

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-528354

(P2009-528354A)

(43) 公表日 平成21年8月6日(2009.8.6)

(51) Int.Cl.	F 1		テーマコード (参考)
C07C 237/42 (2006.01)	C07C 237/42	C S P	4 C023
C07D 333/20 (2006.01)	C07D 333/20		4 C055
C07D 231/40 (2006.01)	C07D 231/40		4 C063
C07D 413/12 (2006.01)	C07D 413/12		4 C086
C07D 401/12 (2006.01)	C07D 401/12		4 C206

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 139 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-557304 (P2008-557304)	(71) 出願人	390023526 メルク エンド カムパニー インコーポ レーテッド M E R C K & C O M P A N Y I N C O P O R A T E D アメリカ合衆国、ニュージャージィ、ロー ウエイ、イースト リンカーン アヴェニ ュー 126
(86) (22) 出願日	平成19年2月23日 (2007.2.23)	(74) 代理人	100102015 弁理士 大澤 健一
(85) 翻訳文提出日	平成20年9月8日 (2008.9.8)	(74) 代理人	100153763 弁理士 加藤 広之
(86) 國際出願番号	PCT/US2007/004724		
(87) 國際公開番号	W02007/100657		
(87) 國際公開日	平成19年9月7日 (2007.9.7)		
(31) 優先権主張番号	60/777,714		
(32) 優先日	平成18年2月28日 (2006.2.28)		
(33) 優先権主張國	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ヒストン脱アセチル化酵素のインヒビター

(57) 【要約】

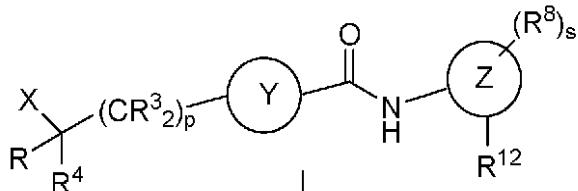
本発明は、新規分類の化合物に関する。これらの化合物は、ヒストン脱アセチル化酵素を阻害し得、そして新生細胞の最終分化、並びに細胞増殖停止及び/又はアポトーシスを選択的に誘導すること、それによってこのような細胞の増殖を阻害することに用いるために適切である。したがって本発明の化合物は、新生細胞の増殖によって特徴付けられる腫瘍を有する患者を治療するのに有用である。本発明の化合物はまた、TRX媒介性の疾患、例えば、自己免疫性、アレルギー性疾患及び炎症性疾患の予防及び治療において、並びに中枢神経系(CNS)の疾患、例えば神經変性疾患の予防及び/又は治療において、有用であり得る。本発明はさらに、本発明の化合物を含む医薬組成物、及びこれらの医薬組成物の安全な投薬レジメンであって、従うことが容易であり、かつこれらの化合物の治療上有効な量をインピボで生じさせる投薬レジメンをも提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I) :

【化1】



10

[式中、

Xは

- 1) - (C R ² ₂) _n C (O) O R ¹、
- 2) - (C R ² ₂) _n C (O) N R ¹ ₂、
- 3) - (C R ² ₂) _n C (O) R ¹、
- 4) - (C R ² ₂) _n O C (O) N R ¹ ₂、
- 5) - (C R ² ₂) _n アリール、ここで、アリールは1つ以上の置換基で置換されていてもよく、

20

- 6) - (C R ² ₂) _n C (O) N R ¹ (C R ² ₂) _m N R ¹ ₂、
- 7) - (C R ² ₂) _n C (O) N R ¹ (C R ² ₂) _m N R ¹ C (O) R ¹、
- 8) - (C R ² ₂) _n C (O) N R ¹ (C R ² ₂) _n O R ¹、又は
- 9) - (C R ² ₂) _n C (O) N R ¹ (C R ² ₂) _n C (O) N R ¹ ₂ であり；

Yは非置換若しくは置換されたアリール、又は非置換若しくは置換されたヘテロアリールであり；

Zはアリール又はヘテロアリールであり；

RはH又は非置換若しくは置換されたC₁-C₆アルキルであり；

R¹は独立して、H、C₁-C₆アルキル、-(C R ² ₂) _nアリール、及び-(C R ² ₂) _nヘテロシクリルから選択され、ここで、当該アルキル、アリール又はヘテロシクリルは1つ以上の置換基で置換されていてもよく；

30

R²及びR³は独立して、H、非置換若しくは置換されたC₁-C₆アルキル、及び(C R ² ₂) _nアリールから選択され；

R⁴は

- 1) - (C R ² ₂) _n N R ⁵ ₂、
- 2) - (C R ² ₂) _n N R ⁵ C (O) R ⁵、
- 3) - (C R ² ₂) _n N R ⁵ C (O) O R ⁵、
- 4) - (C R ² ₂) _n ヘテロシクリル、
- 5) - (C R ² ₂) _n N R ⁵ S (O) ₂ R ⁵、又は
- 6) - (C R ² ₂) _n N R ⁵ C (O) N R ⁵ ₂ であり、

ここで、ヘテロシクリルは1つ以上の置換基で置換されていてもよく；

40

Rが非置換若しくは置換されたC₁-C₆アルキルであり、かつR⁴が-(C R ² ₂) _nヘテロシクリルでない場合、R及びR⁴が環化されて環系を形成してもよく；

R⁵は独立して、H、C₁-C₆アルキル、-(C R ² ₂) _nアリール及び-(C R ² ₂) _nヘテロシクリルから選択され、ここで、アルキル、アリール又はヘテロシクリルは1つ以上の置換基で置換されていてもよく；

R⁸は非置換若しくは置換されたアリール、又は非置換若しくは置換されたヘテロアリールであり；

R¹⁻²はN H ₂、N R ⁵ C (O) R ⁵、N R ⁵ C (O) O R ⁵、O H又はN H - B o c であり；

mは1、2、又は3であり；

50

nは独立して0、1、2、3又は4であり；

pは0、1、2、3又は4であり；

sは0、1又は2である]で表される化合物、又はその立体異性体若しくは薬学的に許容され得る塩。

【請求項2】

Yがフェニル、チエニル、又はピリジニルであって、ここで、フェニル、チエニル又はピリジニルが、R⁷から選択される1つ又は2つの置換基で置換されていてもよく；

Zがフェニル、ピラゾリル、チエニル又はピリジニルであり；

R²及びR³が独立して、H及び非置換又は置換されたC₁-C₆アルキルから選択され；

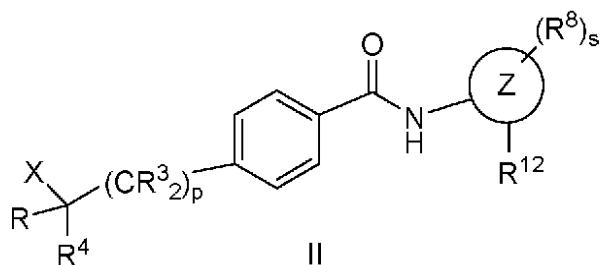
10

R⁷が独立して、非置換又は置換されたC₁-C₆アルキル、OR⁵、-(CR²)₂アリール、CN、CF₃及びハロから選択される、請求項1記載の化合物、又はその立体異性体若しくは薬学的に許容され得る塩。

【請求項3】

式(I)：

【化2】



20

[式中、

Xは

- 1) -(CR²)_nC(O)OR¹、
- 2) -(CR²)_nC(O)NR¹₂、
- 3) -(CR²)_nC(O)R¹、
- 4) -(CR²)_nOC(O)NR¹₂、

30

5) -(CR²)_nアリール、ここで、アリールはR⁷から選択される1~3つの置換基で置換されていてもよく、

- 6) -(CR²)_nC(O)NR¹(CR²)_mNR¹₂、
- 7) -(CR²)_nC(O)NR¹(CR²)_mNR¹C(O)R¹、
- 8) -(CR²)_nC(O)NR¹(CR²)_nOR¹、又は
- 9) -(CR²)_nC(O)NR¹(CR²)_nC(O)NR¹₂であり；

Zはフェニル又はピラゾリルであり；

RはH又は非置換若しくは置換されたC₁-C₆アルキルであり；

R¹は独立して、H、C₁-C₆アルキル、-(CR²)_nアリール、及び-(CR²)_nヘテロシクリルから選択され、ここで、当該アルキル、アリール又はヘテロシクリルはR⁷から選択される1~3つの置換基で置換されていてもよく；

40

R²及びR³は独立して、H、非置換若しくは置換されたC₁-C₆アルキル、及び(CR²)_nアリールから選択され；

R⁴は

- 1) -(CR²)_nNR⁵₂、
- 2) -(CR²)_nNR⁵C(O)R⁵、
- 3) -(CR²)_nNR⁵C(O)OR⁵、
- 4) -(CR²)_nヘテロシクリル、
- 5) -(CR²)_nNR⁵S(O)₂R⁵、又は
- 6) -(CR²)_nNR⁵C(O)NR⁵₂であり、

50

ここで、ヘテロシクリルは R⁷ から選択される 1 ~ 3 つの置換基で置換されていてもよく；

R⁵ は独立して、H、C₁ - C₆ アルキル、-(CR²)_n アリール、及び-(CR²)_n ヘテロシクリルから選択され、ここで、アルキル、アリール又はヘテロシクリルは R⁷ から選択される 1 ~ 3 つの置換基で置換されていてもよく；

R⁷ は独立して、非置換若しくは置換された C₁ - C₆ アルキル、OR⁵、-(CR²)_n アリール、CN、CF₃ 及びハロから選択され；

R⁸ は、非置換若しくは置換されたフェニル、又は非置換若しくは置換されたチエニルであり；

R¹~² は NH₂、OH、又は NH-Boc であり；

10

m は 1、2、又は 3 であり；

n は独立して 0、1、2、3 又は 4 であり；

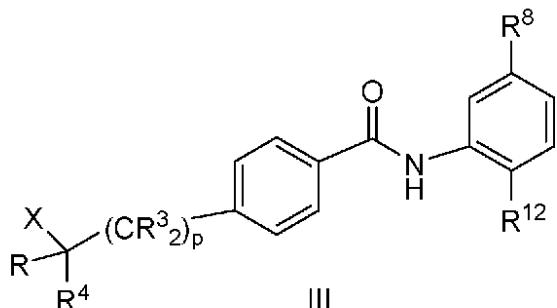
p は 0、1、2、又は 3 であり；

s は 0、又は 1 である] で表される、請求項 1 記載の化合物、又はその立体異性体若しくは薬学的に許容され得る塩。

【請求項 4】

式 (III) :

【化 3】



20

[式中、

X は

1) -(CR²)_nC(O)OR¹、

30

2) -(CR²)_nC(O)NR¹₂、

3) -(CR²)_nC(O)R⁵、又は

4) -(CR²)_nアリールであって、ここで、アリールは R⁷ から選択される 1 ~ 3 つの置換基で置換されていてもよく；

R は H 又は非置換若しくは置換された C₁ - C₆ アルキルであり；

R¹ は独立して、H、C₁ - C₆ アルキル、-(CR²)_n アリール、及び-(CR²)_n ヘテロシクリルから選択され、ここで、当該アルキル、アリール又はヘテロシクリルは R⁷ から選択される 1 ~ 3 つの置換基で置換されていてもよく；

R² 及び R³ は独立して、H、非置換若しくは置換された C₁ - C₆ アルキル、及び(CR²)_n アリールから選択され；

40

R⁴ は

1) -(CR²)_nNR⁵₂、

2) -(CR²)_nNR⁵C(O)R⁵、

3) -(CR²)_nNR⁵C(O)OR⁵、

4) -(CR²)_nヘテロシクリル、

5) -(CR²)_nNR⁵S(O)₂R⁵、又は

6) -(CR²)_nNR⁵C(O)NR⁵₂ であり、

ここで、ヘテロシクリルは R⁷ から選択される 1 ~ 3 つの置換基で置換されていてもよく；

R⁵ は独立して、H、C₁ - C₆ アルキル、-(CR²)_n アリール、及び-(CR²)_n

50

R_2^2)_n ヘテロシクリルから選択され、ここで、アルキル、アリール又はヘテロシクリルは R_7^7 から選択される 1 ~ 3 つの置換基で置換されていてもよく；

R_7^7 は独立して、非置換若しくは置換された $C_1 - C_6$ アルキル、OR⁵、-(CR²)₂)_n アリール、CN、CF₃ 及びハロから選択され；

R_8^8 はフェニル、又はチエニルであり；

$R_1^1 R_2^2$ はNH₂ であり；

n は独立して 0、1、2、3 又は 4 であり；

p は 0、1、2、又は 3 である] で表される、請求項 1 記載の化合物、又はその立体異性体若しくは薬学的に許容され得る塩。

【請求項 5】

アミノ [4 - ({[2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] アミノ} カルボニル) フェニル] 酢酸；

エチル = アミノ [4 - ({[2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] アミノ} カルボニル) フェニル] アセテート；

4 - [1 - アミノ - 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル] - N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] ベンズアミド；

N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] - 4 - (1, 2 - ジアミノ - 2 - オキソエチル) ベンズアミド；

4 - {1 - アミノ - 2 - オキソ - 2 - [(2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アミノ] エチル} - N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] ベンズアミド；

4 - {1 - アミノ - 2 - [(2 - メトキシフェニル) アミノ] - 2 - オキソエチル} - N - (4 - アミノ - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミド；

4 - [1 - アミノ - 2 - (イソオキサゾール - 3 - イルアミノ) - 2 - オキソエチル] - N - (4 - アミノ - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミド；

4 - [1 - アミノ - 2 - オキソ - 2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) エチル] - N - (4 - アミノ - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミド；

4 - {1 - アミノ - 2 - [(4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) アミノ] - 2 - オキソエチル} - N - (4 - アミノ - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミド；

4 - {1 - アミノ - 2 - [(3 - メトキシフェニル) アミノ] - 2 - オキソエチル} - N - (4 - アミノ - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミド；

4 - {1 - アミノ - 2 - [(4 - シアノピリジン - 2 - イル) アミノ] - 2 - オキソエチル} - N - (4 - アミノ - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミド；

4 - [1 - アミノ - 2 - (2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソエチル] - N - (4 - アミノ - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミド；

エチル = [4 - ({[2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] アミノ} カルボニル) フェニル] {[(ピリジン - 3 - イルメトキシ) カルボニル] アミノ} アセテート；

[4 - ({[2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] アミノ} カルボニル) フェニル] {[(ピリジン - 3 - イルメトキシ) カルボニル] アミノ} 酢酸；

ピリジン - 3 - イルメチル = [1 - [4 - ({[2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] アミノ} カルボニル) フェニル] - 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル] カルバメート；

ピリジン - 3 - イルメチル = {2 - アミノ - 1 - [4 - ({[2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] アミノ} カルボニル) フェニル] - 2 - オキソエチル} カルバメート；

ピリジン - 3 - イルメチル = [1 - [4 - ({[2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] アミノ} カルボニル) フェニル] - 2 - (エチルアミノ) - 2 - オキソエチル] カルバメート；

ピリジン - 3 - イルメチル = [1 - [4 - ({[2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェ

