

(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 I

C O 7 K 5/083 (2006.01) C O 7 K 5/083 Z N A
C O 7 K 5/103 (2006.01) C O 7 K 5/103
C O 7 K 7/06 (2006.01) C O 7 K 7/06
A 6 1 K 38/00 (2006.01) A 6 1 K 37/02
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 O 5

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) 国際出願番号 PCT/US2008/061891
 (87) 国際公開番号 W02008/134679
 (87) 国際公開日 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, バーリングゲーム, 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

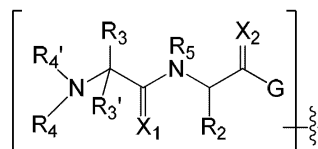
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式



を有し、ここで、

 U_1 及び U_2 は、一般式 (I)

I

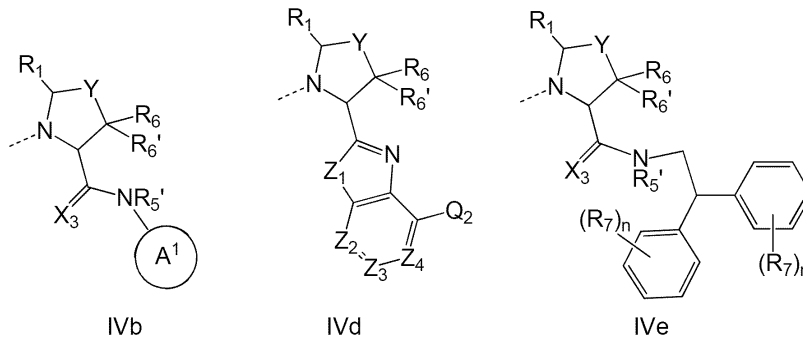
を有し、ここで、

 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、オキシ、カルボキシル、アルキル、アルコキシ又はアミノで
 それぞれで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ク
リルアルキルであり；

 R_3 は、H又はアルキルであり；

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、IVb、IVd及び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；

20

A^1 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るもよい、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るもよく；

Q_2 は H又はフェニルであり；
 X_3 は O又はSであり；
 Y は CH₂であり；
 Z_1 は Sであり；
 Z_2 、 Z_3 及び Z_4 はそれぞれ独立して C Q_2 又は Nであり；
 M は、

30

(a) U_1 の R_2 を U_2 の R_2 と；又は

(b) U_1 の G を U_2 の G と

共有的に結合させる連結基であり；

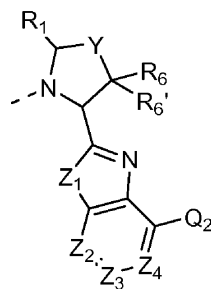
ここで、 M は、それぞれのアルキレンが不飽和か部分的な飽和であり、アルキル又はヒドロキシルで置換されているもよく、それぞれのアルキレン中の一又は複数の隣接しないメチレン基が - O - 又は - NH - で置き換えられていてもよい、- C (O) NH - アルキレン - NH - C (O) - 又は - アルキレン -；- O - CH₂ - Ph - C - C - C - Ph
- CH₂ - O -；- C (O) NH - CH₂ - Ph - CH₂ - NH - C (O) -；あるいは
- C (O) NH - (CH₂)₃ - NR^y - (CH₂)₃ - NHC (O) -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；

40

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 IVd



IVd

10

の基であり、ここで、

Z₂ 及び Z₃ はそれぞれ C H 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、シクロヘキシル、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 S O 又は S O₂ 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。

20

【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 がシクロヘキシル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 に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 に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、メトトレキサート、ブレオマイシン、シスプラチン、シクロホスファミド、アドリマイシン(ドキシソルピシン)、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、及びマイトマイシン

50

C からの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、メトトレキサート、ブレオマイシン、シスプラチン、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、ビンブラスチン、ビンクリスチン、タモキシフェン、フェナステリド、タキソテル、及びマイトマイシン C からの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、シスプラチン、シクロホスファミド、アドリアマイシン(ドキシソルビシン)、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、ビンブラスチン、ビンクリスチン、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】

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 25 に記載の薬剤。

【請求項 28】

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 I A P 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。

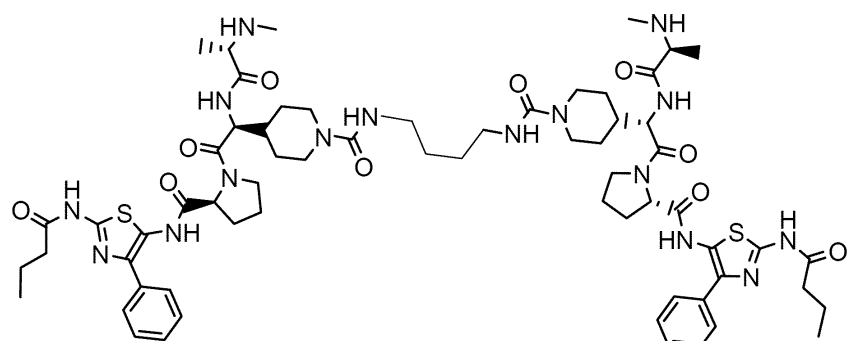
【請求項 30】

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。

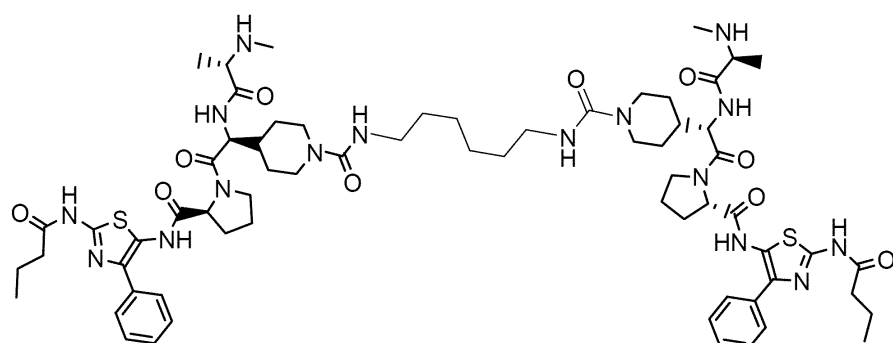
【請求項 31】

10

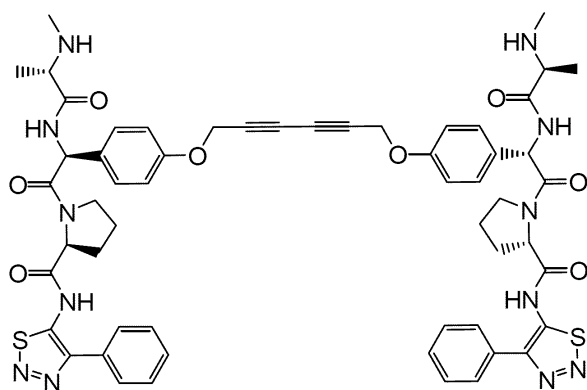
20



10



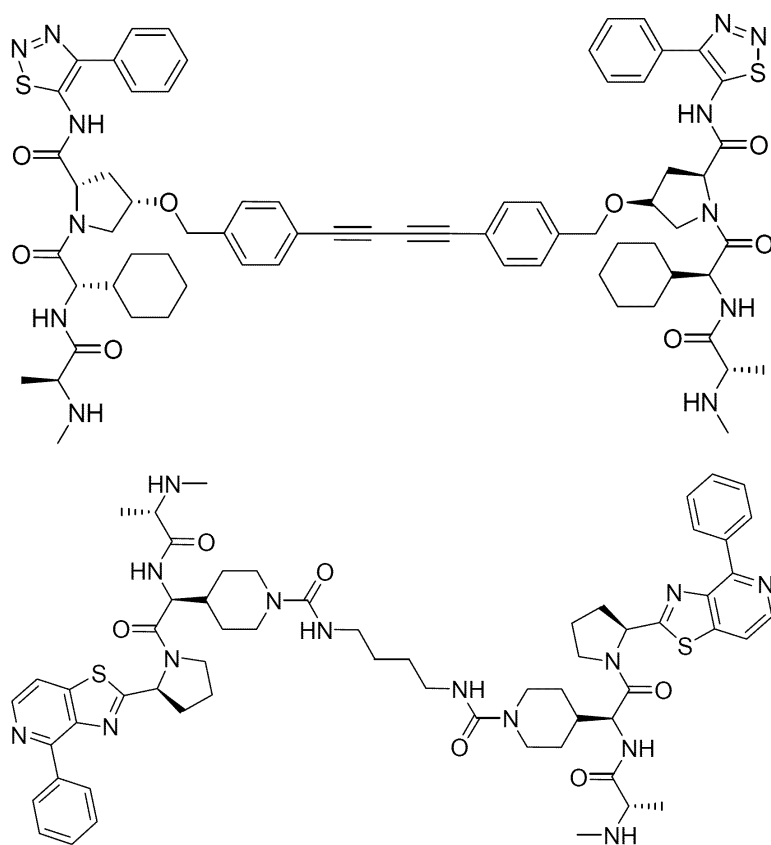
20



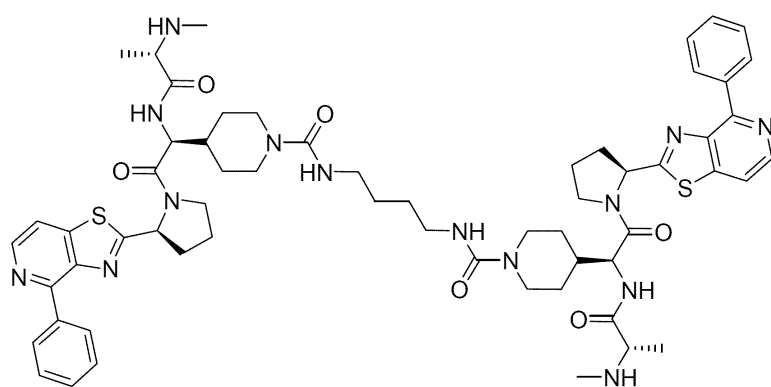
30

40

10



20



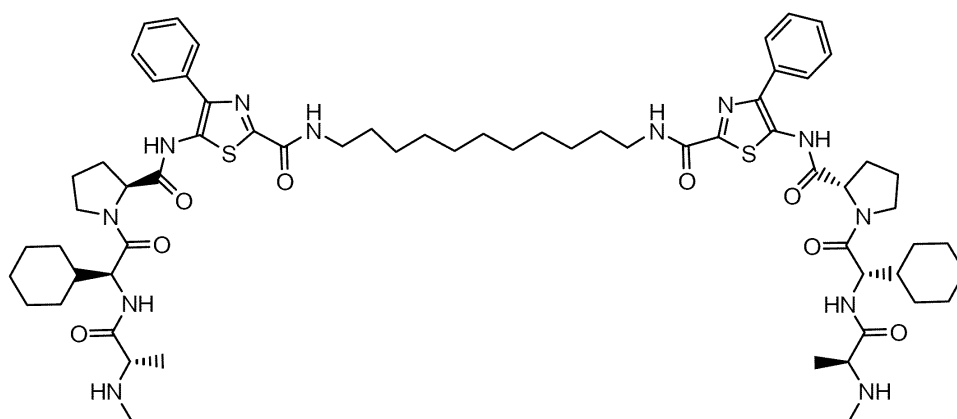
30

40

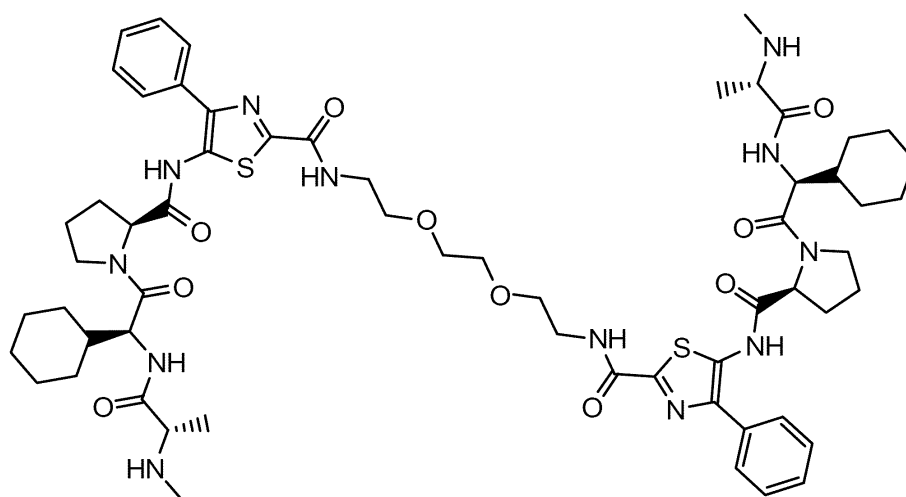




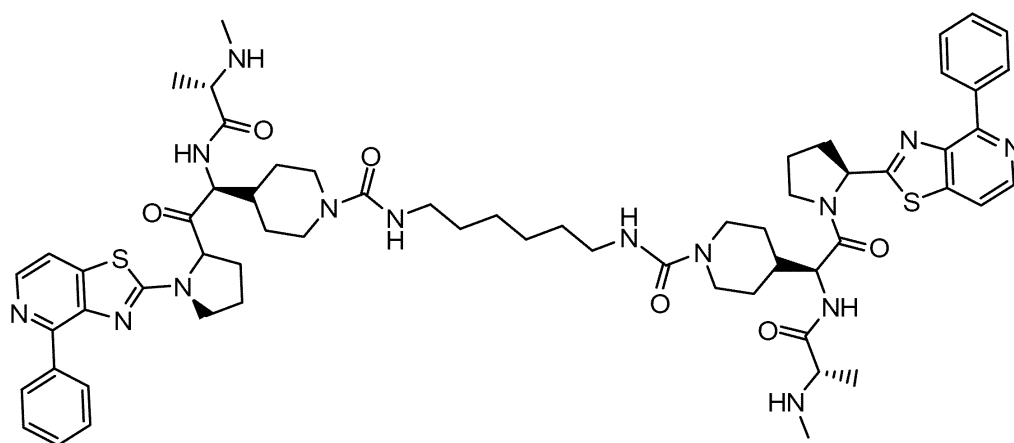
40



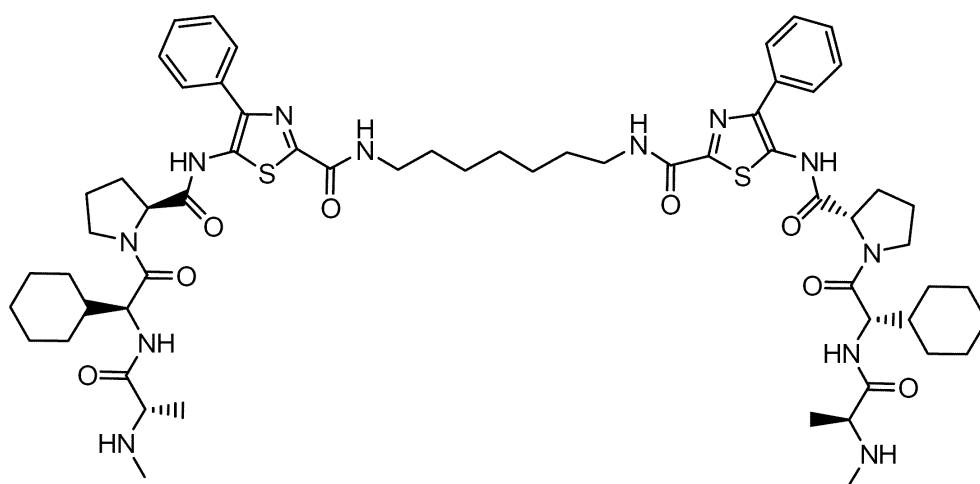
10



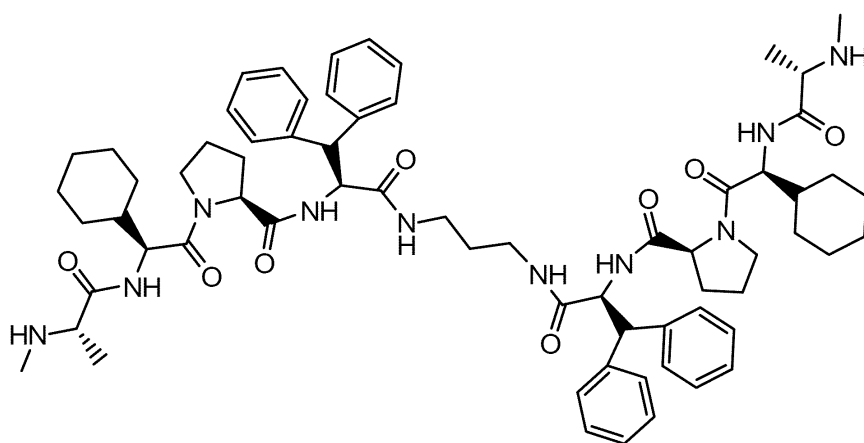
20



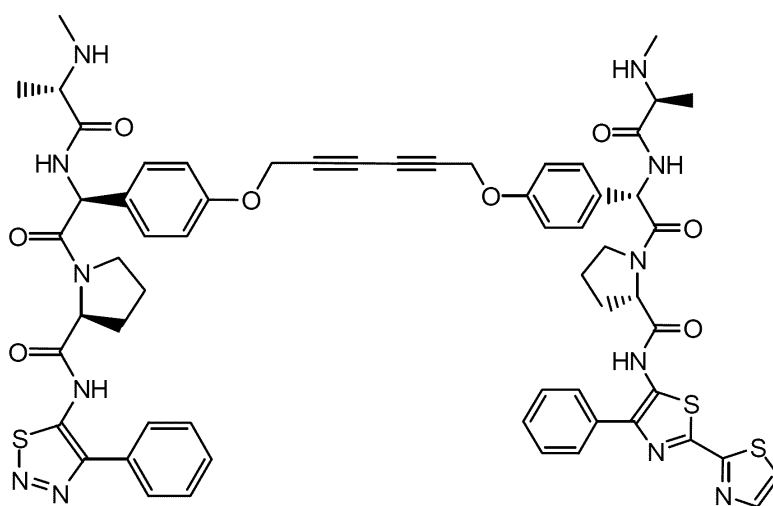
40



10



20

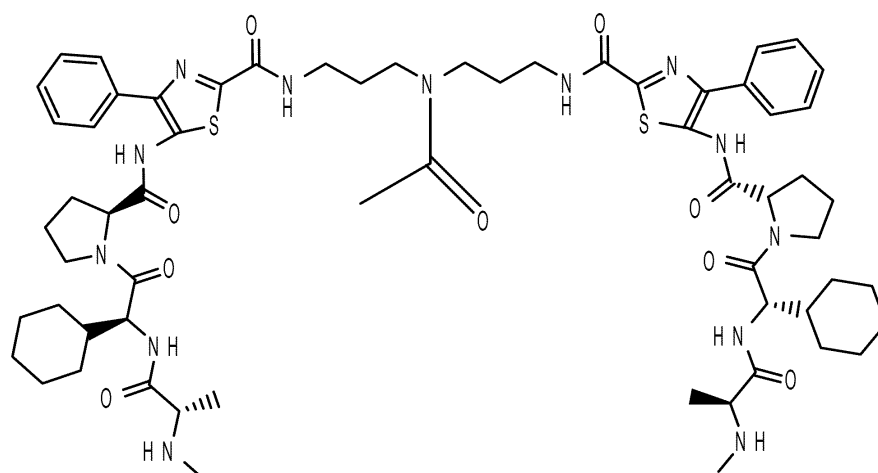


30

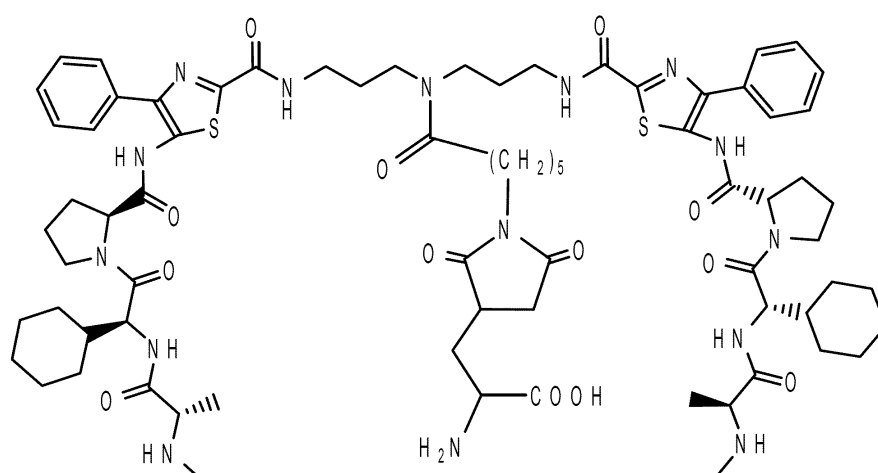
40



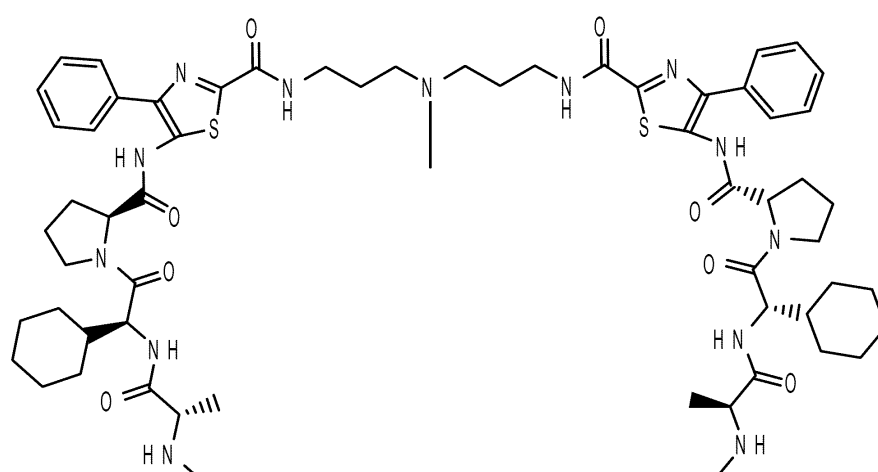
40



10



20



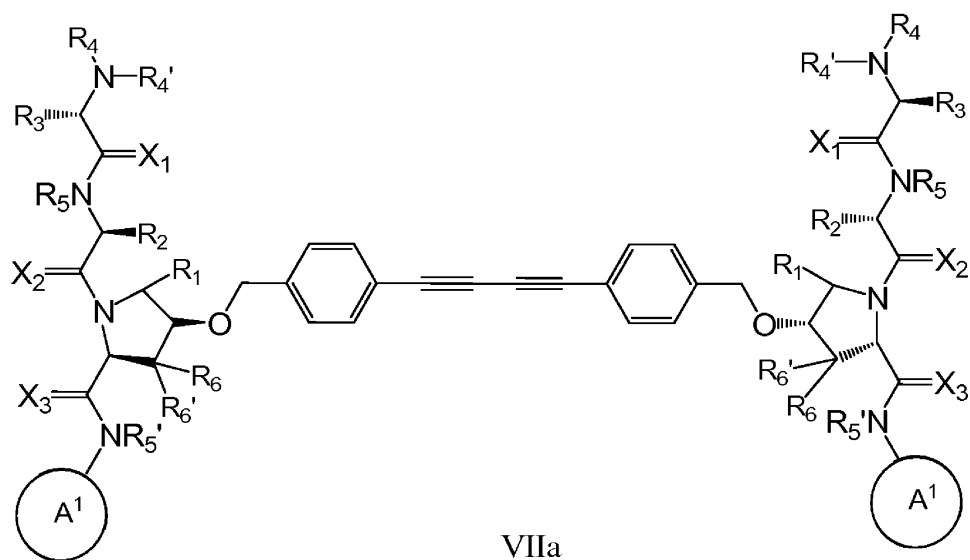
30



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】

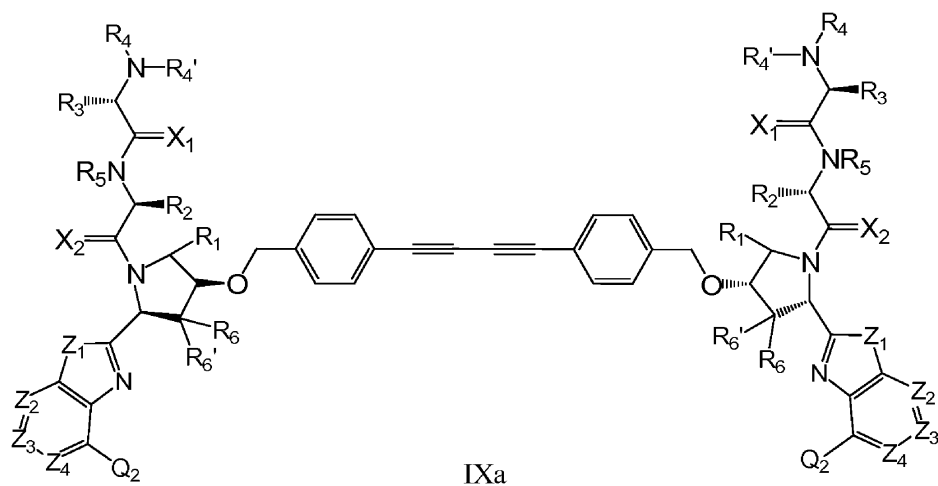


10

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' 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。

20

【請求項 3 3】

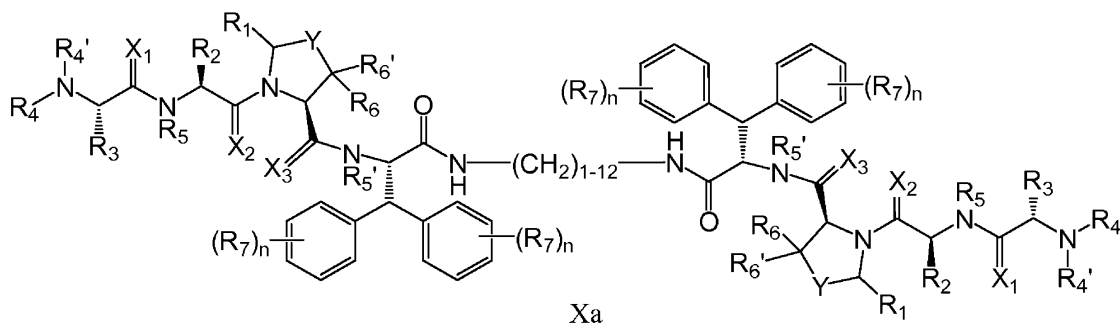


30

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。

40

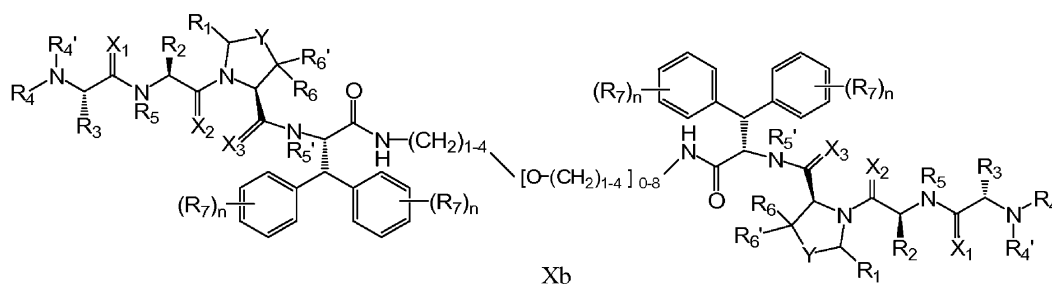
【請求項 3 4】



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、カスパーゼは、活性であるためには、タンパク分解プロセッ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ッシングは、カスパ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、カスパーゼ3、カスパーゼ7、及びカスパーゼ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す、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

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。

【 0 0 0 7 】

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 】

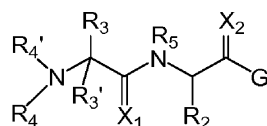
【 0 0 0 8 】

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、 U_1 及び U_2 は、次の一般式 (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、それぞれハロゲン、ヒドロキシル、オキシ、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；

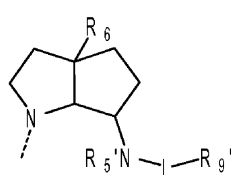
R_3 は、H 又はハロゲンもしくはヒドロキシルで置換されていてもよいアルキルであり；又は R_3 と R_4 は共同して 3 - 6 の複素環を形成し；

R_3' は H であり、又は R_3 と R_3' は共同して 3 - 6 の炭素環を形成し；

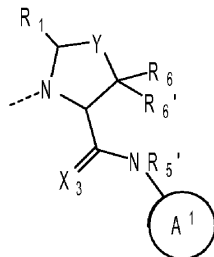
R_4 と R_4' は独立して、H、ヒドロキシル、アミノ、アルキル、炭素環、カルボシクロアルキル、カルボシクロアルキルオキシ、カルボシクロアルキルオキシカルボニル、複素環、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルオキシ又はヘテロシクロアルキルオキシカルボニルであり；ここで、それぞれのアルキル、カルボシクロアルキル、カルボシクロアルキルオキシ、カルボシクロアルキルオキシカルボニル、複素環、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルオキシ及びヘテロシクロアルキルオキシカルボニルは、ハロゲン、ヒドロキシル、メルカプト、カルボキシル、アルキル、アルコキシ、アミノ、イミノ及びニトロで置換されていてもよく；又は R_4 と R_4' は共同して複素環を形成し；

R_5 は、H 又はアルキルであり；

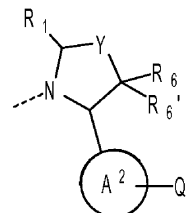
G は I V a から I V e



IV a

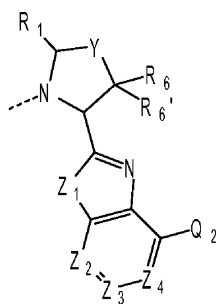


IV b

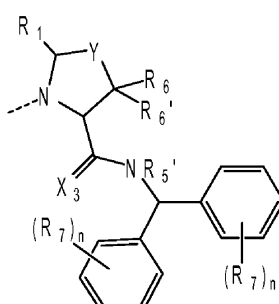


IV c

10



IV d



IV e

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 - 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、オキシ、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；

30

$R_{9'}$ は Q_1 又は Q_2 であり；

40

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

50

数の R_7 及び R_8 基で置換されていてもよく；

L は結合、 $-C(X_3)-$ 、 $-C(X_3)NR_{12}$ 又は $-C(X_3)O-$ であり、ここで、 X_3 は O 又は S であり、 R_{12} は H 又は R_1 であり；

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、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $S(O)_2$ 、 $-N(R_8)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR_8-$ 、 $-NR_8-C(O)-$ 、 $-SO_2-NR_8-$ 、 $-NR_8-SO_2-$ 、 $-NR_8-C(O)-NR_8-$ 、 $-NR_8-C(NH)-NR_8-$ 、 $-NR_8-C(NH)-$ 、 $-C(O)-O-$ 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、オキシ、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、

X_3 は O 又は S であり；

Y は結合、 $(CR_7R_7)_n$ 、 O 又は S であり；ここで、 n' は 1 又は 2 であり、 R_7 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；

Z_1 は NR_8 、 O 、 S 、 SO 又は SO_2 であり；

Z_2 、 Z_3 及び Z_4 は独立して CQ_2 又は N であり；

M は U_1 及び U_2 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 -ヘキシル、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

ヘキシル等である。「低級アルキル」、「 $C_1 - C_4$ 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、ヒドロキシル、保護されたヒドロキシル、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、プロモメチル、ヨードメチル、トリフルオロメチル、6-ヒドロキシヘキシル、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、及びシクロヘキシルメチル基、並びに対応する-エチル、-プロピル、-ブチル、-ペンチル、-ヘキシル基等が含まれる。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、プ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。

【 0 0 1 4 】

「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、ピフェニル、フェナントレニル、ナフタセニル(naphthaceny)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と同様の基で置換され得る。「置換フェニル」という用語の例には、限定されるものではないが、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romo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romoフェニル、4-ブromoフェニル、3,4-ジブromo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-プロピル)フェニル、4-エチルフェニル、3-(n-プロピル)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-(イソプロポキシ)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romo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romo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。

【 0 0 1 5 】

「カルボシクリル(carbocyclyl)」、「カルボサイクリック(carbocyclylic)」、「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単環式、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。

【 0 0 1 6 】

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 - フェニルプロパ - 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。セファロスポリン、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。

【 0 0 1 7 】

「化合物」はその塩及び溶媒和物(例えば水和物)を含む。

【 0 0 1 8 】

「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

10

20

30

40

50

された通りである - NH - C (NH) - NHR 基を意味する。特定のグアニジンは - NH - C (NH) - NH₂ 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、TBS、TBDS）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。

【 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(heterocyclyl)」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、アシル、ハ

