

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5368428号
(P5368428)

(45) 発行日 平成25年12月18日(2013.12.18)

(24) 登録日 平成25年9月20日(2013.9.20)

(51) Int.Cl.

F 1

C07K 5/083	(2006.01)	C07K 5/083	Z N A
C07K 5/103	(2006.01)	C07K 5/103	
C07K 7/06	(2006.01)	C07K 7/06	
A61K 38/00	(2006.01)	A61K 37/02	
A61P 43/00	(2006.01)	A61P 43/00	105

請求項の数 35 (全 116 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-506573 (P2010-506573)
 (86) (22) 出願日 平成20年4月29日 (2008.4.29)
 (65) 公表番号 特表2010-526079 (P2010-526079A)
 (43) 公表日 平成22年7月29日 (2010.7.29)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2008/061891
 (87) 國際公開番号 WO2008/134679
 (87) 國際公開日 平成20年11月6日 (2008.11.6)
 審査請求日 平成23年4月26日 (2011.4.26)
 (31) 優先権主張番号 60/915,010
 (32) 優先日 平成19年4月30日 (2007.4.30)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 509012625
 ジェネンテック、 インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウス サンフランシスコ ディーエヌエー
 ウェイ 1
 (74) 代理人 100109726
 弁理士 園田 吉隆
 (74) 代理人 100101199
 弁理士 小林 義教
 (72) 発明者 フライゲール、 ジョン エー。
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
 10, バーリングーム, ヴァンクーヴ
 アー アヴェニュー 1419

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 IAP のインヒビター

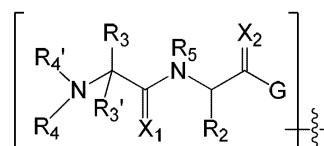
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式

 $U_1 - M - U_2$

を有し、ここで、

 U_1 及び U_2 は、一般式(I)

I

を有し、ここで、

 X_1 及び X_2 はそれぞれ独立して O 又は S であり； R_2 は、ヒドロキシル、オキソ、カルボキシル、アルキル、アルコキシ又はアミノでそれぞれ置換されていてもよい炭素環、カルボシクリルアルキル、複素環又はヘテロシリルアルキルであり； R_3 は、H 又はアルキルであり；

10

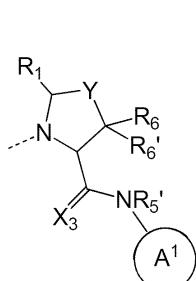
20

R_3' は、Hであり；

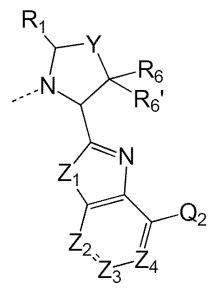
R_4 及び R_4' は、独立して H又はアルキルであり；

R_5 は H又はアルキルであり；

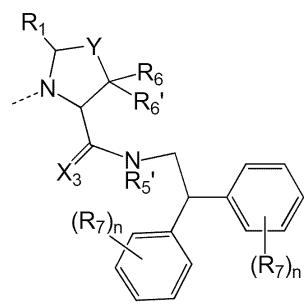
G は、I V b、I V d 及び I V e



IVb



IVd



IVe

10

からなる群から選択され、ここで、

R_1 は Hであり；

R_5' は H又はアルキルであり；

R_6 及び R_6' はそれぞれ Hであり；

R_7 は Hであり；

A¹ は、アルキル、アリール、アシルアミノ又は複素環で置換されていてもよい、チアゾール及びチアジアゾールから選択される五員環であり；ここで、前記複素環の置換基は、アルキルで置換されていてもよく；

Q₂ は H又はフェニルであり；

X₃ は O又は Sであり；

Y は C H₂ であり；

Z₁ は Sであり；

Z₂、Z₃ 及び Z₄ はそれぞれ独立して C Q₂ 又は Nであり；

M は、

(a) U₁ の R₂ を U₂ の R₂ と；又は

(b) U₁ の G を U₂ の G と

共有的に結合させる連結基であり；

ここで、M は、それぞれのアルキレンが不飽和か部分的な飽和であり、アルキル又はヒドロキシリで置換されていてもよく、それぞれのアルキレン中の一又は複数の隣接しないメチレン基が -O- 又は -NH- で置き換えられていてもよい、-C(O)NH- アルキレン -NH-C(O)- 又は -アルキレン-； -O-CH₂-Ph-C-C-C-Ph-CH₂-O-； -C(O)NH-CH₂-Ph-CH₂-NH-C(O)-；あるいは -C(O)NH-(CH₂)₃-NR^y-(CH₂)₃-NH-C(O)- であり；ここで R^y はメチル、アセチル、又は -C(O)-(CH₂)₁₋₆-(3-(2-アミノ-2-カルボキシエチル)-2,5-ジオキソピロリジン-1-イル) であり；

n は 1 から 4 である化合物、又はその塩もしくは溶媒和物。

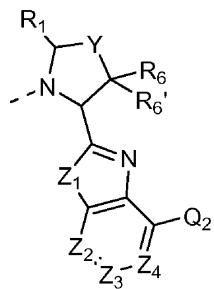
【請求項 2】

G が式 I V d

20

30

40



IVd

10

の基であり、ここで、

Z₂及びZ₃はそれぞれCHであり；Z₄はNであり；Q₂はフェニルである、

請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R₂がシクロアルキル又は複素環である請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R₂が、シクロヘキシリ、テトラヒドロピラン-4-イル、N-メチルスルホニルピペリジン-4-イル、テトラヒドロチオピラン-4-イル、テトラヒドロチオピラン-4-イル（ここで、Sは酸化形態SO又はSO₂である）、シクロヘキサン-4-オン、4-ヒドロキシシクロヘキサン、4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキサン、1-メチル-テトラヒドロピラン-4-イル、チオフェン-3-イル、ピペリジン-4-イル、N-アセチルピペリジン-4-イル、N-ヒドロキシエチルピペリジン-4-イル、N-(2-ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル、N-(2-メトキシアセチル)ピペリジン-4-イル、ピリジン-3-イル及びフェニルからなる群から選択される請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

R₃がメチルである請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

R₄がH又はメチルであり、R₄'がHである請求項1に記載の化合物。

30

【請求項7】

R₅がH又はメチルである請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

X₁及びX₂が共にOである請求項1に記載の化合物。

【請求項9】

R₂がシクロヘキシリ又はテトラヒドロピラニルであり；R₃がメチルであり；R₄がメチルであり；R₄'がHであり；R₅がHであり；X₁及びX₂が共にOである請求項1に記載の化合物。

【請求項10】

細胞にアポトーシスを誘導する方法に使用される請求項1記載の化合物であって、該方法が前記細胞内に化合物を導入することを含む化合物。

40

【請求項11】

アポトーシスシグナルに対して細胞の感受性を増加させる方法に使用される請求項1記載の化合物であって、該方法が前記細胞内に化合物を導入することを含む化合物。

【請求項12】

前記アポトーシスシグナルが、前記細胞を、シタラビン、フルダラビン、5-フルオロ-2'-デオキシウリジン、ゲムシタビン、メトトレキセート、ブレオマイシン、シスプラチニン、シクロホスファミド、アドリアマイシン(ドキソルビシン)、ミトキサントロン、カンプトテシン、トポテカン、コルセミド、コルヒチン、パクリタキセル、ビンブラスチニン、ビンクリスチニン、タモキシフェン、フェナステリド、タキソテール、及びマイトマイシン

50

C からなる群から選択される化合物又は放射線と接触させることにより誘導される、請求項 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

前記アポトーシスシグナルが、前記細胞を A p o 2 L / T R A I L と接触させることにより誘導される、請求項 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

カスパーゼタンパク質への I A P タンパク質の結合を阻害する方法に使用される請求項 1 記載の化合物であって、該方法が前記 I A P タンパク質を化合物に接触させることを含む化合物。

【請求項 1 5】

哺乳動物における I A P の過剰発現に関連した病気又は症状を治療する方法に使用される請求項 1 記載の化合物であって、該方法が有効量の化合物を前記哺乳動物に投与することを含む化合物。

【請求項 1 6】

哺乳動物における癌の治療方法に使用される請求項 1 記載の化合物であって、該方法が有効量の化合物を前記哺乳動物に投与することを含む化合物。

【請求項 1 7】

細胞においてアポトーシスを誘導する方法に使用される医薬の製造における請求項 1 記載の化合物の使用であって、該方法が前記細胞に化合物を導入することを含む使用。

【請求項 1 8】

アポトーシスシグナルに対して細胞の感受性を増加させる方法に使用される医薬の製造における請求項 1 記載の化合物の使用であって、該方法が前記細胞内に化合物を導入することを含む使用。

【請求項 1 9】

前記アポトーシスシグナルが、前記細胞を、シタラビン、フルダラビン、5-フルオロ-2'-デオキシウリジン、ゲムシタビン、メトトレキセート、ブレオマイシン、シスプラチニン、シクロホスファミド、アドリアマイシン(ドキソルビシン)、ミトキサントロン、カンプトシン、トポテカン、コルセミド、コルヒチン、パクリタキセル、ピンプラスチニン、ピンクリスチニン、タモキシフェン、フェナステリド、タキソテール、及びマイトマイシン C からなる群から選択される化合物又は放射線と接触させることにより誘導される、請求項 1 8 に記載の使用。

【請求項 2 0】

前記アポトーシスシグナルが、前記細胞を A p o 2 L / T R A I L と接触させることにより誘導される、請求項 1 8 に記載の使用。

【請求項 2 1】

カスパーゼタンパク質への I A P タンパク質の結合を阻害する方法に使用される医薬の製造における請求項 1 記載の化合物の使用であって、該方法が前記 I A P タンパク質を化合物と接触させることを含む使用。

【請求項 2 2】

哺乳動物における I A P の過剰発現に関連した病気又は症状を治療する方法に使用される医薬の製造における請求項 1 記載の化合物の使用であって、該方法が有効量の化合物を前記哺乳動物に投与することを含む使用。

【請求項 2 3】

哺乳動物における癌の治療方法に使用される医薬の製造における請求項 1 記載の化合物の使用であって、該方法が有効量の化合物を前記哺乳動物に投与することを含む使用。

【請求項 2 4】

細胞にアポトーシスを誘導するための薬剤であって、請求項 1 記載の化合物を含む薬剤

【請求項 2 5】

アポトーシスシグナルに対して細胞の感受性を増加させるための薬剤であって、請求項

10

20

30

40

50

1記載の化合物を含む薬剤。

【請求項 26】

前記アポトーシスシグナルが、前記細胞を、シタラビン、フルダラビン、5-フルオロ-2'-デオキシウリジン、ゲムシタビン、メトトレキセート、ブレオマイシン、シスプラチニン、シクロホスファミド、アドリアマイシン(ドキソルビシン)、ミトキサントロン、カンプトシン、トポテカン、コルセミド、コルヒチン、パクリタキセル、ピンプラスチン、ピンクリスチン、タモキシフェン、フェナステリド、タキソテール、及びマイトイマイシンCからなる群から選択される化合物又は放射線と接触させることにより誘導される、請求項25に記載の薬剤。

【請求項 27】

10

前記アポトーシスシグナルが、前記細胞をApopt / TRAILと接触させることにより誘導される、請求項25に記載の薬剤。

【請求項 28】

カスパーゼタンパク質へのIAPタンパク質の結合を阻害するための薬剤であって、請求項1記載の化合物を含む薬剤。

【請求項 29】

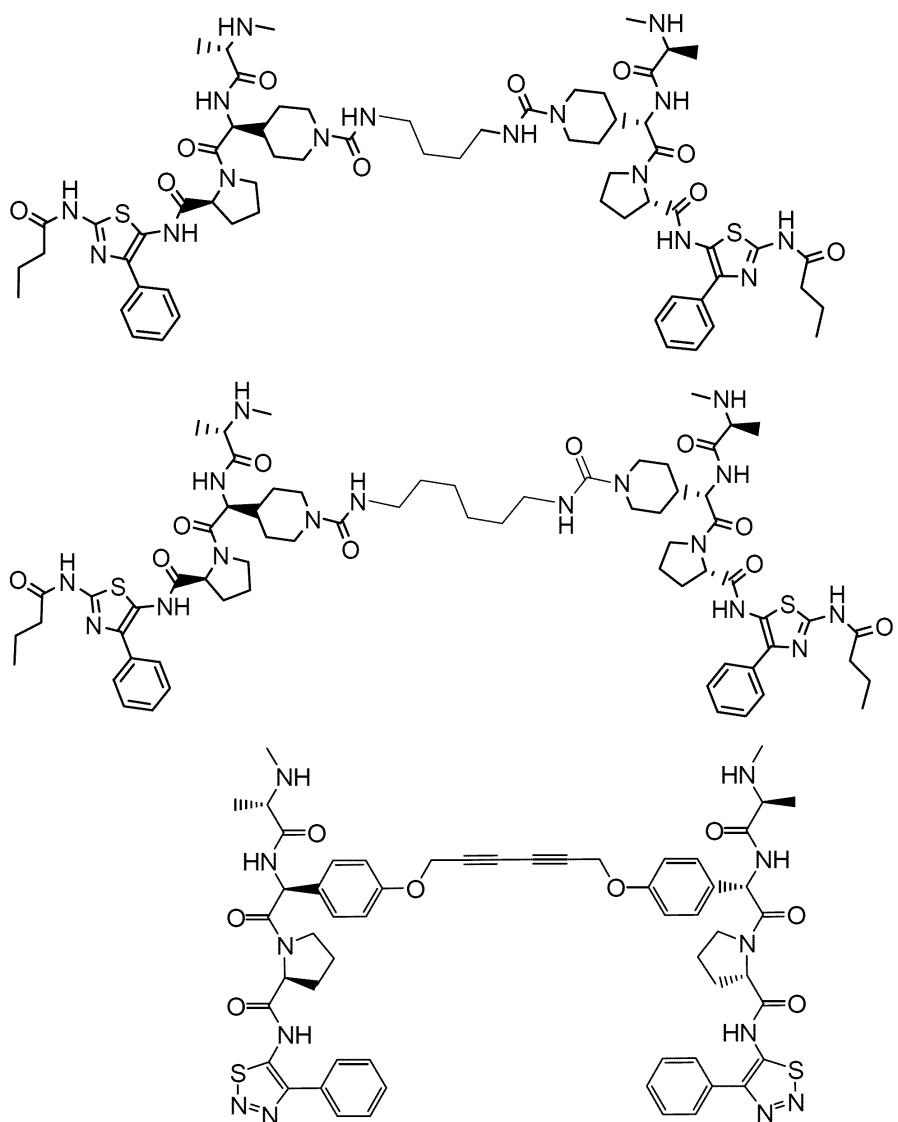
哺乳動物におけるIAPの過剰発現に関連した病気又は症状を治療するための医薬であって、有効量の請求項1記載の化合物を含む医薬。

【請求項 30】

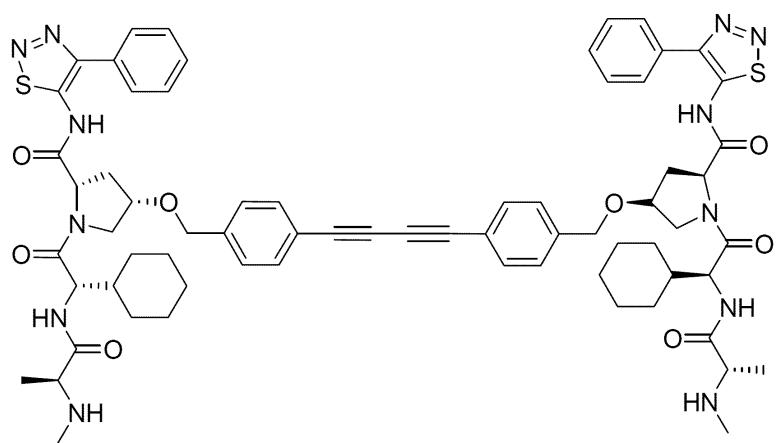
20

哺乳動物における癌の治療のための医薬であって、有効量の請求項1記載の化合物を含む医薬。

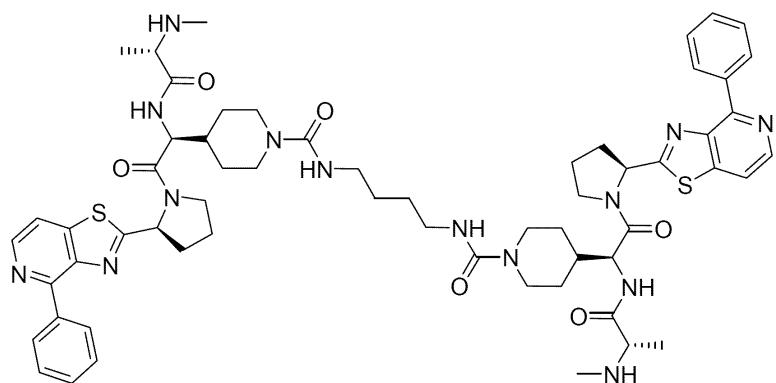
【請求項 31】



10

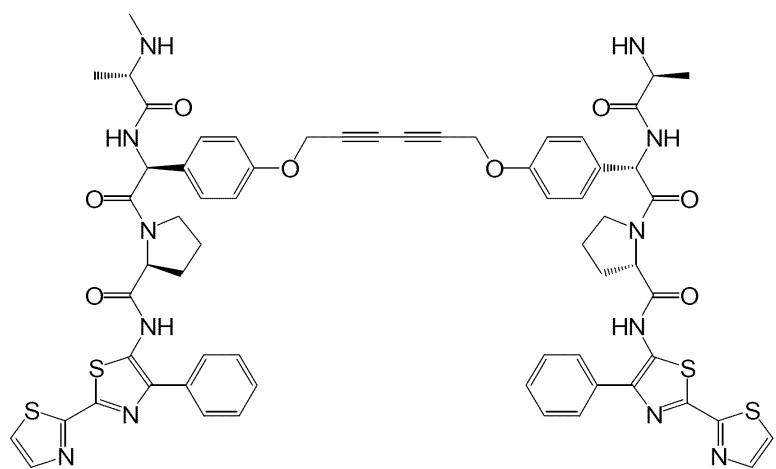
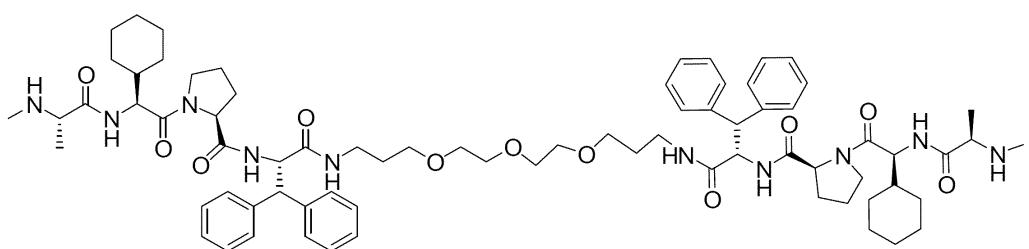
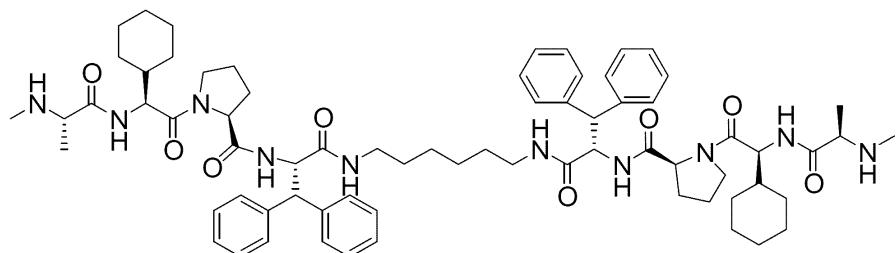
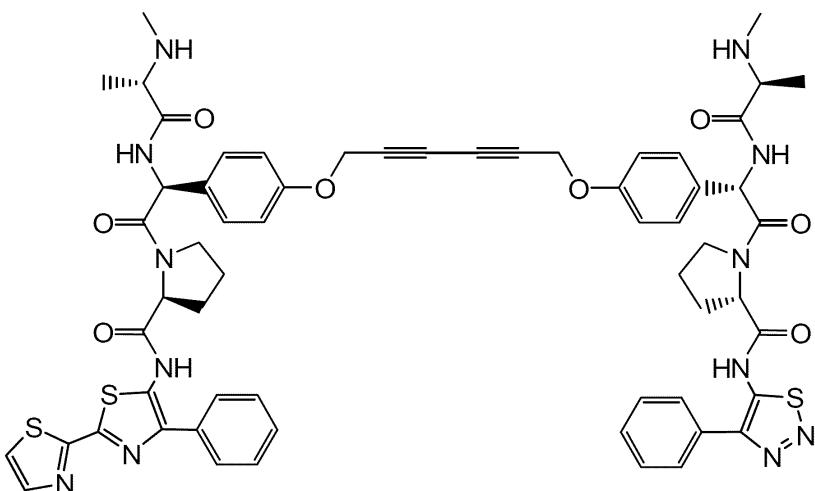


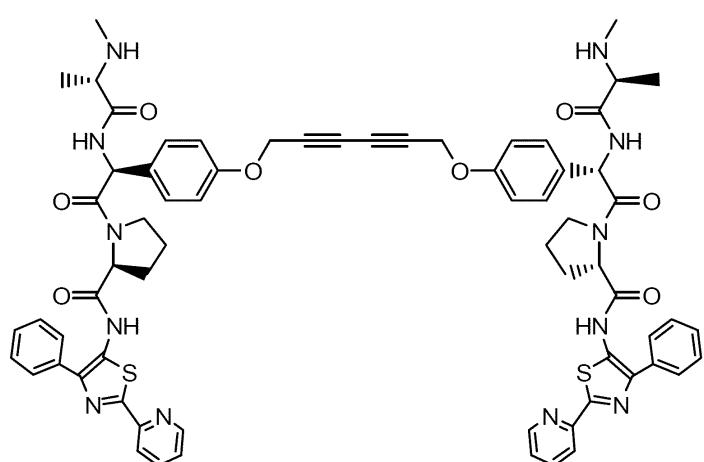
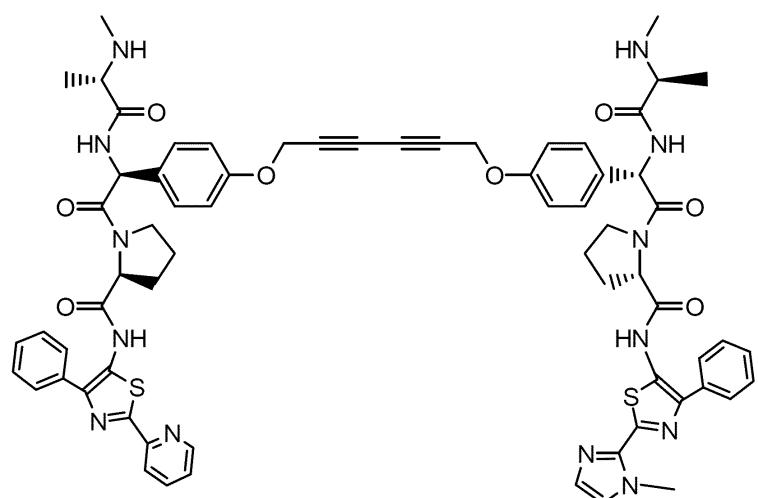
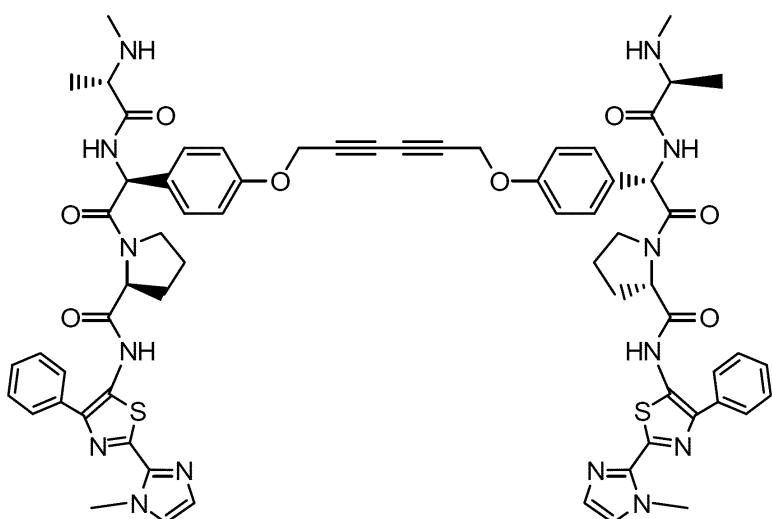
20



30

40



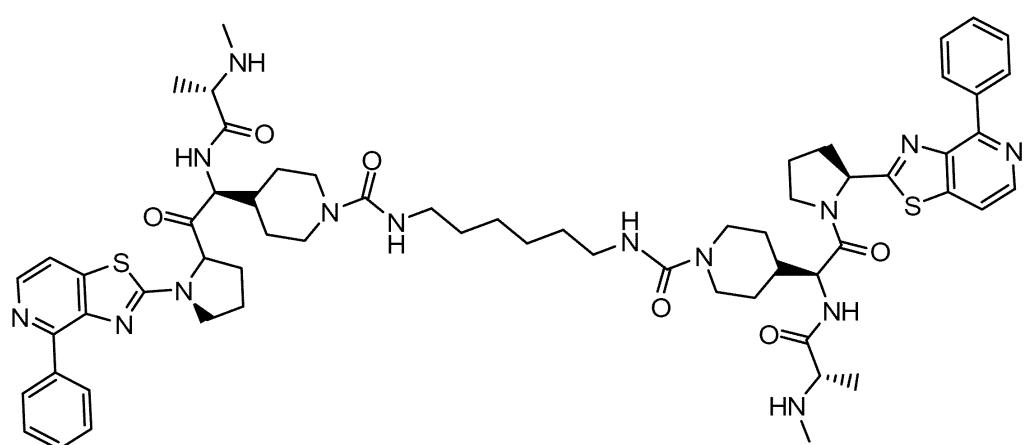
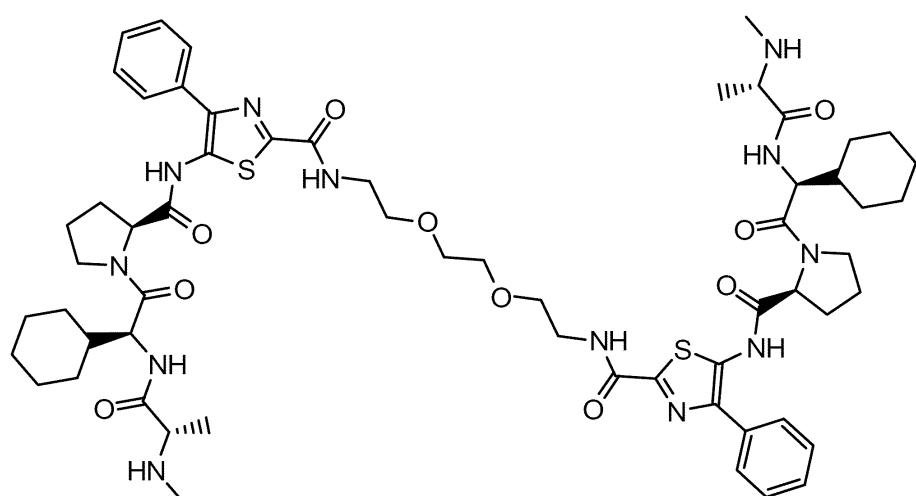
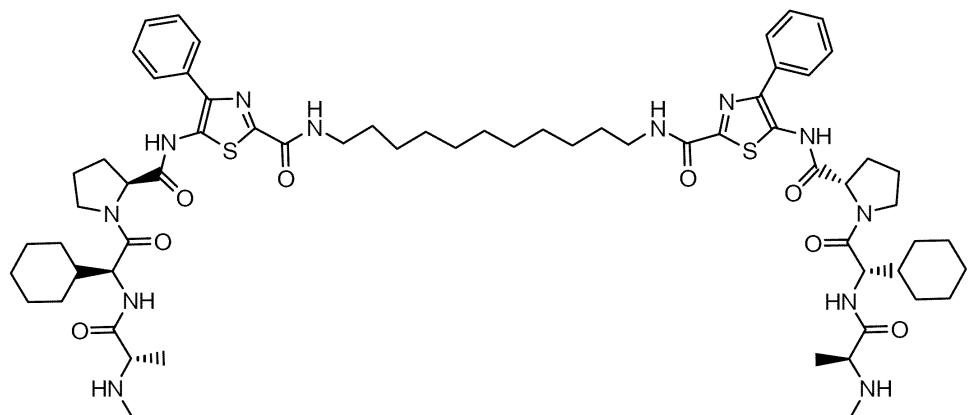


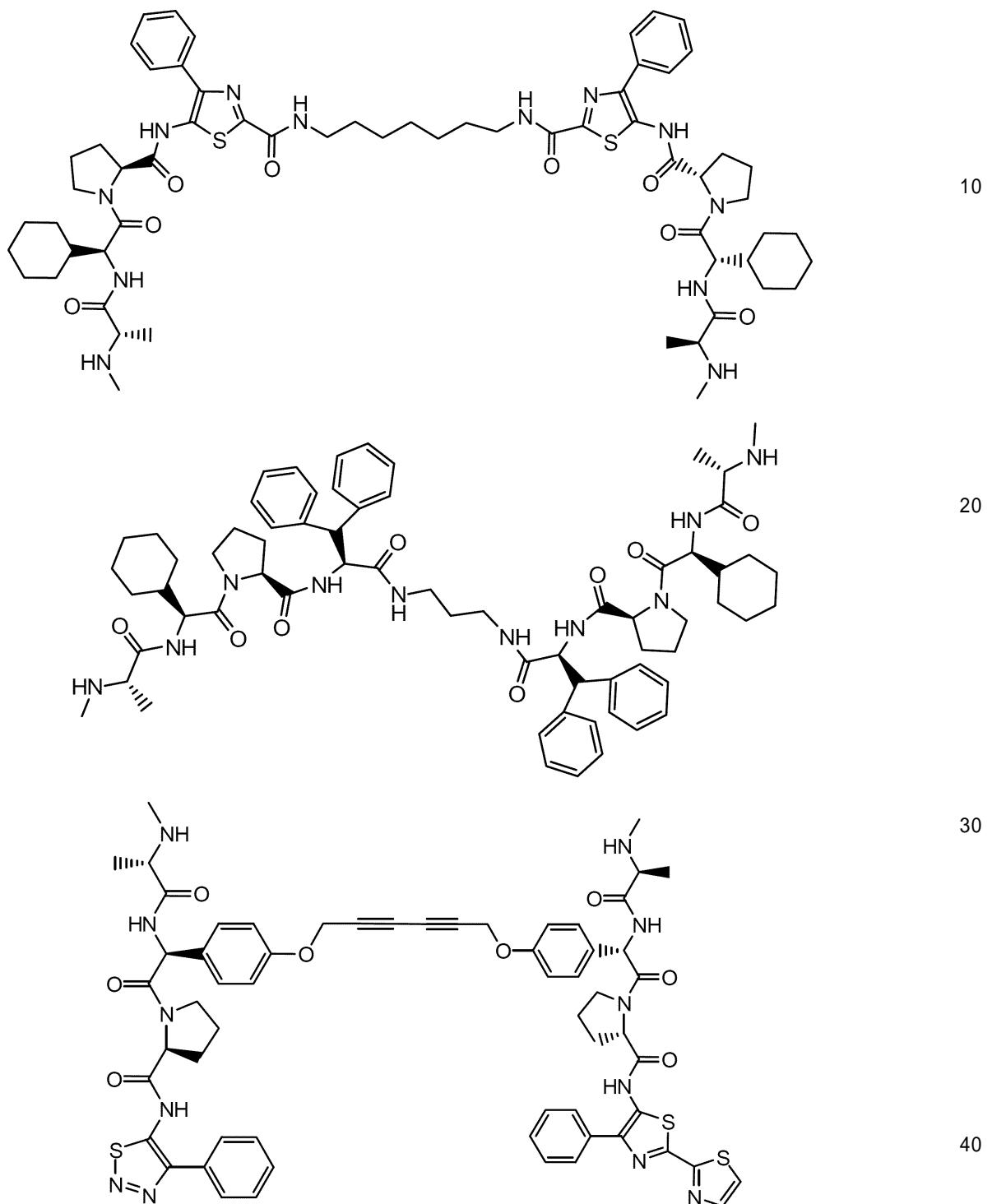
10

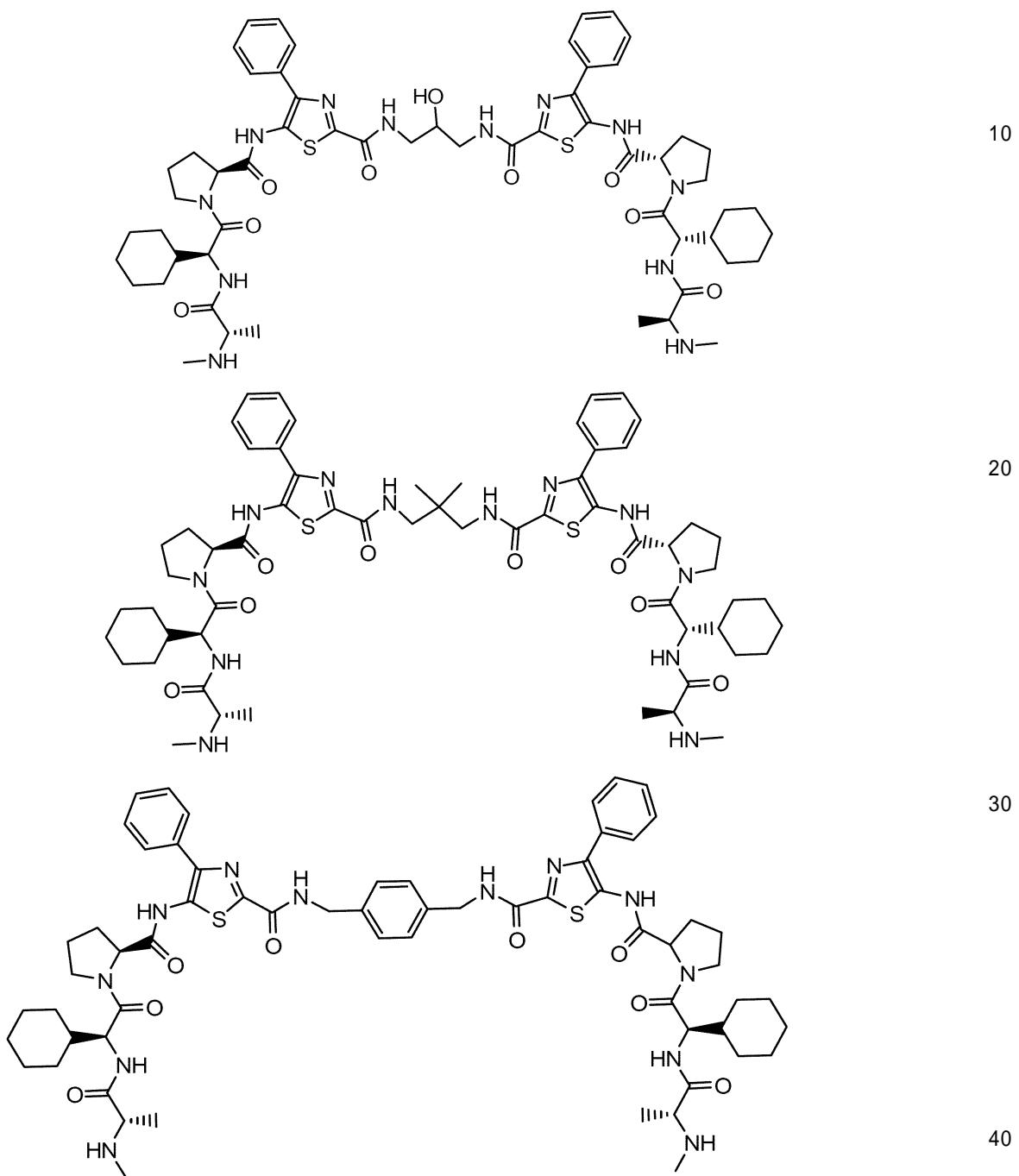
20

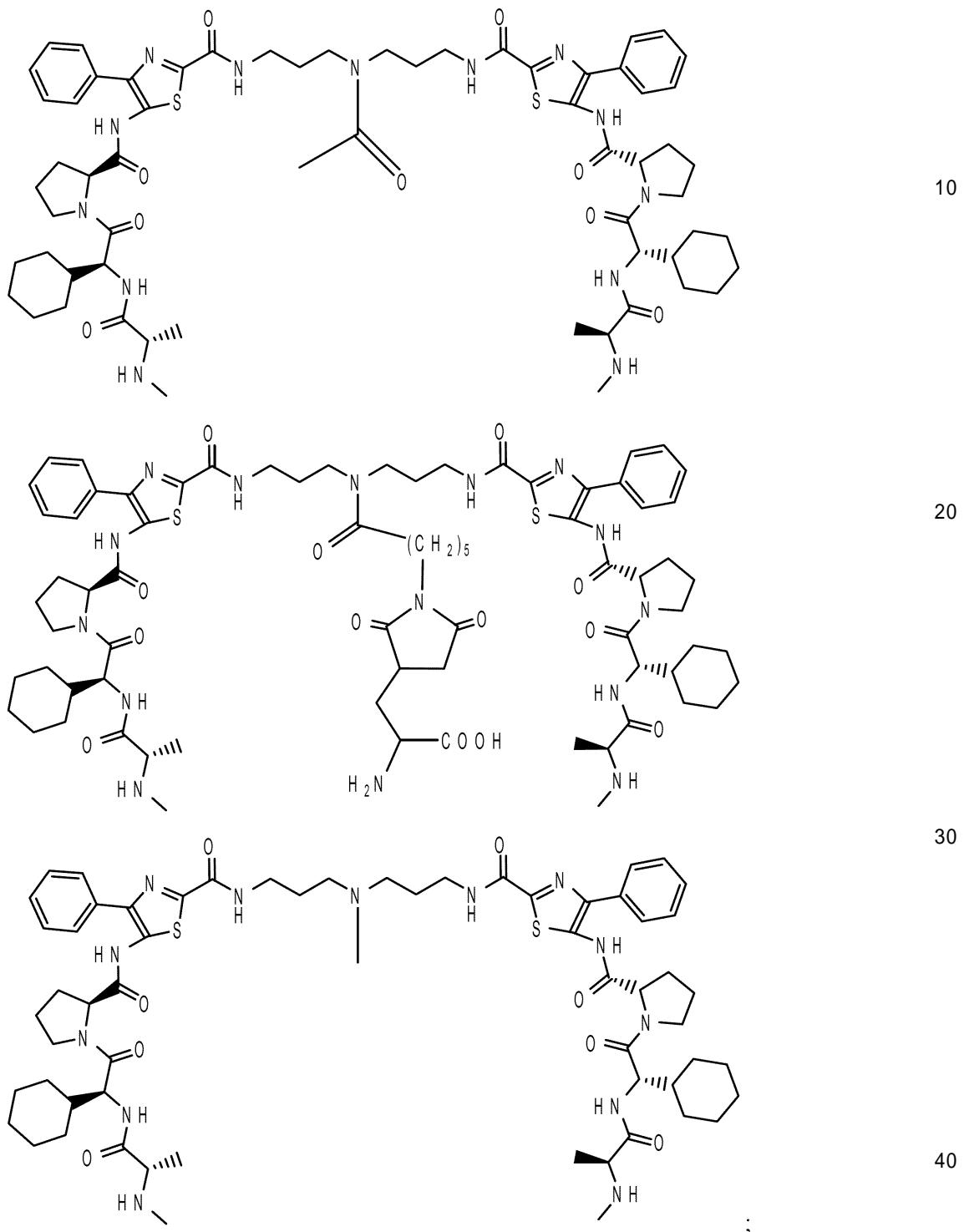
30

40

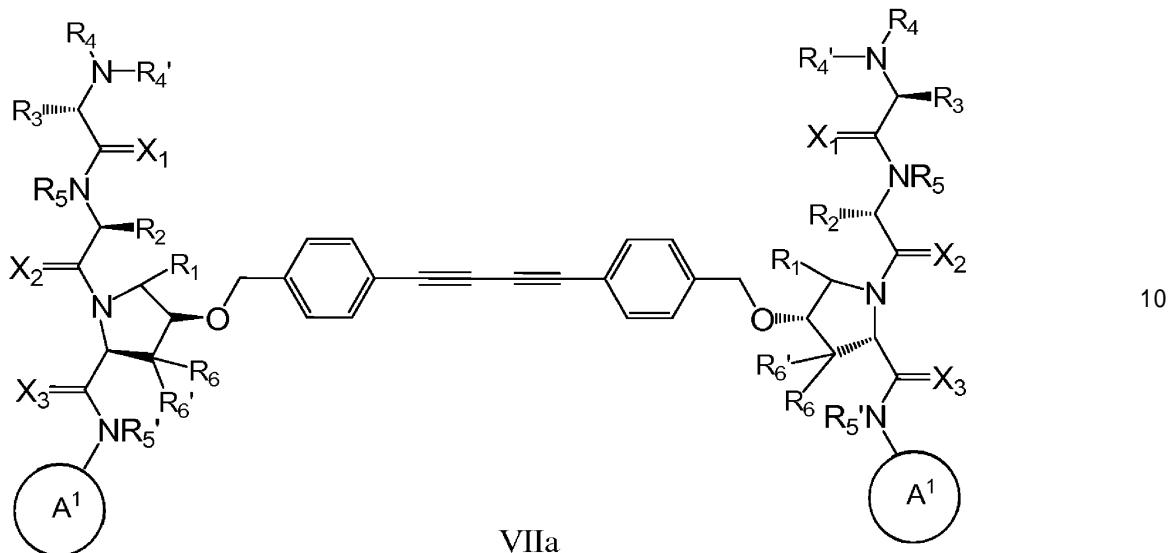






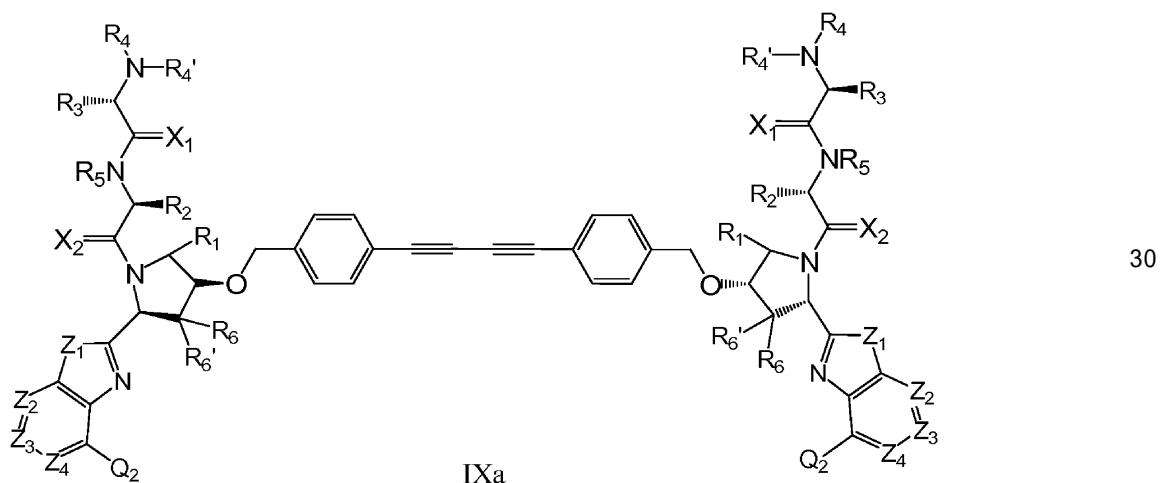


からなる群から選択される化合物又はその塩もしくは溶媒和物。
【請求項 3 2】



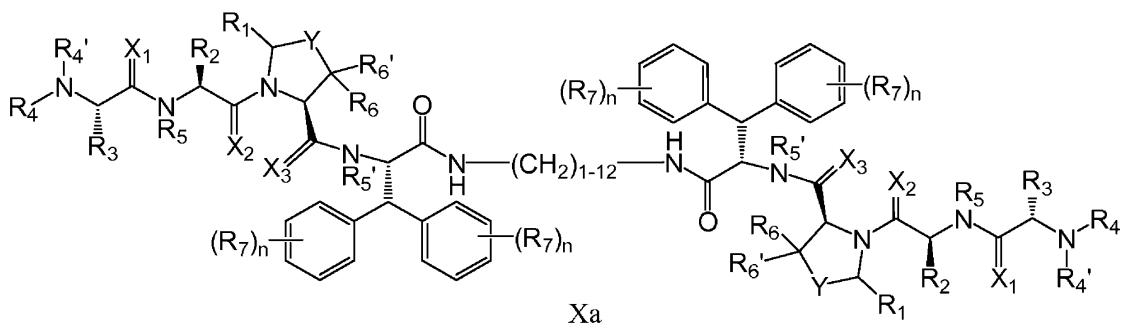
ここで、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_4' 、 R_5 、 R_5' 、 R_6 、 R_6' 及び A^1 が請求項1に記載された通りである、請求項1に記載の化合物、又はその塩もしくは溶媒和物。

【請求項33】



ここで、 X_1 、 X_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_4' 、 R_5 、 R_6 、 R_6' 、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 及び Q_2 が請求項1に記載された通りである、請求項1に記載の化合物、又はその塩もしくは溶媒和物。

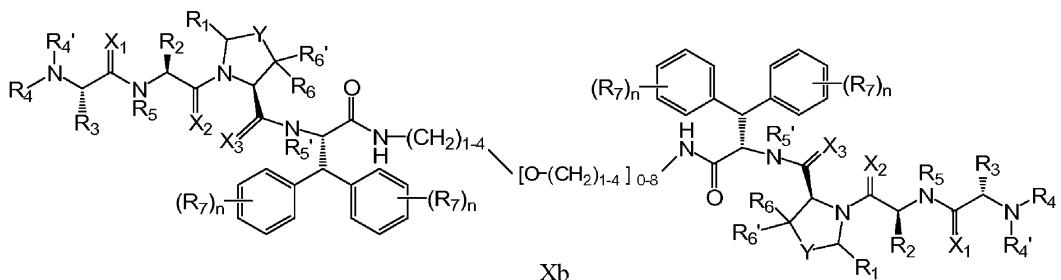
【請求項34】



10

ここで、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_4' 、 R_5 、 R_5' 、 R_6 、 R_6' 、 R_7 、 Y 及び n が請求項1に記載された通りである、請求項1に記載の化合物、又はその塩もしくは溶媒和物。

【請求項35】



20

ここで、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_4' 、 R_5 、 R_5' 、 R_6 、 R_6' 、 R_7 、 Y 及び n が請求項1に記載された通りである、請求項1に記載の化合物、又はその塩もしくは溶媒和物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

(関連出願)

この出願は、その全開示を出典明示によりここに援用する2007年4月30日出願の米国仮出願番号第60/915010号に基づく優先権及び利益を主張する。

【0002】

(発明の分野)

本発明は、哺乳動物における治療及び/又は予防に有用な有機化合物、特に癌の治療に有用なIAPタンパク質のインヒビターに関する。

【0003】

(発明の背景)

40

アポトーシス又はプログラム細胞死は、無脊椎動物並びに脊椎動物における発達及びホメオスタシスにおいて重要な役割を担っている遺伝的かつ生化学的に調節されるメカニズムである。時期尚早の細胞死に至るアポトーシスにおける異常は、様々な発達障害に関連している。細胞死の欠如を生じるアポトーシスにおける欠陥は、癌及び慢性ウイルス感染に関連している(Thompsonら, (1995) Science 267, 1456-1462)。

【0004】

アポトーシスにおいて鍵となるエフェクター分子の一つはカスパーーゼ(cysteine containing aspartate specific proteases; システイン含有アルパラギン酸特異的プロテアーゼ)である。カスパーーゼは強力なプロテアーゼで、アルパラギン酸残基の後を切断し、ひとたび活性化されると、細胞内から重要な細胞タンパク質を消化する。カスパーーゼはこの

50

ように強力なプロテアーゼであるため、このファミリーのタンパク質の厳格な制御が、時期尚早の細胞死を防ぐために必要である。一般に、カスパーーゼは、活性であるためには、タンパク分解プロセシングを必要とする殆どは不活性なチモーゲンとして合成される。このタンパク分解プロセシングは、カスパーーゼが調節される方法の一つに過ぎない。第2のメカニズムは、カスパーーゼに結合しこれを阻害するタンパク質ファミリーを介する。

【0005】

カスパーーゼを阻害する分子ファミリーは、アポトーシスのインヒビター（IAP）である(Deverauxら, J Clin Immunol (1999), 19:388-398)。IAPは、抗アポトーシス遺伝子のP35タンパク質を置換するその機能的能力により、最初はバキュロウイルスにおいて発見された(Crookら (1993) J Virology 67, 2168-2174)。IAPはショウジョウバエからヒトまでの範囲にわたる生物において記述されている。それらの由来にかかわらず、構造的には、IAPは1~3のバキュロウイルスIAP反復（BIR）ドメインを含み、その殆どがカルボキシル末端RINGフィンガーモチーフをまた有する。BIRドメイン自体は、亜鉛イオンを配位したシステイン及びヒスチジン残基と共に、4つのヘリックスと3つのストランドを含む約70残基の亜鉛結合ドメインである(Hindsら, (1999) Nat. Struct. Biol. 6, 648-651)。カスパーーゼを阻害してアポトーシスを阻害することにより、抗アポトーシス効果をもたらすと考えられているのはBIRドメインである。一例として、ヒトX染色体連鎖IAP（XIAP）は、カスパーーゼ3、カスパーーゼ7、及びカスパーーゼ9のApaf-1-チトクロムC媒介性活性化を阻害する(Deverauxら, (1998) EMBO J. 17, 2215-2223)。カスパーーゼ3及び7はXIAPのBIR2ドメインにより阻害される一方、XIAPのBIR3ドメインはカスパーーゼ9活性の阻害の原因である。XIAPは殆どの成人及び胎児組織に遍在的に発現しており(Listonら, Nature, 1996, 379 (6563):349)、NCI60株化細胞パネルの多数の腫瘍細胞株において過剰発現している(Fongら, Genomics, 2000, 70:113; Tammら, Clin. Cancer Res. 2000, 6(5):1796)。腫瘍細胞におけるXIAPの過剰発現は、様々なアポトーシス促進性刺激からの保護をもたらし、化学療法に対する耐性を促進させることが実証されている(LaCasseら, Oncogene, 1998, 17(25):3247)。これに一致して、急性骨髄性白血病を患っている患者において、XIAPタンパク質レベルと生存率との間に強い相関関係があることが実証されている(上掲のTammら)。アンチセンスオリゴヌクレオチドによるXIAP発現のダウンレギュレーションは、インビトロ及びインビボの双方において、広範囲のアポトーシス促進剤により誘導される死に対し腫瘍細胞の感受性を増大させることができることが示されている(Sasakiら, Cancer Res., 2000, 60(20):5659; Linら, Biochem J., 2001, 353:299; Huら, Clin. Cancer Res., 2003, 9(7):2826)。Smac/DIABLO由来ペプチドもまた様々なアポトーシス促進剤により誘導されるアポトーシスに対して多数の異なる腫瘍細胞株の感受性を増大させることができることが実証されている(Arntら, J. Biol. Chem., 2002, 277(46):44236; Fuldaら, Nature Med., 2002, 8(8):808; Guoら, Blood, 2002, 99(9):3419; Vucicら, J. Biol. Chem., 2002, 277(14):12275; Yangら, Cancer Res., 2003, 63(4):831)。

【0006】

メラノーマIAP（ML-IAP）は、殆どの正常成人組織では検出されないIAPであるが、メラノーマにおいては強くアップレギュレートされている(Vucicら, (2000) Current Bio 10:1359-1366)。タンパク質構造の決定により、ヒトXIAP、C-IAP1及びC-IAP2中に存在する対応ドメインに対して、ML-IAP BIR及びRINGフィンガードメインには有意な相同性があることが実証された。ML-IAPのBIRドメインは、XIAP、C-IAP1及びC-IAP2のBIR2及びBIR3に対して最も高い類似性を有していると思われ、欠損分析により測定したところでは、アポトーシスの阻害の原因であるようである。更に、Vucicらは、ML-IAPが、化学治療剤誘導アポトーシスを阻害することができることを実証した。アドリアマイシン及び4-tertブチルフェノール(4-TBP)等の薬剤を、ML-IAPを過剰発現しているメラノーマの細胞培養系において試験し、正常なメラノサイトコントロールと比較した場合、化学治療剤は細胞の殺傷においてあまり効果的ではなかった。ML-IAPが抗アポトー