10

20

30

40

50

ニル] アミノ} カルボニル) フェニル] - 2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オキソエチル] カルバメート;
 ピリジン - 3 - イルメチル = [1 - [4 - ({ [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] アミノ} カルボニル) フェニル] - 2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル] カルバメート;
 (アセチルアミノ) [4 - ({ [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] アミノ} カルボニル) フェニル] 酢酸;
 4 - [1 - (アセチルアミノ) - 2 - オキソ - 2 - ピロリジン - 1 - イルエチル] - N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] ベンズアミド;
 4 - [1 - (アセチルアミノ) - 2 - アミノ - 2 - オキソエチル] - N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] ベンズアミド; 10
 4 - [1 - (アセチルアミノ) - 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル] - N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] ベンズアミド;
 4 - [1 - (アセチルアミノ) - 2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル] - N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] ベンズアミド;
 4 - [1 - (アセチルアミノ) - 2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オキソエチル] - N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] ベンズアミド;
 4 - [1 - (アセチルアミノ) - 2 - (エチルアミノ) - 2 - オキソエチル] - N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] ベンズアミド;
 tert - ブチル = [2 - ({ 4 - [1 - (アセチルアミノ) - 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル] ベンゾイル} アミノ) - 4 - (2 - チエニル) フェニル] カルバメート; 20
 N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] - 4 - [2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1 - ピロリジン - 1 - イルエチル] ベンズアミド;
 [4 - ({ [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] アミノ} カルボニル) フェニル] (ピロリジン - 1 - イル) 酢酸;
 N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] - 4 - [2 - (イソプロピルアミノ) - 1 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル] ベンズアミド; 30
 N - (2 - アミノ - 5 - チエン - 2 - イルフェニル) - 4 - { 1 - アゼチジン - 1 - イル - 2 - [(4 - メチルフェニル) アミノ] - 2 - オキソエチル} ベンズアミド;
 N - (2 - アミノ - 5 - チエン - 2 - イルフェニル) - 4 - [1 - (ジエチルアミノ) - 2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オキソエチル] ベンズアミド;
 N - (2 - アミノ - 5 - チエン - 2 - イルフェニル) - 4 - [1 - アゼチジン - 1 - イル - 2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オキソエチル] ベンズアミド;
 N - (2 - アミノ - 5 - チエン - 3 - イルフェニル) - 5 - [2 - [(4 - クロロフェニル) アミノ] - 1 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル] チオフェン - 2 - カルボキサミド;
 N - (2 - アミノ - 5 - チエン - 2 - イルフェニル) - 5 - [2 - [(4 - クロロフェニル) アミノ] - 1 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル] チオフェン - 2 - カルボキサミド; 40
 N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [1 - (ベンゾイルアミノ) - 2 - (ベンジルアミノ) - 2 - オキソエチル] ベンズアミド;
 N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [1 , 2 - ビス (ベンジルアミノ) - 2 - オキソエチル] ベンズアミド;
 N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { 2 - (ベンジルアミノ) - 2 - オキソ - 1 - [(2 - フェニルエチル) アミノ] エチルベンズアミド;
 N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { 1 - (ベンゾイルアミノ) - 2 - [(4 - クロロフェニル) アミノ] - 2 - オキソエチル} ベンズアミド;
 N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { 2 - [(4 - クロロフェニル) アミノ] - 2 - オキソ - 1 - [(フェニルアセチル) アミノ] エチル} ベンズアミド; 50

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { 2 - [(4 - クロロフェニル) アミノ] - 2 - オキソ - 1 - [(3 - フェニルプロパノイル) アミノ] エチル } ベンズアミド ;
N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { 1 - (ベンゾイルアミノ) - 2 - [(4 - メチルフェニル) アミノ] - 2 - オキソエチル } ベンズアミド ;
N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [1 - (ベンゾイルアミノ) - 2 - (2 - ナフチルアミノ) - 2 - オキソエチル] ベンズアミド ;
N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { 2 - [(4 - メチルフェニル) アミノ] - 2 - オキソ - 1 - [(フェニルアセチル) アミノ] エチル } ベンズアミド ;
N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { 2 - [(4 - メトキシフェニル) アミノ] - 2 - オキソ - 1 - [(フェニルアセチル) アミノ] エチル } ベンズアミド ;
N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { 2 - (2 - ナフチルアミノ) - 2 - オキソ - 1 - [(フェニルアセチル) アミノ] エチル } ベンズアミド ;
N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { 2 - [(4 - メチルフェニル) アミノ] - 2 - オキソ - 1 - [(3 - フェニルプロパノイル) アミノ] エチル } ベンズアミド ;
N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { 2 - [(4 - メトキシフェニル) アミノ] - 2 - オキソ - 1 - [(3 - フェニルプロパノイル) アミノ] エチル } ベンズアミド ;
N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { 2 - (ベンジルアミノ) - 1 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル } ベンズアミド ;
N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [2 - [(4 - クロロフェニル) アミノ] - 1 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル] ベンズアミド ;
N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [2 - [(4 - クロロフェニル) アミノ] - 1 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル] ベンズアミド ;
N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [1 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - (2 - ナフチルアミノ) - 2 - オキソエチル] ベンズアミド ;
N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { 2 - [(4 - クロロフェニル) アミノ] - 1 - [(3S) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソエチル } ベンズアミド ;
N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [2 - (2 - ナフチルアミノ) - 2 - オキソ - 1 - ピペラジン - 1 - イルエチル] ベンズアミド ;
N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [2 - (2 - ナフチルアミノ) - 2 - オキソ - 1 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) エチル] ベンズアミド ;
N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { 2 - (2 - ナフチルアミノ) - 2 - オキソ - 1 - [4 - (2 - フェニルエチル) ピペラジン - 1 - イル] エチル } ベンズアミド ;
N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [1 - モルホリン - 4 - イル - 2 - (2 - ナフチルアミノ) - 2 - オキソエチル] ベンズアミド ;
N - (2 - アミノフェニル) - 6 - { 2 - [(4 - クロロフェニル) アミノ] - 2 - オキソ - 1 - [(3 - フェニルプロパノイル) - アミノ] エチル } ニコチンアミド ;
N - (2 - アミノフェニル) - 6 - [1 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - (2 - ナフチルアミノ) - 2 - オキソエチル] ニコチンアミド ;
N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 4 - [2 - [(4 - クロロフェニル) アミノ] - 1 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル] ベンズアミド ;
N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 4 - [2 - [(4 - クロロフェニル) アミノ] - 1 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル] ベンズアミド ;
N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 6 - [1 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - (2 - ナフチルアミノ) - 2 - オキソエチル] ニコチンアミド ;
N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 6 - [2 - (ベンジルアミノ) - 1 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル] ニコチンアミド ;
N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 6 - [2 - [(4 - メチルフェニル) アミノ] - 1 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル] ニコチンアミド .

アミノ } カルボニル) ベンジル] - 2 - (ベンジルアミノ) - 2 - オキソエチル] カルバメート ;

ベンジル = { (1 S) - 2 - アミノ - 1 - [4 - ({ [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] アミノ } カルボニル) ベンジル] - 2 - オキソエチル } カルバメート ;

(2 S) - 3 - [4 - ({ [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] アミノ } カルボニル) フェニル] - 2 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } プロパン酸 ;

ベンジル = [(1 S) - 1 - [4 - ({ [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] アミノ } カルボニル) ベンジル] - 2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル] カルバメート ;

ベンジル = [(1 S) - 1 - [4 - ({ [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] アミノ } カルボニル) ベンジル] - 2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オキソエチル] カルバメート ;

ベンジル = [(1 S) - 1 - [4 - ({ [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] アミノ } カルボニル) ベンジル] - 2 - オキソ - 2 - (プロピルアミノ) エチル] カルバメート ;

ベンジル = [(1 S) - 1 - [4 - ({ [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] アミノ } カルボニル) ベンジル] - 2 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - オキソエチル] カルバメート ;

ベンジル = { (1 S) - 1 - [4 - ({ [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] アミノ } カルボニル) ベンジル] - 2 - [(2 - メトキシエチル) アミノ) - 2 - オキソエチル } カルバメート ;

ベンジル = ((1 S) - 1 - [4 - ({ [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] アミノ } カルボニル) ベンジル] - 2 - { [2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル] アミノ } - 2 - オキソエチル) カルバメート ;

ベンジル = { (1 S) - 1 - [4 - ({ [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] アミノ } カルボニル) ベンジル] - 2 - [[2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル] (メチル) アミノ] - 2 - オキソエチル } カルバメート ;

ベンジル = { (1 S) - 2 - { [2 - (アセチルアミノ) エチル] アミノ } - 1 - [4 - ({ [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] アミノ } カルボニル) ベンジル] - 2 - オキソエチル } カルバメート ;

ベンジル = { (1 S) - 2 - ({ 2 - [アセチル (メチル) アミノ] エチル } アミノ) - 1 - [4 - ({ [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] アミノ } カルボニル) ベンジル] - 2 - オキソエチル } カルバメート ;

ベンジル = [1 (S) - (4 - { [4 - アミノ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] カルボニル } ベンジル] - 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル] カルバメート ;

4 - [(2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 3 - (メチルアミノ) - 3 - オキソプロピル] - N - 2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] ベンズアミド ;

4 - [(2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル] - N - 2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] ベンズアミド ;

4 - [(2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 3 - モルホリン - 4 - イル - 3 - オキソプロピル] - N - 2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] ベンズアミド ;

4 - [(2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 3 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ } - 3 - オキソプロピル] - N - 2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] ベンズアミド ;

4 - [(2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 3 - (エチルアミノ) - 3 - オキソプロピル] - N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] ベンズアミド ;

4 - [(2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 3 - (ベンジルアミノ) - 3 - オキソプロピル] - N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] ベンズアミド ;

10

20

30

40

50

N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] - 4 - { (2 S) - 2 - [(メチルスルホニル) アミノ] - 3 - モルホリン - 4 - イル - 3 - オキソプロピル } ベンズアミド ;

N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] - 4 - { (2 S) - 3 - (エチルアミノ) - 2 - [(メチルスルホニル) アミノ] - 3 - オキソプロピル } ベンズアミド ;

N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] - 4 - { (2 S) - 3 - (ベンジルアミノ) - 2 - [(メチルスルホニル) アミノ] - 3 - オキソプロピル } ベンズアミド ;

ピリジン - 3 - イルメチル = [(1 S) - 1 - [4 - ({ [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] アミノ } カルボニル) ベンジル] - 2 - (エチルアミノ) - 2 - オキソエチル] カルバメート ;

ピリジン - 3 - イルメチル = [(1 S) - 1 - [4 - ({ [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] アミノ } カルボニル) ベンジル] - 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル] カルバメート ;

N - [(1 S) - 1 - [4 - ({ [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] アミノ } カルボニル) ベンジル] - 2 - オキソ - 2 - (プロピルアミノ) エチル] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;

4 - [(2 S) - 2 - アミノ - 3 - (エチルアミノ) - 3 - オキソプロピル] - N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] ベンズアミド ;

4 - [(2 S) - 2 - アミノ - 3 - (メチルアミノ) - 3 - オキソプロピル] - N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] ベンズアミド ;

4 - ((2 S) - 2 - アミノ - 3 - { [2 - (ジメチルアミノエチル] アミノ } - 3 - オキソプロピル) - N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] ベンズアミド ;

4 - { (2 S) - 2 - アミノ - 3 - [(2 - メトキシエチル) アミノ] - 3 - オキソプロピル } - N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] ベンズアミド ;

2 - アミノ - 3 - [4 - ({ [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] アミノ } カルボニル) フェニル] プロパン酸 ;

エチル = 3 - [4 - ({ [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] アミノ } カルボニル) フェニル] - 2 - (ジメチルアミノ) プロパノエート ;

4 - [1 - (アセチルアミノ) - 2 - アミノ - 2 - オキソエチル] - N - [2 - (アセチルアミノ) - 5 - (2 - チエニル) フェニル] ベンズアミド ;

N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] - 4 - { 2 - (メチルアミノ) - 1 - [(メチルスルホニル) アミノ] - 2 - オキソエチル } ベンズアミド ;

N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] - 4 - (2 - (メチルアミノ) - 1 - { [(メチルアミノ) カルボニル] アミノ } - 2 - オキソエチル) ベンズアミド ;

4 - { 1 - [(アセチルアミノ) メチル] - 2 - アニリノ - 2 - オキソエチル } - N - [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] ベンズアミド ;

N - [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] - 4 - [2 - アニリノ - 1 - ({ [(メチルアミノ) カルボニル] アミノ } メチル) - 2 - オキソ - エチル] ベンズアミド ;

N - [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] - 4 - { 2 - アニリノ - 1 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 2 - オキソエチル } ベンズアミド ;

4 - { 1 - [(アセチルアミノ) メチル] - 2 - アニリノ - 2 - オキソエチル } - N - [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] ベンズアミド ;

4 - [1 - [(アセチルアミノ) メチル] - 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル] - N - [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] ベンズアミド ;

4 - [1 - [(アセチルアミノ) メチル] - 2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル] - N - [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] ベンズアミド ;

4 - { 1 - [(アセチルアミノ) メチル] - 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソエチル } - N - [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] ベンズアミド ;

N - [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] - 4 - { 2 - アニリノ - 1 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 2 - オキソエチル } ベンズアミド ;

10

20

30

40

50

N - [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] - 4 - [1 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル] ベンズアミド ;
 N - [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] - 4 - (2 - アニリノ - 1 - { [(メチルスルホニル) アミノ] メチル } - 2 - オキソエチル) ベンズアミド ;
 N - [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] - 4 - (2 - (メチルアミノ) - 1 - { [(メチルスルホニル) アミノ] メチル } - 2 - オキソエチル) ベンズアミド ;
 N - [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] - 4 - (2 - (ジメチルアミノ) - 1 - { [(メチルスルホニル) アミノ] メチル } - 2 - オキソエチル) ベンズアミド ;
 N - [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] - 4 - [2 - アニリノ - 1 - ({ [(メチルアミノ) カルボニル] アミノ } メチル) - 2 - オキソエチル] ベンズアミド ;
 N - [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] - 4 - [2 - (メチルアミノ) - 1 - ({ [(メチルアミノ) カルボニル] アミノ } メチル) - 2 - オキソエチル] ベンズアミド ;
 N - [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] - 4 - [2 - (ジメチルアミノ) - 1 - ({ [(メチルアミノ) カルボニル] アミノ } メチル) - 2 - オキソエチル] ベンズアミド ;
 [4 - ({ [2 - [(t e r t - プトキシカルボニル) アミノ] - 5 - (2 - チエニル) フェニル] アミノ } カルボニル) フェニル] (ピロリジン - 1 - イル) 酢酸 ;
 から選択される化合物、又はその立体異性体若しくは薬学的に許容され得る塩。
10

【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物の薬学的に有効な量、及び薬学的に許容され得る担体を含む医薬組成物。

【請求項 7】

哺乳動物におけるがんの治療又は予防において有用な医薬の調製のための請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】****発明の分野**

本発明は、新規分類の化合物に関する。これらの化合物は、ヒストン脱アセチル化酵素を阻害し、そして新生細胞の最終分化、並びに細胞増殖停止及び / 又はアポトーシスを選択的に誘導すること、それによってこのような細胞の増殖を阻害することに用いるために適切である。したがって本発明の化合物は、新生細胞の増殖によって特徴付けられる腫瘍を有する患者を治療するのに有用である。本発明の化合物はまた、TRX 媒介性の疾患、例えば、自己免疫性、アレルギー性疾患及び炎症性疾患の予防及び治療において、並びに中枢神経系 (CNS) の疾患、例えば神経変性疾患の予防及び / 又は治療において有用であり得る。