10

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 】

「ヘテロアリール」とは、単独で及びヘテロアルキル基等の複合基中の一部として使用される場合、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芳香族環系を意味し、ここで少なくとも一の環は、窒素、酸素及び硫黄の群から選択される 1 ~ 4 のヘテロ原子を有する 5、6 又は 7 員環であり、特定の実施態様では、少なくとも一のヘテロ原子は窒素である(上掲のLang's Handbook of Chemistry)。上述した任意のヘテロアリール環がベンゼン環に縮合している任意の二環式の基も定義に含まれる。特定のヘテロアリールには、窒素又は酸素ヘテロ原子が導入されている。次の環系：チエニル、フリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、チアトリアゾリル、オキサトリアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、チアジニル、オキサジニル、トリアジニル、チアジアジニル、オキサジアジニル、ジチアジニル、ジオキサジニル、オキサチアジニル、テトラジニル、チアトリアジニル、オキサトリアジニル、ジチアジアジニル、イミダゾリニル、ジヒドロピリミジル、テトラヒドロピリミジル、テトラゾロ[1, 5-b]ピリダジニル及びプリニル、並びにベンゾ縮合誘導体、例えばベンゾオキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイミダゾリル及びインドリルが、「ヘテロアリール」という用語で示される(置換又は未置換の)ヘテロアリール基の例である。特定の「ヘテロアリール」は、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、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, 2, 4-チアジアゾール-5-イル、3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル、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、2-ヒドロキシ-1, 3, 4-トリアゾール-5-イル、2-カルボキシ-4-メチル-1, 3, 4-トリアゾール-5-イルのナトリウム塩、2-カルボキシ-4-メチル-1, 3, 4-トリアゾール-5-イル、1, 3-オキサゾール-2-イル、1, 3, 4-オキサジアゾール-5-イル、2-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-5-イル、2-(ヒドロキシメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-5-イル、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、1, 3, 4-チアジアゾール-5-イル、2-チオール-1, 3, 4-チアジアゾール-5-イル、2-(メチルチオ)-1, 3, 4-チアジアゾール-5-イル、2-アミノ-1, 3, 4-チアジアゾール-5-イル、1H-テトラゾール-5-イル、1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル、1-(1-(ジメチルアミノ)エト-2-イル)-1H-テトラゾール-5-イル、1-(カルボキシメチル)-1H-テトラゾール-5-イル、1-(カルボキシメチル)-1H-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)-1H-テトラゾール-5-イル、1-(メチルスルホン酸)-1H-テトラゾール-5-イルのナトリウム塩、2-メチル-1H-テトラゾール-5-イル、1, 2, 3-トリアゾール-5-イル、1-メチル-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル、2-メチル-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル、4-メチル-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル、ピリド-2-イル-N-オキシド、6-メトキシ-2-(n-オキシド)-ピリダズ-3-イル、6-ヒドロキシピリダズ-3-イル、1-メチルピリド-2-イル、1-メチルピリド-4-イル、2-ヒドロキシピリミド-4-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-(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-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-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、2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-6-メトキシ-2-メチル

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、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、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 I A P タンパク質の結合を低減又は防止し、もしくは I A P 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 - I A P の結合相互作用又は S M A C と M L - I A P 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、エンボン酸、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、ペタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオプロミン、プリン、ピペリジン (piperizine)、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、ジシクロヘキシルアミン、コリン及びカフェインである。

【 0 0 2 6 】

「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 - S O₂ - 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 - S O₂ - 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。

【 0 0 2 7 】

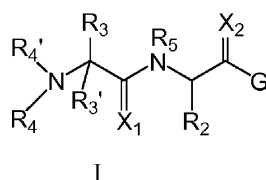
本発明は、一般式



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。

【 0 0 2 8 】

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の連結基である。

【 0 0 2 9 】

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 - N H - で置き換えられていてもよい。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 - C H₂ - [C C]_{0 - 4} - C H₂ - である。特定の実施態様では、M は - C H₂ - C C - C H₂ - である。

【 0 0 3 0 】

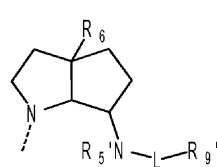
特定の実施態様では、M は - (C R₁₀ R₁₁)_{1 - 14} - であり、ここで、R₁₀ 及び R₁₁ は独立してアルキル又はヒドロキシルである。特定の実施態様では、R₁₀ 及び R₁₁ は共にメチルである。特定の実施態様では、R₁₀ 及び R₁₁ の一方はヒドロキシルである。特定の実施態様では、M は - (C H₂)_{1 - 6} - (C H O H) - (C H₂)_{1 - 6} - である。特定の実施態様では、M は - (C H₂)_{1 - 6} - (C (C H₃)₂) - (C H₂)_{1 - 6} - である。特定の実施態様では、M は - (C H₂)_{1 - 14} -、例えば - (C H₂)_{2 - 12} -、- (C H₂)_{4 - 8} -、- (C H₂)_{4 - 6} -、- (C H₂)_{1 - 1} -、- (C H₂)_{2 - 1} -、- (C H₂)_{3 - 1} -、- (C H₂)_{4 - 1} -、- (C H₂)_{5 - 1} -、- (C H₂)_{6 - 1} -、- (C H₂)_{7 - 1} -、- (C H₂)_{8 - 1} -、- (C H₂)_{9 - 1} -、- (C H₂)_{10 - 1} -、- (C H₂)_{11 - 1} - 及び - (C H₂)_{12 - 1} - である。

【0031】

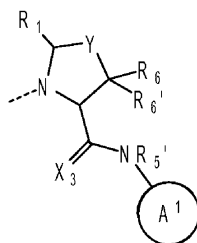
特定の実施態様では、Mは $-(CH_2)_q[(CH_2)_r-O-]_s-(CH_2)_t-$ であり、ここで、qは1-2、rは1-4、sは0-8及びtは1-4である。特定の実施態様では、Mは $-(CH_2)_{1-4}-[O-(CH_2)_{1-4}]_{1-8}-(CH_2)_0-4-$ である。特定の実施態様では、Mは $-(CH_2)_3-[O-(CH_2)_2]_3-CH_2-$ である。特定の実施態様では、Mは $-(CH_2)_2-[O-(CH_2)_2]_2-$ である。特定の実施態様では、Mは $-(CH_2)_{1-4}-[NH-(CH_2)_{1-4}]_{1-8}-(CH_2)_{0-4}-$ 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】

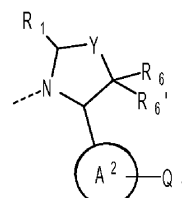
Gは、IV a から IV e :



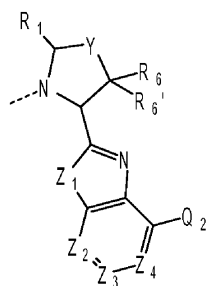
IV a



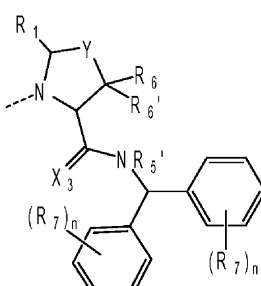
IV b



IV c



IV d



IV e

からなる群から選択され、 A^1 、 A^2 、L、 Q_1 、 Q_2 、 X_3 、Y、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 R_1 、 $R_{5'}$ 、 R_6 、 $R_{6'}$ 、 R_7 、 $R_{9'}$ 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IV aである。特定の実施態様では、GはIV bである。特定の実施態様では、GはIV cである。特定の実施態様では、GはIV dである。特定の実施態様では、GはIV eである。

【0033】

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い。一実施態様では、5員複素環式環 A^1 基は、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、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

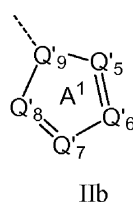
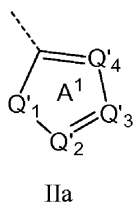
20

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、ヒドロキシル、ハロゲン、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、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 A^1 は芳香族である。特定の実施態様では、環 A^1 は、式 II a 又は II b :



10

を有し、ここで、 $Q'1$ は NR_8 、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 CR_9 又は N であり；ここで、 R_9 は H、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、アリーロキシ、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、アリーロキシ、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、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； R_8 は H、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、ヒドロキシル、ハロゲン、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、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 A^1 は式 II a の基である。特定の実施態様では、環 A^1 は式 II a の基であり、ここで、 $Q'4$ は CR_9 であり、 R_9 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 A^1 は式 II a の基であり、ここで、 $Q'4$ は CR_9 であり、 R_9 はフェニルである。特定の実施態様では、環 A^1 は式 II a の基であり、ここで、 $Q'4$ は CR_9 であり、 R_9 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 A^1 は式 II a の基であり、ここで $Q'4$ は CR_9 であり、 R_9 はピリジン - 2 - イルである。他の実施態様では、環 A^1 は式 II a の基であり、ここで、 $Q'4$ は CR_9 であり、 R_9 はピリジン - 2 - イルであり、 $Q'3$ は C - Me である。

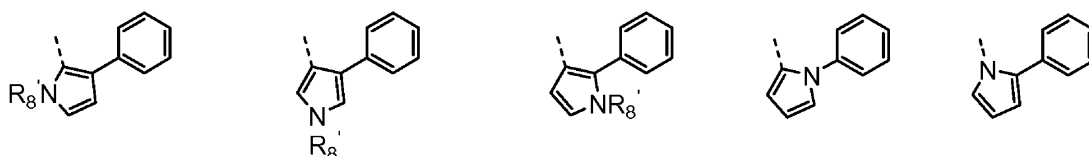
20

30

【0034】

他の実施態様では、II a 又は II b に係る環 A^1 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ロール環である。一実施態様では、環 A^1 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 A^1 は、

40

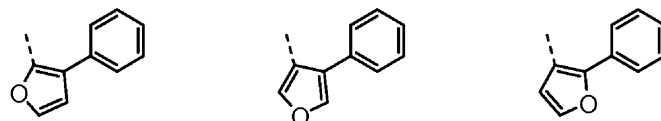


からなる群から選択され、ここで、 R_8' は H、アルキル (例えばメチル、エチル又はプロピル) 又はアシル (例えばアセチル) である。特定の実施態様では、 R_8' は H である。

【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、

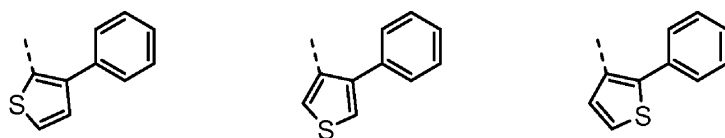


10

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、



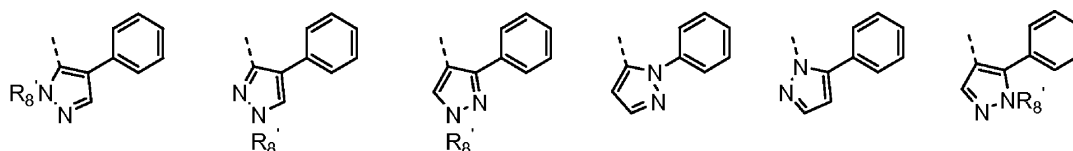
20

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

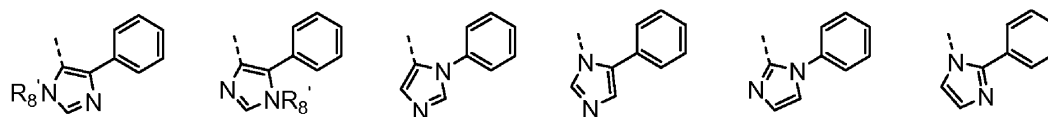


からなる群から選択され、ここで、R₈' は H、アルキル (例えばメチル、エチル又はプロピル) 又はアシル (例えばアセチル) である。特定の実施態様では、R₈' は H である。

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、

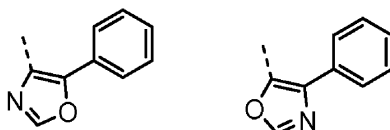


からなる群から選択され、ここで、 R_8 はH、アルキル（例えばメチル、エチル又はプロピル）又はアシル（例えばアセチル）である。特定の実施態様では、 R_8 はHである。

【0039】

他の実施態様では、環 A^1 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 A^1 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 A^1 は、

10



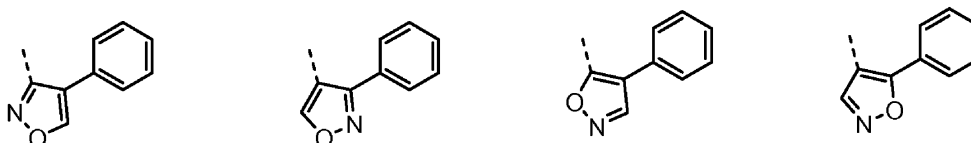
20

からなる群から選択される。

【0040】

他の実施態様では、環 A^1 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 A^1 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 A^1 は、

30

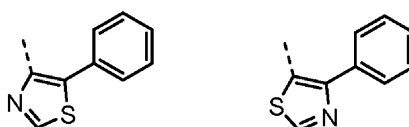


からなる群から選択される。

【0041】

他の実施態様では、環 A^1 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 A^1 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 A^1 は、

40

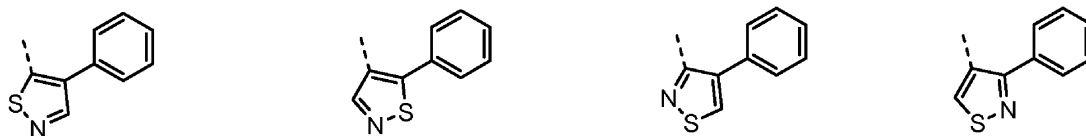


からなる群から選択される。

50

【 0 0 4 2 】

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、



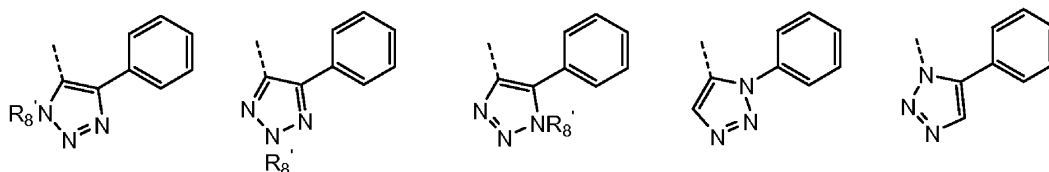
10

からなる群から選択される。

【 0 0 4 3 】

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

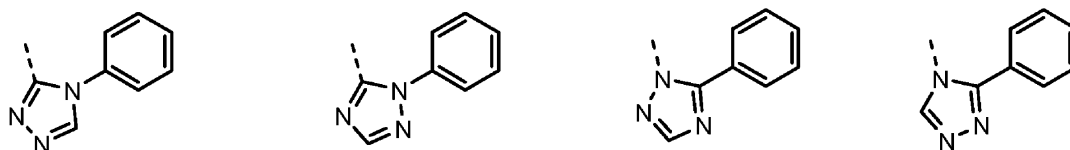


からなる群から選択され、ここで、R₈' は H、アルキル (例えばメチル、エチル又はプロピル) 又はアシル (例えばアセチル) である。特定の実施態様では、R₈' は H である。

30

【 0 0 4 4 】

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

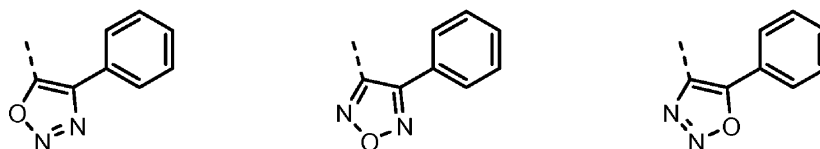
からなる群から選択される。

【 0 0 4 5 】

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

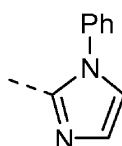


からなる群から選択される。

40

【0048】

特定の実施態様では 環 A¹ は、

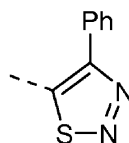


である。

50

【 0 0 4 9 】

特定の実施態様では 環 A¹ は、



である。

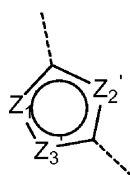
10

【 0 0 5 0 】

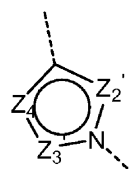
A² は、基 Q₁ で置換され、更に一又は複数の R₇ (環炭素原子での置換に対して) 及び一又は複数の R₈ (環窒素での置換に対して) で置換されていてもよい 1 から 4 のヘテロ原子 N、O 又は S を有する 5 員の芳香族複素環である。

【 0 0 5 1 】

特定の実施態様では 環 A² は一般式 I I :



II



II'

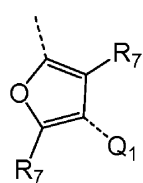
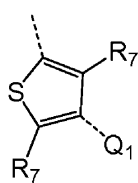
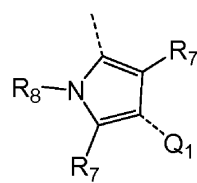
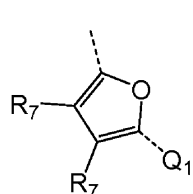
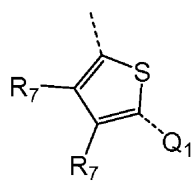
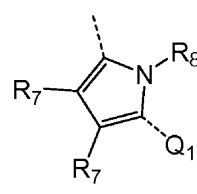
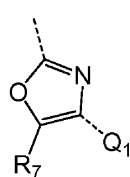
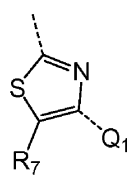
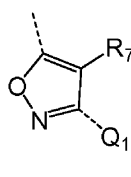
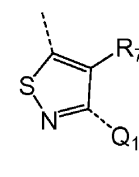
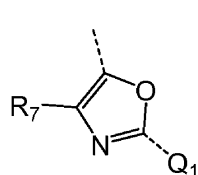
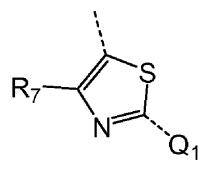
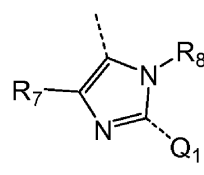
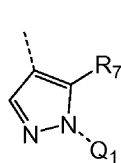
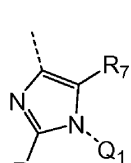
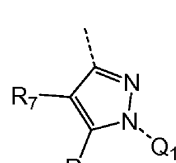
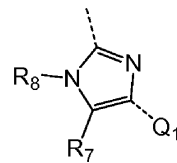
20

を有し、ここで、Z₁ は N R₈、O 又は S であり；Z₂、Z₃、及び Z₄ はそれぞれ独立して N 又は C R₇ である。基 Q₁ は、Z₂、及び Z₃ の間の環員にて式 I I 及び I I' 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 N R₈ 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 N R₈ 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 N R₈ 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 C R₇ 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 C R₇ 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 C H である。

30

【 0 0 5 2 】

特定の実施態様では、環 A² (Q₁ と共に示す) は、I I a¹ - I I c c¹ :

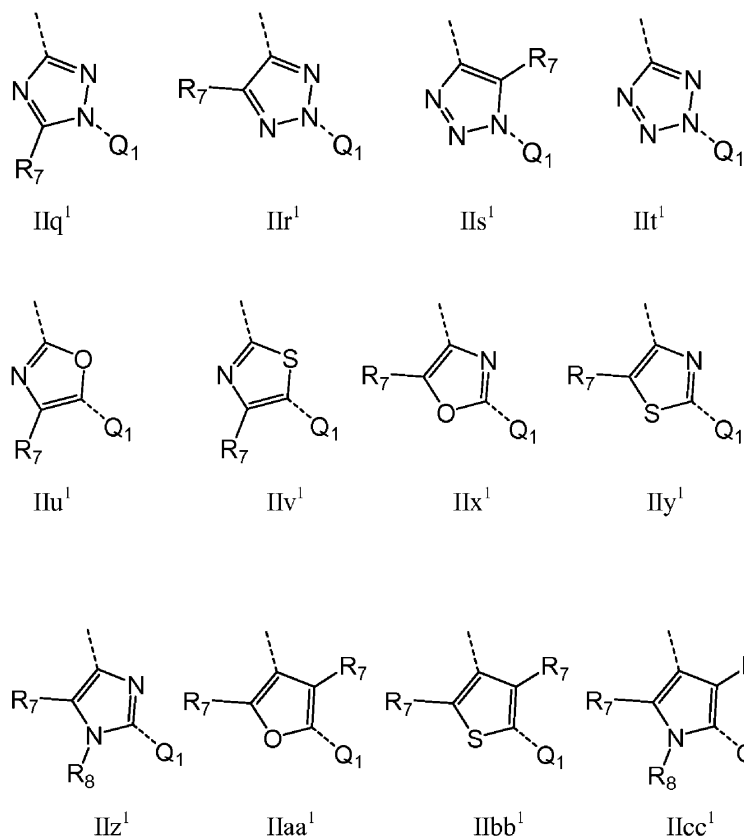
IIa¹IIb¹IIc¹IIc^{1,1}IId¹IIe¹IIᶠ¹IIg¹IIh¹IIi¹IIj¹IIk¹IIl¹IIm¹IIᵐ¹IIo¹IIp¹

10

20

30

40



10

20

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、(C H 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 C H₂ 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。

30

40

【0054】

Z₁ は N R₈、O、S、S O 又は S O₂ であり；ここで、R₈ はここに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

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。

【0055】

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 CQ_2 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

【0056】

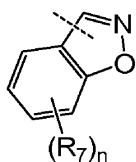
Q_1 及び Q_2 は、独立して H、アルキル、炭素環、複素環であり；ここで、アルキルの一又は複数の CH_2 又は CH 基は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $S(O)_2$ 、 $-N(R_8)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR_8-$ 、 $-NR_8-C(O)-$ 、 $-SO_2-NR_8-$ 、 $-NR_8-SO_2-$ 、 $-NR_8-C(O)-NR_8-$ 、 $-NR_8-C(NH)-NR_8-$ 、 $-NR_8-C(NH)-$ 、 $-C(O)-O-$ 又は $-O-C(O)-$ で置き換えられていてもよく；ここで、上記アルキル、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 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $S(O)_2$ 、 $-N(R_8)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR_8-$ 、 $-NR_8-C(O)-$ 、 $-SO_2-NR_8-$ 、 $-NR_8-SO_2-$ 、 $-NR_8-C(O)-NR_8-$ 、 $-NR_8-C(NH)-NR_8-$ 、 $-NR_8-C(NH)-$ 、 $-C(O)-O-$ 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

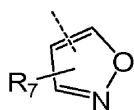
30

【0057】

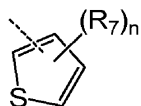
特定の実施態様では、 Q_1 及び Q_2 は、独立して、III-1 から III-16：



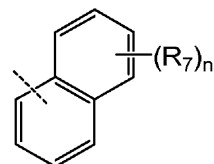
III-1



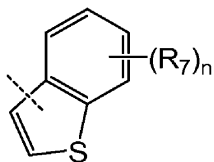
III-2



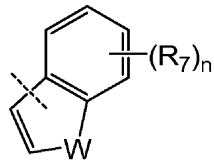
III-3



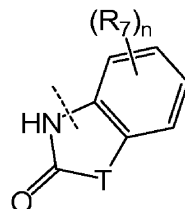
III-4



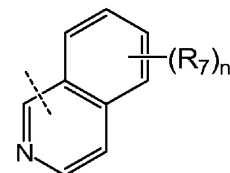
III-5



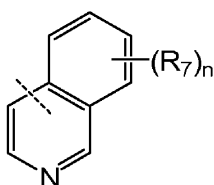
III-6



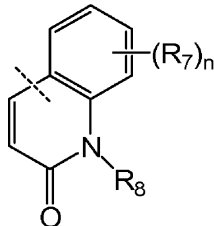
III-7



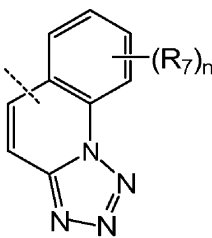
III-8



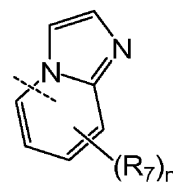
III-9



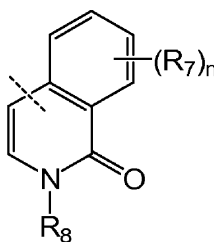
III-10



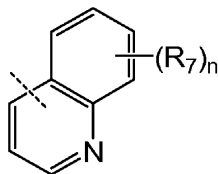
III-11



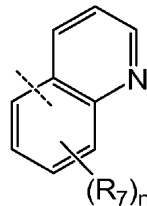
III-12



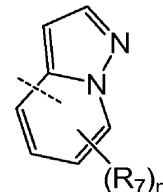
III-13



III-14



III-15

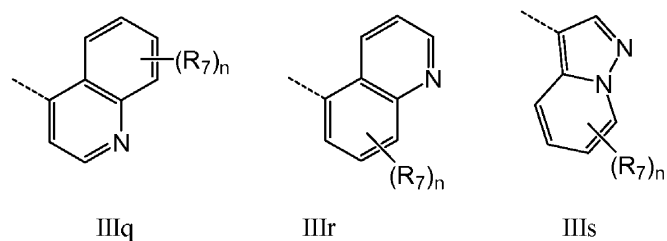
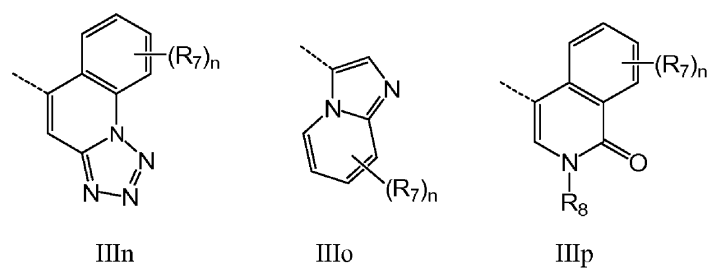
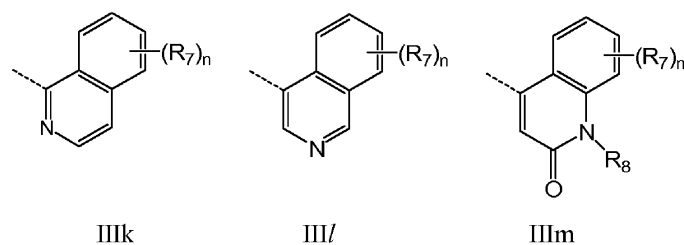
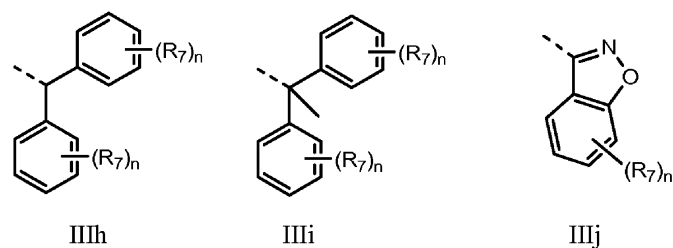
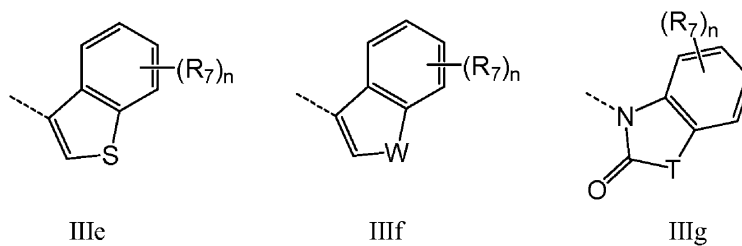
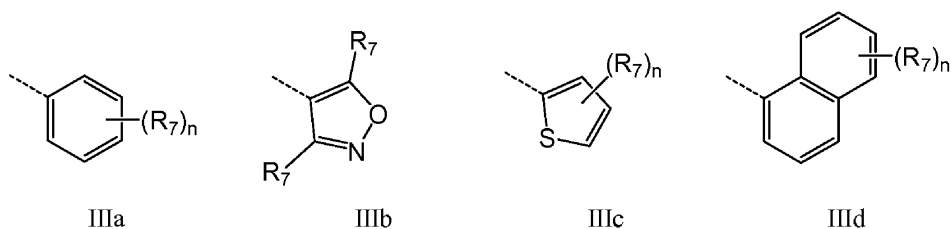


III-16

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 、 NR_8 又は CR_7R_7 であり； W は O 、 NR_8 又は CR_7R_7 であり； R_7 及び R_8 はここに定義された通りである。

【0058】

特定の実施態様では、 Q_1 及び Q_2 は、独立して、IIIa - III s：



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、 NR_8 又は CR_7R_7 であり； W はO、

10

20

30

40

50

NR₈又はCR₇R₇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IIIIa - IIIIi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IIII 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IIII 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IIII dである。特定の実施態様では、Q₁及びQ₂は独立してF、Me、iPr、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。

10

【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Oである。

20

【0060】

R₂は、それぞれがハロゲン、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、それぞれがハロゲン、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、それぞれがハロゲン、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 - ブチル、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、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 - ブチル、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 - ブチルである。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

30

40

50

るように配向している。

【 0 0 6 1 】

R_3 は、H 又はハロゲン又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 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 はエチルである。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

【 0 0 6 2 】

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。

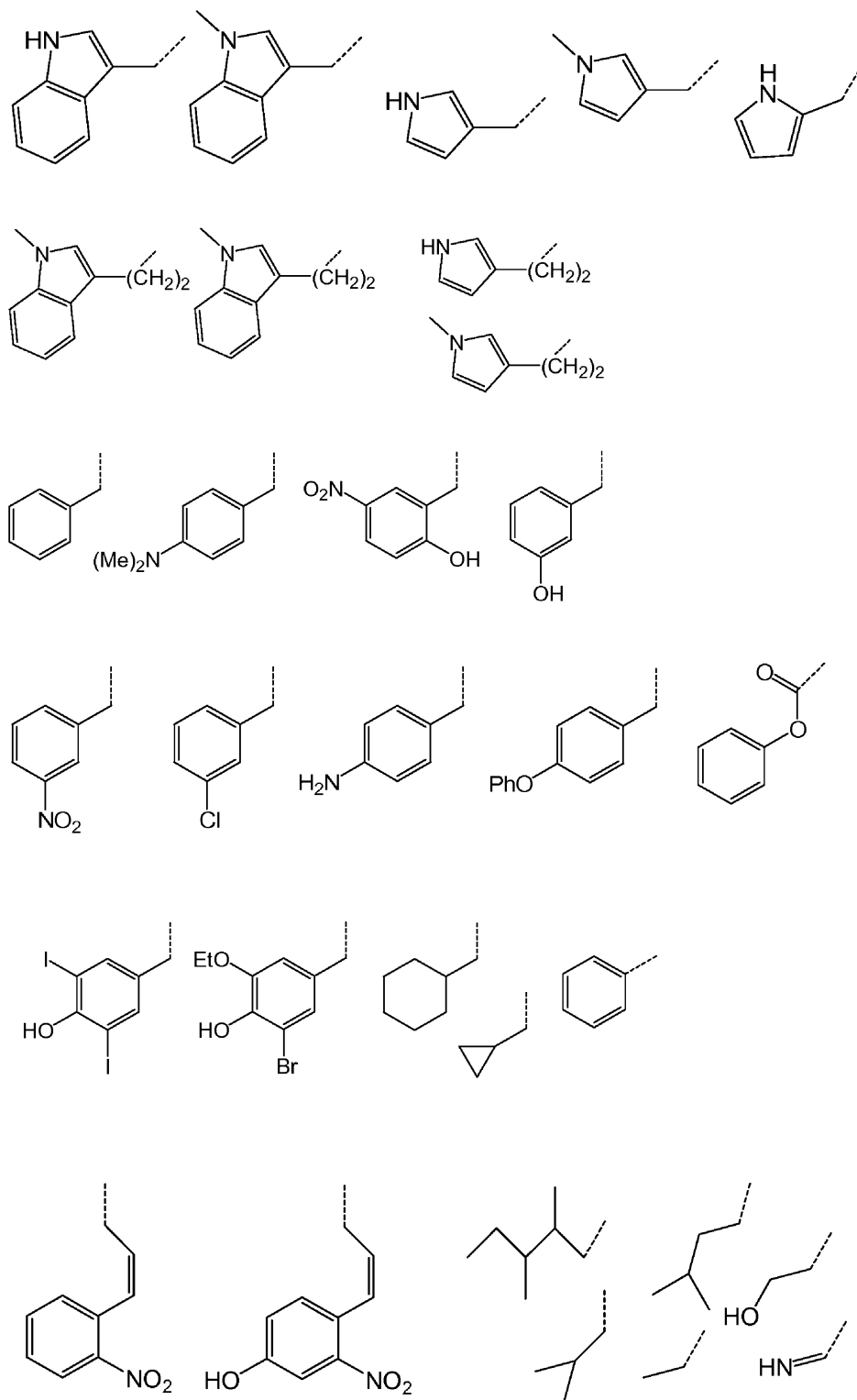
20

【 0 0 6 3 】

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 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 NH_2 、 $NHMe$ 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



からなる群から選択される基である。

【 0 0 6 4 】

R₅ はH又はアルキルである。特定の実施態様では、R₅ はH又はメチルである。特定の実施態様では、R₅ はHである。他の特定の実施態様では、R₅ はメチルである。

【 0 0 6 5 】

R₆ 及びR₆ ' はそれぞれ独立してH、アルキル、アリアル又はアラルキルである。特定の実施態様では、R₆ 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、R₆ はアリアル、例えばフェニルである。他の特定の実施態様では、R₆ はアラルキル、例

10

20

30

40

50

例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。

【0066】

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 - 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、 R_7 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。

【0067】

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CH₂又はCH基は、- O -、- S -、- S(O) -、S(O)₂、- N(R₈)、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 に対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価数になることが理解される。

【0068】

R_9' は、ここに定義されたQ₁又はQ₂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

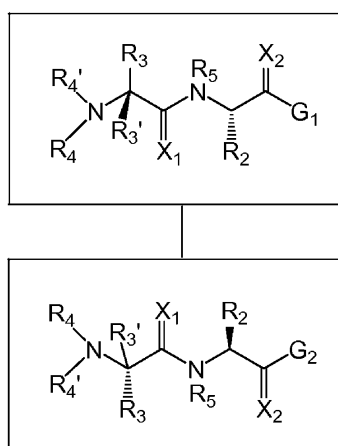
り、ここで、それぞれは、ハロゲン、ヒドロキシル、メルカプト、カルボキシル、アルキル、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、アリール及びヘテロアリールで置換されていてもよい。

【 0 0 6 9 】

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。

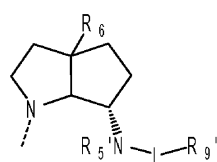
【 0 0 7 0 】

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' :

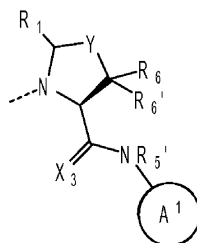


I'