10

20

30

40

50

シス活性を生じるメカニズムは、部分的にはカスパーゼ3及び9の阻害による。ML-IAPはカスパーゼ1、2、6又は8を効果的には阻害しなかった。

【0007】

アポトーシスは、複数の相互作用する因子を有する厳密にコントロールされる経路であるため、IAP自体が調節されるという発見は特異なことではなかった。ショウジョウバエ*Drosophila*において、Reaper(rpr)、Head Involution Defective(hid)及びGrimタンパク質は、ショウジョウバエ科のIAPと物理的に相互作用し、その抗アポトーシス活性を阻害する。哺乳動物において、タンパク質SMAC/DIABLOはIAPをブロックするように作用し、アポトーシスの進行を可能にする。正常なアポトーシス中、SMACは活性型にプロセシングされ、ミトコンドリアから細胞質中に放出され、そこでIAPに物理的に結合し、IAPがカスパーゼへ結合するのを阻害することが示されている。IAPのこの阻害により、カスパーゼは活性を維持し、よってアポトーシスを進行させることができる。興味深いことに、IAPインヒビター間の配列相同性では、プロセシングされた活性タンパク質のN末端に4つのアミノ酸モチーフが存在していることが示されている。このテトラペプチドは、BIRドメインの疎水性ポケット中に結合し、カスパーゼへのBIRドメインの結合を乱すようである(Chaiら, (2000) Nature 406:855-862, Liuら, (2000) Nature 408:1004-1008, Wuら, (2000) Nature 408 1008-1012)。

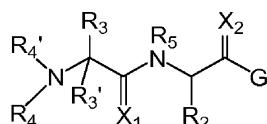
【発明の概要】

【0008】

本発明の一態様では、一般式(I)



を有するIAPタンパク質の新規なインヒビターが提供され、ここで、U₁及びU₂は、次の一般式(I)



I

20

30

を有し、ここで、

X₁及びX₂は、それぞれ独立してO又はSであり；

R₂は、それぞれハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、チオン、メルカプト、カルボキシル、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、スルホニル、アミノ及びニトロで置換されていてもよい、アルキル、炭素環、カルボシクリルアルキル、複素環又はヘテロシクリルアルキルであり；

R₃は、H又はハロゲンもしくはヒドロキシルで置換されていてもよいアルキルであり；又はR₃とR₄は共同して3-6の複素環を形成し；

R_{3'}はHであり、又はR₃とR_{3'}は共同して3-6の炭素環を形成し；

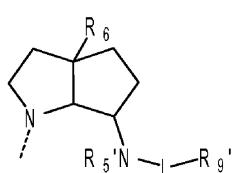
R₄とR_{4'}は独立して、H、ヒドロキシル、アミノ、アルキル、炭素環、カルボシクロアルキル、カルボシクロアルキルオキシ、カルボシクロアルキルオキシカルボニル、複素環、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルオキシ又はヘテロシクロアルキルオキシカルボニルであり；ここで、それぞれのアルキル、カルボシクロアルキル、カルボシクロアルキルオキシ、カルボシクロアルキルオキシカルボニル、複素環、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルオキシ及びヘテロシクロアルキルオキシカルボニルは、ハロゲン、ヒドロキシル、メルカプト、カルボキシル、アルキル、アルコキシ、アミノ、イミノ及びニトロで置換されていてもよく；又はR₄とR_{4'}は共同して複素環を形成し；

R₅は、H又はアルキルであり；

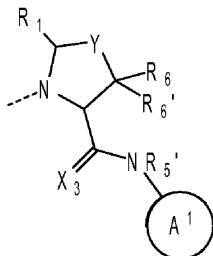
GはIVEからIVE

40

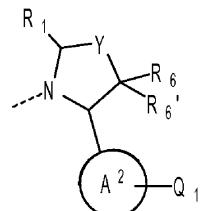
50



IVa

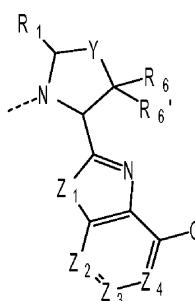


IVb

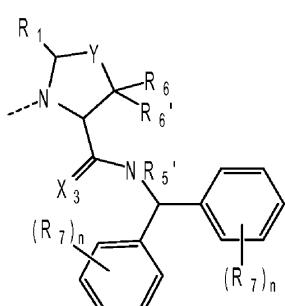


IVc

10



IVd



IVe

20

からなる群から選択され、ここで、

R_1 は H、OH 又はアルキルであり；又は R_1 と R_2 は共同して 5 - 8 員の複素環を形成し；

R_5' は H 又はアルキルであり；

R_6 と R_6' はそれぞれ独立して、H、アルキル、アリール又はアラルキルであり；

R_7 は、それぞれの場合において独立して、H、シアノ、ヒドロキシル、メルカプト、ハロゲン、ニトロ、カルボキシル、アミジノ、グアニジノ、アルキル、炭素環、複素環又は -U-V であり；ここで、U は、-O-、-S-、-S(O)-、S(O)₂、-N(R₈)-、-C(O)-、-C(O)-NR₈-、-NR₈-C(O)-、-SO₂-N(R₈)-、-NR₈-SO₂-、-NR₈-C(O)-NR₈-、-NR₈-C(NH)-NR₈-、-NR₈-C(NH)-、-C(O)-O- 又は -O-C(O)- であり、V は、アルキル、炭素環又は複素環であり；ここで、アルキルの一又は複数の CH₂ 又は CH 基は、-O-、-S-、-S(O)-、S(O)₂、-N(R₈)-、-C(O)-、-C(O)-NR₈-、-NR₈-C(O)-、-SO₂-NR₈-、-NR₈-SO₂-、-NR₈-C(O)-NR₈-、-C(O)-O- 又は -O-C(O)- で置き換えられていてもよく；アルキル、炭素環及び複素環は、ヒドロキシル、アルコキシ、アシル、ハロゲン、メルカプト、オキソ、カルボキシル、アシル、ハロ置換アルキル、アミノ、シアノニトロ、アミジノ、グアニジノ、置換されていてもよい炭素環又は置換されていてもよい複素環で置換されていてもよく；

R_9' は Q_1 又は Q_2 であり；

A^1 は、アミノ、ヒドロキシル、メルカプト、ハロゲン、カルボキシル、アミジノ、グアニジノ、アルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、シクロアルキル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ又は複素環で置換されていてもよい 1 から 4 のヘテロ原子を含む 5 員複素環であり；ここで、それぞれのアルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、シクロアルキル及び複素環置換はヒドロキシル、ハロゲン、メルカプト、カルボキシル、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、アリール又は複素環で置換されていてもよく；

A^2 は 1 から 4 のヘテロ原子 N、O 又は S を含む 5 員の芳香族複素環であり、一又は複

40

50

数の R₇ 及び R₈ 基で置換されていてもよく；

L は結合、 - C(X₃) - 、 - C(X₃) NR₁ -₂ 又は - C(X₃) O - であり、ここで、 X₃ は O 又は S であり、 R₁ -₂ は H 又は R₁ であり；

Q₁ 及び Q₂ は、独立して H、アルキル、炭素環、複素環であり；ここで、アルキル中の一又は複数の CH₂ 又は CH 基は、 - O - 、 - S - 、 - S(O) - 、 S(O)₂ 、 - N(R₈) - 、 - C(O) - 、 - C(O) - NR₈ - 、 - NR₈ - C(O) - 、 - SO₂ - NR₈ - 、 - NR₈ - SO₂ - 、 - NR₈ - C(O) - NR₈ - 、 - NR₈ - C(NH) - NR₈ - 、 - NR₈ - C(NH) - 、 - C(O) - O - 又は - O - C(O) - で置き換えられていてもよく；ここで、上記のアルキル、炭素環及び複素環の何れも、一又は複数のヒドロキシル、アルコキシ、アシル、ハロゲン、メルカプト、オキソ、カルボキシル、アシル、ハロ置換アルキル、アミノ、シアノ ニトロ、アミジノ、グアニジノ、置換されていてもよい炭素環又は置換されていてもよい複素環で置換されていてもよく、

X₃ は O 又は S であり；

Y は結合、 (C R₇ R₇)_n - 、 O 又は S であり；ここで、 n' は 1 又は 2 であり、 R₇ は H、ハロゲン、アルキル、アリール、アラルキル、アミノ、アリールアミノ、アルキルアミノ、アラルキルアミノ、アルコキシ、アリールオキシ又はアラルキルオキシであり；

Z₁ は NR₈ 、 O 、 S 、 SO 又は SO₂ であり；

Z₂ 、 Z₃ 及び Z₄ は独立して C Q₂ 又は N であり；

M は U₁ 及び U₂ を共有的に一緒にする連結基であり；

n は それぞれの場合において独立して 0 から 4 である。

【0009】

本発明の他の態様では、式 I の化合物と、担体、希釈剤又は賦形剤を含有する組成物が提供される。

本発明の他の態様では、細胞にアポトーシスを誘導させる方法において、式 I の化合物を前記細胞に導入することを含んでなる方法が提供される。

本発明の他の態様では、アポトーシスシグナルに対して細胞を感受性にする方法において、式 I の化合物を前記細胞に導入することを含んでなる方法が提供される。

本発明の他の態様では、カスパーゼタンパク質に対する IAP タンパク質の結合を阻害する方法において、式 I の化合物に前記 IAP タンパク質を接触させることを含んでなる方法が提供される。

本発明の他の態様では、哺乳動物における IAP タンパク質の過剰発現に関連した病気又は症状を治療する方法において、有効量の式 I の化合物を前記哺乳動物に投与することを含んでなる方法が提供される。

【発明を実施するための形態】

【0010】

「アシル」とは、R が、H、アルキル、炭素環、複素環、炭素環置換アルキル又は複素環置換アルキルであり、ここで、アルキル、アルコキシ、炭素環及び複素環がここで定義された通りである式 - C(O) - R により表されるカルボニル含有置換基を意味する。アシル基には、アルカノイル（例えばアセチル）、アロイル（例えばベンゾイル）、及びヘテロアロイルが含まれる。

【0011】

「アルキル」とは、他に特定しない限りは、12までの炭素原子を有する、分枝状又は非分枝状で飽和又は不飽和（すなわちアルケニル、アルキニル）の脂肪族炭化水素基を意味する。例えば「アルキルアミノ」等、他の用語の一部として使用される場合、アルキル部分は飽和炭化水素鎖でありうるが、不飽和炭化水素炭素鎖、例えば「アルケニルアミノ」及び「アルキニルアミノ」もまた含む。特定のアルキル基の例は、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソ - ブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、n - ペンチル、2 - メチルブチル、2 , 2 - ジメチルプロピル、n - ヘキシリ、2 - メチルペンチル、2 , 2 - ジメチルブチル、n - ヘプチル、3 - ヘプチル、2 - メチル

10

20

30

40

50

ヘキシリ等である。「低級アルキル」、「C₁ - C₄ アルキル」及び「1 ~ 4 の炭素原子のアルキル」という用語は同義であって、交換可能に使用され、メチル、エチル、1 - プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、1 - ブチル、sec - ブチル又はt - ブチルを意味する。特定しない限りは、置換アルキル基は、同一でも異なっていてもよい1、例えば2、3又は4の置換基を含んでいてもよい。置換基の例は、特に定めない限りは、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシリ、保護されたヒドロキシリ、メルカプト、カルボキシ、アルコキシ、ニトロ、シアノ、アミジノ、グアニジノ、尿素、スルホニル、スルフィニル、アミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、アミノカルボニル、アシルアミノ、アルコキシ、アシル、アシルオキシ、炭素環、複素環である。上の置換アルキル基の例には、限定されるものではないが、シアノメチル、ニトロメチル、ヒドロキシメチル、トリチルオキシメチル、プロピオニルオキシメチル、アミノメチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、カルボキシプロピル、アルキルオキシカルボニルメチル、アリルオキシカルボニルアミノメチル、カルバモイルオキシメチル、メトキシメチル、エトキシメチル、t - ブトキシメチル、アセトキシメチル、クロロメチル、ブロモメチル、ヨードメチル、トリフルオロメチル、6 - ヒドロキシヘキシリ、2, 4 - ジクロロ(n - ブチル)、2 - アミノ(イソ - プロピル)、2 - カルバモイルオキシエチル等が含まれる。またアルキル基は、炭素環基で置換されていてもよい。例としては、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、及びシクロヘキシリメチル基、並びに対応する - エチル、- プロピル、- ブチル、- ペンチル、- ヘキシリ基等が含まれる。置換アルキルには、置換メチル類、例えば、「置換C_n - C_m アルキル」基と同じ置換基で置換されたメチル基が含まれる。置換メチル基の例には、ヒドロキシメチル、保護ヒドロキシメチル(例えばテトラヒドロピラニルオキシメチル)、アセトキシメチル、カルバモイルオキシメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、カルボキシメチル、ブロモメチル及びヨードメチル等の基が含まれる。

【0012】

「アミジン」は、Rが、H、アルキル、炭素環、ヘテロ環、炭素環置換アルキル又はヘテロ環置換アルキルあり、アルキル、アルコキシ、炭素環及びヘテロ環がここで定義されている-C(NH)-NHR基を意味する。特定のアミジンは-NH-C(NH)-NH₂基である。

「アミノ」は、Rが、H、アルキル、炭素環、ヘテロ環、炭素環置換アルキル又はヘテロ環置換アルキルあり、アルキル、アルコキシ、炭素環及びヘテロ環がここで定義されている第1級(すなわち-NH₂)、第2級(すなわち-NRH)及び第3級(すなわち-NRR)アミンを意味する。特定の第2級及び第3級アミンは、アルキルアミン、ジアルキルアミン、アリールアミン、ジアリールアミン、アラルキルアミン及びジアラルキルアミンであり、ここで、アルキルはここで定義され、置換されていてもよいものである。特定の第2級及び第3級アミンは、メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、イソプロピルアミン、フェニルアミン、ベンジルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジプロピルアミン及びジイソプロピルアミンである。

【0013】

ここで使用される「アミノ保護基」とは、化合物上の他の官能基に対して反応が行われている間、アミノ基をブロック又は保護するのに通常用いられる基の誘導体を意味する。このような保護基の例には、カルバマート類、アミド類、アルキル及びアリール基、イミン類、並びに所望するアミン基に再生するために除去されうる多くのN-ヘテロ原子誘導体が含まれる。特定のアミノ保護基はBoc、Fmoc及びCbzである。これらの基の更なる例は、T. W. Greene及びP. G. M. Wuts, 「Protective Groups in Organic Synthesis」, 第2版, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991, 第7章; E. Haslam, 「Protective Groups in Organic Chemistry」, J. G. W. McOmie編, Plenum Press, New York, NY, 1973, 第5章, 及びT.W. Greene, 「Protective Groups in Organic Synthesis」, John Wiley and Sons, New York, NY, 1981に見出される。「保護されたアミノ」なる用語は、上のアミノ保護基の一つで置換されたアミノ基を意味する。

10

20

30

40

50

【0014】

「アリール」とは、単独で又は他の用語の一部として使用される場合、指定の炭素原子数を有するか、又は数が指定されない場合は、14までの炭素原子を有する、縮合又は非縮合の炭素環式芳香族基を意味する。特定のアリール基は、フェニル、ナフチル、ビフェニル、フェナントレニル、ナフタセニル(naphthacenyl)等(Lang's Handbook of Chemistry (Dean, J.A.編)13版, 表7-2[1985]参照)である。特定のアリールはフェニルである。置換フェニル又は置換アリールとは、特定しない限りは、ハロゲン(F、Cl、Br、I)、ヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アルキル(例えばC₁-C₆アルキル)、アルコキシ(例えばC₁-C₆アルコキシ)、ベンジルオキシ、カルボキシ、保護されたカルボキシ、カルボキシメチル、保護されたカルボキシメチル、ヒドロキシメチル、保護されたヒドロキシメチル、アミノメチル、保護されたアミノメチル、トリフルオロメチル、アルキルスルホニルアミノ、アルキルスルホニルアミノアルキル、アリールスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノアルキル、ヘテロシクリルスルホニルアミノ、ヘテロシクリルスルホニルアミノアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又は他の特定された基から選択される1、2、3、4又は5、例えば1-2、1-3又は1-4の置換基で置換されたフェニル基又はアリール基を意味する。これらの置換基における一又は複数のメチン(CH)及び/又はメチレン(CH₂)基は、ついで上述したようなものではないが、モノ-又はジ(ハロ)フェニル基、例えば2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、4-クロロフェニル、2,6-ジクロロフェニル、2,5-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3-クロロフェニル、3-ブロモフェニル、4-ブロモフェニル、3,4-ジブロモフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-フルオロフェニル等；モノ-又はジ(ヒドロキシ)フェニル基、例えば4-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、2,4-ジヒドロキシフェニル、それらの保護されたヒドロキシ誘導体等；ニトロフェニル基、例えば3-又は4-ニトロフェニル；シアノフェニル基、例えば4-シアノフェニル；モノ-又はジ(低級アルキル)フェニル基、例えば、4-メチルフェニル、2,4-ジメチルフェニル、2-メチルフェニル、4-(イソ-ブロピル)フェニル、4-エチルフェニル、3-(n-ブロピル)フェニル等；モノ又はジ(アルコキシ)フェニル基、例えば3,4-ジメトキシフェニル、3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル、3-メトキシ-4-(1-クロロメチル)ベンジルオキシ-フェニル、3-エトキシフェニル、4-(イソブロポキシ)フェニル、4-(t-ブトキシ)フェニル、3-エトキシ-4-メトキシフェニル等；3-又は4-トリフルオロメチルフェニル；モノ-又はジカルボキシフェニル又は(保護されたカルボキシ)フェニル基、例えば4-カルボキシフェニル；モノ-又はジ(ヒドロキシメチル)フェニル又は(保護されたヒドロキシメチル)フェニル、例えば3-(保護されたヒドロキシメチル)フェニル又は3,4-ジ(ヒドロキシメチル)フェニル；モノ-又はジ(アミノメチル)フェニル又は(保護されたアミノメチル)フェニル、例えば2-(アミノメチル)フェニル又は2,4-(保護されたアミノメチル)フェニル；あるいはモノ-又はジ(N-(メチルスルホニルアミノ))フェニル、例えば3-(N-メチルスルホニルアミノ))フェニルが含まれる。また、「置換フェニル」という用語は、その置換基が異なっている二置換フェニル基、例えば3-メチル-4-ヒドロキシフェニル、3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル、2-メトキシ-4-ブロモフェニル、4-エチル-2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシ-4-ニトロフェニル、2-ヒドロキシ-4-クロロフェニル等、並びにその置換基が異なっている三置換フェニル基、例えば3-メトキシ-4-ベンジルオキシ-6-メチルスルホニルアミノ、3-メトキシ-4-ベンジルオキシ-6-フェニルスルホニルアミノ、及びその置換基が異なっている四置換フェニル基、例えば3-メトキシ-4-ベンジルオキシ-5-メチル-6-フェニルスルホニルアミノを表す。特定の置換フェニル基には、2-クロロフェニル、2-アミノフェニル、2-ブロモフェニル、3-メトキシフェニル、3-エトキシ-フェニル、4-ベンジルオキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-エトキシ-4-ベンジルオキシフェニル、3,4-ジエトキシフェニル、3-メトキシ-4-

10

20

30

40

50

-ベンジルオキシフェニル、3-メトキシ-4-(1-クロロメチル)ベンジルオキシフェニル、3-メトキシ-4-(1-クロロメチル)ベンジルオキシ-6-メチルスルホニルアミノフェニル基が含まれる。縮合アリール環はまた、置換アルキル基と同じようにして、ここで特定した任意の、例えば1、2又は3の置換基で置換されていてもよい。

【0015】

「カルボシクリル(Carbocyclicl)」、「カルボサイクリック(carbocyclicl)」、「炭素環(carbocycle)」及び「カルボシクロ(carbocyclo)」は、単独で及びカルボシクロアルキル基のような複合基中の一部として使用される場合には、飽和又は不飽和で芳香族又は非芳香族であってよい、3~14の炭素原子、例えば3~7の炭素原子を有する单環式、二環式、又は三環式の脂肪族環を意味する。特定の飽和したカルボサイクリック基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシル基である。特定の飽和した炭素環はシクロプロピルである。他の特定の飽和した炭素環はシクロヘキシルである。特定の不飽和炭素環は、芳香族、例えば上述したアリール基、特にフェニルである。「置換カルボシクリル」、「炭素環」及び「カルボシクロ」なる用語は、「置換アルキル」基と同じ置換基により置換された基を意味する。10

【0016】

ここで使用される「カルボキシ保護基」とは、化合物上の他の官能基に対して反応が行われている間、カルボン酸基をブロック又は保護するのに通常用いられるカルボン酸基のエステル誘導体の一つを意味する。そのようなカルボン酸保護基の例には、4-ニトロベンジル、4-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、2,4-ジメトキシベンジル、2,4,6-トリメトキシベンジル、2,4,6-トリメチルベンジル、ペンタメチルベンジル、3,4-メチレンジオキシベンジル、ベンズヒドリル、4,4'-ジメトキシベンズヒドリル、2,2',4,4'-テトラメトキシベンズヒドリル、アルキル、例えばt-ブチル又はt-アミル、トリチル、4-メトキシトリチル、4,4'-ジメトキシトリチル、4,4',4"-トリメチトキシトリチル、2-フェニルプロブ-2-イル、トリメチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、フェナシル、2,2,2-トリクロロエチル、ベータ-(トリメチルシリル)エチル、ベータ-(ジ(n-ブチル)メチルシリル)エチル、p-トルエンスルホニルエチル、4-ニトロベンジルスルホニルエチル、アリル、シンナミル、1-(トリメチルシリルメチル)プロパ-1-エン-3-イル等の部分が含まれる。誘導体化カルボン酸が、分子の他の位置に対する引き続く反応の条件に対して安定であり、適当な時点で分子の残りの部分を分裂させることなく除去できる限り、用いられるカルボキシ保護基の種は重要ではない。特に、カルボキシ保護された分子を強い求核塩基、例えば水酸化リチウム又はNaOH、又はLiAlH₄等の高活性化金属水素化物を用いる還元条件を施さないことが重要である。(このような過酷な除去条件は、下記に検討するアミノ保護基及びヒドロキシ保護基を除去する際でもまた避けるべきである。)特定のカルボン酸保護基は、アルキル(例えば、メチル、エチル、t-ブチル)、アリル、ベンジル及びp-ニトロベンジル基である。セファロスボリン、ペニシリン及びペプチド分野で使用されるのと同様のカルボキシ保護基も、カルボキシ基置換基の保護に使用できる。これらの基の更なる例は、T.W. Greene及びP.G. M. Wuts, 「Protective Groups in Organic Synthesis」, 第2版, John Wiley & Sons, Inc., New York, N.Y., 1991, 第5章; E. Haslam, 「Protective Groups in Organic Chemistry」, J.G.W. McOmie編, Plenum Press, New York, N.Y., 1973, 第5章, 及びT.W. Greene, 「Protective Groups in Organic Synthesis」, John Wiley and Sons, New York, NY, 1981, 第5章に見出される。「保護されたカルボキシ」なる用語は、上のカルボキシ保護基の一つで置換されたカルボキシ基を意味する。3040

【0017】

「化合物」はその塩及び溶媒和物(例えば水和物)を含む。

【0018】

「グアニジン」とは、RがH、アルキル、炭素環、複素環、炭素環置換アルキル又は複素環置換アルキルであり、ここでアルキル、アルコキシ、炭素環及び複素環がここで定義50

された通りである - N H - C (N H) - N H R 基を意味する。特定のグアニジンは - N H - C (N H) - N H₂ 基である。

【 0 0 1 9 】

ここで使用される「ヒドロキシ保護基」とは、化合物上の他の官能基に対して反応が行われている間、ヒドロキシ基をブロック又は保護するのに通常用いられるヒドロキシ基の誘導体を意味する。このような保護基の例には、テトラヒドロピラニルオキシ、ベンゾイル、アセトキシ、カルバモイルオキシ、ベンジル、及びシリルエーテル（例えば、T B S 、 T B D P S ）基が含まれる。これらの基の更なる例は、T.W. Greene及びP.G.M. Wuts, 「Protective Groups in Organic Synthesis」、第2版, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991, 第2-3章 ; E. Haslam, 「Protective Groups in Organic Chemistry」, J.G.W. McOmie編, Plenum Press, New York, NY, 1973, 第5章、及びT.W. Greene, 「Protective Groups in Organic Synthesis」, John Wiley & Sons, New York, NY, 1981に見出される。「保護されたヒドロキシ」なる用語は、上のヒドロキシ保護基の一つで置換されたヒドロキシ基を意味する。
10

【 0 0 2 0 】

「ヘテロサイクリック基(heterocyclic group)」、「ヘテロサイクリック(heterocyclic)」、「複素環(heterocycle)」、「ヘテロシクリル(heterocyclil)」又は「ヘテロシクロ(heterocyclo)」は、単独で及びヘテロシクロアルキル基のような複合基中の一部として使用される場合には、交換可能に使用され、一般に5～約14の環状原子の、指定された原子数を有する任意の単環式、二環式又は三環式の飽和又は不飽和の芳香族(ヘテロアリール)又は非芳香族環を称し、ここで環状原子は炭素及び少なくとも一のヘテロ原子(窒素、硫黄又は酸素)、例えば1～4のヘテロ原子である。典型的には、5員環は0～2の二重結合を有し、6又は7員環は0～3の二重結合を有し、窒素又は硫黄ヘテロ原子は場合によっては酸化されていてもよく(例えばSO、SO₂)、任意の窒素ヘテロ原子は場合によっては第4級化されていてもよい。特定の非芳香族複素環は、モルホリニル(モルホリノ)、ピロリジニル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、2,3-ジヒドロフラニル、2H-ピラニル、テトラヒドロピラニル、チイラニル、チエタニル、テトラヒドロチエタニル、アジリジニル、アゼチジニル、1-メチル-2-ピロリル、ピペラジニル及びピペリジニルである。「ヘテロシクロアルキル」基は、上述したようなアルキル基に共有結合した上述したような複素環基である。硫黄又は酸素原子と1～3の窒素原子を有する特定の5員複素環は、チアゾリル、特にチアゾール-2-イル及びチアゾール-2-イル-N-オキシド、チアジアゾリル、特に1,3,4-チアジアゾール-5-イル及び1,2,4-チアジアゾール-5-イル、オキサゾリル、例えばオキサゾール-2-イル、及びオキサジアゾリル、例えば1,3,4-オキサジアゾール-5-イル、及び1,2,4-オキサジアゾール-5-イルである。2～4の窒素原子を有する特定の5員環複素環には、イミダゾリル、例えばイミダゾール-2-イル；トリアゾリル、例えば1,3,4-トリアゾール-5-イル；1,2,3-トリアゾール-5-イル、1,2,4-トリアゾール-5-イル、及びテトラゾリル、例えば1H-テトラゾール-5-イルが含まれる。特定のベンゾ縮合した5員複素環は、ベンズオキサゾール-2-イル、ベンズチアゾール-2-イル及びベンズイミダゾール-2-イルである。特定の6員複素環は1～3の窒素原子と場合によっては硫黄又は酸素原子を有し、例えばピリジル、特にピリド-2-イル、ピリド-3-イル、及びピリド-4-イル；ピリミジル、例えばピリミド-2-イル及びピリミド-4-イル；トリアジニル、例えば1,3,4-トリアジン-2-イル、及び1,3,5-トリアジン-4-イル；ピリダジニル、特にピリダジン-3-イル、及びピラジニルである。ピリジン-N-オキシド類、及びピリダジン-N-オキシド類、及びピリジル、ピリミド-2-イル、ピリミド-4-イル、ピリダジニル、及び1,3,4-トリアジン-2-イル基が特定の基である。「置換されていてもよい複素環」のための置換基、例えば先に検討した5員及び6員環系のさらなる例は、W. Druckheimer等の米国特許第4278793号に見出すことができる。特定の実施態様では、このような置換されていてもよい複素環基は、ヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、アシリル、ハ
20
30
40
50

ロゲン、メルカプト、オキソ、カルボキシル、アシル、ハロ置換アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、アミジノ及びグアニジノで置換されている。

[0 0 2 1]

10
20
30
40
50

- アス - トリアジン - 3 - イル、2 , 5 - ジヒドロ - 5 - オキソ - アス - トリアジン - 3 - イル、2 , 5 - ジヒドロ - 5 - オキソ - 2 - メチル - アス - トリアジン - 3 - イル、2 , 5 - ジヒドロ - 5 - オキソ - 2 , 6 - ジメチル - アス - トリアジン - 3 - イル、テトラゾロ [1 , 5 - b] ピリダジン - 6 - イル及び8 - アミノテトラゾロ [1 , 5 - b] - ピリダジン - 6 - イルである。「ヘテロアリール」の他の基には、4 - (カルボキシメチル) - 5 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル、4 - (カルボキシメチル) - 5 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルのナトリウム塩、1 , 3 , 4 - トリアゾール - 5 - イル、2 - メチル - 1 , 3 , 4 - トリアゾール - 5 - イル、1 H - テトラゾール - 5 - イル、1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル、1 - (1 - (ジメチルアミノ)エト - 2 - イル) - 1 H - テトラゾール - 5 - イル、1 - (カルボキシメチル) - 1 H - テトラゾール - 5 - イル - 5 - イル、1 - (カルボキシメチル) - 1 H - テトラゾール - 5 - イルのナトリウム塩、1 - (メチルスルホン酸) - 1 H - テトラゾール - 5 - イルのナトリウム塩、1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル、1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 5 , 6 - ジオキソ - 4 - メチル - アス - トリアジン - 3 - イル、1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 4 - (2 - ホルミルメチル) - 5 , 6 - ジオキソ - アス - トリアジン - 3 - イル、2 , 5 - ジヒドロ - 5 - オキソ - 6 - ヒドロキシ - 2 - メチル - アス - トリアジン - 3 - イルのナトリウム塩、2 , 5 - ジヒドロ - 5 - オキソ - 6 - ヒドロキシ - 2 - メチル - アス - トリアジン - 3 - イル、テトラゾロ [1 , 5 - b] ピリダジン - 6 - イル、及び8 - アミノテトラゾロ [1 , 5 - b] ピリダジン - 6 - イルが含まれる。ヘテロアリール基は、複素環に対して記載したように置換されていてもよい。
10
20

【0022】

「インヒビター」とは、カスパーゼタンパク質へのIAPタンパク質の結合を低減又は防止し、もしくはIAPタンパク質によるアポトーシスの阻害を低減又は防止する化合物を意味する。また「インヒビター」は、カスパーゼとX - IAPの結合相互作用又はSMACとML - IAPの結合相互作用を防止する化合物を意味する。

【0023】

特定しない限りは、「置換されていてもよい」とは、基が、その基について列挙された一又は複数(例えば0、1、2、3又は4)の置換基で置換されていてもよいことを意味し、該置換基は同一でも異なっていてもよい。一実施態様では、置換されていてもよい基は1の置換基を有している。他の実施態様では、置換されていてもよい基は2の置換基を有している。他の実施態様では、置換されていてもよい基は3の置換基を有している。
30

【0024】

「薬学的に許容可能な塩」には、酸及び塩基との付加塩の双方が含まれる。「薬学的に許容可能な酸付加塩」は、遊離塩基の生物学的効能と性質とを保持し、生物学的に又は他の形で所望されないものではない塩を意味するもので、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、炭酸、リン酸等を用いて形成され、有機酸は、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、アスパラギン酸、アスコルビン酸、グルタミン酸、アントラニル酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、エンポン酸、フェニル酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、サリチル酸等の有機酸の脂肪族、脂環式、芳香族、アリール脂肪族(araliphatic)、複素環、カルボキシル及びスルホンクラスのものから選択され得る。
40

【0025】

「薬学的に許容可能な塩基付加塩」には、無機塩基、例えばナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムの塩等から誘導されるものが含まれる。特定の塩基付加塩は、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウム及びマグネシウムの塩である。薬学的に許容可能な無毒の有機塩基から誘導される塩には、第1級、第2級及び第3級アミン、自然に生じる置換アミンを含む置換アミン、環状アミン及び塩基性イオン交換樹脂、例えばイソプロピルアミン
50

、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、2-ジエチルアミノエタノール、トリメタミン、ジシクロヘキシリルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペリジン(piperazine)、ピペリジン(piperidine)、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂等の塩が含まれる。特定の無毒の有機塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメタミン、ジシクロヘキシリルアミン、コリン及びカフェインである。

【0026】

「スルホニル」とは、Rがアルキル、炭素環、複素環、カルボシクロアルキル又はヘテロシクロアルキルである-SO₂-R基を意味する。特定のスルホニル基は、アルキルスルホニル(すなわち-SO₂-アルキル)、例えばメチルスルホニル；アリールスルホニル、例えばフェニルスルホニル；アラルキルスルホニル、例えばベンジルスルホニルである。

【0027】

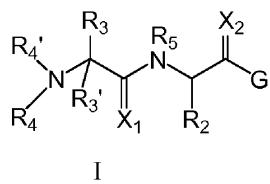
本発明は、一般式



を有する新規化合物を提供し、ここで、Mは、U₁及びU₂を共有的に一緒にする連結基である。

【0028】

U₁及びU₂は、一般式(I)



を有する。

Mは、U₁及びU₂を共有的に一緒にする連結基である。特定の実施態様では、Mは、U₁のR₂、R₃、R₄、R₅又はGをU₂のR₂、R₃、R₄、R₅又はGに共有的に結合させる連結基である。特定の実施態様では、MはU₁のGをU₂のGに共有的に結合させる。特定の実施態様では、MはU₁のR₂をU₂のR₂に共有的に結合させる連結基である。

【0029】

特定の実施態様では、Mは、アルキル及びヒドロキシルで置換されていてもよいアルキレンであり、ここで、一又は複数の非隣接メチレン基は-O-又は-NH-で置き換えられてもよい。特定の実施態様では、上記アルキレンは不飽和又は部分的に不飽和である。特定の実施態様では、Mは-CH₂-[C-C]₀₋₄-CH₂-である。特定の実施態様では、Mは-CH₂-C-C-CH₂-である。

【0030】

特定の実施態様では、Mは-(CR₁₀R₁₁)₁₋₁₄-であり、ここで、R₁₀及びR₁₁は独立してアルキル又はヒドロキシルである。特定の実施態様では、R₁₀及びR₁₁は共にメチルである。特定の実施態様では、R₁₀及びR₁₁の一方はヒドロキシルである。特定の実施態様では、Mは-(CH₂)₁₋₆-(CHOH)-(CH₂)₁₋₆-である。特定の実施態様では、Mは-(CH₂)₁₋₆-(C(CH₃)₂)-(CH₂)₁₋₆-である。特定の実施態様では、Mは-(CH₂)₁₋₁₄-、例えば-(CH₂)₂₋₁₂-、-(CH₂)₄₋₈-、-(CH₂)₄₋₆-、-(CH₂)₁₋₆-、-(CH₂)₂₋₆-、-(CH₂)₃₋₇-、-(CH₂)₄₋₈-、-(CH₂)₅₋₉-、-(CH₂)₁₀₋₁₄-、-(CH₂)₁₋₁₁-及び-(CH₂)₁₋₁₂-である。

10

20

30

40

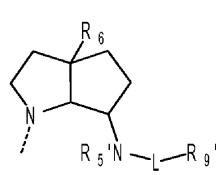
50

【0031】

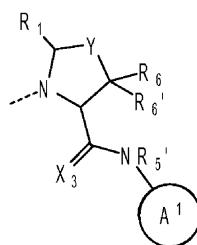
特定の実施態様では、Mは $-(CH_2)_q[(CH_2)_r-O-]_s-(CH_2)_t-$ であり、ここで、qは1-2、rは1-4、sは0-8及びtは1-4である。特定の実施態様では、Mは $-(CH_2)_{1-4}-[O-(CH_2)_{1-4}]_{1-8}-(CH_2)_{0-4}-$ である。特定の実施態様では、Mは $-(CH_2)_3-[O-(CH_2)_2]_3-CH_2-$ である。特定の実施態様では、Mは $-(CH_2)_2-[O-(CH_2)_2]_2-$ である。特定の実施態様では、Mは $-(CH_2)_{1-4}-[NH-(CH_2)_{1-4}]_{1-8}-(CH_2)_{0-4}-$ である。特定の実施態様では、Mは $-(CH_2)_3-[NH-(CH_2)_2]-CH_2-$ である。

【0032】

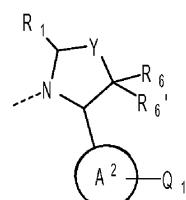
Gは、IVaからIVe：



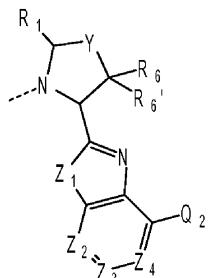
IVa



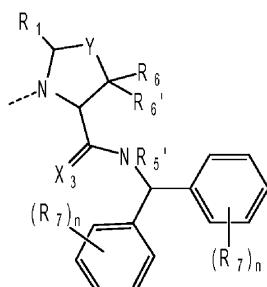
IVb



IVc



IVd



IVe

からなる群から選択され、A¹、A²、L、Q₁、Q₂、X₃、Y、Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、R₁、R_{5'}、R₆、R_{6'}、R₇、R₉、'及びnはここに記載された通りである。特定の実施態様では、GはIVaである。特定の実施態様では、GはIVbである。特定の実施態様では、GはIVcである。特定の実施態様では、GはIVdである。特定の実施態様では、GはIVeである。

【0033】

A¹は、アミノ、ヒドロキシル、メルカブト、ハロゲン、カルボキシル、アミジノ、グアニジノ、アルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、シクロアルキル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ又は複素環で置換されていてもよい1から4のヘテロ原子を有する5員複素環であり；ここで、それぞれのアルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、シクロアルキル及び複素環置換は、ヒドロキシル、ハロゲン、メルカブト、カルボキシル、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、アリール又は複素環で置換されていてもよい。一実施態様では、5員複素環式環A¹基は、アミノ、ヒドロキシル、メルカブト、ハロゲン、カルボキシル、アミジノ、グアニジノ、アルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、シクロアルキル又は複素環で置換されていてもよく；ここで、それぞれのアルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、

10

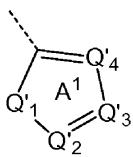
20

30

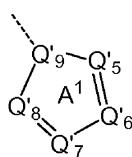
40

50

アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、シクロアルキル及び複素環置換は、ヒドロキシリ、ハロゲン、メルカブト、カルボキシリ、アルキル、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、シクロアルキル、アリール又は複素環で置換されていてもよい。特定の実施態様では、環A¹は芳香族である。特定の実施態様では、環A¹は、式IIa又はIIb：



IIa



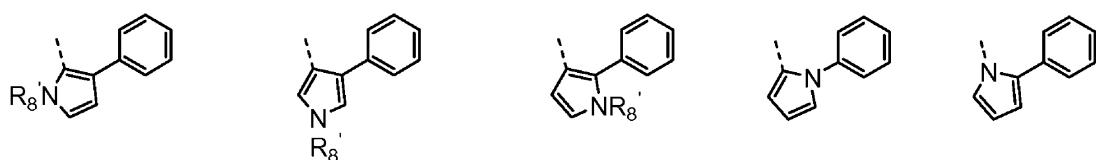
IIb

10

を有し、ここで、Q'1はNR₈、O又はSであり；Q'2、Q'3、Q'4、Q'5、Q'6、Q'7、及びQ'8は独立してCR₉又はNであり；ここで、R₉はH、アミノ、ヒドロキシリ、メルカブト、ハロゲン、カルボキシリ、アミジノ、グアニジノ、アルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、シクロアルキル又は複素環であり；ここで、それぞれのアルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、シクロアルキル及び複素環置換はヒドロキシリ、ハロゲン、メルカブト、カルボキシリ、アルキル、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、シクロアルキル、アリール又は複素環で置換されていてもよく；R₈はH、20
アルキル、アシル、アリール、シクロアルキル又は複素環であり；ここで、それぞれのアルキル、アリール、シクロアルキル及び複素環は、ヒドロキシリ、ハロゲン、メルカブト、カルボキシリ、アルキル、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、シクロアルキル、アリール又は複素環で置換されていてもよく；Q'9はCH又はNである。特定の実施態様では、環A¹は式IIaの基である。特定の実施態様では、環A¹は式IIaの基であり、ここで、Q'4はCR₉であり、R₉は上に記載のように置換されていてもよいアリール又はヘテロアリールである。特定の実施態様では、環A¹は式IIaの基であり、ここで、Q'4はCR₉であり、R₉はフェニルである。特定の実施態様では、環A¹は式IIaの基であり、ここで、Q'4はCR₉であり、R₉はフェニルであり、Q'3はCH又はCFである。他の実施態様では、環A¹は式IIaの基であり、ここでQ'4はCR₉であり、R₉はピリジン-2-イルである。他の実施態様では、環A¹は式IIaの基であり、ここで、Q'4はCR₉であり、R₉はピリジン-2-イルであり、Q'3はC-Meである。30

【0034】

他の実施態様では、IIa又はIIbに係る環A¹は、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環又は複素環-(ハロゲン、ヒドロキシリ、メルカブト、カルボキシリ、アルキル、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、アリール又はヘテロアリールで置換されていてもよい)アルキルで置換されていてもよいピロール環である。一実施態様では、環A¹は、アリール又はヘテロアリール基で置換される。特定の実施態様では、環A¹は、40

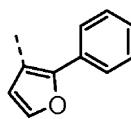
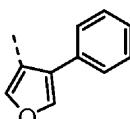
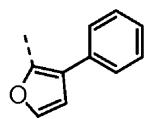


からなる群から選択され、ここで、R₈はH、アルキル(例えばメチル、エチル又はプロピル)又はアシル(例えばアセチル)である。特定の実施態様では、R₈はHである。

【0035】

50

他の実施態様では、環A¹は、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環又は複素環-(ハロゲン、ヒドロキシル、メルカプト、カルボキシル、アルキル、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、アリール又はヘテロアリールで置換されていてもよい)アルキルで置換されていてもよいフランである。一実施態様では、環A¹は、アリール又はヘテロアリール基で置換される。特定の実施態様では、環A¹は、



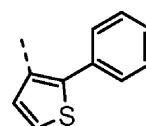
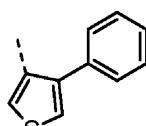
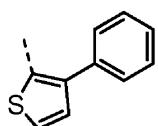
10

からなる群から選択される。

【0036】

他の実施態様では、環A¹は、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環又は複素環-(ハロゲン、ヒドロキシル、メルカプト、カルボキシル、アルキル、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、アリール又はヘテロアリールで置換されていてもよい)アルキルで置換されていてもよいチオフェンである。一実施態様では、環A¹は、アリール又はヘテロアリール基で置換される。特定の実施態様では、環A¹は、

20

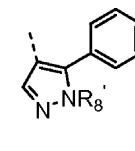
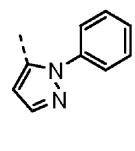
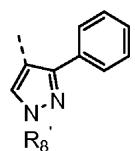
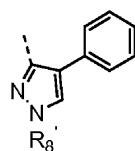


からなる群から選択される。

【0037】

他の実施態様では、環A¹は、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環又は複素環-(ハロゲン、ヒドロキシル、メルカプト、カルボキシル、アルキル、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、アリール又はヘテロアリールで置換されていてもよい)アルキルで置換されていてもよいピラゾールである。一実施態様では、環A¹は、アリール又はヘテロアリール基で置換される。特定の実施態様では、環A¹は、

30

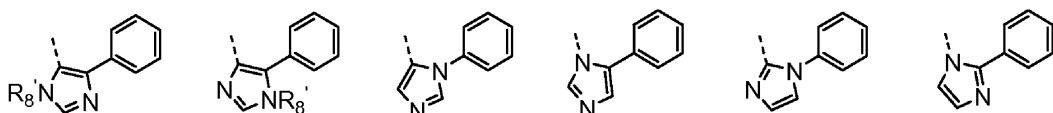


からなる群から選択され、ここで、R₈'はH、アルキル(例えばメチル、エチル又はブロピル)又はアシリル(例えばアセチル)である。特定の実施態様では、R₈'はHである。

40

【0038】

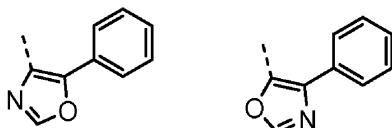
他の実施態様では、環A¹は、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環又は複素環-(ハロゲン、ヒドロキシル、メルカプト、カルボキシル、アルキル、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、アリール又はヘテロアリールで置換されていてもよい)アルキルで置換されていてもよいイミダゾールである。一実施態様では、環A¹は、アリール又はヘテロアリール基で置換される。特定の実施態様では、環A¹は、



からなる群から選択され、ここで、R₈’はH、アルキル（例えばメチル、エチル又はブロピル）又はアシリル（例えばアセチル）である。特定の実施態様では、R₈’はHである。

【0039】

他の実施態様では、環A¹は、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環又は複素環-（ハロゲン、ヒドロキシル、メルカプト、カルボキシル、アルキル、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、アリール又はヘテロアリールで置換されていてもよい）アルキルで置換されていてもよいオキサゾールである。一実施態様では、環A¹は、アリール又はヘテロアリール基で置換される。特定の実施態様では、環A¹は、



10

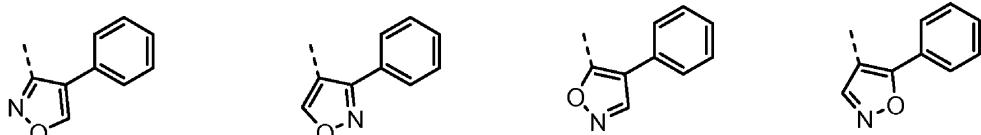
20

からなる群から選択される。

【0040】

他の実施態様では、環A¹は、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環又は複素環-（ハロゲン、ヒドロキシル、メルカプト、カルボキシル、アルキル、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、アリール又はヘテロアリールで置換されていてもよい）アルキルで置換されていてもよいイソオキサゾールである。一実施態様では、環A¹は、アリール又はヘテロアリール基で置換される。特定の実施態様では、環A¹は、

30



からなる群から選択される。

【0041】

他の実施態様では、環A¹は、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環又は複素環-（ハロゲン、ヒドロキシル、メルカプト、カルボキシル、アルキル、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、アリール又はヘテロアリールで置換されていてもよい）アルキルで置換されていてもよいチアゾールである。一実施態様では、環A¹は、アリール又はヘテロアリール基で置換される。特定の実施態様では、環A¹は、

40

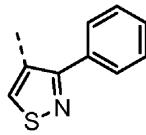
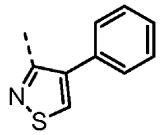
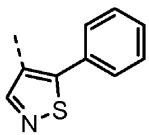
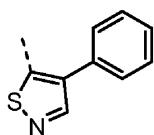


からなる群から選択される。

50

【0042】

他の実施態様では、環A¹は、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環又は複素環 - (ハロゲン、ヒドロキシル、メルカプト、カルボキシル、アルキル、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、アリール又はヘテロアリールで置換されていてもよい)アルキルで置換されていてもよいイソチアゾールである。一実施態様では、環A¹は、アリール又はヘテロアリール基で置換される。特定の実施態様では、環A¹は、



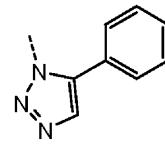
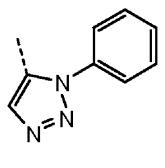
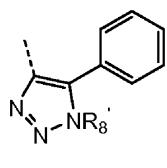
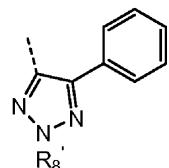
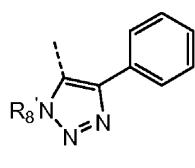
10

からなる群から選択される。

【0043】

他の実施態様では、環A¹は、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環又は複素環 - (ハロゲン、ヒドロキシル、メルカプト、カルボキシル、アルキル、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、アリール又はヘテロアリールで置換されていてもよい)アルキルで置換されていてもよい1, 2, 3 - トリアゾールである。一実施態様では、環A¹は、アリール又はヘテロアリール基で置換される。特定の実施態様では、環A¹は、

20



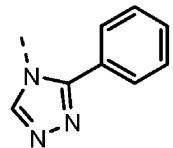
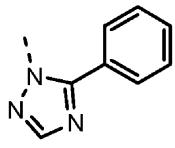
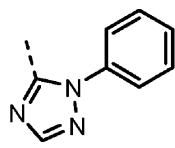
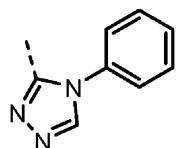
からなる群から選択され、ここで、R₈'はH、アルキル(例えばメチル、エチル又はブロピル)又はアシリル(例えばアセチル)である。特定の実施態様では、R₈'はHである。

30

【0044】

他の実施態様では、環A¹は、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環又は複素環 - (ハロゲン、ヒドロキシル、メルカプト、カルボキシル、アルキル、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、アリール又はヘテロアリールで置換されていてもよい)アルキルで置換されていてもよい1, 2, 4 - トリアゾールである。一実施態様では、環A¹は、アリール又はヘテロアリール基で置換される。特定の実施態様では、環A¹は、

40



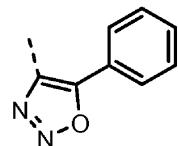
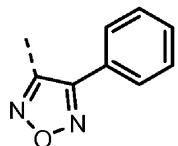
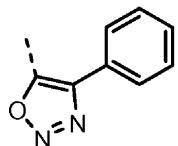
からなる群から選択される。

【0045】

他の実施態様では、環A¹は、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環又は複素環 - (ハロゲン、ヒドロキシル、メルカプト、カルボキシル、アルキル、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、アリール又はヘテロアリールで置換されていてもよい)アルキルで置換されていてもよいオキサジアゾールである。一実

50

施態様では、環 A¹ は、アリール又はヘテロアリール基で置換される。特定の実施態様では、環 A¹ は、

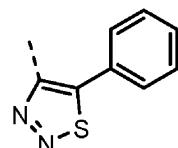
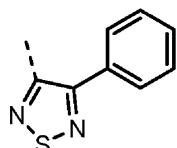
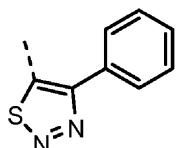


10

からなる群から選択される。

【0046】

他の実施態様では、環 A¹ は、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環又は複素環 - (ハロゲン、ヒドロキシリル、メルカプト、カルボキシリル、アルキル、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、アリール又はヘテロアリールで置換されていてもよい) アルキルで置換されていてもよいチアジアゾールである。一実施態様では、環 A¹ は、アリール又はヘテロアリール基で置換される。特定の実施態様では、環 A¹ は、



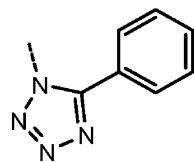
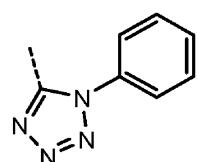
20

からなる群から選択される。

【0047】

他の実施態様では、環 A¹ は、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環又は複素環 - (ハロゲン、ヒドロキシリル、メルカプト、カルボキシリル、アルキル、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、アリール又はヘテロアリールで置換されていてもよい) アルキルで置換されていてもよいテトラゾールである。一実施態様では、環 A¹ は、アリール又はヘテロアリール基で置換される。特定の実施態様では、環 A¹ は、

30

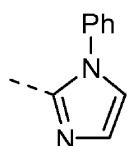


からなる群から選択される。

40

【0048】

特定の実施態様では 環 A¹ は、

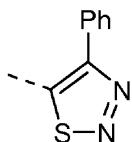


である。

50

【0049】

特定の実施態様では 環 A¹ は、



である。

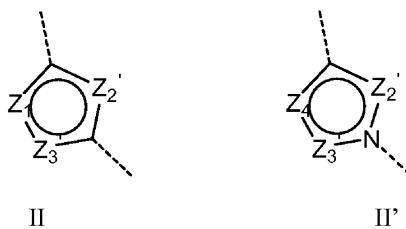
10

【0050】

A² は、基 Q₁ で置換され、更に一又は複数の R₇ (環炭素原子での置換に対して) 及び一又は複数の R₈ (環窒素での置換に対して) で置換されていてもよい 1 から 4 のヘテロ原子 N、O 又は S を有する 5 員の芳香族複素環である。

【0051】

特定の実施態様では 環 A² は一般式 II :



