書の上に記述した方法で生じさせた如き前記式(I)で表される化合物は一般にエナンチオマーのラセミ混合物であり、これは本技術分野で公知の分割手順に従って互いに分離可能である。式(I)のラセミ化合物を適切なキラリティーを持つ酸と反応させて相当するジアステレオマー塩形態に変化させてもよい。その後、例えば選択的もしくは分

50

別結晶化などで前記ジアステレオマー塩形態を分離した後、アルカリを用いてエナンチオマーをそれから遊離させる。エナンチオマー形態の式(Ⅰ)で表される化合物を分離する別の様式は、キラル固定相を用いた液クロの使用を伴う。また、適切な出発材料の相当する高純度の立体化学異性体形態を用いて前記高純度の立体化学異性体形態を生じさせることも可能であるが、但しその反応が立体特異的に起こることを条件とする。好適には、特定の立体異性体が望まれる場合、立体特異的製造方法を用いて前記化合物の合成を行うことになるであろう。そのような方法では有利にエナンチオマー的に高純度の出発材料を用いることになるであろう。

【0053】

前記式(Ⅰ)で表される化合物、これらの薬学的に受け入れられる酸付加塩および立体異性体形態は、効力のあるファルネシル蛋白質トランスフェラーゼ(FPTアーゼ)阻害効果を有する点で価値有る薬理学的特性を有する。

10

【0054】

本発明は細胞(形質転換した細胞を包含)の異常な増殖を抑制する方法を提供し、ここでは、本発明の化合物を有効量で投与することで抑制を行う。細胞の異常な増殖は、正常な調節機構に依存しない細胞の増殖を指す(例えば接触抑制の損失)。これには下記の異常な増殖が含まれる:(1)活性化したras腫瘍遺伝子を発現する腫瘍細胞(腫瘍)、(2)別の遺伝子の腫瘍遺伝子変異の結果としてras蛋白質が活性化された腫瘍細胞、(3)異常なras活性化が起こる他の増殖病の良性および悪性細胞。その上、ras腫瘍遺伝子はインピボで腫瘍細胞の増殖に直接影響を与えることで腫瘍の増殖の一因になるばかりでなくまた間接的、即ち腫瘍誘発脈管形成を助長することでも腫瘍の増殖の一因になることが文献(Rak, J. 他、Cancer Research、55、4575-4580、1995)に示されている。従って、変異ras腫瘍遺伝子を薬理的に標的にすることは、恐らく、ある程度ではあるが腫瘍誘発脈管形成の抑制によって固体状腫瘍増殖をインピボで抑制することになるであろう。

20

【0055】

本発明は、また、腫瘍の治療を必要としている被験体、例えば哺乳動物(より特別にはヒト)などに本発明の化合物を有効量で投与することで腫瘍の増殖を抑制する方法も提供する。特に、本発明は、本発明の化合物を有効量で投与することで活性ras腫瘍遺伝子を発現する腫瘍の増殖を抑制する方法を提供する。抑制可能な腫瘍の例は、これらに限定するものでないが、肺癌[例えば腺癌、そして非小細胞肺癌を包含]、膵臓癌(例えば膵臓癌、例えば外分泌膵臓癌など)、結腸癌(例えば結腸直腸癌、例えば結腸腺癌および結腸腺腫など)、前立腺癌[進行した疾患(advanced disease)、リンパ系の造血腫瘍(例えば急性リンパ性白血病、B細胞リンパ腫、パーキットリンパ腫)を包含]、脊椎性白血病[例えば急性脊椎性白血病(AML)]、甲状腺小胞癌、脊椎形成異常症候群(MDS)、間葉が源の腫瘍(例えば線維肉腫および横紋筋肉腫)、黒色腫、奇形癌、神経芽腫、神経膠腫、皮膚の良性腫瘍[例えば角化棘細胞腫]、乳癌(例えば進んだ乳癌)、腎臓癌、卵巣癌、膀胱癌および表皮癌である。

30

【0056】

本発明は、また、良性および悪性両方の増殖病を抑制する方法も提供し得るものであり、そのような病気では、遺伝子が腫瘍遺伝子変異を起こした結果としてras蛋白質が異常に活性化されている。そのような治療を必要としている被験体に本明細書に記述する化合物を有効量で投与することで前記抑制を達成する。例えば、良性の増殖障害である神経線維腫症、即ちrasがチロシンキナーゼ腫瘍遺伝子の変異または過剰発現が原因で活性化された腫瘍を本発明の化合物で抑制することができる。

40

【0057】

本発明に従う化合物を他の治療目的で用いることも可能であり、例えば下記が可能である:

a) 例えばWO 00/01411に記述されているように、癌を治療する目的で腫瘍に照射を受けさせる前、受けさせている間または受けさせた後に本発明に従う化合物を投与