【背景技術】**【0002】****発明の背景**

HDAC の阻害は、腫瘍抑制に関連する遺伝子の発現を含む遺伝子発現を抑制し得る。ヒストン脱アセチル化酵素の阻害は、腫瘍抑制遺伝子のヒストン脱アセチル化酵素が介在する転写抑制をもたらし得る。例えば、ヒストン脱アセチル化酵素の阻害は、がん、血液学的障害、例えば、造血及び遺伝子関連代謝障害を治療するための方法を提供し得る。さらに詳細には、転写調節は、細胞の分化、増殖及びアポトーシスにおける主要な事象である。ヒストンアセチル化及び脱アセチル化が、細胞における転写調節を達成する機構であるといういくつかの系列の証拠がある (Grunstein, M., Nature, 389 : 349 - 52 (1997))。これらの効果は、ヌクレオソームにおけるコイル状 DNA についてのヒストンタンパク質の親和性を変更することによるクロマチンの構造における変化を通じて生じると考えられる。同定されている 5 つのタイプのヒストンが存在す

20

30

40

50

る。ヒストンH2A、H2B、H3及びH4は、ヌクレオソームで見出され、そしてH1は、ヌクレオソームの間に位置するリンカーである。各々のヌクレオソームは、ヌクレオソーム構造の外部部分にわずかに存在するH1を除いて、そのコア内に2つの各々のヒストンタイプを含む。ヒストンタンパク質が低アセチル化される場合、DNAリーン酸骨格に対するヒストンの親和性がさらに大きいということが考えられる。この親和性によって、DNAがヒストンに緊密に結合させられ、そして転写調節のエレメント及び機構に対してDNAがアクセス不能にされる。

【0003】

アセチル化状況の調節は、2つの酵素複合体、ヒストンアセチルトランスフェラーゼ(HAT)及びヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)の間の活性のバランスを通じて生じる。

10

【0004】

この低アセチル化状態は、結合されたDNAの転写を阻害すると考えられる。この低アセチル化状態は、HDAC酵素を含む大型のマルチタンパク質複合体によって触媒される。詳細には、HDACは、クロマチンコアヒストンからのアセチル基の除去を触媒することが示されている。

【0005】

HAT又はHDAC活性の破壊は、悪性の表現型の発達に関与するということがいくつかの例で示されている。例えば、急性の前骨髄球性白血病では、PML及びRARの融合によって生成される腫瘍性タンパク質は、HDACの補充を通じて特異的な遺伝子転写を抑制すると考えられる(Lin, R. J. et al., Nature 391: 811~14 (1998))。この様式では、新生細胞は、完全な分化ができず、白血病細胞株の過剰な増殖がもたらされる。

20

【0006】

米国特許第5,369,108号、同第5,932,616号、同第5,700,811号、同第6,087,367号、及び同第6,511,990号は、新生細胞の最終分化、細胞増殖停止又はアポトーシスを選択的に誘導するために有用であるヒドロキサム酸誘導体を開示している。抗腫瘍剤としてのそれらの生物学的な活性に加えて、これらのヒドロキサム酸誘導体は、近年、広範な種々のチオレドキシン(TRX)媒介性の疾患及び症状、例えば、炎症性疾患、アレルギー性疾患、自己免疫性疾患、酸化的ストレスに関連する疾患、又は細胞過剰増殖によって特徴付けられる疾患を治療又は予防するために有用であるとして確認されている(2003年2月15日出願、米国特許出願第10/369,094号)。さらに、これらのヒドロキサム酸誘導体は、中枢神経系(CNS)の疾患、例えば、神経変性疾患を治療するため、及び脳腫瘍を治療するために有用であると確認されている(2002年10月16日出願、米国特許出願第10/273,401号を参照のこと)。

30

【0007】

ヒドロキサム酸部分を含む化合物について広範な種々の応用に鑑み、特性が改善されている、例えば、効力が増大されているか又はバイオアベイラビリティーが増大されている、新規なインヒビターの開発が大いに望まれている。

40

【発明の開示】

【0008】

発明の要旨

本発明は、新規分類の化合物に関する。これらの化合物は、がんを治療するために用いられ得、ヒストン脱アセチル化酵素を阻害し、そして新生細胞の最終分化、並びに細胞増殖の停止及び/又はアポトーシスを選択的に誘導し、それによってこのような細胞の増殖を阻害することに用いるために適切である。したがって、本発明の化合物は、新生細胞の増殖によって特徴付けられる腫瘍を有する患者を治療するのにおいて有用である。本発明の化合物は、TRX媒介性疾患、例えば、自己免疫性、アレルギー性及び炎症性の疾患の予防及び治療において、そして、中枢神経系(CNS)の疾患、例えば、神経変性疾患の

50

予防及び／又は治療において有用であり得る。本発明はさらに、本発明の化合物を含む医薬組成物、並びにこれらの医薬組成物の安全な投薬レジメンであって、従うことが容易であり、かつこれらの化合物の治療上有効な量をインピボで生じさせる投薬レジメンをも提供する。

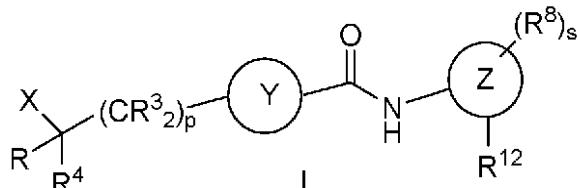
【0009】

本発明は、本明細書に詳述されるように、式(I)で表される化合物及びその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物及び水和物に関する。

【0010】

【化1】

10



【0011】

本発明の前述及び他の目的、特徴及び利点は、本発明の実施態様についての以下のように詳細な説明から明らかになる。

【0012】

20

発明の詳細な説明

本発明は、新規分類の化合物に関する。本発明の化合物は、ヒストン脱アセチル化酵素を阻害し得、そして新生細胞の最終分化、並びに細胞増殖の停止及び／又はアポトーシスを選択的に誘導し、それによってこのような細胞の増殖を阻害することに用いるために適切である。したがって、本発明の化合物は、患者においてがんを治療することにおいて有用である。本発明の化合物はまた、TRX媒介性疾患、例えば、自己免疫性、アレルギー性及び炎症性の疾患の予防及び治療において、そして、中枢神経系(CNS)の疾患、例えば、神経変性疾患の予防及び／又は治療において有用であり得る。

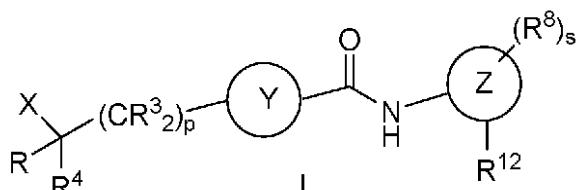
【0013】

本発明は、式(I)：

30

【0014】

【化2】



【0015】

[式中、

40

Xは

- 1) - (C R²)₂)_n C (O) O R¹、
- 2) - (C R²)₂)_n C (O) N R¹₂、
- 3) - (C R²)₂)_n C (O) R¹、
- 4) - (C R²)₂)_n O C (O) N R¹₂、
- 5) - (C R²)₂)_n アリール、ここで、アリールは1つ以上の置換基で置換されてもよく、

6) - (C R²)₂)_n C (O) N R¹ (C R²)₂)_m N R¹₂、

7) - (C R²)₂)_n C (O) N R¹ (C R²)₂)_m N R¹ C (O) R¹、

8) - (C R²)₂)_n C (O) N R¹ (C R²)₂)_n O R¹、又は

50

9) - (C R²)_n C(O) N R¹ (C R²)_n C(O) N R¹₂ であり；
 Yは非置換若しくは置換されたアリール、又は非置換若しくは置換されたヘテロアリールであり；

Zはアリール又はヘテロアリールであり；

RはH又は非置換若しくは置換されたC₁-C₆アルキルであり；

R¹は独立して、H、C₁-C₆アルキル、-(C R²)_nアリール、及び-(C R²)_nヘテロシクリルから選択され、ここで、当該アルキル、アリール又はヘテロシクリルは1つ以上の置換基で置換されていてもよく；

R²及びR³は独立して、H、非置換若しくは置換されたC₁-C₆アルキル、及び(C R²)_nアリールから選択され；

R⁴は

1) -(C R²)_n N R⁵₂、

2) -(C R²)_n N R⁵ C(O) R⁵、

3) -(C R²)_n N R⁵ C(O) O R⁵、

4) -(C R²)_n ヘテロシクリル、

5) -(C R²)_n N R⁵ S(O)₂ R⁵、又は

6) -(C R²)_n N R⁵ C(O) N R⁵₂ であり、

ここで、ヘテロシクリルは1つ以上の置換基で置換されていてもよく；

Rが非置換若しくは置換されたC₁-C₆アルキルであり、かつR⁴が-(C R²)_nヘテロシクリルでない場合、R及びR⁴が環化されて環系を形成してもよく；

R⁵は独立して、H、C₁-C₆アルキル、-(C R²)_nアリール及び-(C R²)_nヘテロシクリルから選択され、ここで、アルキル、アリール又はヘテロシクリルは1つ以上の置換基で置換されていてもよく；

R⁸は非置換若しくは置換されたアリール、又は非置換若しくは置換されたヘテロアリールであり；

R¹₂はN H₂、N R⁵ C(O) R⁵、N R⁵ C(O) O R⁵、O H又はN H-B o c であり；

mは1、2、又は3であり；

nは独立して0、1、2、3又は4であり；

pは0、1、2、3又は4であり；

sは0、1又は2である]で表される化合物、

又はその立体異性体若しくは薬学的に許容され得る塩に関する。

【0016】

別の実施態様では、本発明は、

Yがフェニル、チエニル、又はピリジニルであって、ここで、フェニル、チエニル又はピリジニルが、R⁷から選択される1つ又は2つの置換基で置換されていてもよく；

Zがフェニル、ピラゾリル、チエニル又はピリジニルであり；

R²及びR³が独立して、H及び非置換又は置換されたC₁-C₆アルキルから選択され；

R⁷が独立して、非置換又は置換されたC₁-C₆アルキル、O R⁵、-(C R²)_nアリール、C N、C F₃及びハロから選択され；

そして、他の全ての置換基及び変数が式(I)において定義されるとおりである式(I)の化合物、

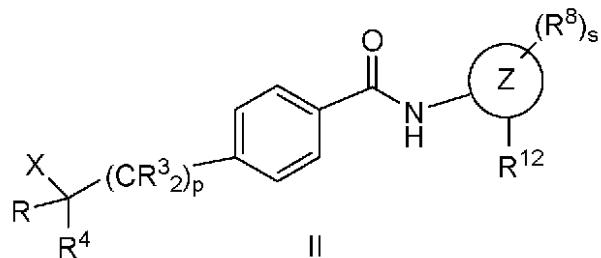
又はその立体異性体若しくは薬学的に許容され得る塩に関する。

【0017】

本発明のさらなる実施態様は、式(II)：

【0018】

【化3】



【0019】

10

[式中、

Xは

- 1) - (C₂R₂)_nC(O)OR¹、
- 2) - (C₂R₂)_nC(O)NR¹₂、
- 3) - (C₂R₂)_nC(O)R¹、
- 4) - (C₂R₂)_nOOC(O)NR¹₂、
- 5) - (C₂R₂)_nアリール、ここで、アリールはR⁷から選択される1~3つの置換基で置換されていてもよく、

- 6) - (C₂R₂)_nC(O)NR¹(C₂R₂)_mNR¹₂、

20

- 7) - (C₂R₂)_nC(O)NR¹(C₂R₂)_mNR¹C(O)R¹、

- 8) - (C₂R₂)_nC(O)NR¹(C₂R₂)_nOR¹、又は

- 9) - (C₂R₂)_nC(O)NR¹(C₂R₂)_nC(O)NR¹₂であり；

Zはフェニル又はピラゾリルであり；

RはH又は非置換若しくは置換されたC₁-C₆アルキルであり；

R¹は独立して、H、C₁-C₆アルキル、-(C₂R₂)_nアリール、及び-(C₂R₂)_nヘテロシクリルから選択され、ここで、当該アルキル、アリール又はヘテロシクリルはR⁷から選択される1~3つの置換基で置換されていてもよく；

R²及びR³は独立して、H、非置換若しくは置換されたC₁-C₆アルキル、及び(C₂R₂)_nアリールから選択され；

R⁴は

30

- 1) - (C₂R₂)_nNR⁵₂、

- 2) - (C₂R₂)_nNR⁵C(O)R⁵、

- 3) - (C₂R₂)_nNR⁵C(O)OR⁵、

- 4) - (C₂R₂)_nヘテロシクリル、

- 5) - (C₂R₂)_nNR⁵S(O)₂R⁵、又は

- 6) - (C₂R₂)_nNR⁵C(O)NR⁵₂であり、

ここで、ヘテロシクリルはR⁷から選択される1~3つの置換基で置換されていてもよく；

R⁵は独立して、H、C₁-C₆アルキル、-(C₂R₂)_nアリール、及び-(C₂R₂)_nヘテロシクリルから選択され、ここで、アルキル、アリール又はヘテロシクリルはR⁷から選択される1~3つの置換基で置換されていてもよく；

R⁷は独立して、非置換若しくは置換されたC₁-C₆アルキル、OR⁵、-(C₂R₂)_nアリール、CN、CF₃及びハロから選択され；

R⁸は非置換若しくは置換されたフェニル、又は非置換若しくは置換されたチエニルであり；

R^{1~2}はNH₂、OH、又はNH-Bocであり；

mは1、2、又は3であり；

nは独立して0、1、2、3又は4であり；

pは0、1、2、又は3であり；

sは0、又は1である]で表される化合物、

40

50

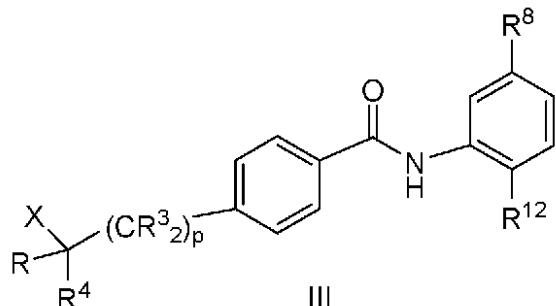
又はその立体異性体若しくは薬学的に許容され得る塩である。

【0020】

本発明のさらなる実施態様は、式(III)：

【0021】

【化4】



【0022】

[式中、

Xは

- 1) - (C R²)_n C (O) O R¹、
- 2) - (C R²)_n C (O) N R¹₂、
- 3) - (C R²)_n C (O) R⁵、又は

4) - (C R²)_n アリールであって、ここで、アリールはR⁷から選択される1～3つの置換基で置換されていてもよく；

RはH又は非置換若しくは置換されたC₁～C₆アルキルであり；

R¹は独立して、H、C₁～C₆アルキル、- (C R²)_n アリール、及び- (C R²)_n ヘテロシクリルから選択され、ここで、当該アルキル、アリール又はヘテロシクリルはR⁷から選択される1～3つの置換基で置換されていてもよく；

R²及びR³は独立して、H、非置換若しくは置換されたC₁～C₆アルキル、及び(C R²)_n アリールから選択され；

R⁴は

- 1) - (C R²)_n N R⁵₂、
- 2) - (C R²)_n N R⁵ C (O) R⁵、
- 3) - (C R²)_n N R⁵ C (O) O R⁵、
- 4) - (C R²)_n ヘテロシクリル、
- 5) - (C R²)_n N R⁵ S (O)₂ R⁵、又は
- 6) - (C R²)_n N R⁵ C (O) N R⁵₂ であり、