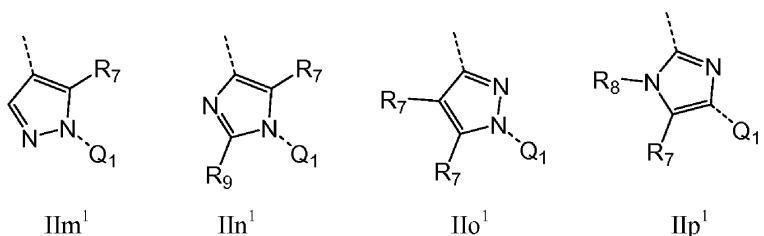
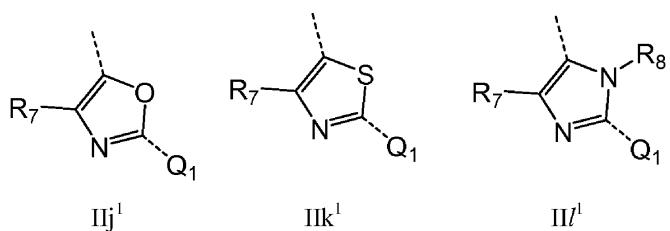
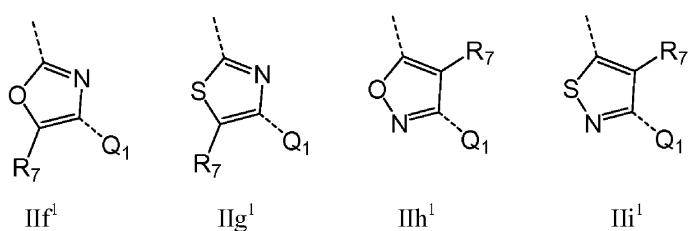
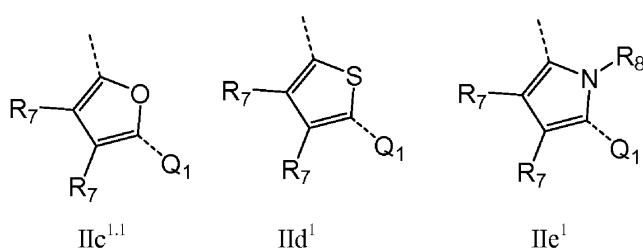
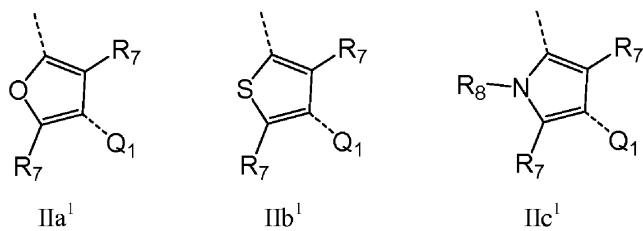
を有し、ここで、Z₁ は NR₈、O 又は S であり；Z₂、Z₃ 及び Z₄ はそれぞれ独立して N 又は CR₇ である。基 Q₁ は、Z₂ 及び Z₃ の間の環員にて式 II 及び II' の環 A² に結合している。特定の実施態様では、Z₁ は S である。特定の実施態様では、Z₁ は O である。他の特定の実施態様では、Z₁ は NR₈ であり、ここで、R₈ はここに定義された通りである。特定の実施態様では、Z₁ は NR₈ であり、ここで、R₈ は H である。他の特定の実施態様では、Z₁ は NR₈ であり、ここで、R₈ は Me である。他の実施態様では、Z₁ は O 又は S である一方、Z₂ は N であり、Z₃ は N 又は CR₇ である。特定の実施態様では、Z₁ は S である一方、Z₂ は N であり、Z₃ は CR₇ である。特定の実施態様では、Z₁ は S である一方、Z₂ は N であり、Z₃ は CH である。

20

【0052】

特定の実施態様では、環 A² (Q₁ と共に示す) は、IIa¹ - IIc¹ :

30

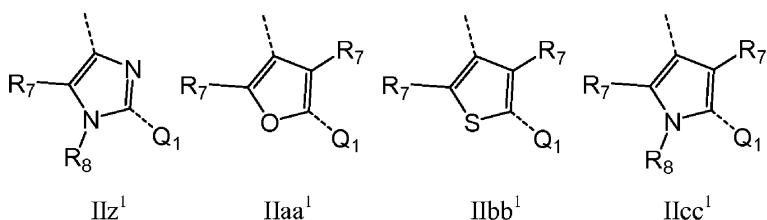
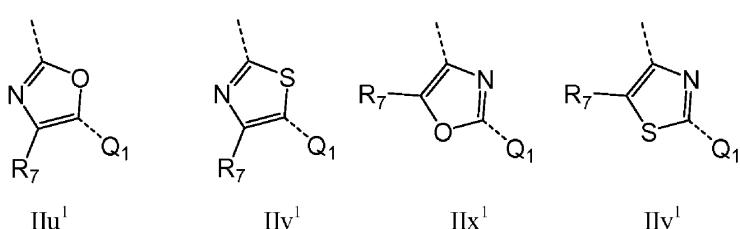
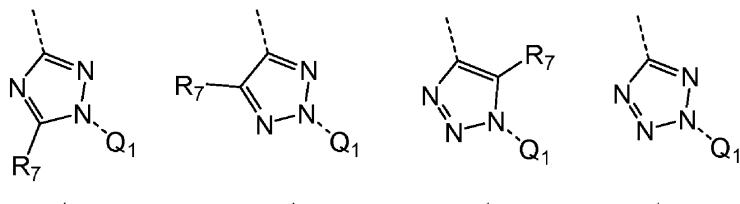


10

20

30

40



からなる群から選択される芳香族複素環である。

X₁ 及び X₂ はそれぞれ独立して O 又は S である。特定の実施態様では、X₁ 及び X₂ は共に O である。他の特定の実施態様では、X₁ 及び X₂ は共に S である。他の特定の実施態様では、X₁ は S である一方、X₂ は O である。他の特定の実施態様では、X₁ は O である一方、X₂ は S である。

【0053】

Y は結合、(C R₇ R₇)_{n'}、O 又は S である。一実施態様では、Y は、結合、(C R₇ R₇)_{n'}、O 又は S であり；ここで、n' は 1 又は 2 であり、R₇ はここに定義された通りであるか又は H、ハロゲン、アルキル、アリール、アラルキル、アミノ、アリールアミノ、アルキルアミノ、アラルキルアミノ、アルコキシ、アリールオキシ又はアラルキルオキシである。特定の実施態様では、Y は、(CH R₇)_{n'}、O 又は S であり；ここで、n' は 1 又は 2 であり、R₇ は、H、ハロゲン、アルキル、アリール、アラルキル、アミノ、アリールアミノ、アルキルアミノ、アラルキルアミノ、アルコキシ、アリールオキシ又はアラルキルオキシである。特定の実施態様では、Y は CH₂ である。特定の実施態様では、n' は 1 である。特定の実施態様では、Y は結合である。特定の実施態様では、n' は 1 であり、Y は C H R₇ であり、ここで、R₇ はアラルキルオキシ、例えばベンジルオキシである。特定の実施態様では、n' は 1 であり、Y は C H R₇ であり、ここで、R₇ は F である。特定の実施態様では、n' は 1 であり、Y は C H R₇ であり、ここで、R₇ はアラルキルアミノ、例えばベンジルアミノである。他の特定の実施態様では、Y は O である。他の特定の実施態様では、Y は S である。

【0054】

Z₁ は N R₈、O、S、SO 又は SO₂ であり；ここで、R₈ はここで定義された通りである。ある実施態様では、Z₁ は N R₈、O 又は S である。ある実施態様では、Z₁ は N R₈ であり、ここで、R₈ は H、アルキル、アリール又はアラルキルである。特定の実施態様では、Z₁ は N R₈ であり、ここで、R₈ はベンジルである。特定の実施態様では、Z₁ は N R₈ であり、ここで、R₈ は Me である。特定の実施態様では、Z₁ は N R₈

30

40

50

であり、ここで、 R_8 は H である。特定の実施態様では、 Z_1 は O である。特定の実施態様では、 Z_1 は S である。

【 0 0 5 5 】

Z_2 、 Z_3 及び Z_4 は独立して CQ_2 又は N である。特定の実施態様では、 Z_2 は N である。特定の実施態様では、 Z_3 は N である。特定の実施態様では、 Z_4 は N である。一実施態様では、 Z_2 、 Z_3 及び Z_4 は CQ_2 である。一実施態様では、 Z_2 は N であり、 Z_3 は CQ_2 であり、 Z_4 は CQ_2 である。一実施態様では、 Z_2 は CQ_2 であり、 Z_3 は N であり、 Z_4 は CQ_2 である。一実施態様では、 Z_2 は C であり、 Z_3 は CQ_2 であり、 Z_4 は N である。一実施態様では、 Z_2 は N であり、 Z_3 は CQ_2 であり、 Z_4 は N である。

10

【 0 0 5 6 】

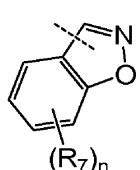
Q_1 及び Q_2 は、独立して H、アルキル、炭素環、複素環であり；ここで、アルキルの一又は複数の CH_2 又は CH 基は、-O-、-S-、-S(O)-、S(O)₂、-N(R_8)-、-C(O)-、-C(O)-NR₈-、-NR₈-C(O)-、-SO₂-NR₈-、-NR₈-SO₂-、-NR₈-C(O)-NR₈-、-NR₈-C(NH)-NR₈-、-NR₈-C(NH)-、-C(O)-O- 又は -O-C(O)- で置き換えられていてもよく；ここで、上記アルキル、炭素環及び複素環の何れも、一又は複数のヒドロキシル、アルコキシ、アシル、ハロゲン、メルカプト、オキソ、カルボキシル、アシル、ハロ置換アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、アミジノ、グアニジノ、置換されていてもよい炭素環又は置換されていてもよい複素環で置換されていてもよい。「置換されていてもよい炭素環」及び「置換されていてもよい複素環」の置換基は、ここに定義された通りである。特定の実施態様では、かかる炭素環及び複素環基は、ヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、アシル、ハロゲン、メルカプト、オキソ、カルボキシル、アシル、ハロ置換アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、アミジノ及びグアニジノで置換される。特定の実施態様では、 Q_1 及び Q_2 は、独立してハロゲン、アミノ、オキソ、アルキル、炭素環又は複素環で置換されていてもよい炭素環又は複素環であり；ここで、アルキルの一又は複数の CH_2 又は CH 基は -O-、-S-、-S(O)-、S(O)₂、-N(R_8)-、-C(O)-、-C(O)-NR₈-、-NR₈-C(O)-、-SO₂-NR₈-、-NR₈-SO₂-、-NR₈-C(O)-NR₈-、-NR₈-C(NH)-NR₈-、-NR₈-C(NH)-、-C(O)-O- 又は -O-C(O)- で置き換えられていてもよく；ここで、上記アルキル、炭素環又は複素環は、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、メルカプト、カルボキシル、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルキルチオ、アシルオキシ、アシルオキシアルコキシ、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアルキル、アルキルスルフィニル、及びアルキルスルフィニルアルキルで置換されていてもよい。

20

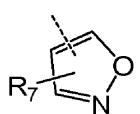
【 0 0 5 7 】

特定の実施態様では、 Q_1 及び Q_2 は、独立して、III-I-1 から III-I-16：

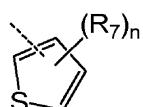
30



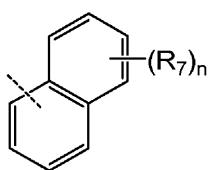
III-1



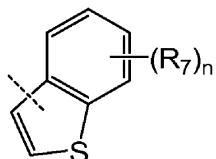
III-2



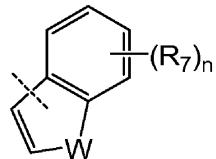
III-3



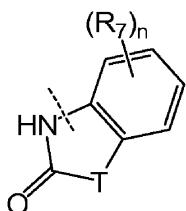
III-4



III-5



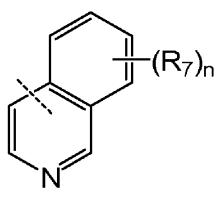
III-6



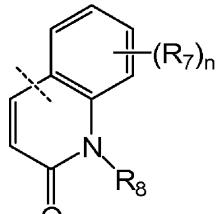
III-7



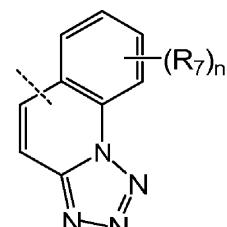
III-8



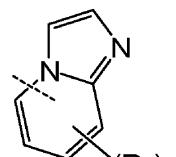
III-9



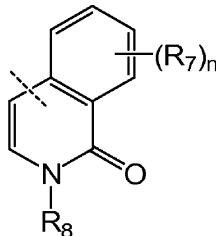
III-10



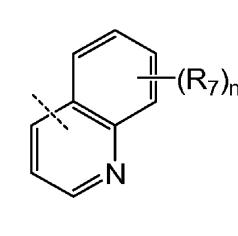
III-11



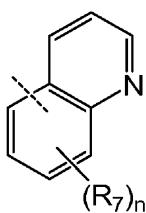
III-12



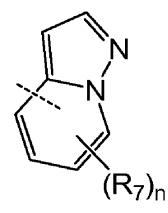
III-13



III-14



III-15

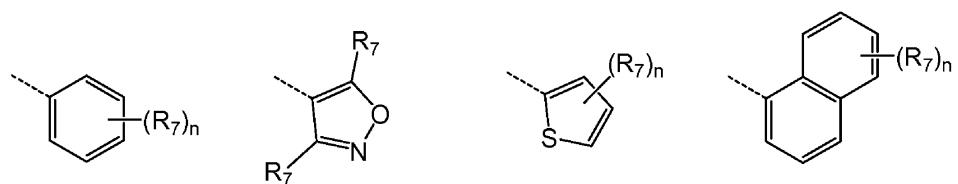


III-16

からなる群から選択される炭素環又は複素環であり、ここで、nは1 - 4、例えば1 - 3、例えば1 - 2、例えば1であり；TはO、S、N R₈又はC R₇ R₇であり；WはO、N R₈又はC R₇ R₇であり；R₇及びR₈はここに定義された通りである。

【0058】

特定の実施態様では、Q₁及びQ₂は、独立して、III-Ia - III-Is：

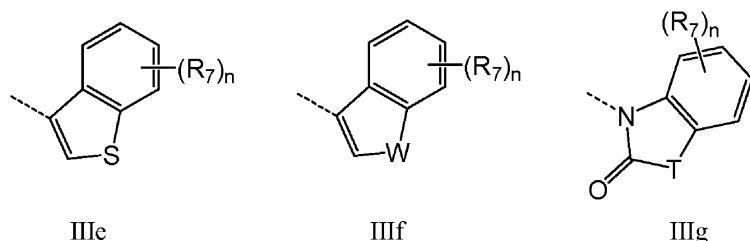


IIIa

IIIb

IIIc

IIId

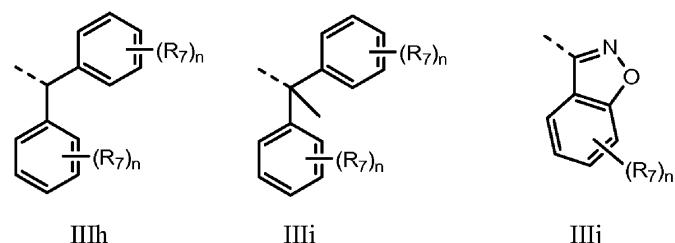


IIIe

IIIf

IIIg

10

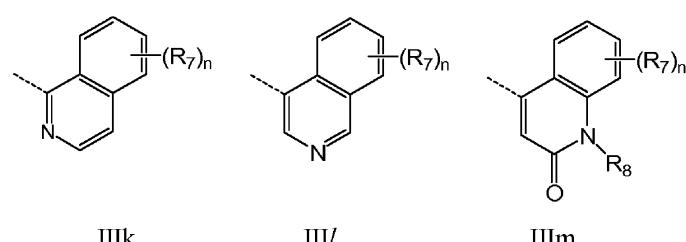


IIIh

IIIi

IIIj

20

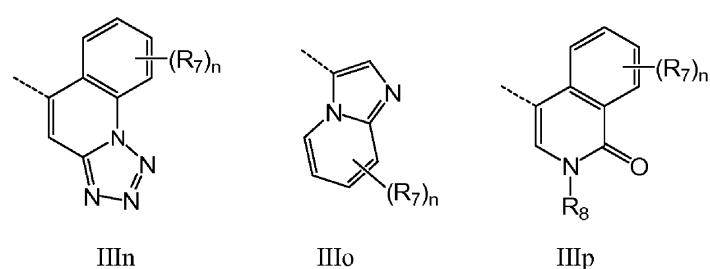


IIIk

IIIl

IIIm

30

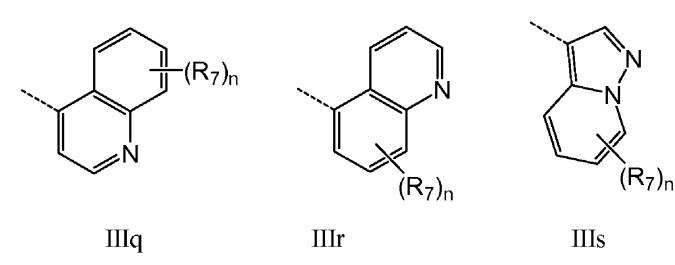


IIIIn

IIIo

IIIp

40



IIIq

IIIr

IIIs

からなる群から選択される炭素環又は複素環であり、ここで、nは1 - 4、例えば1 - 3、例えば1 - 2、例えば1であり；TはO、S、N R₈又はC R₇, R₇であり；WはO、

50

N R₈ 又は C R₇ R₇ であり； R₇ 及び R₈ はここに定義された通りである。特定の実施態様では、 Q₁ 及び Q₂ は独立して I I I a - I I I i の何れか一つであり、ここで、 R₈ は H であり、 R₇ は H、 F、 Cl、 Me、 メトキシ、 ヒドロキシエトキシ、 メトキシエトキシ、 アセトキシエトキシ、 メチルスルホニル メチルスルホニルメチル、 フェニル及びモルホリン-4-イルからなる群から選択される。他の特定の実施態様では、 Q₁ 及び Q₂ は独立して I I I d である。特定の実施態様では、 Q₁ 及び Q₂ は独立して 4 位が R₇ で置換されている I I I d である。他の特定の実施態様では、 Q₁ 及び Q₂ は独立して 5 位が R₇ で置換されている I I I d である。特定の実施態様では、 Q₁ 及び Q₂ は独立して F、 Me、 i Pr、 フェニル、 2 - Cl、 3 - Cl、 4 - Cl、 2 - F、 3 - F 又は 4 - F 置換のような置換フェニル、 ベンジル、 ピリド-3-イル又はピリド-4-イルである。

【 0059 】

R₁ は、 H、 OH 又はアルキルであり； 又は R₁ 及び R₂ は共同して 5 - 8 員の複素環を形成する。特定の実施態様では、 R₁ は H である。特定の実施態様では、 R₁ 及び R₂ は共同して 6 員環を形成する。特定の実施態様では、 R₁ 及び R₂ は共同して 7 員環を形成する。他の特定の実施態様では、 R₁ 及び R₂ は共同して 8 員環を形成する。他の特定の実施態様では、 R₁ 及び R₂ は共同して 7 員環を形成する一方、 Y は S である。他の特定の実施態様では、 R₁ は H である一方、 Y は CH₂ である。他の特定の実施態様では、 R₁ は H である一方、 Y は O である。

【 0060 】

R₂ は、 それがハロゲン、 ヒドロキシル、 オキソ、 チオン、 メルカプト、 カルボキシル、 アルキル、 ハロアルキル、 アルコキシ、 アルキルチオ、 アシル、 ヒドロキシアシル、 アルコキシアシル、 スルホニル、 アミノ及びニトロで置換されていてもよいアルキル、 炭素環、 カルボシクリルアルキル、 複素環又はヘテロシクリルアルキルである。特定の実施態様では、 R₂ は、 それがハロゲン、 ヒドロキシル、 オキソ、 メルカプト、 チオン、 カルボキシル、 アルキル、 ハロアルキル、 アルコキシ、 アルキルチオ、 アシル、 ヒドロキシアシル、 メトキシアシル、 スルホニル、 アミノ及びニトロで置換されていてもよいアルキル、 炭素環、 カルボシクリルアルキル、 複素環又はヘテロシクリルアルキルである。一実施態様では、 R₂ は、 それがハロゲン、 ヒドロキシル、 メルカプト、 カルボキシル、 アルキル、 アルコキシ、 アミノ及びニトロで置換されていてもよいアルキル、 炭素環、 カルボシクリルアルキル、 複素環又はヘテロシクリルアルキルである。特定の実施態様では、 R₂ は、 アルキル、 シクロアルキル、 シクロアルキルアルキル、 アリール、 アラルキル、 複素環又はヘテロシクリルアルキルである。特定の実施態様では、 R₂ はアルキル、 シクロアルキル又は複素環である。特定の実施態様では、 R₂ は、 t - プチル、 イソプロピル、 シクロヘキシル、 テトラヒドロピラン-4-イル、 N - メチルスルホニルペリジン-4-イル、 テトラヒドロチオピラン-4-イル、 テトラヒドロチオピラン-4-イル（ここで、 S は酸化形態 SO 又は SO₂ である）、 シクロヘキサン-4-オン、 4 - ヒドロキシシクロヘキサン、 4 - ヒドロキシ-4 - メチルシクロヘキサン、 1 - メチル - テトラヒドロピラン-4-イル、 2 - ヒドロキシプロパ-2-イル、 ブタ-2-イル、 チオフェン-3-イル、 ピペリジン-4-イル、 N - アセチルピペリジン-4-イル、 N - ヒドロキシエチルピペリジン-4-イル、 N - (2 - ヒドロキシアセチル) ピペリジン-4-イル、 N - (2 - メトキシアセチル) ピペリジン-4-イル、 ピリジン-3-イル、 フェニル及び 1 - ヒドロキシエタ-1-イルからなる群から選択される。本発明の一実施態様では、 R₂ は、 t - プチル、 イソプロピル、 シクロヘキシル、 シクロペンチル、 フェニル又はテトラヒドロピラン-4-イルである。特定の実施態様では、 R₂ はフェニルである。特定の実施態様では、 R₂ はシクロヘキシルである。他の実施態様では、 R₂ はテトラヒドロピラン-4-イルである。他の特定の実施態様では、 R₂ はイソプロピル（つまり、 バリンアミノ酸側鎖）である。他の特定の実施態様では、 R₂ は t - プチルである。特定の実施態様では、 R₂ は、 それが含むアミノ酸、 又はアミノ酸アナログが L 配置にあ

10

20

30

40

50

るよう配向している。

【0061】

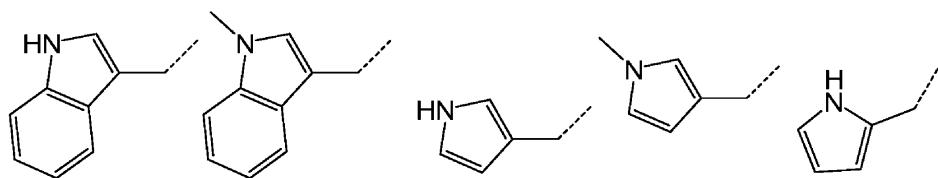
R_3 は、H又はハロゲン又はヒドロキシルで置換されてもよいアルキルであり；又は R_3 及び R_4 は共同して3-6の複素環を形成する。一実施態様では、 R_3 はH又はアルキルであり；又は R_3 及び R_4 は共同して3-6の複素環を形成する。一実施態様では、 R_3 はH又はメチル、エチル、プロピル又はイソプロピルである。特に特定の実施態様では、 R_3 はH又はメチルである。他の特定の実施態様では、 R_3 はメチルである。他の特定の実施態様では、 R_3 はフルオロメチルである。他の特定の実施態様では、 R_3 はヒドロキシエチルである。特定の実施態様では、 R_3 はフルオロメチルである。特定の実施態様では、 R_3 はヒドロキシエチルである。他の実施態様では、 R_3 は、それが含むアミノ酸、又はアミノ酸アナログがL配置にあるように配向している。特定の実施態様では R_3 及び R_4 は、それらが依存する原子と共同して3-6の複素環を形成する。特定の実施態様では、 R_3 及び R_4 は共同してアゼチジン環を形成する。特定の実施態様では、 R_3 及び R_4 は共同してピロリジンを形成する。
10

【0062】

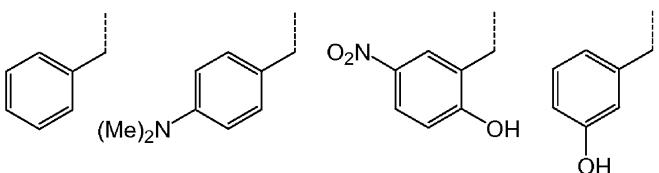
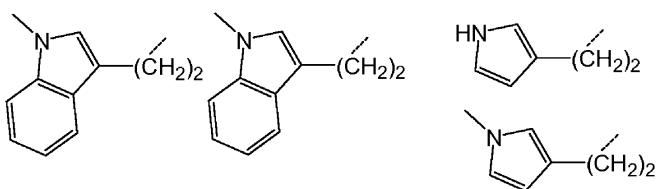
R_3' はHであり、又は R_3 及び R_3' は共同して3-6の炭素環を形成する。一実施態様では、 R_3' はHである。他の実施態様では、 R_3 及び R_3' は共同して3-6の炭素環、例えばシクロプロピル環を形成する。特定の実施態様では、 R_3 及び R_3' は共にメチルである。
20

【0063】

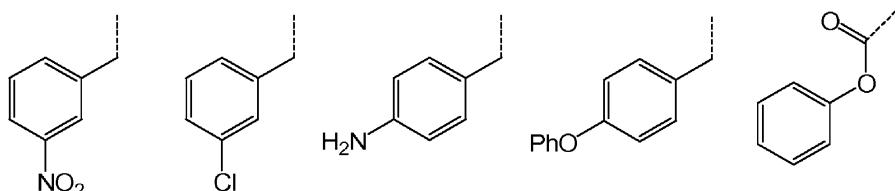
R_4 及び R_4' は、独立してH、ヒドロキシル、アミノ、アルキル、炭素環、カルボシクロアルキル、カルボシクロアルキルオキシ、カルボシクロアルキルオキシカルボニル、複素環、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルオキシ又はヘテロシクロアルキルオキシカルボニルであり；ここで、それぞれのアルキル、カルボシクロアルキル、カルボシクロアルキルオキシ、カルボシクロアルキルオキシカルボニル、複素環、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルオキシ及びヘテロシクロアルキルオキシカルボニルは、ハロゲン、ヒドロキシル、メルカブト、カルボキシル、アルキル、アルコキシ、アミノ、イミノ及びニトロで置換されてもよく；又は R_4 及び R_4' は共同して複素環を形成する。一実施態様では、 R_4 及び R_4' は独立してH、ヒドロキシル、アミノ、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール，又はヘテロアリールアルキルであり、ここで、それぞれのアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリールアルキルは、ハロゲン、ヒドロキシル、メルカブト、カルボキシル、アルキル、アルコキシ、アミノ及びニトロで置換されてもよく；又は R_4 及び R_4' は共同して複素環を形成する。特定の実施態様では、 R_4 及び R_4' は共同して複素環、例えばアゼチジン環又はピロリジン環を形成する。特定の実施態様では、 R_4 及び R_4' は共にHである。他の特定の実施態様では、 R_4 はメチルであり、 R_4' はHである。特定の実施態様では、 R_4 及び R_4' の一方はヒドロキシル(OH)である一方、他方はHである。他の実施態様では、 R_4 及び R_4' の一方はアミノ、例えばNH₂、NHE及びNHEtである一方、他方はHである。特定の実施態様では、 R_4' はHであり、 R_4 はH、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルである。特定の実施態様では、 R_4 は、
30
40



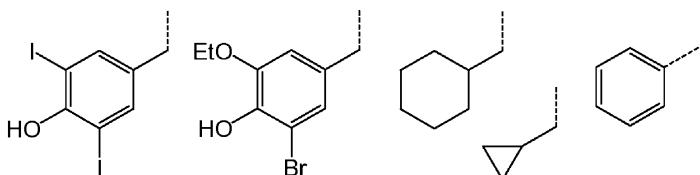
10



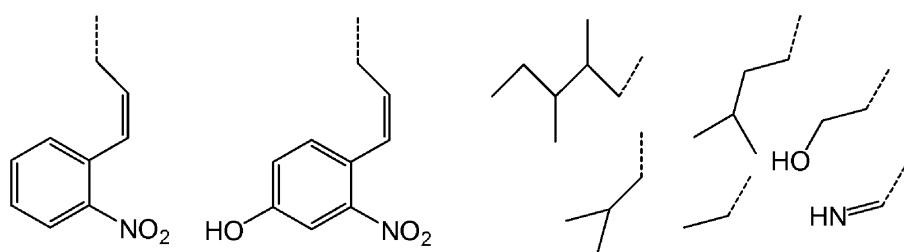
20



30



40



からなる群から選択される基である。

【 0 0 6 4 】

R_5 は H 又はアルキルである。特定の実施態様では、 R_5 は H 又はメチルである。特定の実施態様では、 R_5 は H である。他の特定の実施態様では、 R_5 はメチルである。

【 0 0 6 5 】

R_6 及び R_6' はそれぞれ独立して H、アルキル、アリール又はアラルキルである。特定の実施態様では、 R_6 はアルキル、例えばメチルである。他の特定の実施態様では、 R_6 はアリール、例えばフェニルである。他の特定の実施態様では、 R_6 はアラルキル、例

50

えばベンジルである。特定の実施態様では、 R_6 及び R_6' は同じであり、例えば共にアルキル、例えば共にメチルである。他の特定の実施態様では、 R_6 はメチルであり、 R_6' は H である。

【 0 0 6 6 】

R₇は、それぞれの場合において、独立してH、シアノ、ヒドロキシル、メルカプト、ハロゲン、ニトロ、カルボキシル、アミジノ、グアニジノ、アルキル、炭素環、複素環又は-U-Vであり；ここで、Uは-O-、-S-、-S(O)-、S(O)₂、-N(R₈)-、-C(O)-、-C(O)-NR₈-、-NR₈-C(O)-、-SO₂-NR₈-、-NR₈-SO₂-、-NR₈-C(O)-NR₈-、-NR₈-C(NH)-NR₈-、-NR₈-C(NH)-、-C(O)-O-又は-O-C(O)-であり、Vはアルキル、炭素環又は複素環であり；ここで、アルキル中の一又は複数のCH₂又はCH基は、-O-、-S-、-S(O)-、S(O)₂、-N(R₈)-、-C(O)-、-C(O)-NR₈-、-NR₈-C(O)-、-SO₂-NR₈-、-NR₈-SO₂-、-NR₈-C(O)-NR₈-、-NR₈-C(NH)-NR₈-、-NR₈-C(NH)-、-C(O)-O-又は-O-C(O)-で置き換えられていてもよく；アルキル、炭素環及び複素環は、ヒドロキシル、アルコキシ、アシル、ハロゲン、メルカプト、オキソ、カルボキシル、アシル、ハロ置換アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、アミジノ、グアニジノ、置換されていてもよい炭素環又は置換されていてもよい複素環で置換されていてもよい。「置換されていてもよい炭素環」及び「置換されていてもよい複素環」の置換基はここに定義された通りである。特定の実施態様では、かかる炭素環及び複素環基は、ヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、アシル、ハロゲン、メルカプト、オキソ、カルボキシル、アシル、ハロ置換アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、アミジノ及びグアニジノで置換されている。一実施態様では、R₇は、H、ハロゲン、アルキル、アリール、アラルキル、アミノ、アリールアミノ、アルキルアミノ、アラルキルアミノ、アルコキシ、アリールオキシ又はアラルキルオキシである。

[0 0 6 7]

R_8 は H、アルキル、炭素環又は複素環であり、ここで、上記アルキル中の一又は複数の CH_2 又は CH 基は、-O-、-S-、-S(O)-、S(O)₂、-N(R_8)、又は-C(O)-で置き換えられていてもよく；上記アルキル、炭素環及び複素環は、ヒドロキシル、アルコキシ、アシル、ハロゲン、メルカプト、オキソ(=O)、カルボキシル、アシル、ハロ置換アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、アミジノ、グアニジノ、置換されていてもよい炭素環又は置換されていてもよい複素環で置換されていてもよい。「置換されていてもよい炭素環」及び「置換されていてもよい複素環」の置換基はここに定義された通りである。特定の実施態様では、かかる炭素環及び複素環基は、ヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、アシル、ハロゲン、メルカプト、オキソ、カルボキシル、アシル、ハロ置換アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、アミジノ及びグアニジノで置換されている。特定の実施態様では、 R_8 は H、アルキル、又はアシルである。一実施態様では、 R_8 はメチルである。他の実施態様では、 R_8 はアセチルである。特定の実施態様では、 R_8 は H である。一実施態様では、 R_7 は H、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、カルボキシル、アルキル、ハロアルキル又はアラルキルである。特定の実施態様では、 R_7 はハロゲン、例えば Cl 又は F である。特定の実施態様では、 R_7 は H である。 R_7 及び R_8 に對して定義された置換基並びにここでの全ての他の可変基は許容される値数になることが理解される。

【 0 0 6 8 】

R_9' は、ここに定義された Q_1 又は Q_2 である。一実施態様では、 R_9' はアルキル、炭素環、炭素環 - 置換アルキル、複素環又は複素環 - 置換アルキルであり、ここで、それぞれには、ハロゲン、ヒドロキシル、メルカプト、カルボキシル、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルスルホニル、アミノ、ニトロ、アリール及びヘテロアリールで置換されていてもよい。特定の実施態様では、 R_9' はアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアラルキルであ

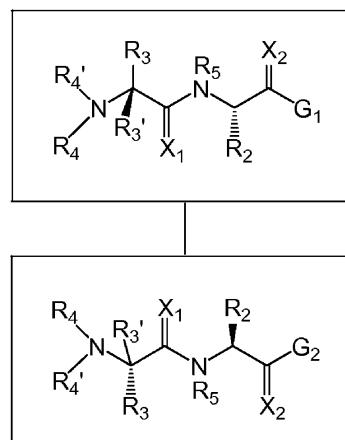
り、ここで、それぞれは、ハロゲン、ヒドロキシル、メルカプト、カルボキシル、アルキル、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、アリール及びヘテロアリールで置換されていてもよい。

【0069】

n は 1 から 4 である。一実施態様では、 n は 1 である。一実施態様では、 n は 2 である。一実施態様では、 n は 3 である。一実施態様では、 n は 4 である。

【0070】

本発明の化合物は一又は複数の不斉炭素原子を含む。従って、化合物はジアステレオマー、エナンチオマー又はそれらの混合物として存在し得る。化合物の合成は、出発物質又は中間体として、ラセミ化合物、ジアステレオマー又はエナンチオマーを使用することができる。ジアステレオマー化合物はクロマトグラフィー又は結晶化法により分離することができる。同様に、エナンチオマー混合物は、同じ技術又は当該分野で知られている他の技術を使用して分離することができる。各不斉炭素原子は R 又は S 配置であり得、これらの配置の双方が本発明の範囲内である。特定の実施態様では、本発明の化合物は、モノマーが同じ立体化学配向を有する式 I' :



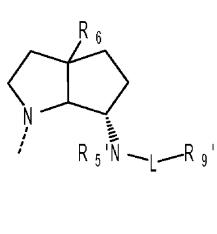
I'

10

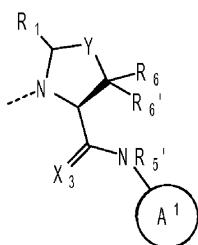
20

30

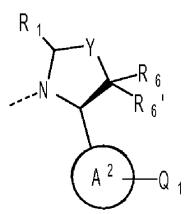
の立体化学的配置を有し、ここで、 X_1 、 X_2 、Y、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、Q、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 R_5 、 R_6 及び R_6' はここで記載した通りであり、 G_1 及び G_2 は独立して IVa'、IVb'、IVc'、IVd' 又は IVe' :



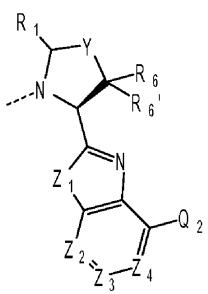
IV a'



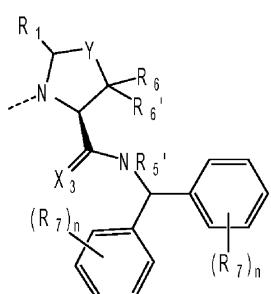
IV b'



IV c'



IV d'



IV e'

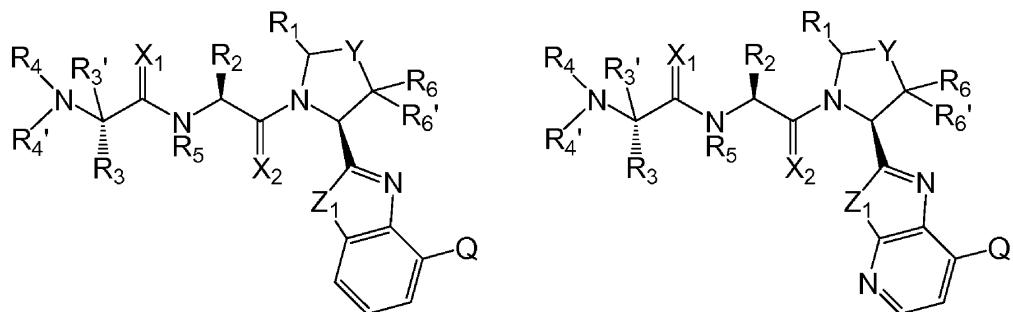
10

20

であり、ここで、A¹、A²、L、Q₁、Q₂、X₃、Y、Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、R₁、R_{5'}、R_{6'}、R₇、R_{9'}及びnはここに記載した通りである。特定の実施態様では、G₁とG₂はIV a'である。特定の実施態様では、G₁とG₂はIV b'である。特定の実施態様では、G₁とG₂はIV c'である。特定の実施態様では、G₁とG₂はIV d'である。特定の実施態様では、G₁とG₂はIV e'である。

【0071】

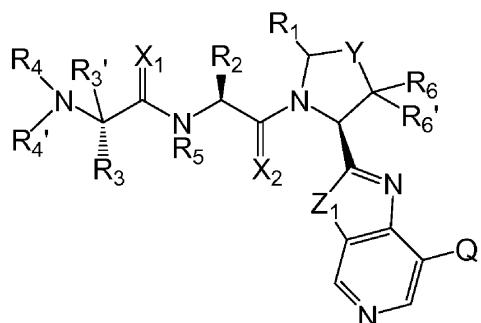
特定の実施態様では、G₁とG₂は、独立してII'a-II'e



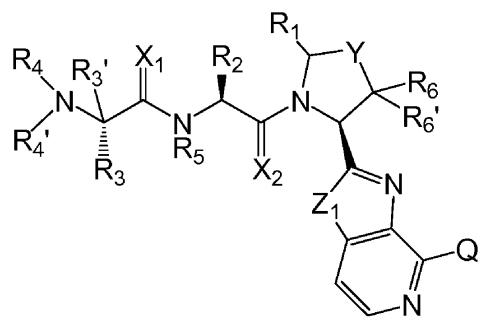
II'a

II'b

10

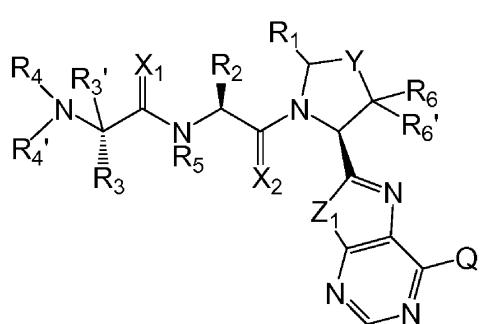


II'c



II'd

20



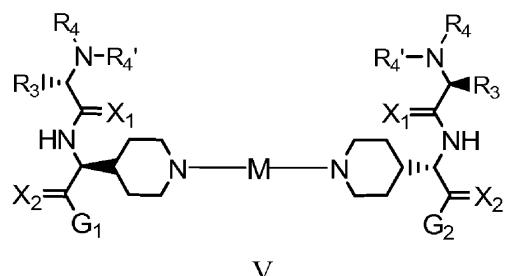
II'e

30

であり、ここで、X₁、X₂、Y、Z₁、Q、R₁、R₂、R₃、R₄、R_{4'}、R₅、R₆及びR_{6'}はここに記載の通りである。

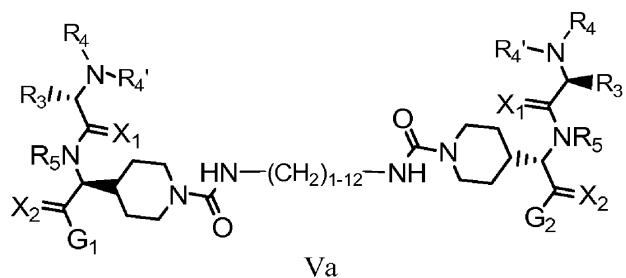
【0072】

特定の実施態様では、本発明の化合物は式V又はVa



40

V

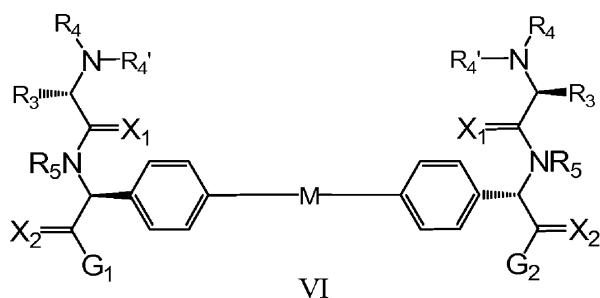


10

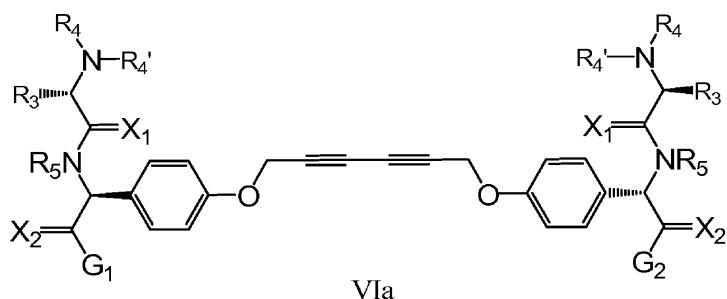
を有する。

【 0 0 7 3 】

特定の実施態様では、本発明の化合物は式 V I 又は V I a



20

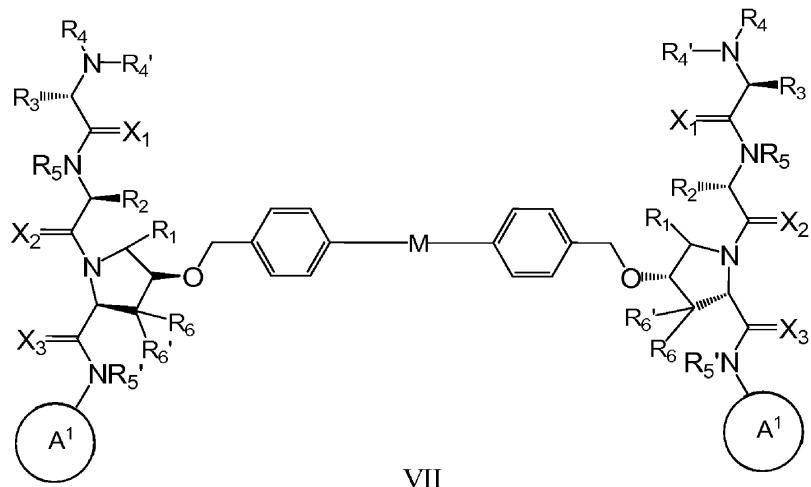


30

を有する。

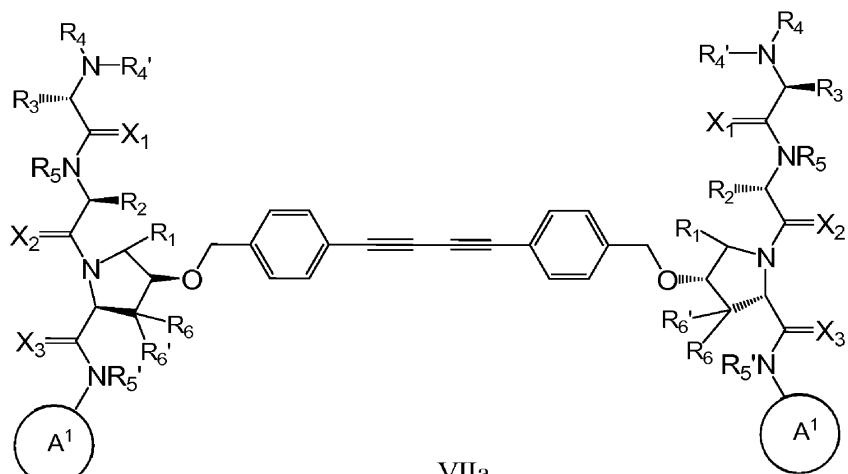
【 0 0 7 4 】

特定の実施態様では、本発明の化合物は式 V I I 又は V I I a



VII

10



VIIa

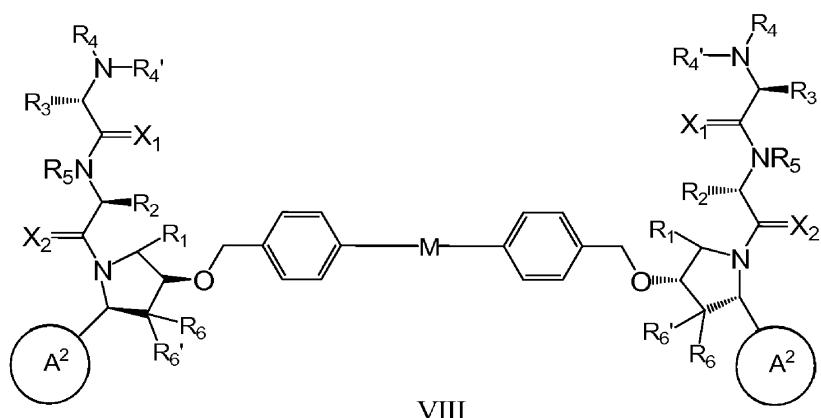
20

30

を有する。

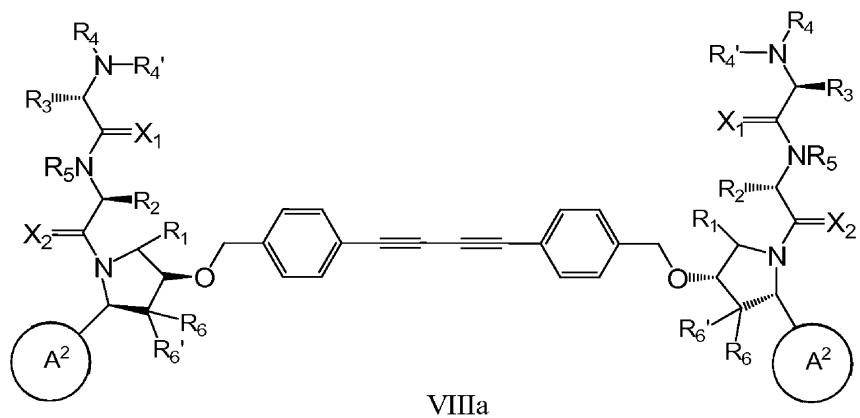
【 0 0 7 5 】

特定の実施態様では、本発明の化合物は式 V I I I 又は V I I I a



VIII

40

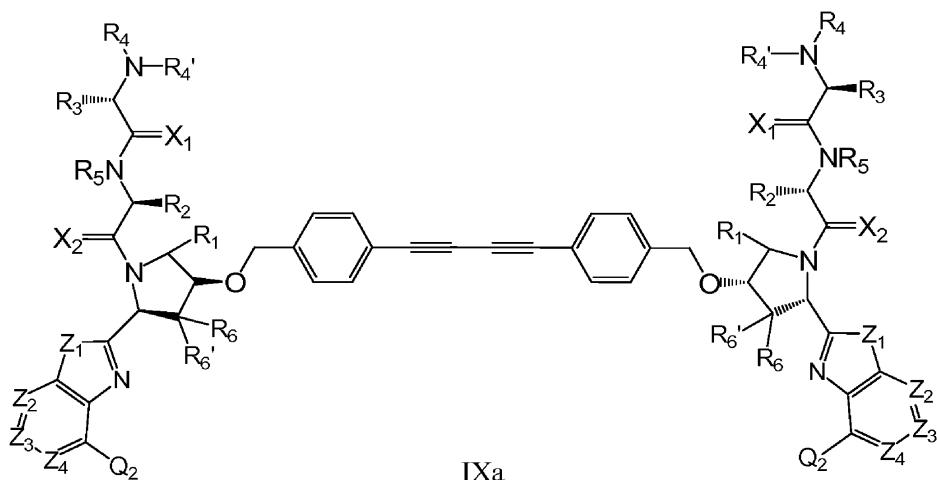
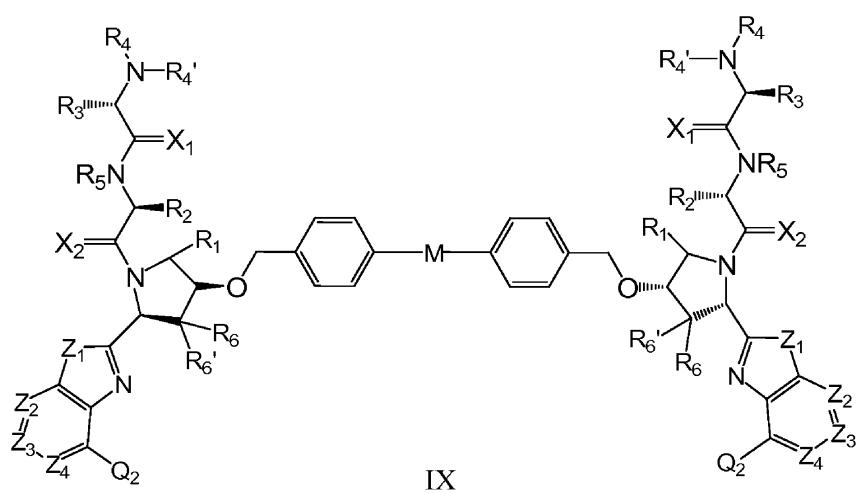