50

することで腫瘍を放射線療法に対して増感させる、

b) 例えばWO 00/01386に記述されているように、関節症、例えば慢性関節リウマチ、変形性関節症、若年性関節炎、通風、多発性関節炎、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎および全身性エリトマトーデスなどの治療、

c) 例えばWO 98/55124に記述されているように、平滑筋細胞増殖(血管増殖障害、アテローム性動脈硬化症および再狭窄を包含)の抑制、

d) 炎症状態、例えば潰瘍性大腸炎、クローン病、アレルギー性鼻炎、移植片対宿主病、結膜炎、喘息、ARDS、ベーチェット病、移植拒絶、ウチカリア(uticaria)、アレルギー性皮膚炎、円形脱毛症、強皮症、発疹、湿疹、皮膚筋炎、アクネ、糖尿病、全身性エリトマトーデス、川崎病、多発性硬化症、気腫、のう胞性線維症および慢性気管支炎などの治療、

e) 子宮内膜症、子宮類線維症、機能障害子宮出血および子宮内膜過形成の治療、

f) 眼の血管新生[網膜および絨毛膜様管に影響を与える脈管障害を包含]の治療、

g) ヘテロ三量体G蛋白質膜固着の結果として起こる病理[下記の生物学的機能または障害に関連した病気を包含:臭い、味、光、知覚、神経伝達、神経変性、内分泌および外分泌腺の機能、オートクリンおよびパラクリン調節、血圧、胚形成、ウイルス感染、免疫学的機能、糖尿病、肥満症]の治療、

h) ウイルス形態発生の抑制、例えばウイルス蛋白質、例えばD型肝炎ウイルスの大型デルタ抗原などのプレニル化またはポストプレニル化(post-prenylation)反応の抑制など、およびHIV感染の治療、

i) 多のう胞の腎臓病の治療、

j) 誘発性酸化窒素の誘発[酸化窒素もしくはサイトカイン介在障害、敗血性ショックを包含]の抑制、細胞消滅の抑制および酸化窒素細胞毒性の抑制、

k) マラリアの治療。

【0058】

本発明の化合物は、特に、良性および悪性両方の増殖病(このような病気ではK-ras Bアイソフォームが腫瘍遺伝子変異の結果として活性化されている)の治療で用いるに有用であり得る。

【0059】

従って、本発明は、前記式(I)で表される化合物を上述した状態の中の1種以上を治療する薬剤として用いるばかりでなく前記式(I)で表される化合物をそのような薬剤の製造で用いることも開示する。

【0060】

この上に示した状態を治療する時、本発明の化合物を有利には他の1種以上の薬剤、例えば抗癌剤、例えば白金配位化合物、例えばシスプラチン(cisplatin)またはカルボプラチン(carboplatin)など、タキサン化合物、例えばパクリタキセル(paclitaxel)またはドセタキセル(docetaxel)など、カンプトテシン化合物、例えばイリノテカン(irinotecan)またはトポテカン(topotecan)など、抗腫瘍ビンカアルカロイド、例えばビンブラスチン(vinblastine)、ビンクリスチン(vincristine)またはビノレルピン(vinorelbine)など、抗腫瘍ヌクレオシド誘導体、例えば5-フルオロウラシル、ゲムシタピン(gemcitabine)またはカペシタピン(capecitabine)など、窒素マスタードまたはニトロソ尿素アルキル化剤、例えばシクロホスファミド(cyclophosphamide)、クロラムブシル(chlorambucil)、カルムスチン(carmustine)またはロムスチン(lomustine)など、抗腫瘍アントラシクリン誘導体、例えばダウノルビシン(daunorubicin)、ドキシゾルビシン(doxorubicin)またはイダルビシン(idarubicin)などから選択される抗癌剤、HER2抗体、例えばトラスズマブ(trastuzumab)など、および抗腫瘍ポドフィロトキシン誘導体、例えばエトポシド(etoposide)またはテニポシド(teniposide)など、および抗エストロゲン剤[エスト

10

20

30

40

50

ロゲン受容体拮抗薬または選択的エストロゲン受容体調節剤、好適にはタモキシフェン (tamoxifen)、または別法として、トレミフェン (toremifene)、ドロロキシフェン (droloxifene)、ファスロデックス (faslodex) およびラロキシフェン (raloxifene) を包含]、またはアロマターゼ阻害剤、例えばエキセメスタン (exemestane)、アナストロゾール (anastrozole)、レトラゾール (letrozole) およびボロゾール (vorozole) などと組み合わせて用いてもよい。

【0061】

癌の治療では、この上に記述したように、本発明に従う化合物を照射と協力させて患者に投与してもよい。そのような治療が特に有益であり得る、と言うのは、例えば国際特許明細WO 00/01411に記述されているように、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は放射線増感剤として作用し得ることでそのような照射の治療効果を高めるからである。

10

【0062】

照射は電離放射線、特にガンマ放射線、特に今日一般に用いられている線形加速装置または放射性核種が発するガンマ放射線を意味する。放射性核種による腫瘍の照射は外部または内部であってもよい。

【0063】

ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤の投与を好適には腫瘍に照射を受けさせるに先立って一カ月以内、特に10日または1週間以内に開始する。追加的に、腫瘍に受けさせる照射を分別しかつファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤の投与を最初の照射時間と最後の照射時間の間の間隔に渡って維持するのが有利である。

20

【0064】

ファルネシル蛋白質トランスフェラーゼ阻害剤の量、照射線量および照射線量の断絶は一連のパラメーター、例えば腫瘍の種類、その場所、患者が化学治療もしくは放射線治療に対して示す反応に依存し、最終的には、医者および放射線技師が個々の症例の各々に関して決定すべきである。

【0065】

本発明は、また、腫瘍を宿している宿主の癌を治療する方法にも関し、この方法は、

- 本発明に従うファルネシル蛋白質トランスフェラーゼ阻害剤を放射線増感効果量で投与するが、これを、
- 前記宿主に放射線を前記腫瘍の近くに当てる前、当てている間または当てた後に行う、