ここで、ヘテロシクリルはR⁷から選択される1～3つの置換基で置換されていてもよく；

R⁵は独立して、H、C₁～C₆アルキル、- (C R²)_n アリール、及び- (C R²)_n ヘテロシクリルから選択され、ここで、アルキル、アリール又はヘテロシクリルはR⁷から選択される1～3つの置換基で置換されていてもよく；

R⁷は独立して、非置換若しくは置換されたC₁～C₆アルキル、O R⁵、- (C R²)_n アリール、C N、C F₃及びハロから選択され；

R⁸はフェニル、又はチエニルであり；

R¹²はN H₂であり；

nは独立して0、1、2、3又は4であり；

pは0、1、2、又は3である]で表される化合物、

又はその立体異性体若しくは薬学的に許容され得る塩である。

【0023】

本発明の化合物の非限定的な例を示す具体的な実施態様は、本明細書における後述の実験項に示される。

10

20

30

40

50

【0024】

本発明の化合物の具体例としては以下のものが挙げられる：

アミノ[4-({ [2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)フェニル]酢酸；

エチル=アミノ[4-({ [2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)フェニル]アセテート；

4-[1-アミノ-2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル]-N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]ベンズアミド；

N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-4-(1,2-ジアミノ-2-オキソエチル)ベンズアミド；

4-{1-アミノ-2-オキソ-2-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}-N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]ベンズアミド；

4-{1-アミノ-2-[(2-メトキシフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-N-(4-アミノ-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド；

4-[1-アミノ-2-(イソオキサゾール-3-イルアミノ)-2-オキソエチル]-N-(4-アミノ-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド；4-[1-アミノ-2-オキソ-2-(ピリジン-2-イルアミノ)エチル]-N-(4-アミノ-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド；

4-{1-アミノ-2-[(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]-2-オキソエチル}-N-(4-アミノ-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド；

4-{1-アミノ-2-[(3-メトキシフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-N-(4-アミノ-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド；

4-{1-アミノ-2-[(4-シアノピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソエチル}-N-(4-アミノ-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド；

4-[1-アミノ-2-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イルアミノ)-2-オキソエチル]-N-(4-アミノ-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド；

エチル=[4-({ [2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)フェニル]{[(ピリジン-3-イルメトキシ)カルボニル]アミノ}アセテート；

[4-({ [2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)フェニル]{[(ピリジン-3-イルメトキシ)カルボニル]アミノ}酢酸；

ピリジン-3-イルメチル=[1-[4-({ [2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)フェニル]-2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル]カルバメート；

ピリジン-3-イルメチル={2-アミノ-1-[4-({ [2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)フェニル]-2-オキソエチル}カルバメート；

ピリジン-3-イルメチル=[1-[4-({ [2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)フェニル]-2-(エチルアミノ)-2-オキソエチル]カルバメート；

ピリジン-3-イルメチル=[1-[4-({ [2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)フェニル]-2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル]カルバメート；

ピリジン-3-イルメチル=[1-[4-({ [2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)フェニル]-2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]カルバメート；

(アセチルアミノ)[4-({ [2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)フェニル]酢酸；

4-[1-(アセチルアミノ)-2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル]-N-

10

20

30

40

50

[2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] ベンズアミド ;
 4 - [1 - (アセチルアミノ) - 2 - アミノ - 2 - オキソエチル] - N - [2 - アミノ -
 5 - (2 - チエニル) フェニル] ベンズアミド ;
 4 - [1 - (アセチルアミノ) - 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル] - N - [2
 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] ベンズアミド ;
 4 - [1 - (アセチルアミノ) - 2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル] - N - [2
 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] ベンズアミド ;
 4 - [1 - (アセチルアミノ) - 2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オキソエチル] - N
 - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] ベンズアミド ;
 4 - [1 - (アセチルアミノ) - 2 - (エチルアミノ) - 2 - オキソエチル] - N - [2
 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] ベンズアミド ;
 tert - ブチル = [2 - ({ 4 - [1 - (アセチルアミノ) - 2 - (メチルアミノ) -
 2 - オキソエチル] ベンゾイル } アミノ) - 4 - (2 - チエニル) フェニル] カルバメー
 ト ;
 N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] - 4 - [2 - (メチルアミノ) - 2
 - オキソ - 1 - ピロリジン - 1 - イルエチル] ベンズアミド ;
 [4 - ({ [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] アミノ } カルボニル) フェニ
 ル] (ピロリジン - 1 - イル) 酢酸 ;
 N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] - 4 - [2 - (イソプロピルアミノ
) - 1 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル] ベンズアミド ;
 N - (2 - アミノ - 5 - チエン - 2 - イルフェニル) - 4 - { 1 - アゼチジン - 1 - イル
 - 2 - [(4 - メチルフェニル) アミノ] - 2 - オキソエチル } ベンズアミド ;
 N - (2 - アミノ - 5 - チエン - 2 - イルフェニル) - 4 - [1 - (ジエチルアミノ) -
 2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オキソエチル] ベンズアミド ;
 N - (2 - アミノ - 5 - チエン - 2 - イルフェニル) - 4 - [1 - アゼチジン - 1 - イル
 - 2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オキソエチル] ベンズアミド ;
 N - (2 - アミノ - 5 - チエン - 3 - イルフェニル) - 5 - [2 - [(4 - クロロフェニ
 ル) アミノ] - 1 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル] チオフェ
 ン - 2 - カルボキサミド ;
 N - (2 - アミノ - 5 - チエン - 2 - イルフェニル) - 5 - [2 - [(4 - クロロフェニ
 ル) アミノ] - 1 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル] チオフェ
 ン - 2 - カルボキサミド ;
 N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [1 - (ベンゾイルアミノ) - 2 - (ベンジルアミノ
) - 2 - オキソエチル] ベンズアミド ;
 N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [1 , 2 - ビス (ベンジルアミノ) - 2 - オキソエチ
 ル] ベンズアミド ;
 N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { 2 - (ベンジルアミノ) - 2 - オキソ - 1 - [(2
 - フェニルエチル) アミノ] エチルベンズアミド ;
 N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { 1 - (ベンゾイルアミノ) - 2 - [(4 - クロロフ
 ェニル) アミノ] - 2 - オキソエチル } ベンズアミド ;
 N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { 2 - [(4 - クロロフェニル) アミノ] - 2 - オキ
 ソ - 1 - [(フェニルアセチル) アミノ] エチル } ベンズアミド ;
 N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { 2 - [(4 - クロロフェニル) アミノ] - 2 - オキ
 ソ - 1 - [(3 - フェニルプロパノイル) アミノ] エチル } ベンズアミド ;
 N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { 1 - (ベンゾイルアミノ) - 2 - [(4 - メチルフ
 ェニル) アミノ] - 2 - オキソエチル } ベンズアミド ;
 N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [1 - (ベンゾイルアミノ) - 2 - (2 - ナフチルア
 ミノ) - 2 - オキソエチル] ベンズアミド ;
 N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { 2 - [(4 - メチルフェニル) アミノ] - 2 - オキ
 ソ - 1 - [(フェニルアセチル) アミノ] エチル } ベンズアミド ;

10

20

30

40

50

N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 4 - [3 - (ベンジルアミノ) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル] ベンズアミド ;
 N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 4 - [3 - [(4 - メトキシフェニル) アミノ] - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル] ベンズアミド ;
 N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 4 - [3 - [(4 - メチルフェニル) アミノ] - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル] ベンズアミド ;
 N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 4 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 3 - (2 - ナフチルアミノ) - 3 - オキソプロピル] ベンズアミド ; 4 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } - N - ベンゾイル - N - (4 - クロロフェニル) フェニル - アラニンアミド ;

N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 4 - [4 - [(4 - クロロフェニル) アミノ] - 3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソブチル] ベンズアミド ;
 N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 4 - [4 - (ベンジルアミノ) - 3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソブチル] ベンズアミド ;

N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 4 - [3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - (2 - ナフチルアミノ) - 4 - オキソブチル] ベンズアミド ;
 N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 4 - [4 - [(4 - メチルフェニル) アミノ] - 3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソブチル] ベンズアミド ;

N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 4 - [3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - (2 - ナフチルアミノ) - 4 - オキソブチル] ベンズアミド ;
 N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 4 - [4 - [(4 - メチルフェニル) アミノ] - 3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソブチル] ベンズアミド ;

ベンジル = [(1 S) - 1 - [4 - ({ [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] アミノ } カルボニル) ベンジル] - 2 - (エチルアミノ) - 2 - オキソエチル } カルバメート ;

ベンジル = [(1 S) - 1 - [4 - ({ [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] アミノ } カルボニル) ベンジル] - 2 - (エチルアミノ) - 2 - オキソエチル } カルバメート ;

ベンジル = [(1 S) - 1 - [4 - ({ [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] アミノ } カルボニル) ベンジル] - 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル] カルバメート ;

ベンジル = [(1 S) - 1 - [4 - ({ [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] アミノ } カルボニル) ベンジル] - 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル] カルバメート ;

ベンジル = [(1 S) - 1 - [4 - ({ [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] アミノ } カルボニル) ベンジル] - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - リル) - 2 - オキソエチル] カルバメート ;

ベンジル = [(1 S) - 1 - [4 - ({ [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] アミノ } カルボニル) ベンジル] - 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソエチル] カルバメート ;

ベンジル = [(1 S) - 1 - [4 - ({ [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] アミノ } カルボニル) ベンジル] - 2 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ } - 2 - オキソエチル] カルバメート ;

ベンジル = [(1 S) - 1 - [4 - ({ [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] アミノ } カルボニル) ベンジル] - 2 - (ベンジルアミノ) - 2 - オキソエチル] カルバメート ;

ベンジル = { (1 S) - 2 - アミノ - 1 - [4 - ({ [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] アミノ } カルボニル) ベンジル] - 2 - オキソエチル } カルバメート ;

(2 S) - 3 - [4 - ({ [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] アミノ } カルボニル) フェニル] - 2 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } プロパン酸 ;

ベンジル = [(1 S) - 1 - [4 - ({ [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] アミノ } カルボニル) ベンジル] - 2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル] カルバ

10

20

30

40

50

メート；

ベンジル = [(1 S) - 1 - [4 - ({ [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル]
アミノ } カルボニル) ベンジル] - 2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オキソエチル] カルバメート；

ベンジル = [(1 S) - 1 - [4 - ({ [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル]
アミノ } カルボニル) ベンジル] - 2 - オキソ - 2 - (プロピルアミノ) エチル] カルバメート；

ベンジル = [(1 S) - 1 - [4 - ({ [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル]
アミノ } カルボニル) ベンジル] - 2 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - オキソエチル] カルバメート；

ベンジル = { (1 S) - 1 - [4 - ({ [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル]
アミノ } カルボニル) ベンジル] - 2 - [(2 - メトキシエチル) アミノ) - 2 - オキソエチル } カルバメート；

ベンジル = ((1 S) - 1 - [4 - ({ [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル]
アミノ } カルボニル) ベンジル] - 2 - { [2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル]
アミノ } - 2 - オキソエチル) カルバメート；

ベンジル = { (1 S) - 1 - [4 - ({ [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル]
アミノ } カルボニル) ベンジル] - 2 - [[2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル]
(メチル) アミノ] - 2 - オキソエチル } カルバメート；

ベンジル = { (1 S) - 2 - { [2 - (アセチルアミノ) エチル] アミノ } - 1 - [4 -
({ [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] アミノ } カルボニル) ベンジル] -
2 - オキソエチル } カルバメート；

ベンジル = { (1 S) - 2 - ({ 2 - [アセチル (メチル) アミノ] エチル } アミノ) -
1 - [4 - ({ [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] アミノ } カルボニル) ベ
ンジル] - 2 - オキソエチル } カルバメート；

ベンジル = [1 (S) - (4 - { [4 - アミノ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 3 -
イル) アミノ] カルボニル } ベンジル] - 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル] カルバメート；

4 - [(2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 3 - (メチルアミノ) - 3 - オキソプロピル
] - N - 2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] ベンズアミド；

4 - [(2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) -
3 - オキソプロピル] - N - 2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] ベンズアミド
；

4 - [(2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 3 - モルホリン - 4 - イル - 3 - オキソプロ
ピル] - N - 2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] ベンズアミド；

4 - [(2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 3 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル]
アミノ } - 3 - オキソプロピル] - N - 2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] ベン
ズアミド；

4 - [(2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 3 - (エチルアミノ) - 3 - オキソプロピル
] - N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] ベンズアミド；

4 - [(2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 3 - (ベンジルアミノ) - 3 - オキソプロピ
ル] - N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] ベンズアミド；

N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] - 4 - { (2 S) - 2 - [(メチル
スルホニル) アミノ] - 3 - モルホリン - 4 - イル - 3 - オキソプロピル } ベンズアミド
；

N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] - 4 - { (2 S) - 3 - (エチルア
ミノ) - 2 - [(メチルスルホニル) アミノ] - 3 - オキソプロピル } ベンズアミド；

N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] - 4 - { (2 S) - 3 - (ベンジル
アミノ) - 2 - [(メチルスルホニル) アミノ] - 3 - オキソプロピル } ベンズアミド；

ピリジン - 3 - イルメチル = [(1 S) - 1 - [4 - ({ [2 - アミノ - 5 - (2 - チエ
ニル) フェニル] - 2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オキソエチル] カルバメート；

10

20

30

40

50

ニル)フェニル]アミノ}カルボニル)ベンジル]-2-(エチルアミノ)-2-オキソエチル]カルバメート;
 ピリジン-3-イルメチル=[(1S)-1-[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)ベンジル]-2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル]カルバメート;
 N-[(1S) - 1 - [4 - ({ [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] アミノ } カルボニル) ベンジル] - 2 - オキソ - 2 - (プロピルアミノ) エチル] チオフェン - 2 - カルボキサミド;
 4 - [(2 S) - 2 - アミノ - 3 - (エチルアミノ) - 3 - オキソプロピル] - N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] ベンズアミド; 10
 4 - [(2 S) - 2 - アミノ - 3 - (メチルアミノ) - 3 - オキソプロピル] - N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] ベンズアミド;
 4 - ((2 S) - 2 - アミノ - 3 - { [2 - (ジメチルアミノエチル] アミノ } - 3 - オキソプロピル) - N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] ベンズアミド;
 4 - { (2 S) - 2 - アミノ - 3 - [(2 - メトキシエチル) アミノ] - 3 - オキソプロピル } - N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] ベンズアミド;
 2 - アミノ - 3 - [4 - ({ [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] アミノ } カルボニル) フェニル] プロパン酸;
 エチル=3-[4-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)フェニル]-2-(ジメチルアミノ)プロパノエート; 20
 4 - [1 - (アセチルアミノ) - 2 - アミノ - 2 - オキソエチル] - N - [2 - (アセチルアミノ) - 5 - (2 - チエニル) フェニル] ベンズアミド;
 N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] - 4 - { 2 - (メチルアミノ) - 1 - [(メチルスルホニル) アミノ] - 2 - オキソエチル } ベンズアミド;
 N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] - 4 - (2 - (メチルアミノ) - 1 - { [(メチルアミノ) カルボニル] アミノ } - 2 - オキソエチル) ベンズアミド;
 4 - { 1 - [(アセチルアミノ) メチル] - 2 - アニリノ - 2 - オキソエチル } - N - [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] ベンズアミド;
 N - [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] - 4 - [2 - アニリノ - 1 - ({ [(メチルアミノ) カルボニル] アミノ } メチル) - 2 - オキソ - エチル] ベンズアミド; 30
 N - [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] - 4 - { 2 - アニリノ - 1 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 2 - オキソエチル } ベンズアミド;
 4 - { 1 - [(アセチルアミノ) メチル] - 2 - アニリノ - 2 - オキソエチル } - N - [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] ベンズアミド;
 4 - [1 - [(アセチルアミノ) メチル] - 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル] - N - [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] ベンズアミド;
 4 - [1 - [(アセチルアミノ) メチル] - 2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル] - N - [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] ベンズアミド;
 4 - { 1 - [(アセチルアミノ) メチル] - 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソエチル } - N - [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] ベンズアミド; 40
 N - [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] - 4 - { 2 - アニリノ - 1 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 2 - オキソエチル } ベンズアミド;
 N - [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] - 4 - [1 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル] ベンズアミド;
 N - [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] - 4 - (2 - アニリノ - 1 - { [(メチルスルホニル) アミノ] メチル } - 2 - オキソエチル) ベンズアミド;
 N - [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] - 4 - (2 - (メチルアミノ) - 1 - { [(メチルスルホニル) アミノ] メチル } - 2 - オキソエチル) ベンズアミド;
 N - [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] - 4 - (2 - (ジメチルアミノ) - 1 - { [(メチルスルホニル) アミノ] メチル } - 2 - オキソエチル) ベンズアミド; 50