を有する。

【 0 0 7 6 】

特定の実施態様では、本発明の化合物は式 IX 又は IX a

20

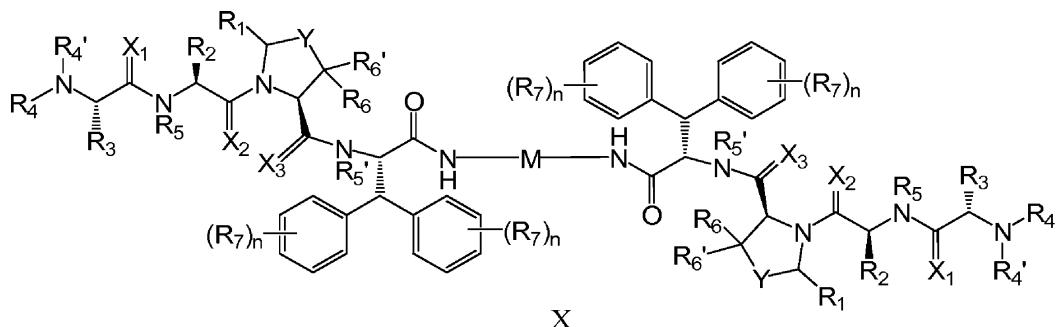


を有する。

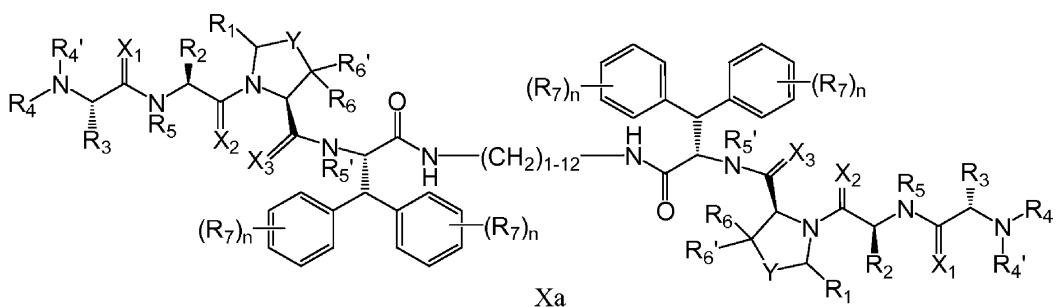
50

【0077】

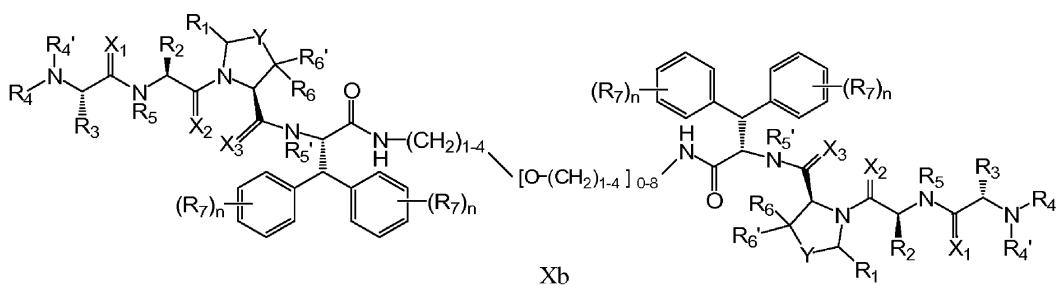
特定の実施態様では、本発明の化合物は式 X、Xa 又は Xb



10



20



30

を有する。

【0078】

また本発明は、上述した化合物のプロドラッグも包含する。適切なプロドラッグには、例えば加水分解されて放出されて、生理学的条件下で親化合物を生成する既知のアミノ保護及びカルボキシ保護基が含まれる。特定のクラスのプロドラッグは、アミノ、アミジノ、アミノアルキレンアミノ、イミノアルキレンアミノ又はグアニジノ基の窒素原子が、ヒドロキシ(OH)基、アルキルカルボニル(-CO-R)基、アルコキカルボニル(-CO-OR)、アシルオキシアルキル-アルコキカルボニル(-CO-O-R-O-CO-R)基で、Rが一価又は二価の基であり、上述の通りであるもの、又は式-C(O)-O-CP1P2-ハロアルキルを有する基で、P1及びP2は同一か又は異なっており、H、低級アルキル、低級アルコキシ、シアノ、低級ハロアルキル又はアリールであるもので置換された化合物である。特定の実施態様では、窒素原子は、本発明の化合物のアミジノ基の窒素原子の一つである。これらのプロドラッグ化合物は、上述した本発明の化合物と活性化アシル化合物とを反応させ、本発明の化合物中の窒素原子を活性化アシル化合物のカルボニルに結合させることで調製される。適切な活性化カルボニル化合物はカルボニル炭素に結合する良好な離脱基を有しており、アシルハロゲン化物、アシルアミン類、アシルピリジニウム塩、アシルアルコキシド、特にアシルフェノキシド、例えばp-ニトロフェノキシアシル、ジニトロフェノキシアシル、フルオロフェノキシアシル、及びジフ

40

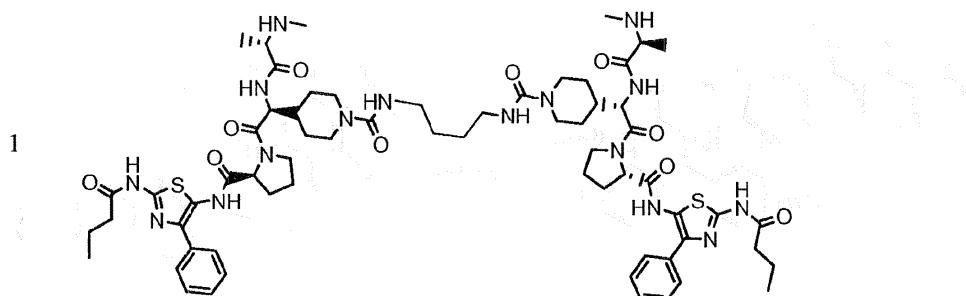
50

ルオロフェノキシアシルを含む。反応は一般に発熱反応で、例えば -78 から約 50 の低い温度にて不活性溶媒中で行われる。反応は通常は無機塩基、例えば炭酸カリウム又は重炭酸ナトリウム、あるいは有機塩基、例えばピリジン、トリエチルアミン等を含むアミンの存在下で行われる。プロドラッグの調製方法の一つは、1997年4月15日に出願された米国特許出願第08/843369号（PCT国際公開第9846576号に対応）に記載されており、その内容は出典を明示してその全体をここに援用する。

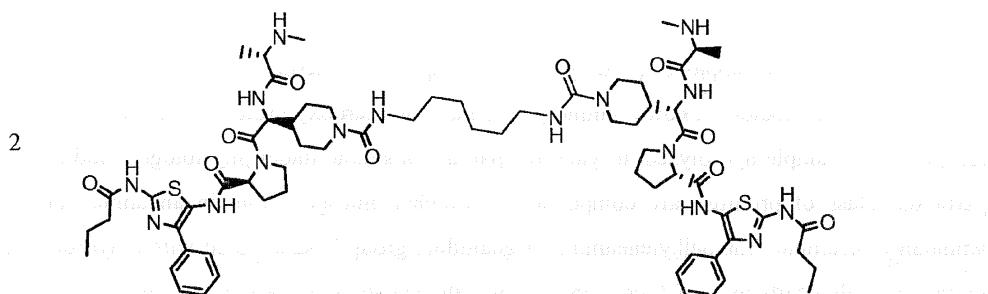
【0079】

式Iの特定の化合物には、次のものが含まれる：

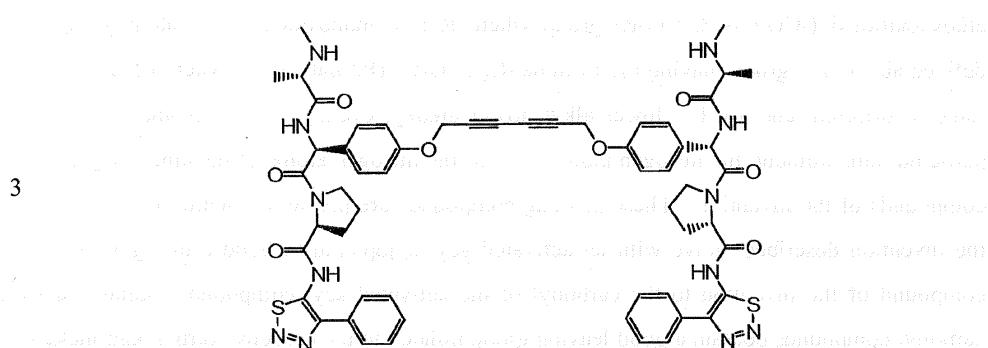
10



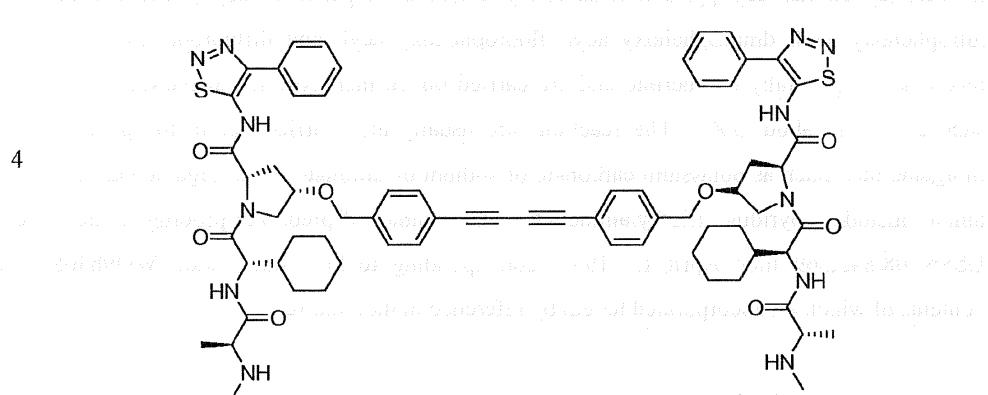
20

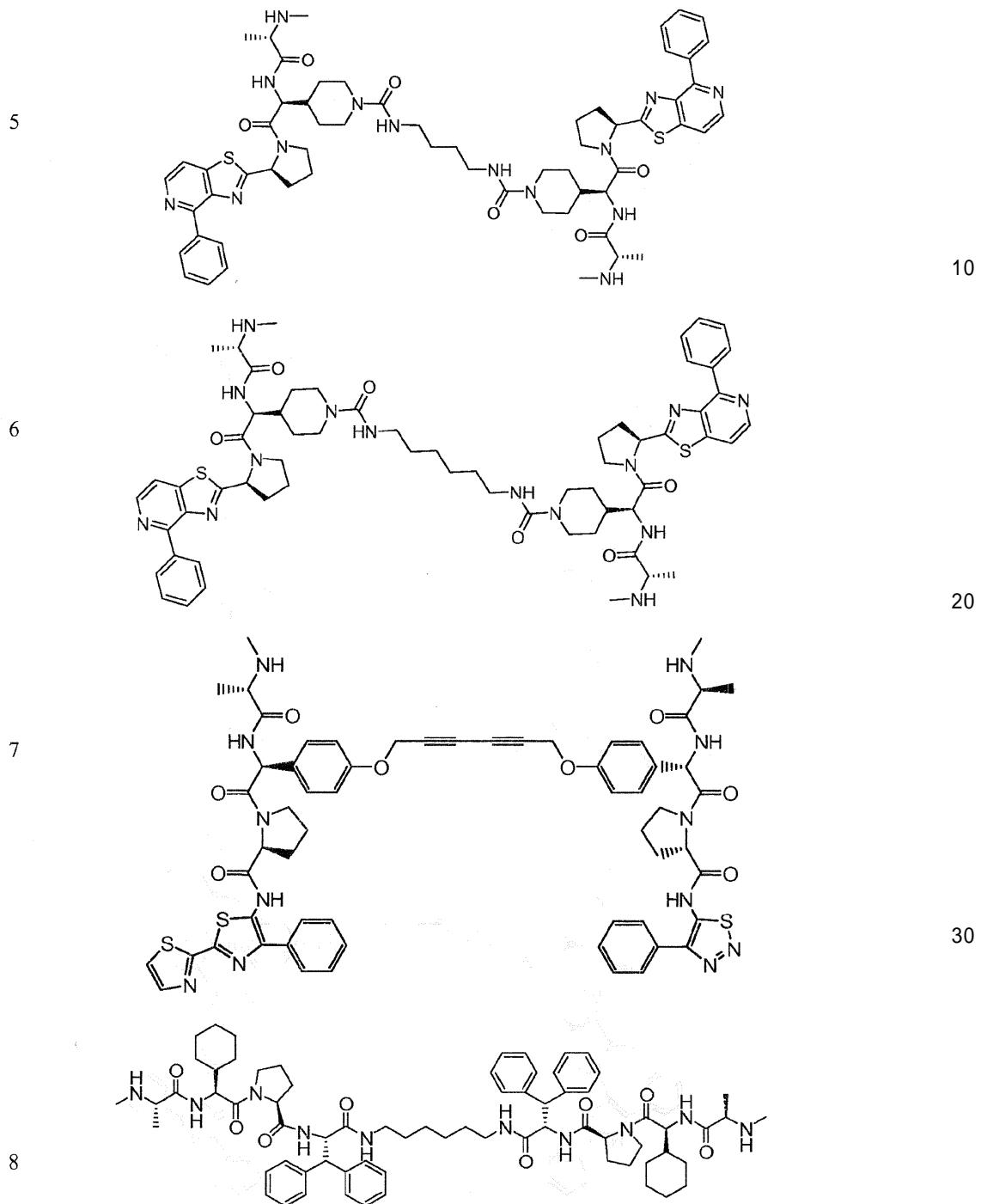


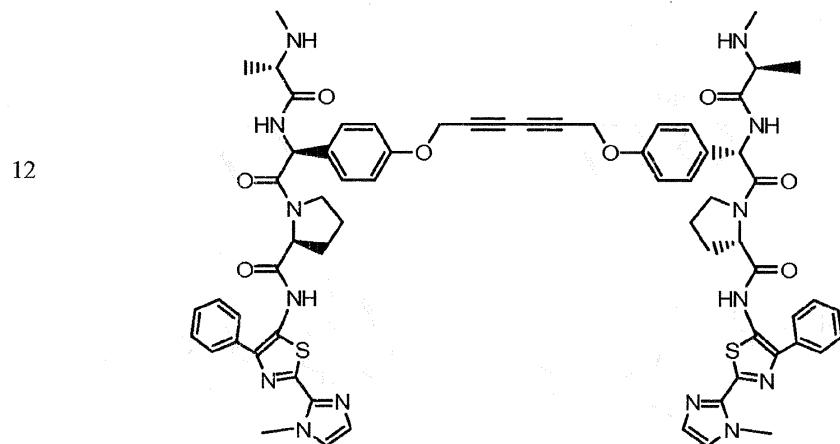
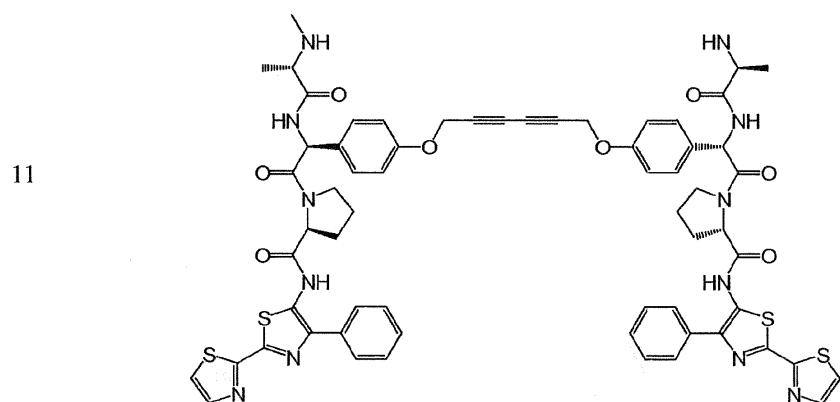
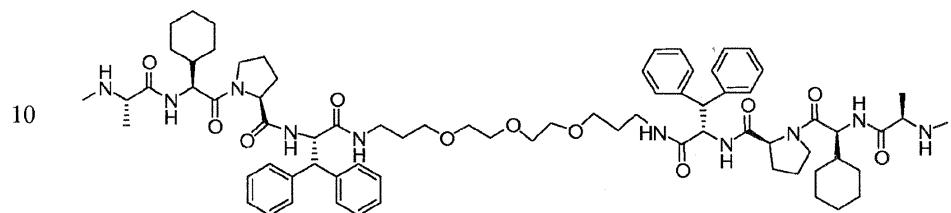
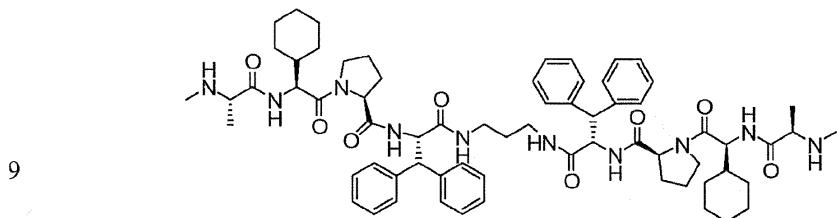
30



40



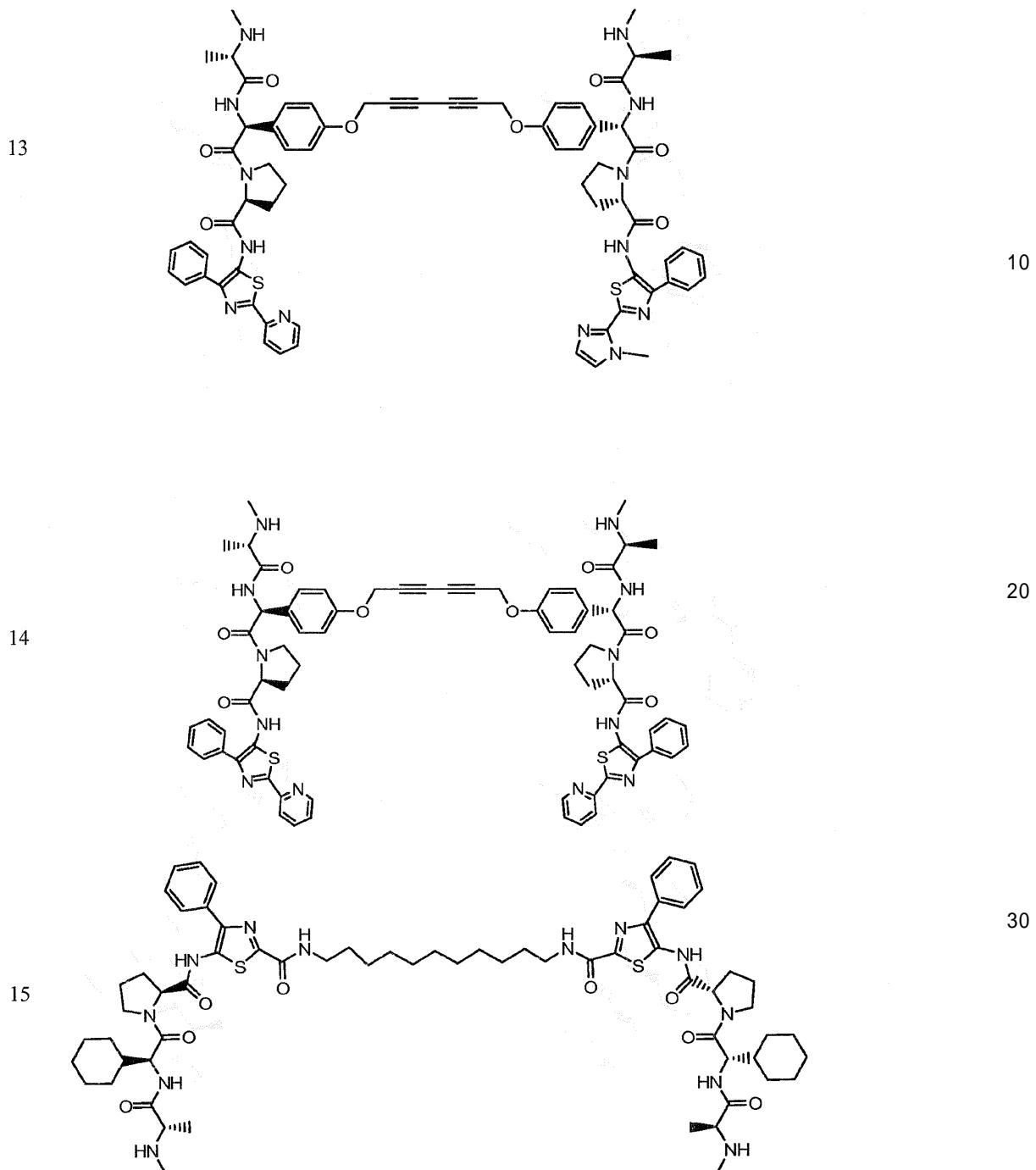


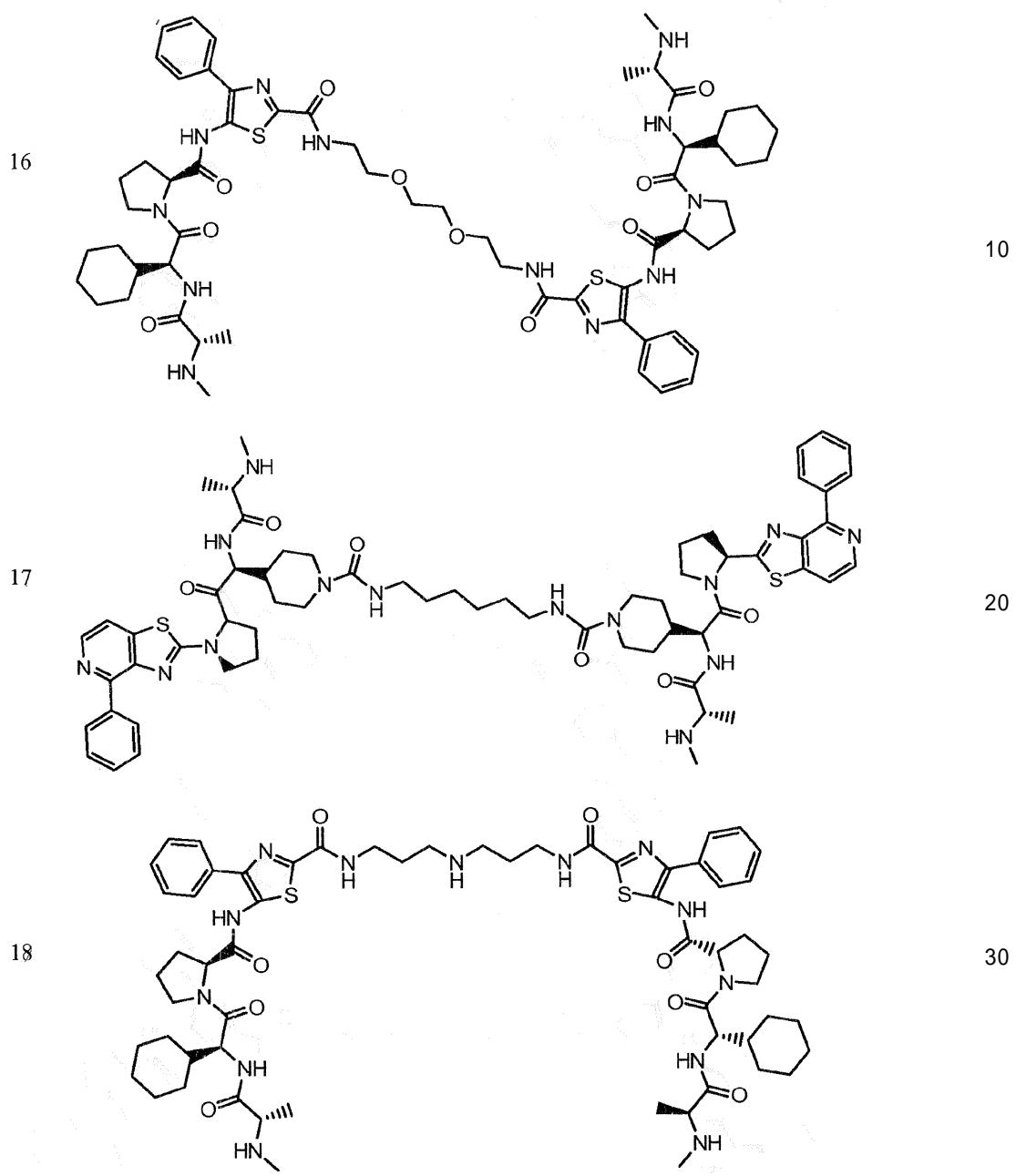


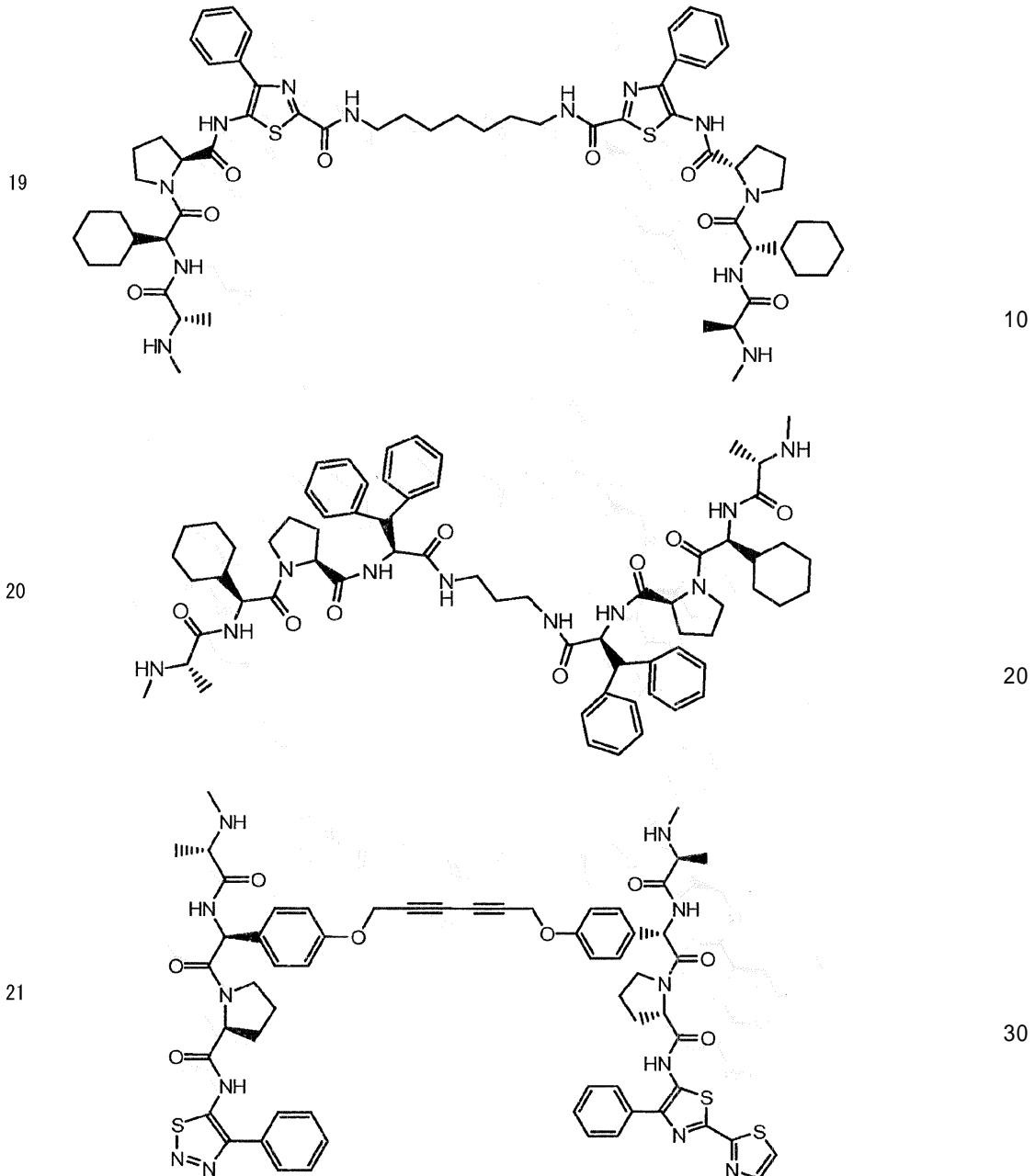
10

20

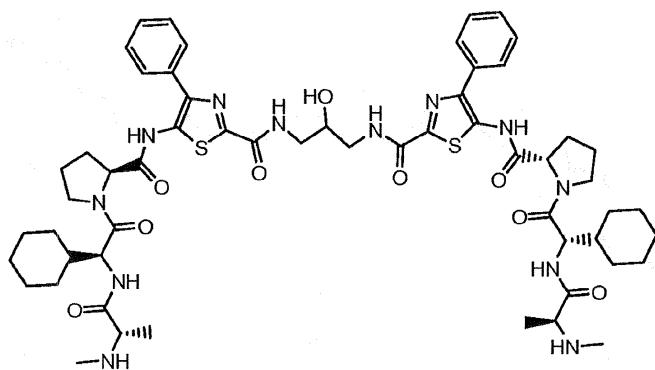
30





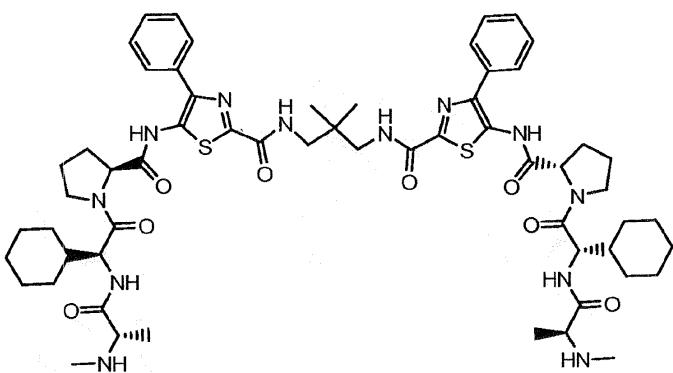


22



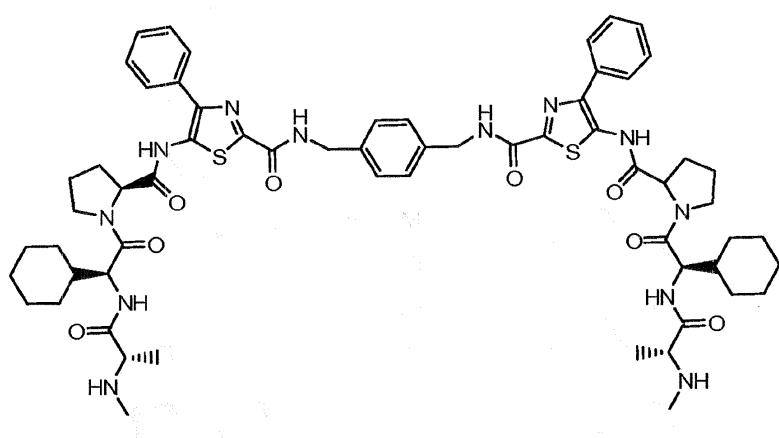
10

23

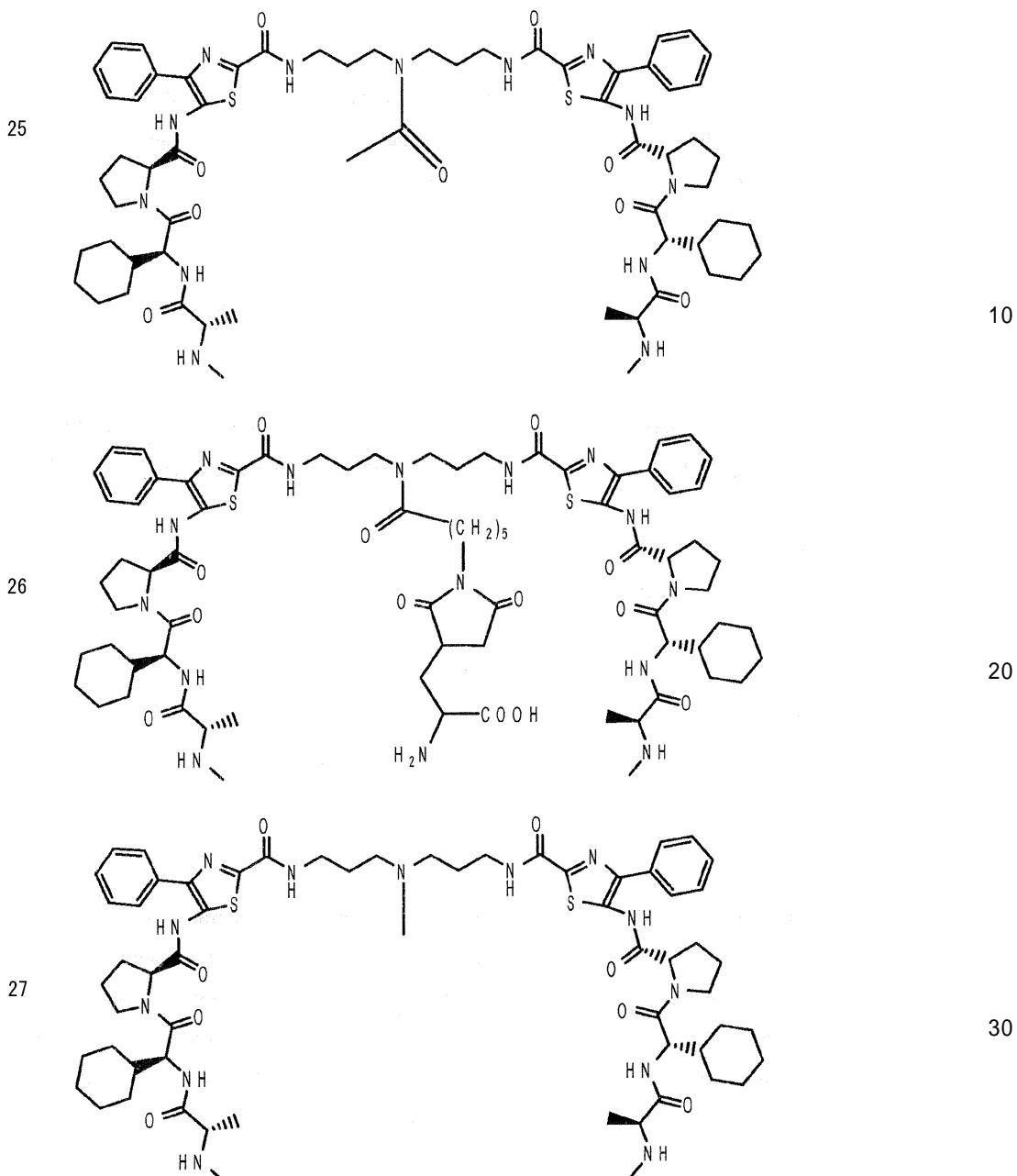


20

24



30



【0080】

本発明の化合物は異なった共鳴形態で存在し得、全てのそのような共鳴形態はここでの発明の範囲内である。

【0081】

合成

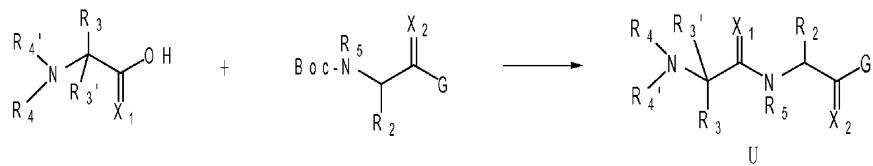
本発明の化合物は、商業的に入手可能な出発物質及び試薬から、標準的な有機合成技術を使用して調製される。本発明の化合物の調製に用いられる合成手順は、化合物に存在している特定の置換基に依存しており、有機合成において標準とされる種々の保護及び脱保護工程が必要な場合があるが、次のスキームには示さない場合があることが理解されるであろう。一般合成スキームでは、モノマーU₁及びU₂が最初に調製され、ついで連結基Mでカップリングされて本発明の化合物を生じる。モノマーは、出典明示によりここに援用されるU S 2 0 0 5 / 0 2 6 1 2 0 3、U S 2 0 0 6 / 0 0 1 4 7 0 0、U S 2 0 0 6 / 0 1 6 7 0 6 6 及びP C T / U S 2 0 0 6 / 0 6 2 3 3 5に記載されている典型的なアミドカップリング手順を用いてアミノ酸残基アナログをカップリングさせることにより典

型的なペプチド化学技術を使用して調製されうる。

【0082】

スキーム1では、アミン保護アミノ酸残基アナログがカップリングされ、連続して脱保護されて最終化合物が得られる。

スキーム1



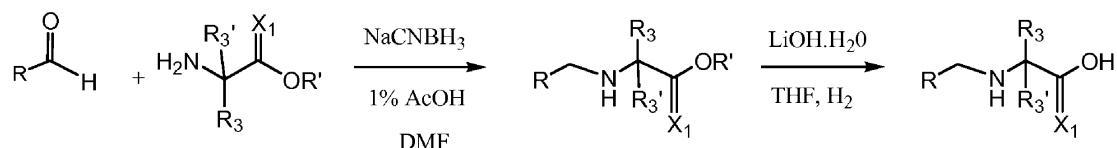
10

【0083】

R_4 又は R_4' が H 以外であるモノマーは、標準的な有機化学技術に従って調製され得、次のスキームに示されるように、例えば還元的アミノ化により、例えば $NH_2 - CH(R_3) - C(O) - OH$ のような出発アミノ酸残基アナログを適切なアルデヒド又はケトンと反応させて所望の R_4 及び R_4' 置換基が得られうる。ついで、得られた R_4 / R_4' 置換されたアミノ酸中間体を、標準的なペプチドカップリング手順を使用して、次のアミノ酸中間体又は化合物の残余部分に結合させることができる。

20

スキーム2

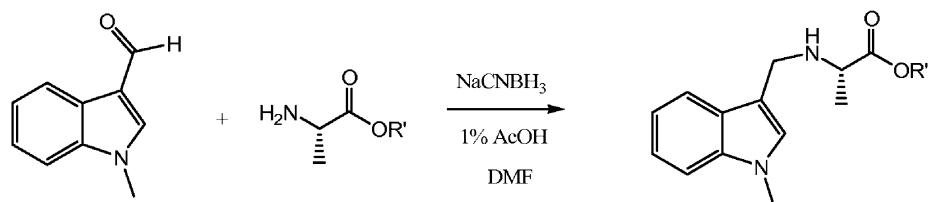


【0084】

特定の実施態様では、アラニンを 1 - メチルインドール - 2 - カルボキシアルデヒドと反応させ、1 % の HOAc / DMF に溶解させたシアノホウ化水素ナトリウムで還元することで、本発明の化合物の調製に使用できる N 置換アラニン残基が得られる。

30

スキーム3



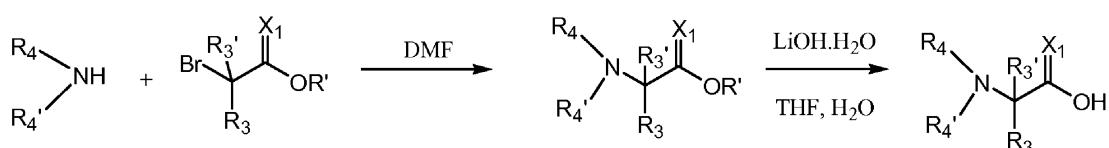
あるいは、 R_4 / R_4' 置換基を導入するための還元的アミノ化手順は、本化合物の調製の最終工程である。

40

【0085】

本発明の化合物に、H 以外の R_4 又は R_4' 置換基を導入する場合、それらは、所望のアミンと共に離脱基を導入する適切な酸中間体の置換にあってもまた調製されうる。例えば、 $Br - CH(R_3) - C(O) - OH$ が、次のスキームに従って、アミン $R_4 - NH_2$ 又は $R_4 - NH - R_4'$ で置換される。

スキーム 4

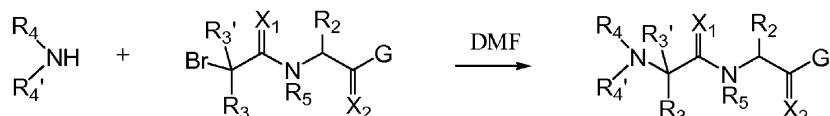


【 0 0 8 6 】

あるいは、R₄又はR_{4'}置換基を導入する置換反応は、次のスキームに例証されてい
るよう、化合物の調製の最終工程として実施されてもよい。

10

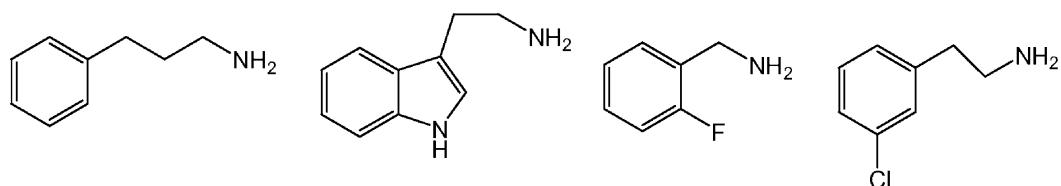
スキーム 5



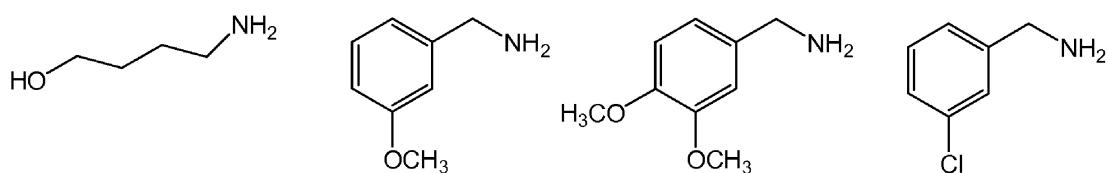
【 0 0 8 7 】

特定の実施態様では、2-ブロモプロピオン酸を、DMFに溶解させた次のアミンと反
応させ、置換が完了してN置換アラニン残基を生じるまでバブリングさせる：

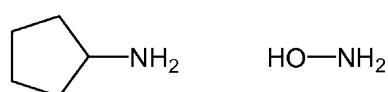
20



30



40



【 0 0 8 8 】

X₁又はX₂の何れかが硫黄である本発明の化合物、すなわちチオアミドが組み込まれた化合物は、確立された有機化学技術に従い調製されうる。例えば、X₂が硫黄である化合物は、Lawesson試薬又はP₄S₁₀のようなチオン化試薬と反応させられるF

50

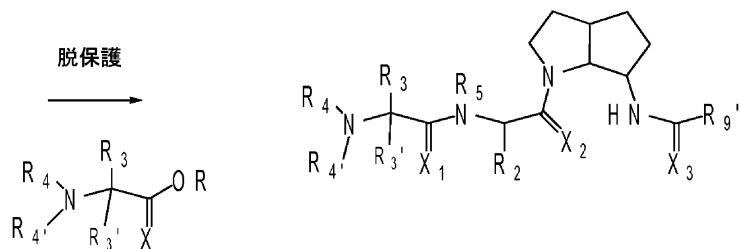
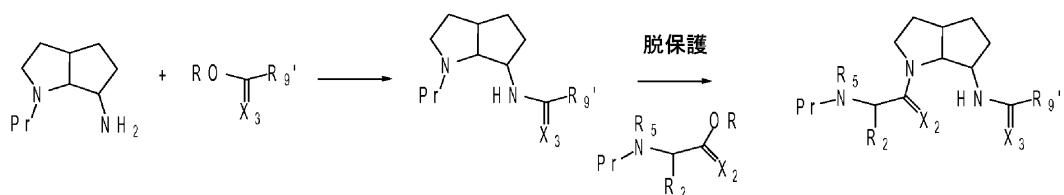
m o c 保護したアミノ酸残基アナログ $\text{NH}_2 - \text{CH}(\text{R}_2) - \text{COOH}$ で出発して調製することができる。

【0089】

L が $- \text{C}(\text{X}_3) -$ である式 IVa を G が有するモノマー (U_1 又は U_2) では、一般的な合成スキームは、所望の酸（例えばナフタレン-カルボン酸）の活性化されたエステルにカップリングされ、続いて環アミンの脱保護と、典型的なアミドカップリング手順を使用してのアミノ酸残基のカップリングが続く、N-保護された 6-アミノ-アザビシクロ-オクタン基を含みうる。

スキーム 6

10



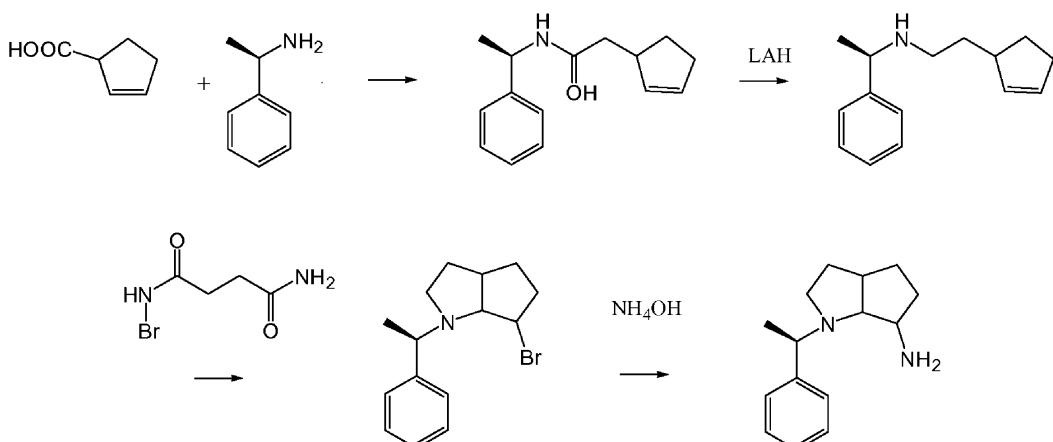
20

【0090】

N-保護された 6-アミノ-アザビシクロ-オクタン中間体は、次のスキームに例証された Cary 等, Tetrahedron Letters, 1989, 30:5547 に記載された手順に従って調製することができる。一般に、シクロペンテン酢酸の活性化されたエステルがメチルベンジルアミンにカップリングされる。メチルベンジル基は、アミノ酸残基へのカップリング前に環生成物を保護するアミンとなる。得られたアミドをリチウムアルミニウムで還元して第 2 級アミンを形成し、これをついで N-ブロモスクシンアミドと反応させる。得られた N-ブロモアミンを触媒量の臭化第一銅で環化して 6-ブロモ置換アザビシクロ-オクタン環を生成させる。ついで、該環を水酸化アンモニウムと反応させて、6-ブロモ基を対応する 6-アミノ環中間体に転換させ、これをついで本発明の化合物の合成に使用することができる。

30

スキーム 6a

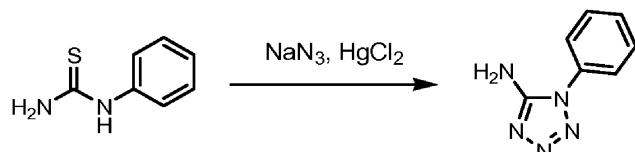


【0091】

Gが式IVbを有しているモノマー(U₁又はU₂)は、標準的なアミドカップリング技術を用いてアミン置換環Aをプロリンアナログにカップリングさせることによって調製される。アミン置換環Aは、市販されているか又は標準的な有機化学技術から調製される。例えば、1-アリール-5-アミノテトラゾール、例えばフェニル-5-アミノテトラゾールは、市販されているフェニルチオ尿素から、ナトリウムアジド及び塩化第二水銀と反応させることによって、次のスキームに従って調製することができる。

20

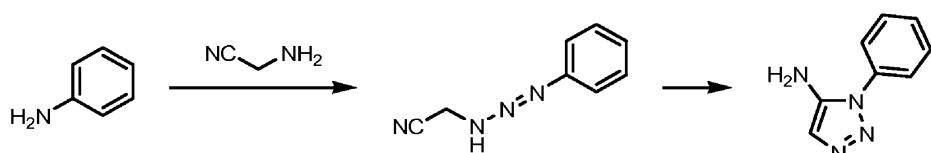
スキーム 7a



【0092】

3-アリール-5-アミノ-1,2,3-トリアゾール、例えば3-フェニル-3H-[1,2,3]トリアゾール-4-イルアミンは、フェニルアミンをアミノアセトニトリルと反応させることによって、J. Org. Chem., 1981, 46:856-9に記載され、次のスキームに例証された手順に従って調製することができる。

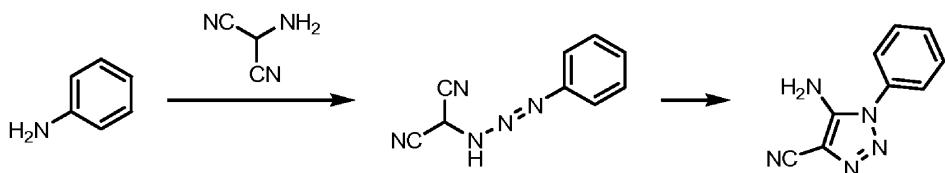
スキーム 7b



【0093】

同様に、5-アミノ-1-フェニル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボニトリルは、次のスキームに示されているように、フェニルアミンを2-アミノ-マロノニトリルと反応させることによって調製することができる。

スキーム 7c

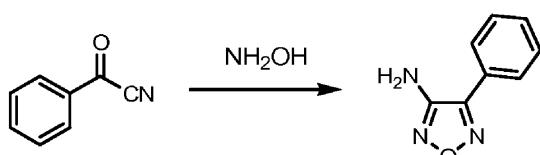


【0094】

10

4 - アリール - 5 - アミノ - 1 , 2 , 5 - オキサジアゾール、例えば 4 - フェニル - フラザン - 3 - イルアミンは、シアノ化ベンゾイルをヒドロキシリルアミンに反応させることによって、Lakhan等(Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry(1987)26B(7):690-2)に記載され、次のスキームに示された手順に従って調製することができる。

スキーム 7d



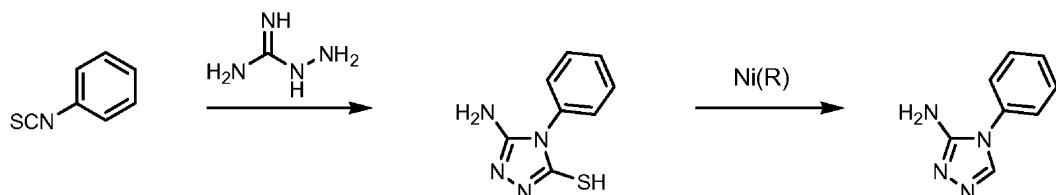
20

【0095】

30

4 - アリール - 3 - アミノ - 1 , 2 , 4 - トリアゾール、例えば 4 - フェニル - 4 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イルアミンは、フェニルイソチオシアナートをヒドラジンカルボキシミドアミドと反応させて、5 - アミノ - 4 - フェニル - 4 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - チオールを得ることによって調製することができ、ここで、チオール基は次のスキームに示されているようにラネーニッケル触媒で除去することができる。

スキーム 7e

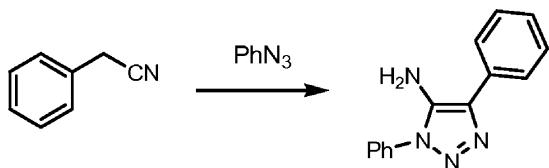


40

【0096】

4 - アリール - 5 - アミノ - 1 , 2 , 3 - トリアゾール、例えば 3 , 5 - ジフェニル - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - イルアミンは、ベンゼンアセトニトリルをアジドベンゼン(又は代わりにトリメチルシリルアジド、TMS-N₃)と反応させることによって、J. Org. Chem., 1990, 55:3351-62に記載され次のスキームに示された手順に従って調製することができる。

スキーム 7f

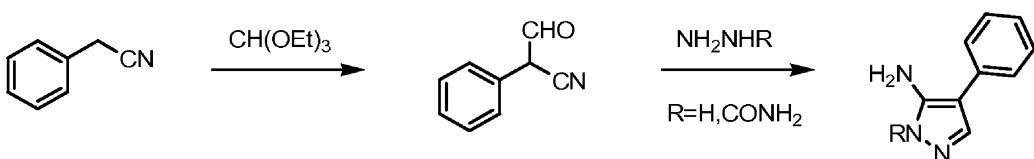


【0097】

10

4 - アリール - 3 - アミノピラゾール、例えば 4 - フェニル - 2H - ピラゾール - 3 - イルアミンは、ベンゼンアセトニトリルをオルトギ酸トリエチルエステルと反応させて 3 - オキソ - 2 - フェニル - プロピオニトリルを得、これをヒドラジンと反応させることによって、特許 E P 2 6 9 8 5 9 に記載され、次のスキームに示された手順に従って調製することができる。

スキーム 7g

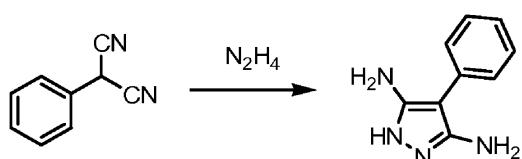
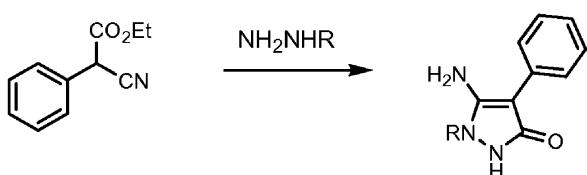
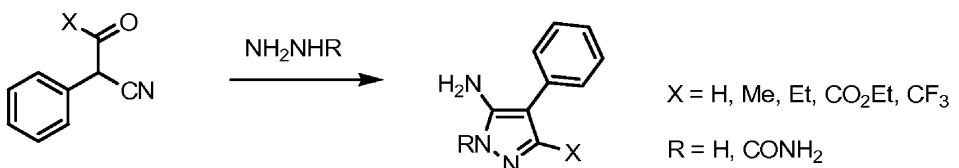


【0098】

20

様々なヒドラジン及びベンゼンアセトニトリルの誘導体を用いて、次のスキームに示されているようにして置換 4 - アリール - 3 - アミノピラゾールを調製することができる。

スキーム 7h



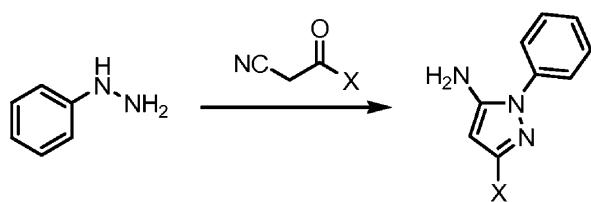
【0099】

40

1 - アリール - 5 - アミノピラゾール、例えば 2 - フェニル - 2H - ピラゾール - 3 - イルアミンは、フェニルヒドラジンを 3 - オキソ - プロピオニトリルと反応させることによって調製することができる。様々なニトリル類を、次のスキームに示されたようにピラゾール環の 3 位に置換基を導入するために使用することができる。