段階を含んで成る。

30

【0066】

本主題化合物は有用な薬理学的特性を有することを鑑み、投与の目的でいろいろな薬剤形態に調合可能である。

【0067】

本発明の薬剤組成物を調製する時、塩基もしくは酸付加塩形態の個々の化合物を活性材料として有効量で薬学的に受け入れられる担体と一緒に密な混合物として組み合わせるが、前記担体を取り得る形態は投与に望まれる調剤の形態に応じて幅広く多様である。望ましくは、本薬剤組成物を好適には経口、直腸、経皮または非経口注入投与に適した単位投薬形態にする。例えば、本組成物を経口投薬形態で調製する時には、通常の薬剤媒体のいずれも使用可能であり、例えば経口用液状調剤、例えば懸濁液、シロップ、エリキシルおよび溶液などの場合には水、グリコール、油、アルコールなど、または粉末、ピル、カプセルおよび錠剤の場合には固体状担体、例えば澱粉、糖、カオリン、滑剤、結合剤、崩壊剤などを用いてもよい。

40

【0068】

投与の容易さが理由で錠剤およびカプセルが最も有利な経口投薬単位形態に相当し、この場合には明らかに固体状の薬剤担体を用いる。非経口用組成物の場合の担体は、一般に

50

、少なくとも大部分が無菌水を含んで成るが、例えば溶解性を補助する目的で他の材料を含有させることも可能である。例えば、注射可能な溶液を調製することも可能であり、この場合の担体には食塩水溶液、グルコース溶液または食塩水溶液とグルコース溶液の混合物が含まれる。また、注射可能な懸濁液を調製することも可能であり、この場合には、適切な液状担体、懸濁剤などを用いてもよい。経皮投与に適した組成物の場合、その担体により浸透増強剤および/または適切な湿潤剤を含めてもよく、それを場合により僅かな比率のいずれかの性質の適切な添加剤と一緒に組み合わせてもよいが、そのような添加剤は皮膚に有害な影響を有意な度合で引き起こさない添加剤である。前記添加剤は皮膚への投与を容易にしそして/または所望組成物の調製に役立つ可能性がある。本組成物はいろいろな様式で投与可能であり、例えば経皮パッチ、スポットオン (spot-on) または軟膏などとして投与可能である。

10

【0069】

投与が容易でありかつ投薬が均一であることから上述した薬剤組成物を投薬単位形態に調合するのが特に有利である。本明細書および本明細書の請求の範囲で用いる如き投薬単位形態は、各単位が所望の治療効果がもたらされるように計算して前以て決めておいた量の活性材料を必要な薬剤担体と一緒に含有する単位投薬として用いるに適した物理的に個々別々の単位を指す。そのような投薬単位形態の例は錠剤 (刻み目付きまたは被覆錠剤を包含)、カプセル、ピル、粉末パッケージ、ウエハース、注射可能溶液または懸濁液、茶サジー杯、テーブルスプーン一杯など、そしてそれらを複数に分離させた物 (segregated multiples) である。

20

【0070】

本分野の技術者は、本明細書の以下に示す試験結果から有効な量を容易に決定することができるであろう。治療有効量は一般に体重 1 kg 当たり 0.001 mg から 100 mg、特に体重 1 kg 当たり 0.1 mg から 100 mg であろうと考えている。1日全体に渡って必要な用量を2分割、3分割、4分割またはそれ以上に分割した副次用量 (subdoses) として適切な間隔で投与する方が適切である可能性もある。前記副次用量を単位投薬形態として調合することも可能であり、例えば単位投薬形態当たりの活性材料含有量が 0.1 から 500 mg、特に 10 mg から 500 mg になるように調合することも可能である。

30

【0071】

以下の実施例は説明の目的で示すものである。

【0072】

本明細書では以降「THF」はテトラヒドロフランを意味し、「DME」は1,2-ジメトキシエタンを意味し、「EtOAc」は酢酸エチルを意味し、「eq」は当量を意味し、「DCM」はジクロロメタンを意味し、「DMF」はジメチルホルムアミドを意味し、そして「BuLi」はn-ブチルリチウムを意味する。

A. 中間体の調製

実施例 A 1

a) (±)-6-(3-クロロフェニル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン (国際出願 WO 98/40383 に記述) (0.211 モル) をポリリン酸 (600 g) に入れることで生じさせた混合物を 140 で一晚攪拌した。4-ヨード-安息香酸 (0.422 モル) を滴下した。この混合物を 140 で一晚攪拌した後、100 に持って行き、氷水の中に注ぎ出した。DCM を添加した。セライトを用いて沈澱物を濾過した後、DCM で洗浄した。その濾液を DCM で抽出した。その有機層を K_2CO_3 (10%) で塩基性にした後、水で洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$) させ、濾過した後、溶媒を蒸発させた。その残留物をシリカゲル (15-35 μm) 使用カラムクロマトグラフィ (溶離剤: CH_2Cl_2 / EtOAc; 95/5) で精製した。高純度画分を集めた後、溶媒を蒸発させることで、35 g (32%) 得た。この画分の一部 (1 g) を CH_3CN / 2-プロパノン (温) から結晶化させた。その沈澱物を濾別した後、真空下で乾燥させることで、融点が 275 の 6-(3-クロロフェニル