N - [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] - 4 - [2 - アニリノ - 1 - ({ [(メチルアミノ) カルボニル] アミノ } メチル) - 2 - オキソエチル] ベンズアミド ;
 N - [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] - 4 - [2 - (メチルアミノ) - 1 - ({ [(メチルアミノ) カルボニル] アミノ } メチル) - 2 - オキソエチル] ベンズアミド ;
 N - [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] - 4 - [2 - (ジメチルアミノ) - 1 - ({ [(メチルアミノ) カルボニル] アミノ } メチル) - 2 - オキソエチル] ベンズアミド ;
 [4 - ({ [2 - [(t e r t - プトキシカルボニル) アミノ] - 5 - (2 - チエニル) フェニル] アミノ } カルボニル) フェニル] (ピロリジン - 1 - イル) 酢酸 ;
 又はその立体異性体若しくは薬学的に許容され得る塩。 10

【 0 0 2 5 】

化学的な定義

本明細書において用いる場合、「アルキル」とは、特定の数の炭素原子を有する分枝鎖及び直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むものとする。例えば、「C₁ - C₁₀ アルキル」におけるC₁ - C₁₀ とは、直鎖又は分枝鎖の配置において1、2、3、4、5、6、7、8、9又は10個の炭素を有する基を包含するものと規定される。例えば、「C₁ - C₁₀ アルキル」は具体的には、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、n - ブチル、t - ブチル、i - ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどを包含する。「シクロアルキル」という用語は、特定の数の炭素原子を有する単環の飽和した脂肪族炭化水素基を意味する。シクロアルキルは、例えば、メチレン、エチレン又はプロピレン架橋で架橋されていてもよい（すなわち、二環部分を形成する）。この架橋は、置換されていても分枝されていてもよい。シクロアルキルは、アリール基、例えば、フェニルと縮合されていてもよく、そして、シクロアルキル置換基は、シクロアルキル基を介して結合されることが理解される。例えば、「シクロアルキル」としては、シクロプロピル、メチル - シクロプロピル、2,2 - ジメチル - シクロブチル、2 - エチル - シクロペンチル、シクロヘキシルなどが挙げられる。本発明の一実施態様では、「シクロアルキル」という用語は、すぐ上に記載されている基を包含し、そしてさらに、単環の不飽和脂肪族炭化水素基を包含する。例えば、「シクロアルキル」としては、この実施態様で規定されるとおり、シクロプロピル、メチル - シクロプロピル、2,2 - ジメチル - シクロブチル、2 - エチル - シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンテニル、シクロブテンニルなどが挙げられる。ある実施態様では、炭素の数が特定されない場合、「アルキル」とは、C₁ - C₁₂ アルキルをいい、そしてさらなる実施態様では、「アルキル」とは、C₁ - C₆ アルキルをいう。ある実施態様では、炭素原子の数が特定されない場合、「シクロアルキル」とは、C₃ - C₁₀ シクロアルキルをいい、そしてさらなる実施態様では、「シクロアルキル」とは、C₃ - C₇ シクロアルキルをいう。ある実施態様では、「アルキル」の例としては、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、n - ブチル、t - ブチル及びi - ブチルが挙げられる。 20

【 0 0 2 6 】

「アルキレン」という用語は、特定の数の炭素原子を有する炭化水素二価基を意味する。例えば、「アルキレン」としては、-CH₂-、-CH₂CH₂-などが挙げられる。ある実施態様では、炭素原子の数が特定されない場合、「アルキレン」とは、C₁ - C₁₂ アルキレンをいい、そしてさらなる実施態様では、「アルキレン」は、C₁ - C₆ アルキレンをいう。 40

【 0 0 2 7 】

「アルキルアリール」、「アルキルシクロアルキル」及び「アルキルヘテロシクリル」という句で用いる場合、「アルキル」という用語は、この部分のアルキル部分をいい、そして、この部分のアリール及びヘテロアリール部分の原子数は述べない。ある実施態様では、炭素数が特定されない場合、「アルキルアリール」、「アルキルシクロアルキル」及び「アルキルヘテロシクリル」の「アルキル」とは、C₁ - C₁₂ アルキルをいい、そし 50

てさらなる実施態様では、この用語は C₁ - C₆ アルキルをいう。

【0028】

炭素原子の数が特定されない場合、「アルケニル」という用語は、2~10個の炭素原子及び少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する、直鎖、分枝鎖又は環状の、非芳香族炭化水素基をいう。好ましくは、1つの炭素-炭素二重結合が存在し、そして最大4つまでの非芳香族炭素-炭素二重結合が存在してもよい。したがって、「C₂ - C₆ アルケニル」とは、2~6個の炭素原子を有するアルケニル基を意味する。アルケニル基としては、エテニル、プロペニル、ブテニル、2-メチルブテニル及びシクロヘキセニルなどが挙げられる。アルケニル基の直鎖、分枝鎖又は環状部分は、二重結合を含んでいてもよいし、そして置換アルケニル基が示される場合置換されていてもよい。

10

【0029】

「アルキニル」という用語は、2~10個の炭素原子及び少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する、直鎖、分枝鎖又は環状の、炭化水素基をいう。最大3つまでの炭素-炭素三重結合が存在してもよい。したがって、「C₂ - C₆ アルキニル」とは、2~6個の炭素原子を有するアルキニル基を意味する。アルキニル基としては、エチニル、プロピニル、ブチニル、3-メチルブチニルなどが挙げられる。アルキニル基の直鎖、分枝鎖又は環状部分は、三重結合を含んでいてもよいし、そして置換アルキニル基が示される場合、置換されていてもよい。

【0030】

特定の場合には、置換基は、ゼロを含むある炭素数範囲、例えば、(C₀ - C₆) アルキレン-アリールで定義され得る。アリールがフェニルであるととられる場合、この定義は、フェニル自体、並びに -CH₂Ph、 -CH₂CH₂Ph、 CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)Phなどを包含する。

20

【0031】

一実施態様では、本明細書において用いる場合、「アリール」とは、各々の環において最大7原子までの任意の安定な単環式又は二環式の炭素環であって、少なくとも1つの環が芳香族である環を意味するものとする。このようなアリールの要素の例としては、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル及びビフェニルなどが挙げられる。アリール置換基が二環式であり、1つの環が非芳香族である場合には、結合は、芳香族環を介することが理解される。

30

【0032】

別の実施態様では、「アリール」は5~14個の炭素原子の芳香族環であり、そしてインダンのような5員又は6員のシクロアルキル基と縮合された炭素環芳香族基を包含する。炭素環芳香族基の例としては、限定はしないが、フェニル、ナフチル、例えば、1-ナフチル及び2-ナフチル；アントラセニル、例えば、1-アントラセニル、2-アントラセニル；フェナントレニル；フルオレノニル、例えば、9-フルオレノニル、インダニルなどが挙げられる。炭素環芳香族基は後述される指定された数の置換基で置換されていてもよい。

【0033】

本明細書において用いる場合、ヘテロアリールという用語は、各々の環において最大7原子までの安定な単環式、二環式又は三環式の環であって、少なくとも1つの環が芳香族であり、かつO、N及びSからなる群より選択される1~4個のヘテロ原子を含む環を意味する。別の実施態様では、ヘテロアリールという用語は、5~14の環炭素原子でかつO、N又はSから選択される1~4個のヘテロ原子の単環式、二環式又は三環式の芳香族環をいう。この定義の範囲内のヘテロアリール基としては限定はしないが以下が挙げられる：アクリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、キノキサリニル、ピラゾリル、インドリル、ベンゾトリニアゾリル、フラニル、チエニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、インドリニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、テトラヒドロキノリン。以下の複素環の定義と同様、「ヘテロアリール」はまた、任意の窒素含有ヘテロアリールのN

40

50

- オキシド誘導体を包含することも理解される。ヘテロアリール置換基が二環式であり、1つの環が非芳香族であるか又はヘテロ原子を含まない場合、この結合は、芳香族環を介しても、非芳香族環を介していても、又はヘテロ原子含有環を介していてもよいことが理解される。

【0034】

別の実施態様では、「ヘテロアリール」とは、5～14の環炭素原子でかつO、N又はSから選択される1～4個のヘテロ原子の単環式、二環式又は三環式の芳香族環である。ヘテロアリールの例としては、限定はしないが、ピリジル、例えば、2-ピリジル（-ピリジルとも呼ばれる）、3-ピリジル（-ピリジルとも呼ばれる）及び4-ピリジル（-ピリジル）とも呼ばれる；チエニル、例えば、2-チエニル及び3-チエニル；フラニル、例えば、2-フラニル及び3-フラニル；ピリミジル、例えば、2-ピリミジル及び4-ピリミジル；イミダゾリル、例えば、2-イミダゾリル；ピラニル、例えば、2-ピラニル及び3-ピラニル；ピラゾリル、例えば、4-ピラゾリル及び5-ピラゾリル；チアゾリル、例えば、2-チアゾリル、4-チアゾリル及び5-チアゾリル；チアジアゾリル；イソチアゾリル；オキサゾリル、例えば、2-オキサゾイル、4-オキサゾイル及び5-オキサゾイル；イソオキサゾイル；ピロリル；ピリダジニル；ピラジニルなどが挙げられる。上記で規定されるような複素環芳香族（又はヘテロアリール）は、芳香族基について後述されるように、指定された数の置換基で必要に応じて置換されていてよい。

10

【0035】

ある実施態様では、「ヘテロアリール」はまた、1つ以上の他のヘテロアリール又は非芳香族複素環と縮合されたヘテロアリールである、「縮合した多環式芳香族」を包含し得る。例としては、キノリニル及びイソキノリニル、例えば、2-キノリニル、3-キノリニル、4-キノリニル、5-キノリニル、6-キノリニル、7-キノリニル及び8-キノリニル、1-イソキノリニル、3-キノリニル、4-イソキノリニル、5-イソキノリニル、6-イソキノリニル、7-イソキノリニル及び8-イソキノリニル；ベンゾフラニル、例えば、2-ベンゾフラニル及び3-ベンゾフラニル；ジベンゾフラニル、例えば、2,3-ジヒドロベンゾフラニル；ジベンゾチオフェニル；ベンゾチエニル、例えば、2-ベンゾチエニル及び3-ベンゾチエニル；インドリル、例えば、2-インドリル及び3-インドリル；ベンゾチアゾリル、例えば、2-ベンゾチアゾリル；ベンゾオキサゾリル、例えば、2-ベンゾオキサゾリル；ベンゾイミダゾリル、例えば、2-ベンゾイミダゾリル；イソインドリル、例えば、1-イソインドリル及び3-イソインドリル；ベンゾトリアゾリル；ブリニル；チアナフテニル、ピラジニルなどが挙げられる。縮合された多環式芳香族環系は必要に応じて、本明細書に記載されるような指定された数の置換基で置換されていてよい。

20

30

【0036】

本明細書において用いる場合、「複素環、ヘテロ環(heterocycle)」又は「ヘテロシクリル(heterocrylic)」という用語は、3員～14員の単環、二環又は三環の芳香族又は非芳香族の複素環であって、O、N、S又はPからなる群より選択される1～4個のヘテロ原子を有する複素環を意味するものとする。非芳香族複素環は、フェニル又は芳香族複素環のような芳香族アリール基と縮合されていてよい。

40

【0037】

したがって、「ヘテロシクリル」とは、上述のヘテロアリール、並びにそのジヒドロ及びテトラヒドロアナログを包含する。「ヘテロシクリル」のさらなる例としては限定はしないが、以下が挙げられる：アゼチジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、インドラジニル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフトピリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、オキサゾリン、イソオキサゾリン、オキセタニル、ピラニ

50

ル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドピリジニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラゾリル、テトラゾロピリジル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、1,4-ジオキサン二基、ヘキサヒドロアゼビニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピリジン-2-オニル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソオキサゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロテトラゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチエニル、ジヒドロトリアゾリル、ジヒドロアゼチジニル、メチレンジオキシベンゾイル、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロチエニル、並びにそれらのN-オキシド。ヘテロシクリル置換基の結合は、炭素原子を介して生じていても、又はヘテロ原子を介して生じていてもよい。

10

【0038】

ある実施態様では、「複素環、ヘテロ環(heterocycle)」(本明細書において「ヘテロシクリル(heterocrylic)」とも呼ばれる)は、5~14の環炭素原子及びO、N、S又はPから選択される1~4個のヘテロ原子の单環、二環又は三環の飽和又は不飽和の環である。複素環の例としては、限定はしないが、以下が挙げられる: ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チアモルホリニル、ピペラジニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロドロピラニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロイソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ジヒドロピラジニル、テトラヒドロピラジニル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリル、キナゾリニル、キノリルなど。

20

【0039】

「アルキルアリール基」(アリールアルキル)とは、芳香族基、好ましくはフェニル基で置換されたアルキル基である。好ましいアルキルアリール基はベンジル基である。適切な芳香族基は、本明細書に記載されており、そして適切なアルキル基は本明細書に記載されている。アルキルアリール基の適切な置換基は、本明細書に記載されている。

30

【0040】

「アルキルヘテロシクリル基」は、ヘテロシクリル基で置換されたアルキル基である。適切なヘテロシクリル基は本明細書に記載されており、そして適切なアルキル基が本明細書に記載されている。アルキルヘテロシクリル基の適切な置換基は本明細書に記載されている。

40

【0041】

「アルキルシクロアルキル基」とは、シクロアルキル基で置換されたアルキル基である。適切なシクロアルキル基は本明細書に記載されており、そして適切なアルキル基は本明細書に記載されている。アルキルシクロアルキル基の適切な置換基は、本明細書に記載されている。