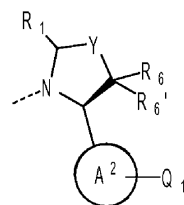
の立体化学的配置を有し、ここで、X₁、X₂、Y、Z₁、Z₂、Z₃、Q、R₁、R₂、R₃、R_{3'}、R₄、R_{4'}、R₅、R₆ 及び R_{6'} はここで記載した通りであり、G₁ 及び G₂ は独立して I V a'、I V b'、I V c'、I V d' 又は I V e' :



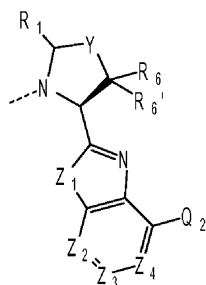
IV a'



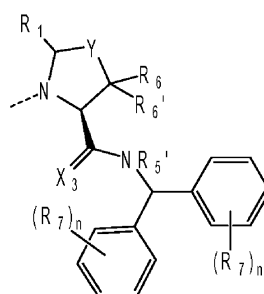
IV b'



IV c'



IV d'



IV e'

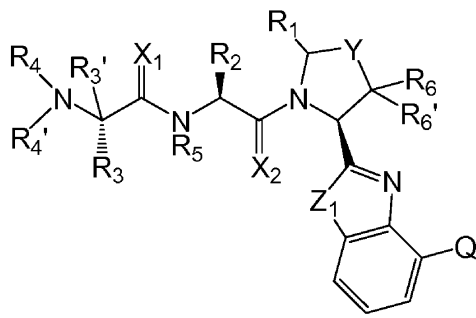
10

であり、ここで、 A^1 、 A^2 、 L 、 Q_1 、 Q_2 、 X_3 、 Y 、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 R_1 、 R_5' 、 R_6 、 R_6' 、 R_7 、 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、 G_1 と G_2 は $IV a'$ である。特定の実施態様では、 G_1 と G_2 は $IV b'$ である。特定の実施態様では、 G_1 と G_2 は $IV c'$ である。特定の実施態様では、 G_1 と G_2 は $IV d'$ である。特定の実施態様では、 G_1 と G_2 は $IV e'$ である。

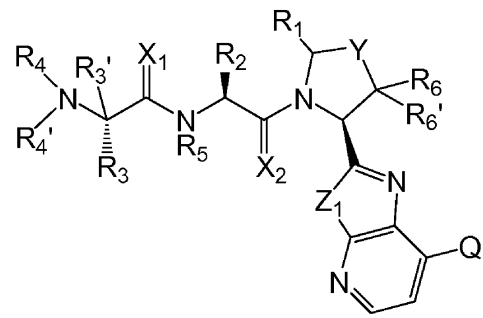
【0071】

特定の実施態様では、 G_1 と G_2 は、独立して $II' a - II' e$

20

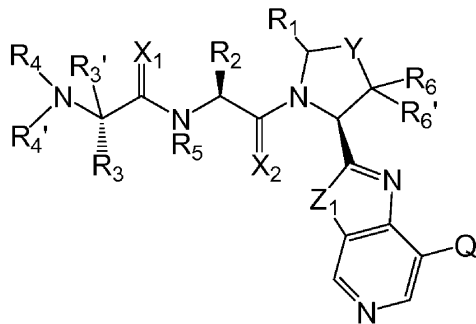


II'a

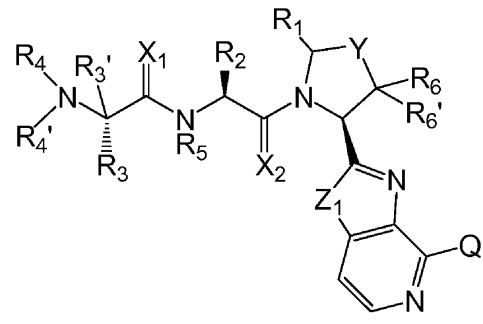


II'b

10

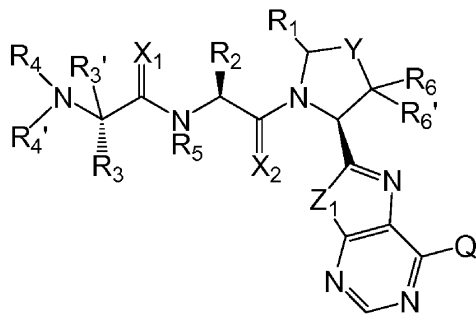


II'c



II'd

20



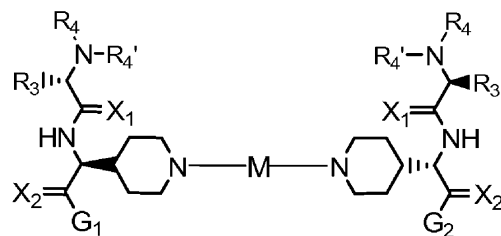
II'e

30

であり、ここで、 X_1 、 X_2 、 Y 、 Z_1 、 Q 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_4' 、 R_5 、 R_6 及び R_6' はここに記載の通りである。

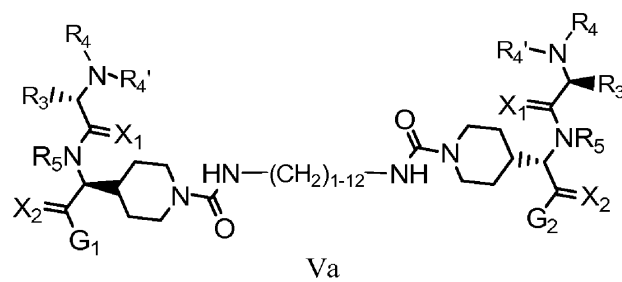
【 0 0 7 2 】

特定の実施態様では、本発明の化合物は式 V 又は V a



V

40

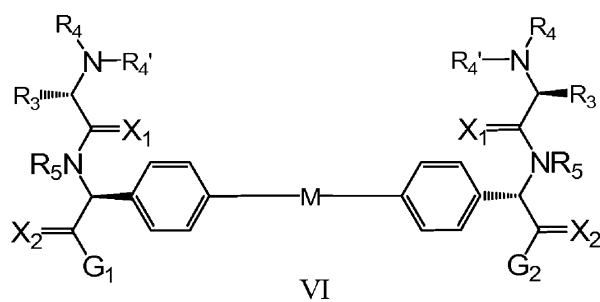


10

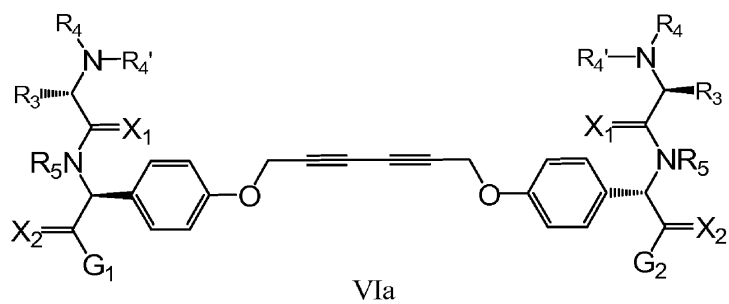
を有する。

【 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

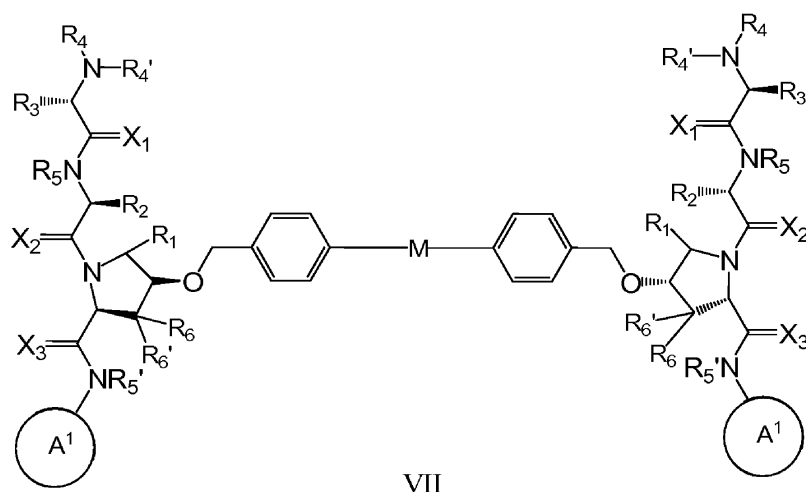


30

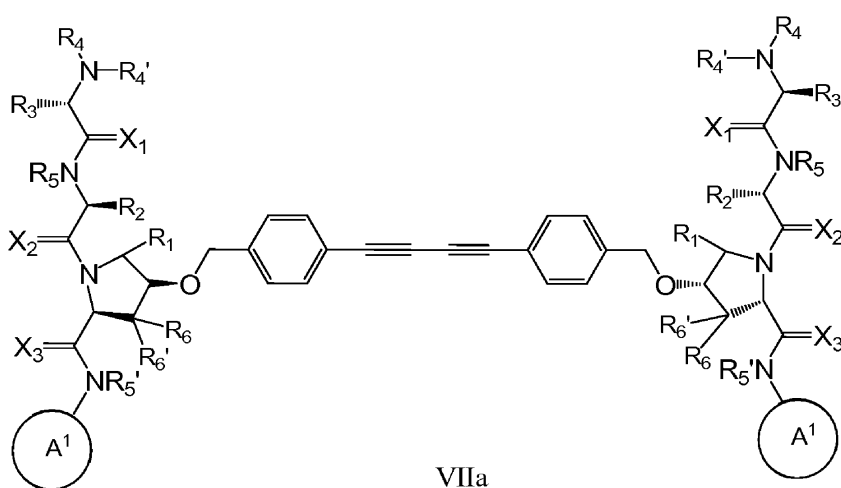
を有する。

【 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



10



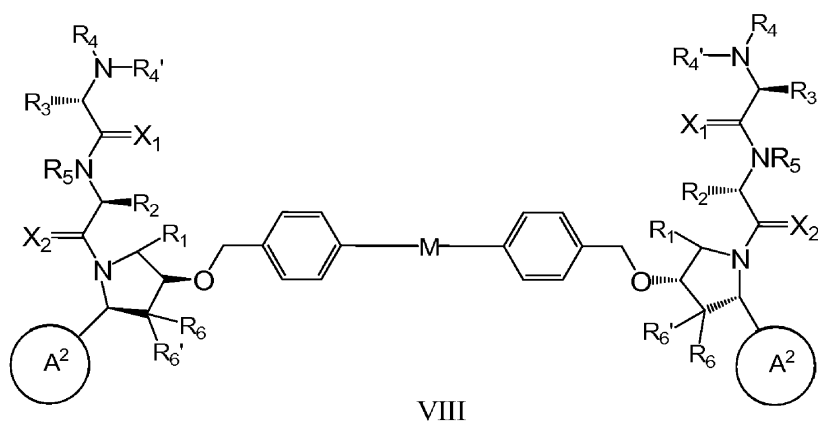
20

30

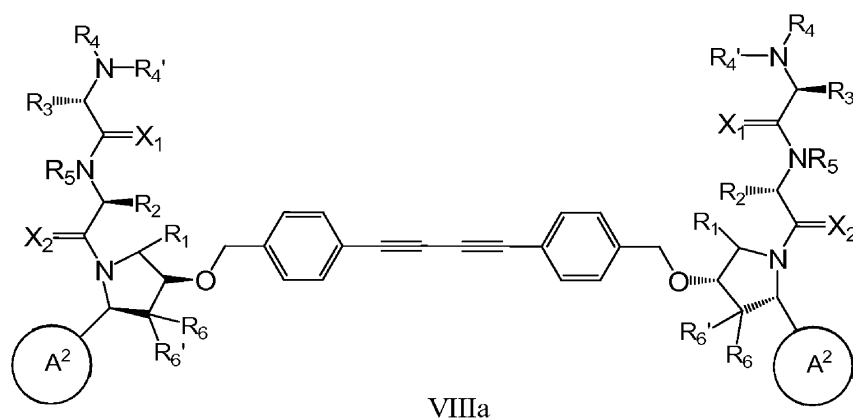
を有する。

【 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



40



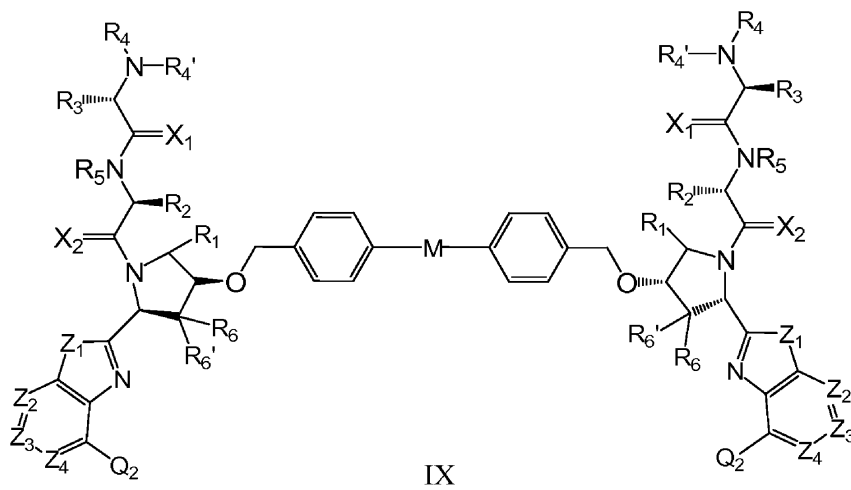
10

を有する。

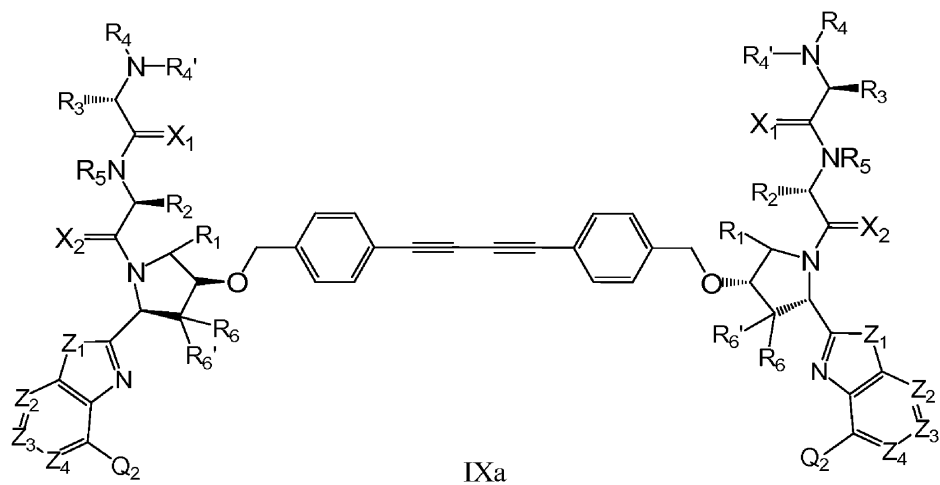
【 0 0 7 6 】

特定の実施態様では、本発明の化合物は式 I X 又は I X a

20



30



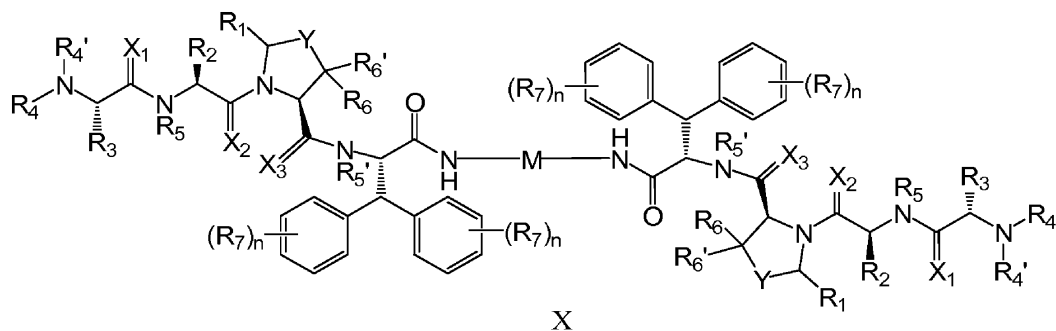
40

を有する。

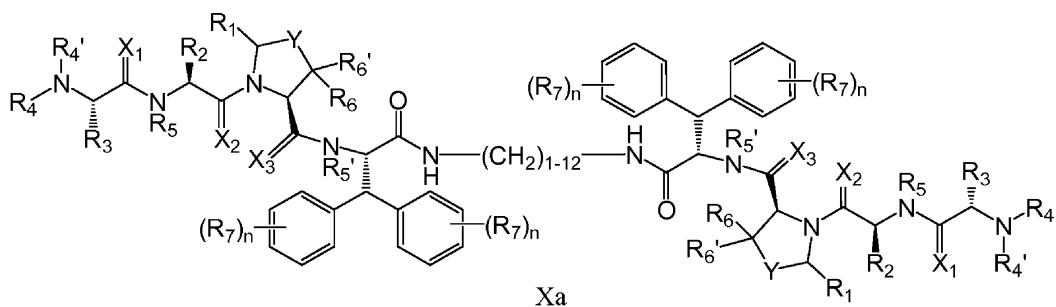
50

【 0 0 7 7 】

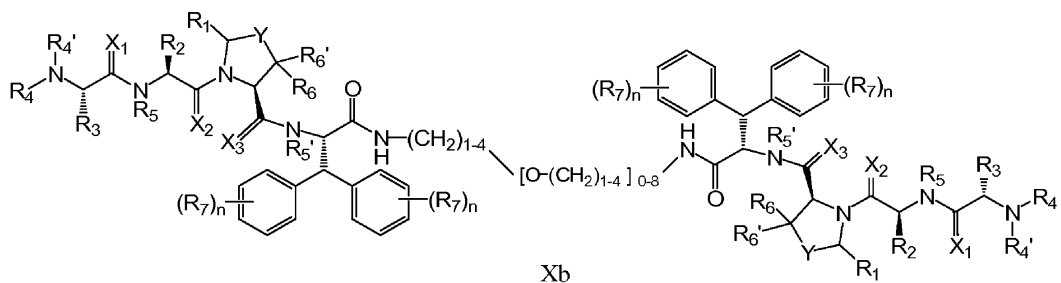
特定の実施態様では、本発明の化合物は式 X、X a 又は X b



10



20



30

を有する。

【 0 0 7 8 】

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、アルコキシカルボニル（-CO-OR）、アシルオキシアルキル-アルコキシカルボニル（-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

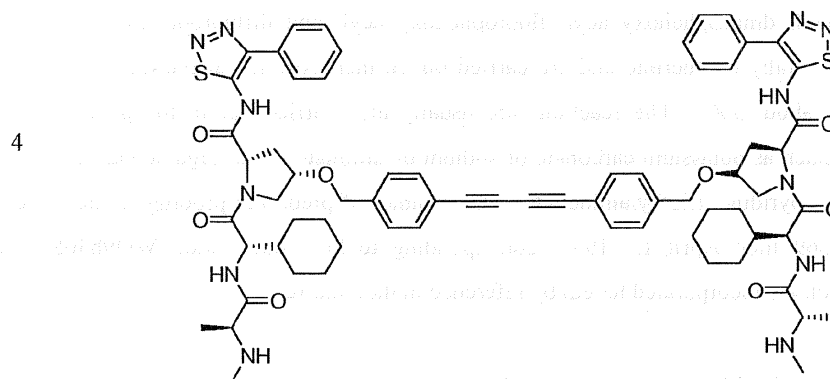
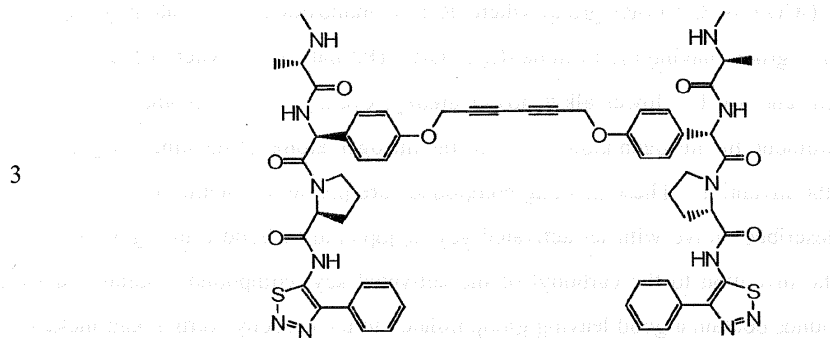
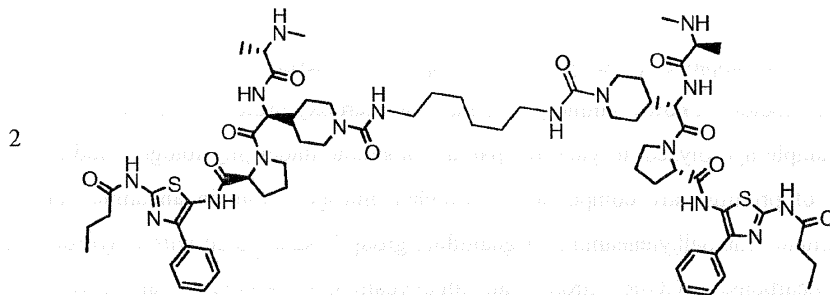
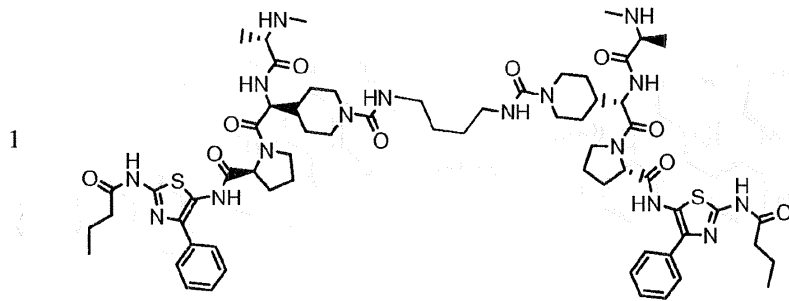
40

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：

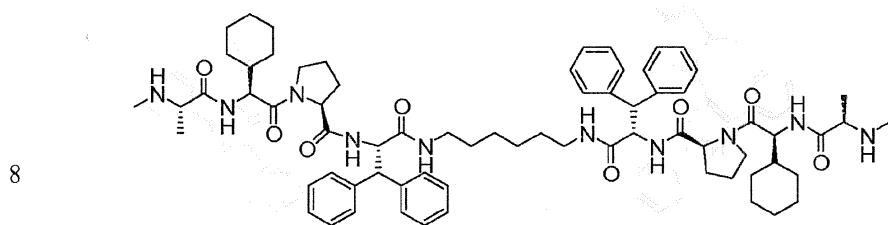
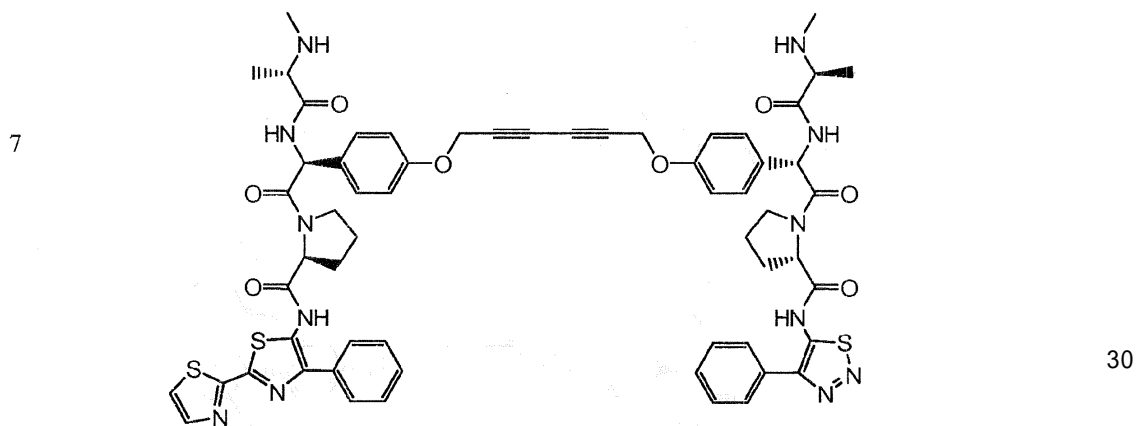
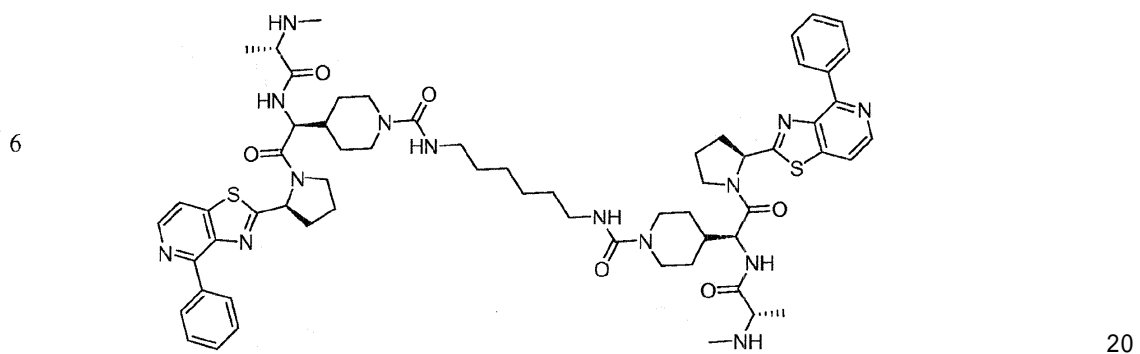
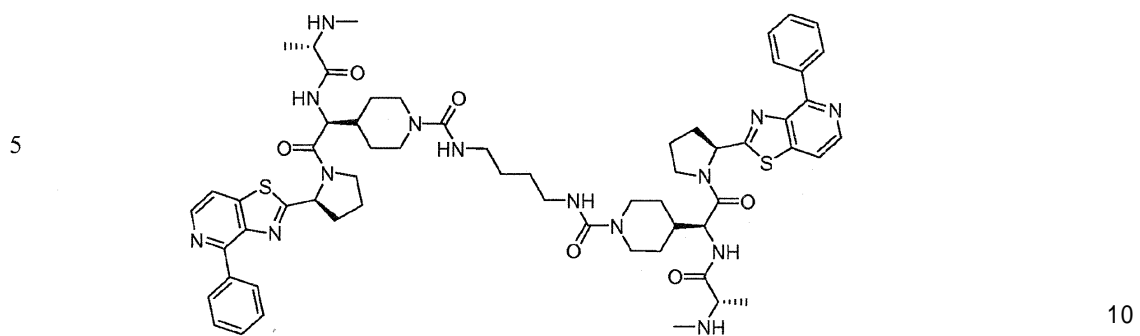


10

20

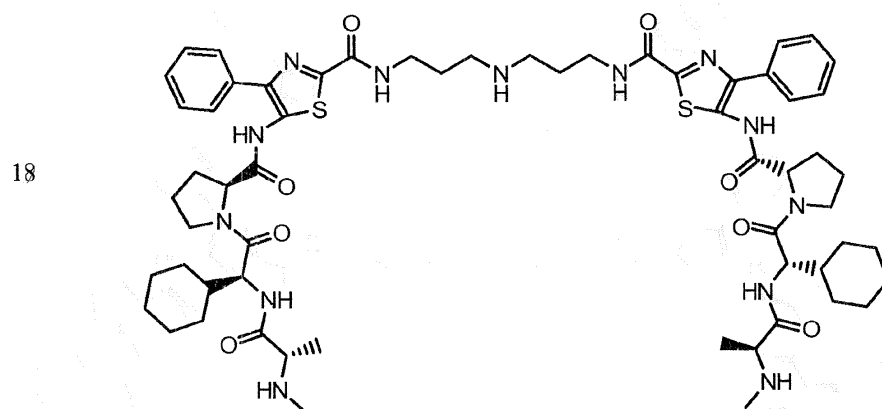
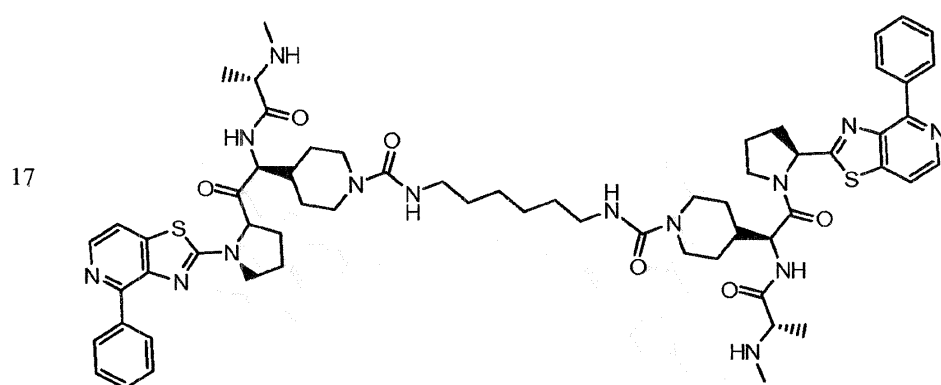
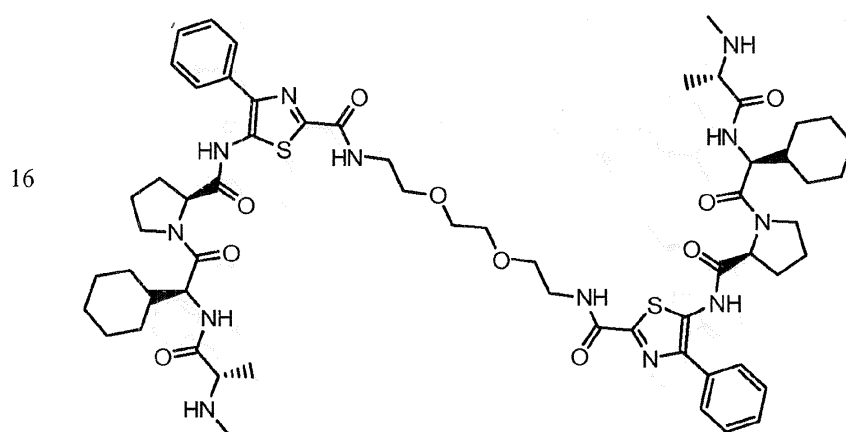
30