40

50

) - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロ - 8 - (4 - ヨードベンゾイル) - 4 H - ピロロ [3, 2, 1 - i j] キノリン - 4 - オン (中間体 1) を 0.77 g 得た。

b) (中間体 1) (0.061 モル) を酢酸 (300 ml) に入れることで生じさせた室温の溶液に酢酸のカリウム塩 (0.22 モル) に続いてヨウ素 (0.147 モル) を加えた。この混合物を 130 で 72 時間攪拌し、1 M の $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ / 氷の中に注ぎ出した後、DCM で抽出した。その有機層を K_2CO_3 (10%) で洗浄し、分離し、乾燥 (MgSO_4) させ、濾過した後、溶媒を蒸発させた。その残留物をシリカゲル (20 - 40 μm) 使用カラムクロマトグラフィー (溶離剤 : CH_2Cl_2 / CH_3OH ; 95 / 5 から 60 / 40) で精製した。画分を 2 つ集めた後、溶媒を蒸発させた。収量 : 出発材料が 4.0 g で F1 が 26.5 g (84%)。F1 の一部 (0.7 g) を 2 - プロパノンから結晶化させた。その沈澱物を濾別した後、乾燥させることで、融点が 202 の 6 - (3 - クロロフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - 8 - (4 - ヨードベンゾイル) - 4 H - ピロロ [3, 2, 1 - i j] キノリン - 4 - オン (中間体 2) を 0.61 g 得た。

c) (中間体 2) (0.0219 モル) とイソシアン化トシルメチル (0.0284 モル) の混合物を - 5 の DME (330 ml) に N_2 流下で加えた。5 でエタノール (33 ml) に続いて 2 - メチル 1, 2 - プロパノールのカリウム塩 (0.0525 モル) を滴下した。この混合物を 10 で 1 時間 30 分攪拌し、氷水の中に注ぎ出した後、EtOAc で抽出した。その有機層を分離し、乾燥 (MgSO_4) させ、濾過した後、溶媒を蒸発させた。その残留物をシリカゲル (15 - 35 μm) 使用カラムクロマトグラフィー (溶離剤 : トルエン / EtOAc ; 50 / 50) で精製した。高純度画分を集めた後、溶媒を蒸発させることで、6 - (3 - クロロフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - (4 - ヨードフェニル) - 4 - オキソ - 4 H - ピロロ [3, 2, 1 - i j] キノリン - 8 - アセトニトリル (中間体 3) を 11.9 g 得た。

d) (中間体 3) (0.0195 モル) を酢酸 (30 ml) と硫酸 (30 ml) と水 (30 ml) に入れることで生じさせた混合物を攪拌しながら一晩還流させた後、氷水の中に注ぎ出した。その沈澱物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄した後、真空下で乾燥させることで、6 - (3 - クロロフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - (4 - ヨードフェニル) - 4 - オキソ - 4 H - ピロロ [3, 2, 1 - i j] キノリン - 8 - 酢酸 (中間体 4) を得た (定量的)。

e) (中間体 4) (0.017 モル) を THF (95 ml) に入れることで生じさせた混合物に一塩酸 N' - (エチルカルボニミドイル) - N , N - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン (0.021 モル)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.021 モル) に続いて N - メチル - ヒドラジンカルボチオアミド (0.021 モル) を加えた。この混合物を室温で 48 時間攪拌した後、氷水の中に注ぎ出した。その沈澱物を濾別した後、乾燥させることで、6 - (3 - クロロフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - (4 - ヨードフェニル) - 4 - オキソ - , 2 - [(メチルアミノ) カルボチオイル] ヒドラジド 4 H - ピロロ [3, 2, 1 - i j] キノリン - 8 - 酢酸 (中間体 5) を 8.9 g (83%) 得た。この生成物をさらなる精製なしに次の反応段階で用いた。

f) (中間体 5) (0.0133 モル) をメタノール (110 ml) に入れることで生じさせた混合物にメタノール中 30% の CH_3ONa (0.0133 モル) を加えた。この混合物を攪拌しながら 3 時間還流させた後、冷却し、氷水の中に注ぎ出した後、DCM で抽出した。その有機層を分離し、乾燥 (MgSO_4) させ、濾過した後、溶媒を蒸発させた。その残留物をシリカゲル (15 - 40 μm) 使用カラムクロマトグラフィー (溶離剤 : CH_2Cl_2 / CH_3OH / NH_4OH ; 95 / 5 / 0.1) で精製した。高純度画分を集めた後、溶媒を蒸発させることで、6 - (3 - クロロフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - 8 - (4 - ヨードフェニル) (5 - メルカプト - 4 - メチル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - 4 H - ピロロ [3, 2, 1 - i j] キノリン - 4 - オン (中間体 6) を 4.35 g (53.5%) 得た。

実施例 A 2

2, 4 - ジヒドロ - 4 - メチル - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - チオン (0. 50

10

20

30

40

50

0.082モル)をTHF(50ml)に入れることで生じさせた-78の溶液にN₂流下でn-BuLi(0.0166モル)をゆっくり加えた。この混合物を0で1時間攪拌した後、-78に冷却した。9-(4-クロロベンゾイル)-7-(3-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H,5H-ベンゾ[*ij*]キノリジン-5-オン(国際出願WO98/40383に記述)(0.0046モル)を滴下した。この混合物を室温で4時間攪拌し、氷の上に注ぎ出した後、EtOAcで抽出した。その有機層を分離し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過した後、溶媒を蒸発させた。その残留物(2.32g)をシリカゲル(15-40μm)使用カラムクロマトグラフィー(溶離剤:CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH;98/2/0.1から96/4/0.1)で精製した。高純度画分を集めた後、溶媒を蒸発させた。その残留物(1g、40%)をアセトニトリルから結晶化させた。その沈澱物を濾別した後、乾燥させることで、融点が160の7-(3-クロロフェニル)-9-[(4-クロロフェニル)ヒドロキシ(5-メルカプト-4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1H,5H-ベンゾ[*ij*]キノリジン-5-オン水化物(1:1)(中間体7)を0.52g(21%)得た。