50

【0042】

「アリールオキシ基」とは、酸素を介して化合物に結合されているアリール基である(例えば、フェノキシ)。

【0043】

「アルコキシ基」(アルキルオキシ)とは、本明細書において用いる場合、直鎖又は分枝鎖のC₁-C₁₂又は環状のC₃-C₁₂アルキル基であって、酸素原子を介して化合物に結合されている基である。アルコキシ基の例としては限定はしないが、メトキシ、エトキシ及びプロポキシが挙げられる。

【0044】

「アリールアルコキシ基」(アリールアルキルオキシ)とは、アリールアルキルのアルキル部分上の酸素を介して化合物に結合されているアリールアルキル基である(例えば、フェニルメトキシ)。

【0045】

「アリールアミノ基」とは本明細書において用いる場合、窒素を介して化合物に結合されているアリール基である。

【0046】

本明細書において用いる場合、「アリールアルキルアミノ基」とは、アリールアルキルのアルキル部分上の窒素を介して化合物に結合されているアリールアルキル基である。

【0047】

本明細書において用いる場合、「アルキルスルホニル基」とは、スルホニル基のイオウを介して化合物に結合されているアルキル基である。

【0048】

本明細書において用いる場合、多くの部分又は基が、「置換又は非置換」のいずれかであるといわれる。ある部分が置換されているといわれる場合、置換に利用可能であると当業者に知られている部分の任意の部分が置換されていてもよいということを意味する。「1つ以上の置換基で置換されていてもよい」という句は、1つの置換基、2つの置換基、3つの置換基、4つの置換基、又は5つの置換基を意味する。例えば、置換可能な基とは、水素以外の基(すなわち、置換基)で置換される水素原子であり得る。複数の置換基が存在し得る。複数の置換基が存在する場合、この置換基は、同じであっても又は異なっていてもよく、そして置換は、任意の置換可能な部位であってもよい。置換基についてのこのような意味は、当該技術分野でよく知られている。本発明の範囲を限定すると解釈されべきではないが例示の目的で、置換基である基のいくつかの例は以下のとおりである：アルキル基(1つ以上の置換基で置換されていてもよい)、アルコキシ基(置換され得る)、ハロゲン又はハロ基(F、Cl、Br、I)、ヒドロキシ、ニトロ、オキソ、-CN、-CF₃、-COH、-COOH、アミノ、アジド、N-アルキルアミノ又はN,N-ジアルキルアミノ(ここで、アルキル基も置換されていてもよい)、N-アリールアミノ又はN,N-ジアリールアミノ(アリール基も置換されていてもよい)、エステル(-C(O)-OR、ここで、Rは、ある基、例えば、アルキル、アリールなどであってもよく、これは置換されていてもよい)、尿素(-NHCO(O)-NHR、ここで、Rは、ある基、例えばアルキル、アリールなどであってもよく、これは置換されていてもよい)、カルバメート(-NHCO(O)-OR、ここで、Rは、ある基、例えばアルキル、アリールなどであってもよく、これは置換されていてもよい)、スルホニアミド(-NHS(O)₂R、ここで、Rは、ある基、例えばアルキル、アリールなどであり、これは置換されていてもよい)、アルキルスルホニル(置換されていてもよい)、アリール(置換されていてもよい)、シクロアルキル(置換されていてもよい)アルキルアリール(置換されていてもよい)、ヘテロシクリル(置換されていてもよい)、アルキルヘテロシクリル(置換されていてもよい)、アルキルシクロアルキル(置換されていてもよい)、及びアリールオキシ。

【0049】

ある実施態様では、Xは、-(CR²)_nC(O)OR¹、-(CR²)_nC(O)NR¹₂、-(CR²)_nC(O)R⁵又は-(CR²)_nアリールであって、ここで、アリールは置換されていてもよい。別の実施態様では、Xは、-(CR²)_nC(O)OR¹、-(CR²)_nC(O)NR¹₂、又は-(CR²)_nC(O)R⁵である。

【0050】

ある実施態様では、RはHである。

【0051】

ある実施態様では、R³はH又は非置換若しくは置換されたC₁-C₆アルキルである。

10

20

30

40

50

【0052】

ある実施態様では、R⁴は、-(C R²)_nN R⁵₂、-(C R²)_nN R⁵C(O)R⁵、-(C R²)_nヘテロシクリル、-(C R²)_nN R⁵S(O)₂R⁵、又は-(C R²)_nN R⁵C(O)N R⁵₂であって、ここで、ヘテロシクリルは置換されていてもよい。別の実施態様では、R⁴は-(C R²)_nN R⁵₂、-(C R²)_nN R⁵C(O)R⁵、-(C R²)_nN R⁵C(O)OR⁵、又は-(C R²)_nヘテロシクリルであって、ここで、ヘテロシクリルは置換されていてもよい。

【0053】

ある実施態様では、R⁵は、H、非置換若しくは置換のC₁-C₆アルキル、-(C R²)_nアリール又は-(C R²)_nヘテロシクリルであって、ここで、アルキル、アリール又はヘテロシクリルは置換されていてもよい。

10

【0054】

ある実施態様では、R⁷は独立して、非置換若しくは置換されたC₁-C₆アルキル、OR⁵、-(C R²)_nアリール、CN、CF₃及びハロから選択される。

【0055】

ある実施態様では、R⁸はフェニル又はチエニルである。別の実施態様では、R⁸はチエニルである。別の実施態様では、R⁸はフェニルである。

20

【0056】

ある実施態様では、R¹₂はNH₂、NHC(O)R⁵、又はNH-Bocである。ある実施態様では、R¹₂はNH₂、又はNH-Bocである。別の実施態様では、R¹₂はNH₂である。

【0057】

ある実施態様では、nは0、1、2、3又は4である。別の実施態様では、nは0、1又は2である。別の実施態様では、nは0、1、2、3又は4である。

【0058】

ある実施態様では、pは0、1、2又は3である。別の実施態様では、pは0、1又は2である。

30

【0059】

ある実施態様では、sは0又は1である。別の実施態様では、sは1である。

【0060】

ある実施態様では、Yはフェニル、チエニル又はピリジルであり；Zはフェニル又はピラゾリルであり；R⁸はチエニル又はフェニルであり；sは1であり；R¹₂はNH₂であり；RはHであり；Xは-(C R²)_nC(O)OR¹、-(C R²)_nC(O)NR¹₂、又は-(C R²)_nC(O)R⁵であり；かつR⁴は-(C R²)_nN R⁵₂、-(C R²)_nN R⁵C(O)R⁵、-(C R²)_nN R⁵C(O)OR⁵、又は-(C R²)_nヘテロシクリルであって、ここで、ヘテロシクリルは置換されていてもよい。

30

【0061】

ある実施態様では、Yはフェニルであり、Zはフェニルであり、sは1であり、R⁸はチエニルであり、R¹₂はNH₂であり；RはHであり；pは0であり、Xは-(C R²)_nC(O)NR¹₂であり、R¹はH又はC₁-C₆アルキルであり、R⁴は、-(C R²)_nN R⁵₂であり、かつR⁵はH又はC₁-C₆アルキルである。

40

【0062】

立体化学

多くの有機化合物が、平面偏光の平面を回転させる能力を有する光学活性型で存在する。光学的に活性な化合物を記載するには、分子の絶対的な立体配置をその不斉中心に対して示すために、接頭辞D及びL又はR及びSを用いる。この化合物による平面偏光の回転の徴候を示すために、接頭辞d及びl又は(+)及び(-)を使用する。(-)は、この化合物が左旋性であることを意味する。(+)又はdの接頭辞の化合物は、右旋性である

50

。所定の化学構造については、これらの化合物は立体異性体と呼ばれ、お互いの重ね合わせることができない鏡像であること以外は同一である。特異的な立体異性体はまた、エナンチオマーと呼ばれてもよく、そしてこのような立体異性体の混合物はしばしば、エナンチオマー混合物と呼ばれる。エナンチオマーの 50 : 50 混合物は、ラセミ混合物と呼ばれる。本明細書において記載される多くの化合物は、1つ以上の不斉中心を有し得、したがって、異なるエナンチオマー型で存在し得る。所望の場合、不斉炭素は、アスタリスク (*) で指定され得る。不斉炭素に対する結合が本発明の化学式の直線として示される場合、不斉炭素の (R) 及び (S) の両方の立体配置、したがって両方のエナンチオマー及びその混合物がこの化学式の範囲内に包含されることが理解される。当該技術分野で用いられる場合、不斉炭素について絶対的な立体配置を特定することが所望されるときは、不斉炭素に対する結合の1つが、クサビ (wedge) として示されてもよく（平面の上の原子に対する結合）、それでもう一方が、一連の又はクサビの短い平行なラインとして示され得る（平面の下の原子に対する結合）。カーン - イングロッド - プレローグシステムを用いて、不斉炭素に対して (R) 又は (S) 立体配置を割り当つてできる。

10

【0063】

本発明の HDAC インヒビターが、1つの不斉中心を含む場合、この化合物は、2つのエナンチオマー型で存在し、そして本発明は、両方のエナンチオマー及びエナンチオマー混合物、例えば、ラセミ混合物と呼ばれる特定の 50 : 50 混合物を含む。このエナンチオマーは、当業者に公知の方法、例えば、結晶化によって分離され得るジアステレオマー塩の形成 (CRC Handbook of Optical Resolutions via Diastereomeric Salt Formation by David Kozma (CRC Press, 2001) を参照のこと)；例えば、結晶化、ガス液体又は液体クロマトグラフィーによって分離され得る、ジアステレオマー誘導体又は複合体の形成；1つのエナンチオマーとエナンチオマー特異的試薬との選択的反応、例えば、酵素エステル化；或いは、キラルな環境における、例えば、キラル支持体、例えば、結合したキラルリガンドを有するシリカ、又はキラル溶媒の存在におけるガス液体又は液体クロマトグラフィー；などによって分離され得る。所望のエナンチオマーが、上記の分離手順の1つによって別の化学物質に変換される場合、所望のエナンチオマー型を遊離させるのに、さらなる工程が必要である。或いは、特定のエナンチオマーは、光学活性な試薬、基質、触媒若しくは溶媒を用いる不斉合成によって、又は不斉転換によって1つのエナンチオマーを他に変換することによって合成されてもよい。

20

【0064】

本発明の化合物の不斉炭素での特定の絶対配置の命名は、この化合物の命名されたエナンチオマー型がエナンチオマー過剰 (enantiomeric excess) (ee) であるか、又は言い換えれば、他のエナンチオマーを実質的に含まないということを意味することが理解される。例えば、この化合物の「R」型はこの化合物の「S」型を実質的に含まず、したがって、「S」型のエナンチオマー過剰である。逆に、この化合物の「S」型は実質的にこの化合物の「R」型を含まず、したがって、「R」型のエナンチオマー過剰である。本明細書において用いる場合、エナンチオマー過剰とは、50%より大きい特定のエナンチオマーの存在である。特定の実施態様では、特定の絶対配置が命名される場合、描写された化合物のエナンチオマー過剰は少なくとも約 90% である。

30

【0065】

本発明の化合物が、2つ以上の不斉炭素を有する場合、3つ以上の光学異性体を有してもよく、そしてジアステレオマー型で存在してもよい。例えば、2つの不斉炭素が存在する場合、この化合物は、最大4つの光学異性体及び2対のエナンチオマー ((S, S) / (R, R) 及び (R, S) / (S, R)) を有し得る。この対のエナンチオマー (例えば、(S, S) / (R, R)) は、お互いの鏡像立体異性体である。鏡像ではない立体異性体 (例えば、(S, S) 及び (R, S)) はジアステレオマーである。このジアステレオマー対は、当業者に公知の方法、例えば、クロマトグラフィー又は結晶化によって分離され得、そして各々の対のなかの個々のエナンチオマーは、上記のように分離され得る。本

40

50

発明は、このような化合物の各々のジアステレオマー及びその混合物を包含する。

【0066】

本明細書において用いる場合、「不定冠詞」及び「定冠詞」は、文脈が明確に他を示すのでない限り、単数及び複数の言及を含む。したがって、例えば、「活性剤」又は「薬理学的に活性な薬剤」と不定冠詞を付していう場合、单一の活性剤、並びに、2つ以上の異なる活性剤を組み合わせて包含し、「担体」と不定冠詞を付していう場合、2つ以上の担体の混合物及び单一の担体などを包含する。

【0067】

本発明はまた、本明細書に開示される本発明の化合物のプロドラッグを包含するものとする。任意の化合物のプロドラッグは、周知の薬理学的な方法を用いて作成できる。

10

【0068】

本発明は、上記の化合物に加えて、このような化合物のホモログ及びアナログの使用を包含するものとする。この文脈では、ホモログは、上記の化合物に対して実質的な構造的類似性を有する分子であって、アナログとは、構造的な類似性にかかわらず実質的な生物学的な類似性を有する分子である。

【0069】

薬学的に許容され得る塩

本明細書に記載される本発明の化合物は、上記のとおり、それらの薬学的に許容され得る塩の形態で調製されてもよい。薬学的に許容され得る塩とは、親化合物の所望の生物学的活性を保持しており、かつ所望されない毒物学的な影響をもたらさない塩である。このような塩の例は、酸付加塩、有機及び無機の酸、例えば、酸付加塩であって、これは、例えば、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酢酸、安息香酸、シュウ酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸、リン酸などであってもよい。薬学的に許容され得る塩はまた、無機塩基（例えば、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム又は水酸化第二鉄）、及び有機塩基（例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、2-エチルアミノエタノール、ヒスチジン、プロカインなど）での処理によって調製されてもよい。薬学的に許容され得る塩はまた、塩素、臭素及びヨウ素のような元素陰イオンから形成された塩であってもよい。

20

【0070】

開示される活性化合物は、上記されるとおり、それらの水和物の形態で調製されてもよい。「水和物」という用語は、限定はしないが、半水化物、一水和物、二水和物、三水和物、四水和物などを包含する。

30

【0071】

開示される活性化合物は、上記されるとおり、任意の有機溶媒又は無機溶媒、例えば、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール及びイソプロパノール）、ケトン（例えば、アセトン）、芳香族溶媒などとの溶媒和物の形態で調製されてもよい。

【0072】

開示される活性化合物はまた、任意の固体又は液体の物理的形態で調製されてもよい。例えば、この化合物は、結晶型、非結晶型、あってもよく、そして任意の粒子サイズを有してもよい。さらに、この化合物の粒子は、微粉化され（micronized）てもよく、又は凝集塊にされても、粒子性の顆粒でも、粉末でも、油状物でも、油状懸濁物でも、又は他の任意の固体若しくは液体の物理的形状などの形態であってもよい。

40

【0073】

本発明の化合物はまた、多形性を示してもよい。本発明はさらに、本発明の化合物の異なる多形性を包含する。「多形体」という用語は、X線回折、IRスペクトル、融点などのような特定の物理的特性を有する、物質の特定の結晶状態をいう。

【0074】

本明細書において用いる場合、「不定冠詞」及び「定冠詞」は、文脈が明確に他を示すのでない限り、単数及び複数の言及を含む。したがって、例えば、「活性剤」又は「薬理学的に活性な製剤」と不定冠詞を付していう場合、单一の活性剤、並びに、2つ以上の異

50

なる活性剤を組み合わせて包含し、「担体」と不定冠詞を付していう場合、2つ以上の担体の混合物及び単一の担体などを包含する。

【0075】

治療方法

本発明はまた、本発明の化合物の使用方法に関する。本明細書に実証されるとおり、本発明の化合物は、がんの治療に有用である。さらに、置換ニコチンアミドが有用であり得る、広範な他の疾患が存在する。非限定的な例は、本明細書に記載されるようなチオレドキシン（TRX）媒介性疾患、及び本明細書に記載されるような中枢神経系（CNS）の疾患である。