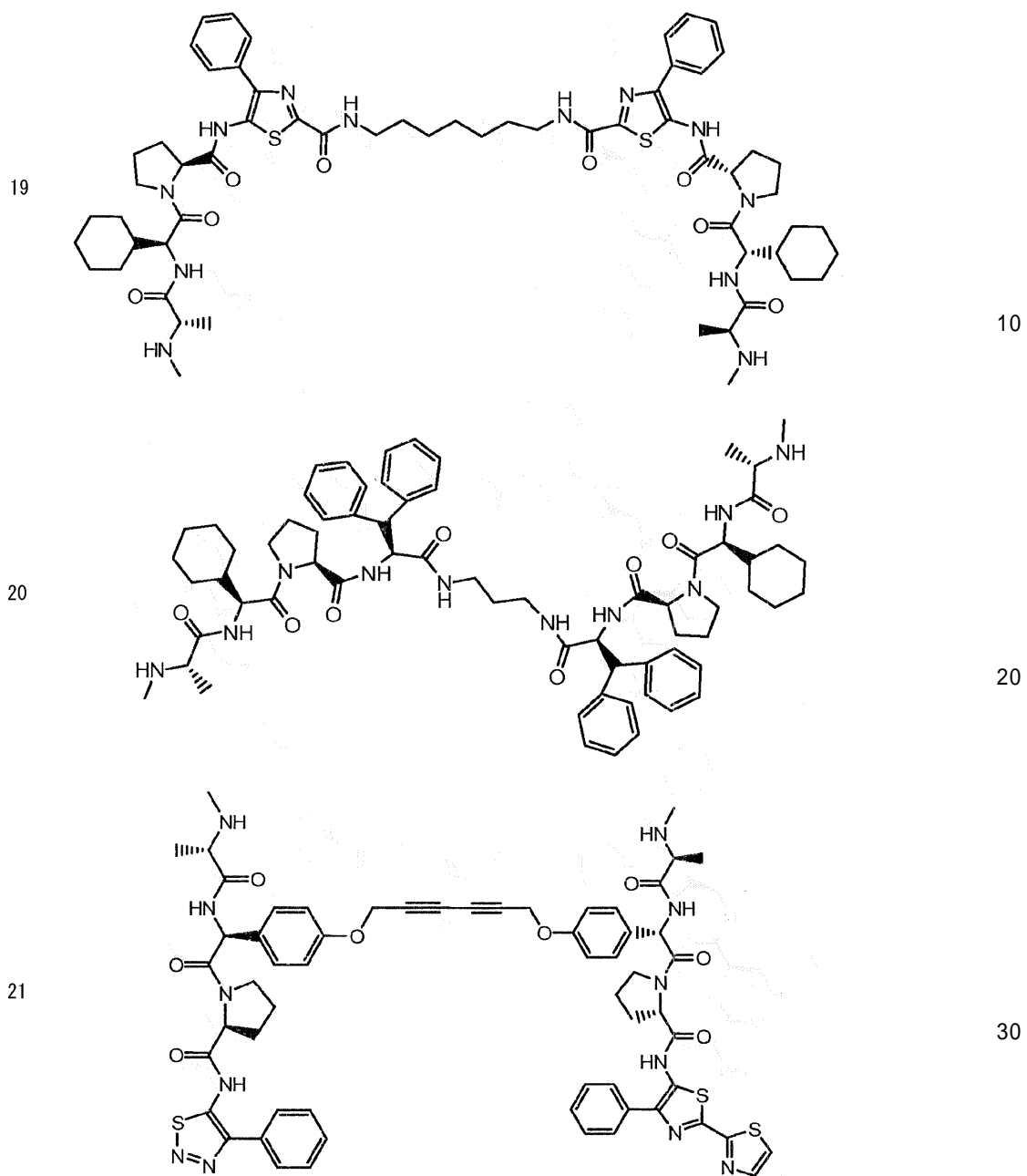
40



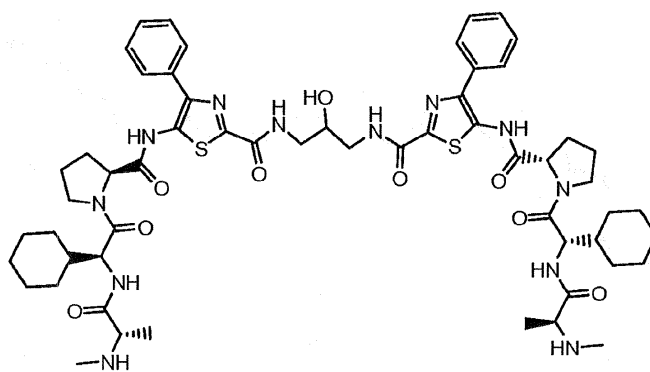






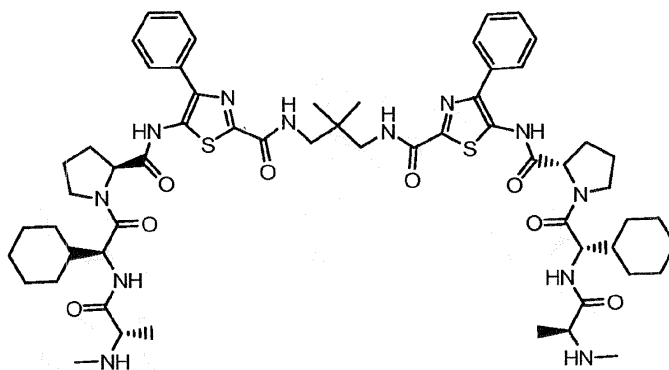


22



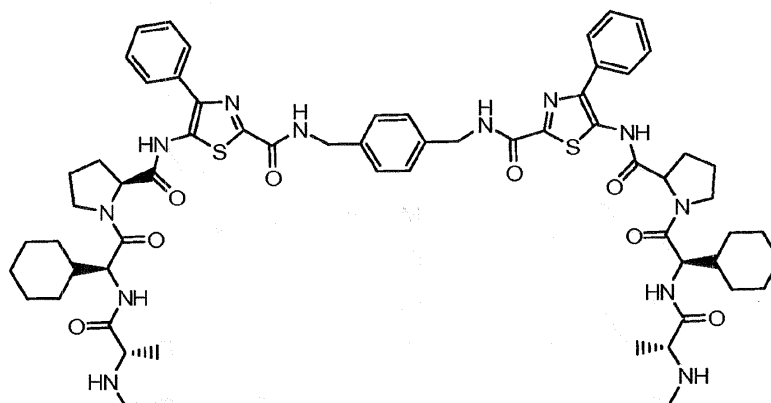
10

23

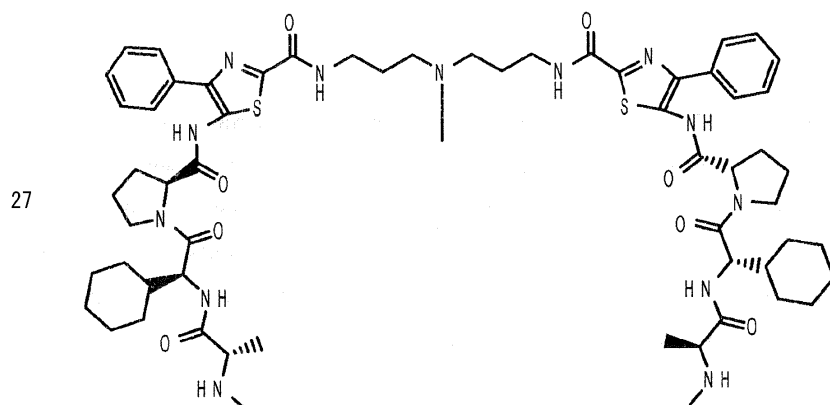
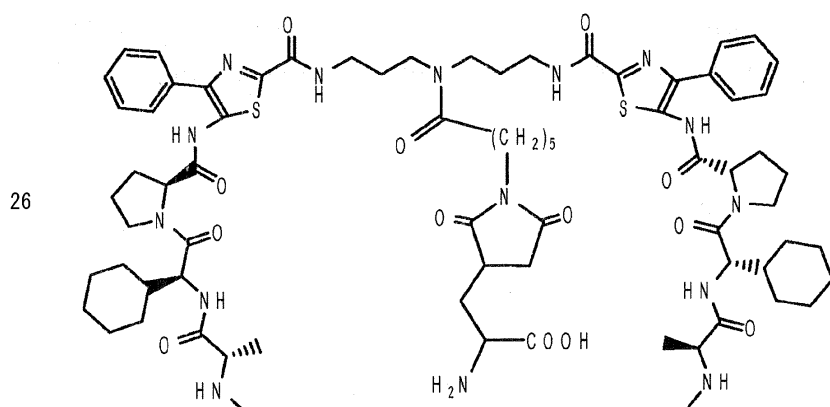
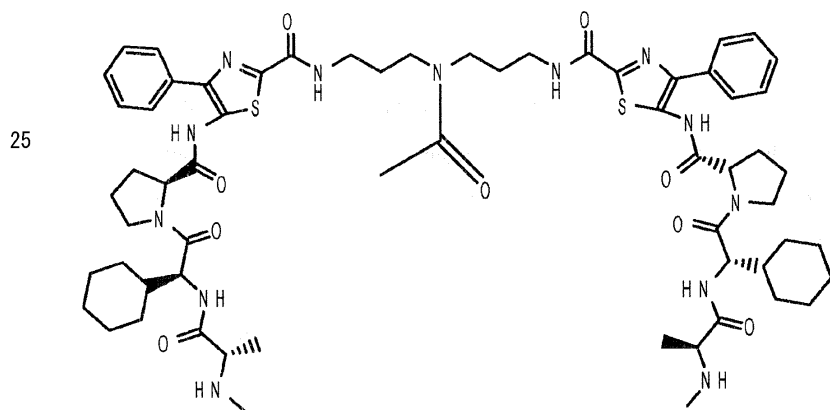


20

24



30



【 0 0 8 0 】

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。

【 0 0 8 1 】

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US 2 0 0 5 / 0 2 6 1 2 0 3、US 2 0 0 6 / 0 0 1 4 7 0 0、US 2 0 0 6 / 0 1 6 7 0 6 6及びPCT / US 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

10

20

30

40

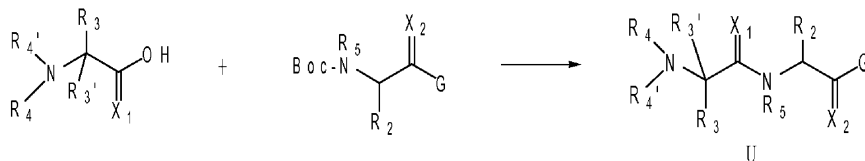
50

型的なペプチド化学技術を使用して調製されうる。

【 0 0 8 2 】

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



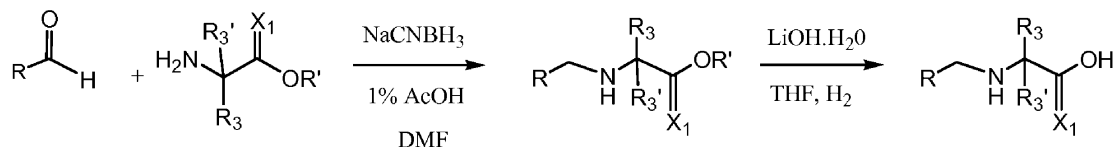
10

【 0 0 8 3 】

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

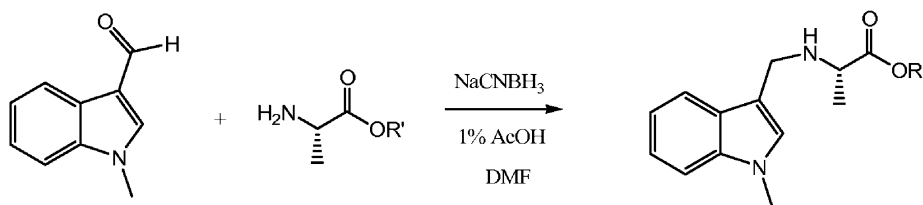


【 0 0 8 4 】

特定の実施態様では、アラニンを 1 - メチルインドール - 2 - カルボキシアリドと反応させ、1% の H_2OAc / 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



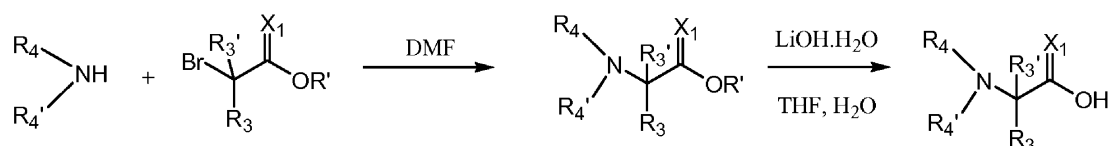
あるいは、 R_4 / R_4' 置換基を導入するための還元的アミノ化手順は、本化合物の調製の最終工程である。

40

【 0 0 8 5 】

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

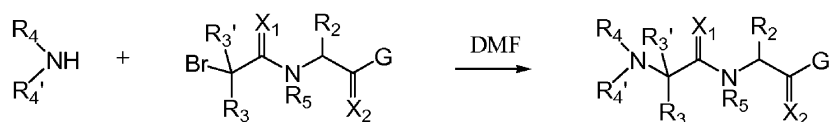


【 0 0 8 6 】

あるいは、 R_4 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に、化合物の調製の最終工程として実施されてもよい。

10

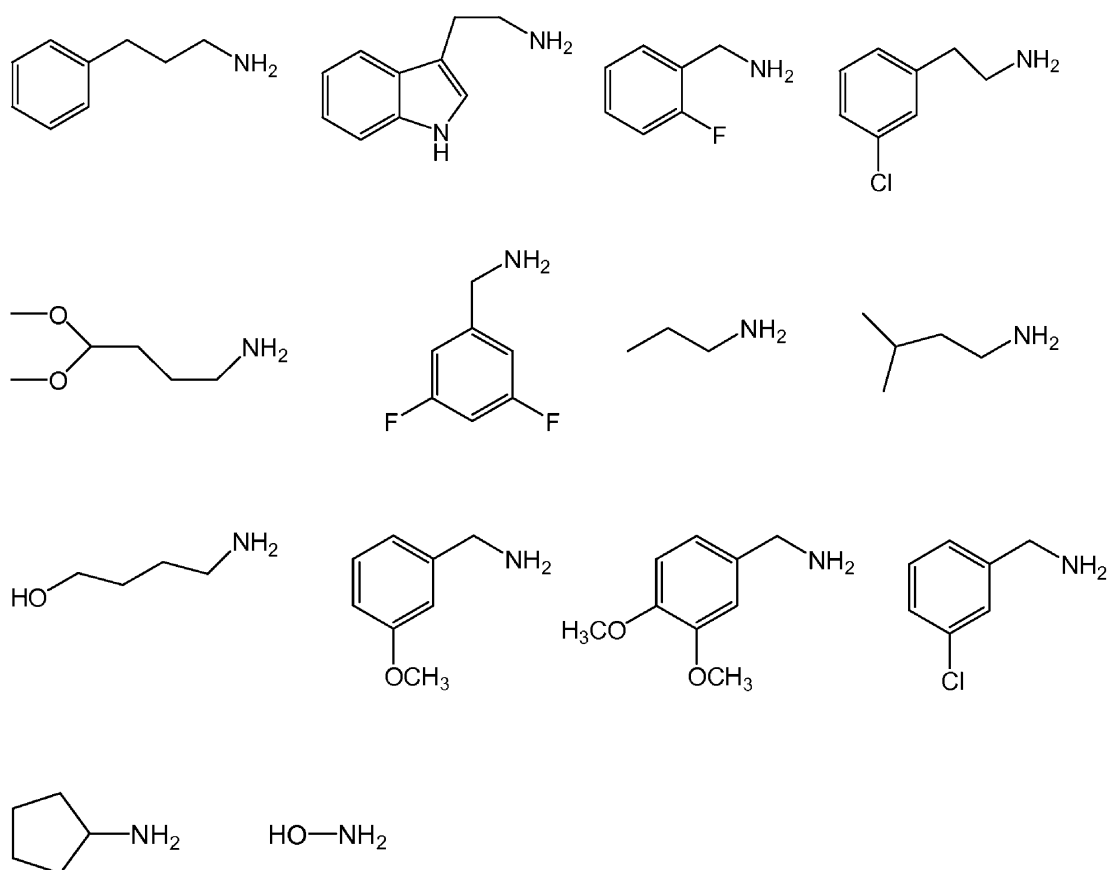
スキーム 5



【 0 0 8 7 】

特定の実施態様では、2 - プ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 】

X_1 又は X_2 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る。例えば、 X_2 が硫黄である化合物は、Lawesson 試薬又は P_4S_{10} のようなチオン化試薬と反応させられる F

50

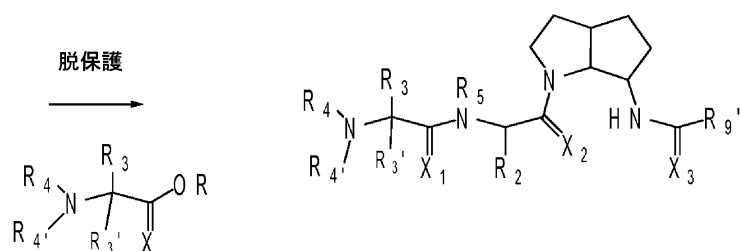
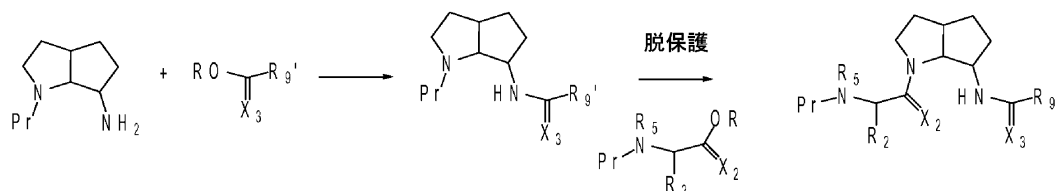
m o c 保護したアミノ酸残基アナログ $\text{NH}_2 - \text{CH}(\text{R}_2) - \text{COOH}$ で出発して調製することができる。

【 0 0 8 9 】

L が $-\text{C}(\text{X}_3)-$ である式 I V a 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

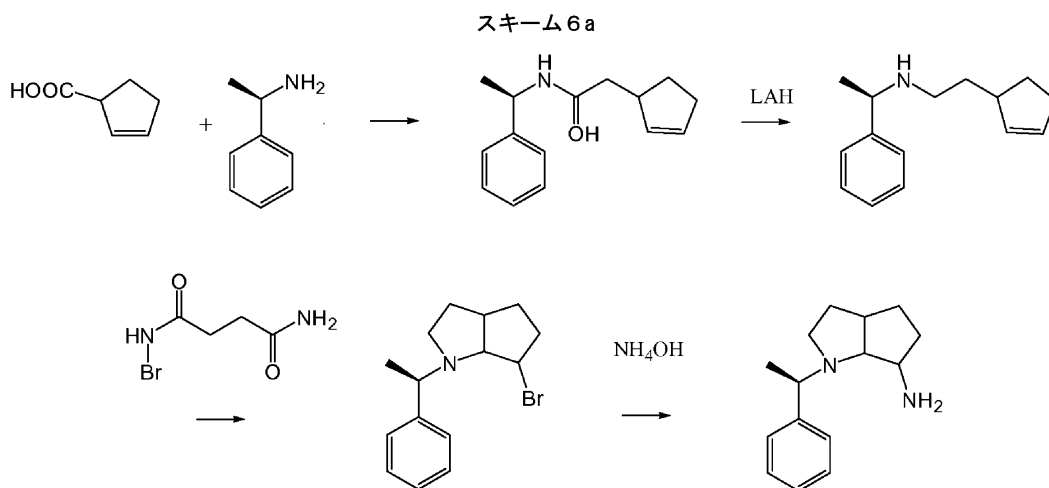


20

【 0 0 9 0 】

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 - プロモスクシンアミドと反応させる。得られた N - プロモアミンを触媒量の臭化第一銅で環化して 6 - プ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 - プロモ基を対応する 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

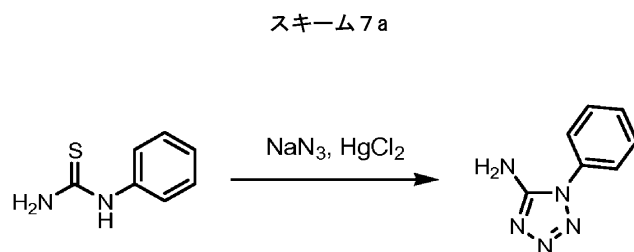


10

【0091】

Gが式IVbを有しているモノマー（ U_1 又は U_2 ）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。

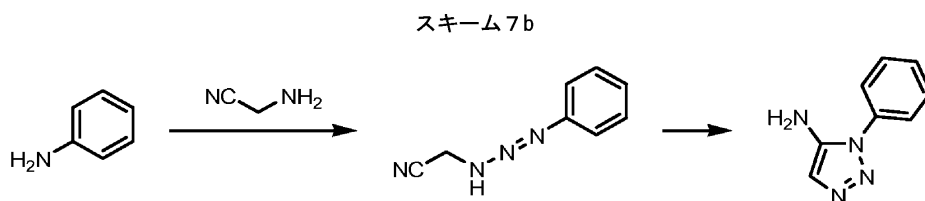
20



30

【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。

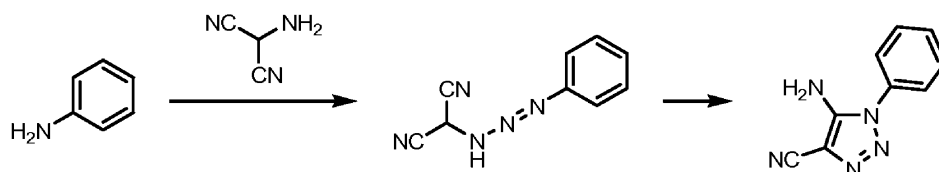


40

【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

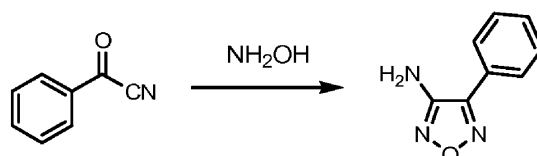


【 0 0 9 4 】

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、シアン化ベンゾイルをヒドロキシ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



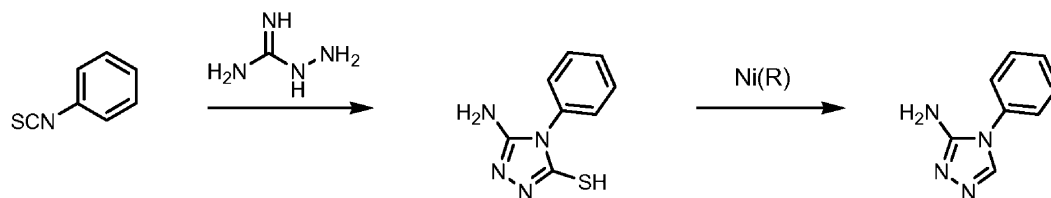
20

【 0 0 9 5 】

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イ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。

30

スキーム 7e

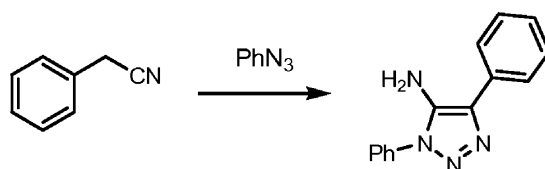


40

【 0 0 9 6 】

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

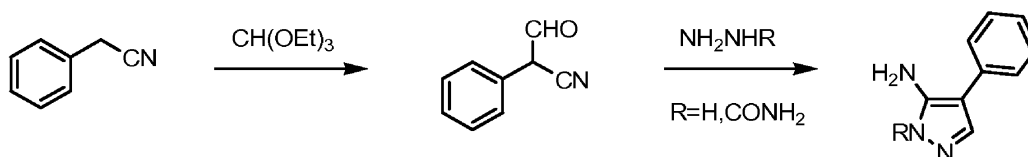


【 0 0 9 7 】

4 - アリール - 3 - アミノピラゾール、例えば 4 - フェニル - 2 H - 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。

10

スキーム 7g

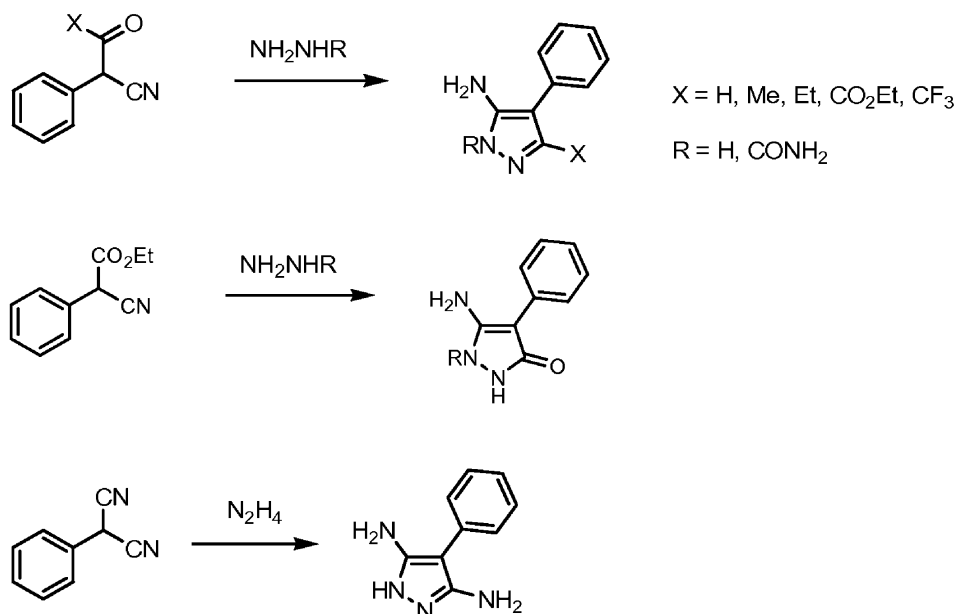


20

【 0 0 9 8 】

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



30

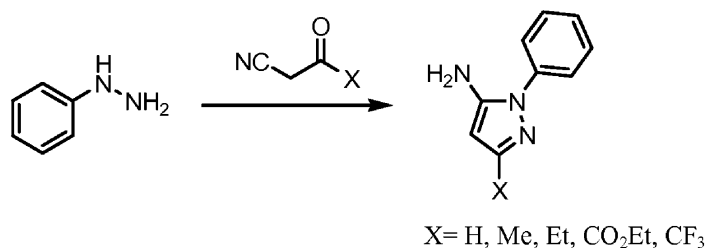
40

【 0 0 9 9 】

1 - アリール - 5 - アミノピラゾール、例えば 2 - フェニル - 2 H - 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

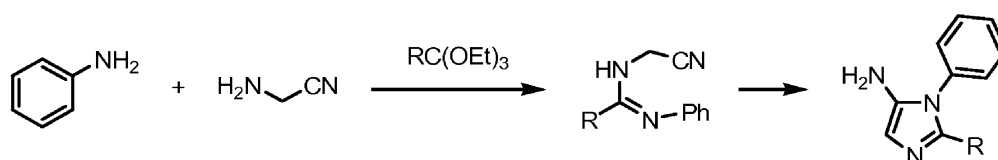


10

【 0 1 0 0 】

3 - アリール - 4 - アミノイミダゾール、例えば 3 - フェニル - 3 H - 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



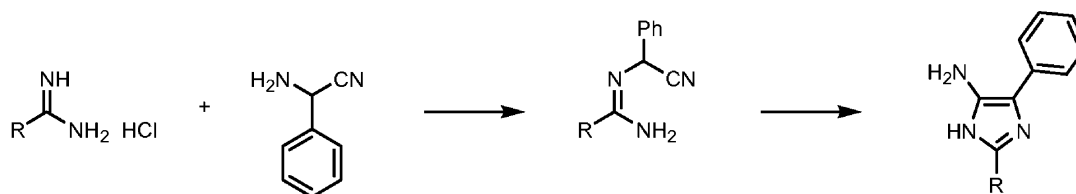
20

【 0 1 0 1 】

5 - アリール - 4 - アミノイミダゾール、例えば 5 - フェニル - 3 H - 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と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

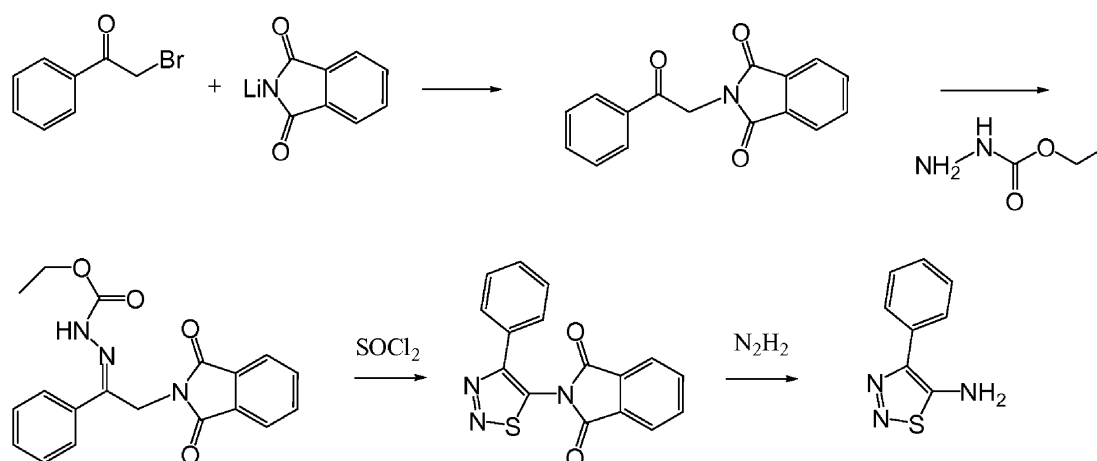


40

【 0 1 0 2 】

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 - エタノンと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 I



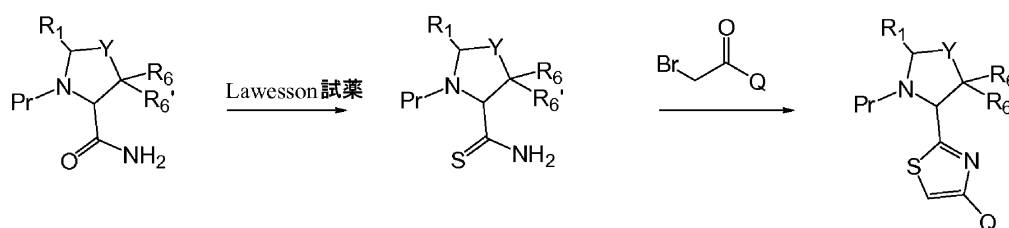
10

【 0 1 0 3 】

G が式 I V c を有するモノマー (U_1 又は U_2) 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 8 a



に従って中間体を調製することができ、ここで、Q、Y、 R_1 、 R_6 、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。

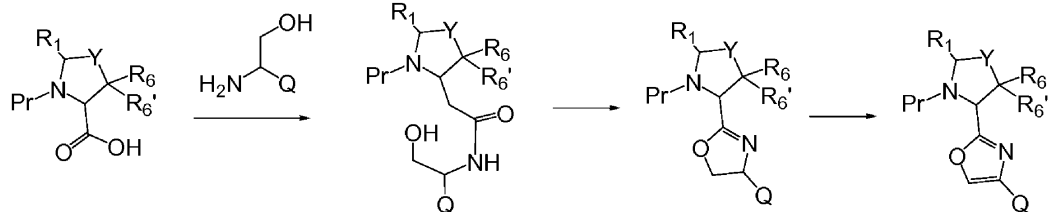
30

【 0 1 0 4 】

環 A がオキサゾールである式 I V c 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

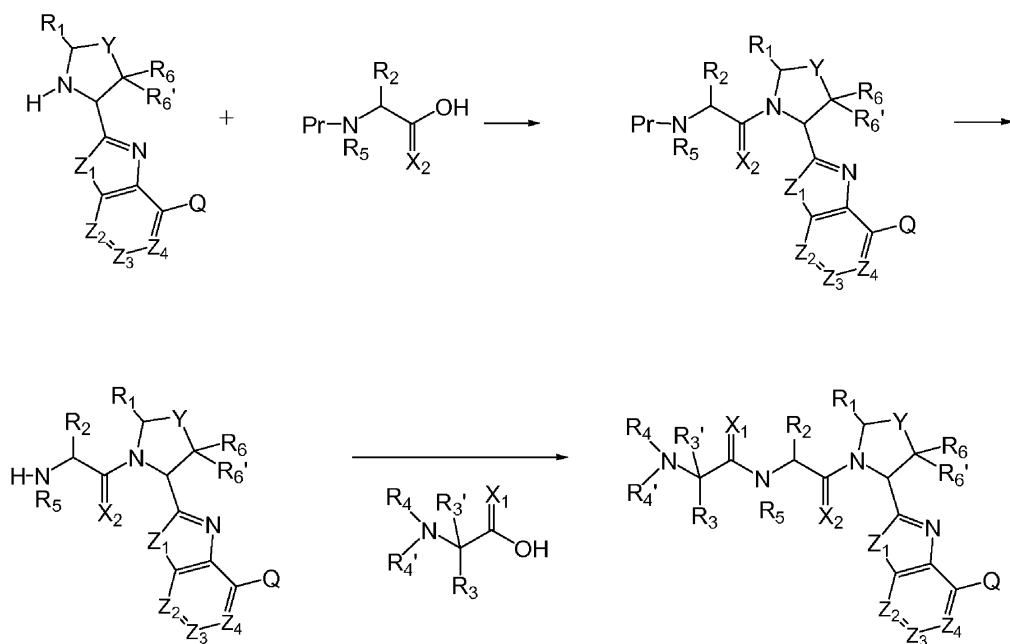
ここで、Q、Y、 R_1 、 R_6 、及び R_6' はここに定義された通りであり、Prはアミン保護基である。出発プロリンアナログを、標準的なアミド形成手順を使用して適切なアミンと反応させる。得られたアミドを、例えばPihko等(J. Org. Chem., 1999, 64:652)に記載された手順に従ってBurgess試薬を使用して環化させて、ジヒドロ-オキサゾールを得た。ついで、該ジヒドロ-オキサゾールを還元してQ基で置換された所望のオキサゾールを得た。別法では、スキーム中の第一工程のアミンに、環化皇帝から得られるチアゾールに所望のQ基をカップリングさせるために直接的又は間接的に使用す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(U_1 又は U_2)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、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 R_1 、 R_6 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



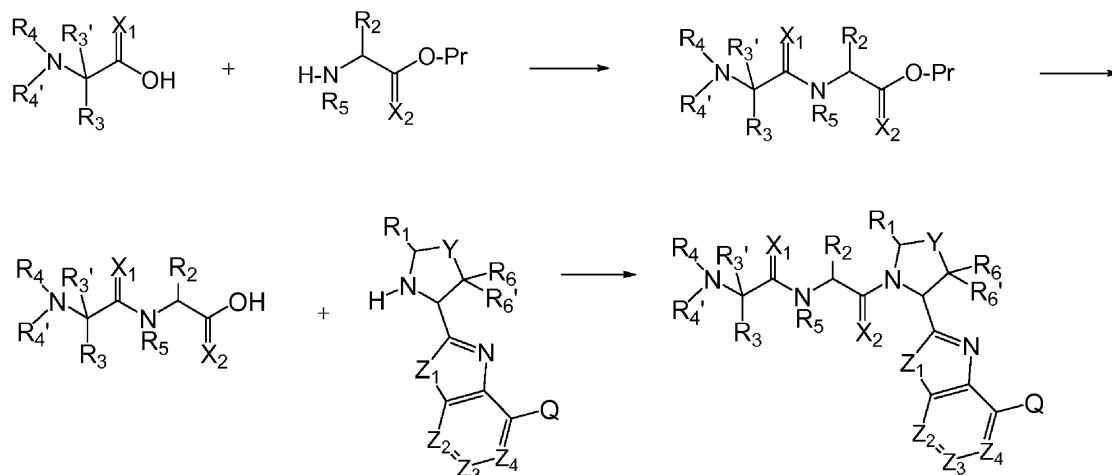
30

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る、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