10

実施例 A 3

a) 5-プロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール(0.025モル)をDCM(35ml)に入れることで生じさせた混合物に、トリエチルアミン(0.05モル)を加えた。3-(3-クロロフェニル)-2-プロベノイルクロライド(0.0365モル)をDCM(20ml)に入れることで生じさせた溶液を滴下した。この混合物を室温で一晩攪拌した。水を添加した。この混合物をDCMで抽出した。その有機層を分離し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過した後、溶媒を蒸発させた。その残留物(11.34g)をDCMに溶解させた後、ジエチルエーテルを用いて結晶化させた。その沈澱物を濾別した後、乾燥させることで中間体8を3.17g得た。その濾液に蒸発を受けさせた。その残留物をDCMに溶解させた後、ジエチルエーテルを用いて結晶化させた。その沈澱物を濾別した後、乾燥させることで、5-プロモ-1-[(2E)-3-(3-クロロフェニル)-1-オキソ-2-プロベニル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール(中間体8)を2.17g(59%)得た。

20

b) 中間体8(0.012モル)とポリリン酸(60g)の混合物を140で一晩攪拌し、氷水とNH₄OHの中に注ぎ出した後、DCMで抽出した。その有機層を分離し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過した後、溶媒を蒸発させた。その残留物(5.09g)をシリカゲル(20-45μm)使用カラムクロマトグラフィー(溶離剤:シクロヘキサン/EtOAcが60/40)で精製した。高純度画分を集めた後、溶媒を蒸発させることで、8-プロモ-6-(3-クロロフェニル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-*ij*]キノリン-4-オン(中間体9)を1.7g得た。

30

c) 中間体9(0.0047モル)を酢酸(12ml)に入れることで生じさせた溶液にI₂(0.0112モル)および酢酸カリウム(0.0169モル)を加えた。この混合物を140で2日間攪拌した。最初の夜の後、I₂(0.584g、0.5当量)および酢酸カリウム(0.345g、0.75当量)を加えた。この混合物を氷水とNaHSO₃の中に注ぎ出した。その沈澱物を濾過した。その濾液にDCMを加えた。この混合物をDCMで抽出した。その有機層をH₂O/NH₄OHで洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過した後、溶媒を蒸発させた。その残留物(2.4g)をシリカゲル(35-70μm)使用カラムクロマトグラフィー(溶離剤:CH₂Cl₂/CH₃OHが98/2)で精製した。高純度画分を集めた後、溶媒を蒸発させることで、8-プロモ-6-(3-クロロフェニル)-1,2-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-*ij*]キノリン-4-オン(中間体10)を1.38g(82%)得た。

40

d) 中間体10(0.0025モル)と塩酸N-メトキシ-メタンアミン(0.0055モル)とPd(PPh₃)₄(0.00025モル)とトリエチルアミン(0.0124モル)をジオキサン(30ml)に入れることで生じさせた混合物を5バールのCO圧力下100で3日間攪拌した後、氷水の中に注ぎ出した。DCMを加えた。セライトを用

50

いてその混合物を濾過した後、DCMで抽出した。その有機層を分離し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過した後、溶媒を蒸発させた。その残留物(1.71g)をシリカゲル(15-40μm)使用カラムクロマトグラフィー(溶離剤:CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH;97/3/0.1)で精製した。高純度画分を集めた後、溶媒を蒸発させた。その残留物(0.56g)をDCM/ジエチルエーテルから結晶化させた。その沈澱物を濾別した後、乾燥させることで、融点が162の6-(3-クロロフェニル)-1,2-ジヒドロ-N-メトキシ-N-メチル-4-オキソ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-カルボキサミド(中間体11)を0.159g得た。

e) 中間体11(0.00054モル)をTHF(4ml)に入れることで生じさせた-78の溶液にN₂流下でフェニルリチウム(0.00065モル)を加えた。この混合物を-78で2時間攪拌した。水と氷を加えた。この混合物をEtOAcで抽出した。その有機層を分離し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過した後、溶媒を蒸発させた。その残留物(0.172g)をシリカゲル(10μm)使用カラムクロマトグラフィー(溶離剤:DCMが100)で精製した。高純度画分を集めた後、溶媒を蒸発させることで、8-ベンゾイル-6-(3-クロロフェニル)-1,2-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(中間体12)を0.011g(5%)得た。

実施例4A(中間体10から出発して中間体12を生じさせる代替方法)

中間体10(0.00078モル)とフェニルホウ素酸(0.0011モル)とPd(PPh₃)₄(0.078モル)とトリエチルアミン(0.0038モル)をジオキサン(30ml)に入れることで生じさせた混合物を5バールのCO圧力下100で4日間攪拌した後、氷水の中に注ぎ出した。DCMを加えた。セライトを用いてその混合物を濾過した。セライトをDCMで洗浄した。その有機層を分離し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過した後、溶媒を蒸発させた。その残留物(0.31g)をシリカゲル(10μm)使用カラムクロマトグラフィー(溶離剤:DCMが100)で精製した。高純度画分を集めた後、溶媒を蒸発させることで、8-ベンゾイル-6-(3-クロロフェニル)-1,2-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(中間体12)を0.075g(25%)得た。