【0076】

1. がんの治療

本明細書において実証されるとおり、本発明の化合物は、がんの治療に有用である。したがって、一実施態様では、本発明は、治療の必要な患者のがんを治療する方法であって、本発明の化合物の治療上有効な量を、該患者に投与する工程を包んでなる方法に関する。

【0077】

「がん（癌）」という用語は、新生細胞の増殖によって生じる任意のがん、例えば、固形腫瘍、新生物、癌腫、肉腫、白血病、リンパ腫などをいう。詳細には、本発明の化合物、組成物及び方法によって治療され得るがんとしては、限定はしないが、以下が挙げられる：心臓系：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、胎児型性横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫及び奇形腫；肺：気管支癌（扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大型細胞、腺癌）、肺胞性（細気管支癌）、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫；胃腸：食道（扁平上皮癌、悪性腺腫、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌、リンパ腫、平滑筋肉腫）、胰臓（導管腺癌、胰島細胞腺腫、グルカゴン産生腫瘍、ガストリノーマ産生腫瘍、カルチノイド腫瘍、VIP産生腫瘍）、小腸（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経纖維腫、線維腫）、大腸（悪性腺腫、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）；尿生殖路：腎臓（悪性腺腫、ウィルムス腫瘍〔腎芽腫〕、リンパ腫、白血病）、膀胱及び尿道（扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌）、前立腺（腺癌、肉腫）、精巣（精上皮腫、奇形腫、胎生期癌、奇形癌、絨毛膜癌、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、類腺腫瘍、脂肪腫）；肝臓：肝細胞癌（肝細胞癌腫）、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫；骨：骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性の線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーディング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性の巨細胞腫脊索腫、骨軟骨腫（osteochromatoma）（骨軟骨性外骨腫）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫（chondromyxofibroma）、類骨骨腫、及び巨細胞腫瘍；神経系：頭蓋骨（骨腫瘍、血管腫、肉芽腫、黄色種、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳（星状細胞腫、髄芽細胞腫、神経膠腫、上衣細胞腫、胚細胞腫〔松果体腫〕、多形性膠芽腫、乏突起細胞腫、シュワン細胞腫、網膜細胞芽腫、先天性腫瘍）、脊椎神経纖維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）；婦人科：子宮（子宮内膜癌）、子宮頸部（頸癌、前腫瘍子宮頸管異形成）、卵巣（卵巣癌〔漿液性囊胞腺癌、ムチン性囊胞腺癌、未分類癌腫〕）、顆粒膜・莢膜細胞腫瘍（granulosa thecal cell tumors）、セルトリ・ライディヒ（Sertoli-Leydig）細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰部（扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黑色腫）、膣（明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、ファロピウス管（癌腫）；血液学的：血液（骨髓性白血病〔急性及び慢性〕、急性リンパ性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髓増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫〔悪性リンパ腫〕；皮膚：悪性の黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、異形成母斑（mole dysplastic nevi）、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬、及び副腎：神経芽細胞腫。したがって「がん性細胞」という用語は、本明細書において用いられる場合、上記で特定された状態のいずれか1つに罹患している細胞を包含する。

10

20

30

40

50

【0078】

一実施態様では、本発明の化合物は、以下を包含するがこれに限定されないがんの治療に有用である：急性白血病及び慢性白血病を含む、白血病、例えば、急性リンパ性白血病（A L L）、急性骨髓性白血病（A M L）、慢性リンパ性白血病（C L L）、慢性骨髓性白血病（C M L）及びヘアリー細胞白血病；リンパ腫、例えば、皮膚T-細胞リンパ腫（C T C L）、非皮膚抹消T細胞リンパ腫、ヒトT細胞リンパ向性ウイルス（H T L V）に関連するリンパ腫、例えば、成人T細胞白血病／リンパ腫（A T L L）、ホジキン病及び非ホジキンリンパ腫、大細胞リンパ腫、びまん性大B細胞リンパ腫（D L B C L）；バーキットリンパ腫；中皮腫、中枢神経系（C N S）原発リンパ腫；多発性骨髓腫；小児固形腫瘍、例えば、脳腫瘍、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、ウィルムス腫瘍、骨腫瘍及び軟部組織の肉腫、成人の一般的固形腫瘍、例えば、頭頸部がん（例えば、口腔、喉頭及び食道）、尿生殖器がん（例えば、前立腺、膀胱、腎臓、子宮、卵巣、精巣、直腸及び結腸）、肺がん、乳がん、前立腺がん、黒色腫及び他の皮膚がん、胃がん、脳腫瘍、肝臓がん及び甲状腺がん。

10

【0079】

2. チオレドキシン（T R X）媒介性疾患の治療

別の実施態様では、本発明の化合物は、チオレドキシン（T R X）媒介性の疾患又は障害を治療する方法であって、その治療を必要とする患者において、本発明の1つ以上の化合物の治療上有効な量を該患者に投与する工程を含んでなる方法に使用される。

20

【0080】

T R X 媒介性疾患の例としては、限定はしないが、急性及び慢性の炎症性疾患、自己免疫性疾患、アレルギー性疾患、酸化的ストレスに関連する疾患及び細胞の過剰増殖によって特徴付けられる疾患が挙げられる。

30

【0081】

非限定的な例は、関節リウマチ（R A）及び乾癬性関節炎を含む関節の炎症状態；炎症性腸疾患、例えば、クローン病及び潰瘍性大腸炎；脊椎関節症；強皮症；乾癬（T細胞媒介性乾癬を含む）及び炎症性皮膚疾患、例えば、皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、蕁麻疹；脈管炎（血管炎）（例えば、壊死性、皮膚の及び過敏性の血管炎）；好酸性筋炎、好酸球性筋膜炎；皮膚又は器官の白血球浸潤を伴うがん、脳虚血（例えば、各々が神経変性をもたらし得る、外傷、てんかん、出血又は脳卒中の結果としての脳傷害）を含む虚血性傷害；H I V、心不全、慢性、急性又は悪性肝疾患、自己免疫甲状腺炎；全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、肺疾患（例えば、A R D S）；急性膵炎；筋萎縮性側索硬化症（A L S）；アルツハイマー病；悪液質／拒食症；喘息；アテローム性動脈硬化症；慢性疲労症候群、発熱；糖尿病（例えば、インスリン糖尿病又は若年発症糖尿病）；糸球体腎炎；対宿主性移植片反応（例えば、移植における）；出血性ショック；痛覚過敏；炎症性腸疾患；多発性硬化症；筋障害（ミオパチー）（例えば、筋タンパク質代謝、特に、敗血症における）；骨粗鬆症；パーキンソン病；疼痛；早期分娩（陣痛）；乾癬；再灌流傷害；サイトカイン誘発性毒性（例えば、敗血性ショック、エンドトキシンショック）；放射線治療からの副作用、側頭下頸関節疾患、腫瘍転移；又は、緊張から生じる炎症状態、捻挫、軟骨損傷、外傷、例えば、やけど、整形外科手術、感染又は他の疾患の過程である。アレルギー性の疾患及び症状としては、限定はしないが、呼吸器のアレルギー性疾患、例えば、喘息、アレルギー性鼻炎、過敏症肺疾患、過敏性肺炎、好酸球性肺炎（例えば、レフラー症候群、慢性好酸球性肺炎）、遅延型過敏症、間質性肺炎（I L D）（例えば、特発性肺線維症、又はリウマチ様関節炎、全身性紅斑性狼瘡、強直性脊椎炎、全身性硬化、シェーグレン症候群、多発筋炎又は皮膚筋炎に関連しているI L D）；全身性アナフィラキシー又は過敏性応答、薬物アレルギー（例えば、ペニシリン、セファロスボリンに対する）、昆虫穿刺アレルギーなどが挙げられる。

40

【0082】

3. 中枢神経系（C N S）の疾患の治療

別の実施態様では、本発明の化合物は、中枢神経系の疾患を治療する方法であって、そ

50

の治療を必要とする患者において、本発明の任意の1つ以上の化合物の治療上有効な量を該患者に投与する工程を含んでなる方法に使用される。

【0083】

特定の実施態様では、CNS疾患は、神経変性疾患である。さらなる実施態様では、この神経変性疾患は、遺伝性神経変性疾患、例えば、ポリグルタミン伸長疾患である遺伝性神経変性疾患である。一般には、神経変性疾患は、以下のように分類され得る：

【0084】

I. 他の重大な神経学的徵候の非存在下における進行性の認知症によって特徴付けられる障害、例えば、アルツハイマー病；アルツハイマー型の老年性認知症；及びピック病（肺葉萎縮症）。

10

【0085】

II. 進行性認知症と、他の主な神経学的異常、例えば、A) 成人で主に出現する症候群（例えば、ハンチントン病、認知症と運動失調及び／又はパーキンソン病の徵候とを組み合わせる多系統萎縮症、進行性核上麻痺（Steel - Richardson - Olszewski）、びまん性レヴィー小体疾患、及び大脳皮質基底核変性症）、並びにB) 小児又は若年成人で主に出現する症候群（例えば、ハレルフォルデン・スパツ病及び進行性家族性ミオクローヌス癲癇）との組み合わせの症候群。

【0086】

III. 姿勢及び動きの異常を徐々に発症する症候群、例えば、振戦麻痺（パーキンソン病）、線条体黒質変性症、進行性核上麻痺、捻転ジストニア（捻転性筋緊張異常症）（捻転スパズム；変形性筋失調症）、痙性斜頸及び他の運動障害、家族性振戦及びジル・ド・ラ・トゥレット症候群。

20

【0087】

IV. 進行性失調症の症候群、例えば、小脳変性症（例えば、小脳皮質変性症及びオリープ橋小脳萎縮症（OPCA））；及び脊髄小脳変性症（フリートライヒ運動失調及び関連の症候群）。

【0088】

V. 中枢自律神経系不全の症候群（シャイ・ドレーガー症候群）。

【0089】

VI. 感覚的变化のない筋の弱化及び消耗の症候群（運動神経疾患、例えば、筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症（例えば、乳児脊髄性筋萎縮症（ウェルドニッヒ・ホフマン病（Werdnig - Hoffmann）、若年性脊髄性筋萎縮症（ヴォールファルト・クーゲルベルク・ヴェランデル）、及び他の形態の家族性脊髄性筋萎縮）、原発性側索硬化症、及び遺伝性痙性麻痺）。

30

【0090】

VII. 感覚的变化を伴う筋の弱化及び消耗を組み合わせる症候群（進行性神経性筋萎縮；慢性家族性多発神経障害）、例えば、腓骨筋萎縮、（シャルコー・マリー・ツース）、肥厚性間質性多発神経障害（ドジェーリン・ソータス）、及び雑多な形態の慢性進行性神経障害。

【0091】

VIII. 進行性の視力喪失の症候群、例えば、網膜の色素変性症（網膜色素変性症）及び遺伝性視神経萎縮症（レーバー病）。

40

【0092】

定義：

「治療する」という用語は、本発明に関する種々の文法的形態において、疾患状態、疾患進行、疾患原因因子（例えば、細菌又はウイルス）、又は他の異常な状態の悪影響を、予防（すなわち、化学的予防（chemoprevention））、治癒、転換、減弱、軽減、最小化、抑制又は停止させることを指す。例えば、治療は、疾患の症状（すなわち、必ずしも全ての症状ではない）を軽減させること、又は疾患の進行を減弱させることを包含し得る。本発明の方法のいくつかは、病原因子の物理的な除去を包含するので、当

50

業者は、それらが、本発明の化合物が病原因子に対する曝露の前に、又はそれと同時に投与される状況（予防的治療）、及び本発明の化合物が、病原因子に対する曝露の後投与される（かなり後でさえ）状況において、等しく有効であることを認識する。

【0093】

がんの治療とは、本明細書において用いられる場合、がん転移を含むがんの進行を部分的に又は全体的に阻害、遅延又は予防すること；がん転移を含むがんの再発を阻害、遅延又は予防すること；或いは哺乳動物、例えば、ヒトでのがんの発生又は発症を予防すること（化学的予防）をいう。

【0094】

本明細書において用いる場合、「治療上有効な量」という用語は、所望の治療効果又は生物学的効果を達成する任意の量を包含するものとする。治療的な効果は、治療されている疾患若しくは障害、又は所望の生物学的効果に依存する。したがって、治療的な効果は、疾患若しくは障害に関連する重篤な症候群における軽減であっても、及び／又は疾患の進行の阻害（部分的又は完全）であってもよい。治療的な応答を誘発するのに必要な量は、患者の年齢、健康状態、サイズ及び性別に基づいて決定され得る。最適量はまた、治療に対する患者の応答のモニタリングに基づいて決定され得る。

10

【0095】

本発明では、化合物ががんを治療又は予防するために用いられる場合、所望の生物学的応答とは、哺乳動物、例えば、ヒトにおける、がん転移を含むがんの進行の部分的又は全体的な阻害、遅延又は予防；がん転移を含むがんの再発の阻害、遅延又は予防；或いはがんの発生又は発症の予防（化学的予防）である。

20

【0096】

さらに、本発明では、化合物がチオレドキシン（TRX）媒介性の疾患及び状態を治療又は予防するために用いられる場合、治療上有効な量とは、所望の治療効果を誘発するための治療の必要な患者において、TRXの生理学的に安定なレベルを調節、例えば、増大、減少又は維持する量である。この治療効果は、特定のTRX媒介性疾患又は治療されている状態に依存する。したがって、この治療的な効果は、疾患若しくは障害に関連する重篤な症状の軽減であっても、及び／又は疾患の進行の阻害（部分的又は完全）であってもよい。

30

【0097】

さらに、本発明では、化合物が中枢神経系（CNS）の疾患又は障害を治療及び／又は予防するために用いられる場合、治療上有効な量は、治療されている特定の疾患又は障害に依存する。したがって、治療的な効果は、疾患若しくは障害に関連する重篤な症状の軽減であっても、及び／又は疾患若しくは障害の進行の阻害（部分的又は完全）であってもよい。

【0098】

さらに、治療上有効な量とは、ヒストン脱アセチル化酵素を阻害する量であってもよい。

【0099】

さらに、治療上有効な量とは、新生細胞の最終分化、細胞増殖停止、及び／又はアポトーシスを選択的に誘導する量であっても、或いは、腫瘍細胞の最終分化を誘導する量であってもよい。

40

【0100】

本発明の方法は、がんを有するヒト患者の治療又は化学的予防を意図する。しかし、この方法は、他の患者でのがんの治療に有効である可能性も高い。「患者（subject）」とは、本明細書において用いる場合、限定はしないが、靈長類（例えば、ヒト）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、ブタ、イヌ、ネコ、ウサギ、モルモット、ラット、マウス又は他のウシ、ヒツジ、ウマ、イヌ、ネコ、げっ歯類又はネズミの種を含む哺乳動物のような動物をいう。

【0101】

50

ヒストン脱アセチル化酵素及びヒストン脱アセチル化酵素のインヒビター

本明細書において実証されるとおり、本発明の化合物は、ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)インヒビターとして改善された活性を示す。したがって、一実施態様では、本発明は、ヒストン脱アセチル化酵素と、本発明の1つ以上の化合物の有効量との接触を含する、ヒストン脱アセチル化酵素の活性を阻害する方法に関する。