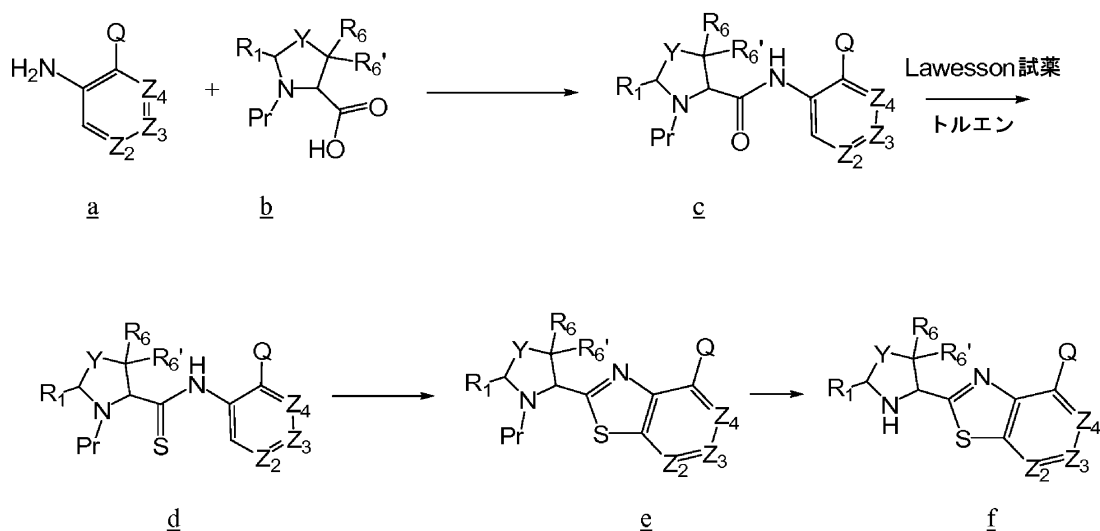


【0107】

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。

20

スキーム 9b



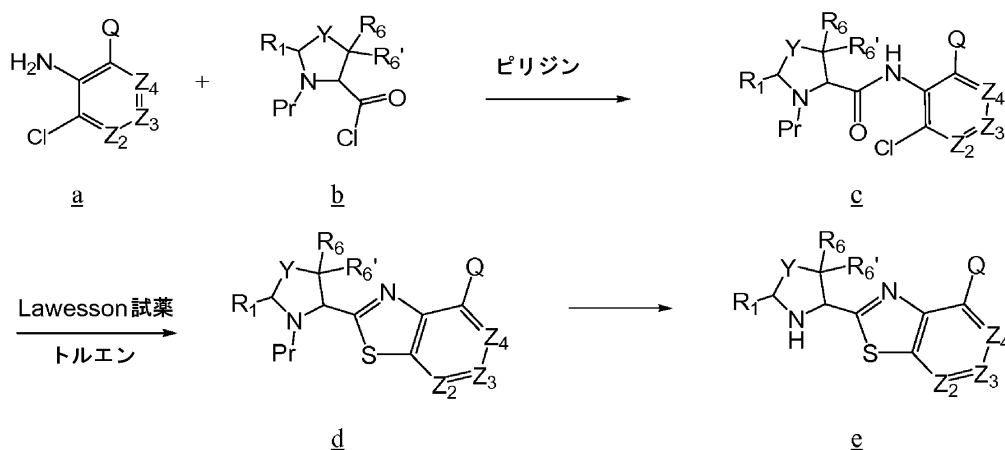
アミン a を、標準的なアミド形成手順を使用して b とカップリングさせてアミド c を形成し、これを、Lawesson 試薬と反応させることによって、対応するチオアミド d に転換させる。チオアミド d を、例えば EtOH 中の $K_3Fe(CN)_6$ を用いて環化させて e を得、これを脱保護して所望のチアゾールアミノ酸アナログ f を得る。

40

【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



10

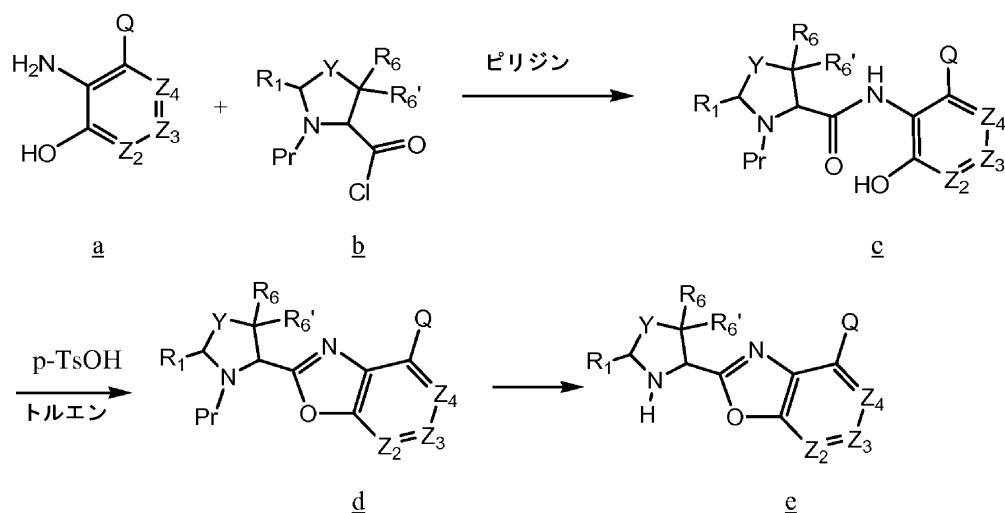
クロロ置換アミン a を酸塩化物 b とカップリングさせてアミド c を得、これを Lawesson 試薬と反応させ、加熱して、環化化合物 d を得る。ついで、化合物 d を脱保護して、本発明の化合物の調製に使用される所望のチアゾール中間体 e を得る。

【 0 1 0 9 】

Z_1 が O である式 I V d 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。

20

スキーム 9d



30

【 0 1 1 0 】

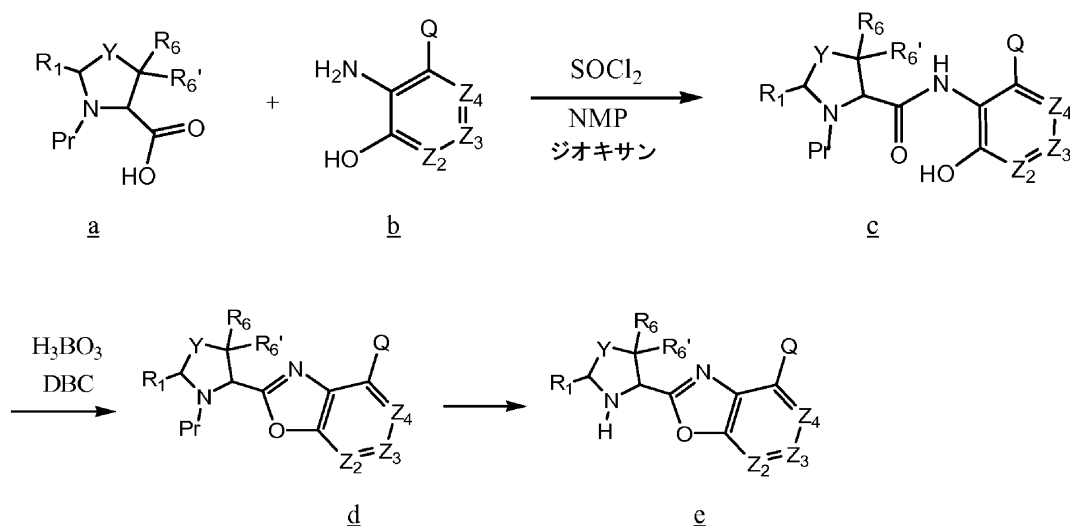
40

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。

【 0 1 1 1 】

別法では、式 I V d 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

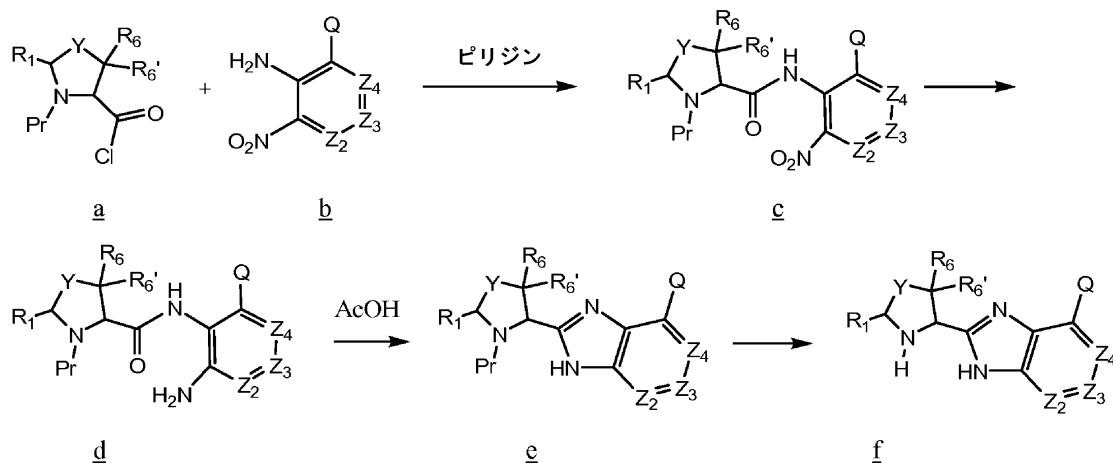
酸 a を、ジオキサン、塩化チオニル及び N - メチルピロリジノンと共に不活性ガス下で還流させ、得られた酸塩化物をヒドロキシ / アミン b とカップリングさせてアミド c を得る。ついで、これをジブチルカルビトール中のホウ酸と共に加熱して e を得、保護基 Pr を除去して所望のオキサゾール中間体 e を得る。

20

【 0 1 1 2 】

Z₁ 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 のニトロ基を、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。

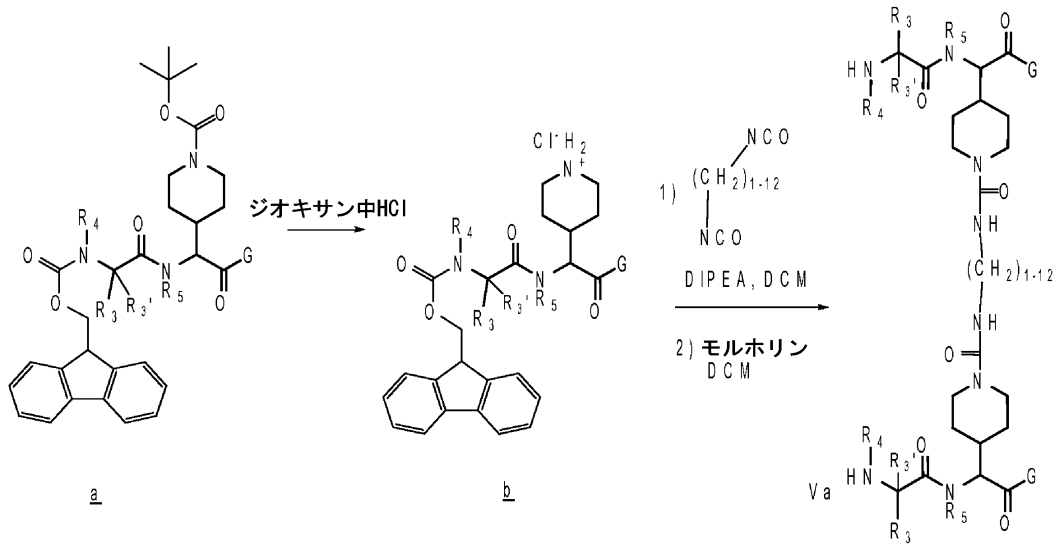
【 0 1 1 3 】

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HClにFmoc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



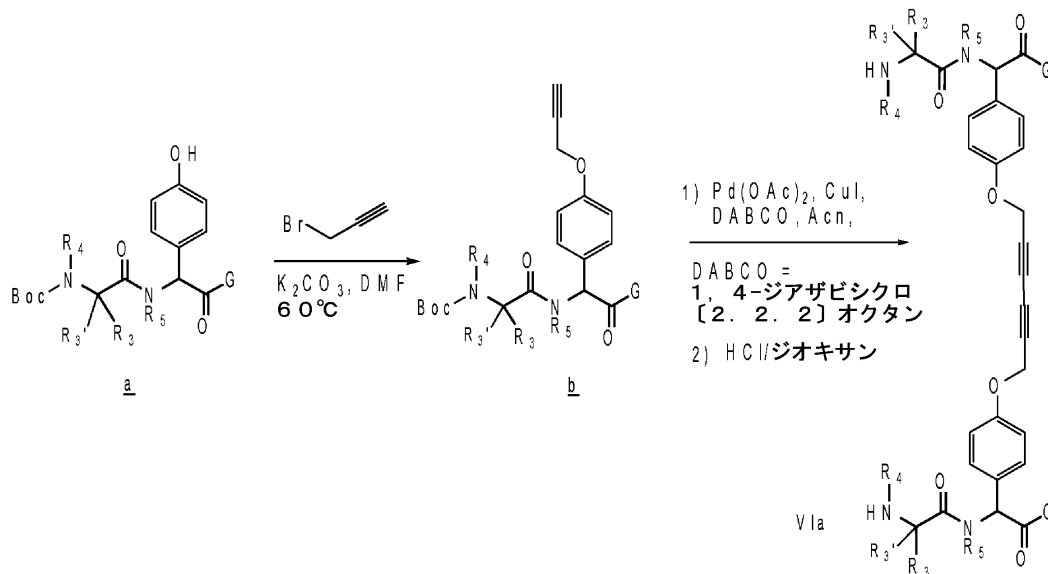
10

【0114】

20

R_2 がヒドロキシルフェニルである一般式V Iaを有する本発明の二量体化合物は、臭化プロパルギルとBoc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Pd(OAc)₂、CuI及びDABCO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HClでBocを除去することによって調製することができる。

スキーム11



30

40

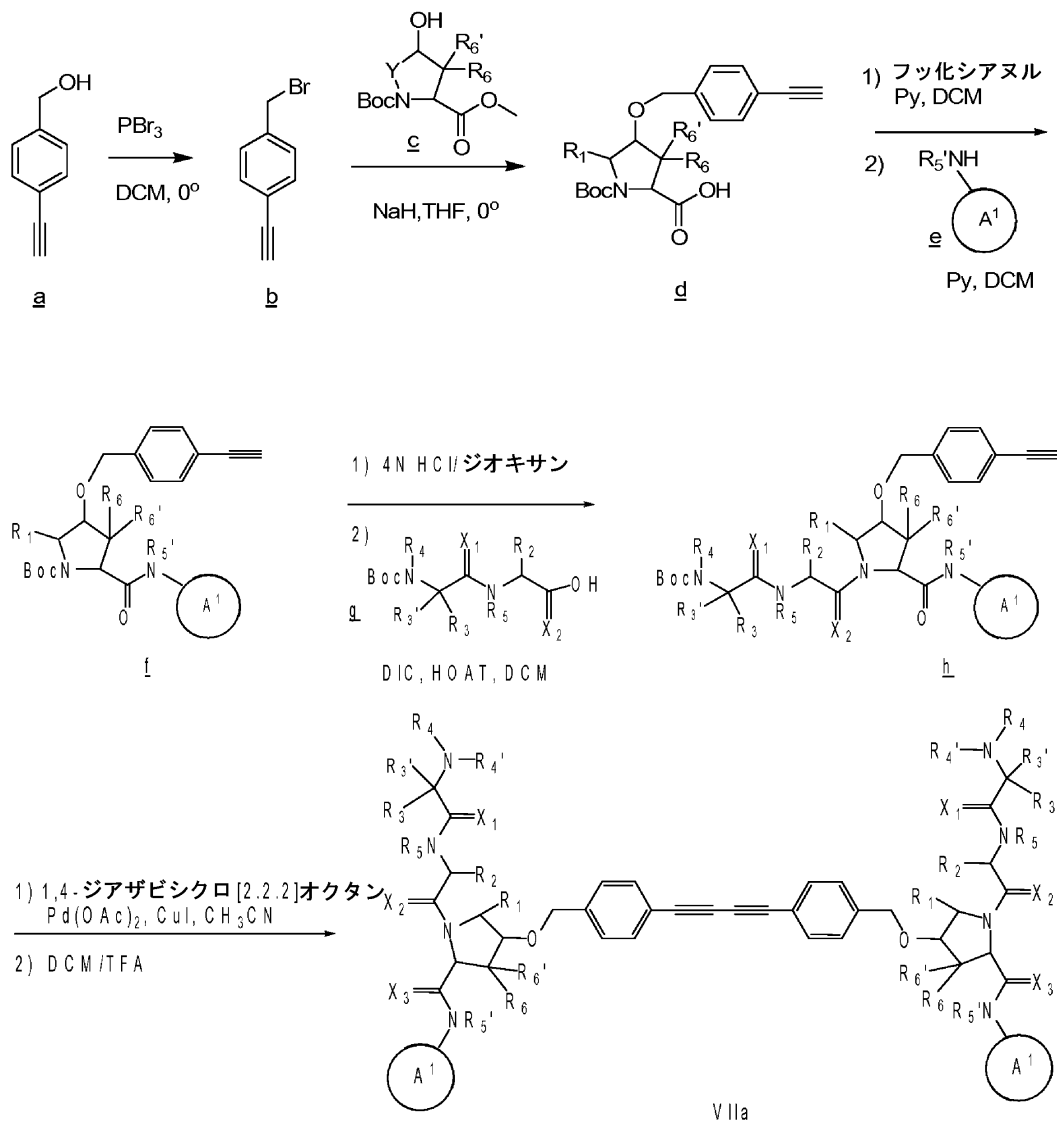
【0115】

プロリン残基を介して連結されている一般式V II 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。得られたエチルベンジルオキシプロリンdを、アセトニトリル中でPd(OAc)₂、DABCO及びCuI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HClでBocを除去するこ

50

とによって調製することができる。

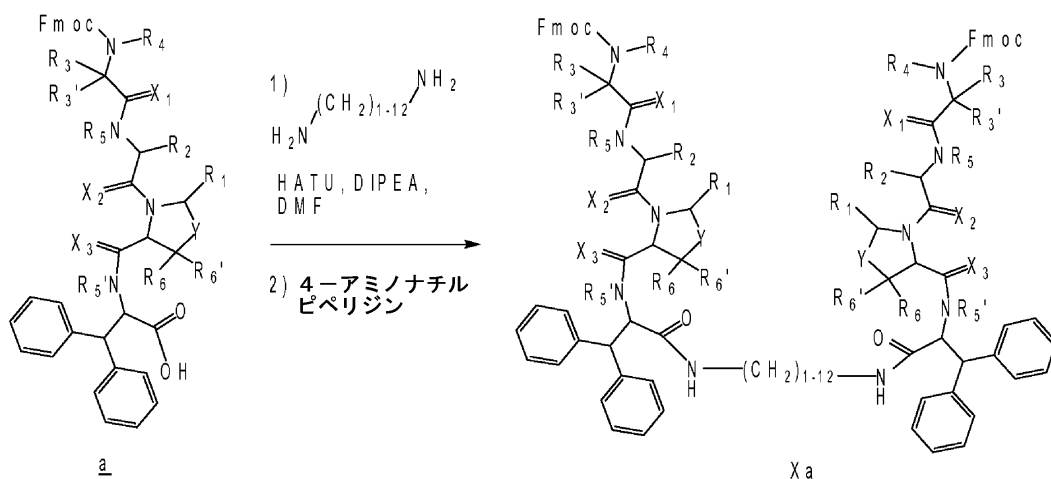
スキーム 12



【0116】

一般式 X a を有する本発明の二量体化合物は、DMF 中の HATU 及び DIPEA 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



10

【0117】

効能

本発明の化合物は、カスパーゼへのIAPタンパク質の結合、特にカスパーゼ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さ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、神経芽細胞腫、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シス結腸直腸癌、食道癌、口唇癌、咽頭癌、下咽頭癌、舌癌、唾液腺癌、胃癌、腺癌、甲状腺髄様癌、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、例えば神経膠芽腫、星細胞腫、髄膜腫、髄芽腫、及び末梢神経外胚葉性腫瘍、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)、急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄性白血病(CML)、成人T細胞白血病リンパ腫、肝細胞癌、胆嚢癌、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、脈絡膜黒色腫、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、ユーイング肉腫、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さ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、例えばシタラピン、フルダラピン、5-フルオロ-2'-デオキシウイリジン(uridine)、ゲムシタピン、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、例えばクロランブシル、シスプラチン、シクロホスファミド又はナイトロジェンマスタード；(iv)挿入剤、例えばアドリマイシン(ドキソルビシン)又はミトキサントロン；(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 I I 毒素、例えばエトボシド(V P - 1 6)又はテニボシド；(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、ビンブラスチン又はピンクリスチン；(i x)キナーゼインヒビター、例えばフラボピリドール(flavopiridol)、スタウロスポリン、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ポリン)；(x)種々の治験薬、例えばチオプラチン(thioplatin)、P S - 3 4 1、フェニルブチラート、E T - 1 8 - O C H ₃、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、リスベラトロール、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、シスプラチン、ドキソルビシン、タキソール、タキソテル、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シンである。

【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、例えば腫瘍壊死因子α(T N F -)、腫瘍壊死因子 (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(典型的には組織中で数ミリメートル)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效量は、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。非経口の注入には、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90~300mg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、次の実施例を参照することにより、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：ジ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：ジメチルホルムアミド；

D M S O：ジメチルスルホキシド；

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-(1H-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-ブロモスクシンアミド；

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；

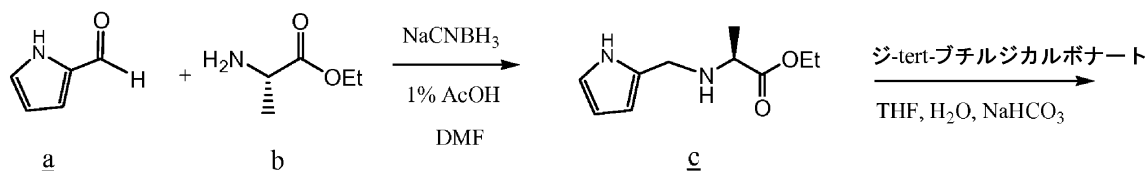
T F A：トリフルオロ酢酸；

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-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

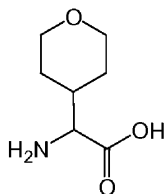


アラニンエチルエステル b (5 g、32.5 mmol)、ピロール-2-カルボキシアリデ

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 mmol)、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】

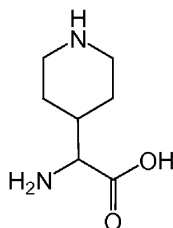
実施例 2 テトラヒドロピラニルグリシン



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】

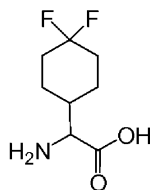
実施例 3 ピペリジニルグリシン



ピペリジニルグリシンは、Shieh ら (Tetrahedron: Asymmetry, 2001, 12, 2421-2425) 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ルグリシン



4,4-ジフルオロシクロヘキシルグリシンを、米国特許出願第 20030216325

10

20

30

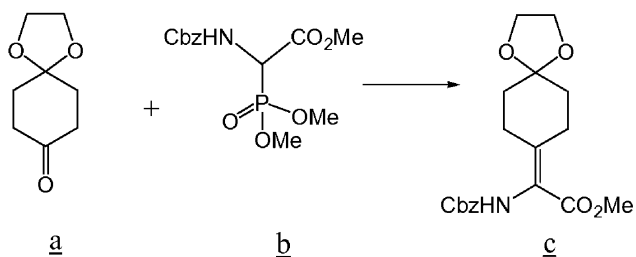
40

50

号に記載の手順に従って作製した。

【 0 1 3 2 】

実施例 5 B o c (S) - 2 - アミノ - 2 - (4 - ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸

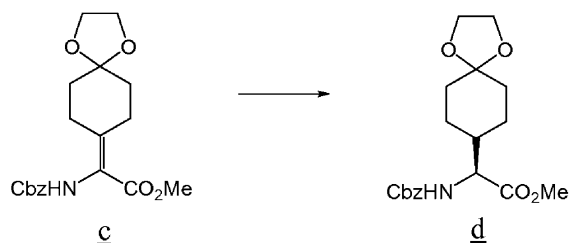


10

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 E t O A c (3 0 m L) の溶液を、N - C b z - ホスホノグリシンメチルエステル b、T M G (4 . 5 m L) 及び E t O A c (3 0 m L) の溶液に添加した。溶液を室温で 4 8 時間維持した後、1 N の H C l (3 × 5 0 m L)、ブライン (1 × 5 0 m L) で洗浄し、乾燥させ (N a ₂ S O ₄)、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、E t O A c / 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。

【 0 1 3 3 】

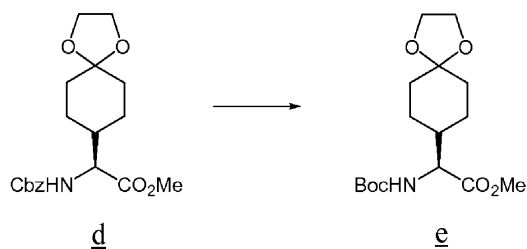
20



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) - M e - B P E - R h (I) (1 . 5 g 、Strem Chemicals, Newburyport, MA)、及び M e O H (1 0 0 m L) の溶液を、7 0 p s i の H ₂ 下、4 8 時間激しく振盪した。減圧下で溶媒を除去した。残留物を E t O A c に溶解させ、更なる E t O A c と共に S i O ₂ で濾過した。減圧下で溶媒を除去し、無色の固形物として 4 . 0 g の生成物 d が得られた。

【 0 1 3 4 】

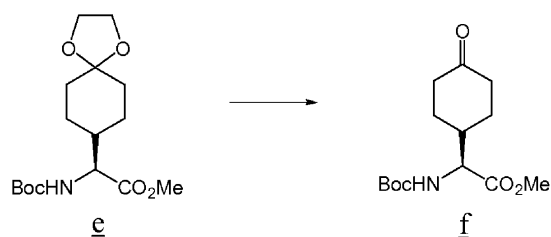
30



40

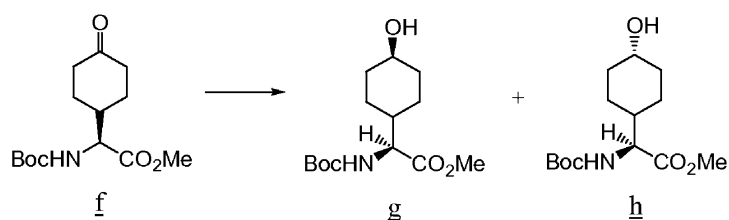
C b z - カルバメート d (4 . 0 g)、B o c ₂ O、(2 . 9 g)、2 0 % の P d (O H) ₂ ・ C (1 . 0 g) 及び M e O H (3 0 m L) の混合物を、1 気圧の H ₂ 下、6 時間保持した。混合物を、M e O H と共にセライトを通して濾過した。減圧下で溶媒を除去して 4 . 5 g の残留物 e を得、これを直接取り上げた。

【 0 1 3 5 】



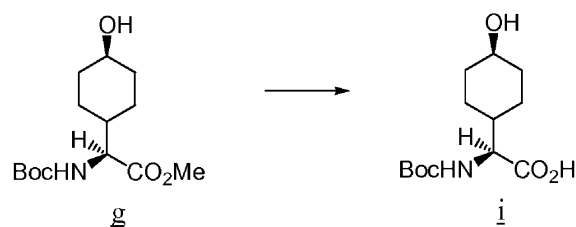
上述の残留物eを、 H_2O (10 mL)、 AcOH (30 mL)、 THF (5 mL)、及びジクロロ酢酸 (3 mL) に溶解させ、室温で一晩保持した。水 (5 mL) を添加し、 HPLC-MS によりモニターして、加水分解が完了するまで保持した。ガスの発生が止まるまで、固形 Na_2CO_3 を注意深く添加し、混合物を NaHCO_3 水で希釈し、10%の $\text{EtOAc} / \text{DCM}$ で抽出した。組合せた有機相をブラインで1回洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して2.9 gの生成物fを得た。

【0136】



ケトンf (1.5 g)、 MeOH (50 mL) の混合物を、0 で20分、 NaBH_4 (290 mg) で処理した。10%のクエン酸水を用いて、混合物を $\sim \text{pH} 1$ 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 $\text{EtOAc} / \text{DCM}$ 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 (Na_2SO_4) 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1.17 gの生成物gと0.23 gの生成物hを得た。

【0137】



エステルg (1.17 g)、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (160 mg)、 THF (3 mL) 及び水 (4.5 mL) 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 (Na_2SO_4) させ、濾過し、濃縮して、酸i (525 mg) を得た。

【0138】

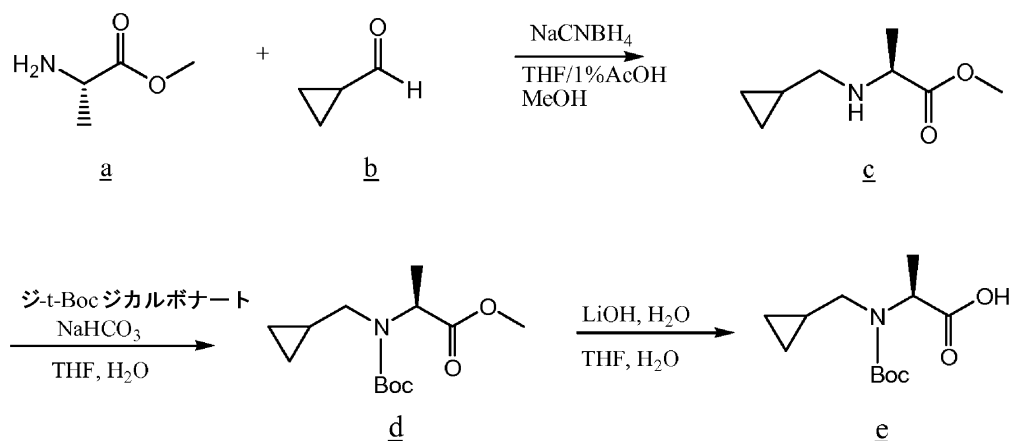
実施例 6 N-Boc-N-シクロプロピルメチル-L-アラニン

10

20

30

40



10

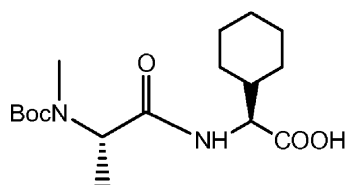
L-アラニンメチルエステルヒドロクロリド a (5 g、35.8 mmol) とシクロプロパンカルボキシルアルデヒド b (2.67 ml、35.8 mmol) を、50 ml の THF w / 1% AcOH に懸濁させた。5 ml の CH₃OH を添加すると濁った溶液が透明になった。NaCNBH₄ (2.25 g、35.8 mmol) を添加し、反応混合物を一晩攪拌した。1 N の NaOH 水を添加することにより反応を停止させ、EtOAc で 2 回抽出し、有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮乾固させた。30% の EtOAc / ヘキサンを使用するクロマトグラフィー (ニンヒドリンにより染色) 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 ジカルボネート (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、2.7 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、白色の固形物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-シクロヘキシルグリシン



40

DCM (50 ml) と DIPEA (5.6 ml、32 mmol) に Fmoc-L-シクロヘキシルグリシン (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 / DIPEA (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 DIPEA (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、

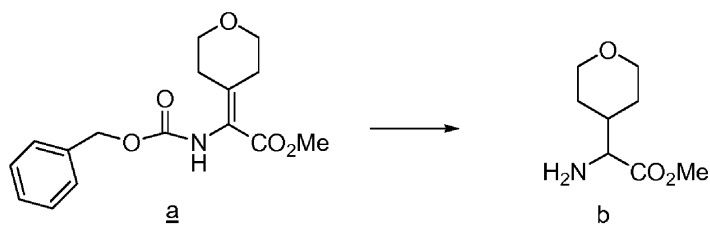
50

DCMで2回洗浄し、減圧下で乾燥させた。室温で2時間、HOAc / TFE / DCM (1 : 1 : 3、100 mL)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断した。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AcOHを除去した。固形残留物を逆相HPLC(C₁₈、MeCN-H₂O、0.1%のTFA)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、1.2 g (43%)のジペプチド-N-Boc-N-メチル-L-アラニン-L-シクロヘキシルグリシンを得た。

【0140】

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

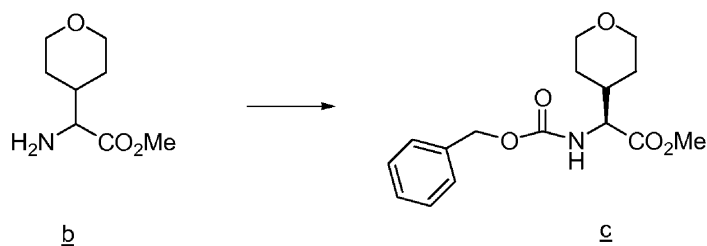
10



N-Cbz-L-デヒドロピラニルグリシンメチルエステル 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)(5.2 g、17 mmol)、5%のPd・C(500 mg)、MeOH(75 mL)及びTHF(25 mL)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MeOH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。

20

【0141】

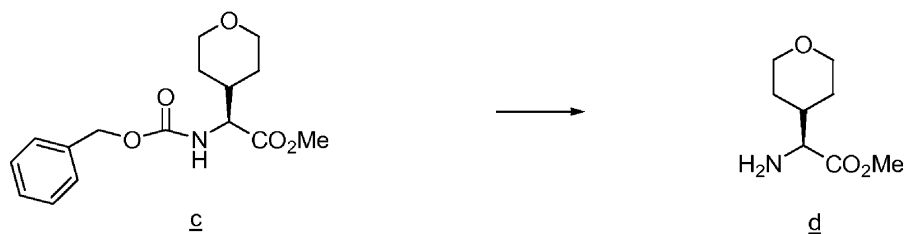


30

上で調製されたアミン b を、CH₂Cl₂ (40 mL)、NaHCO₃ 飽和水溶液 (40 mL) 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 (3.0 mL) 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CH₂Cl₂ (3×20 mL) で抽出した。組合せた有機相をブライン (1×50 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、濾過し、セライトに吸着させ、クロマトグラフィー (ISCO、120 g のシリカカラム、勾配溶離 5-55% の EtOAc-ヘキサン) にかき、4.15 g (80%) のラセミ Cbz-L-ピラニルグリシンメチルエステルを得た。10% の EtOH-ヘキサンを用いて溶出させる Chiracel OD 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。