実施例A5

2,4-ジヒドロ-4-メチル-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン(0.0043モル)をTHF(25ml)に入れることで生じさせた-78の溶液にN₂流下でヘキサン中1.6Mのn-BuLi(0.0086モル)を加えた。この混合物を0で1時間攪拌した後、-78に冷却した。8-(4-クロロベンゾイル)-6-(3-クロロフェニル)-2H,4H-オキサゾロ[5,4,3-ij]キノリン-5-オン(国際公開WO98/40383に記述)(0.0024モル)を滴下した。この混合物を室温で4時間攪拌し、氷水の中に注ぎ出した後、EtOAcで抽出した。その有機層を分離し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過した後、溶媒を蒸発させた。その残留物(1.38g)をシリカゲル(15-40μm)使用カラムクロマトグラフィー(溶離剤:CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH;97/3/0.1)で精製した。高純度画分を集めた後、溶媒を蒸発させた。その残留物の一部(0.049g)をシリカゲル(10μm)使用カラムクロマトグラフィー(溶離剤:CH₂Cl₂/CH₃OHが98/2)で精製した。高純度画分を集めた後、溶媒を蒸発させることで、融点が193の6-(3-クロロフェニル)-8-[(4-クロロフェニル)ヒドロキシ(5-メルカプト-4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]-2H,4H-オキサゾロ[5,4,3-ij]キノリン-4-オン(中間体13)を0.018g(1%)得た。

B. 最終化合物の調製

実施例B1

硝酸(10.5ml)と水(10.5ml)の混合物に10で亜硝酸ナトリウム(0.0057モル)を加えた。(中間体6)(0.0057モル)をTHF(35ml)に入れることで生じさせた混合物を滴下した。この混合物を10で1時間攪拌し、氷水の中に注ぎ出し、K₂CO₃固体で塩基性にした後、EtOAcで抽出した。その有機層を

10

20

30

40

50

分離し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過した後、溶媒を蒸発させた。その残留物をシリカゲル (15 - 40 μm) 使用カラムクロマトグラフィー (溶離剤: CH₂Cl₂ / CH₃OH / NH₄OH; 94 / 6 / 0.1) で精製した。高純度画分を集めた後、溶媒を蒸発させることで、1.35 g (37.7%) 得た。この画分の一部 (0.55 g) を CH₃CN / ジエチルエーテルから結晶化させた。その沈澱物を濾別した後、乾燥させることで、融点が 194 の 6 - (3 - クロロフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - 8 - [(4 - ヨードフェニル) (4 - メチル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - 4 H - ピロロ [3, 2, 1 - i j] キノリン - 4 - オン水化物 (1 : 1) (化合物 1) を 0.35 g (10.5%) 得た。

【0073】

同様な様式で中間体 13 を類似最終生成物に変化させることができる。

実施例 B 2

実施例 B 1 で得た 6 - (3 - クロロフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - 8 - [(4 - ヨードフェニル) (4 - メチル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - 4 H - ピロロ [3, 2, 1 - i j] キノリン - 4 - オン (0.002 モル) を DMF (20 ml) に入れることで生じさせた溶液の中に N₂ を 1 時間吹き込んだ。Zn(CN)₂ (0.0031 モル) に続いて Pd(PPh₃)₄ (0.002 モル) を加えた。この混合物を 80 で 4 時間攪拌し、冷却し、氷水の中に注ぎ出し、セライトを用いて濾過した後、DCM で抽出した。その有機層を分離し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過した後、溶媒を蒸発させた。その残留物をシリカゲル (15 - 35 μm) 使用カラムクロマトグラフィー (溶離剤: CH₂Cl₂ / CH₃OH / NH₄OH; 95 / 5 / 0.1 から 94 / 6 / 0.2) で精製した。高純度画分を集めた後、溶媒を蒸発させることで、融点が 174 の 4 - [[6 - (3 - クロロフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 4 H - ピロロ [3, 2, 1 - i j] キノリン - 8 - イル] (4 - メチル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - ベンゾニトリル (化合物 2) を 0.41 g (41%) 得た。

実施例 B 3

亜硝酸ナトリウム (0.0014 モル) を水 (2 ml) に入れることで生じさせた 0 の溶液に硝酸 (2 ml) を加えた。この混合物を 5 分間攪拌した。(中間体 7) (0.0012 モル) を THF (8 ml) に入れることで生じさせた溶液を滴下した。この混合物を 0 で 1 時間攪拌し、10% の K₂CO₃ の中に注ぎ出した後、EtOAc で抽出した。その有機層を分離し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過した後、溶媒を蒸発させた。その残留物 (1.1 g) をシリカゲル (15 - 40 μm) 使用カラムクロマトグラフィー (溶離剤: CH₂Cl₂ / CH₃OH / NH₄OH; 94 / 6 / 0.2) で精製した。高純度画分を集めた後、溶媒を蒸発させた。その残留物 (0.52 g) をアセトニトリルから結晶化させた。その沈澱物を濾別した後、乾燥させることで、融点が 183 の 7 - (3 - クロロフェニル) - 9 - [(4 - クロロフェニル) ヒドロキシ (4 - メチル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H, 5 H - ベンゾ [i j] キノリジン - 5 - オン (化合物 3) を 0.22 g (33%) 得た。

実施例 B 4

化合物 4、即ち 6 - (3 - クロロフェニル) - 8 - [(4 - フルオロフェニル) ヒドロキシ (4 - メチル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - 1, 2 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [3, 2, 1 - i j] キノリン - 4 - オン (実施例 B 1 に記述した様式と同様な様式で製造) (0.0001 モル) をアセトニトリル (1 ml) に入れることで生じさせた溶液に濃硫酸 (2 滴) を加えた。この混合物を攪拌しながら一晩還流させた。水および NH₄OH を加えた。この混合物を DCM で抽出した。その有機層を分離し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過した後、溶媒を蒸発させた。その残留物 (0.056 g) を DCM で取り上げた。その沈澱物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄した後、乾燥させることで、融点が 196 の N - [[6 - (3 - クロロフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 4 H - ピロロ [3, 2, 1 - i j] キノリン - 8 - イル] (4 - フルオロフェニル) (4 - メチル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - アセ