50

スキーム7i

 $X = H, Me, Et, CO_2Et, CF_3$

【0100】

3 - アリール - 4 - アミノイミダゾール、例えば3 - フェニル - 3H - イミダゾール - 4 - イルアミンは、次のスキームに示されているようにして、フェニルアミンをアミノアセトニトリル及びオルトギ酸トリエチルエステルと反応させることによって調製することができる。イミダゾールの2位の置換は、次のようにオルトギ酸トリエチルエステルのアナログを使用して導入することができる。

スキーム7j

20

【0101】

5 - アリール - 4 - アミノイミダゾール、例えば5 - フェニル - 3H - イミダゾール - 4 - イルアミンは、次のスキームに示されているようにしてホルムアミジンをアミノフェニルアセトニトリルと反応させることによって調製することができる。イミダゾール環の2位の置換はホルムアミジンのアナログを使用して導入することができる。

30

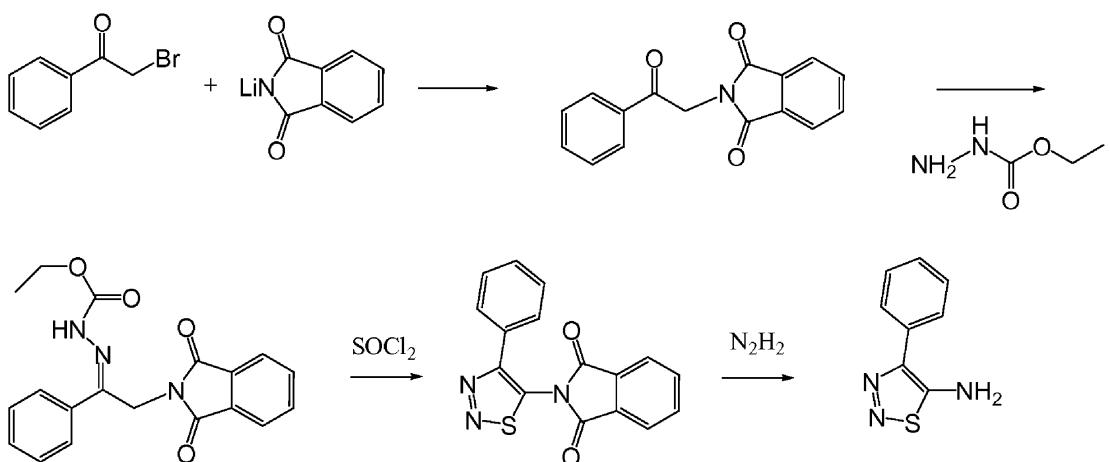
スキーム7k

40

【0102】

4 - アリール - [1, 2, 3] チアジアゾール - 5 - イルアミン、例えば4 - フェニル - [1, 2, 3] チアジアゾール - 5 - イルアミンは、次に従って調製することができる。2 - プロモ - 1 - フェニル - エタノンをリチウムフタルイミドと反応させ、置換生成物をヒドラジンカルボン酸エチルエステルと反応させる。得られたヒドラジンカルボン酸エチルエステルを、塩化チオニルと反応させた後ヒドラジンでフタルイミド基を除去することによって環化してチアジアゾールを形成する。

スキーム7

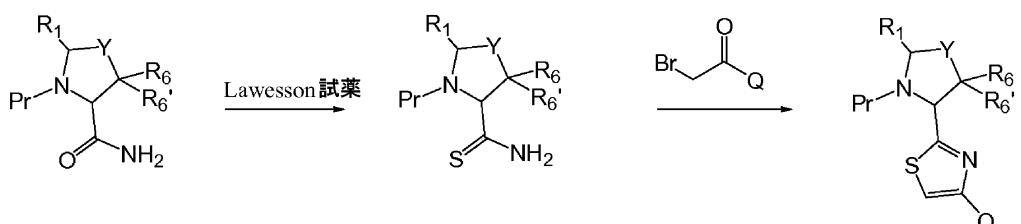


【0103】

Gが式IVcを有するモノマー(U₁又はU₂)は、標準的な有機化学技術を用いて、市販の試薬から得られる。例えば、環Aがチアゾールである場合、次のスキーム：

20

スキーム8a



に従って中間体を調製することができ、ここで、Q、Y、R₁、R₆、及びR_{6'}はここに定義された通りであり、Prはアミン保護基である。アルファ窒素が例えればBoc又はCbzで保護され(Pr)、アミド化されるプロリンアナログが、例えればWilliams等(J. Org. Chem., 2001, 66:8463)に記載された手順に従ってLawesson試薬を使用して、対応のチオアミドに転換される。ついで、チオアミドを適切な臭化物を用いて環化し、例えればCiufolini等(J. Org. Chem. 1997, 62: 3804)に記載された手順を使用して、基Qで置換された所望のチアゾールを得る。あるいは、本スキームにおける臭化物に、環化工程から形成されたチアゾールに所望の基Qをカップリングさせるために使用することができる官能基を含めてもよい。

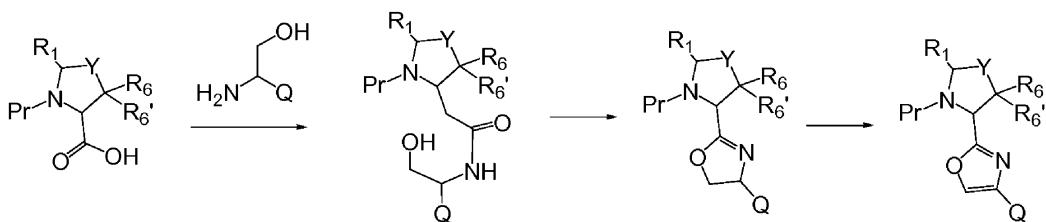
30

【0104】

環Aがオキサゾールである式IVcをGが有するモノマーの場合、中間体は次のスキームに従って調製することができる。

40

スキーム 8b



10

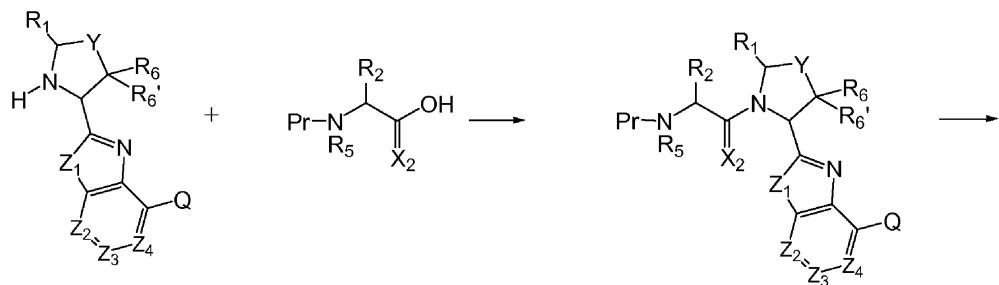
ここで、Q、Y、R₁、R₆、及びR_{6'}はここに定義された通りであり、Prはアミン保護基である。出発プロリンアナログを、標準的なアミド形成手順を使用して適切なアミンと反応させる。得られたアミドを、例えばPihko等(J. Org. Chem., 1999, 64:652)に記載された手順に従って Burgess試薬を使用して環化させて、ジヒドロ-オキサゾールを得た。ついで、該ジヒドロ-オキサゾールを還元してQ基で置換された所望のオキサゾールを得た。別法では、スキーム中の第一工程のアミンに、環化皇帝から得られるチアゾールに所望のQ基をカップリングするために直接的又は間接的に使用することができる官能基をQの代わりに導入してもよい。

【0105】

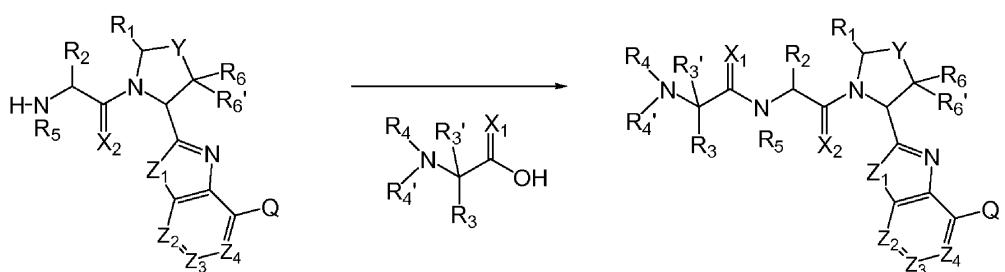
Gが式IVdを有するモノマー(U₁又はU₂)は、典型的なアミドカップリング手順を用いて、アミノ酸残基アナログをカップリングさせることにより調製することができる。Q、Y、Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、R₁、R₆及びR_{6'}がここに定義された通りであり、Prが適切な保護基である次のスキームにおいて、アミン保護アミノ酸残基アナログをカップリングさせ、連続して脱保護して、最終化合物を得る。

20

スキーム9



30

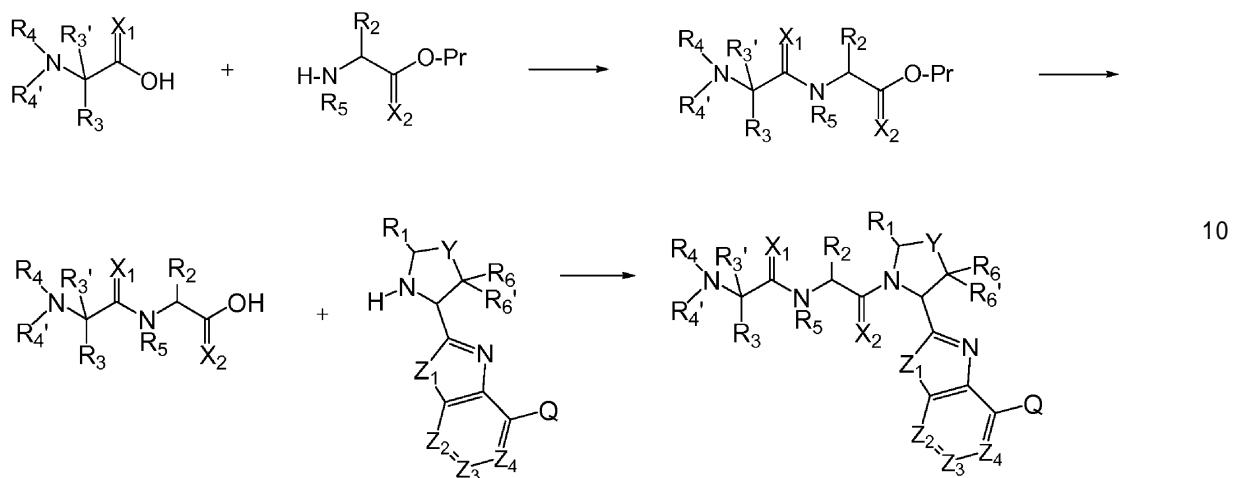


40

【0106】

あるいは、Gが式IVdを有するモノマーは、任意の順序でアミノ酸アナログをカップリングさせることによって調製することができ、当該分野で常套的な固相担体を使用して調製することができる。例えば、次のスキームは代替のアミノ酸残基アナログカップリング経路を例証している。

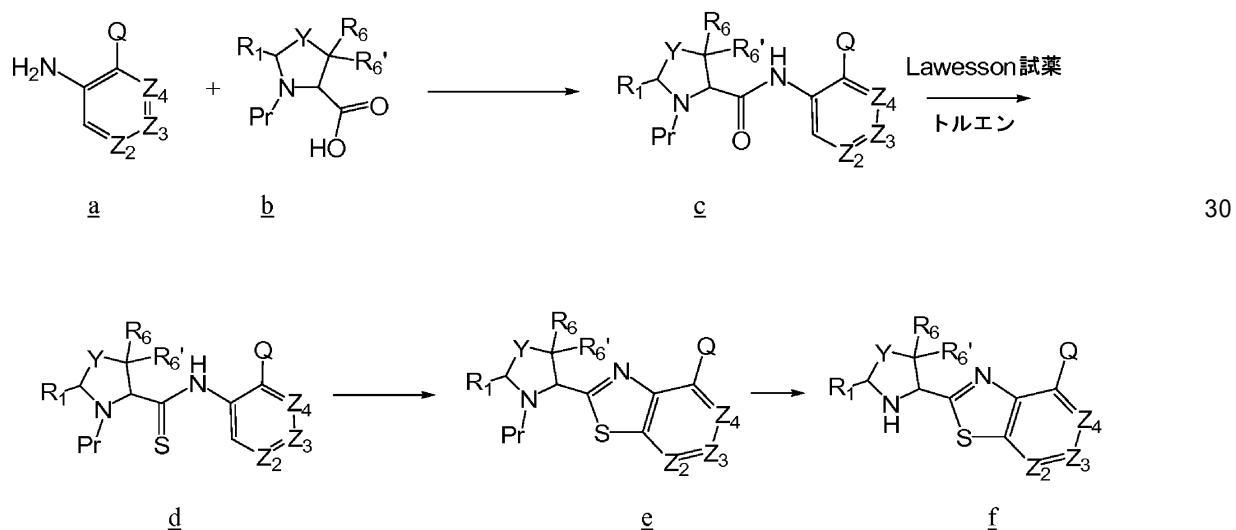
スキーム 9a



【0107】

Z_1 が S である式 I V d のチアゾールアミノ酸アナログは、スキーム 3 に従って調製することができ、ここで、Q、Y、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 R_1 、 R_6 及び R_6' はここに定義された通りであり、Pr は適切な保護基である。

スキーム 9b

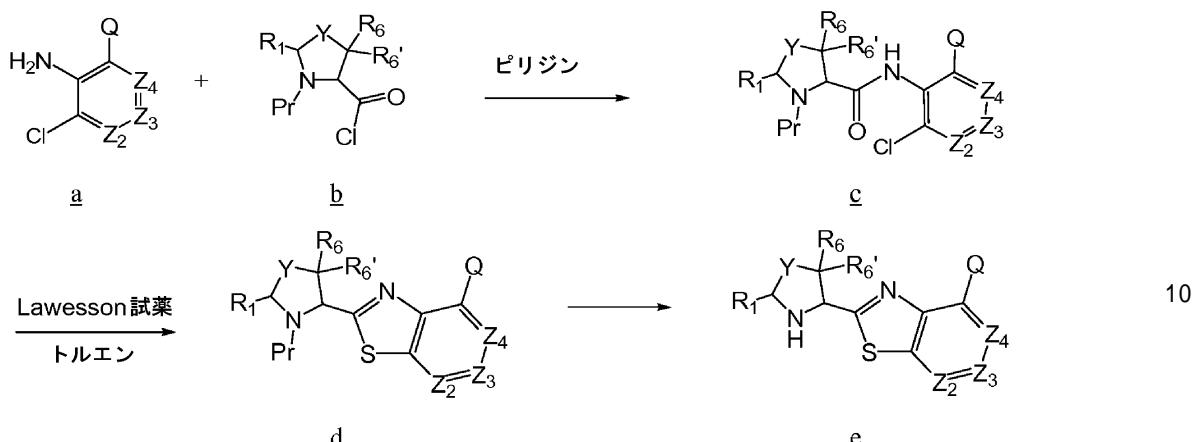


アミン a を、標準的なアミド形成手順を使用して b とカップリングさせてアミド c を形成し、これを、Lawesson 試薬と反応させることによって、対応するチオアミド d に転換させる。チオアミド d を、例えば EtOH 中の $K_3Fe(CN)_6$ を用いて環化させて e を得、これを脱保護して所望のチアゾールアミノ酸アナログ f を得る。

【0108】

別法では、 Z_1 が S であるチアゾールアミノ酸アナログは、次のスキームに従って調製することができる。

スキーム 9c

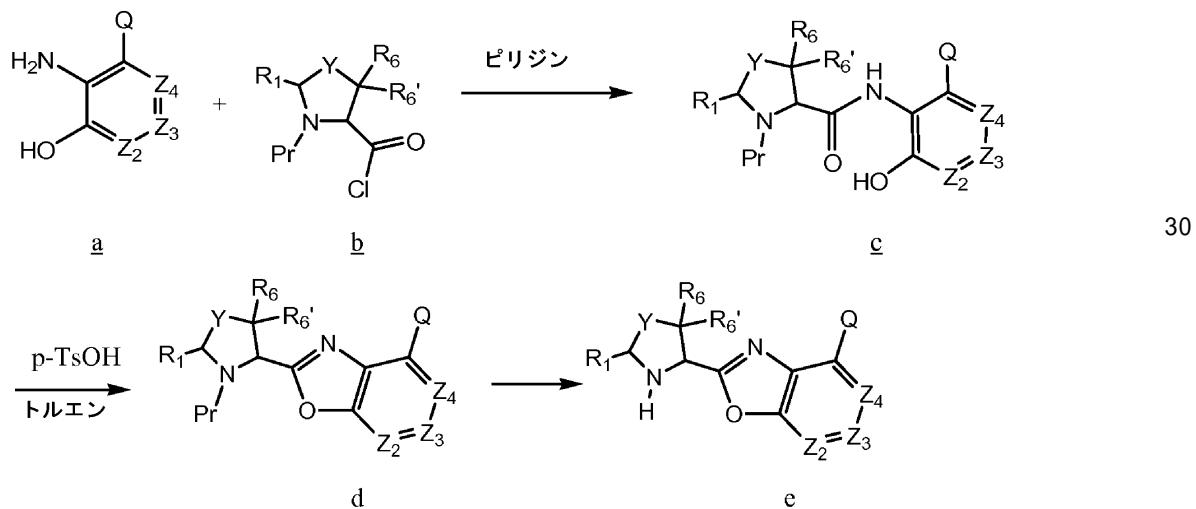


クロロ置換アミンaを酸塩化物bとカップリングさせてアミドcを得、これをLawesson試薬と反応させ、加熱して、環化化合物dを得る。ついで、化合物dを脱保護して、本発明の化合物の調製に使用される所望のチアゾール中間体eを得る。

【0109】

Z_1 がOである式IVdのオキサゾールアミノ酸アナログは、次のスキームに示されているようにして、Wang等(Bioorganic & Medicinal Chemistry (2004), 12(1):17-21)に記載された手順に従って調製することができる。

スキーム 9d



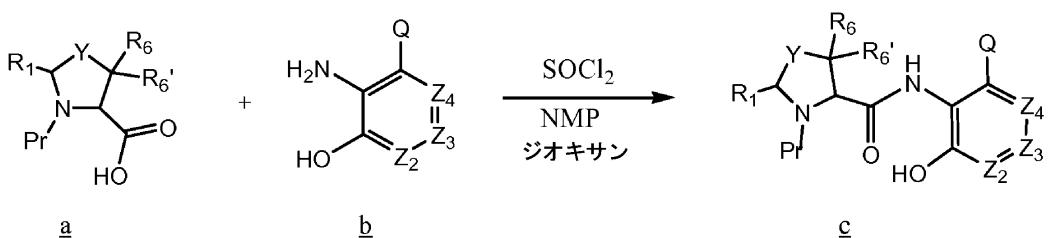
【0110】

先のスキームと同様に、酸塩化物bをアミンaにカップリングさせてアミドcを得る。しかしながら、アミドcをトルエン中のp-トルエンスルホン酸溶液中で還流させてdを得、保護基Prを除去して所望のオキサゾールeを得る。

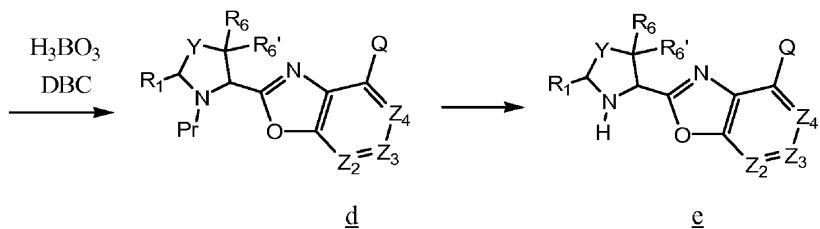
【0111】

別法では、式IVdのオキサゾールアミノ酸アナログは、次のスキームに示されたKaufman等(Journal of Heterocyclic Chemistry (2002), 39(5), 981-988)に記載された手順に従って調製することができる。

スキーム9e



10



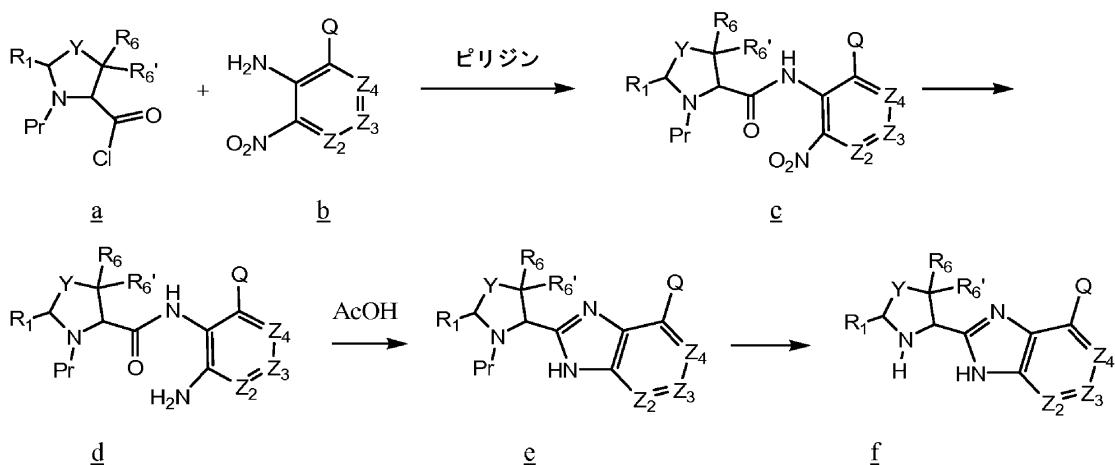
20

酸aを、ジオキサン、塩化チオニル及びN - メチルピロリジノンと共に不活性ガス下で還流させ、得られた酸塩化物をヒドロキシ / アミンbとカップリングさせてアミドcを得る。ついで、これをジブチルカルビトール中のホウ酸と共に加熱してeを得、保護基Prを除去して所望のオキサゾール中間体eを得る。

【0112】

Z_1 が NH である式 I V d のイミダゾールアミノ酸アナログは、次のスキームに示されているようにして、Kumar等(Bioorganic & Medicinal Chemistry 2002, 10(12):3997-4004)に記載された手順に従って調製することができる。

スキーム9f



30

40

酸塩化物aをニトロ / アミンbとカップリングさせてアミドcを得る。アミドcの二トロ基を、例えば鉄を用いて対応するアミンdに還元させた後、酢酸と共に加熱して環化させてeを得る。eの保護基Prを除去して所望のイミダゾールアミノ酸アナログfを得る。

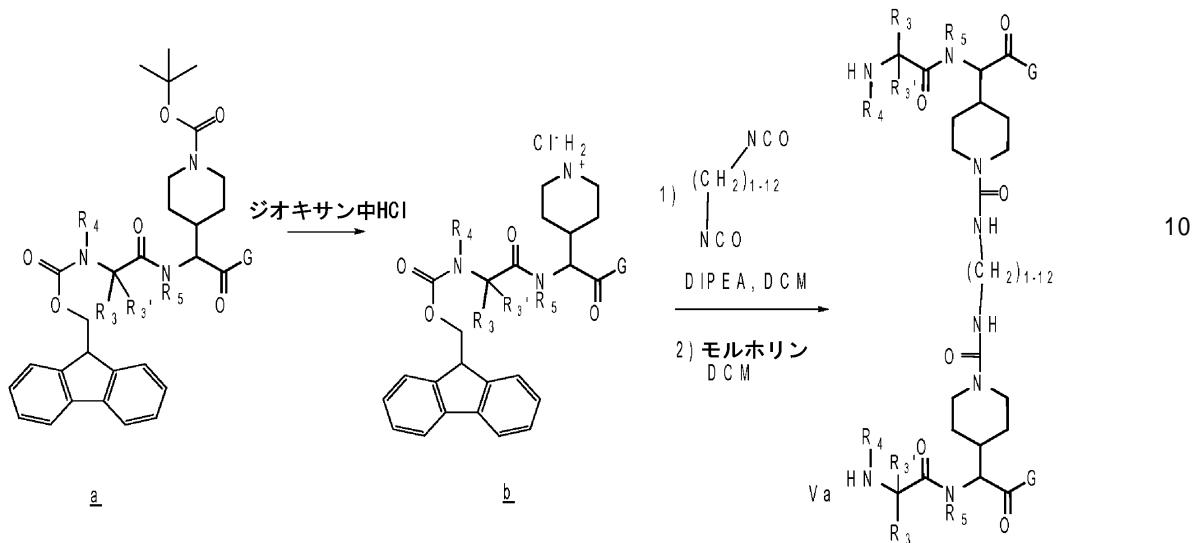
【0113】

本発明の二量体化合物は、標準的な有機化学技術を使用して調製される。それらは、モノマーU₁を用いて開始し、第二のモノマーU₂にカップリングさせることによって簡便に調製されうる。R₂ が t - ブチル保護ピペリジンである一般式 V a を有する本発明の二

50

量体化合物は、ジオキサン中の H C 1 に F m o c 保護モノマー a を溶解させた後、ジイソシアナートリンカーと反応させることによって調製することができる。

スキーム 10

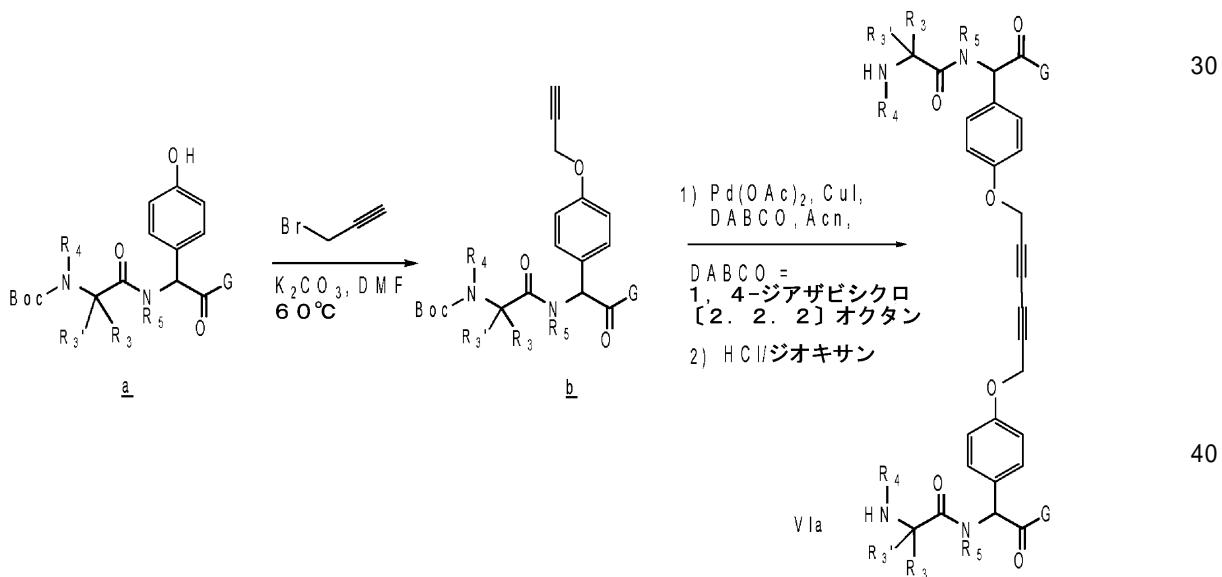


【0114】

R₂ がヒドロキシルフェニルである一般式 V I a を有する本発明の二量体化合物は、臭化プロパルギルと B o c 保護モノマー a を反応させてプロピニルオキシモノマー bを得、これを、アセトニトリル中で P d (O A c)₂、C u I 及び D A B C O と組み合わせることによって二量体化し、ついでジオキサン中の H C 1 で B o c を除去することによって調製することができる。

20

スキーム 11



【0115】

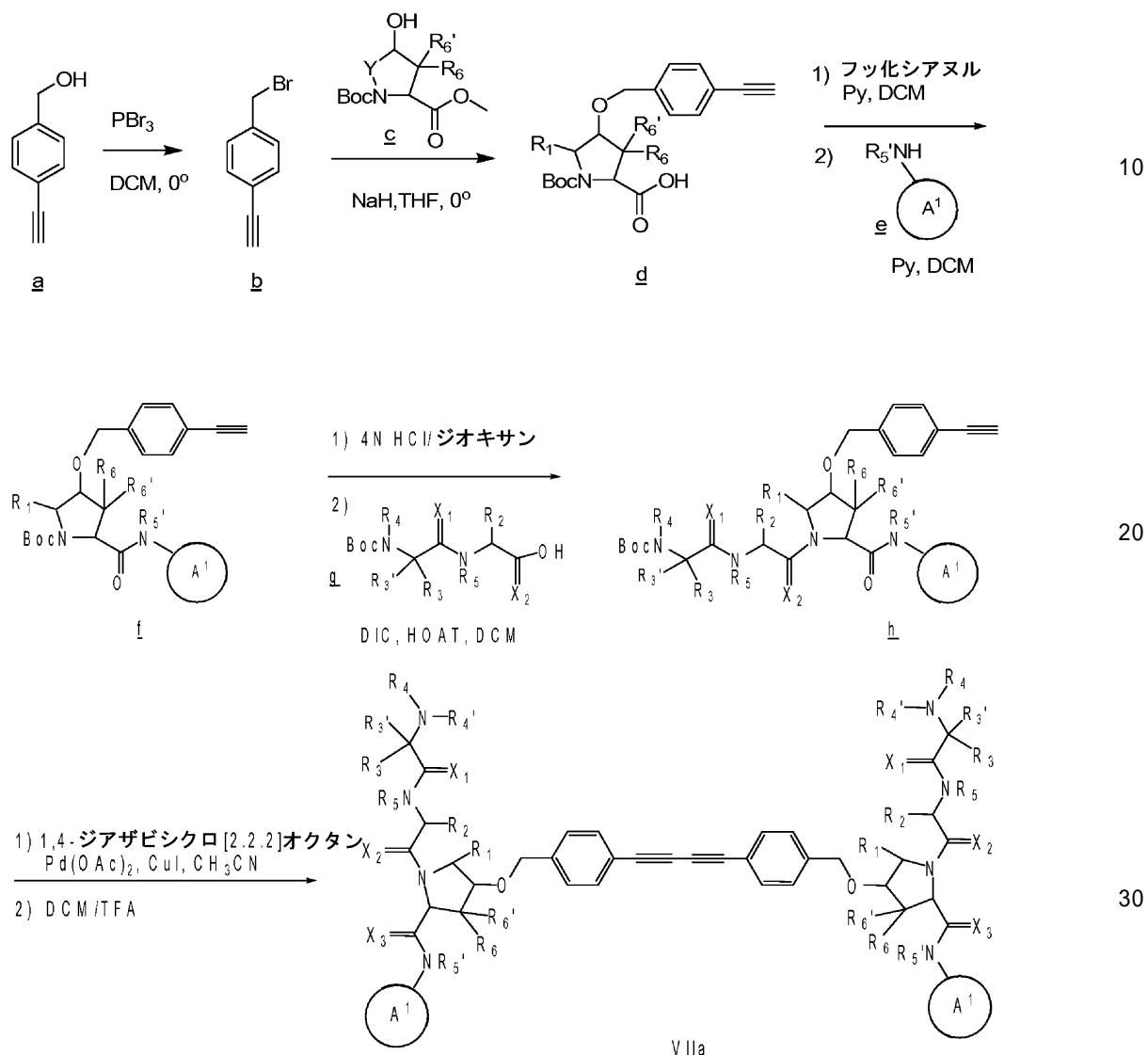
プロリン残基を介して連結されている一般式 V I I a を有する本発明の二量体化合物は、対応するアルコール a から調製された臭化 4 - エチニルベンジル b とヒドロキシプロリン残基 c を反応させることによって調製することができる。得られたエチニルベンジルオキシプロリン d を、アセトニトリル中で P d (O A c)₂、D A B C O 及び C u I と組み合わせることによって二量体化し、ついでジオキサン中の H C 1 で B o c を除去することによって調製するこ

40

50

とによって調製することができる。

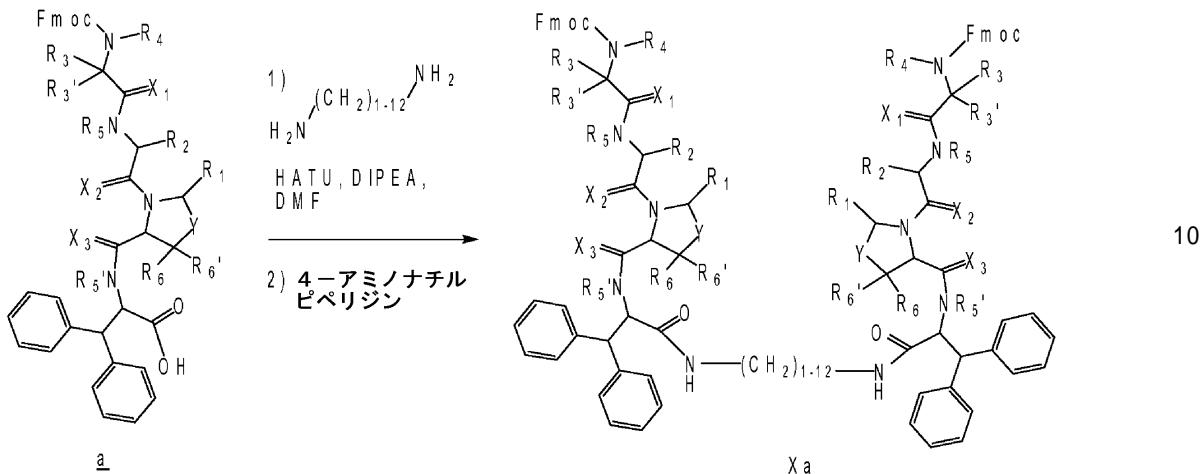
スキーム 12



【0116】

一般式 Xa を有する本発明の二量体化合物は、DMF 中の HATU 及び DIPPE を使用し、Fmoc 保護カルボン酸モノマー a を適切なジアミンと反応させ、ついで 4 - アミノメチルピペリジンを用いて Fmoc を脱保護することによって調製することができる。

スキーム 13



【0117】

効能

本発明の化合物は、カスパーーゼへのIAPタンパク質の結合、特にカスパーーゼ3及び7とのX-IAP結合相互作用を阻害する。また本化合物は、ML-IAPのSmacタンパク質への結合も阻害する。従って、本発明の化合物は、特に癌細胞における、アポトーシスシグナルに対して細胞を過敏化させ、又は細胞においてアポトーシスを誘導させるのに有用である。本発明の化合物は、IAPタンパク質が過剰発現している細胞にアポトーシスを誘導させるのに有用である。あるいは、本発明の化合物は、例えばBcl-2のアップレギュレーション又はBax/Bakのダウンレギュレーションにより、ML-IAPタンパク質からのSmacの放出が阻害されるように、ミトコンドリアアポトーシス経路が破壊されるアポトーシスを細胞において誘導せるのに有用である。より広義には、本化合物は、アポトーシスを受けるのに失敗する全ての癌型の治療に使用することができる。このような癌型の例には、神經芽細胞種、腸癌腫、例えば直腸癌、結腸癌、家族性大腸腺腫症癌、及び遺伝性非ポリポーラス結腸直腸癌、食道癌、口唇癌、咽頭癌、下咽頭癌、舌癌、唾液腺癌、胃癌、腺癌、甲状腺臍様癌、甲状腺乳頭癌、腎臓癌、腎実質癌、卵巣癌、頸部癌、子宮体癌、子宮内膜癌、絨毛癌、膀胱癌、前立腺癌、精巣癌、乳癌、泌尿器癌(urinary carcinoma)、黒色腫、脳腫瘍、例えば神經膠芽腫、星細胞腫、髓膜腫、髓芽腫、及び末梢神經外胚葉性腫瘍、ホジキンリンパ腫、非-ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、急性リンパ性白血病(ALL)、慢性リンパ性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、成人T細胞白血病リンパ腫、肝細胞癌、胆囊癌、気管支癌、小細胞肺癌、非-小細胞肺癌、多発性骨髄腫、基底細胞腫、奇形腫、網膜芽細胞腫、脈絡膜黑色腫、精上皮腫、横紋筋肉腫、頭蓋咽頭腫、骨肉腫、軟骨肉腫、筋肉腫、脂肪肉腫、線維肉腫、ユーリング肉腫、及び形質細胞腫が含まれる。

20

30

40

【0118】

本発明の化合物は、アポトーシスシグナルに対して細胞を過敏化せるのに有用である。従って、本化合物は、放射線治療、又は細胞増殖抑制剤又は抗悪性腫瘍剤による化学療法の前、同時又は後に投与されうる。適切な細胞増殖を抑制する化学療法用化合物には、限定されるものではないが、(i)代謝拮抗剤、例えばシタラビン、フルダラビン、5-フルオロ-2'-デオキシウリジン(uridine)、ゲムシタビン、ヒドロキシ尿素又はメトトレキセート；(ii)DNA-断片化剤、例えばブレオマイシン、(iii)DNA-架橋剤、例えばクロランプシル、シスプラチニン、シクロホスファミド又はナイトロジエンマスター；(iv)挿入剤、例えばアドリアマイシン(ドキソルビシン)又はミトキサンtron；(v)タンパク質合成インヒビター、例えばL-アスパラギナーゼ、シクロヘキシミド、ピュ

50

ーロマイシン又はジフテリア毒素；(v i)トポイソメラーゼⅠ毒素、例えばカンプトテシン又はトポテカン；(v i i)トポイソメラーゼⅡ毒素、例えばエトポシド(V P - 1 6)又はテニポシド；(v i i i)微小管に対する薬剤(microtubule-directed agents)、例えばコルセミド、コルヒチン、パクリタキセル、ビンプラスチソーム又はビンクリスチソーム；(i x)キナーゼインヒビター、例えばフラボピリドール(flavopiridol)、スタウロスピリン、S T I 5 7 1(C P G 5 7 1 4 8 B)又はU C N - 0 1(7-ヒドロキシスタウロスピリン)；(x)種々の治験薬、例えばチオプラチジン(thioplatin)、P S - 3 4 1、フェニルブチラート、E T - 1 8 - O C H₃、又はファルネシルトランスフェラーゼインヒビター(L-7 3 9 7 4 9、L-7 4 4 8 3 2)；ポリフェノール類、例えばケルセチン、リスペラトロール、ピセタノール、没食子酸エピガロカテキン、テアフラビン、フラバノール、プロシアニジン、ベツリシン酸及びその誘導体；(x i)ホルモン類、例えばグルココルチコイド類又はフェンレチニド(fenretinide)；(x i i)ホルモンアンタゴニスト、例えばタモキシフェン、フィナステリド、又はL H R Hアンタゴニストが含まれる。特定の実施態様では、本発明の化合物は、シスプラチジン、ドキソルビジン、タキソール、タキソテール、及びマイトマイシンCからなる群から選択される細胞増殖抑制化合物と同時投与される。特定の実施態様では、細胞増殖抑制化合物はドキソルビジンである。

【0119】

本発明で使用可能な他のクラスの活性化合物は、デスレセプターに結合することによりアポトーシスを誘導する又は過敏化可能なもの(「デスレセプターアゴニスト」)である。このようなデスレセプターのアゴニストには、デスレセプターリガンド、例えば腫瘍壞死因子a(T N F -)、腫瘍壞死因子(T N F - 、リンホトキシン-)、L T - (リンホトキシン-)、T R A I L(A p o 2 L、D R 4 リガンド)、C D 9 5(F a s、A P O - 1)リガンド、T R A M P(D R 3、A p o - 3)リガンド、D R 6 リガンド、並びに任意の該リガンドの断片及び誘導体が含まれる。一実施態様では、デスレセプターリガンドはT N F - である。特定の実施態様では、デスレセプターリガンドはA p o 2 L / T R A I Lである。更に、デスレセプターアゴニストは、デスレセプターに対するアゴニスト抗体、例えば抗-C D 9 5抗体、抗-T R A I L - R 1(D R 4)抗体、抗-T R A I L - R 2(D R 5)抗体、抗-T R A I L - R 3抗体、抗-T R A I L - R 4抗体、抗-D R 6抗体、抗-T N F - R 1抗体、及び抗-T R A M P(D R 3)抗体、並びに任意の該抗体の断片及び誘導体を含む。

【0120】

アポトーシスに対して細胞を過敏化させる目的において、本発明の化合物は、放射線治療と組合せて使用することができる。「放射線治療」なる用語は、異常増殖の治療に、電磁気又は微粒子放射線を使用することを意味する。放射線治療は、標的領域に送達される高線量の放射線により、腫瘍及び正常組織の双方において再生細胞を死亡させるという原則に基づく。線量投与計画は、放射線吸収量(r a d)、時間及び分割に関して一般的に定められており、腫瘍学者により注意深く定められなくてはならない。患者が受容する放射線の量は種々の検討材料に依存するが、最も重要な2つの検討材料は、体の他の重要な構造体又は器官に対する腫瘍の位置と、腫瘍の広がり程度である。放射線治療剤の例は、限定されるものではないが、放射線治療において提供されるものであり、当該分野で知られている(Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, Principles I and Practice of Oncology, 24875 (Devitaら, 4版, vol 1, 1993))。放射線治療における近年の進歩には、3次元原体外照射、強度変調放射線治療(I M R T)、定位的放射線治療及び近接放射療法(組織内照射治療)が含まれ、後者は、インプラントされる「シード」として、腫瘍に直接放射線源が配される。これらの新規な治療法により、より多くの線量の放射線が腫瘍に送達せしめられ、標準的な外照射療法と比較した場合に、それらの効果が増大する理由となっている。

【0121】

ベータ-放出放射性核種を有する電離放射線は、電離粒子(電子)の中程度の線エネルギー付与(L E T)及びその中距離(典型的には組織内で数ミリメートル)のために、放射線治

10

20

30

40

50

療への応用において最も有用であると考えられる。ガンマ線は、より長い距離に対して低レベルの線量を送達する。アルファ粒子は全く正反対で、非常に高いLET線量を送達するが、極度に制限された範囲を有し、よって、処置される組織の細胞と密接に接触させなければならない。さらに、アルファ放射体は一般的に重金属であり、可能な化学は限定され、処置される領域から放射性核種が漏出する危険性も存在する。処置される腫瘍に応じて、全種類の放射体が、本発明の範疇に入ると考えられる。

【0122】

さらに、本発明は非電離放射線のタイプ、例えば紫外線(UV)照射、高エネルギーの可視光線、マイクロ波照射(温熱治療)、赤外線(IR)照射及びレーザーを含む。本発明の特定の実施態様ではUV照射が適用される。

10

【0123】

また本発明は、本発明の化合物と、治療的に不活性な担体、希釈剤又は賦形剤を含む薬学的組成物又は医薬、並びにこのような組成物及び医薬を調製するために本発明の化合物を使用する方法も含む。典型的には、本発明の方法に使用される式Iの化合物は、周囲温度、適切なpHで、所望する純度にて、生理学的に許容可能な担体、すなわち生薬投与形態で使用される用量及び濃度でレシピエントに無毒な担体と混合することにより処方される。製剤のpHは、主として化合物の濃度及び特定の用途に依存するが、約3から約8の範囲の何れかでありうる。pH5の酢酸バッファー中の製剤は適切な実施態様である。一実施態様では、ここで使用される阻害化合物は滅菌されている。通常、化合物は固体組成物として保存されるが、凍結乾燥された製剤又は水溶液も許容可能である。

20

【0124】

本発明の組成物は、良好な医療行為と一致した様式で、処方され、服用され、投与されるであろう。ここで考慮される要因には、治療される特定の疾患、治療される特定の哺乳動物、患者個人の病状、疾患の原因、薬剤の送達部位、投与方法、投与スケジュール、及び医者に知られている他の要因が含まれる。投与される化合物の「有効量」は、このような考慮に支配され、カスパーゼとIAPとの相互作用を阻害し、アポトーシスを誘導させ、又はアポトーシスシグナルに対して悪性細胞を過敏化させるのに必要な最小量である。このような量は、正常細胞、又は全体として哺乳動物に毒性である量以下でありうる。

一般に、一回当たりに非経口投与される本発明の化合物の当初の製薬的有効量は、一日当たり患者の体重に対して約0.01~100mg/kg、例えば約0.1~20mg/kgの範囲であり、使用される化合物の典型的な当初の範囲は、0.3~15mg/kg/日である。経口単位用量形態、例えば錠剤及びカプセルは、本発明の化合物を約25~約1000mg含有していてもよい。

30

【0125】

本発明の化合物は、経口、局所、経皮、非経口、皮下、腹膜内、肺内、及び鼻孔内、局部的治療が所望されている場合は病巣内部への投与を含む、任意の適切な手段により投与されうる。非経口的注入には、筋肉内、静脈内、動脈内、腹膜内、又は皮下投与が含まれる。適切な経口投与形態の例は、約25mg、50mg、100mg、250mg又は500mgの本発明の化合物を、約90~30mgの無水ラクトース、約5~40mgのクロスカルメロースナトリウム、約5~30mgのポリビニルピロリドン(PVP)K30、及び約1~10mgのステアリン酸マグネシウムに配合した錠剤である。パウダー状の成分をまず最初に混合し、次にPVPの溶液と混合する。得られた組成物を乾燥し、粒状化し、ステアリン酸マグネシウムと混合し、一般的な装置を使用して錠剤形態に圧密化することができる。エアゾール製剤は、リン酸バッファー等の適切なバッファー溶液に、例えば5~400mgの本発明の化合物を溶解させ、所望されるならば、塩類、例えば塩化ナトリウム等の等張化剤(tonicifier)を添加することにより調製することができる。典型的には、不純物及び汚染物を除去するために、例えば0.2ミクロンのフィルターを使用して溶液を濾過する。

40

【実施例】

【0126】

50

本発明は、次の実施例を参考することにより、さらに十分に理解されるであろう。しかしながら、それらは本発明の範囲を制限すると解釈されるものではない。試薬及び溶媒は商業的供給源から得、受け取ったときに使用した。

ここで使用される略語は以下の通りである：

A c O H : 酢酸；

A C N : アセトニトリル；

C h g : シクロヘキシルグリシン；

D C M : ジクロロメタン；

D I P E A : デイソプロピルエチルアミン；

D M A P : 4 -ジメチルアミノピリジン；

D M E : 1 , 2 -ジメトキシエタン；

D M F : デミチルホルムアミド；

D M S O : デミチルスルホキシド；

E D C : 1 -エチル - 3 -(3 -ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド；

E E D Q : 2 -エトキシ - 1 -エトキシカルボニル - 1 , 2 -ジヒドロキノリン；

E t O A c : 酢酸エチル；

E t O H : エタノール；

L C M S : 液体クロマトグラフィー質量分析；

H A T U : O -(7 -アゾ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ァート；

H O B t : N -ヒドロキシベンゾトリアゾール；

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ァート；

H P L C : 高速液体クロマトグラフィー；

M e O H : メタノール；

N B S : N -ブロモスクシニアミド；

T A S F : トリス(ジメチルアミノ)スルホニウムジフルオロトリメチルシリカート；

T E A : トリエチルアミン；

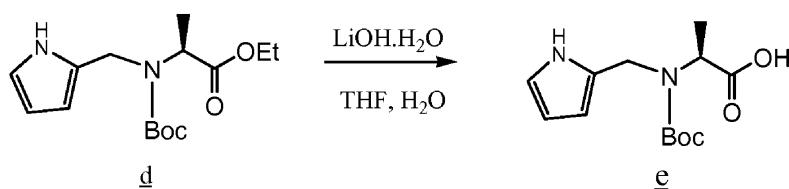
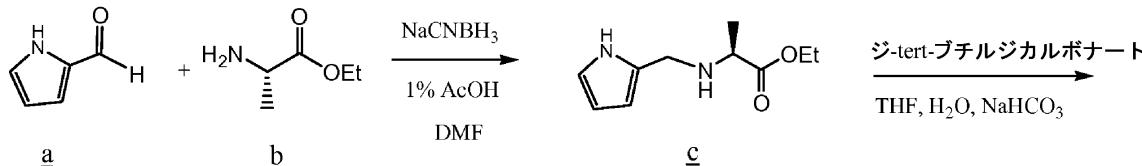
T F A : トリフルオロ酢酸；

T H F : テトラヒドロフラン。

【 0 1 2 7 】

【 0 1 2 8 】

実施例 1 2 -[tert - プトキシカルボニル - (1 H - ピロール - 2 - イルメチル) - アミノ] - プロピオン酸



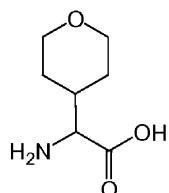
アラニンエチルエステル b (5 g、32.5 mmol)、ピロール - 2 - カルボキシアルデ

50

ヒド_a(3.1 g、32.5 mmol)、シアノホウ化水素ナトリウム(2.04 g、32.5 mmol)及びAcOH(1%)をDMF中で混合し、一晩攪拌した。反応をH₂Oで停止させ、DMFを蒸発させた。混合物をEtOAcで希釈し、0.1 NのNaOHで洗浄し、乾燥させ、濃縮して、2.5 gの生成物cを得た。得られたエステルc(2.5 g、12.8 mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート(3.06 g、14 mmol)を、NaHCO₃と共にTHF、H₂O中で混合し、一晩攪拌した。THFを蒸発させ、混合物をEtOAcで希釈し、1 NのNaOH、飽和NH₄Cl及びブラインで洗浄した。乾燥後、混合物を濃縮して、3.3 gのBoc保護されたエステルdを得た。Boc保護されたエステルd(1.67 g、5.6 mol)、水酸化リチウム-水和物(284 mg、6.77 mmol)を、0°で、THF及びH₂O中で混合した。THFを吸引し、溶液を希H₂SO₄で酸性化させ、EtOAcで2回抽出した。有機相を組合せ、乾燥させ、蒸発させて、生成物2-[tert-ブトキシカルボニル-(1H-ピロール-2-イルメチル)-アミノ]-プロピオン酸eを得た。

【0129】

実施例2 テトラヒドロピラニルグリシン



10

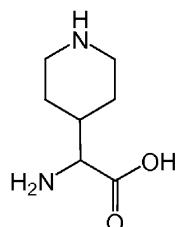
20

テトラヒドロピラニルグリシンは、NovaBiochemから購入するか、又は文献：Ghosh, A. K.; Thompson, W. J.; holloway, M. K.; McKee, S. P.; Duong, T. T.; Lee, H. Y.; Munson, P. M.; Smith, A. M.; Wai, J. M; Darke, P. L.; Zugay, J. A.; Emini, E. A.; Schleife, W. A.; Huff, J. R.; Anderson, P. S. J. Med. Chem., 1993, 36, 2300-2310に従って合成した。

【0130】

実施例3 ピペリジニルグリシン

30

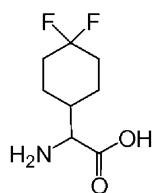


ピペリジニルグリシンは、Shiehら(Tetrahedron: Asymmetry, 2001, 12, 2421-2425により記載の手順に従って合成した。

【0131】

実施例4 4,4-ジフルオロシクロヘキシリグリシン

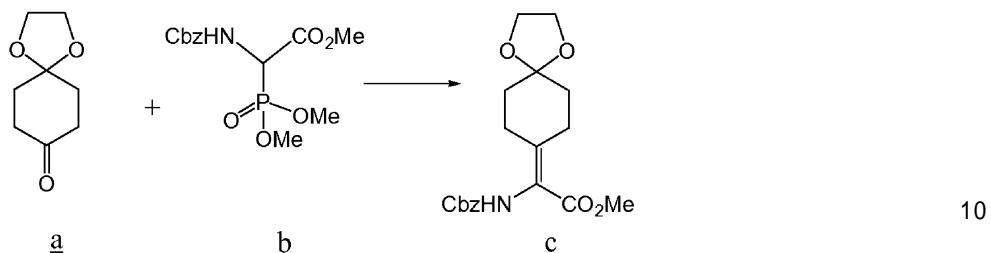
40



号に記載の手順に従って作製した。

【0132】

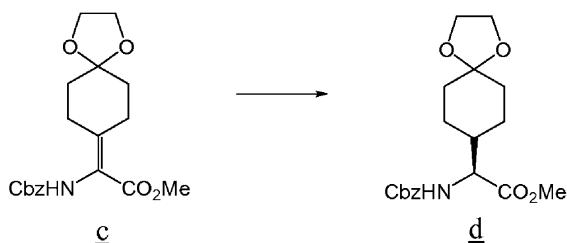
実施例5 Booc(S)-2-アミノ-2-(4-ヒドロキシシクロヘキシリ)酢酸



Sheihら(Tetrahedron: Asymmetry, 2001, 12, 2421-2425)に記載された手順に従って、ケトンa(8.4 g)とEtOAc(30 mL)の溶液を、N-Cbz-ホスホノグリシンメチルエステルb、TMG(4.5 mL)及びEtOAc(30 mL)の溶液に添加した。溶液を室温で48時間維持した後、1NのHCl(3×50 mL)、ブライン(1×50 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。残留物をセライトに吸着させ、クロマトグラフィーにより精製した後、EtOAc/ヘキサンから再結晶させて更に精製して5.2 gの生成物cを得た。