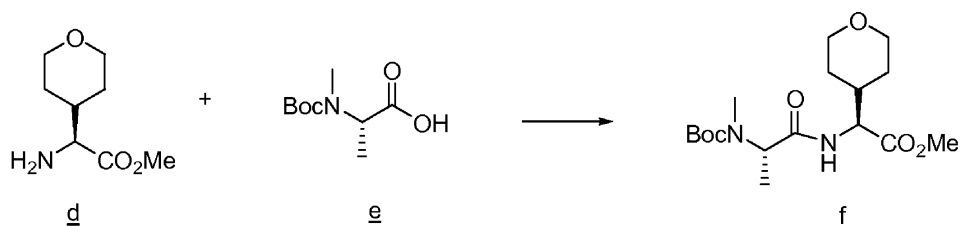
40

【0142】



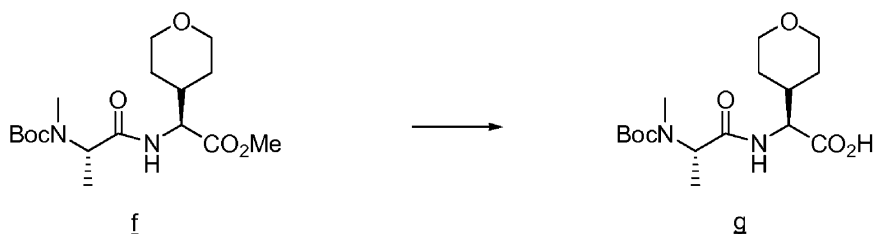
(S)-N-Cbz-ピラニルグリシン c メチルエステル(2.4 g、7.82 mmol) 10%のPd・C(700 mg)、MeOH(80 mL)の混合物を、24時間、1気圧のH₂ 10
下で保持した。混合物を、MeOHと共にセライトを通して濾過し、減圧下で濃縮し、無
色の油として1.35 g(100%)のアミン d を得た。別法では、ピラニルグリシンは、
Ghosh(Ghosh, A. K.; Thompson, W. J.; Holloway, M. K.; McKee, S. P.; Duong, T. T.
; Lee, H. Y.; Munson, P. M.; Smith, A. 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., 199
3, 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
、0.5NのHCl(3×10 mL)、0.5N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。 30

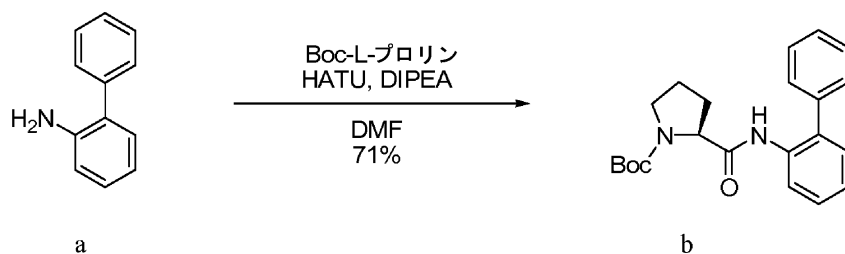
【0144】



エステル f (2.10 g、5.86 mmol)とTHF(50 mL)の0 の溶液に、Li
OH・H₂O(1.23 g、29.3 mmol)と水(2 mL)を添加した。混合物を0 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、0.5NのHClで洗浄し、
乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、濃縮して、無色の固形物として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。

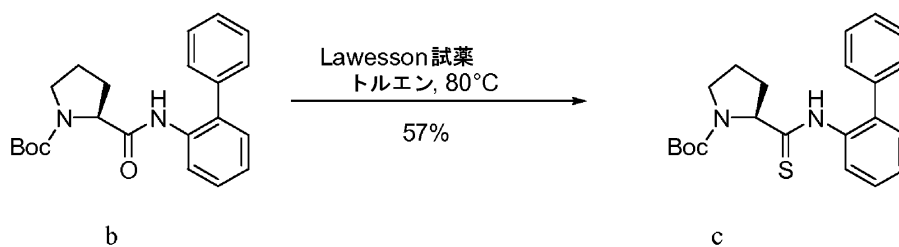
【0145】

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 50



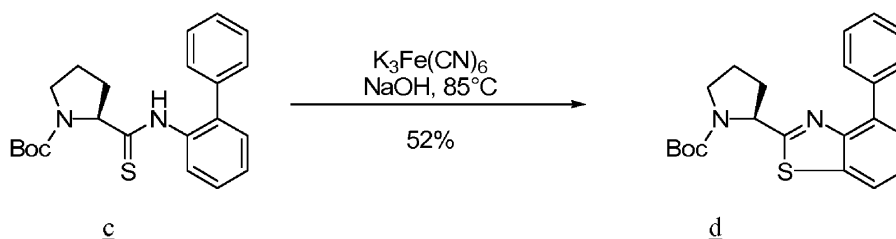
50 ml の無水 DMF 中の Boc-L-プロリン (1.0 g、4.6 mmol) の攪拌溶液に、DIPEA (2.4 ml、13.8 mmol) と、続いて HATU (1.75 g、4.6 mmol) を加えた。得られた溶液を室温で 5 分間攪拌した。ついで、2-アミノ-ビフェニル a (0.89 g、5.3 mmol) を一回で添加し、攪拌を室温で 2 時間続けた。ついで、溶液を 45 に 5 時間加熱し、16 時間かけて室温まで冷却させた。ついで、反応物を 250 ml の水の中に注ぎ、それに 50 ml のブラインを加えた。水性相を 50 ml の EtOAc で 3 回抽出し、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】

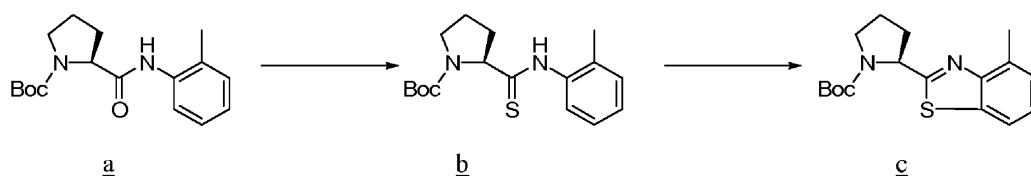


85 における 4 ml の水中の K₃Fe(CN)₆ (1.51 g、4.6 mmol) の攪拌溶液に、数滴の EtOH で c (0.42 g、1.1 mmol) を最初に湿らせ、ついで、NaOH (1.2 ml、9.0 mmol) の 30% 溶液を添加し、数分間激しくピペティングすることによって得た c の懸濁液をゆっくりと添加した。添加が完了した後に

、反応物を 85 で 2 時間半撈拌した後、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 SiO_2 、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-カルボン酸キシルtert-ブチルd(0.22 g、0.58 mmol、52%)を得た。

【0148】

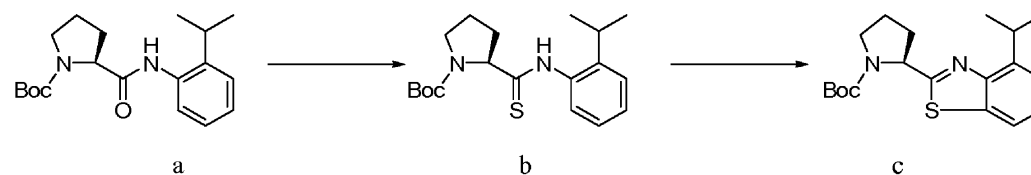
実施例 10 (S)-2-(4-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル



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】

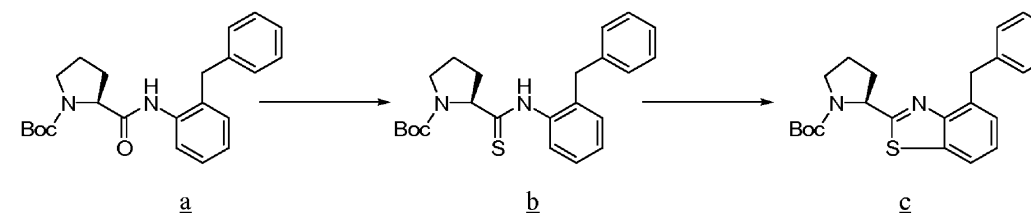
実施例 11 (S)-2-(4-イソプロピルベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル



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

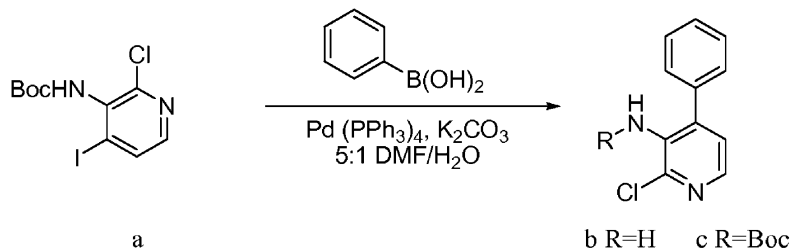


化合物cを、実施例 9 の手順に従って調製した。2-ベンジルアニリン(1.18 g、6.4 mmol)を化合物a(1.43 g、3.8 mmol、59%)に転換させた。化合物a(1.18 g、3.1 mmol)をついで化合物b(0.85 g、2.1 mmol

、69%)に転換させた。化合物**b**(0.85g、2.1mmol)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tert-ブチル**c**に転換させた(0.18g、0.46mmol、22%)。

【0151】

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

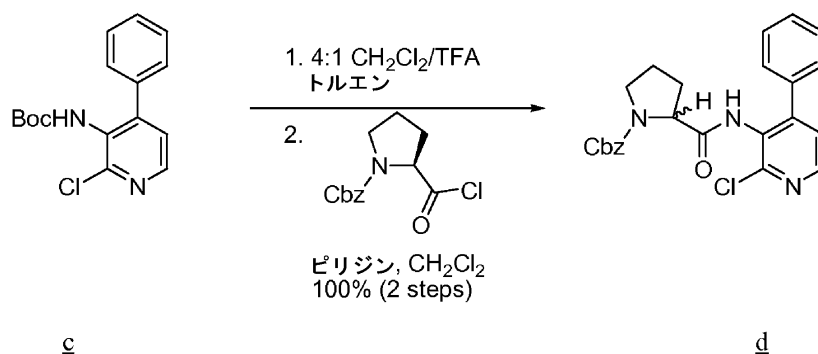


10

(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**(4.20g、11.8mmol)、フェニルボロン酸(1.90g、15.6mmol)、炭酸カリウム(2.42g、17.5mmol)及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)(0.68g、0.59mmol)を計量して20ml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回パージした。16.7mlの無水DMFを加えた後、3.3mlの水を加え、それに一晚窒素をバブリングして脱ガスした。ついで、バイアルに蓋をして、130℃で40分間、マイクロ波処理を施した。得られた溶液を250mlの水に注ぎ、EtOAcで抽出した(3×50ml)。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(150g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**(0.84g、4.1mmol、35%)及びBoc保護2-クロロ-3-アミノ-4-フェニルピリジン**c**(1.74g、5.7mmol、48%)をそれぞれ黄色及び白色固形物として得た。

20

【0152】



30

化合物**c**(1.74g、5.7mmol)を50mlの4:1の塩化メチレン/TFAに溶解させ、1mlのトルエンを加えた。得られた溶液を40℃まで2時間加熱した後、反応混合物を黄色がかった固形物まで濃縮した。この固形物を50mlの塩化メチレンに溶解させ、100mlの1Nの水性NaOHで洗浄した。層を分離させた後、水性相を50ml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、黄色固形物まで濃縮し、これを更なる精製なしに使用した。

40

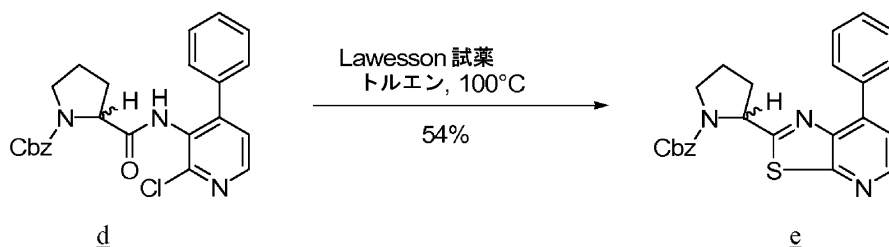
【0153】

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)

50

o 1) を滴下して加えた。反応混合物を窒素雰囲気下で 16 時間撹拌した後、200 ml の 1 N の HCl 中に注いだ。層を分離し、水性相を塩化メチレン (3 × 50 ml) 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 (40 g 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 (2.51 g、5.8 mmol、100%)。

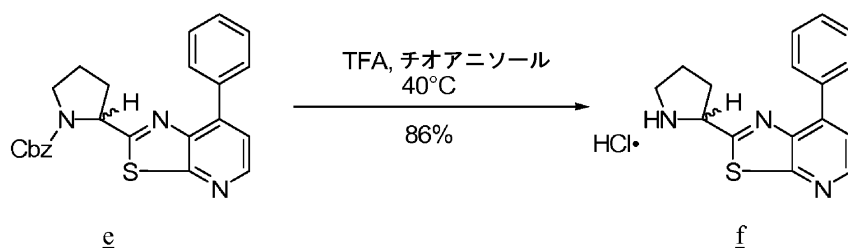
【0154】



10

化合物 d (2.51 g、5.76 mmol) 及び Lawesson 試薬 (1.37 g、3.4 mmol) を 50 mL の無水トルエンに溶解させ、100 °C 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 (120 g 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 (1.30 g、3.1 mmol、54%)。

【0155】



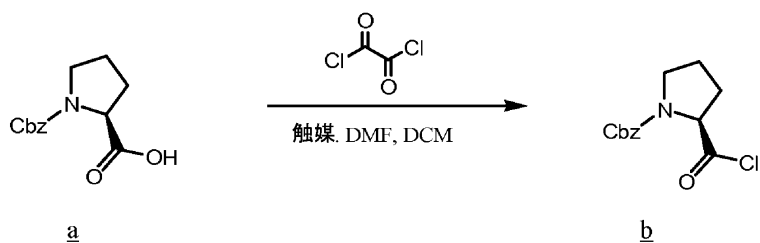
30

化合物 e (1.30 g、3.1 mmol) を 30 ml の TFA に溶解させた。チオアニソール (2.9 ml、24.7 mmol) を加え、溶液を 40 °C 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 (50 mL) に溶解させた。その溶液を 1 N の NaOH (200 ml) に注ぎ、層を分離させた。水性相をジエチルエーテル (2 × 50 ml) 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 4 N の HCl (0.8 ml、3.2 mmol) を加え、白色固形物を沈殿させた。その物質を 4 時間 4 °C まで冷却し、冷ジエチルエーテル (3 × 50 ml) 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 (0.852 g、2.7 mmol、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

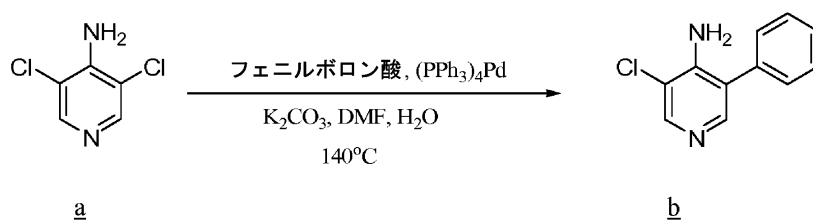
40



Cbz-Pro-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。

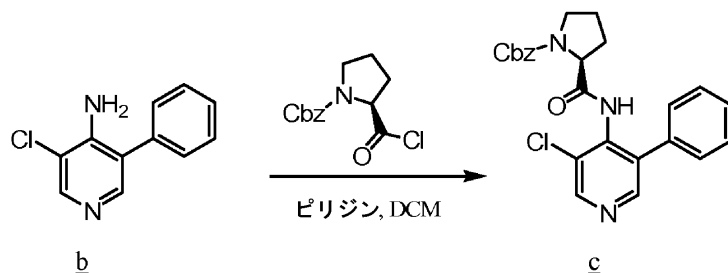
【0157】

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



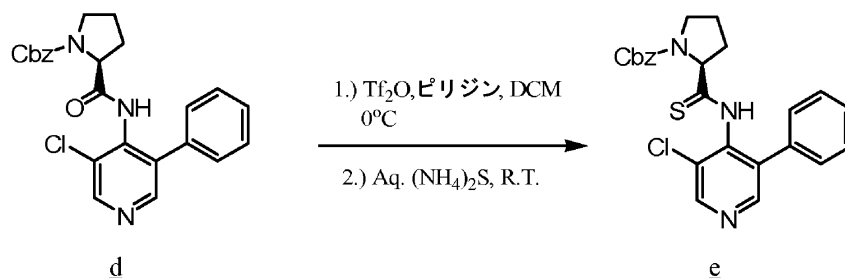
4-アミノ-3,5-ジクロロピリジン a (2.0 g、12.3 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (696 mg、0.6 mmol)、フェニルボロン酸 (1.9 g、15.9 mmol) 及び炭酸カリウム (2.2 g、15.9 mmol) を N₂ 雰囲気下で 10 mL のマイクロ波バイアル中で混合した。DMF (6 mL) 及び脱酸素 H₂O (1.2 mL) を加えた。N₂ を混合物に 5 分間バブリングさせ、混合物をマイクロ波で 140 °C で 20 分間加熱した。混合物を水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。組み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)。

【0158】



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-Cl (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

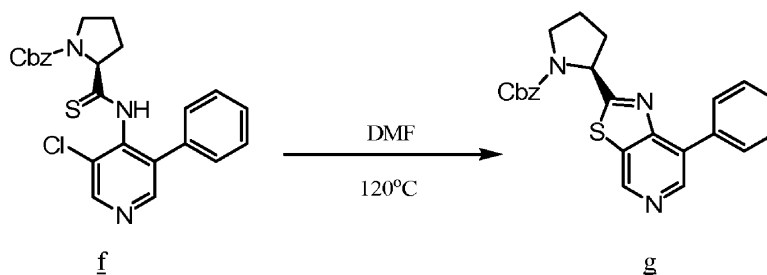
で乾燥させ、濾過し、濃縮させた。得られた油をシリカゲルに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、0%から100%のEtOAc/ヘキサン) によって精製して1.12 g (80%) のcを無色の油として得た。MS: $m/z = 436$ ($M+H$)。【0159】



10

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℃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 (SiO_2 、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を黄色固形物として得た。MS: $m/z = 452$ ($M+H$)。【0160】

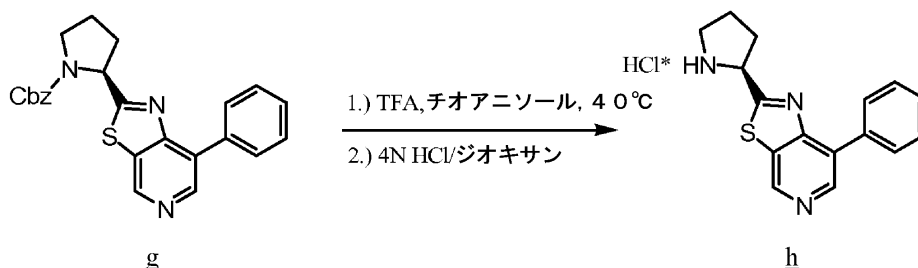
20



30

化合物fをDMF (5 mL) に溶解させ、溶液を120℃で3日間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、20 mLの H_2O で希釈し、EtOAc (3 × 25 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、 MgSO_4 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 (SiO_2 、ヘキサンから酢酸エチル) によって精製して423 mg (98%) のgを黄色油として得た。MS: $m/z = 415$ ($M+H$)。【0161】

40



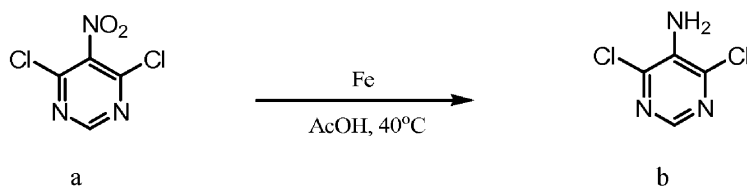
50

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、1 N 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 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過した。ジオキサン中の 4 N の HCl を、固形物が沈殿するまで添加した。固形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 を淡黄色の固形物として得た。MS: $m/z = 282$ (M + H)。

【0162】

10

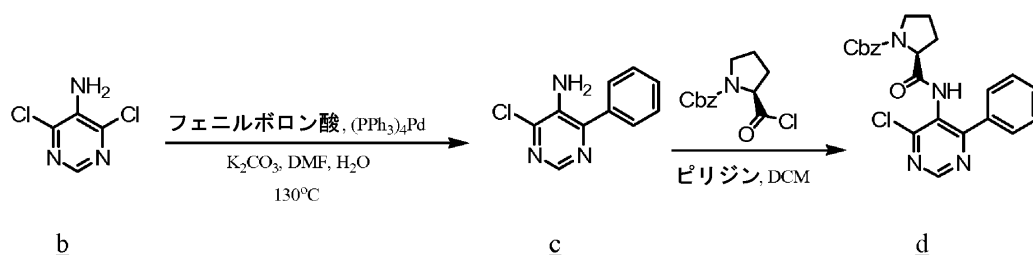
実施例 16 7-フェニル-2-((S)-ピロリジン-2-イル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン



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 で 45 分間攪拌した。混合物を氷に注ぎ、固形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 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、淡黄色の固形物を得た。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)。

20

【0163】

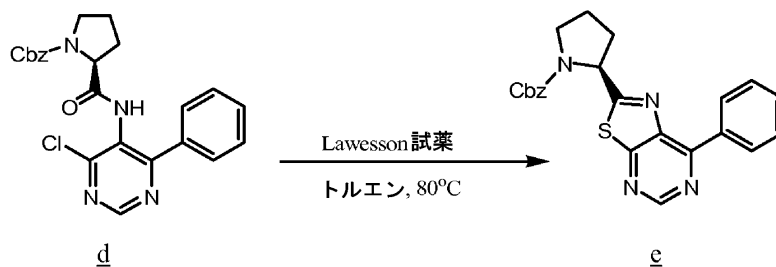


30

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 (1.0 g、6.1 mmol) から調製した。該手順によって 410 mg (28%) の c を黄色固形物として得た。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 (270 mg、1.3 mmol) から調製した。該手順によって 565 mg (99%) の d を無色の油として得た。MS: $m/z = 437$ (M + H)。

40

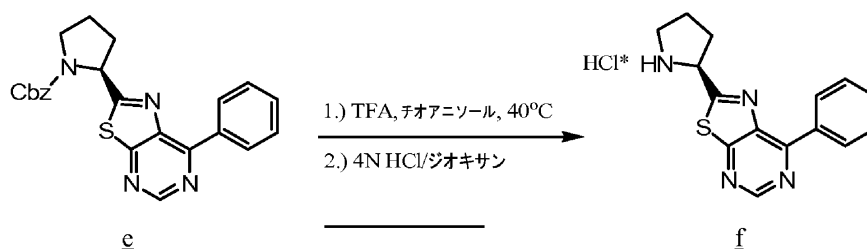
【0164】



10

トルエン (10 mL) 中の化合物 d (550 mg、1.26 mmol) 及び Lawesson 試薬 (341 mg、0.84 mmol) 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、514 mg (98%) の e を淡黄色の固形物として得た。MS: $m/z = 417$ (M + H)。

【0165】



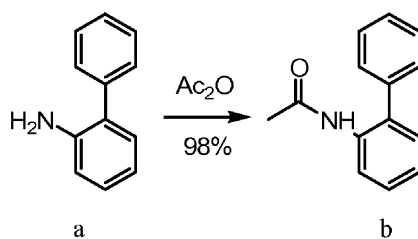
20

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 (510 mg、1.2 mmol) から調製した。該手順によって 378 mg (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形物として得た。MS: $m/z = 283$ (M + H)。

【0166】

実施例 17 2, 3 - ジアミノピフェニル

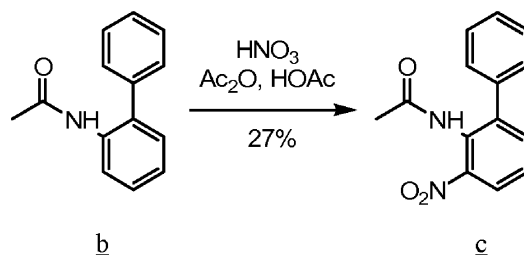
30



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

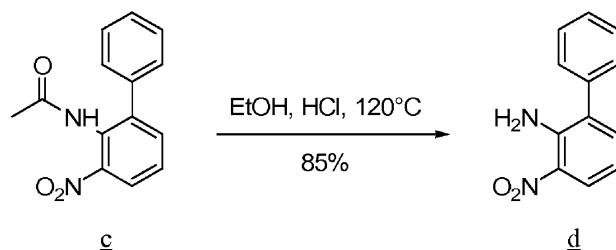
40

【0167】



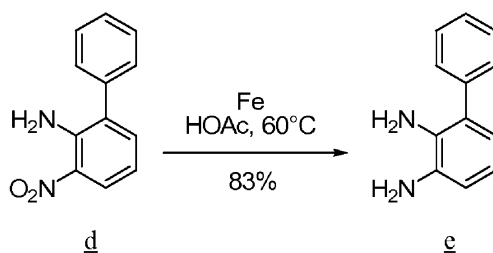
S t e p a n (Stepan, A. H.等, J. Am. Chem. Soc., 1949, 71, 2438) の一般手順に従って、N - アセチル - 2 - アミノビフェニル b (7 . 1 9 8 g、3 4 . 1 m m o l)、
 H O A c (6 m L)、及び A c ₂ O (5 m L) を混合し、N - アセチル - 2 - アミノビフェニル b が溶解するまで数分間 1 2 0 で加熱した。試料を室温まで冷却した。H O A c (1 . 5 m L) を氷浴中で 2 . 3 m L の発煙 H N O ₃ (2 . 3 m L、5 4 . 5 m m o l) にゆっくりと添加した。温度を 2 6 . 5 未満に維持しながら、1 . 5 m L の H N O ₃ 混合物を素早く加えた後、残りの H N O ₃ 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。得られた固形物を真空濾過し、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 . 3 4 6 g、9 . 1 5 m m o l、2 7 %) を得た。

【 0 1 6 8 】



N - アセチル - 2 - アミノ - 3 - ニトロビフェニル c (1 . 0 0 8 g、3 . 9 3 m m o l)、E t O H (1 9 m L、3 2 5 m m o l)、及び濃 H C l (5 m L、5 0 m m o l) を混合し、1 2 0 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 (1 2 g の S i O ₂、0 - 3 3 % のヘキサン中の E t O A c) によって精製して、2 - アミノ - 3 - ニトロビフェニル d (0 . 7 2 0 g、3 . 3 6 m m o l、8 5 %) を得た。

【 0 1 6 9 】

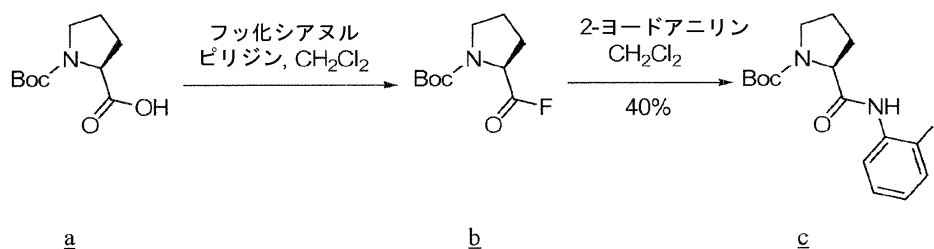


2 - アミノ - 3 - ニトロビフェニル d (0 . 6 1 3 g、2 . 8 6 m m o l) に 3 0 分間窒素をパージした後、H O A c (5 m L) とついで鉄粉 (0 . 4 8 9 5 g、8 . 7 6 m m o l) を加えた。試料を 6 0 で 3 0 分間加熱した後、H O A c (5 m L) を加えた。試料を 6 0 で 1 時間攪拌した後、氷に注いだ。試料を E t O A c (3 × 1 0 0 m L) で抽出した。E t O A c 抽出物を飽和 N a H C O ₃ (3 × 1 0 0 m L) で洗浄した。E t O A c 層を M g S O ₄ 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 .

439 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



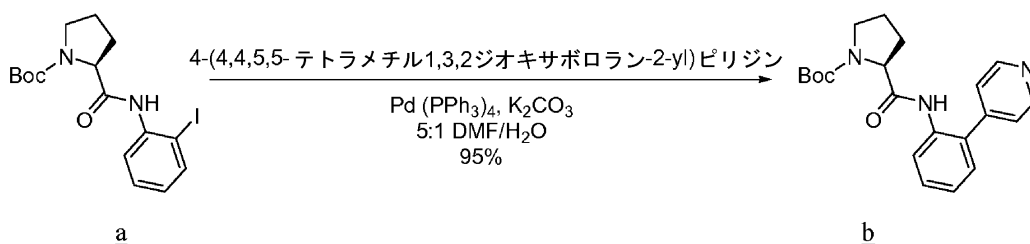
10

Boc-Pro-OH a (5.0030 g、23.2 mmol) を無水 CH_2Cl_2 (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。 H_2O (5 mL) を加えて反応を終了させた。反応混合物を H_2O で希釈し、 CH_2Cl_2 で3回抽出した。 CH_2Cl_2 抽出物を飽和 NaCl で洗浄した。 CH_2Cl_2 層を MgSO_4 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 CH_2Cl_2 (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 SiO_2 、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。

20

【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

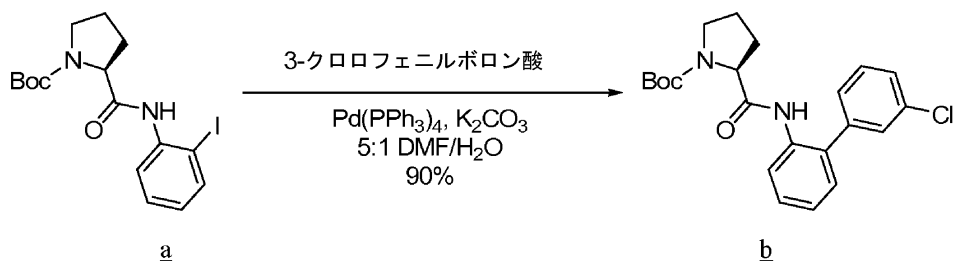
2(S)-[[(2-ヨードフェニル) アミノ] カルボニル] - 1 - (1, 1-ジメチルエチルエステル) - 1-ピロリジンカルボン酸 a (0.4810 g、1.16 mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン (0.3240 g、1.58 mmol)、 K_2CO_3 (0.2190 g、1.58 mmol)、及び $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.0702 g、0.0607 mmol) を5 mL のマイクロ波バイアル中で組み合わせた。試料から気体を抜き、窒素を3回パージし、無水 DMF (2 mL) 及び脱酸素化 H_2O (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 H_2O で希釈し、 EtOAc で3回抽出した。 EtOAc 抽出物を 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、フラッシュクロマトグラフィー (4 g の SiO_2 、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。

40

【0172】

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



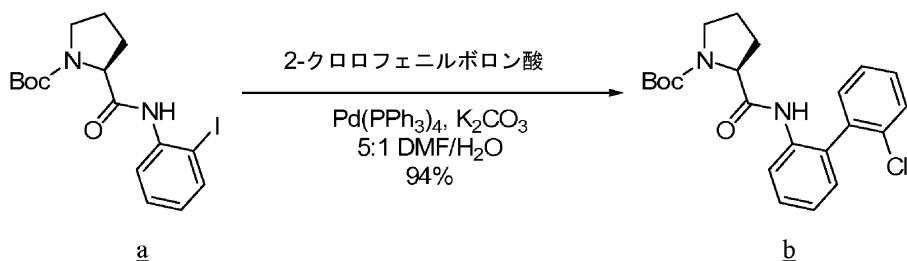
10

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 (0.4576 g、1.10 mmol)、3-クロロフェニルボロン酸 (0.2520 g、1.61 mmol)、 K_2CO_3 (0.2431 g、1.76 mmol)、及び $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.0725 g、0.0627 mmol) 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 (0.399 g、0.995 mmol、90%) を得た。

【0173】

実施例 21 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

20



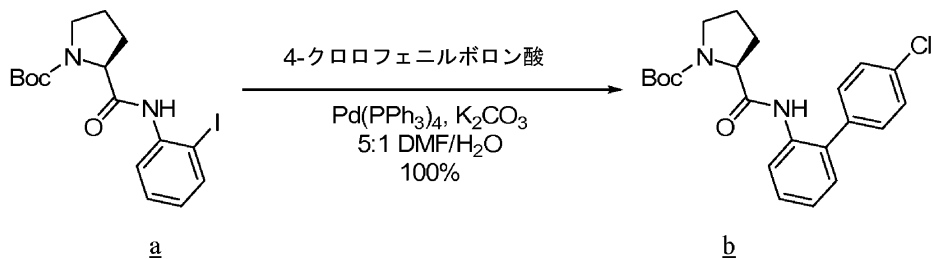
30

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 (0.4554 g、1.09 mmol)、2-クロロフェニルボロン酸 (0.2518 g、1.59 mmol)、 K_2CO_3 (0.2592 g、1.88 mmol)、及び $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.0752 g、0.0651 mmol) 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 (0.414 g、1.03 mmol、94%) を得た。

【0174】

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



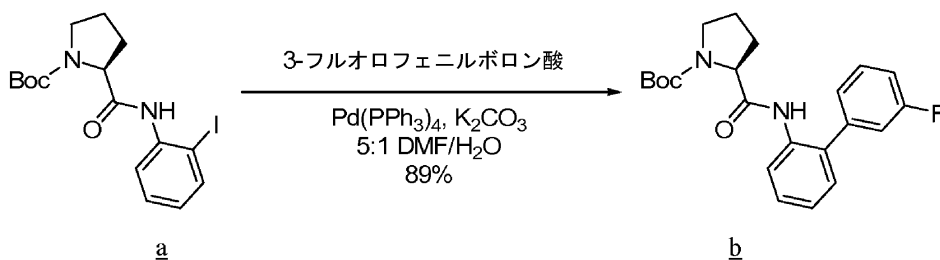
50

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 (0.4494 g、1.08 mmol)、4 - クロロフェニルボロン酸 (0.2561 g、1.62 mmol)、 K_2CO_3 (0.2639 g、1.91 mmol)、及び $Pd(PPh_3)_4$ (0.0732 g、0.0633 mmol) 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 (0.411 g、1.08 mmol、100%) を得た。