10

20

30

40

50

トアミド

(化合物5)を0.054g(100%)得た。

実施例 B 5

化合物3(0.0005モル)をメタノール(6ml)に入れることで生じさせた混合物に濃硫酸(0.3ml)を加えた。この混合物を攪拌しながら72時間還流させ、氷水の中に注ぎ出し、NH₄OHで塩基性にした後、DCMで抽出した。その有機層を分離し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過した後、溶媒を蒸発させた。その残留物(0.268g)をシリカゲル(10μm)使用カラムクロマトグラフィー(溶離剤:CH₂Cl₂/CH₃OHが98/2)で精製した。高純度画分を集めた後、溶媒を蒸発させることで、融点132の7-(3-クロロフェニル)-9-[(4-クロロフェニル)メトキシ(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1H,5H-ベンゾ[ij]キノリジン-5-オン(化合物6)を0.05g(17%)得た。

10

実施例 B 6

化合物4(実施例B1に記述した様式と同様な様式で製造)(0.0002モル)を1,2-エタンジオール(1ml)に入れることで生じさせた混合物に濃硫酸(2滴)を加えた。この混合物を125で一晩攪拌した。水と氷を加えた。NH₄OH(1滴)を加えた。沈澱物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄した後、乾燥させた。その残留物(0.118g)をシリカゲル(10μm)使用カラムクロマトグラフィー(溶離剤:トルエン/iPrOH/NH₄OHが70/29/1)で精製した。高純度画分を集めた後、溶媒を蒸発させることで、融点138の6-(3-クロロフェニル)-8-[(4-フルオロフェニル)(2-ヒドロキシエトキシ)(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]-1,2-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(化合物7)を0.058g(53%)得た。

20

実施例 B 7

化合物4(実施例B1に記述した様式と同様な様式で製造)(0.0002モル)を1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン(0.6ml)に入れることで生じさせた混合物を室温で10分間攪拌した。塩化チオニル(0.0008モル)を室温で滴下した。この混合物を室温で3時間30分攪拌した。4H-イミダゾール(0.004モル)を滴下した。この混合物を室温で一晩攪拌した後、氷水の中に注ぎ出した。沈澱物を濾別した後、乾燥させることで、6-(3-クロロフェニル)-8-[(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-1-イル(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]-1,2-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(化合物8)を0.033g得た。

30

実施例 B 8

化合物4(実施例B1に記述した様式と同様な様式で製造)(0.0002モル)を1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン(0.6ml)に入れることで生じさせた混合物を室温で10分間攪拌した。塩化チオニル(0.0008モル)を室温で滴下した。この混合物を室温で3時間30分攪拌した後、7NのNH₃/CH₃OH(0.004モル)に5で滴下した。この混合物を室温で一晩攪拌し、氷水の中に注ぎ出した後、DCMで抽出した。その有機層を分離し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過した後、溶媒を蒸発させた。水を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌した。その沈澱物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄した後、乾燥させた。その残留物(0.048g)をジエチルエーテルで取り上げた。沈澱物を濾別した後、乾燥させた。ジエチルエーテルを加えた。この混合物に蒸発を受けさせることで、8-[アミノ(4-フルオロフェニル)(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]-6-(3-クロロフェニル)-1,2-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(化合物9)を0.034g得た。

40

実施例 B 9

化合物4(実施例B1に記述した様式と同様な様式で製造)(0.0004モル)をT

50

H F (2 m l) と 3 N の N a O H (2 m l) に 入 れ る こ と で 生 じ さ せ た 溶 液 に ベ ン ギ ル ト リ エ チ ル ア ン モ ニ ウ ム ク ロ リ ー ド (0 . 0 0 0 3 モ ル) に 続 い て ヨ ー ド メ タ ン (0 . 0 0 0 6 モ ル) を 加 え た 。 こ の 混 合 物 を 室 温 で 3 日 間 攪 拌 し た 。 水 を 加 え た 。 こ の 混 合 物 を E t O A c で 抽 出 し た 。 そ の 有 機 層 を 分 離 し 、 乾 燥 (M g S O ₄) さ せ 、 濾 過 し た 後 、 溶 媒 を 蒸 発 さ せ た 。 そ の 残 留 物 (0 . 2 1 7 g) を シ リ カ ゲ ル 使 用 カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー (溶 離 剤 : D C M / 蒸 発 、 1 0 μ m) で 精 製 し た 。 高 純 度 画 分 を 集 め た 後 、 溶 媒 を 蒸 発 さ せ た 。 そ の 残 留 物 (0 . 0 8 g) を 2 - プ ロ パ ノ ン / D I P E か ら 結 晶 化 さ せ た 。 沈 澱 物 を 濾 別 し た 後 、 乾 燥 さ せ た 。 そ の 濾 液 に 蒸 発 を 受 け さ せ る こ と で 、 6 - (3 - ク ロ ロ フ ェ ニ ル) - 8 - [(4 - フ ル オ ロ フ ェ ニ ル) メ ト キ シ (4 - メ チ ル - 4 H - 1 , 2 , 4 - ト リ ア ザ ー ル - 3 - イ ル) メ チ ル] - 1 , 2 - ジ ヒ ド ロ - 4 H - ピ ロ リ ン [3 , 2 , 1 - i j] キ ノ リ ン - 4 - オ ン (化 合 物 1 0) を 0 . 0 4 g (2 0 %) 得 た 。