【0133】

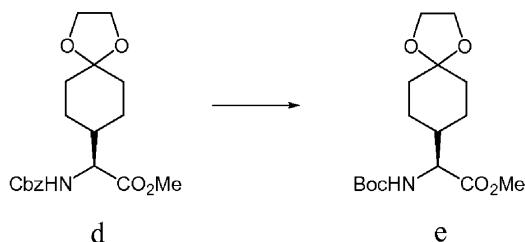
20



Sheih(Tetrahedron: Asymmetry, 2001, 12, 2421-2425)により記載の手順に従い、エネアミドc(5.0 g)、(S,S)-Mep-BPE-Rh(I)(1.5 g、Strem Chemicals, Newburyport, MA)、及びMeOH(100 mL)の溶液を、70 psiのH₂下、48時間激しく振盪した。減圧下で溶媒を除去した。残留物をEtOAcに溶解させ、更なるEtOAcと共にSiO₂で濾過した。減圧下で溶媒を除去し、無色の固体として4.0 gの生成物dが得られた。

【0134】

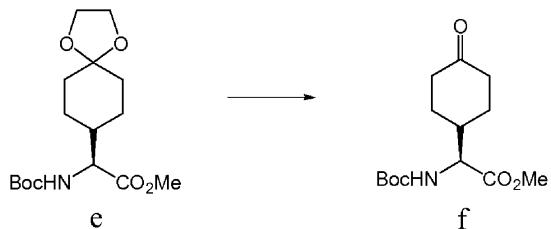
30



Cbz-カルバメートd(4.0 g)、Booc₂O、(2.9 g)、20%のPd(OH)₂・C(1.0 g)及びMeOH(30 mL)の混合物を、1気圧のH₂下、6時間保持した。混合物を、MeOHと共にセライトを通して濾過した。減圧下で溶媒を除去して4.5 gの残留物eを得、これを直接取り上げた。

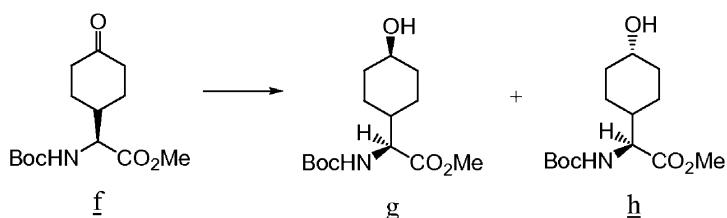
【0135】

40



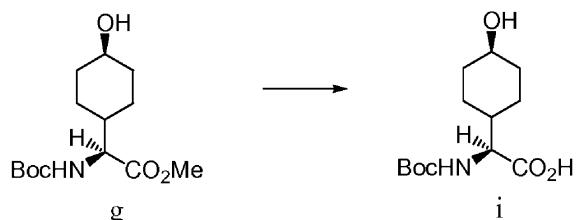
上述の残留物eを、H₂O(10mL)、AcOH(30mL)、THF(5mL)、及びジクロロ酢酸(3mL)に溶解させ、室温で一晩保持した。水(5mL)を添加し、HPLC-MSによりモニターして、加水分解が完了するまで保持した。ガスの発生が止まるまで、固体Na₂CO₃を注意深く添加し、混合物をNaHCO₃水で希釈し、10%のEtOAc/DCMで抽出した。組合せた有機相をブラインで1回洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して2.9gの生成物fを得た。

【0136】



ケトンf(1.5g)、MeOH(50mL)の混合物を、0で20分、NaBH₄(290mg)で処理した。10%のクエン酸水を用いて、混合物を~pH1まで酸性化させ、減圧下でMeOHを除去した。残留物を水で希釈し、20%のEtOAc/DCMで抽出した。組合せた有機相をブラインで1回洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して1.17gの生成物gと0.23gの生成物hを得た。

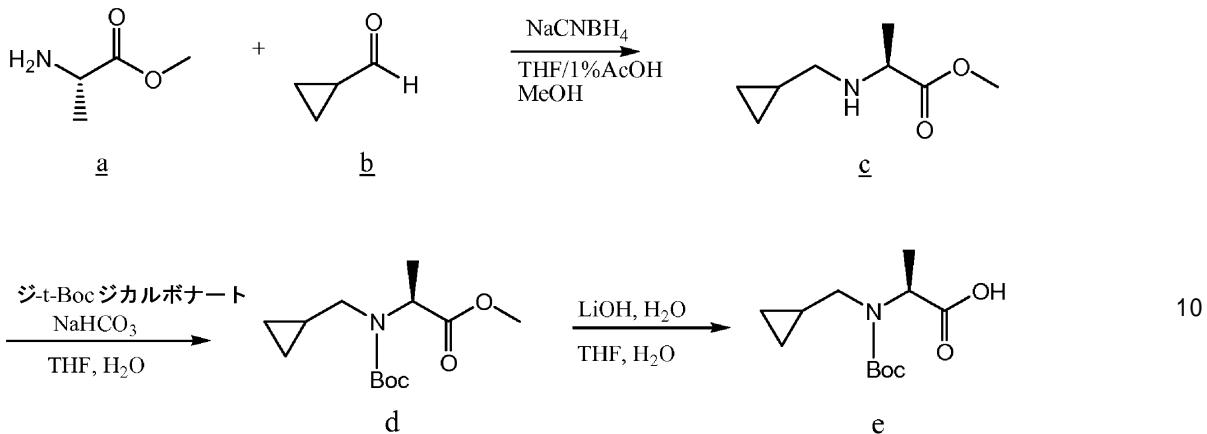
【0137】



エステルg(1.17g)、LiOH·H₂O(160mg)、THF(3mL)及び水(4.5mL)の混合物を、室温で一晩激しく攪拌した。混合物をブラインで希釈し、EtOAcで徹底的に抽出した。組合せた有機相をブラインで1回洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させ、濾過し、濃縮して、酸i(525mg)を得た。

【0138】

実施例6 N-Boc-N-シクロプロピルメチル-L-アラニン



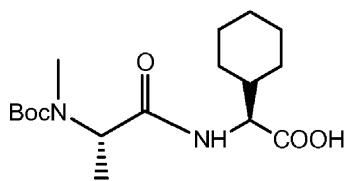
L-アラニンメチルエステルヒドロクロリドa(5 g、35.8 mmol)とシクロプロパンカルボキシアルデヒドb(2.67 ml、35.8 mmol)を、50 mlのTHF w/1%AcOHに懸濁させた。5 mLのCH₃OHを添加すると濁った溶液が透明になった。NaCNBH₄(2.25 g、35.8 mmol)を添加し、反応混合物を一晩攪拌した。1 NのNaOH水を添加することにより反応を停止させ、EtOAcで2回抽出し、有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮乾固させた。30%のEtOAc/ヘキサンを使用するクロマトグラフィー(ニンヒドリンにより染色)により粗物質を精製して、化合物c(1 g、18%)を得た。化合物c(1 g、6.37 mmol)及びジ-t-bocジカーボネート(2.1 g、9.55 mmol)をTHF(20 ml)とH₂O(20 ml)で希釈し、NaHCO₃(1.3 g、15.9 mmol)を添加した。完了するまで反応混合物を一晩攪拌した。減圧下でTHFを除去し、水層をEtOAcで3回抽出した。組合せた有機層を1 NのNaOH、飽和NH₄Cl、続いてブラインにより洗浄し、濃縮乾固させた。Boc保護された化合物d(1.39 g、5.40 mmol)を、THF(20 ml)及びH₂O(20 ml)中のLiOH·H₂O(1.14 g、27 mmol)と共に、室温で一晩攪拌した。THFを取り除き、10%のクエン酸を添加することにより、水層をpH=4に調節し、ついでEtOAcで3回抽出した。組合せた有機層をブラインで洗浄し、濃縮した。0%-50%のアセトニトリル/H₂Oにより溶離する逆相C-18カラムにより、粗物質を精製し、白色の固体として純粋な化合物e(794 mg)を得た。

20

30

【0139】

実施例7 N-Boc-N-メチル-L-アラニン-L-シクロヘキシリグリシン



40

DCM(50 mL)とDIPPEA(5.6 mL、32 mmol)にFmoc-L-シクロヘキシリグリシン(3.6 g、9.6 mmol)を溶解させた溶液を、2-クロロトリチルクロリド樹脂(5 g、8 mmol)に添加し、室温で3時間、ゆっくりと攪拌した。樹脂をDCMで4回、DCM/MeOH/DIPPEA(17:2:1)で3回、DCMで3回、ジメチルアセトアミド(DMA)で2回洗浄した。15分、20%のピペリジン/DMA(50 mL)で樹脂を処理することにより、Fmoc基を除去した。樹脂をDMAで6回洗浄した。Boc-N-メチルアラニン(3.3 g、16 mmol)、HBTU(6.1 g、16 mmol)、及びDIPPEA(5.6 mL、32 mmol)及びDMA/DCM(1:1、50 mL)の溶液を樹脂に添加し、室温で2時間、ゆっくりと攪拌した。樹脂をDMAで5回、

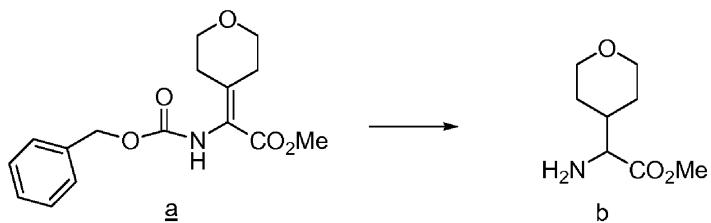
50

D C Mで2回洗浄し、減圧下で乾燥させた。室温で2時間、H O A c / T F E / D C M(1 : 1 : 3、100mL)と共にゆっくりと攪拌することにより、ジペプチドを樹脂から切斷した。樹脂を濾過により除去し、溶液を濃縮した。ヘキサン(15倍容量)で共沸することにより、残留A c O Hを除去した。固体残留物を逆相H P L C(C₁₈、M e C N - H₂O、0.1%のT F A)により精製し、凍結乾燥により溶媒を除去し、白色粉末として、1.2g(43%)のジペプチド-N-B o c -N-メチル-L-アラニン-L-シクロヘキシリグリシンを得た。

【0140】

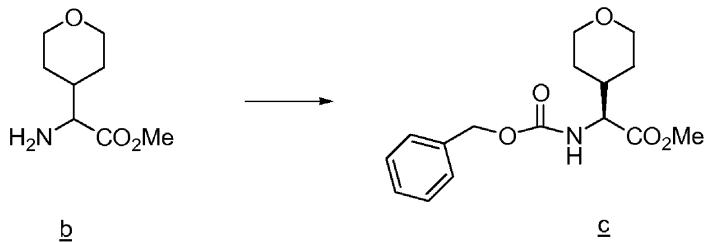
実施例8 N-B o c -N-メチル-L-アラニン-L-デヒドロピラニルグリシン

10



N-C_b-D e h i d r o p i r a n i l g r i s i n m e t h y l e s t e r a (Burk, M. J.; Gross, M. F.; Martinez, J. P. J. Am Chem. Soc. 1995, 117, 9375、及びその点での参考文献)(5.2g、17mmol)、5%のPd·C(500mg)、M e O H(75mL)及びT H F(25mL)の混合物を、24時間、H₂雰囲気下で保持した。混合物をセライトを通して濾過し、セライトをM e O Hで洗浄し、減圧下で濃縮し、直接処理される無色の油として、定量的収率のアミンbを得た。

【0141】



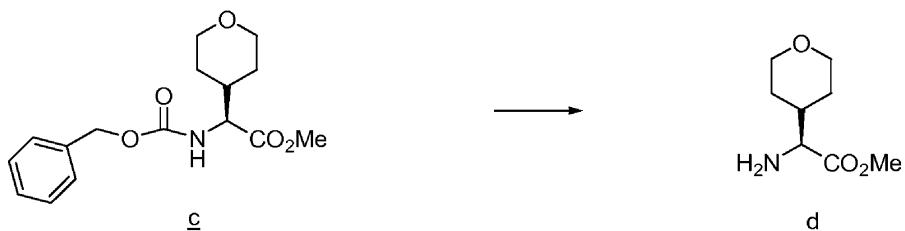
20

30

上で調製されたアミンbを、C H₂C l₂(40mL)、N a H C O₃飽和水溶液(40mL)と組合せ、0まで冷却した。ついで、塩化ベンジルオキシカルボニル(3.0mL)を滴下し、混合物を一晩激しく攪拌した。相を分離させ、水相をC H₂C l₂(3×20mL)で抽出した。組合せた有機相をブライン(1×50mL)で洗浄し、乾燥(N a₂S O₄)させ、濾過し、セライトに吸着させ、クロマトグラフィー(I S C O、120gのシリカカラム、勾配溶離5-55%のE t O A c -ヘキサン)にかけ、4.15g(80%)のラセミC_b-ピラニルグリシンメチルエステルを得た。10%のE t O H-ヘキサンを用いて溶出させるC h i r a c e l O Dカラムでエナンチオマーを分離した。これらの条件下で所望のS-エナンチオマーcが最初に溶出する。

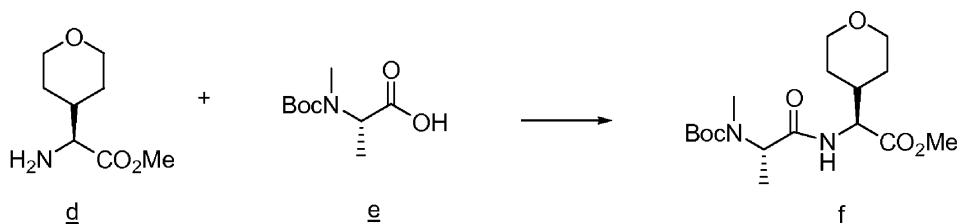
【0142】

40



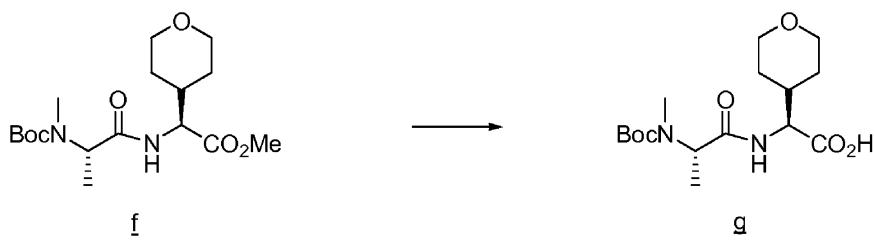
(S)-N-Cbz-pyrrolidine-2-carboxamide c メチルエステル (2.4 g、7.82 mmol) 10 % の Pd·C (700 mg)、MeOH (80 mL) の混合物を、24時間、1気圧のH₂ 下で保持した。混合物を、MeOHと共にセライトを通して濾過し、減圧下で濃縮し、無色の油として1.35 g (100%) のアミン d を得た。別法では、ピラニルグリシンは、Ghosh(Ghosh, A. K.; Thompson, W. J.; Holloway, M. K.; McKee, S. P.; Duong, T. T.; Lee, H. Y.; Munson, P. M.; Smith, A. M.; Wai, J. M.; Darke, P. L.; Zugay, J. A.; Imini, E. A.; Schleif, W. A.; Huff, J. R.; Anderson, P. S. J. Med. Chem., 1993, 36, 2300)の手順に従って、エナンチオピュアな形態で合成することができる。

【0143】



アミン d (1.35 g、7.8 mmol)、N-Boc-N-メチルアラニン e (1.74 g、8.6 mmol)、EDC (1.65 g、8.8 mmol) 及び MeCN (50 mL) の混合物を、室温で一晩保持した。減圧下で MeCN を除去し、残留物を EtOAc で希釈し、0.5 N の HCl (3 × 10 mL)、0.5 N の NaOH (3 × 10 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過し、濃縮して、透明な油として 2.1 g (75%) の保護されたジペプチド f を得た。

【0144】



エステル f (2.10 g、5.86 mmol) と THF (50 mL) の 0 °C の溶液に、LiOH · H₂O (1.23 g、29.3 mmol) と水 (2 mL) を添加した。混合物を 0 °C で 2 時間保持し、ついで、冷浴を取り除き、混合物を一晩攪拌した。ついで、減圧下でほとんどの THF を取り除き、残留物を CH₂Cl₂ で希釈し、0.5 N の HCl で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過し、濃縮して、無色の固体として 1.53 g (78%) のジペプチド-N-Boc-N-メチル-L-アラニン-L-デヒドロピラニルグリシン g を得た。

【0145】

実施例 9 (S)-2-(4-フェニルベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

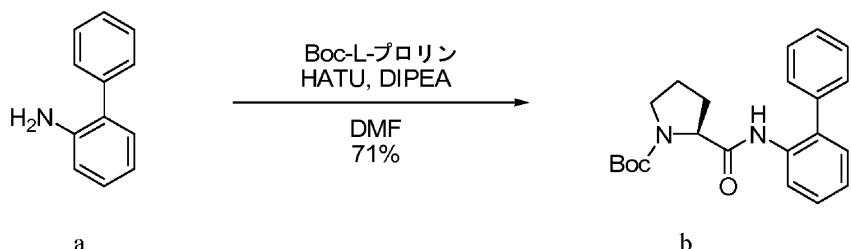
10

20

30

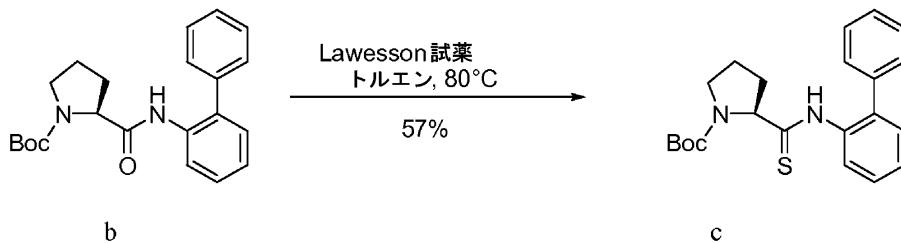
40

50



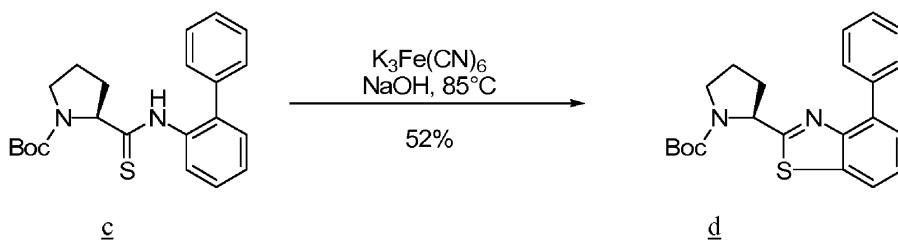
50 ml の無水 DMF 中の Boc-L-プロリン (1.0 g、4.6 mmol) の攪拌溶液に、DIPEA (2.4 ml、13.8 mmol) と、続いて HATU (1.75 g、4.6 mmol) を加えた。得られた溶液を室温で 5 分間攪拌した。ついで、2-アミノ-ビフェニル a (0.89 g、5.3 mmol) を一回で添加し、攪拌を室温で 2 時間続けた。ついで、溶液を 45 ℃ に 5 時間加熱し、16 時間かけて室温まで冷却させた。ついで、反応物を 250 ml の水の中に注ぎ、それに 50 ml のブラインを加えた。水性相を 50 ml の EtOAc で 3 回抽出し、有機物を組み合わせた。ついで、有機相を 100 ml の 1 M HCl 及び 100 ml のブラインで洗浄した後、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、油まで濃縮した。この油をシリカゲルに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー (40 g の SiO₂、0 % から 40 % のヘキサン中の EtOAc) によって精製して、所望のアミド b を清澄な油として得た (1.2 g、3.3 mmol、71 %)。

【0146】



30 ml のトルエン中の b (1.06 g、2.9 mmol) の攪拌溶液に Lawesson 試薬 (0.69 g、1.7 mmol) を一回で加えた。油浴で反応物を 80 ℃ まで温めた後、16 時間かけて室温まで冷却させた。その溶液をシリカゲルに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー (40 g の SiO₂、0 % から 40 % のヘキサン中の EtOAc) によって精製して、所望のチオアミド c を清澄な油として得た (0.63 g、1.6 mmol、57 %)。

【0147】



85 における 4 ml の水中の $K_3Fe(CN)_6$ (1.51 g、4.6 mmol) の攪拌溶液に、数滴の EtOH で c (0.42 g、1.1 mmol) を最初に湿らせ、ついで、NaOH (1.2 ml、9.0 mmol) の 30 % 溶液を添加し、数分間激しくピペッティングすることによって得た c の懸濁液をゆっくりと添加した。添加が完了した後に

10

20

30

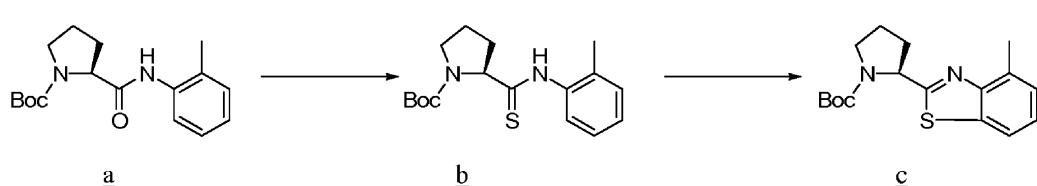
40

50

、反応物を 85 °C で 2 時間半攪拌した後、反応物を 25 ml の水で希釈し、濾過した。濾液をジクロロメタンに溶解させ、シリカゲルに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー (12 g の SiO₂、0 % から 25 % のヘキサン中の EtOAc) によって精製して、(S)-2-(4-フェニルベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸キシリルtert-ブチル (0.22 g、0.58 mmol、52 %) を得た。

【0148】

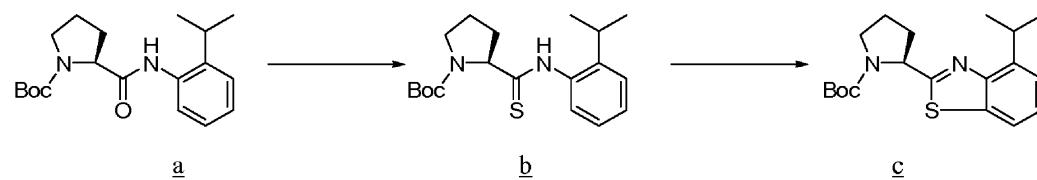
実施例 10 (S)-2-(4-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル



化合物 c を、上の実施例 9 の手順に従って調製した。オルト-トルイジン (0.72 ml、6.7 mmol) を化合物 a (1.49 g、4.9 mmol、87 %) に転換させた。化合物 a (1.14 g、3.7 mmol) をついで化合物 b (0.27 g、0.84 mmol、23 %) に転換させた。化合物 b (0.27 g、0.84 mmol) を化合物 c に転換させた。

【0149】

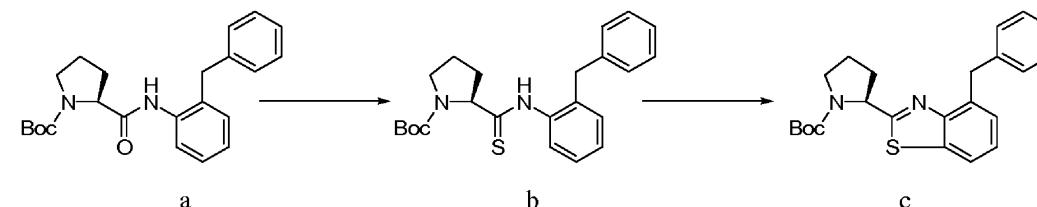
実施例 11 (S)-2-(4-イソプロピルベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル



化合物 c を、実施例 9 の手順に従って調製した。2-イソプロピルアニリン (0.9 ml、5.2 mmol) を化合物 a (1.53 g、4.9 mmol、87 %) に転換させた。化合物 a (1.53 g、4.9 mmol) をついで化合物 b (1.14 g、3.3 mmol、67 %) に転換させた。化合物 b (1.14 g、3.3 mmol) を (S)-2-(4-イソプロピルベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル c に転換させた (0.35 g、1.0 mmol、31 %)。

【0150】

実施例 12 (S)-2-(4-ベンジルベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

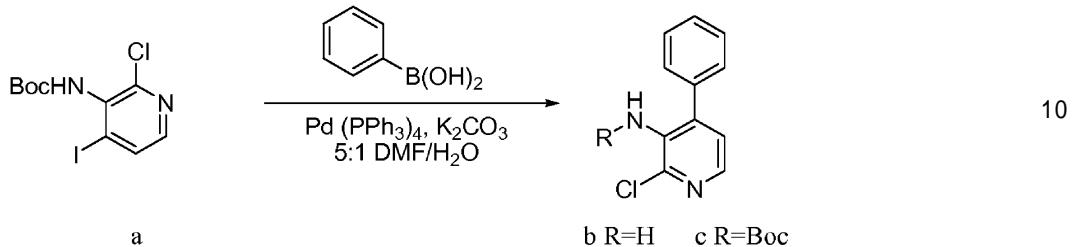


化合物 c を、実施例 9 の手順に従って調製した。2-ベンジルアニリン (1.18 g、6.4 mmol) を化合物 a (1.43 g、3.8 mmol、59 %) に転換させた。化合物 a (1.18 g、3.1 mmol) をついで化合物 b (0.85 g、2.1 mmol)

、 6 9 %) に転換させた。化合物 b (0 . 8 5 g, 2 . 1 m m o l) を (S) - 2 - (4 - ベンジルベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - プチル c に転換させた (0 . 1 8 g, 0 . 4 6 m m o l, 2 2 %) 。

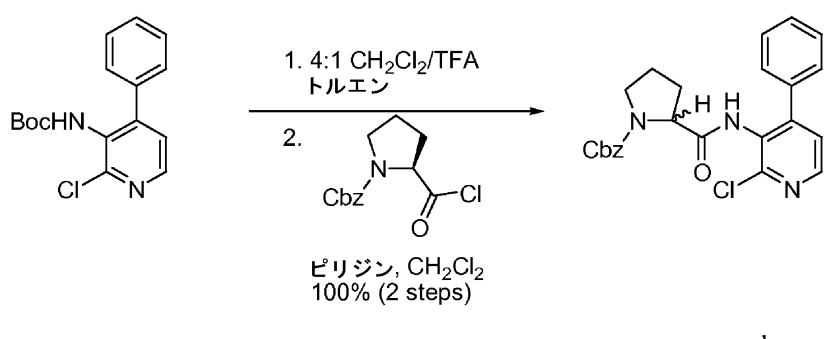
[0 1 5 1]

実施例 13 7-フェニル-2-(ピロリジン-2-イル)チアゾロ[5、4-b]ピリジン



(2-クロロ-4-ヨード-ピリジン-3-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルa (4.20 g、11.8 mmol)、フェニルボロン酸 (1.90 g、15.6 mmol)、炭酸カリウム (2.42 g、17.5 mmol) 及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.68 g、0.59 mmol) を計量して20 mLのマイクロ波バイアルに入れた。バイアルから気体を抜いた後、窒素ガスを3回バージした。16.7 mLの無水DMFを加えた後、3.3 mLの水を加え、それに一晩窒素をバーリングして脱ガスした。ついで、バイアルに蓋をして、130 °Cで40分間、マイクロ波処理を施した。得られた溶液を250 mLの水に注ぎ、EtOAcで抽出した (3 × 50 mL)。組み合わせた有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた油をシリカゲルに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー (150 g の SiO₂、0% から 40% のヘキサン中の EtOAc) によって精製して、2-クロロ-3-アミノ-4-フェニルピリジンb (0.84 g、4.1 mmol、35%) 及び Boc 保護 2-クロロ-3-アミノ-4-フェニルピリジンc (1.74 g、5.7 mmol、48%) をそれぞれ黄色及び白色固体として得た。

[0 1 5 2]



化合物c (1.74 g, 5.7 mmol) を 50 ml の 4 : 1 の塩化メチレン / TFA に溶解させ、1 ml のトルエンを加えた。得られた溶液を 40 °C まで 2 時間加熱した後、反応混合物を黄色がかった固体まで濃縮した。この固体を 50 ml の塩化メチレンに溶解させ、100 ml の 1 N の水性 NaOH で洗浄した。層を分離させた後、水性相を 50 ml の塩化メチレンを用いて更に 2 回抽出した。有機抽出物を組合せ、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、黄色固体まで濃縮し、これを更なる精製なしに使用した。

[0 1 5 3]

無水塩化メチレン中の2-クロロ-3-アミノ-4-フェニルピリジンの攪拌溶液に、ピリジン(2.5ml、30.9mmol)と、ついで実施例14で調製した(S)-2-(クロロカルボニル)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル(1.83g、6.8mmol)

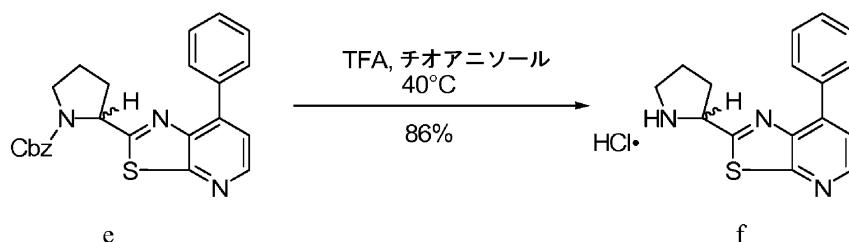
o 1)を滴下して加えた。反応混合物を窒素雰囲気下で16時間攪拌した後、200mlの1NのHCl中に注いだ。層を分離し、水性相を塩化メチレン(3×50ml)で抽出した。組み合わせた有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた油をシリカゲルに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー(40gのSiO₂、0%から60%のヘキサン中のEtOAc)によって精製して、所望のアミドdをフォームとして得た(2.51g、5.8mmol、100%)。

【0154】



化合物d(2.51g、5.76mmol)及びLawesson試薬(1.37g、3.4mmol)を50mLの無水トルエンに溶解させ、100まで16時間加熱した。その溶液を冷却した後、シリカゲルに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー(120gのSiO₂、0%から40%のヘキサン中のEtOAc)によって精製し、所望の7-アザベンゾチアゾールeを白色のフォームとして得た(1.30g、3.1mmol、54%)。

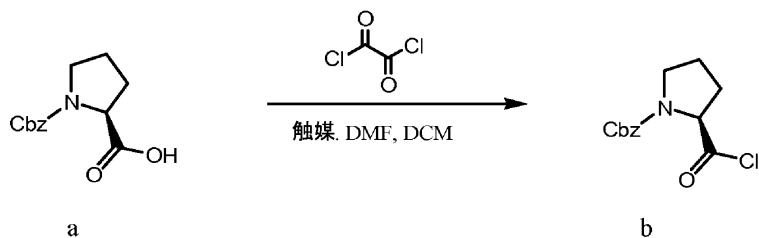
【0155】



化合物e(1.30g、3.1mmol)を30mlのTFAに溶解させた。チオアニソール(2.9ml、24.7mmol)を加え、溶液を40まで16時間温めた。ついで、揮発分を減圧下で除去し、得られた油をジエチルエーテル(50mL)に溶解させた。その溶液を1NのNaOH(200ml)に注ぎ、層を分離させた。水性相をジエチルエーテル(2×50ml)で抽出し、有機物を組み合わせた。有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過した。ジオキサン中の4NのHCl(0.8ml、3.2mmol)を加え、白色固体を沈殿させた。その物質を4時間4まで冷却し、冷ジエチルエーテル(3×50ml)で洗浄して、7-フェニル-2-(ピロリジン-2-イル)チアゾロ[5、4-b]ピリジン塩酸塩f(0.852g、2.7mmol、86%)を微細な白色結晶として得た。

【0156】

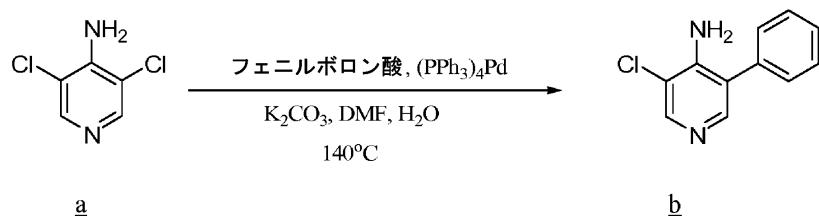
実施例14 (S)-2-(クロロカルボニル)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル



Cbz-OH a (2.0 g, 8.0 mmol) を DCM (10 mL) に溶解させ、塩化オキサリル (6 mL の 2 M 溶液、12.0 mmol) を加えた。DMF (2 滴) を加え、混合物を室温で 30 分間攪拌した。その溶液を濃縮して 2.1 g (100%) の酸塩化物 (S)-2-(クロロカルボニル)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルb を淡黄色の油として得た。

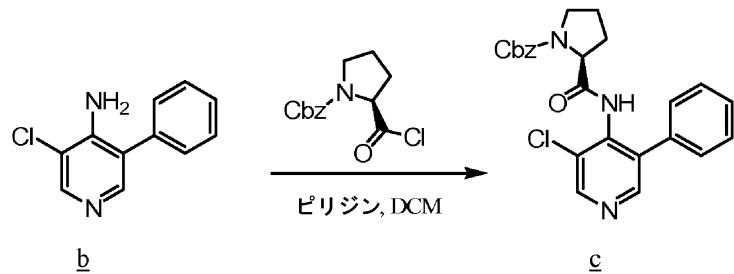
【 0 1 5 7 】

実施例 15 7-フェニル-2-(*S*)-ピロリジン-2-イル)チアゾロ[5、4-c]ピリジン



4 - アミノ - 3、5 - ジクロロピリジン a (2 . 0 g、12 . 3 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (696 mg、0 . 6 mmol)、フェニルボロン酸 (1 . 9 g、15 . 9 mmol) 及び炭酸カリウム (2 . 2 g、15 . 9 mmol) を N₂ 霧囲気下で 10 mL のマイクロ波バイアル中で混合した。DMF (6 mL) 及び脱酸素 H₂O (1 . 2 mL) を加えた。N₂ を混合物に 5 分間バーリングさせ、混合物をマイクロ波で 140 °C で 20 分間加熱した。混合物を水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。組み合わせた有機相を水 (50 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた褐色の油をシリカゲルに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、0 % から 70 % の酢酸エチル / ヘキサン) によって精製して、970 mg (37 %) の b を無色の油として得た。MS : m/z = 205 (M + H)。

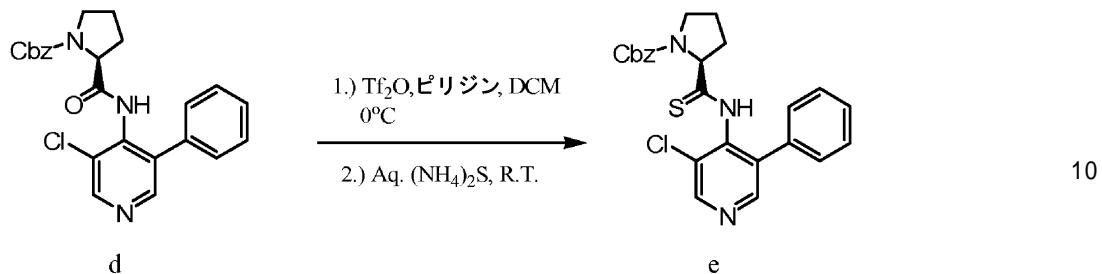
【 0 1 5 8 】



4 - アミノ - 3 - クロロ - 5 - フェニルピリジン b (650 mg, 3.16 mmol) を DCM (10 mL) に溶解させた。DCM (5 mL) に溶解させた Cbz - Pro - C1 (1.6 g, 6.3 mmol) を加えた後、ピリジン (467 mg, 6.3 mmol) を続けて加え、混合物を室温で一晩攪拌した。反応を 0.5 N の HCl で終了させ、相を分離し、水性相を DCM (2 × 20 mL) で抽出した。組み合わせた有機相を MgSO₄

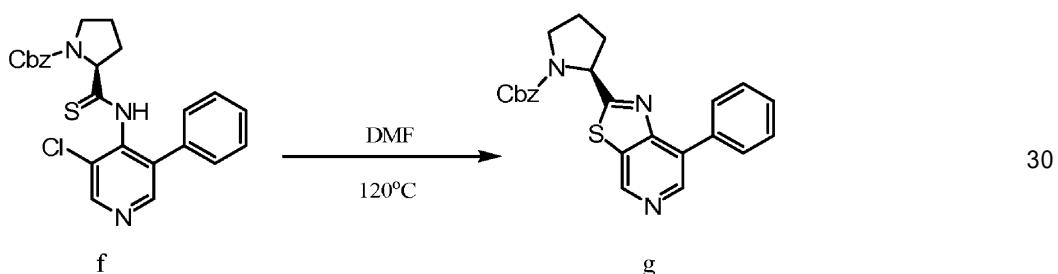
で乾燥させ、濾過し、濃縮させた。得られた油をシリカゲルに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、0 % から 100 % の EtOAc / ヘキサン) によって精製して 1.12 g (80 %) の c を無色の油として得た。MS : m/z = 436 (M + H)。
【0159】

【 0 1 5 9 】



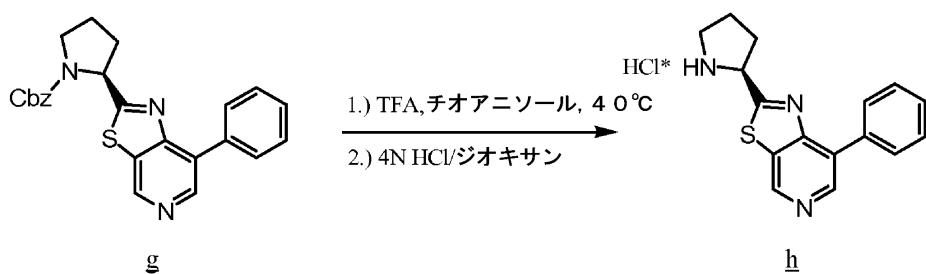
Charette (Charette, A.B. 等, J. Org. Chem., 2003, 68, 5792-5794) の一般手順に従って、化合物d (1.7 g, 3.9 mmol) 及びピリジン (0.89 mL, 4.7 mmol) を 0 °C にて DCM (20 mL) 中で混合し、溶液を 5 分間攪拌した。トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1.3 g, 4.7 mmol) をゆっくりと加えた。溶液を 3 時間攪拌し、室温まで温めた。反応を、20 % の水性硫化アンモニウム (2.0 mL, 5.8 mmol) を速やかに加えて停止させ、室温で一晩攪拌した。混合物をシリカゲルのパッドを通して濾過し、DCM (50 mL) で洗浄した。濾液を濃縮し、得られた油をシリカゲルに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, 0 % から 70 % の酢酸エチル / ヘキサン) によって精製して 500 mg (28 %) のe を黄色固体として得た。MS : m/z = 452 (M + H)。

[0 1 6 0]



化合物fをD M F (5 m L) に溶解させ、溶液を 1 2 0 °C で 3 日間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、20 mL の H₂O で希釈し、E t O A c (3 × 2 5 mL) で抽出した。組み合わせた有機相を水 (5 0 mL) 及びブライン (5 0 mL) で洗浄し、M g S O₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた油をシリカゲルに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー (S i O₂、ヘキサンから酢酸エチル) によって精製して 4 2 3 mg (9 8 %) の g を黄色油として得た。M S : m / z = 4 1 5 (M + H) 。

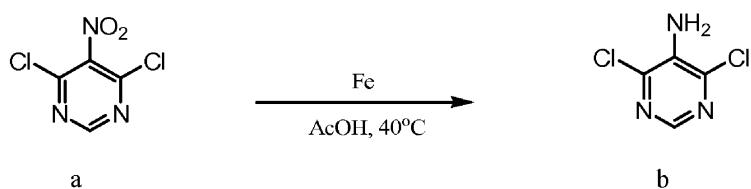
(0 1 6 1)



化合物g (423 mg、1.0 mmol) 及びチオアニソール (993 mg、8.0 mmol) をTFA (40 mL) に溶解させた。混合物を40°で一晩攪拌した。混合物を室温まで冷却し、濃縮した。残留油をエーテル (20 mL) に溶解させ、1NのNaOH (30 mL) で洗浄した。水性相をエーテル (2 × 20 mL) で抽出した。組み合わせた有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過した。ジオキサン中の4NのHClを、固体物が沈殿するまで添加した。固体物を濾過によって集め、エーテルで洗浄し、空気乾燥させて240 mg (76%) の7-フェニル-2-(S)-ピロリジン-2-イル)チアゾロ[5、4-c]ピリジンhを淡黄色の固体物として得た。MS: m/z = 282 (M+H)⁺。

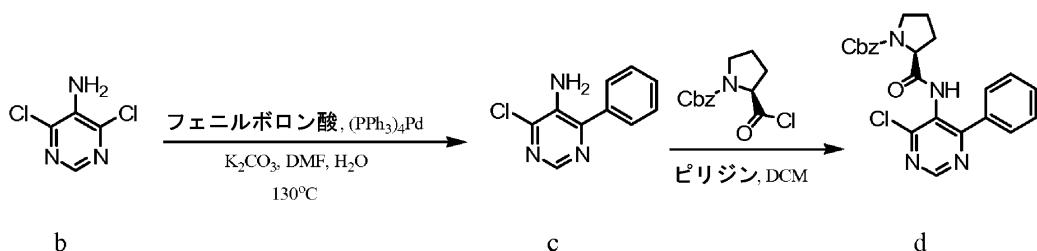
【 0 1 6 2 】

実施例 1 6 7 - フェニル - 2 - ((S) - ピロリジン - 2 - イル) チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン



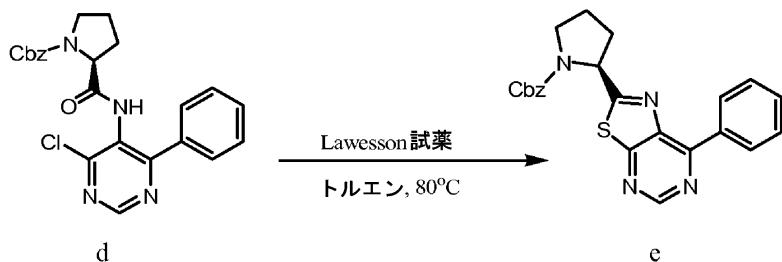
鉄粉末(12.5 g、112 mmol)を酢酸(70 mL)中の4,6-ジクロロ-5-ニトロピリミジンa(7.0 g、36.1 mmol)の懸濁液に加えた。混合物を40度45分間攪拌した。混合物を氷に注ぎ、固体の重炭酸ナトリウムを加えて中和した。水性相をEtOAc(3×200 mL)で抽出させた。組み合わせた有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、淡黄色の固体を得た。熱酢酸エチル中での再結晶化により3.6 g(61%)の化合物bをオフホワイトの針状物として得た。MS: m/z = 165(M+H)。

[0 1 6 3]



化合物cを、実施例15における化合物bを調製するための一般手順を使用して、化合物b(1.0g、6.1mmol)から調製した。該手順によって410mg(28%)のcを黄色固体として得た。MS: m/z = 206(M+H)。化合物dは実施例15における化合物cを調製するための一般手順を使用して化合物c(270mg、1.3mmol)から調製した。該手順によって565mg(99%)のdを無色の油として得た。MS: m/z = 437(M+H)。

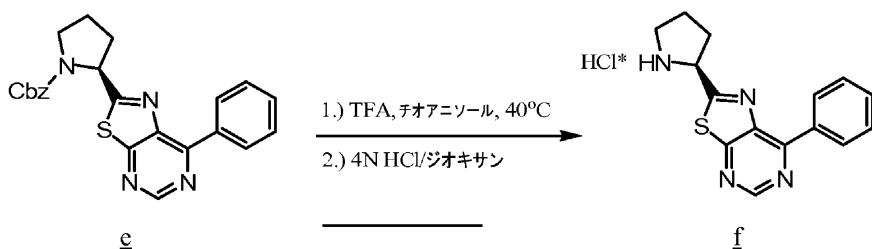
[0 1 6 4]



10

トルエン(10mL)中の化合物d(550mg、1.26mmol)及びLawesson試薬(341mg、0.84mmol)の混合物を80で一晩加熱した。その溶液を濃縮し、シリカゲルに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、0%から60%の酢酸エチル/ヘキサン)によって精製して、514mg(98%)のeを淡黄色の固体として得た。MS:m/z=417(M+H)。

【0165】



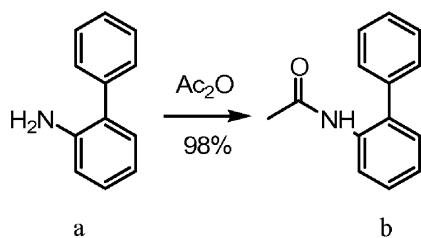
20

化合物fを、実施例15における化合物hを調製するための一般手順を使用して、化合物e(510mg、1.2mmol)から調製した。該手順によって378mg(98%)の7-フェニル-2-(S)-ピロリジン-2-イル)チアゾロ[5、4-d]ピリミジンfをオフホワイトの固体として得た。MS:m/z=283(M+H)。

【0166】

実施例17 2,3-ジアミノビフェニル

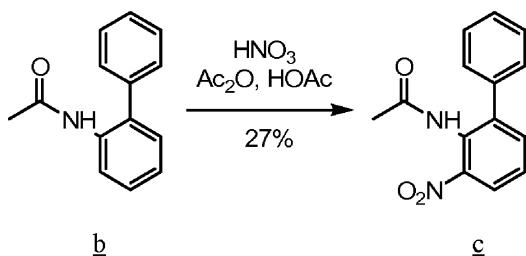
30



2-アミノビフェニルa(21.9289g、130mmol)をAc₂O(30mL、318mmol)に溶解させ、10分攪拌した。ついで、更なる量のAc₂O(10mL、106mmol)を加えた後、更に10分間攪拌した。試料を氷に注いだ。得られた固体物を真空濾過し、H₂Oで洗浄してN-アセチル-2-アミノビフェニルb(26.955g、128mmol、98%)を得た。

40

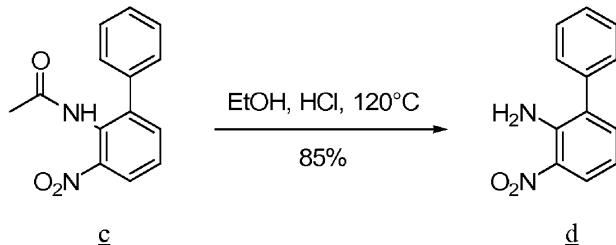
【0167】



Stepan (Stepan, A. H. 等, J. Am. Chem. Soc., 1949, 71, 2438) の一般手順に従って、N - アセチル - 2 - アミノビフェニルb (7.198 g, 34.1 mmol)、HOAc (6 mL) 及び Ac₂O (5 mL) を混合し、N - アセチル - 2 - アミノビフェニルb が溶解するまで数分間 120°で加熱した。試料を室温まで冷却した。HOAc (1.5 mL) を氷浴中で 2.3 mL の発煙 HNO₃ (2.3 mL, 54.5 mmol) にゆっくりと添加した。温度を 26.5°未満に維持しながら、1.5 mL の HNO₃ 混合物を素早く加えた後、残りの HNO₃ 混合物を N - アセチル - 2 - アミノビフェニルb に滴下して加えた。試料を室温で 4 時間攪拌した後、4°で一晩で保存した。反応混合物を氷に注ぎ、ベンゼンで一回抽出した。ベンゼン層を 4°で 1 時間保存した。得られた固体物を真空濾過し、冷ベンゼンで洗浄して N - アセチル - 2 - アミノ - 3 - ニトロビフェニルc (2.346 g, 9.15 mmol, 27%)を得た。

【0168】

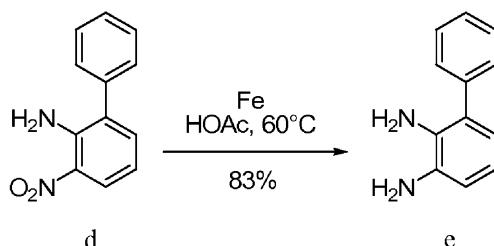
10



N - アセチル - 2 - アミノ - 3 - ニトロビフェニルc (1.008 g, 3.93 mmol)、EtOH (19 mL, 32.5 mmol) 及び濃 HCl (5 mL, 50 mmol) を混合し、120°で一晩還流させた。試料をシリカゲルに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー (12 g の SiO₂、0 - 33% のヘキサン中の EtOAc) によって精製して、2 - アミノ - 3 - ニトロビフェニルd (0.720 g, 3.36 mmol, 85%)を得た。

【0169】

30



40

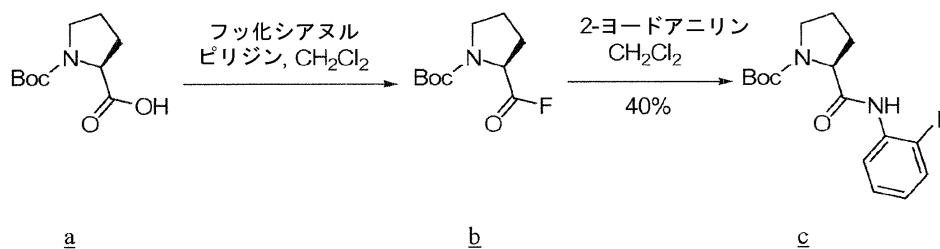
2 - アミノ - 3 - ニトロビフェニルd (0.613 g, 2.86 mmol) に 30 分間窒素をパージした後、HOAc (5 mL) とついで鉄粉 (0.4895 g, 8.76 mmol) を加えた。試料を 60°で 30 分間加熱した後、HOAc (5 mL) を加えた。試料を 60°で 1 時間攪拌した後、氷に注いだ。試料を EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。EtOAc 抽出物を飽和 NaHCO₃ (3 × 100 mL) で洗浄した。EtOAc 層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、2,3 - ジアミノビフェニルe (0.