【0175】

実施例 23 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

10



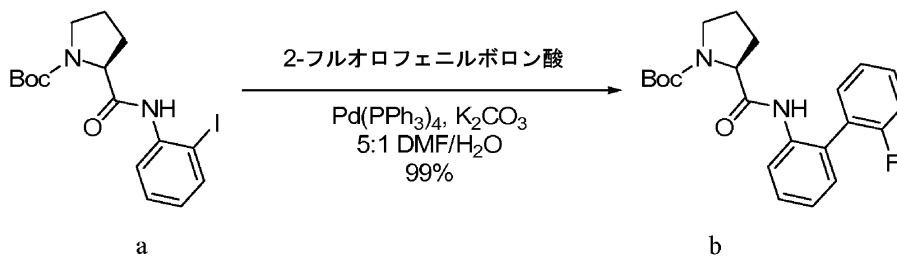
20

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 (0.4507 g、1.08 mmol)、3 - フルオロフェニルボロン酸 (0.2158 g、1.54 mmol)、 K_2CO_3 (0.2343 g、1.69 mmol)、及び $Pd(PPh_3)_4$ (0.0756 g、0.0654 mmol) 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 (0.387 g、1.01 mmol、89%) を得た。

【0176】

実施例 24 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

30



40

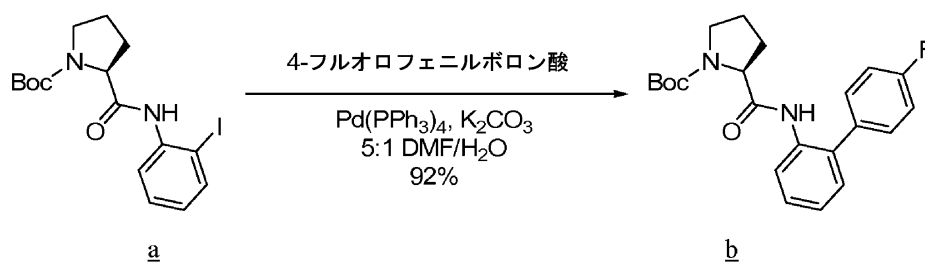
実施例 19 の手順に従って、2 (S) - [[(2 - ヨードフェニル) アミノ] カルボニル] - 1 - (1, 1 - ジメチルエチルエステル) - 1 - ピロリジンカルボン酸 a (0.4487 g、1.08 mmol)、2 - フルオロフェニルボロン酸 (0.2154 g、1.54 mmol)、 K_2CO_3 (0.2305 g、1.67 mmol)、及び $Pd(PPh_3)_4$ (0.0663 g、0.0574 mmol) により 2 (S) - [[(2 - (2' - フルオロ (1, 1' - ビフェニル)) アミノ] カルボニル] - 1 - (1, 1 - ジメチルエチルエステル) - 1 - ピロリジンカルボン酸 b (0.410 g、1.07 mmol、99%) を得た。

【0177】

実施例 25 2 (S) - [[(2 - (4' - フルオロ (1, 1' - ビフェニル)) アミノ]

50

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



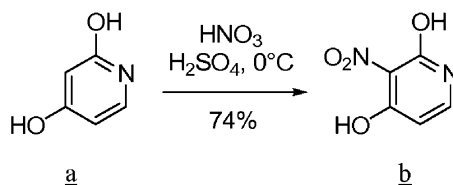
10

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 (0.4467 g、1.07 mmol)、4 - フルオロフェニルボロン酸 (0.2230 g、1.59 mmol)、 K_2CO_3 (0.2434 g、1.76 mmol)、及び $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.0686 g、0.0594 mmol) 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 (0.382 g、0.994 mmol、92%) を得た。

【0178】

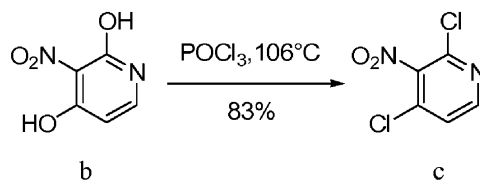
実施例 26 3 - アミノ - 4 - クロロ - 2 - フェニルピリジン

20



Norman (Norman, M. H. 等, J. Med. Chem., 2000, 43, 4288) の一般手順に従って、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、444 mmol) 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。

【0179】

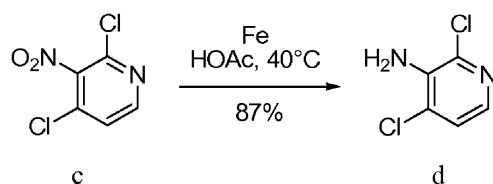


40

Norman (Norman, M. H. 等, J. Med. Chem., 2000, 43, 4288) の一般手順に従って、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、268 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 x 100 mL) で抽出した。EtOAc 抽出物を飽和 NaCl (1 x 100 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。

50

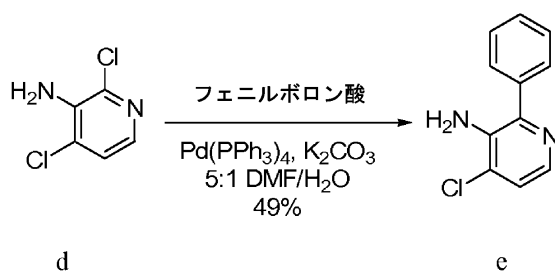
【 0 1 8 0 】



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。

10

【 0 1 8 1 】



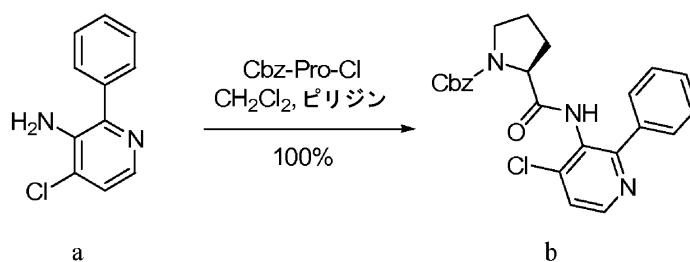
20

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。

30

【 0 1 8 2 】

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



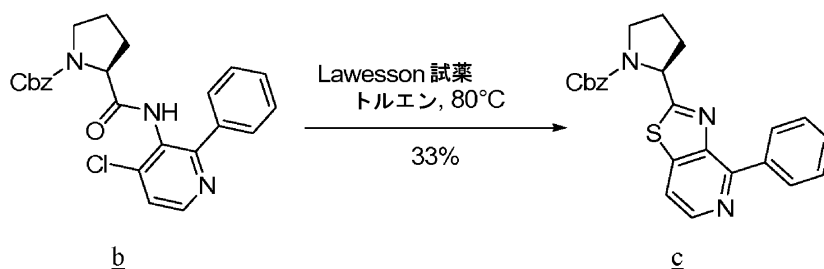
40

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

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（40 g の SiO_2 、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 - (9 H - 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 . 9 8 6 g、2 . 1 2 mmol、100 %) を得た。

【 0 1 8 3 】



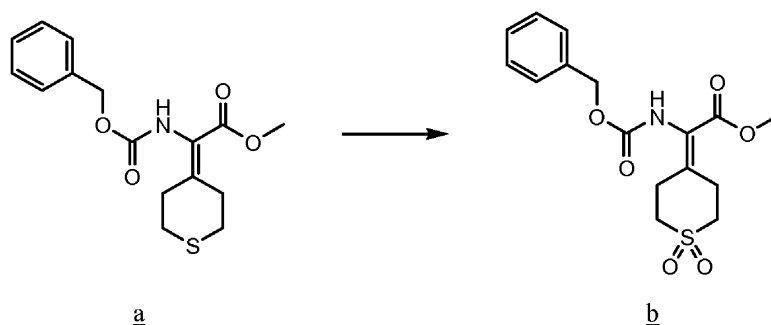
10

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 - (9 H - 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 . 9 8 6 g、2 . 1 2 mmol) を無水トルエン (20 mL) に溶解させた。Lawesson 試薬 (0 . 6 3 1 5 g、1 . 5 6 mmol) を加えた。試料を 80 °C 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 (40 g の SiO_2 、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] - 1 - (9 H - 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 . 2 9 4 g、0 . 7 1 mmol、33 %) を得た。

20

【 0 1 8 4 】

実施例 28 N-Boc 保護された環状スルホニルアミノ酸

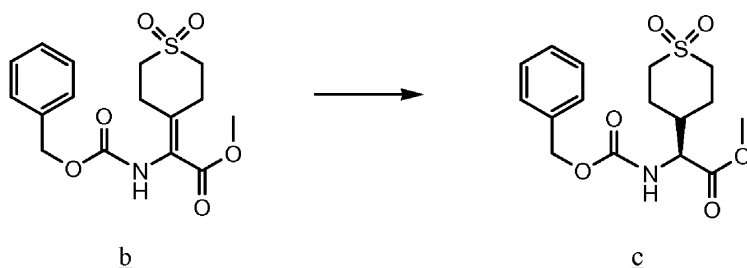


30

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 (810 mg、2 . 5 mmol) を、メタノール (25 mL) に溶解させた。オキシソ (4 . 5 g) を脱イオン水 (25 mL) に溶解させた。基質のメタノール溶液を - 10 °C まで冷却し、オキシ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 150 mL 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 (Na_2SO_4) させ、セライトに吸着させ、ISCO Combiflash の 40 g 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、804 mg (2 . 27 mmol、91 %) の生成物スルホン b を得た。

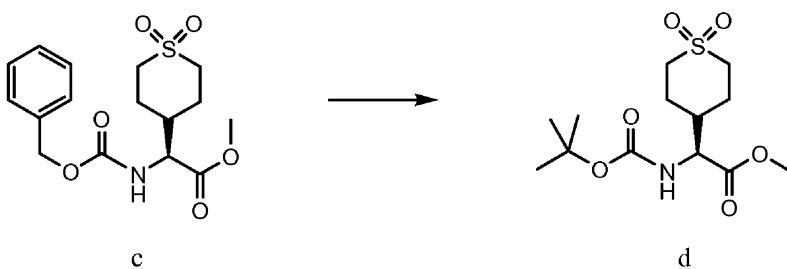
40

【 0 1 8 5 】



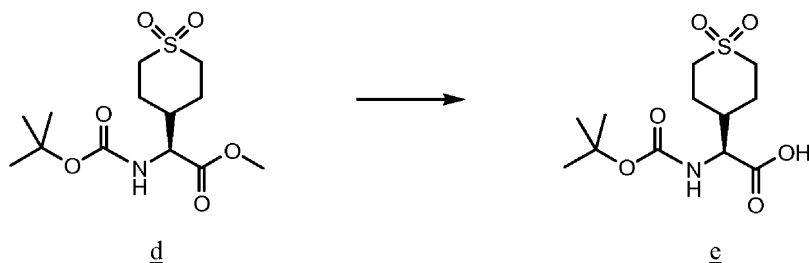
Burk[Burk, M.J. ; Gross, M.F. ; Martinez, J.P. J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 9375-9376]の一般的手順に従い、アルケンb(774 mg、2.19 mmol)、無水メタノール(40 mL)、及び[(S,S)-Me-BPE-Rh(COD)]⁺OTf⁻(500 mg、0.8 mmol)を、窒素でパージされたパール(Parr)振盪フラスコにおいて混合した。パールフラスコを空にし、ついで、60 psiの水素ガスを充填し、一晚激しく振盪した。減圧下でメタノールを除去し、粗生成物を、酢酸エチルを使用し、シリカゲルの小プラグを通して濾過した。溶媒を蒸発させ、730 mg(2.0 mmol、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(804 mg、2.27 mmol)を、メタノール(16 mL)に溶解させた。この溶液に、BOC-無水物(1.5 g、6.8 mmol)、ついで20%のPd(OH)₂・C(250 mg)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(508 mg、1.56 mmol、70%の収率)を得た。

【0187】



エステルd(508 mg、1.56 mmol)を8 mLのTHFに溶解させた。脱イオン水(4 mL)、続いてLiOH・H₂O(120 mg、2.8 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、1 NのHCl水を使用して酸性化させ、酢酸エチル(3 × 25 mL)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、372 mg(1.21 mmol、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

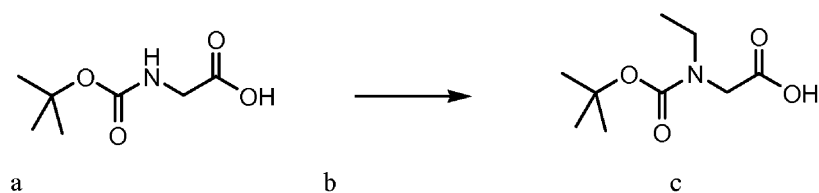
20

30

40

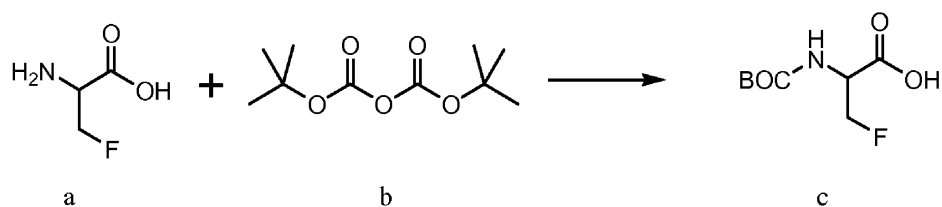
50

【 0 1 8 8 】
実施例 2 9



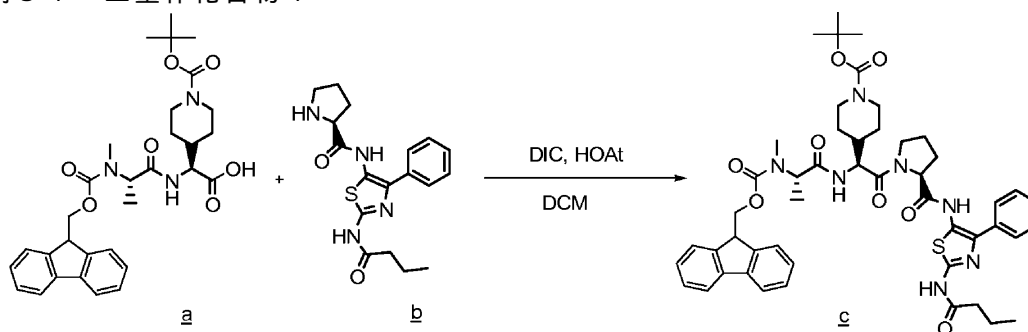
G r i g g [Blaney, P.; Grigg, R.; Rankovic, Z.; Thornton-Pett, M.; Xu, J. Tetrahedron, 2002, 58, 1719-1737] の一般手順に従って、丸底フラスコに水素化ナトリウム (480 mg の油中 60 % の分散液、12.0 mmol、4.0 当量) を入れ、窒素を 15 分間バージした。THF (6.0 mL) をフラスコに添加し、懸濁液を、氷水浴を使用して 0 に冷却した。別個のフラスコに BOC - グリシン a (525 mg、3.0 mmol)、無水 THF (6.0 mL) 及びヨウ化エチル (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、THF 中の NaH 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 に達するまで固形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 (Na₂SO₄) 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。

【 0 1 8 9 】
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 THF (それぞれ 15 mL) の 1 : 1 溶液に溶解させた。この混合物に BOC - 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、THF 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 (Na₂SO₄)、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 BOC - 保護アミノ酸 c (1.40 g、6.7 mmol、93 %) を得た。

【 0 1 9 0 】
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

【 0 1 9 1 】



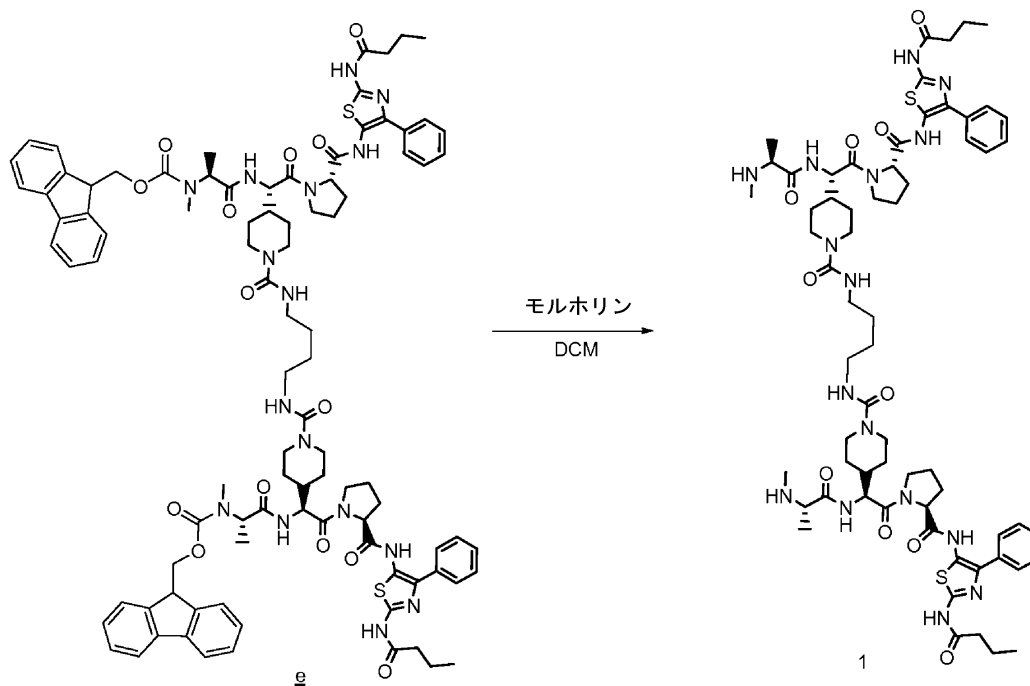
20

【 0 1 9 2 】



40

【 0 1 9 3 】



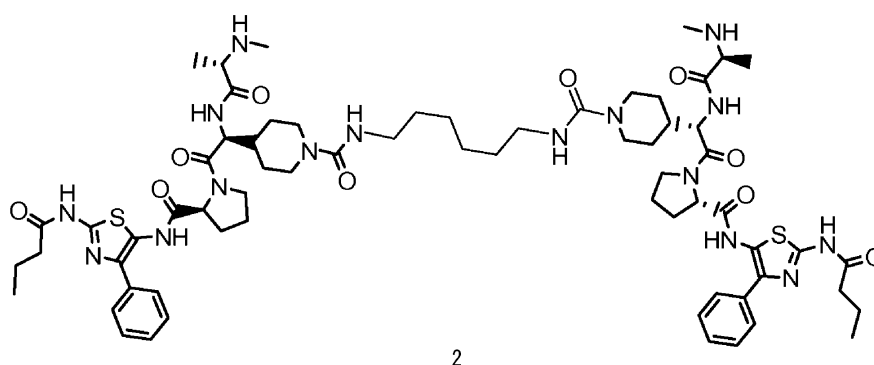
10

20

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 を白色固形物として得た。MS: $M/Z = 1308$ 。

【 0 1 9 4 】

実施例 3 2 二量体化合物 2



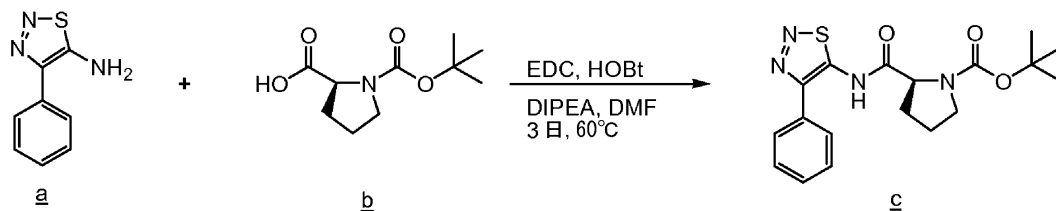
30

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 の白色固形物)。MS: $M/Z = 1336$ 。

40

【 0 1 9 5 】

実施例 3 3 二量体化合物 3

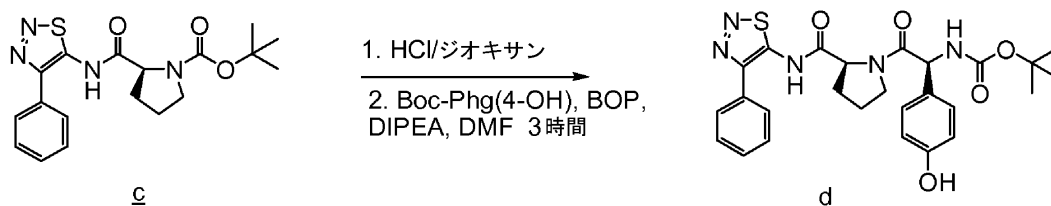


10 ml の THF 中の Boc 無水物 (1.6 g、7.2 mmol) を、10 ml の水中の 4 - ヒドロキシ - L - フェニルグリシン (1.0 g、6 mmol) 及び NaHCO_3 (1.0 g、12 mmol) の氷冷攪拌溶液に滴下して加えた。添加の完了後に、溶液を室温まで攪拌し、一晩攪拌した。THF を蒸発させ、10 ml の水を加えた。水性層を 20 ml の酢酸エチルで 2 回抽出し、水性層を、水性クエン酸で pH 3 まで酸性化させた。水性層を 25 ml の酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を組み合わせた。有機層をブラインで 2 回、水で 1 回洗浄し、 MgSO_4 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】

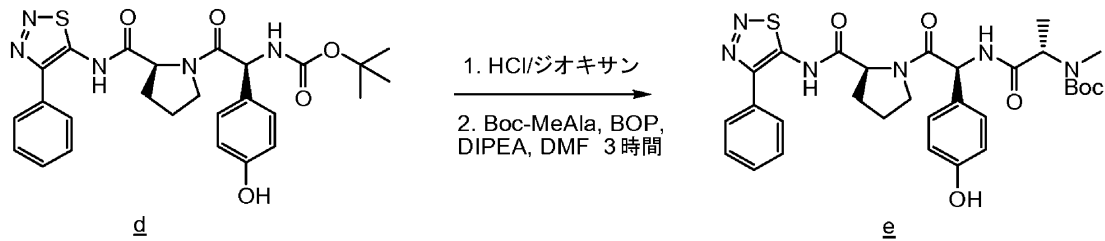
Boc - L - プロリン (9.7 g、45.2 mmol)、4 - フェニル - 1, 2, 3, - チアジアゾール - 5 - アミン (4.0 g、22.6 mmol)、EDC (8.2 g、42.9 mmol)、HOBT (5.8 g、42.9 mmol)、DIPEA (19.7 ml、113 mmol) を組合せ、60 にて 40 ml の DMF 中で 3 日間攪拌した。酢酸エチル及び飽和水性 NaHCO_3 を加えた。水性層を分離し、酢酸エチルで抽出した。有機層を組合せ、水性 NaHCO_3 及びブラインで洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥させ、褐色の残留物に濃縮した。純粋な Boc - プロリン - 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】



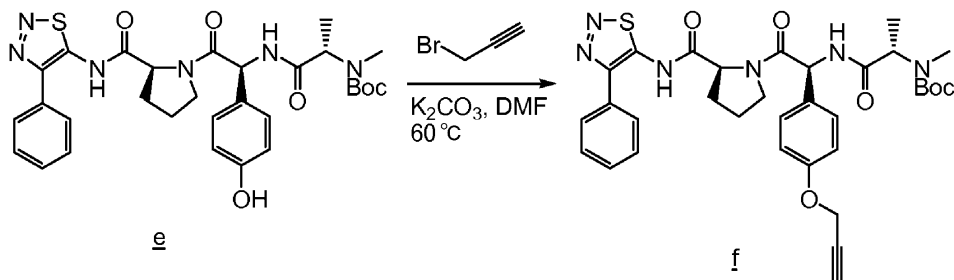
化合物 c (1.5 g、4.25 mmol) を 20 ml の 4 N の HCl / ジオキサンで 30 分間処理し、溶媒を除去した。Boc - L - Phg (4 - OH) (1.25 g、4.68 mmol)、BOP (2.1 g、4.68 mmol)、DIPEA (1.63 ml、9.36 mmol) を 30 ml の DMF 中で組合せ、室温で 3 時間攪拌して化合物 d を得た。標準的な操作：酢酸エチルを加え、有機層を、水性重炭酸ナトリウムで 2 回洗浄し、ブラインで 2 回洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮した。残留物は、LCMS による正しい質量を有する単一のピークであり、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】



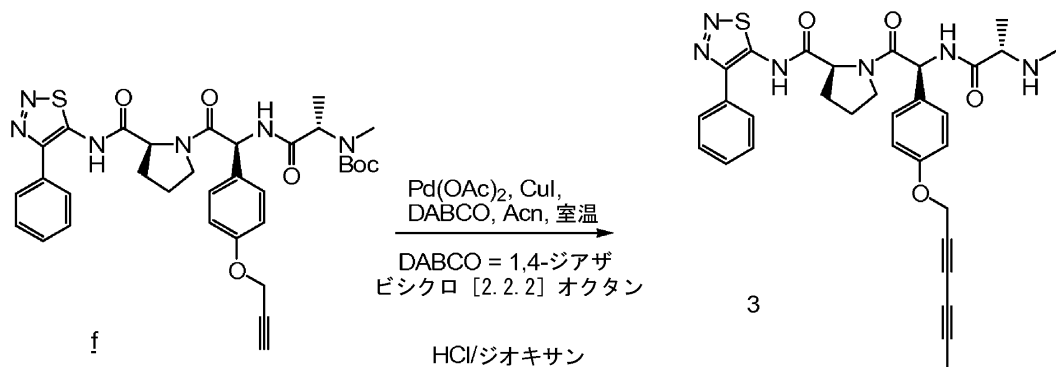
先の工程からの化合物 **d** を 20 ml の 4 N の HCl / ジオキサン で 30 分処理し、溶媒を除去した。Boc - N - メチルアラニン (0.95 g、4.68 mmol)、BOP (2.1 g、4.68 mmol) 及び DIPEA (1.63 ml、9.36 mmol) を 30 ml の DMF 中で組合せ、室温で 3 時間攪拌した。標準的な操作：酢酸エチルを加え、有機層を、水性重炭酸ナトリウムで 2 回洗浄し、ブラインで 2 回洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮した。残留物を HPLC によって精製して 1.2 g の化合物 **e** を得た。理論質量 608.7、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

【0199】



化合物 **e** (1.2 g、1.97 mmol)、トルエン中 80 重量%の臭化プロパルギル (879 mg、5.91 mmol)、K₂CO₃ (817 mg、5.91 mmol) を 40 ml 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 200 mg 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** (200 mg、0.31 mmol)、Pd(OAc)₂ (1.2 mg、0.0

10

20

30

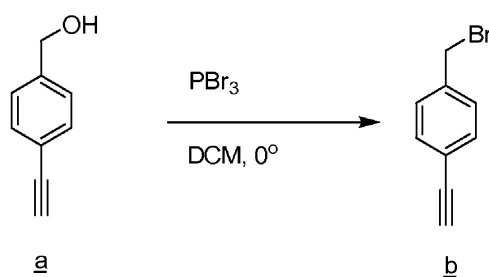
40

50

0.62 mmol)、CuI (1.4 mg、0.0062 mmol) 及び DABCO (104 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

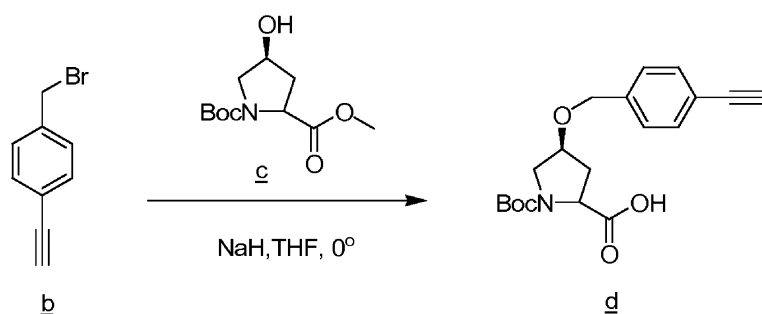


10

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 °C 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

20

【0202】

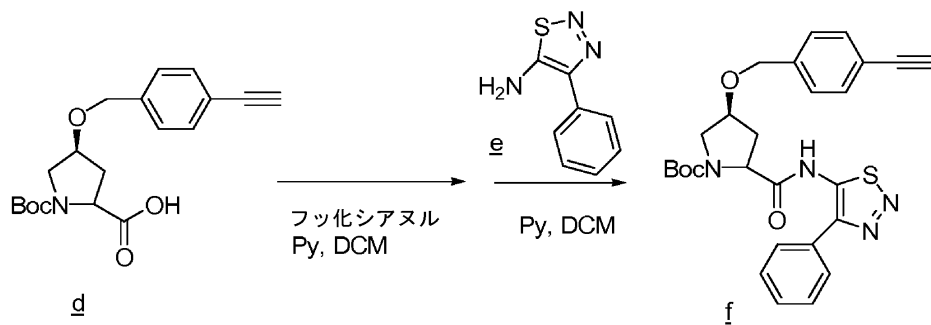


30

NaH (135 mg、3.4 mmol、鉱油中の 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-boc-cis-4-ヒドロキシ-L-プロリンメチルエステル 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、100% 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

40

【0203】

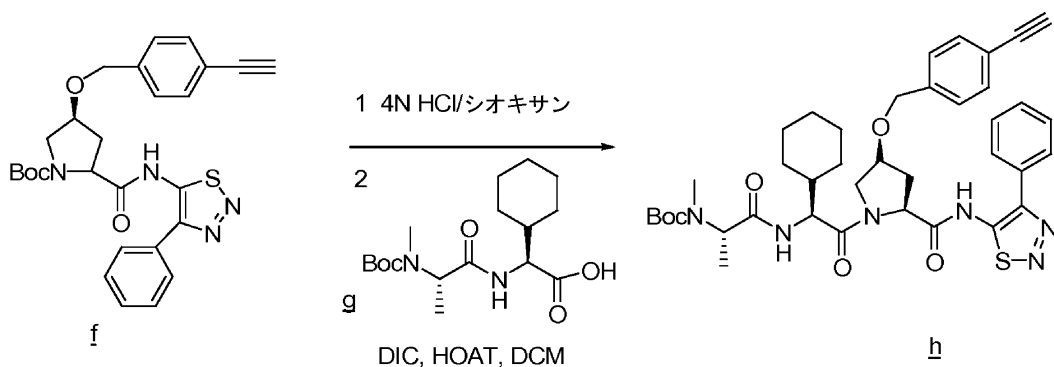


10

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 H_2O を加え、溶液を 15 分間攪拌した。更なる H_2O (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、 Na_2SO_4 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 NaHCO_3 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、 Na_2SO_4 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

20

【0204】

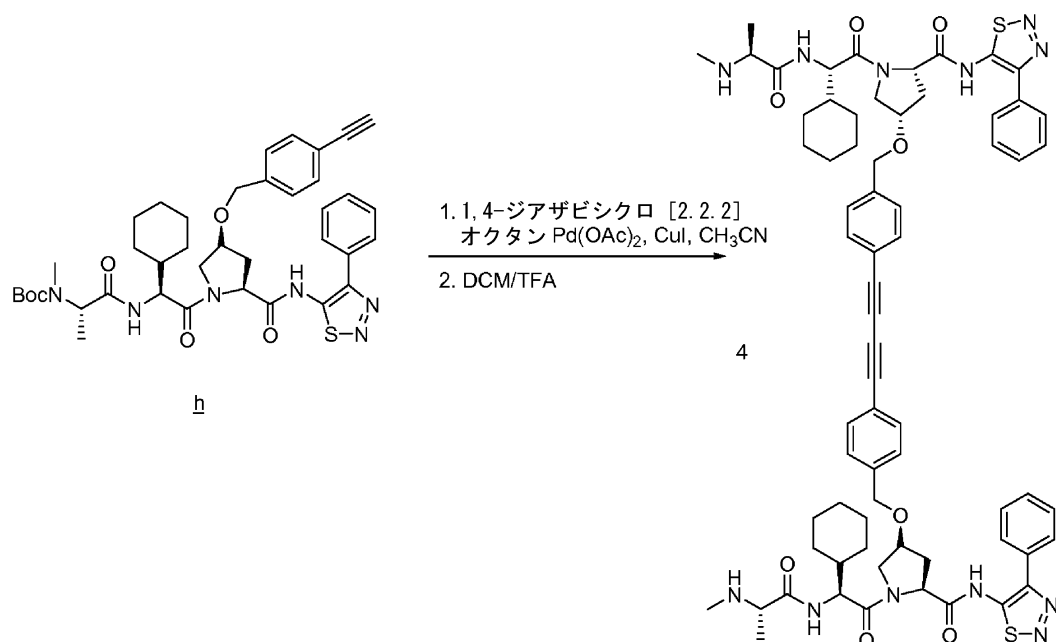


30

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-Me-Ala-Chg-OH g、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。 H_2O を溶液に加え、DCM で 2 回抽出した。有機層を組合せ、 Na_2SO_4 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