10

【 0 0 7 4 】

表 F - 1 お よ び F - 2 に 、 こ の 上 に 示 し た 実 施 例 の 1 つ に 従 っ て 調 製 し た 化 合 物 を 挙 げ る 。 こ の 表 で は 下 記 の 省 略 形 を 用 い た : C o . N o . は 化 合 物 番 号 を 表 し 、 E x . [X n ⁰] は X n ⁰ 実 施 例 に 記 述 し た 方 法 と 同 じ 方 法 を 指 す 。

【 0 0 7 5 】

【 表 1 】

表 1 F-1: 中間体

20

中間体 6; Ex. [A1]	中間体 14; Ex. [A1]; 融点 228°C
中間体 15; Ex. [A1]; 融点 154°C	中間体 16; Ex. [A1]; 融点 210°C
中間体 17; Ex. [A1]	.H ₂ O (1:1); 中間体 7; Ex. [A2]; 融点 160°C
中間体 13; Ex. [A5]; 融点 193°C	

30

40

【 0 0 7 6 】

【表 2】

表 F2 - 最終化合物

H ₂ O (1:1); Co. No. 1; Ex. [B1]; 融点 194°C	Co. No. 4; Ex. [B1]; 融点 188°C	10
Co. No. 11; Ex. [B1];	Co. No. 12; Ex. [B1]; 融点 200°C	
Co. No. 13; Ex. [B1]; 融点 181°C	Co. No. 2; Ex. [B2]; 融点 174°C	20
Co. No. 3; Ex. [B3]; 融点 183°C	Co. No. 5; Ex. [B4]; 融点 196°C	
Co. No. 6; Ex. [B5]; 融点 132°C	Co. No. 7; Ex. [B6]; 融点 138°C	30
Co. No. 8; Ex. [B7]	Co. No. 9; Ex. [B8]	
Co. No. 10; Ex. [B9]		40

【0077】

C. 薬理学的実施例

実施例 C. 1: 「ファルネシル蛋白質トランスフェラーゼの阻害に関するインビトロ検定

」

ファルネシルトランスフェラーゼの阻害に関するインビトロ検定を本質的に WO 98 / 40383 の 33 - 34 頁に記述されている如く実施した。適宜、段階的なデータのプロビット解析を用いて IC₅₀ 値 (酵素反応の生成物を対照の 50% にまで減少させるに

必要な薬剤濃度)を計算した(Finney, D. J., Probit Analysis、第2版、10章、Graded Responses、Cambridge University Press、ケンブリッジ、1962)。本明細書(表F-3を参照)では、試験化合物が示した効果を pIC_{50} (IC_{50} 値の負log値)として表す。また、表F-1に記述した中間体化合物もインビトロ検定でファルネシル蛋白質トランスフェラーゼの阻害で活性を示す。

実施例C.2:「ras形質転換した細胞表現型復帰検定」

ras形質転換した細胞表現型復帰検定を本質的にWO 98/40383の34-36頁に記述されている如く実施した。

実施例C.3:「ファルネシル蛋白質トランスフェラーゼ阻害剤二次腫瘍モデル」

ファルネシル蛋白質トランスフェラーゼ阻害剤二次腫瘍モデルをWO 98/40383の37頁に記述されている如く用いた。

【0078】

【表3】

表F-3

Co. No.	酵素活性 pIC50
1	7.669
2	8.695
3	8.087
4	8.239
11	>7
12	<7
13	8.232
5	8.469
6	>7
7	8.403
8	8.416
9	8.526
10	7.533

【0079】

D. 組成物実施例:膜被覆錠剤

錠剤中心部の調製

式(I)で表される化合物が100gでラクトースが570gで澱粉が200gの混合物を十分に混合した後、5gのドデシル硫酸ナトリウムと10gのポリビニルピロリドン(約200mlの水に入れることで生じさせた溶液で湿らせる。この湿らせた粉末混合物をふるいにかけて、乾燥させた後、再びふるいにかける。次に、微結晶性セルロースを100gおよび水添植物油を15g加える。その全体を十分に混合した後、圧縮して錠剤にすることで、各々が式(I)で表される化合物を10mg含有する錠剤を10,000個得る。

被覆

10gのメチルセルロースを75mlの変性エタノールに入れることで生じさせた溶液に、5gのエチルセルロースを150mlのジクロロメタンに入れることで生じさせた溶

10

20

30

40

50

液を加える。次に、75 ml のジクロロメタンおよび2.5 ml の1, 2, 3 - プロパン トリオールを加える。10 g のポリエチレングリコールを溶融させて75 ml のジクロロ メタンに溶解させる。后者の溶液を前者に加えた後、オクタデカン酸マグネシウムを2. 5 g、ポリビニルピロリドン5 g および濃カラー懸濁液 (concentrated colour suspension) を30 ml 加えた後、その全体を均一にする。被 覆装置を用いて、そのようにして得た混合物で前記錠剤中心部を覆った。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 0 5
A 6 1 P 43/00 1 1 1

(72)発明者 ブネ, マルク・ガストン
フランス・エフ - 7 6 2 4 0 ルメスニルエスナール・スクワールドブルゴーニュ 1 0

審査官 岡部 佐知子

(56)参考文献 特表 2 0 0 1 - 5 1 5 4 8 7 (J P , A)
特表 2 0 0 1 - 5 2 2 3 6 4 (J P , A)
国際公開第 0 1 / 0 8 1 3 1 6 (W O , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C07D 221/06
C07D 221/14
A61K 31/4745
A61K 31/475
A61P 35/00
A61P 43/00
WPI
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)