50

4.39 g、2.38 mmol、83%を得た。

【0170】

実施例18 2(S)-[[[2-(ヨードフェニル)アミノ]カルボニル]-1-(1、1-ジメチルエチルエステル)-1-ピロリジンカルボン酸

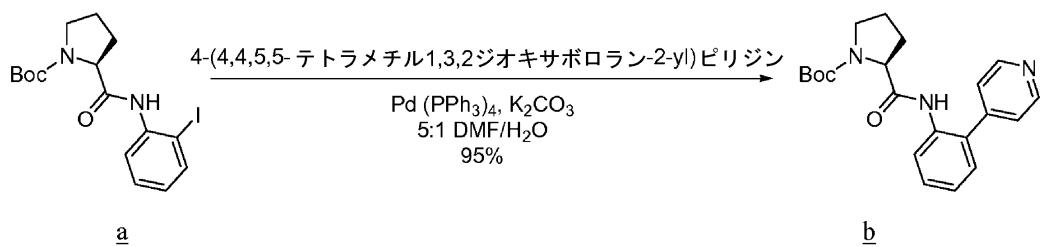


10

Boc-Pro-OH a (5.0030 g、23.2 mmol) を無水CH₂Cl₂ (50 mL) に溶解させた後、0℃に冷却した。無水ピリジン (3.8 mL、46.4 mmol) を加えた。フッ化シアヌル (2.2 mL、25.5 mmol) を滴下して加えた。試料を室温まで温め、30分攪拌した。H₂O (5 mL) を加えて反応を終了させた。反応混合物をH₂Oで希釈し、CH₂Cl₂で3回抽出した。CH₂Cl₂抽出物を飽和NaClで洗浄した。CH₂Cl₂層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、酸フッ化物 bを得、これを更なる精製なしに使用した。酸フッ化物 bを無水CH₂Cl₂ (50 mL) に溶解させた。2-ヨードアニリン (4.9932 g、22.8 mmol) を加え、試料を一晩攪拌した。反応混合物をシリカゲルに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー (80 g の SiO₂、0-50% のヘキサン中の EtOAc) によって精製して、2(S)-[[[2-(ヨードフェニル)アミノ]カルボニル]-1-(1、1-ジメチルエチルエステル)-1-ピロリジンカルボン酸 c (3.845 g、9.24 mmol、40%)を得た。

【0171】

実施例19 2(S)-[[[2-(4-ピリジル)フェニル]アミノ]カルボニル]-1-(1,1-ジメチルエチルエステル)-1-ピロリジンカルボン酸



30

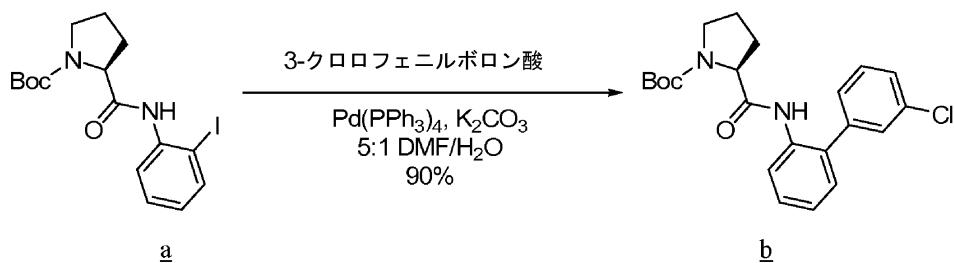
2(S)-[[[2-(ヨードフェニル)アミノ]カルボニル]-1-(1,1-ジメチルエチルエステル)-1-ピロリジンカルボン酸 a (0.4810 g、1.16 mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン (0.3240 g、1.58 mmol)、K₂CO₃ (0.2190 g、1.58 mmol) 及び Pd(PPh₃)₄ (0.0702 g、0.0607 mmol) を5 mLのマイクロ波バイアル中で組み合わせた。試料から気体を抜き、窒素を3回パージし、無水DMF (2 mL) 及び脱酸素化H₂O (0.4 mL) を加えた。試料を130℃で10分間マイクロ波処理した。反応混合物をH₂Oで希釈し、EtOAcで3回抽出した。EtOAc抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過した。粗物質をシリカゲルに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー (4 g の SiO₂、0-100% のヘキサン中の EtOAc) によって精製して、2(S)-[[[2-(4-ピリジル)フェニル]アミノ]カルボニル]-1-(1,1-ジメチルエチルエステル)-1-ピロリジンカルボン酸 b (0.404 g、1.10 mmol、95%)を得た。

【0172】

40

50

実施例 20 2(S)-[[[2-(3'-クロロ(1,1'-ビフェニル))アミノ]カルボニル]-1-(1,1-ジメチルエチルエステル)-1-ピロリジンカルボン酸



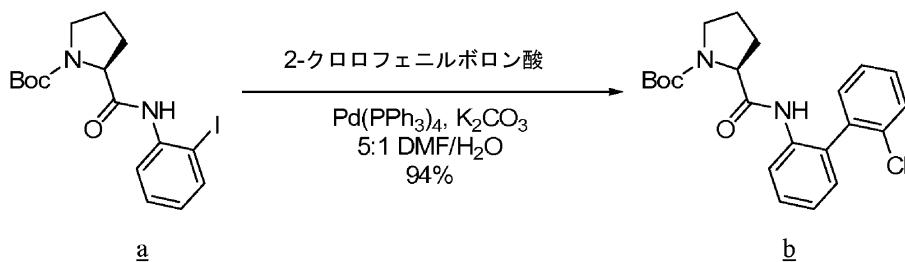
10

実施例19の手順に従って、2(S)-[[[(2-ヨードフェニル)アミノ]カルボニル]-1-(1,1-ジメチルエチルエステル)-1-ピロリジンカルボン酸a(0.4576g、1.10mmol)、3-クロロフェニルボロン酸(0.2520g、1.61mmol)、K₂CO₃(0.2431g、1.76mmol)、及びPd(PPh₃)₄(0.0725g、0.0627mmol)により2(S)-[[[(2-(3'-クロロ(1,1'-ビフェニル)アミノ)カルボニル]-1-(1,1-ジメチルエチルエステル)-1-ピロリジンカルボン酸b(0.399g、0.995mmol、90%)を得た。

[0 1 7 3]

実施例 2 1 2 (S) - [[(2 - (2 ' - クロロ (1 , 1 ' - ピフェニル)) アミノ]
カルボニル] - 1 - (1 , 1 - ジメチルエチルエステル) - 1 - ピロリジンカルボン酸

20



30

実施例19の手順に従って、2(S)-[[[(2-ヨードフェニル)アミノ]カルボニル]-1-(1,1-ジメチルエチルエステル)-1-ピロリジンカルボン酸a(0.4554g、1.09mmol)、2-クロロフェニルボロン酸(0.2518g、1.59mmol)、K₂CO₃(0.2592g、1.88mmol)、及びPd(PPh₃)₄(0.0752g、0.0651mmol)により2(S)-[[[(2-(2'-クロロ(1,1'-ビフェニル)アミノ)カルボニル]-1-(1,1-ジメチルエチルエステル)-1-ピロリジンカルボン酸b(0.414g、1.03mmol、94%)を得た。

[0 1 7 4]

実施例 22 2(S)-[[(2-(4'-クロロ(1,1'-ビフェニル))アミノ)カルボニル]-1-(1,1-ジメチルエチルエステル)-1-ピロリジンカルボン酸

40

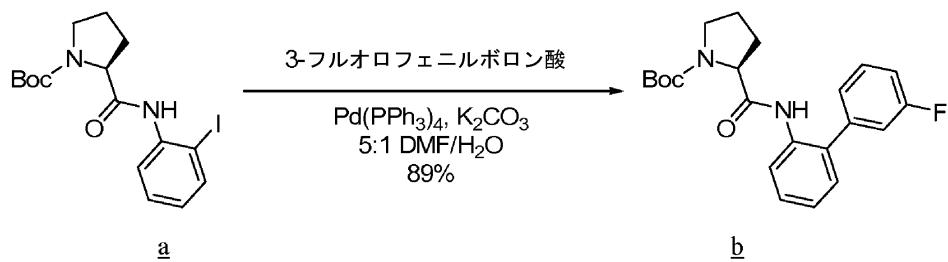


50

実施例19の手順に従って、2(S)-[[[(2-ヨードフェニル)アミノ]カルボニル]-1-(1,1-ジメチルエチルエステル)-1-ピロリジンカルボン酸a(0.4494g、1.08mmol)、4-クロロフェニルボロン酸(0.2561g、1.62mmol)、K₂CO₃(0.2639g、1.91mmol)、及びPd(PPh₃)₄(0.0732g、0.0633mmol)により2(S)-[[[(2-(4'-クロロ(1,1'-ビフェニル)アミノ)カルボニル]-1-(1,1-ジメチルエチルエステル)-1-ピロリジンカルボン酸b(0.411g、1.08mmol、100%)を得た。

【 0 1 7 5 】

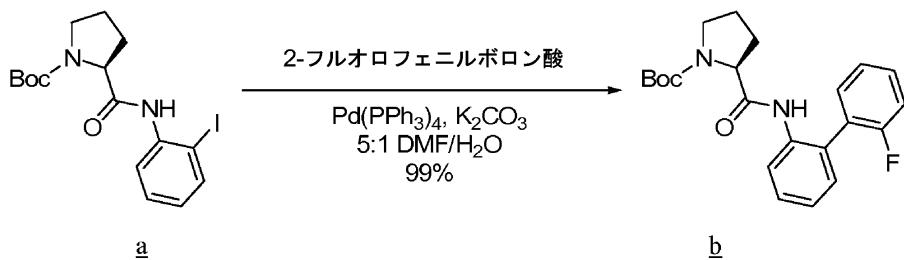
実施例 2 3 2 (S) - [[(2 - (3 ' - フルオロ (1 , 1 ' - ビフェニル)) アミノ] カルボニル] - 1 - (1 , 1 - ジメチルエチルエステル) - 1 - ピロリジンカルボン酸



実施例19の手順に従って、2(S)-[[(2-ヨードフェニル)アミノ]カルボニル]-1-(1,1'-ジメチルエチルエステル)-1-ピロリジンカルボン酸a(0.4507g、1.08mmol)、3-フルオロフェニルボロン酸(0.2158g、1.54mmol)、K₂CO₃(0.2343g、1.69mmol)、及びPd(PPh₃)₄(0.0756g、0.0654mmol)により2(S)-[[(2-(3'-フルオロ(1,1'-ビフェニル))アミノ]カルボニル]-1-(1,1'-ジメチルエチルエステル)-1-ピロリジンカルボン酸b(0.387g、1.01mmol、89%)を得た。

[0 1 7 6]

実施例 2 4 2 (S) - [[(2 - (2 ' - フルオロ (1 , 1 ' - ビフェニル)) アミノ
] カルボニル] - 1 - (1 , 1 - ジメチルエチルエステル) - 1 - ピロリジンカルボン酸

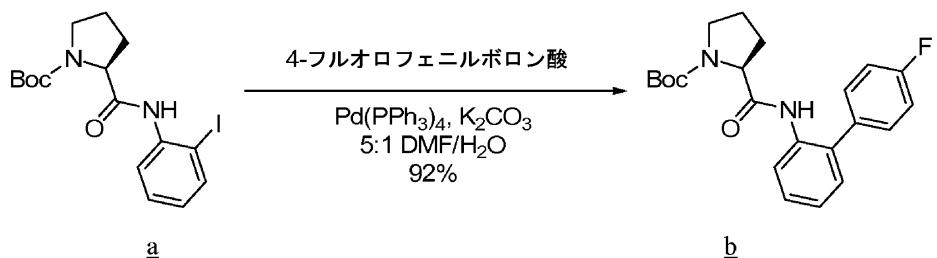


実施例19の手順に従って、2(S)-[[(2-ヨードフェニル)アミノ]カルボニル]-1-(1,1-ジメチルエチルエステル)-1-ピロリジンカルボン酸a(0.4487g、1.08mmol)、2-フルオロフェニルボロン酸(0.2154g、1.54mmol)、K₂CO₃(0.2305g、1.67mmol)、及びPd(PPh₃)₄(0.0663g、0.0574mmol)により2(S)-[[(2-(2'-フルオロ(1,1'-ビフェニル))アミノ]カルボニル]-1-(1,1-ジメチルエチルエステル)-1-ピロリジンカルボン酸b(0.410g、1.07mmol、99%)を得た。

〔 0 1 7 7 〕

実施例 2-5 2-(5)-[[[2-(4)-フルオロ(1,1)-ビフェニル)]アミノ]

] カルボニル] - 1 - (1 , 1 -ジメチルエチルエステル) - 1 - ピロリジンカルボン酸



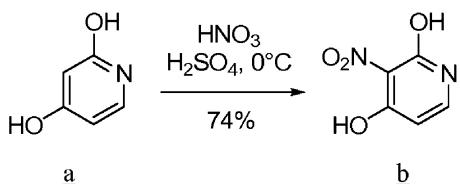
10

実施例19の手順に従って、2(S)-[[(2-ヨードフェニル)アミノ]カルボニル]-1-(1,1'-ジメチルエチルエステル)-1-ピロリジンカルボン酸a(0.4467g、1.07mmol)、4-フルオロフェニルボロン酸(0.2230g、1.59mmol)、K₂CO₃(0.2434g、1.76mmol)、及びPd(PPh₃)₄(0.0686g、0.0594mmol)により2(S)-[[(2-(4'-フルオロ(1,1'-ビフェニル))アミノ]カルボニル]-1-(1,1'-ジメチルエチルエステル)-1-ピロリジンカルボン酸a(0.382g、0.994mmol、92%)を得た。

[0 1 7 8]

実施例 2 6 3 - アミノ - 4 - クロロ - 2 - フェニルピリジン

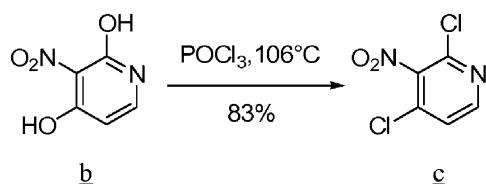
20



Norman (Norman, M. H. 等, J. Med. Chem., 2000, 43, 4288) の一般手順に従つて、2,4-ジヒドロキシピリジン (4.931 g, 44.4 mmol) 及び H_2SO_4 (20 mL) を組合せ、0 °まで冷却した。 HNO_3 (20 mL, 44.4 mol) を滴下して加えた。試料を30分間攪拌した後、氷に注いだ。得られた固形物を4 °で1時間保存した後、真空濾過し、2,4-ジヒドロキシ-3-ニトロピリジン (5.143 g, 32.9 mmol, 74%) を得た。

(0 1 7 9)

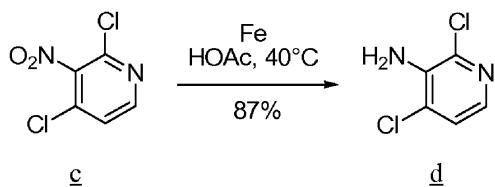
30



40

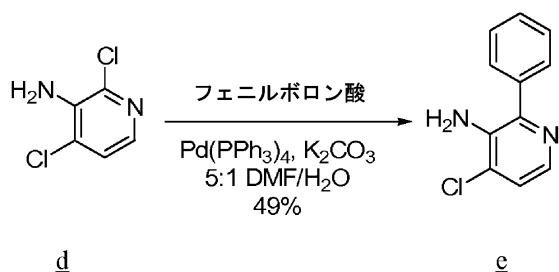
Norman (Norman, M. H. 等, J. Med. Chem., 2000, 43, 4288) の一般手順に従つて、2,4-ジヒドロキシ-3-ニトロピリジン_b (2.0013 g, 12.9 mmol) 及び POCl_3 (25 mL, 26.8 mmol) を窒素下で組み合わせた。混合物を 106 に加熱し、一晩攪拌した。試料を濃縮し、氷に注いだ。反応混合物を EtOAc ($3 \times 100 \text{ mL}$) で抽出した。EtOAc 抽出物を飽和 NaCl ($1 \times 100 \text{ mL}$) で洗浄した。EtOAc 層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過した。粗物質をシリカゲルに吸着させ、シリカゲルのプラグで濾過し (ヘキサン中 50% EtOAc)、濃縮して 2,4-ジクロロ-3-ニトロピリジン c (2.058 g, 10.7 mmol, 83%) を得た。

【0180】



2,4-ジクロロ-3-ニトロピリジンc (2.058 g、10.7 mmol) を窒素下でHOAc (10 mL) に溶解させた。鉄粉末 (1.9191 g、34.4 mmol) を加えた。試料を40で2時間加熱した。反応混合物を氷に注いだ後、NaHCO₃を加えて中性溶液を得た。試料をEtOAc (3×100 mL) で抽出した。EtOAc抽出物を飽和NaHCO₃ (1×100 mL) で洗浄した。組み合わせた水性層を100 mLのEtOAcで一回逆抽出した。組み合わせたEtOAc抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して3-アミノ-2-4-ジクロロピリジンd (1.510 g、9.26 mmol、87%)を得た。

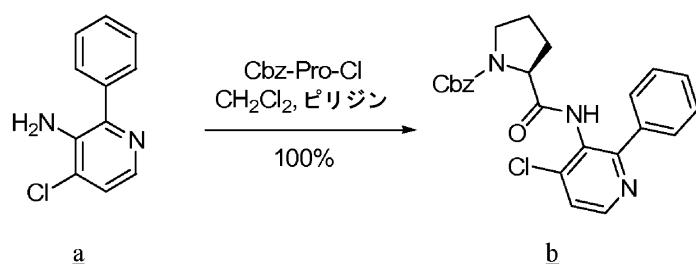
【0181】



3-アミノ-2-4-ジクロロピリジンd (0.7047 g、4.32 mmol)、フェニルボロン酸 (0.5177 g、4.24 mmol)、K₂CO₃ (0.8023 g、5.80 mmol) 及びPd(PPh₃)₄ (0.0702 g、0.0607 mmol) を組み合わせた。試料から気体を抜き、窒素を三回パージした。無水DMF (2 mL) 及び脱酸素化H₂O (0.4 mL) を加えた。試料を130で40分間マイクロ波処理した。反応混合物をH₂O (50 mL) で希釈し、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。EtOAc抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過した。粗物質をシリカゲルに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー (40 g のSiO₂、0-30% のヘキサン中のEtOAc) によって濾過して3-アミノ-4-クロロ-2-フェニルピリジンe (0.435 g、2.12 mmol、49%)を得た。

【0182】

実施例27 2(S)-[[4-フェニル-2-チアゾロ[4,5-c]ピリジニル]-1-(9H-フルオレン-9-イルメチル)エステル-1-ピロリジンカルボン酸



3-アミノ-4-クロロ-2-フェニルピリジンa (0.435 g、2.12 mmol) を無水CH₂Cl₂ (10 mL) に溶解した。無水ピリジン (0.86 mL、10.6 mmol) を加えた。CH₂Cl₂ (5 mL) 中の実施例14に従って調製されたCbz-Pro-Cl (1.0804 g、4.04 mmol) を滴下して加えた。試料を1時間

10

20

30

30

40

50

攪拌した。反応混合物をシリカゲルに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー(40gのSiO₂、0-100%のヘキサン中のEtOAc)によって精製して2(S)-[[4-クロロ-2-フェニル-3-ピリジニル]アミノ]カルボニル]-1-(9H-フルオレン-9-イルメチル)エステル-1-ピロリジンカルボン酸b(0.986g、2.12mmol、100%)を得た。

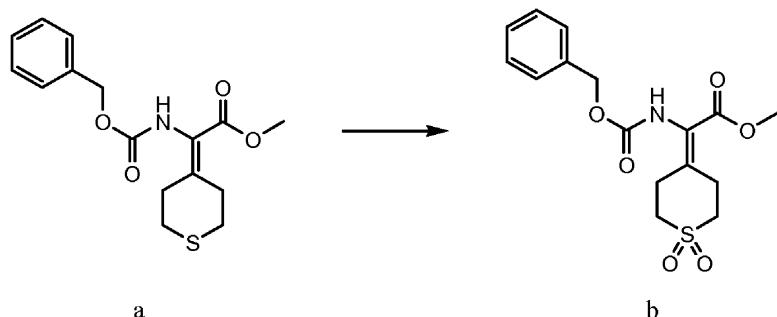
【0183】



2(S)-[[4-クロロ-2-フェニル-3-ピリジニル]アミノ]カルボニル]-1-(9H-フルオレン-9-イルメチル)エステル-1-ピロリジンカルボン酸b(0.986g、2.12mmol)を無水トルエン(20mL)に溶解させた。Lawesson試薬(0.6315g、1.56mmol)を加えた。試料を80まで加熱し、一晩攪拌した。反応混合物をシリカゲルに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー(40gのSiO₂、0-100%のヘキサン中のEtOAc)によって精製して2(S)-[[4-フェニル-2-チアゾロ[4,5-c]ピリジニル]アミノ]カルボニル]-1-(9H-フルオレン-9-イルメチル)エステル-1-ピロリジンカルボン酸c(0.294g、0.71mmol、33%)を得た。

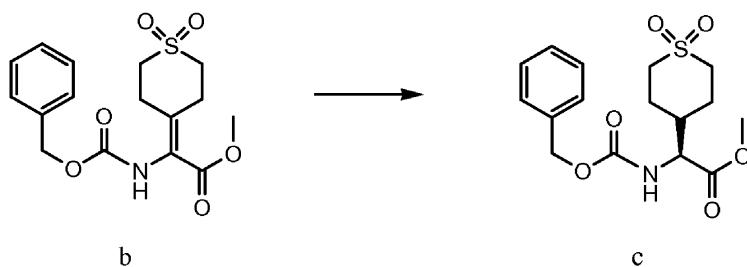
【0184】

実施例28 N-Boc保護された環状スルホニルアミノ酸



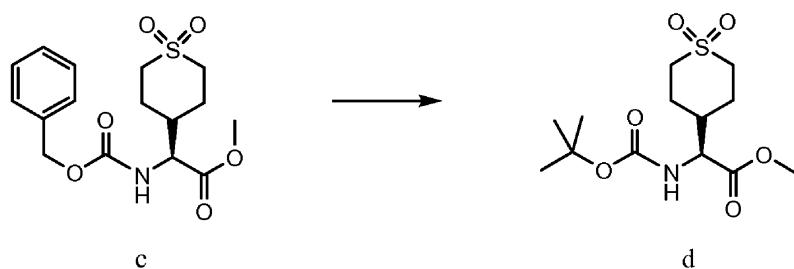
Shieh[Shieh, W.-C. ; Xue, S. ; Reel, N. ; Wu, R. ; Fitt, J. ; Repic, O. Tetrahedron : Asymmetry, 2001, 12, 2421-2425]の一般的手順に従って合成した硫化物a(810mg、2.5mmol)を、メタノール(25mL)に溶解させた。オキソソ(4.5g)を脱イオン水(25mL)に溶解させた。基質のメタノール溶液を-10まで冷却し、オキソソ水溶液を反応体にゆっくりと添加した。反応体を氷上で保持し、一晩攪拌させつつ、徐々に室温まで温めた。脱イオン水を使用し、反応体を約150mLまで希釈し、ついで抽出のために、90%の酢酸エチル-ヘキサンに注いだ。有機相を乾燥(Na₂SO₄)させ、セライトに吸着させ、ISCO Combiflashの40gカラム、5-90%の酢酸エチル-ヘキサンによるクロマトグラフィーで30分以上かけて精製し、804mg(2.27mmol、91%)の生成物スルホンbを得た。

【0185】



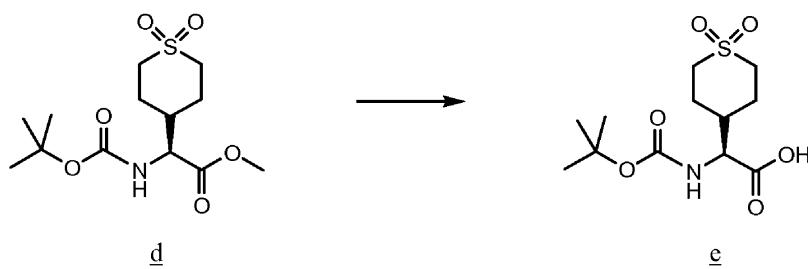
Burk[Burk, M.J. ; Gross, M.F. ; Martinez, J.P. J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 9375 -9376]の一般的手順に従い、アルケン**b**(774mg、2.19mmol)、無水メタノール(40mL)、及び[(S,S)-Me-BPE-Rh(COD)]⁺OTf⁻(500mg、0.8mmol)を、窒素でバージされたパール(Parr)振盪フラスコにおいて混合した。パールフラスコを空にし、ついで、60psiの水素ガスを充填し、一晩激しく振盪した。減圧下でメタノールを除去し、粗生成物を、酢酸エチルを使用し、シリカゲルの小プラグを通して濾過した。溶媒を蒸発させ、730mg(2.0mmol、94%)の生成物**c**を>98%の収率で得た。

【0186】



Z保護されたアミノエステル**c**(804mg、2.27mmol)を、メタノール(16mL)に溶解させた。この溶液に、BOC-無水物(1.5g、6.8mmol)、ついで20%のPd(OH)₂·C(250mg)を添加した。掃除機により、反応フラスコから全ての空気を除去し、混合物を5分激しく攪拌した。ついで、フラスコに水素ガスを注入し、室温で6時間、激しく攪拌した。水素雰囲気を排出した後、混合物を、メタノールを使用し、セライトを通して濾過し、溶媒を蒸発させることにより、粗生成物**d**(508mg、1.56mmol、70%の収率)を得た。

【0187】



エステル**d**(508mg、1.56mmol)を8mLのTHFに溶解させた。脱イオン水(4mL)、続いてLiOH·H₂O(120mg、2.8mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、1NのHCl水を使用して酸性化させ、酢酸エチル(3×25mL)中に抽出した。さらに有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、372mg(1.21mmol、78%の収率)のN-BOC保護された環状のスルホニルアミノ酸**e**を得、これを精製なしに続けて用いた。

10

20

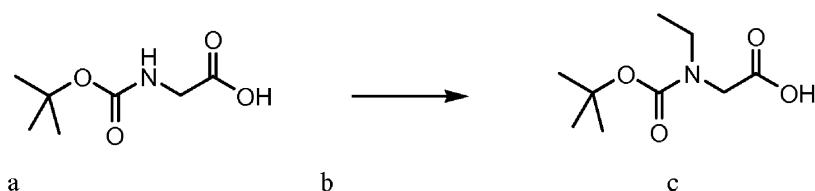
30

40

50

【0188】

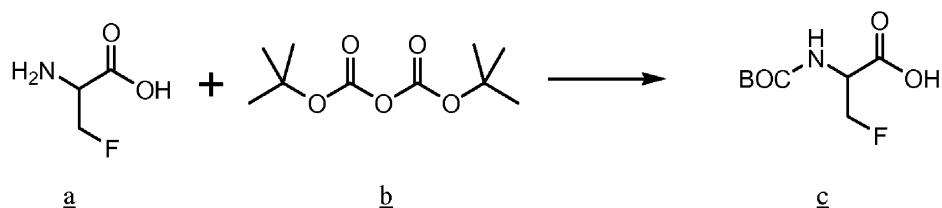
実施例 2 9



G r i g g [Blaney, P.; Grigg, R.; Rankovic, Z.; Thornton-Pett, M.; Xu, J. Tetrahedron, 2002, 58, 1719-1737] の一般手順に従って、丸底フラスコに水素化ナトリウム（480 mg の油中 60% の分散液、12.0 mmol、4.0 当量）を入れ、窒素を 15 分間バージした。T H F (6.0 mL) をフラスコに添加し、懸濁液を、氷水浴を使用して 0 に冷却した。別個のフラスコに B O C - グリシンa (525 mg、3.0 mmol)、無水 T H F (6.0 mL) 及びヨウ化カルチル (1.0 mL、12 mmol、4 当量) を入れた。この混合物を、0 で激しく攪拌しながら、T H F 中の N a H 懸濁液に滴下して加えた。1 時間の攪拌後、反応を室温まで温め、一晩攪拌した。反応を再び 0 まで冷却させ、メタノール (4 mL) を非常にゆっくりと添加して過剰の水素化物を抑えた。脱イオン化水を加えて混合物を希釈し、メタノールを減圧下で除去した。不純物を 90% の酢酸エチル - ヘキサン中に抽出し、ついで、水性層を、pH が 2 - 3 に達するまで固体のクエン酸を加えることによって酸性化した。生成物を 90% の酢酸エチル - ヘキサン中に抽出した。この有機層を乾燥 (N a 2 S O 4) させ、濾過した。減圧下で溶媒を除去して、定量的収量の生成物bを得た。

【0189】

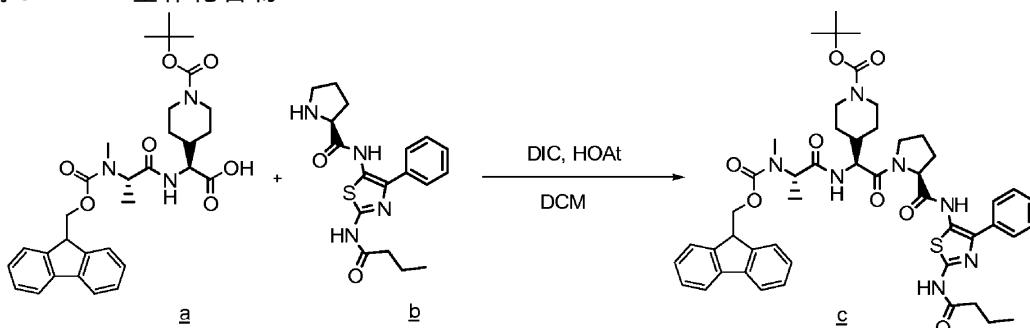
実施例 3 0



保護されていないアミノ酸a (775 mg、7.24 mmol) 及び炭酸ナトリウム (1.69 g、16.0 mmol) の混合物を、脱イオン化水及び T H F (それぞれ 15 mL) の 1 : 1 溶液に溶解させた。この混合物に B O C - 無水物b (1.73 g、7.96 mmol) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、T H F を減圧下で除去した。ついで、混合物を飽和水性クエン酸で pH 2 - 3 に酸性化し、生成物を 10% の酢酸エチル - ジクロロメタンに抽出した。有機層を乾燥させ (N a 2 S O 4) 、濾過し、減圧下で濃縮して、更なる精製なしに使用される綺麗な B O C - 保護アミノ酸c (1.40 g、6.7 mmol、93%)を得た。

【0190】

実施例 3 1 二量体化合物 1



25 mL の丸底フラスコにおいて、ジペプチドa (1.2 g、2.1 mmol) 及び化

10

20

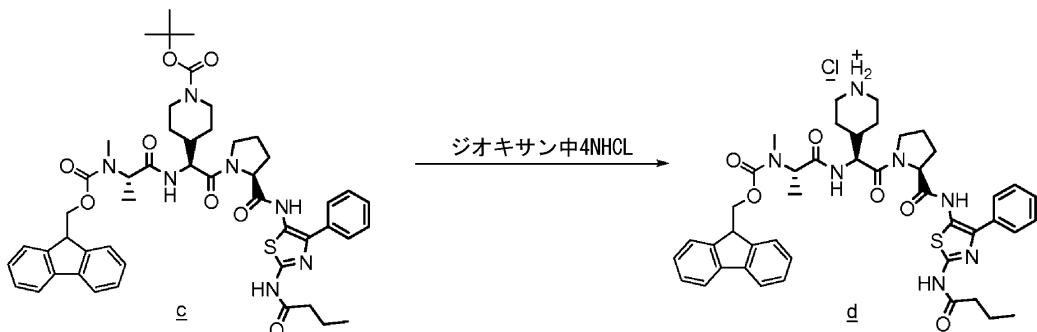
30

40

50

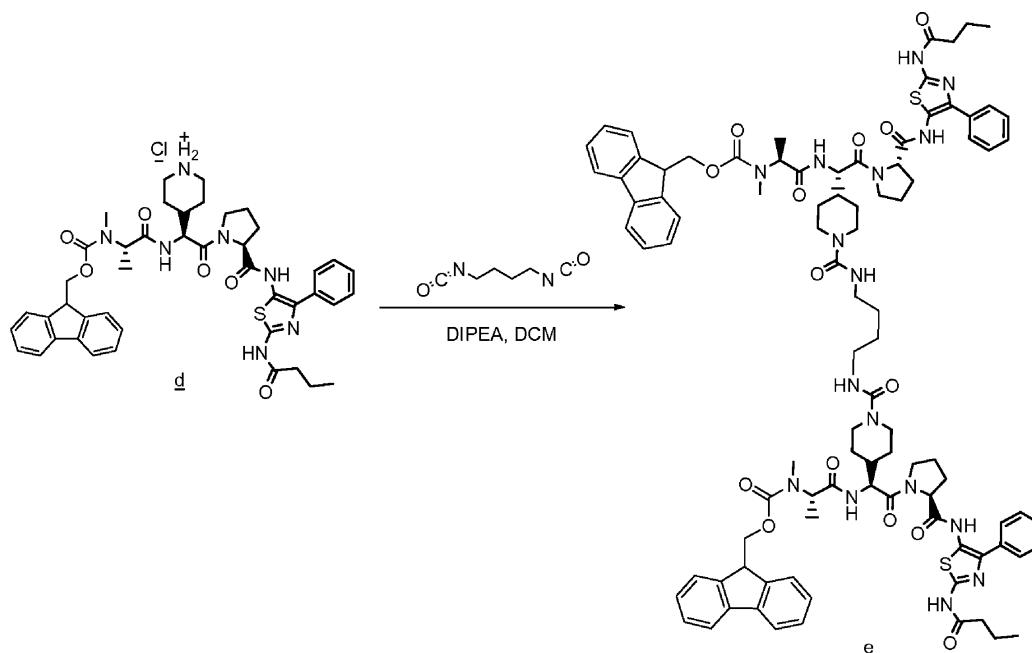
化合物b (500 mg、1.2 mmol) をジクロロメタン (5.0 mL) に溶解させた。N、N - デイソプロピルカルボジイミド (0.35 mL、2.2 mmol) 及び 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (300 mg、2.2 mmol) を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。ついで、混合物をシリカゲルで濃縮させ、フラッシュクロマトグラフィー (100% の Hex から 100% の EtOAc、40 g カラム) によって精製して 1.1 g (87%) の化合物c を白色固体として得た。MS : M/Z = 907。

【0191】



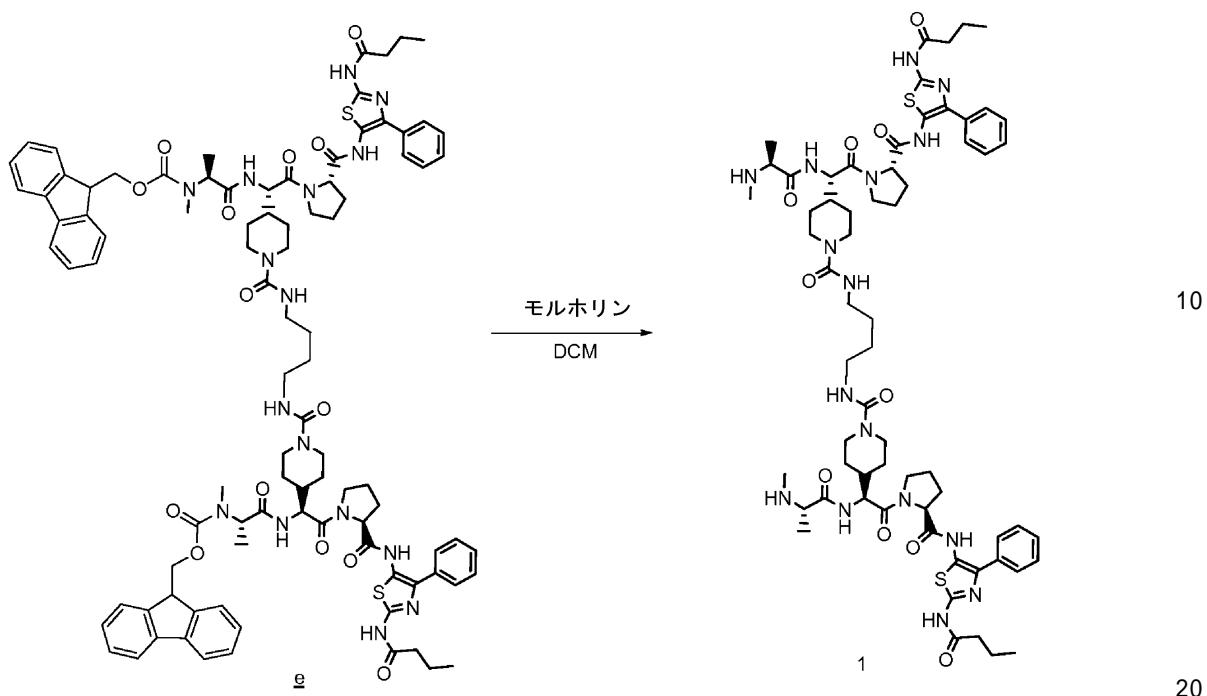
50 mL の丸底フラスコにおいて、化合物c (1.1 g、1.2 mmol) をジオキサン中の 4N の HCl (20 mL、60 mmol) の溶液に溶解させ、溶液を室温で 30 分攪拌した。ついで、溶液を濃縮して、1.0 g (99%) の化合物d を淡黄色の固体として得た。MS : M/Z = 807。

【0192】



10 mL の丸底フラスコにおいて、ジクロロメタン (0.5 mL) 中に溶解させた 1, 4 - デイソシアナトブタン (9.0 mL、0.071 mmol) を、ジクロロメタン (0.5 mL) 中の化合物d (120 mg、0.14 mmol) 及び N、N - デイソプロピルエチルアミン (37 mL、0.21 mmol) の溶液にゆっくりと添加し、混合物を室温で 6 時間攪拌した。ついで、混合物をシリカゲルで濃縮させ、フラッシュクロマトグラフィー (100% の DCM から 5% の MeOH / DCM、12 g のカラム) によって精製して、81 mg (65%) の化合物e を白色の固体として得た。MS : M/Z = 1753。

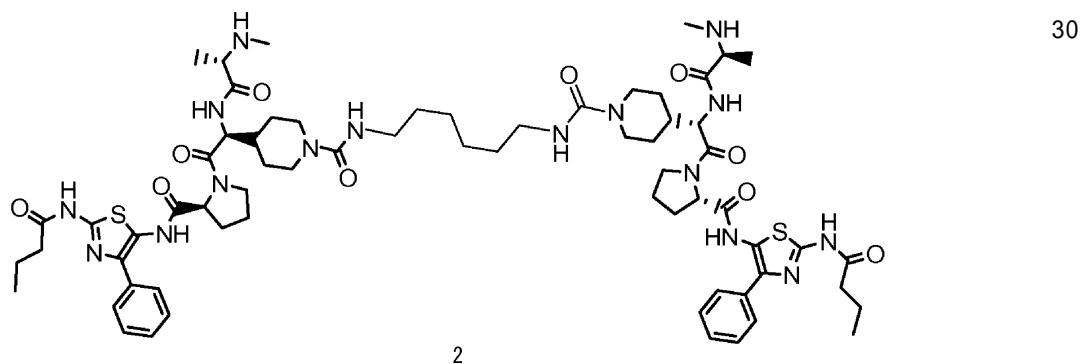
【0193】



25 mLの丸底フラスコにおいて、化合物e (81 mg、0.046 mmol)をジクロロメタン(5.0 mL)に溶解させ、モルホリン(0.40 mL、4.6 mmol)を加えた。溶液を室温で一晩攪拌した。ついで、溶液を濃縮し、逆相HPLCによって精製して22.6 mg (37%)の化合物1を白色固体として得た。MS : M/Z = 1308。

【0194】

実施例32 二量体化合物2

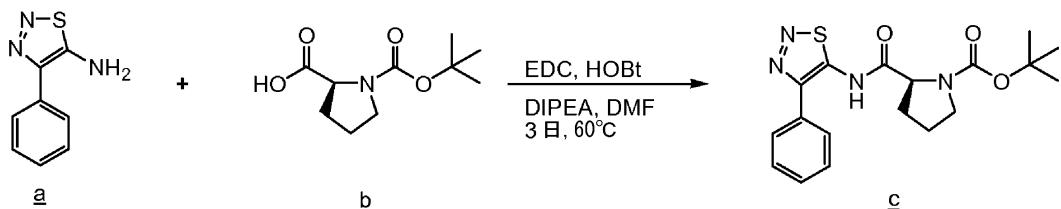


化合物2を、化合物1に対する手順を使用して調製した(12.6 mgの白色固体)。MS : M/Z = 1336。

【0195】

実施例33 二量体化合物3

40

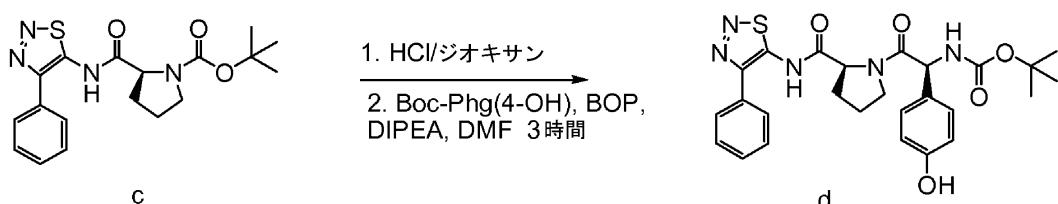


10 ml の THF 中の Boc 無水物 (1.6 g、7.2 mmol) を、10 ml の水中の 4 - ヒドロキシ - L - フェニルグリシン (1.0 g、6 mmol) 及び NaHCO₃ (1.0 g、12 mmol) の氷冷攪拌溶液に滴下して加えた。添加の完了後に、溶液を室温まで攪拌し、一晩攪拌した。THF を蒸発させ、10 ml の水を加えた。水性層を 20 ml の酢酸エチルで 2 回抽出し、水性層を、水性クエン酸で pH 3 まで酸性化させた。水性層を 25 ml の酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を組み合わせた。有機層をブラインで 2 回、水で 1 回洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮して、1.5 g の Boc - 4 - ヒドロキシ - L - フェニルグリシン (Boc - Phg (4 - OH)) を得た。保護されたアミノ酸は、LCMS による正しい質量を有する単一のピークであり、更なる精製なしに使用した。理論質量 267.3、実測質量 268.5。

【0196】

Boc - L - プロリン (9.7 g、45.2 mmol)、4 - フェニル - 1,2,3, - チアジアゾール - 5 - アミン (4.0 g、22.6 mmol)、EDC (8.2 g、42.9 mmol)、HOBT (5.8 g、42.9 mmol)、DIPEA (19.7 ml、113 mmol) を組合せ、60 °C にて 40 ml の DMF 中で 3 日間攪拌した。酢酸エチル及び飽和水性 NaHCO₃ を加えた。水性層を分離し、酢酸エチルで抽出した。有機層を組合せ、水性 NaHCO₃ 及びブラインで洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、褐色の残留物に濃縮した。純粋な Boc - プロリル - 4 - フェニル - 5 - アミノ - 1,2,3 - チアジアゾール c を 100 ml の熱アセトニトリルからの結晶化によって得て 5.9 g を得た。理論質量 374.5、実測質量 375.3。

【0197】



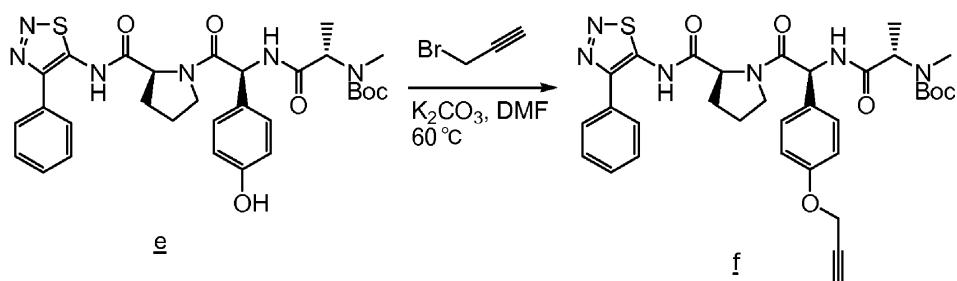
化合物 c (1.5 g、4.25 mmol) を 20 ml の 4 N の HCl / ジオキサンで 30 分間処理し、溶媒を除去した。Boc - L - Phg (4 - OH) (1.25 g、4.68 mmol)、BOP (2.1 g、4.68 mmol)、DIPEA (1.63 ml、9.36 mmol) を 30 ml の DMF 中で組合せ、室温で 3 時間攪拌して化合物 d を得た。標準的な操作：酢酸エチルを加え、有機層を、水性重炭酸ナトリウムで 2 回洗浄し、ブラインで 2 回洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮した。残留物は、LCMS による正しい質量を有する単一のピークであり、更なる精製なしに次の工程で使用した。理論質量 523.6、実測質量 524.3。

【0198】



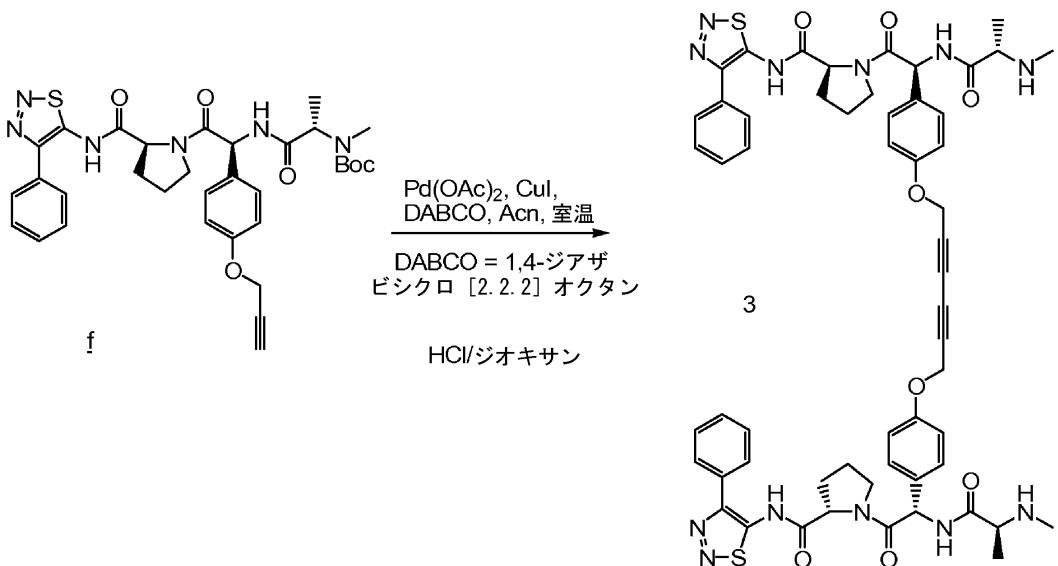
先の工程からの化合物dを20mlの4NのHCl/ジオキサンで30分処理し、溶媒を除去した。Boc-N-メチルアラニン(0.95g、4.68mmol)、BOP(2.1g、4.68mmol)及びDIPEA(1.63ml、9.36mmol)を30mlのDMF中で組合せ、室温で3時間攪拌した。標準的な操作：酢酸エチルを加え、有機層を、水性重炭酸ナトリウムで2回洗浄し、ブラインで2回洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物をHPLCによって精製して1.2gの化合物eを得た。理論質量608.7、実測質量609.3。

【0199】



化合物e(1.2g、1.97mmol)、トルエン中80重量%の臭化プロパルギル(879mg、5.91mmol)、K₂CO₃(817mg、5.91mmol)を40mlのDMF中で組合せ、60で16時間攪拌した。水を溶液に加え、酢酸エチルを3回抽出した。有機層を組合せ、水性NaHCO₃で2回洗浄し、ブラインで2回洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。粗残留物をHPLCによって精製して200mgの化合物fを得た。理論質量646.8、実測質量647.3。

【0200】



化合物f(200mg、0.31mmol)、Pd(OAc)₂(1.2mg、0.005mmol)、CuI(0.2mg)、DABCO = 1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(0.25ml)、HCl/ジオキサン(1.5ml)を用いて反応させた。

10

20

30

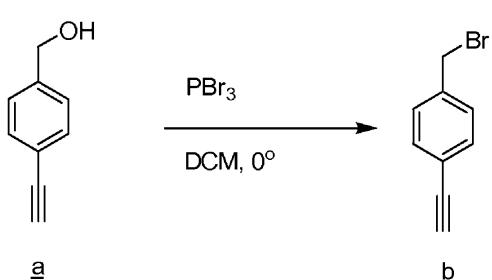
40

50

0.62 mmol)、CuI (1.4 mg、0.0062 mmol) 及びDABC(O (1.04 mg、0.93 mmol) を20 mlのアセトニトリル中で組合せ、室温で一晩攪拌した。酢酸エチルを加え、有機層を水性NaHCO₃で2回洗浄し、ブラインで2回洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物を20 mlの4 NのHCl / ジオキサンで30分処理し、濃縮した。粗残留物をHPLCによって精製して81 mgの化合物3を得た。理論質量1091.3、実測質量1091.7。

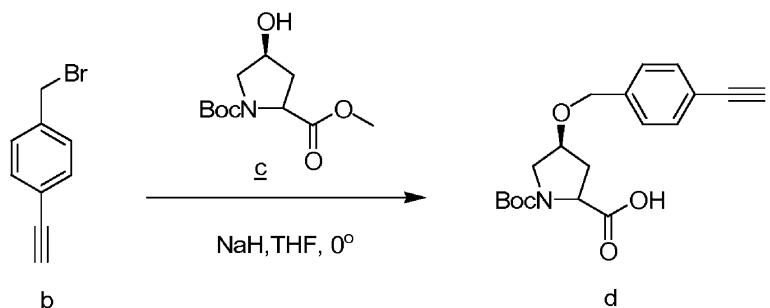
【0201】

実施例34 二量体化合物4



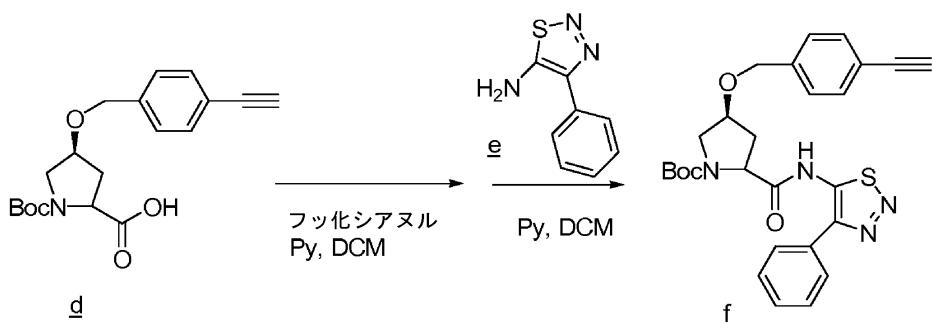
4 - エチニルベンジルアルコール a (1 g、7.57 mmol) を20 mlのDCMに希釈し、氷浴中で0℃に冷却した。三臭化リン (4.1 g、15 mmol) を滴下して加えた。反応を室温まで徐々に温め、窒素下で一晩攪拌した。反応を氷浴中でH₂Oを添加して停止させ、DCMで抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮乾固した。粗物質を、100%のヘキサンを使用するクロマトグラフィー (ISCO) によって精製して、純粋な臭化4 - エチニルベンジル b (220 mg)を得た。M + H⁺ 195.1

【0202】



NaH (135 mg、3.4 mmol、鉛油中の60%分散液) を窒素下で氷冷無水THF溶液 (5 ml) 中に懸濁させた。N - b o c - c i s - 4 - ヒドロキシ - L - プロリジンメチルエステル c (417 mg、1.7 mmol) と、ついで臭化4 - エチニルベンジル b (220 mg、1.13 mmol) を加えた。反応を室温まで徐々に温め、窒素下で一晩攪拌した。反応を氷浴中でH₂Oを添加して停止させ、濃縮乾固した。粗物質を、10%のMeOH / DCMを使用するクロマトグラフィー (ISCO) によって精製して、200 mgの化合物 dを得た。M + H⁺ 346.2

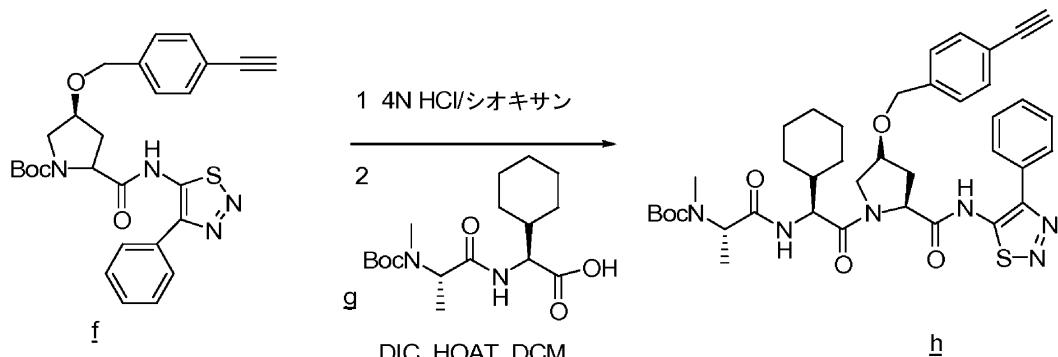
【0203】



10

化合物d (200 mg、0.578 mmol) を DCM (10 ml) に希釈し、氷浴中で冷却し、ピリジン (137 mg、1.73 mmol) 及びフッ化シアヌル (109 mg、0.81 mmol) を滴下して処理した。添加の完了後、溶液を室温まで温め、4時間攪拌した。1 ml の H₂O を加え、溶液を 15 分間攪拌した。更なる H₂O (20 ml) を加え、水性層を DCM によって 2 回抽出した。組み合わせた有機相を飽和ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮乾固させた。残留物を更なる精製なしに次の工程で使用した。粗油 (205 mg、0.578 mmol)、4-フェニル-1,2,3-チアジアゾール-5-アミンe (207 mg、1.16 mmol) 及びピリジン (136 mg、1.76 mmol) を 10 ml の DCM 中で組合せ、一晩攪拌した。更なる DCM を添加し、飽和 NaHCO₃ で洗浄した。水性層を DCM によって 2 回抽出し、飽和ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮乾固させた。粗物質を、40% - 80% の EtOAc / ヘキサンを使用するクロマトグラフィー (ISCO) によって精製して、101 mg の化合物fを得た。M + H⁺ 505.4