40

【0205】



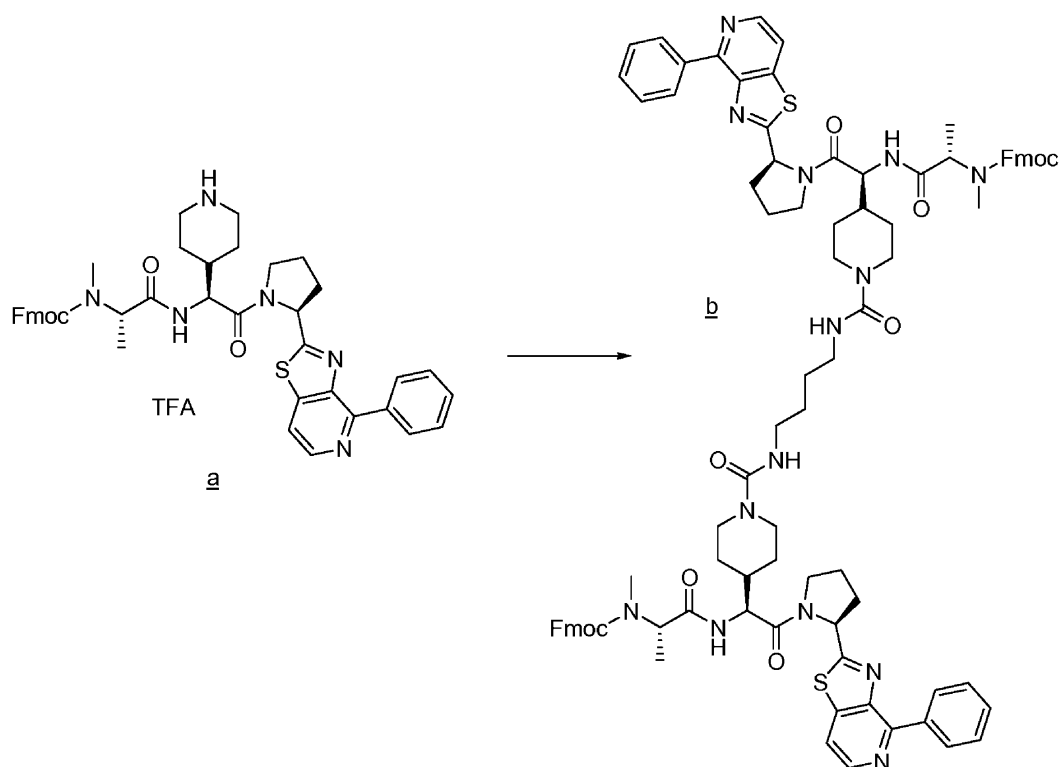
10

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

20

【0206】

実施例 35 二量体化合物 5



30

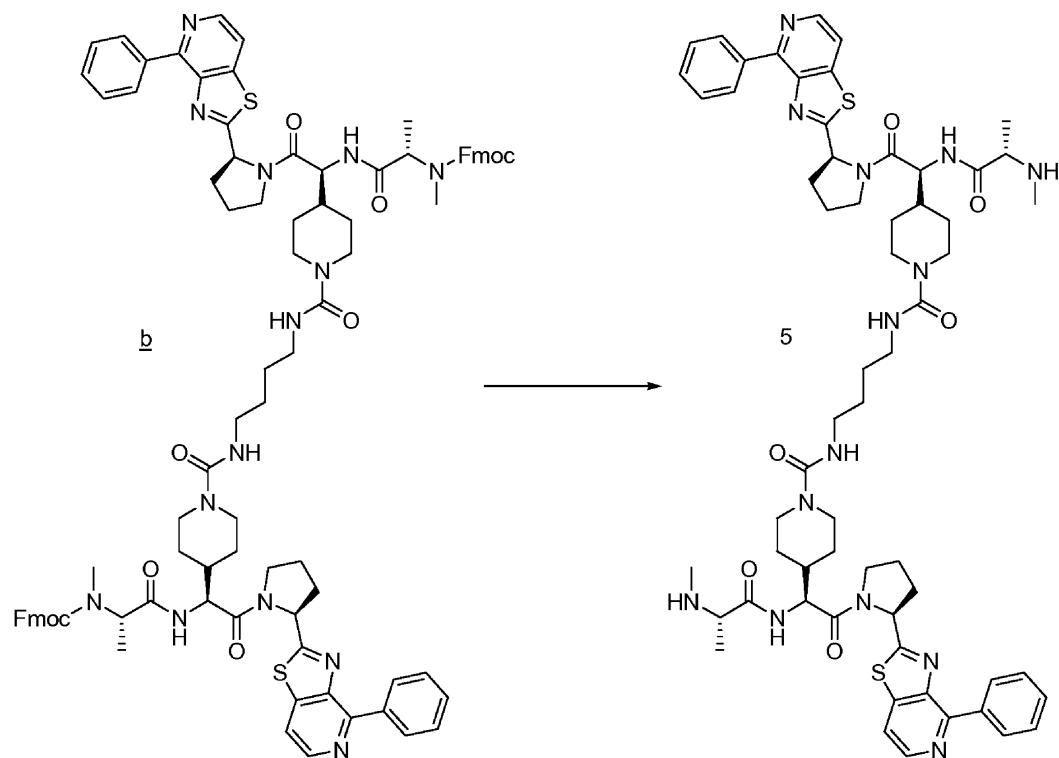
40

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

50

. 0 0 8 6 2 m L、0 . 0 6 m m o l) 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 m L、0 . 2 6 m m o l) 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 SiO_2 、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 m m o l、7 8 %)を得た。

【0207】



10

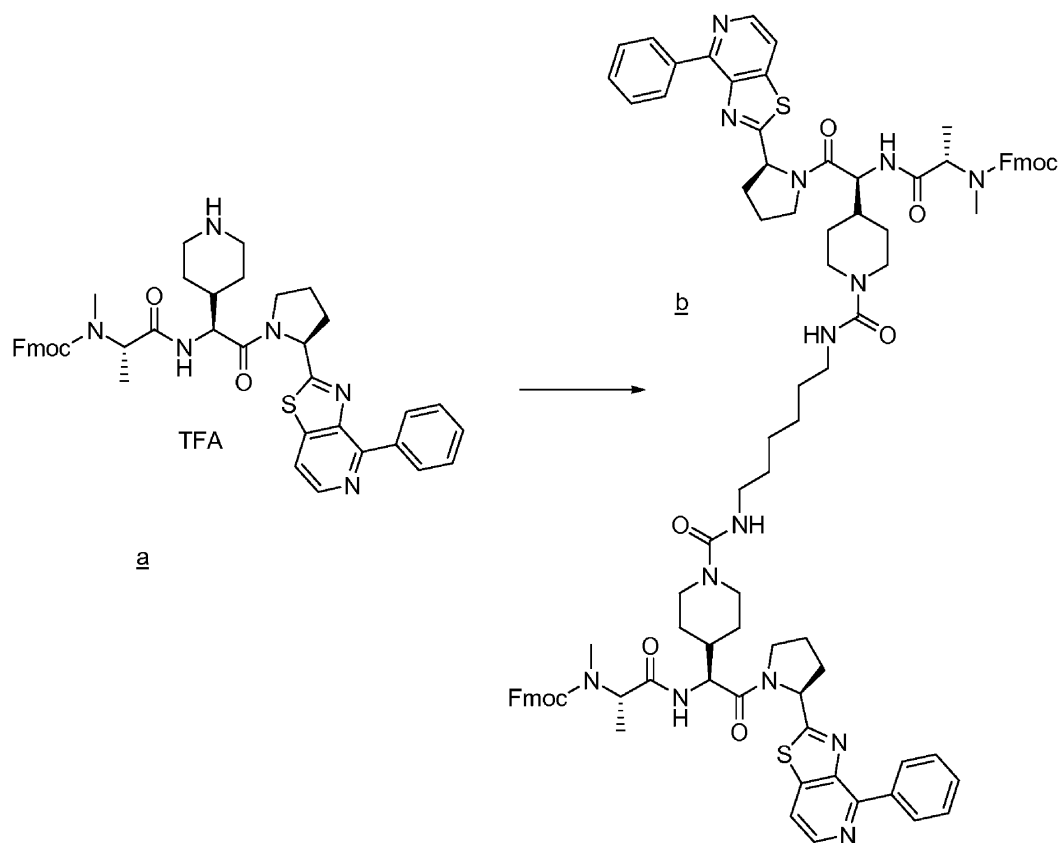
20

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 m m o l)の溶液にモルホリン(0 . 2 1 m L、2 . 4 m m o l)を加えた。混合物を3時間攪拌した。モルホリン(0 . 2 1 m L、2 . 4 m m o l)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 CO_2 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 m m o l、3 6 %)を得た。

30

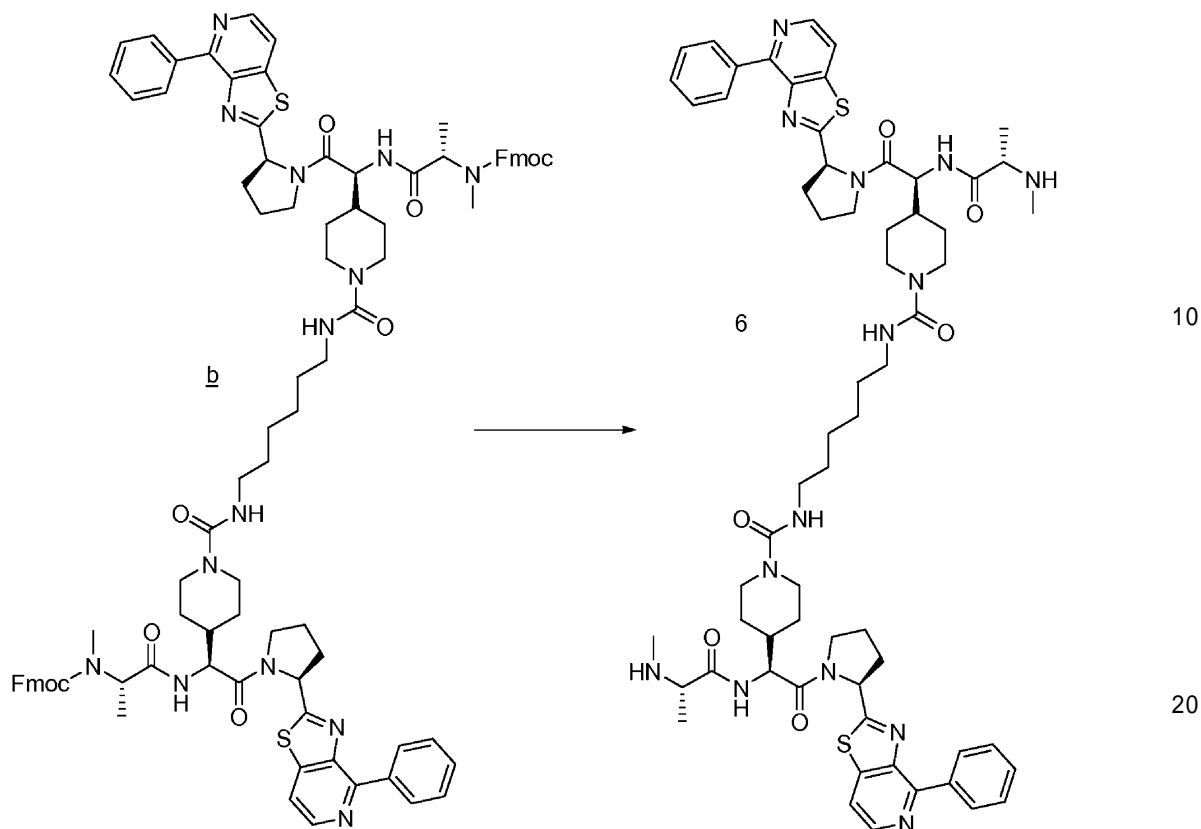
【0208】

実施例36 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) 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 SiO_2 、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】

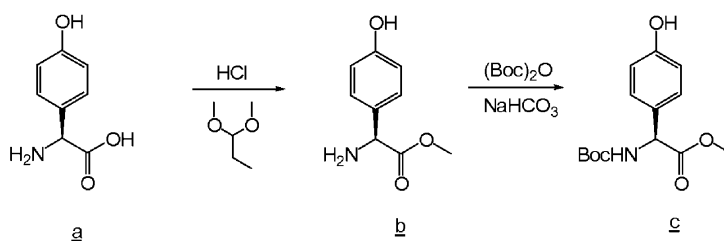


ジクロロメタン (5 mL) 中の Fmoc 保護二量体 b (0.12 mmol) の溶液にモルホリン (0.38 mL、4.3 mmol) を加えた。混合物を 3 時間攪拌した。モルホリン (0.38 mL、4.3 mmol) を再び溶液に加えた。溶液を一晩攪拌した。試料を濃縮し、SFC (エチル - ピリジン、20 - 60 % の CO_2 中のメタノール、50 mL / 分で 6.5 分) によって精製して二量体 6 (0.0392 g、0.033 mmol、28 %) を得た。

30

【0210】

実施例 37 二量体化合物 7

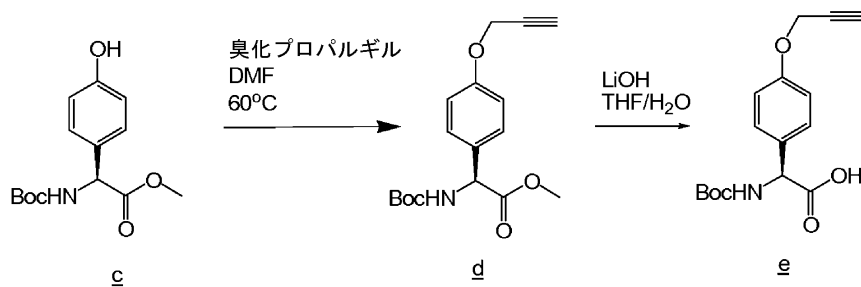


2, 2 - ジメトキシプロパン (33 mL、813 mmol) 中の 4 - ヒドロキシフェニルグリシン a (1.0 g、5.98 mmol) 及び濃 HCl (6 mL) を室温で一晩攪拌した。褐色の溶液を蒸発させ、純粋な化合物 b を、メタノール及びエチルエーテルの溶液から沈殿した。1.3 g が得られた。理論質量 181.2、実測質量 181.9。化合物 b (1.3 g、5.98 mmol) 及び NaHCO_3 (1.0 g、12.0 mmol) を 15 mL の水に溶解させ、15 mL のアセトニトリル及び 10 mL の THF 中の Boc - 無水物 (1.6 g、7.2 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 NaHCO_3 、ブライン、水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、化合物 c に濃縮した。理論質量 28

50

1. 2、実測質量 282.1。

【0211】

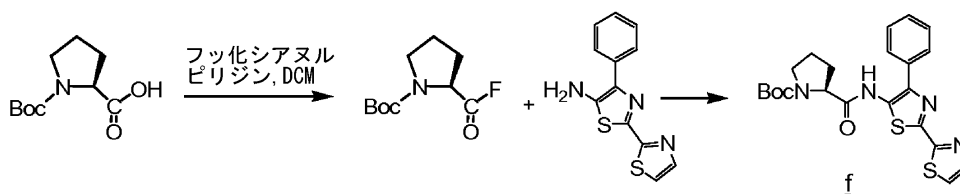


10

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 30 ml 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 50 ml 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、プラインで洗浄し、 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。

20

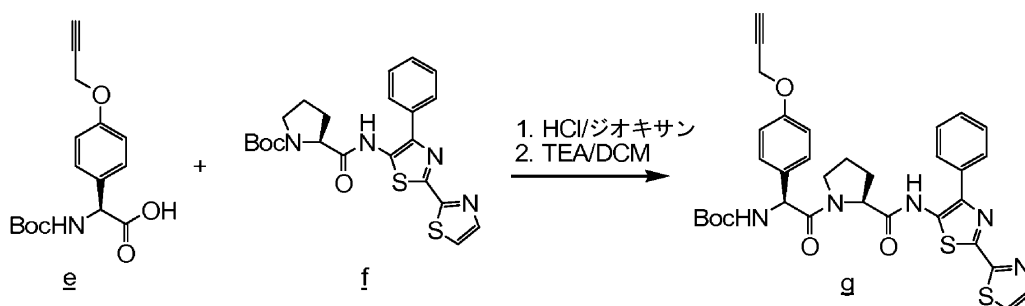
【0212】



10 ml の DCM 中の Boc-プロリン (598 mg、2.78 mmol) 及びピリジン (411 μ l、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、有機層をプラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮した。4-フェニル-2,2'-ビチアゾール-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。

30

【0213】



40

化合物 f (200 mg、0.44 mmol) を 20 ml のジオキサン中の 4 N 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 μ l、0.96 mmol)を20 ml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】

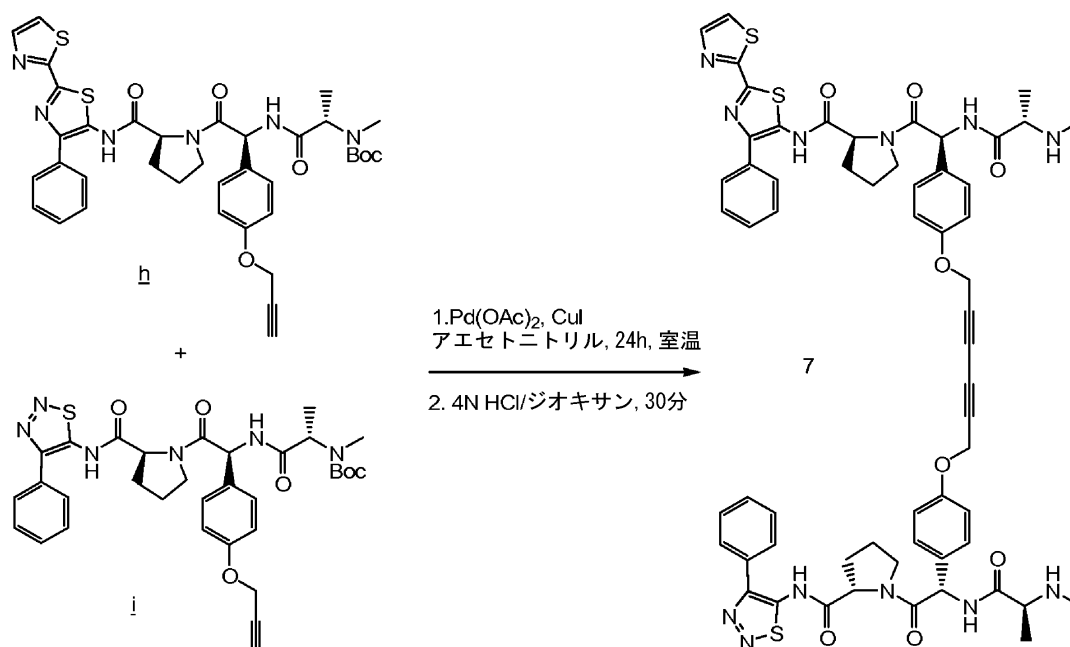


10

化合物g(282 mg、0.44 mmol)を20 mlのジオキサン中の4 N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 μ l、0.66 mmol)を20 ml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。

20

【0215】



30

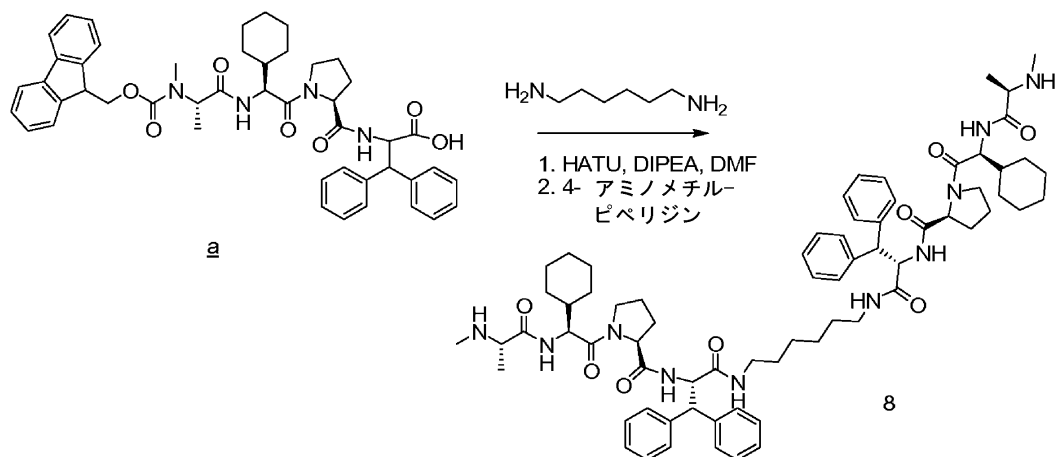
40

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、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12 mgの化合物7を得た。理論質量1173.4、実測質量1173.8。

50

【 0 2 1 6 】

実施例 3 8 二量体化合物 8



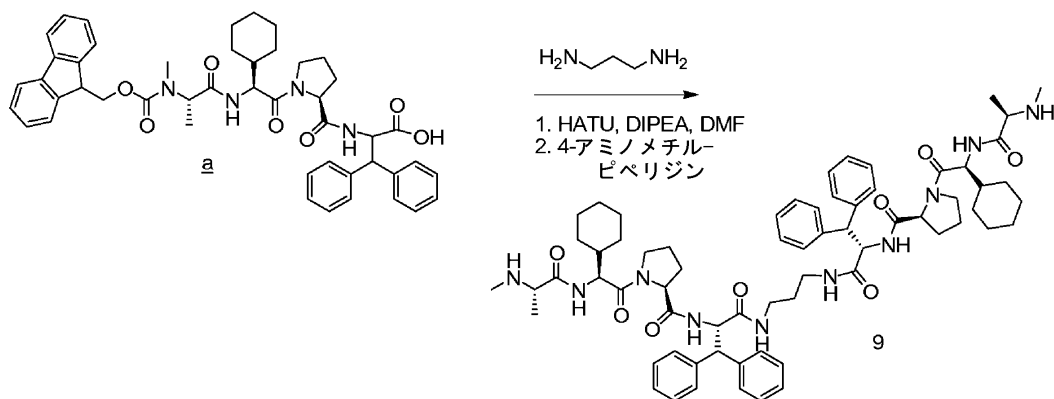
10

化合物 a (160 mg、0.2 mmol) を 1 mL 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 NaHCO_3 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 2 mL の DMF に溶解させ、ついで 4-アミノ-N-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)。

20

【 0 2 1 7 】

実施例 3 9 二量体化合物 9



30

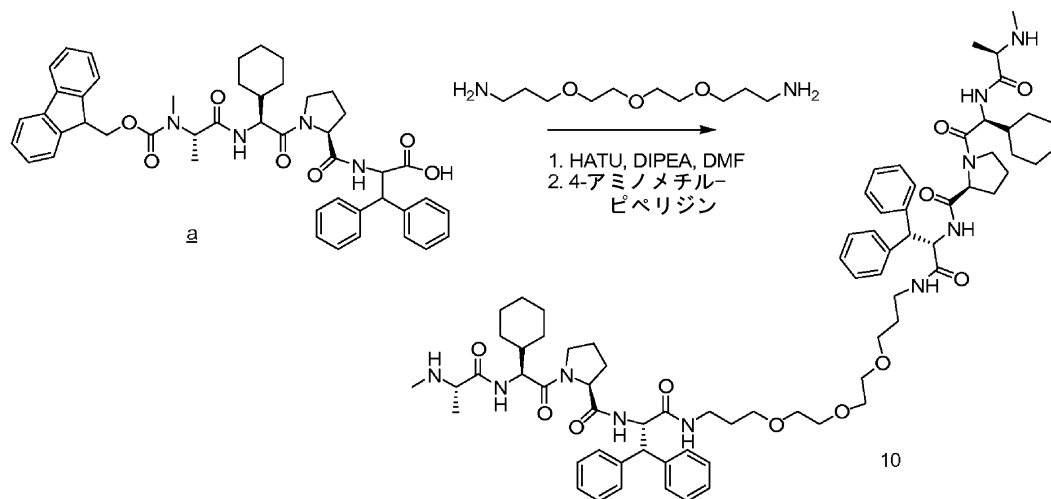
化合物 a (135 mg、0.17 mmol) を 1 mL の DMF に溶解させ、HATU (91 mg、0.24 mmol) を加え、ついで 1,3-ジアミノプロパン (8 μL 、0.09 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (44 μL 、0.26 mmol) を加えた。反応を室温で 14 時間攪拌した。反応物を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO_3 で 2 回洗浄し、ブラインで洗浄した。MgSO₄ で乾燥させ、濃縮した。残留物を 2 mL の DMF に溶解させ、ついで 4-アミノ-N-メチルピペリジン (104 μL 、0.85 mmol) を添加し、室温で 3 時間攪拌した。分取 HPLC により化合物 8 を得た。MS = 1164.5 (M + 1)。

40

【 0 2 1 8 】

実施例 4 0 二量体化合物 9

50

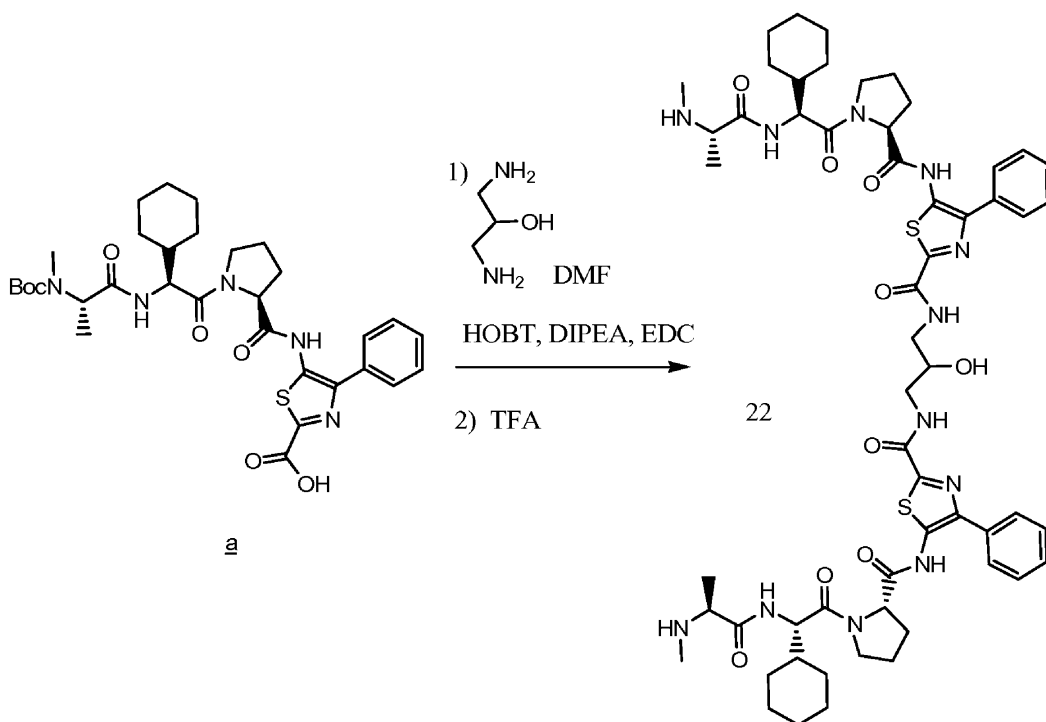


10

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



20

30

N, N - ジメチルホルムアミド (10.0 mL、12.9 mmol) 中の化合物 a (6.65.0 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。固形物を溶液に加えた後、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、1 N 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 1 N 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

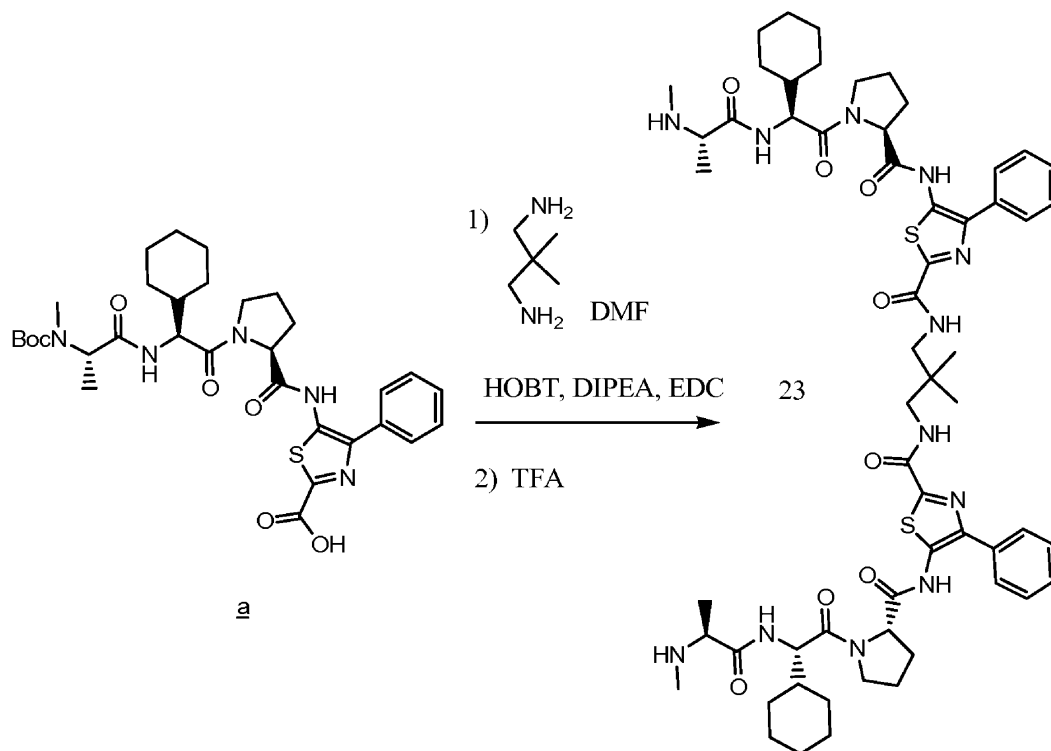
50

わせた有機相をブラインで1回(150ml)洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、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(ISCO 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(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した後、フラッシュ処理(ISCO 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を加えてロータリー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、

10

20

30

40

50

残りがML-IAP-BIRに対応するMLXBIR3SGと称されるキメラBIRDメインを使用した。キメラタンパク質MLXBIR3SGは、天然BIRDメインの何れかよりも有意に良好にカスパーゼ-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BIRDメインMLXBIR3SGの改善されたカスパーゼ-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関連している。

MLXBIR3SG配列：

M G S S H H H H H S S G L V P R G S H M L E T E E E E E G A G A T L S R G P
A F P G M G S E E L R L A S F Y D W P L T A E V P P E L L A A A G F F H T G H Q
D K V R C F F C Y G G L Q S W K R G D D P W T E H A K W F P G C Q F L L R S K G
Q E Y I N N I H L T H S L (配列番号：1)

10

【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、Kohl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。300 nMのhis-タグMLXBIR3GS; 200 nMのビオチン化SMACペプチド(AVPI); 5 µg/mLの抗hisアロフィコシアニン(XL665)(CISBio International); 及び200 ng/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(50 mMのトリス[pH 7.2]、120 mMのNaCl、0.1%のウシグロブリン、5 mM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6.5 nM及び25 nM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50 µM)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(340 nm)用、及びユーロピウム(615 nm)及びアロフィコシアニン(665 nm)の発光波長用のフィルターを用いて、蛍光を読み取った。615 nmでのユーロピウムの発光に対する665 nm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200 µM未満のIC50値を示した。

20

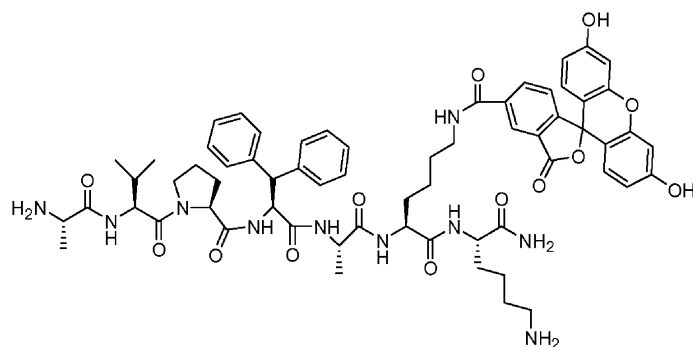
30

【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(50 mMのトリス[pH 7.2]、120 mMのNaCl、1%のウシグロブリン、5 mMのDTT及び0.05%のオクチルグルコシド)中、最終濃度5 µMのMLXBIR3SGで出発して、最終濃度5 nMの5-カルボキシフルオレセイン-結合AVPジ-Phe-NH₂(AVP-ジPhe-FAM)まで、1:2連続希釈液を添加することにより調製した。

40



AVP-ジPhe-FAMプローブ

10

【 0 2 2 6 】

96ウェルの黒色のHE96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フフィルターを用い、室温で10分のインキュベーション時間の後、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、 IC_{50} を得た。偏光用バッファ中に、 $300 \mu\text{M}$ 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-ジPhe-FAMプローブを含むウェルに、 30 nM のMLXBIR3SGを添加することにより、競合実験を実施した。10分のインキュベーション後、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 IC_{50} 値を得た。アンタゴニストに対する阻害定数(K_i)を IC_{50} 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、 $10 \mu\text{M}$ 未満の IC_{50} を示した。化合物2は $0.2787 \mu\text{M}$ の IC_{50} を有していた。化合物10は $1.324 \mu\text{M}$ の IC_{50} を有し、化合物1は $0.2309 \mu\text{M}$ の IC_{50} を有し、化合物4は $2.4054 \mu\text{M}$ の IC_{50} を有し、化合物11は $1.0261 \mu\text{M}$ の IC_{50} を有し、化合物12は $1.0965 \mu\text{M}$ の IC_{50} を有し、化合物13は $3.8188 \mu\text{M}$ の IC_{50} を有し、化合物14は $2.3450 \mu\text{M}$ の IC_{50} を有し、化合物15は $3.8334 \mu\text{M}$ の IC_{50} を有し、化合物16は $0.2341 \mu\text{M}$ の IC_{50} を有し、化合物24は $1.3802 \mu\text{M}$ の IC_{50} を有し、化合物17は $0.1677 \mu\text{M}$ の IC_{50} を有し、化合物23は $0.6793 \mu\text{M}$ の IC_{50} を有し、化合物22は $0.3780 \mu\text{M}$ の IC_{50} を有していた。

20

30

【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 9 4 1 1 8, サン フランシスコ, マカリストー ストリ
 ート 2 0 0 1, 1 4 3 号
- (72)発明者 デゼー, カート
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 1 1 2, サン フランシスコ, サウスウッド ドライ
 ブ 1 3 8
- (72)発明者 コーラー, マイケル エフ.ティ.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 3 0 6, パロ アルト, ジョージア アヴェニュー
 5 1 6
- (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 9 4 0 0 2, ベルモント, ベルモント キャニオン ロー
 ド 2 5 5 2
- (72)発明者 ワン, ラン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティー, イースト コート
 レーン 1 1 0
- (72)発明者 ンドゥバク, チュディ
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 1 0 7, サン フランシスコ, ミシシッピー ストリ
 ート 1 0 5 0, 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 0 7 K 5 / 0 0 - 5 / 1 2
 C 0 7 K 7 / 0 0 - 7 / 6 6
 C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)
 J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)
 W P I