【0204】

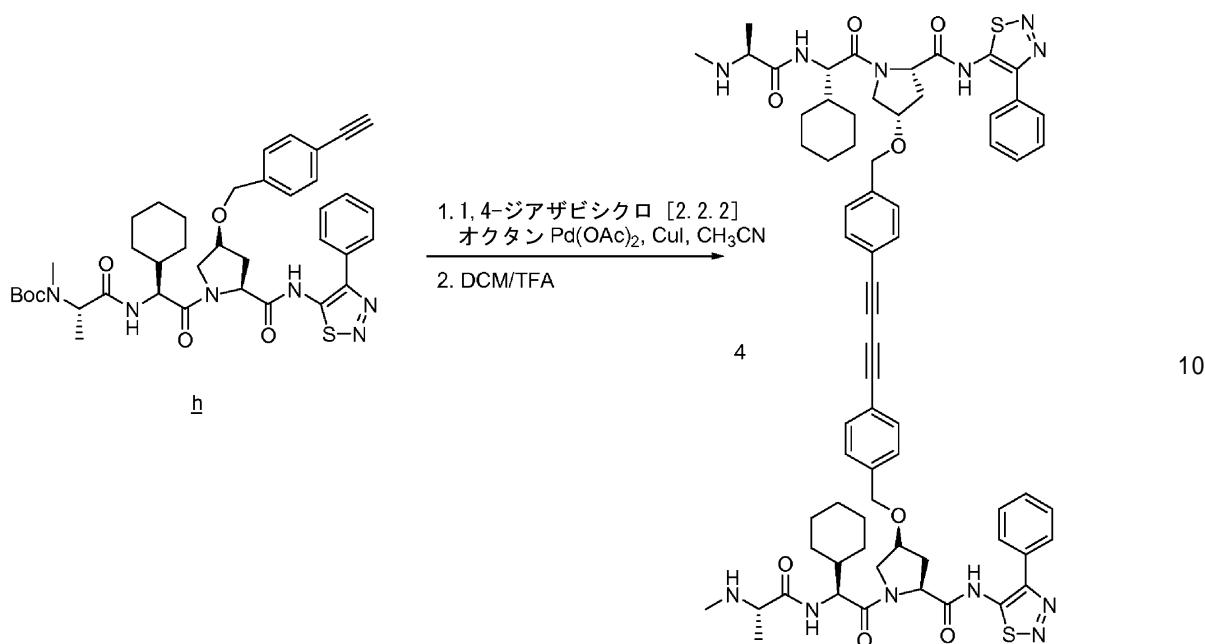


20

30

化合物f (40 mg、0.079 mmol) を 10 ml の 4 N の HCl / ジオキサンで 30 分間処理し、溶媒を除去した。残留物、Boc-N-Meala-Chg-OHg、DIC 及び HOAt を 5 ml の無水 DCM 中で組合せ、室温で 4 時間攪拌した。H₂O を溶液に加え、DCM で 2 回抽出した。有機層を組合せ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗物質を、40% - 80% の EtOAc / ヘキサンを使用するクロマトグラフィー (ISCO) によって精製して、48 mg の純粋な化合物hを得た。M + H⁺ 729.5

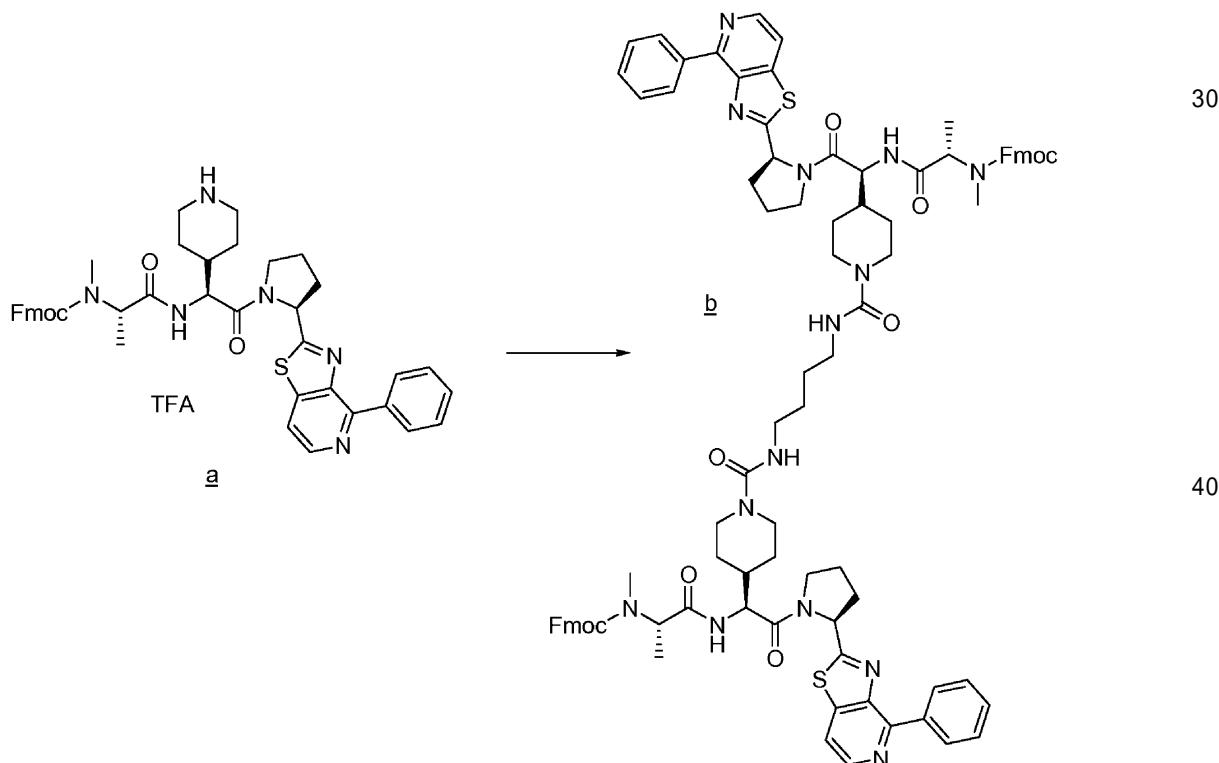
【0205】



化合物h (20 mg、0.027 mmol)、Pd(OAc)₂ (0.121 mg、0.00054 mmol)、DABCO (9 mg、0.082 mmol) 及びCuI (0.105 mg、0.00054 mmol) を5 mlのアセトニトリル中で組合せ、室温で一晩攪拌した。酢酸エチルを加え、有機層を水性NaHCO₃で2回洗浄し、組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物を1:1のDCM及びTFA (20 ml) で30分間処理し、濃縮した。粗物質をHPLCによって精製して7 mgの化合物4を得た。M + H⁺ 1255.6

【0206】

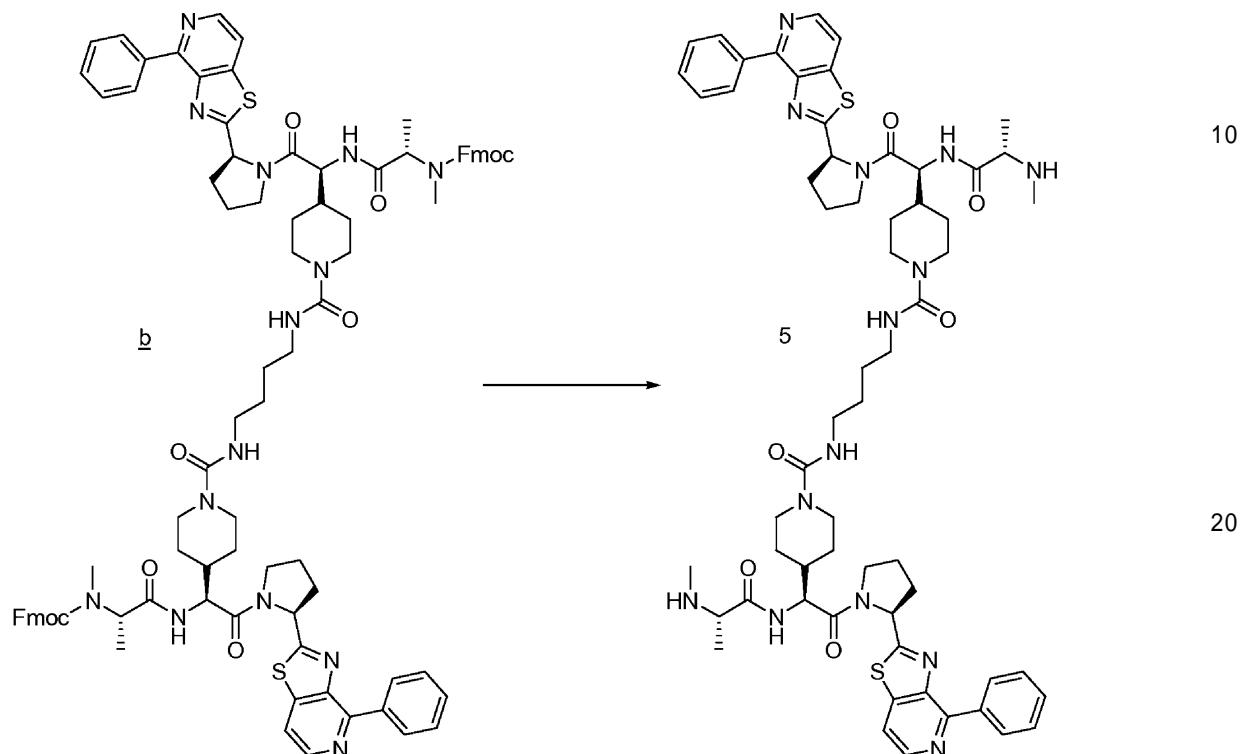
実施例35 二量体化合物5



ジクロロメタン (2 mL) 中のa (0.1 g、0.12 mmol) の溶液にジイソプロピルアミン (0.0456 mL、0.26 mmol) を加えた。アジピン酸クロリド (0.0206 g、0.1255 mmol) を加え、室温で12時間攪拌した。

. 0 0 8 6 2 mL、0 . 0 6 mmol)を混合物に加えた。得られた溶液を室温で4時間攪拌した。ジイソプロピルアミン(0 . 0 4 5 6 mL、0 . 2 6 mmol)を混合物に再び加えた。溶液を一晩攪拌した。粗物質をシリカゲルに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー(4 g の SiO₂、0 - 5 %のジクロロメタン中のメタノール)によって精製して Fmoc 保護二量体 b (0 . 0 7 3 g、0 . 0 4 6 mmol、78 %)を得た。

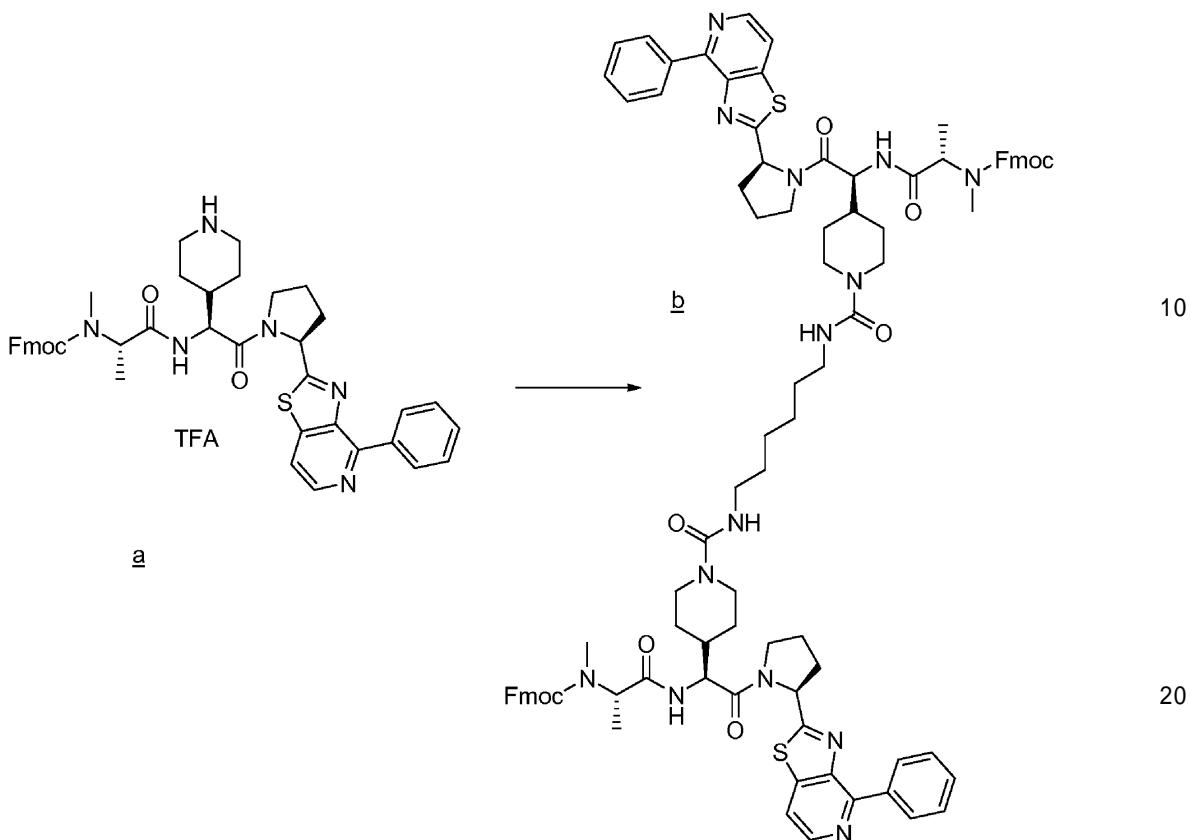
【0207】



ジクロロメタン(5 mL)中のFmoc保護二量体 b (0 . 0 7 3 g、0 . 0 4 6 mmol)の溶液にモルホリン(0 . 2 1 mL、2 . 4 mmol)を加えた。混合物を3時間攪拌した。モルホリン(0 . 2 1 mL、2 . 4 mmol)を再び溶液に加えた。溶液を一晩攪拌した。試料を濃縮し、purified by SFC(エチル-ピリジン、20 - 60 %のCO₂中のメタノール、50 mL / 分で6 . 5分)によって精製して二量体5 (0 . 0 1 9 g、0 . 0 1 7 mmol、36 %)を得た。

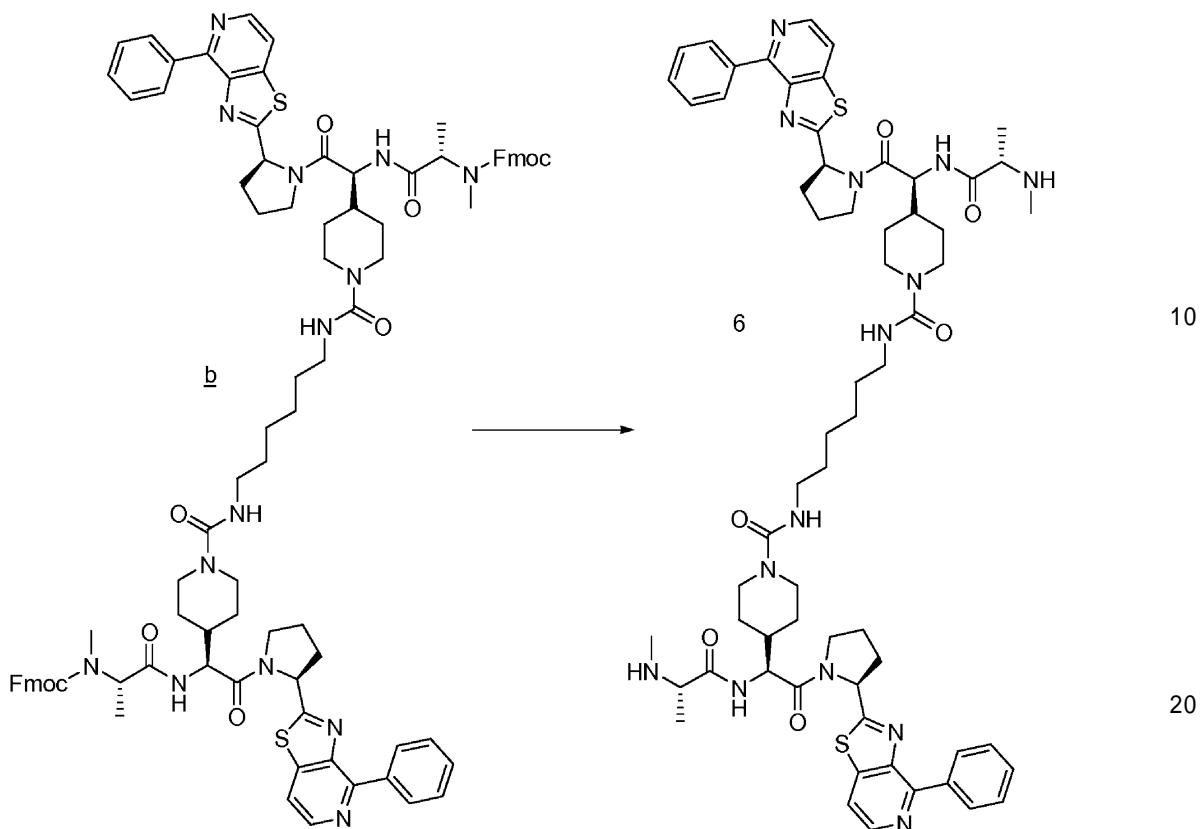
【0208】

実施例 3 6 二量体化合物 6



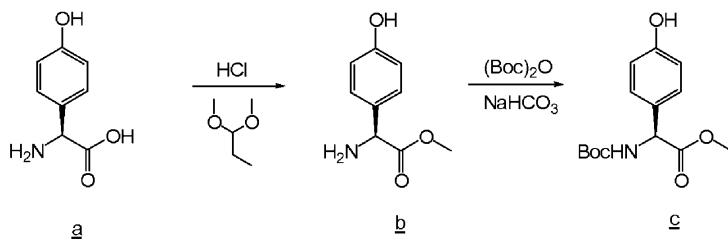
ジクロロメタン (2 mL) 中の a (0.1 g, 0.12 mmol) の溶液にジイソプロピルアミン (0.0228 mL, 0.13 mmol) を加えた。1,6-ジイソシアナトヘキサン (0.00954 mL, 0.0593 mmol) を混合物に加えた。得られた溶液を室温で4時間攪拌した。N,N-ジメチルアミノピリジンの小さい結晶を加えた。混合物を30分間攪拌した。ジイソプロピルアミン (0.0338 mL, 0.13 mmol) 30 を混合物に再び加えた。混合物を30分間攪拌した。1,6-ジイソシアナトヘキサン (0.00478 mL, 0.0297 mmol) を加えた。溶液を一晩攪拌した。粗物質をシリカゲルに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー (4 g の SiO₂、0-5% のジクロロメタン中のメタノール) によって精製して定量的収量で Fmoc 保護二量体 bを得た。

【0209】



ジクロロメタン (5 mL) 中の Fmoc 保護二量体 b (0.12 mmol) の溶液にモルホリン (0.38 mL、4.3 mmol) を加えた。混合物を 3 時間攪拌した。モルホリン (0.38 mL、4.3 mmol) を再び溶液に加えた。溶液を一晩攪拌した。試料を濃縮し、SFC (エチル - ピリジン、20 - 60 % の CO₂ 中のメタノール、50 mL / 分で 6.5 分) によって精製して二量体 6 (0.0392 g、0.033 mmol、28 %) を得た。

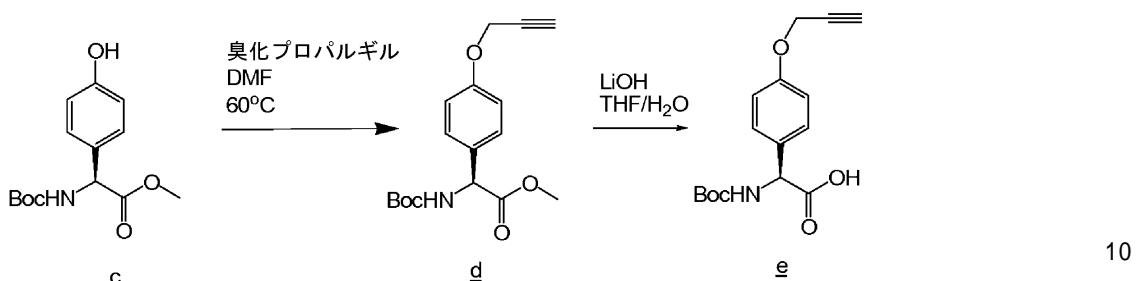
【0210】
実施例 37 二量体化合物 7



2,2-ジメトキシプロパン (33 mL、813 mmol) 中の 4 - ヒドロキシフェニルグリシン a (1.0 g、5.98 mmol) 及び濃 HCl (6 mL) を室温で一晩攪拌した。褐色の溶液を蒸発させ、純粋な化合物 b を、メタノール及びエチルエーテルの溶液から沈殿した。1.3 g が得られた。理論質量 181.2、実測質量 181.9。化合物 b (1.3 g、5.98 mmol) 及び NaHCO₃ (1.0 g、12.0 mmol) を 15 mL の水に溶解させ、15 mL のアセトニトリル及び 10 mL の THF 中の Boc - 無水物 (1.6 g、7.2 mmol) を滴下して加え、溶液を室温で一晩攪拌した。溶液を蒸発させ、酢酸エチルを加えた。標準的な操作を実施した：有機溶液を水性 NaHCO₃、ブライン、水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、化合物 c に濃縮した。理論質量 285.2、実測質量 285.0。

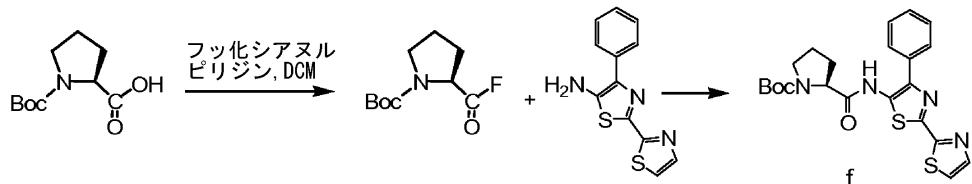
1. 2、実測質量 282.1。

【0211】



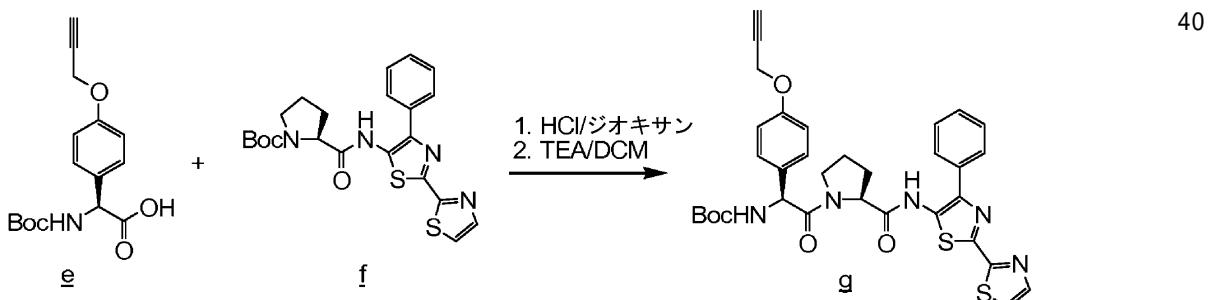
化合物c (1.63 g、5.8 mmol)、トルエン中80重量%の臭化プロパルギル (1.93 ml、17.4 mmol)、 K_2CO_3 (2.4 g、17.4 mmol) を30mlのDMFに溶解させ、50℃で一晩加熱した。溶液を蒸発させ、標準的な操作手順を、上に記載したようにして実施した。純粋な化合物dをHPLCによって精製した。理論質量319.4、実測質量320.1。化合物d (1.85 g、5.8 mmol)を、LiOH (487 mg、11.6 mmol)を含む50mlのTHF／水(1:1)中に溶解させ、4時間攪拌した。溶液を蒸発させ、水性クエン酸で酸性化した。溶液をEtOAc中に抽出し、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、化合物eの黄色油に濃縮した。収量770 mg。理論質量305.3、実測質量305.8。

【0212】



10 mlのDCM中のBoc - プロリン (598 mg、2.78 mmol)及びピリジン (411 u1、5.09 mmol)の氷冷溶液にフッ化シアヌル (406 mg、3.01 mmol)を滴下して加えた。溶液を室温まで温め、90分間攪拌した。溶液を蒸発させ、EtOAcを加え、有機層をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濃縮した。4 - フェニル - 2 , 2' - ピチアゾール - 5 - アミン (600 mg、2.31 mmol)をピリジンと共に残留物に加え、室温で一晩攪拌した。溶液を蒸発させ、EtOAcを加え、標準的な操作を実施した。化合物fをHPLCによって精製した。収量270 mg。理論質量456.6、実測質量457.3。

【0213】

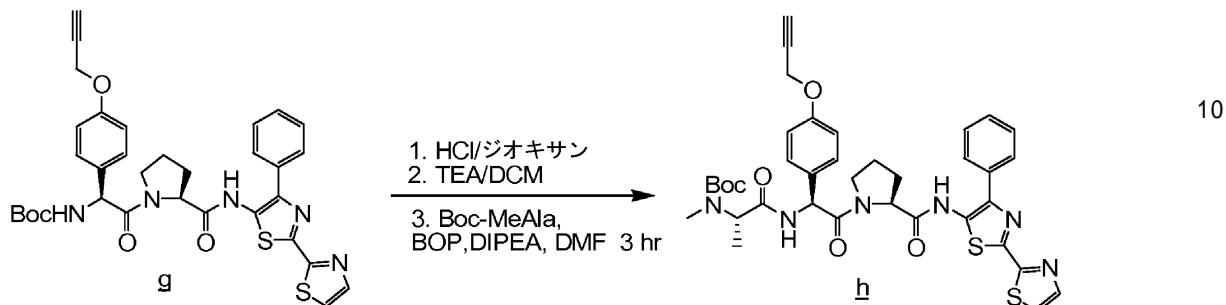


化合物f (200 mg、0.44 mmol)を20 mlのジオキサン中の4NのHClで30分処理し、溶媒を除去した。Boc - Phg (4-O - プロパルギル) - OH e

50

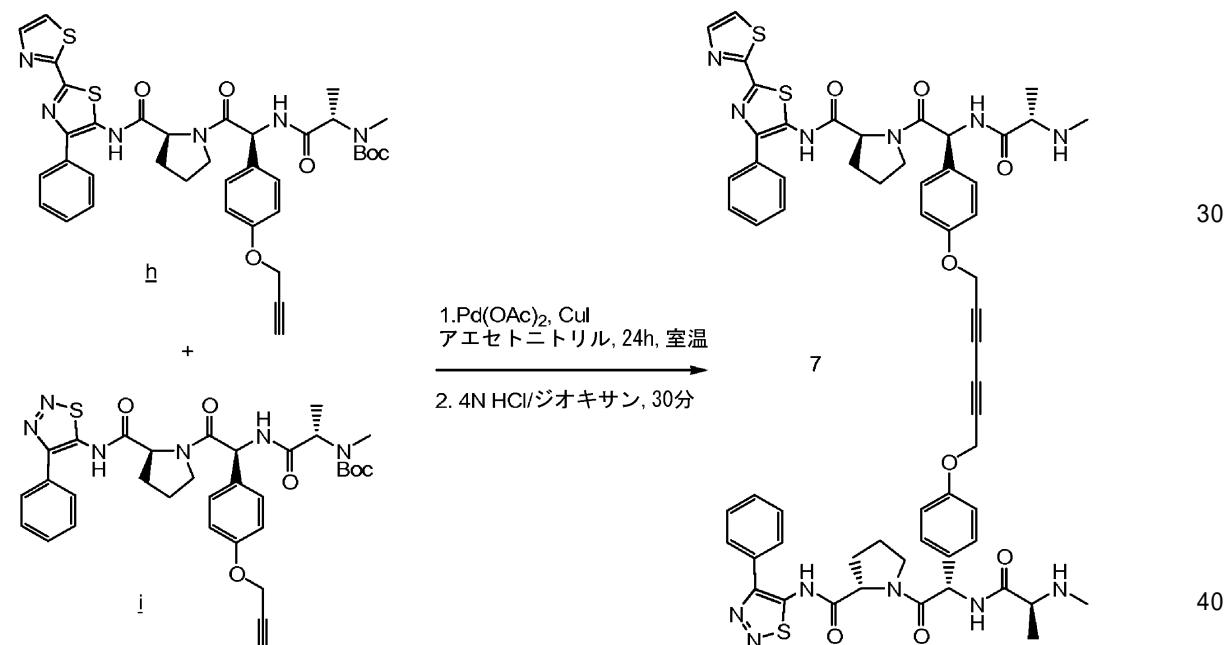
(147 mg、0.48 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスファート(BOP)(213 mg、0.48 mmol)及びDIPEA(168 uL、0.96 mmol)を20mLのDMF中で組合せ、室温で3時間攪拌した。標準的な操作を実施し、HPLCによって精製して、化合物gを得た。理論質量643.8、実測質量644.3。

【0214】



化合物g(282 mg、0.44 mmol)を20mLのジオキサン中の4NのHClで30分処理し、溶媒を除去した。Boc-MeAla(98 mg、0.48 mmol)、BOP(213 mg、0.48 mmol)及びDIPEA(168 uL、0.66 mmol)を20mLのDMF中で組合せ、室温で3時間攪拌した。標準的な操作を実施し、HPLCによって精製して、化合物hを得た。収量47 mg。理論質量728.9、実測質量729.3。

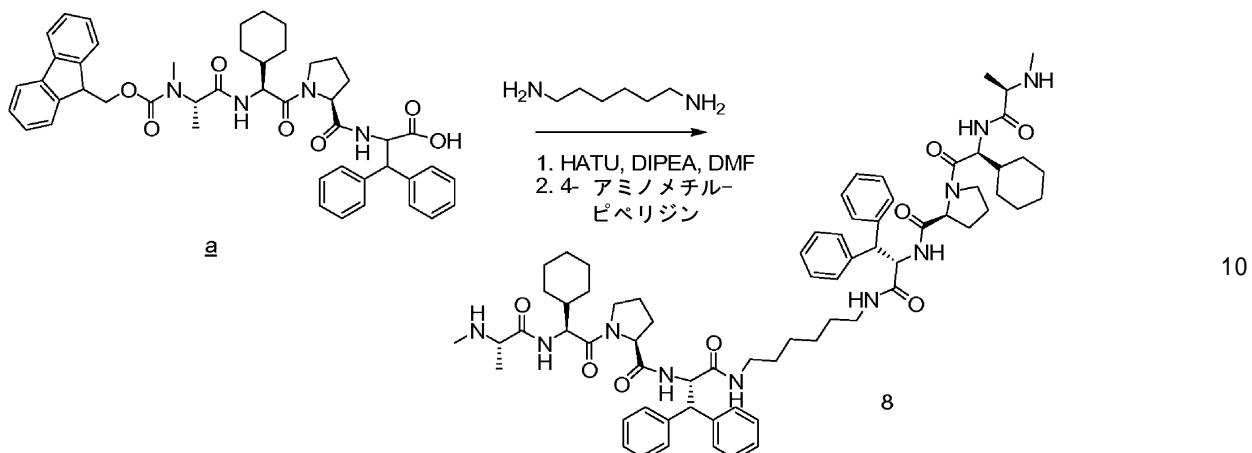
【0215】



化合物g(94 mg、0.128 mmol)、化合物i(84 mg、0.128 mmol)、Pd(OAc)₂(1.1 mg、0.0051 mmol)、CuI(0.98 mg、0.0051 mmol)及びDABCO(86 mg、0.77 mmol)を20mLのアセトニトリル中で組合せ、室温で一晩攪拌した。酢酸エチルを加え、有機層を水性NaHCO₃で2回、ブラインド2回洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物を20mLの4NのHCl/ジオキサンで30分処理し、濃縮した。粗残留物をHPLCによって精製して12 mgの化合物7を得た。理論質量1173.4、実測質量1173.8。

【0216】

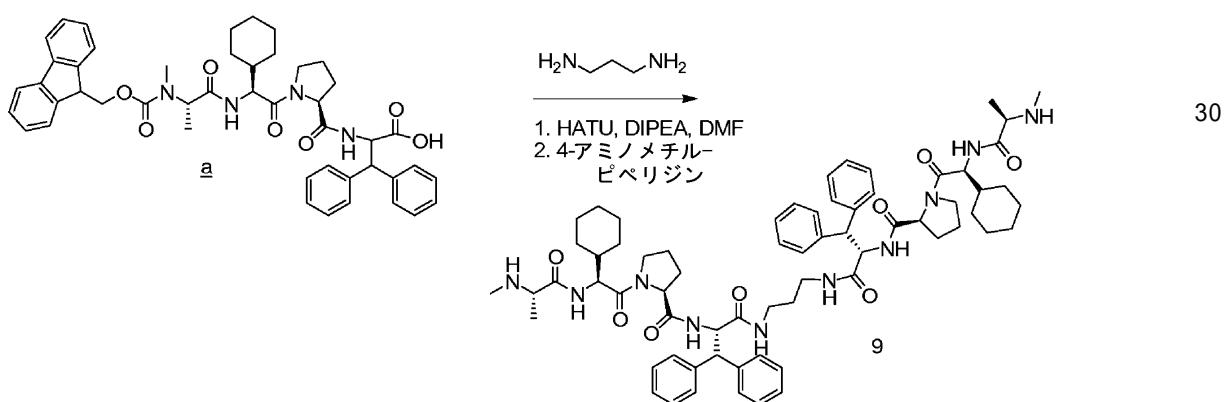
実施例38 二量体化合物8



化合物a (160 mg、0.2 mmol) を1mLのDMF及びHATU (91 mg、0.24 mmol) に溶解させた後、1,6-ジアミノヘキサン (12 mg、0.1 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (52 μL、0.3 mmol) を加えた。反応を室温で14時間攪拌した。反応物をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃で2回洗浄し、ブラインで洗浄した。MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物を2mLのDMFに溶解させ、ついで4-アミノメチルピペリジン (120 μL、1.0 mmol) を添加し、室温で3時間攪拌した。分取HPLCにより化合物8を得た。MS = 1205.2 (M+1)。

【0217】

実施例39 二量体化合物9

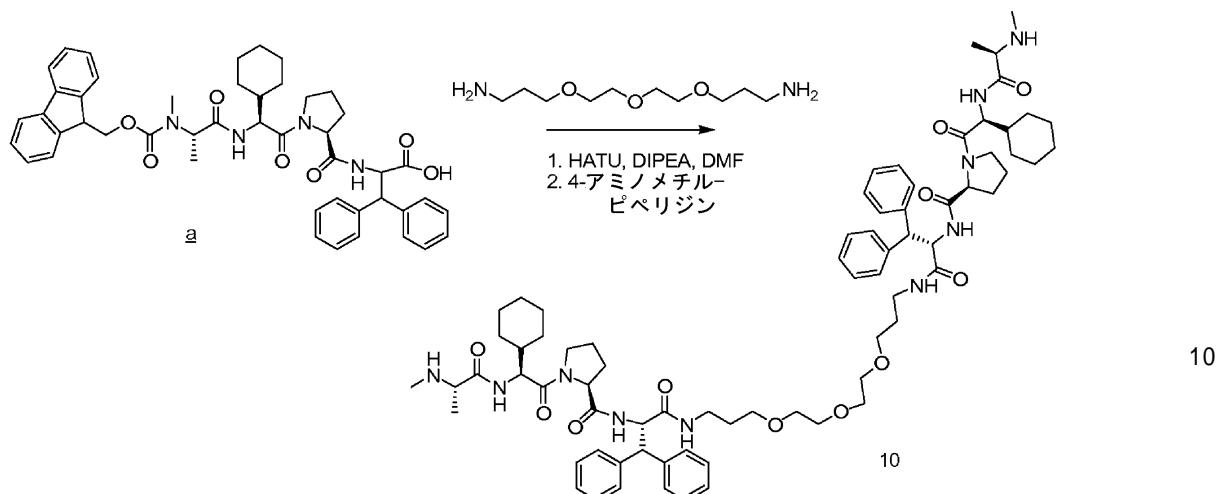


化合物a (135 mg、0.17 mmol) を1mLのDMFに溶解させ、HATU (91 mg、0.24 mmol) を加え、ついで1,6-ジアミノプロパン (8 μL、0.09 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (44 μL、0.26 mmol) を加えた。反応を室温で14時間攪拌した。反応物をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃で2回洗浄し、ブラインで洗浄した。MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物を2mLのDMFに溶解させ、ついで4-アミノメチルピペリジン (104 μL、0.85 mmol) を添加し、室温で3時間攪拌した。分取HPLCにより化合物8を得た。MS = 1164.5 (M+1)。

【0218】

実施例40 二量体化合物9

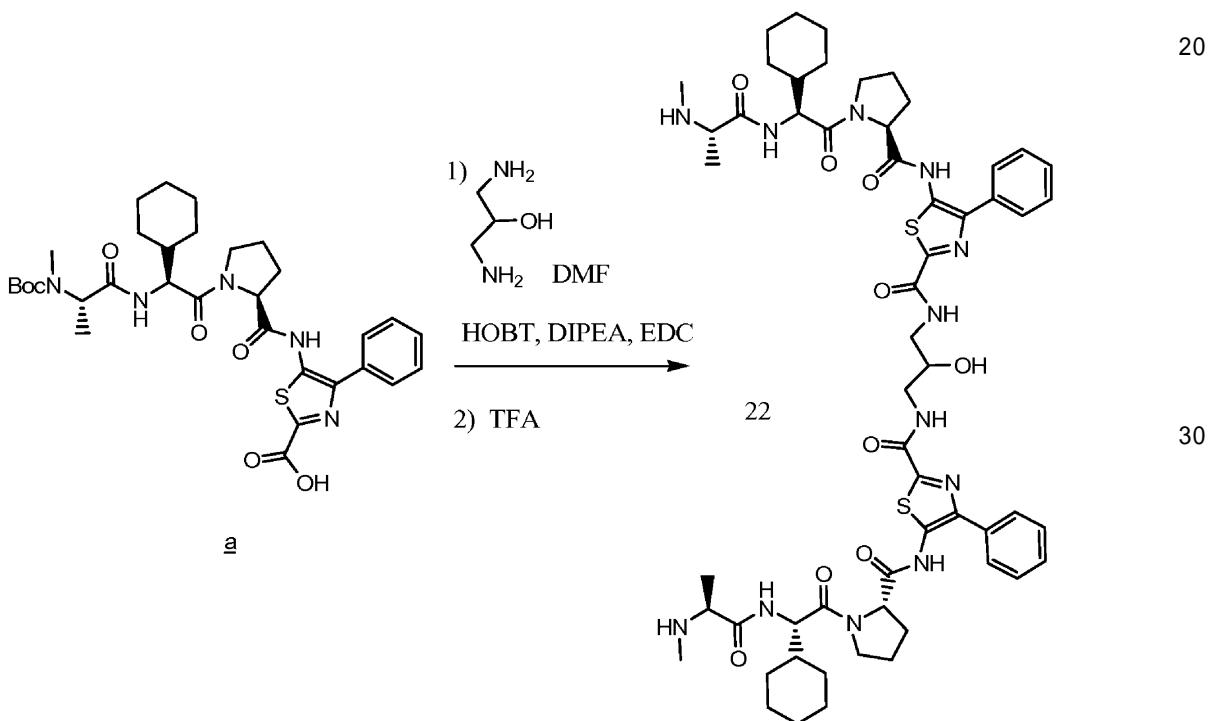
50



化合物 9 を、化合物 8 に対して記載した手順に従って調製した。MS = 1310.7 (M + 1)。

【0219】

実施例 41 二量体化合物 22



N,N-ジメチルホルムアミド (10.0 mL、129 mmol) 中の化合物 a (66.5.0 mg、1.036 mmol) に 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.154 g、1.14 mmol)、1,3-ジアミノプロパン-2-オール (0.0467 g、0.518 mmol) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.451 mL、2.59 mmol) を加えた。固体物を溶液中に加えた後、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.218 g、1.14 mmol) を加え、溶液を室温で一晩攪拌した。

【0220】

溶液を 50 ℃ に加熱し、一晩攪拌を続けた。溶液を EtOAc (150 mL) で希釈し、1N の HCl で 2 回 (150 mL) 洗浄した。組み合わせた酸性水性相を EtOAc で 1 回 (100 mL) で抽出し、組み合わせた有機物を 1N の NaOH で 2 回 (150 mL) 洗浄した。組み合わせた塩基性層を EtOAc で 1 回 (100 mL) 抽出した。組み合

40

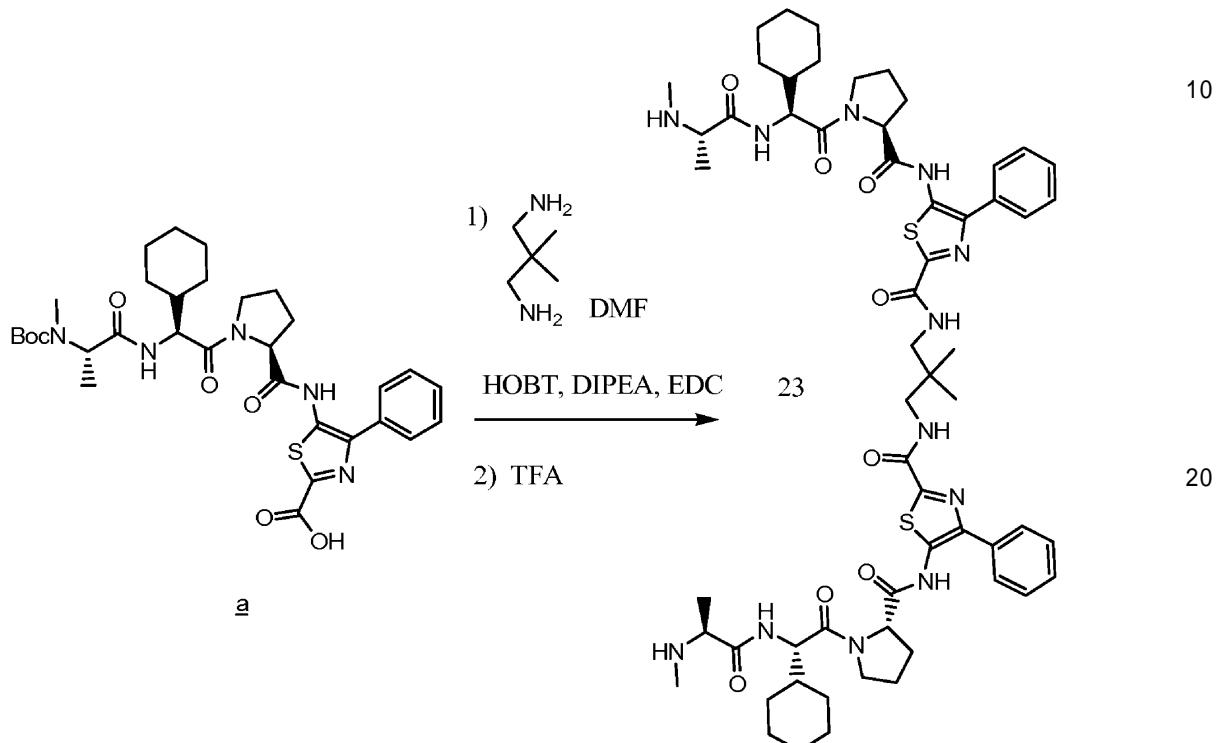
50

わせた有機相をブラインで1回(150ml)洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、Genevacエバポレーターで濃縮した後、フラッシュ処理し(ISC O 80G 固相負荷(0-80%)10%MeOH/DCM、DCM)、Boc保護二量体を得た。

Boc保護二量体をDCM及びTFAの1:1溶液(5ml)で10分間処理し、濃縮した。粗物質をHPLCによって精製して77.3mgの最終二量体化合物22を得た。

【0221】

実施例42 二量体化合物23



化合物a(700.0mg、1.091mmol)のバイアルに1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.162g、1.20mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(3.500mL、45.20mmol)、2,2-ジメチルプロパン-1、3-ジアミン(0.0655mL、0.545mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.475mL、2.73mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.230g、1.20mmol)を順に加え、50℃で一晩攪拌した。溶液をEtOAc(150ml)で希釈し、1NのHClで2回(150ml)洗浄した。組み合わせた酸性水性相をEtOAcで1回(100ml)抽出し、組み合わせた有機物を飽和重炭酸塩で2回(150ml)洗浄した。組み合わせた塩基性相をEtOAcで1回(100ml)で抽出し、組み合わせた有機相をブラインで1回(150ml)洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した後、フラッシュ処理(ISC O 80G 固相負荷カラム0-5%のMeOH/DCM、45分)してBoc保護二量体を得た。

【0222】

残留物にトリフルオロ酢酸：塩化メチレン(5.00mL)のTFA/DCMの1:1溶液を加え、これを室温で10分間攪拌した後、DCMを加えてロータリエバポレーターにかけ、ついで再びロータリーエバポレーターにかけた。これをGenevacによって濃縮して163.7mgの粗二量体を得、これをHPLCによって精製して86.3mgの精製二量体化合物23を得た。

【0223】

実施例43 IAP阻害アッセイ

以下の実験では、110残基の11がXIAP-BIR3に見出されるものに対応し、

残りがML-IAP-BIRに対応するMLXBI R3SGと称されるキメラBIRドメインを使用した。キメラタンパク質MLXBI R3SGは、天然BIRドメインの何れかよりも有意に良好にカスパー-9に結合して阻害することが示されているが、天然ML-IAP-BIRのものに類似した親和性でSmacベースのペプチド及び成熟Smacに結合した。キメラBIRドメインMLXBI R3SGの改善されたカスパー-9阻害は、MCF7細胞に形質移入した場合のドキソルビシン誘導性アポトーシスの阻害の増加と相關している。

MLXBI R3SG配列：

```
MGSSHHHHHHSGLVPRGSHMLETEEEEEEGAGAGATLSRGPA  
AFPGMGSEELRLASFYDWPLTAEVPPELLAAAGFFHTGHQ 10  
DKVRCCFFCYGGLQSWKRGDDPWTEHAKWFPGCQFLRSKG  
QEYINNIHLTHSL(配列番号：1)
```

【0224】

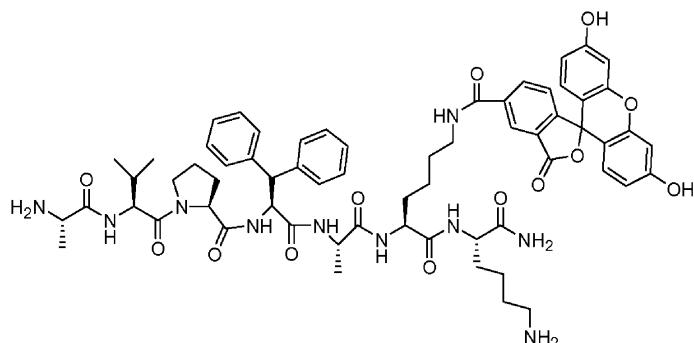
TR-FRETペプチド結合アッセイ

時間分解蛍光共鳴エネルギー転移競合実験を、Kolb等(Journal of Biomolecular Screening, 1996, 1(4):203)の手順に従い、Wallac Victor2 Multilabeled Counter Reader(Perkin Elmer Life and Analytical Sciences, Inc.)で実施した。300nMのhis-タグMLXBI R3GS; 200nMのビオチン化SMACペプチド(AVP I); 5μg/mLの抗hisアロフィコシアニン(XL665)(CISBio International); 及び200ng/mLのストレプトアビジン-ユーロピウム(Perkin Elmer)を含む試薬カクテルを、試薬バッファー(50mMのトリス[pH 7.2]、120mMのNaCl、0.1%のウシグロブリン、5mMのDTT及び0.05%のオクチルグルコシド)中で調製した。(あるいは、このカクテルは、それぞれ6.5nM及び25nM濃度のユーロピウム標識抗His(Perkin Elmer)及びストレプトアビジン-アロフィコシアニン(Perkin Elmer)を使用して作製することもできる)。試薬カクテルを室温で30分インキュベートした。インキュベート後、384ウェルの黒色のFIAプレート(Greiner Bio-One, Inc.)中で、アンタゴニスト化合物(出発濃度は50μM)の1:3連続希釈液に、混合物を添加した。室温でのインキュベートの90分後、ユーロピウムの励起(340nm)用、及びユーロピウム(615nm)及びアロフィコシアニン(665nm)の発光波長用のフィルターを用いて、蛍光を読み取った。615nmでのユーロピウムの発光に対する665nmでのアロフィコシアニンの発光シグナルの比率として、アンタゴニストデータを算出した(データ操作を容易にするために、これらの比率には1000の因数をかけた)。得られた値を、アンタゴニスト濃度の関数としてプロットし、Kaleidographソフトウェア(Synergy Software, Reading, PA)を使用し、4パラメータ等式にあてはめた。アンタゴニスト能の表示はIC50値から決定した。このアッセイで試験した本発明の化合物は、LAP阻害活性を示す200μM未満のIC50値を示した。

【0225】

蛍光偏光ペプチド結合アッセイ

偏光実験を、Keating, S.M., Marsters, J., Beresini, M., Ladner, C., Zioncheck, K., Clark, K., Arellano, F., 及び Bodary, S.(2000), Proceedings of SPIE : In Vitro Diagnostic Instrumentation (Cohn, G.E.編)pp128-137, Bellingham, WAの手順に従い、アナリストHT 96-384(Molecular Devices Corp.)で実施した。蛍光偏光親和測定のためのサンプルは、偏光用バッファー(50mMのトリス[pH 7.2]、120mMのNaCl、1%のウシグロブリン、5mMのDTT及び0.05%のオクチルグルコシド)中、最終濃度5μMのMLXBI R3SGで出発して、最終濃度5nMの5-カルボキシフルオレセイン-結合AVPジ-Phenyl-NH2(AVP-ジPhenyl-FA M)まで、1:2連続希釈液を添加することにより調製した。



10

AVP-JPhe-FAMプローブ

【0226】

96 ウェルの黒色の HE 96 プレート(Molecular Devices Corp)において、フルオレセインフルオロフォア($\lambda_{ex} = 485 \text{ nm}$; $\lambda_{em} = 530 \text{ nm}$)用の標準的なカットオффィルターを用い、室温で10分のインキュベート時間の後、反応を読み取った。蛍光値をタンパク質濃度の関数としてプロットし、Kaleidographソフトウェア(Synergy Software, Reading, PA)を使用し、データを4パラメータ等式にあてはめることで、IC₅₀を得た。偏光用バッファー中に、300 μM濃度で出発するアンタゴニスト化合物の1:3連続希釈液、並びに5 nMのAVP-JPhe-FAMプローブを含むウェルに、30 nMのMLXBI R3SGを添加することにより、競合実験を実施した。10分のインキュベート後、サンプルを読み取った。蛍光偏光値をアンタゴニスト濃度の関数としてプロットし、Kaleidographソフトウェア(Synergy Software, Reading, PA)を使用し、データを4パラメータ等式にあてはめることでIC₅₀値を得た。アンタゴニストに対する阻害定数(K_i)をIC₅₀値から決定した。このアッセイで試験した本発明の化合物は、10 μM未満のIC₅₀を示した。化合物2は0.2787 μMのIC₅₀を有していた。化合物10は1.324 μMのIC₅₀を有し、化合物1は0.2309 μMのIC₅₀を有し、化合物4は2.4054 μMのIC₅₀を有し、化合物11は1.0261 μMのIC₅₀を有し、化合物12は1.0965 μMのIC₅₀を有し、化合物13は3.8188 μMのIC₅₀を有し、化合物14は2.3450 μMのIC₅₀を有し、化合物15は3.8334 μMのIC₅₀を有し、化合物16は0.2341 μMのIC₅₀を有し、化合物24は1.3802 μMのIC₅₀を有し、化合物17は0.1677 μMのIC₅₀を有し、化合物23は0.6793 μMのIC₅₀を有し、化合物22は0.3780 μMのIC₅₀を有していた。

【配列表】

[0005368428000001.app](#)

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 35/00 (2006.01) A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 35/02 (2006.01) A 6 1 P 35/02
A 6 1 P 43/00 1 1 1

(72)発明者 コーエン , フレデリック
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94118 , サン フランシスコ , マカリスター ストリート 2001 , 143号
(72)発明者 デゼエー , カート
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94112 , サン フランシスコ , サウスウッド ドライブ 138
(72)発明者 コーラー ,マイケル エフ . テイ .
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94306 , パロ アルト , ジョージア アヴェニュー 516
(72)発明者 ギャザード , ルイス ジェイ .
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94002 , ベルモント , ベルモント キャニオン ロード 2552
(72)発明者 ワン , ラン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404 , フォスター シティー , イースト コート レーン 110
(72)発明者 ンドウバク , チュディ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94107 , サン フランシスコ , ミシシッピー ストリート 1050 , 3号

審査官 鳥居 敬司

(56)参考文献 米国特許出願公開第2007/0093428 (US, A1)
国際公開第2006/091972 (WO, A1)
国際公開第2006/069063 (WO, A1)
国際公開第2006/014361 (WO, A1)
国際公開第2005/094818 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)
C 07 K 5 / 00 - 5 / 12
C 07 K 7 / 00 - 7 / 66
CAplus / REGISTRY / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)
JSTplus / JMEDplus / JST7580 (JDreamIII)
WPI