【0102】

ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)とは、その用語が本明細書において用いられる場合、ヌクレオソームのコアのヒストンのアミノ末端テールにおけるレジン残基からのアセチル基の除去を触媒する酵素である。したがって、HDACはヒストンアセチルトランスフェラーゼ(HAT)と一緒にになって、ヒストンのアセチル化状態を調節する。ヒストンのアセチル化は、遺伝子発現に影響し、そしてHDACのインヒビター例えば、ヒドロキサム酸ベースのハイブリッド極性化合物スペロイルアニリドヒドロキサム酸(SAHA)は、形質転換細胞の増殖停止、分化及び/又はアポトーシスをインピトロで誘導し、かつ腫瘍増殖をインピボで阻害する。HDACは、構造的なホモロジーに基づいて3つのクラスに分類され得る。クラスIのHDAC(HDAC1、2、3及び8)は、酵母のRPD3タンパク質に対する類似性を保有し、核に位置して、転写の補抑制体(co-repressor)に関連する複合体で見出される。クラスIIのHDAC(HDAC4、5、6、7及び9)は、酵母HDA1タンパク質に類似であって、核及び細胞質の細胞下の両方に局在する。クラスI及びIIの両方のHDACは、SAHAのようなヒドロキサム酸に基づくHDACインヒビターによって阻害される。クラスIIIのHDACは、酵母SIR2タンパク質に関連する構造的に別個のクラスのNAD依存性酵素を形成し、そしてヒドロキサム酸に基づくHDACインヒビターによって阻害されない。

10

20

20

30

【0103】

ヒストン脱アセチル化酵素インヒビター又はHDACインヒビターとは、その用語が、本明細書において用いられる場合、ヒストンの脱アセチル化を、インピボ、インピトロ又はその両方で阻害し得る化合物である。したがって、HDACインヒビターは、少なくとも1つのヒストン脱アセチル化酵素の活性を阻害する。少なくとも1つのヒストンの脱アセチル化を阻害する結果として、アセチル化されたヒストンの増大が生じ、そしてアセチル化されたヒストンの蓄積は、HDACインヒビターの活性を評価するための適切な生物学的マーカーである。したがって、アセチル化されたヒストンの蓄積をアッセイし得る手順は、目的の化合物のHDAC阻害性活性を決定するために用いられ得る。ヒストン脱アセチル化酵素活性を阻害し得る化合物はまた、他の基質に結合し得、したがって、酵素のような他の生物学的に活性な分子を阻害し得ることが理解される。本発明の化合物は、上記の任意のヒストン脱アセチル化酵素、又は任意の他のヒストン脱アセチル化酵素を阻害し得ることも理解されるべきである。

【0104】

例えば、HDACインヒビターを投与されている患者では、末梢単核球における、並びにHDACインヒビターで治療される組織における、アセチル化ヒストンの蓄積が、適切なコントロールに対して決定され得る。

40

【0105】

特定の化合物のHDAC阻害性活性は、例えば、少なくとも1つのヒストン脱アセチル化酵素の阻害を示す酵素アッセイを用いてインピトロで決定され得る。さらに、特定の組成物で治療される細胞でのアセチル化ヒストンの蓄積の決定は、化合物のHDAC阻害性活性を決定し得るものである。

【0106】

アセチル化ヒストンの蓄積のアッセイは、文献上よく知られている。例えば、Marks, P. A. ら、J. Natl. Cancer Inst., 92: 1210~1215, 2000, Butler, L. M. ら, Cancer Res. 60: 5165~5170 (2000), Richon, V. M. ら, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 95: 3003~3007, 1998, 及び Yoshiida, M. ら, J.

50

Biol. Chem., 265: 17174~17179, 1990を参照のこと。

【0107】

例えば、HDACインヒビター化合物の活性を決定する酵素アッセイは、以下のように行うことができる。要するに、アフィニティー精製されたヒトエピトープタグ化(F1a g) HDAC1に対するHDACインヒビター化合物の効果は、約20分間、氷上で基質の非存在下で酵素調製物を示された量のインヒビター化合物とともにインキュベートすることによってアッセイすることができる。基質([³H]アセチル-標識マウス赤白血病細胞由来ヒストン)を添加し、そしてそのサンプルを、30 μLの総容積中で37度20分間インキュベートすることができる。次いで、その反応を停止して、遊離されたアセトンを抽出することができ、そして放射能放出の量は、シンチレーションカウンティングによって決定することができる。HDACインヒビター化合物の活性を決定するために有用な別のアッセイは、BIOMOL Research Laboratories, Inc., Plymouth Meeting, PAから入手可能な「HDAC Fluorescent Activity Assay; Drug Discovery Kit - AK-500」である。

10

【0108】

インビボ研究は、以下のとおり行なうことができる。動物、例えば、マウスに、HDACインヒビター化合物を腹腔内に注射することができる。選択された組織、例えば、脳、脾臓、肝臓などは、予め決定された時間で、投与後に単離することができる。ヒストンは、本質的にYoshidaら、J. Biol. Chem. 265: 17174~17179, 1990に記載されるとおり、組織から単離することができる。等量のヒストン(約1 μg)を、15%のSDS-ポリアクリルアミドゲル上で電気泳動することができ、そしてHybond-Pフィルター(Amershamから入手可能)に転写することができる。フィルターは、3%のミルクでブロックすることができ、そしてウサギ精製ポリクローナル抗アセチル化ヒストンH4抗体(Ac-H4)及び抗アセチル化ヒストンH3抗体(Ac-H3)(Upstate Biotechnology, Inc.)を用いてプローブすることができる。アセチル化ヒストンのレベルは、西洋ワサビペルオキシダーゼ結合体化ヤギ抗-ウサギ抗体(1:5000)及びSupersignal化学発光基質(Pierce)を用いて可視化することができる。ヒストンタンパク質についてのローディングのコントロールとして、平行なゲルを泳動して、クマーシーブルー(Coomassie Blue)(CB)で染色することができる。

20

【0109】

さらに、ヒドロキサム酸に基づくHDACインヒビターは、p21^{WAF1}遺伝子の発現を上方制御することが示されている。p21^{WAF1}タンパク質は、標準的な方法を用いて、種々の形質転換細胞においてHDACインヒビターとの2時間内の培養で誘導される。p21^{WAF1}遺伝子の誘導は、この遺伝子のクロマチン領域でのアセチル化ヒストンの蓄積に関連する。したがって、p21^{WAF1}の誘導は、形質転換された細胞においてHDACインヒビターによって生じるG1細胞周期停止に関与すると認識され得る。

30

【0110】

30

併用療法

本発明の化合物は、単独で、又は治療されている疾患又は障害に適切な他の治療と組み合わせて、投与されてもよい。別々の投薬製剤が用いられる場合、本発明の化合物及び他の治療剤が、本質的に同じ時に(同時に)、又は別々の時差時間で(連続して)投与されてもよい。この薬学的な組み合わせは、これらのレジメン全てを含むことが理解される。これらの種々の方法での投与は、本発明の化合物及び他の治療剤の有益な治療効果が、実質的に同時に患者によって現実化される限り、本発明に適切である。ある実施態様では、このような有益な影響は、各々の活性薬物の標的血液レベル濃度が、実質的に同じ時間維持される場合に達成される。

40

【0111】

本発明の化合物はまた、公知の治療剤及び抗がん剤と組み合わせて有用であり得る。例

50

えば、本発明の化合物は公知の抗がん剤と組み合わせて有用である。現在開示される化合物と他の抗がん剤又は化学療法剤との組み合わせは、本発明の範囲内である。このような薬剤の例は、Cancer Principles and Practice of Oncology by V.T. DeVita及びS. Hellman(編者), 第6版(2001年2月15日), Lippincott Williams & Wilkins Publishersに見出され得る。当業者は、薬剤のどの組み合わせが有用であるかを、関与する薬物及びがんの特定の特徴に基づいて識別可能である。このような抗がん剤としては、限定はしないが、以下が挙げられる：エストロゲンレセプターモジュレーター、アンドロゲンレセプターモジュレーター、レチノイドレセプターモジュレーター、細胞障害剤／細胞増殖抑制剤、抗増殖剤、プレニル-タンパク質トランスフェラーゼインヒビター、HMG-CoA還元酵素インヒビター及び他の血管新生インヒビター、細胞増殖と生存シグナル伝達経路のインヒビター、アポトーシス誘導剤、細胞周期チエックポイントに干渉する薬剤、受容体チロシンキナーゼ(RTK)に干渉する薬剤及びがんワクチン。本発明の化合物は、放射線療法と同時投与される場合、特に有用である。

10

【0112】

ある実施態様では、本発明の化合物はまた、以下を含む公知の抗がん剤と組み合わせて有用であり得る：エストロゲンレセプターモジュレーター、アンドロゲンレセプターモジュレーター、レチノイドレセプターモジュレーター、細胞傷害剤、抗増殖剤、プレニル-タンパク質トランスフェラーゼインヒビター、HMG-CoA還元酵素インヒビター、HIVプロテアーゼインヒビター、逆転写酵素インヒビター、及び他の血管新生インヒビター。

20

【0113】

「エストロゲンレセプターモジュレーター」とは、機序にかかわらず、レセプターに対するエストロゲンの結合を妨害するか又は阻害する化合物をいう。エストロゲンレセプターモジュレーターの例としては、限定はしないが、ジエチルスチベストラール、タモキシフェン、ラロキシフェン、イドキシフェン、LY353381、LY117081、トレミフェン、フルオキシメステロン(fluoxymesterone)、ルフルベストラント(1fulvestrant)、4-[7-(2,2-ジメチル-1-オキソプロポキシ-4-メチル-2-[4-[2-(1-ペリジニル)エトキシ]フェニル]-2H-1-ベンゾピラン-3-イル]-フェニル-2,2-ジメチルプロパノエート、4,4'-ジヒドロキシベンゾフェノン-2,4-ジニトロフェニル-ヒドラゾン及びSH646が挙げられる。

30

【0114】

他のホルモン剤としては以下が挙げられる：アロマターゼインヒビター(例えば、アミノグルテチミド、アナストロゾール及びテトラゾール)、黄体形成ホルモン放出ホルモン(LHRH)アナログ、ケトコナゾール、酢酸ゴセレリン、ロイプロリド、酢酸メゲストロール及びミフェリストン。

40

【0115】

「アンドロゲンレセプターモジュレーター」とは、機序にかかわらず、レセプターに対するアンドロゲンの結合を妨害するか又は阻害する化合物をいう。アンドロゲンレセプターモジュレーターの例としては、フィナステライド、及び他の5'-リダクターゼインヒビター、ニルタミド、フルタミド、ビカルタミド、リアロゾール及び酢酸アビラテロン(abiraterone acetate)が挙げられる。

50

【0116】

「レチノイドレセプターモジュレーター」とは、機序にかかわらず、レセプターに対するレチノイドの結合を妨害するか又は阻害する化合物をいう。このようなレチノイドレセプターモジュレーターの例としては、ベキサロテン、トレチノイン、13-シス-レチノイン酸、9-シス-レチノイン酸、-ジフルオロメチルオルニチン、ILX23-7553、トランス-N-(4'-ヒドロキシフェニル)レチナミド、及びN-4-カルボキシフェニルレチナミドが挙げられる。

【0117】

「細胞傷害剤／細胞増殖抑制剤」とは、細胞の機能化を直接妨害することによって主に細胞死を生じさせるか若しくは細胞増殖を阻害するか、又は細胞の有糸分裂を阻害するか若しくは妨害する化合物をいい、これには、アルキル化剤、腫瘍壊死因子、インターラーカー、低酸素症活性化可能化合物(hypoxia activatable compounds)、微小管インヒビター／微小管安定化剤、有糸分裂キネシンのインヒビター、ヒストン脱アセチル化酵素のインヒビター、細胞分裂進行に関するキナーゼのインヒビター、代謝拮抗剤；生物応答修飾因子；ホルモン／抗ホルモン療法剤、造血成長因子、モノクローナル抗体標的治療剤、トポイソメラーゼインヒビター、プロテアゾームインヒビター及びユビキチンリガーゼインヒビターが挙げられる。

10

【0118】

細胞傷害剤の例としては、限定はしないが、セルテネフ(sertenef)、カケクチン、クロラムブシリ、シクロホスファミド、イフオスファミド、メクロレタミン、メルファラン、ウラシルマスター(duracil mustard)、チオテバ、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、タソネルミン(tasonermin)、ロニダミン、カルボプラチニ(carboplatin)、アルトレタミン(altratamine)、デカルバジン、プロカルバジン、ブレドニムスチン、ジプロモダルシトール、ラニムスチン、フォテムスチン(fotemustine)、ネダプラチニ(nedaplatin)、オキサリプラチニ、テモゾロミド、ヘプタプラチニ、エストラムスチン、イムプロスルファントシレート(improsulfan tosilate)、トロフォスファミド、ニムスチン、塩化ジプロスピジウム(dibrospidium chloride)、ブミテバ(pumitepa)、ロバプラチニ(lobaplatin)、サトラプラチニ(satraplatin)、プロフィロマイシン(profiromycin)、シスプラチニ、イロフルベン、ドキシフォスファミド、シス-アミンジクロロ(2-メチル-ピリジン)プラチナム、ベンジルグアニン、グルfosファミド、GPX100、(トランス、トランス、トランス)-ビス-mu-(ヘキサン-1,6-ジアミン)-mu-[ジアミン-白金(II)]ビス[ジアミン(クロロ)白金(II)]テトラクロライド、ジアリジジニルスペルミン、三酸化ヒ素(亜ヒ酸)、1-(11-ドデシルアミノ-10-ヒドロキシウンデシル)-3,7-ジメチルキサンチニ、ゾルビシン、ドキソルビシン、ダウノルビシン、イダルビシン、アントラセンジオン、ブレオマイシン、マイトイマイシンC、ダクチノマイシン、ブリカトマイシン(plain catomycin)、ビサントレン(bisantrene)、ミトキサントロン、ピラルビシン、ピナフィド、バルビシン、アムルビシン、アンチネオプラスチニ、3'-デアミノ-3'-モルホリノ-13-デオキソ-10-ヒドロキシカルミノマイシン、アンナマイシン、ガラルビシン、エリナフィド、MEN10755、及び4-デメトキシ-3-デアミノ-3-アジリジニル-4-メチルスルホニル-ダウノルビシン(WO00/50032を参照のこと)が挙げられる。

20

30

【0119】

低酸素症活性化可能化合物の例はチラパザミンである。

40

【0120】

プロテアゾームインヒビターの例としては、限定はしないが、ラクタシスチン(lactacystin)及びボルテゾミブ(bortezomib)が挙げられる。

【0121】

微小管インヒビター／微小管安定化剤の例としては、ビンクリスチン、ビンプラスチニ、ビンデシン、ビンゾリジン、ビノレルビン、硫酸ビンデシン、3',4'-ジデヒドロ-4'-デオキシ-8'-ノルビンカロイコプラスチニ、ポドフィロトキシン(例えは、エトポシド(VP-16)及びテニポシド(VM-26))、パクリタキセル、ドセタキセル、リゾキシン(rhizoxin)、ドラスタチニ、ミボブリンイセチオネート(mivobulin isethionate)、アウリストチニ(auristatin)、セマドチニ(cemadotin)、RPR109881、BMS184476、ビ

50

ンフルニン (vinflunine)、クリプトフィシン (cryptophycin)、2,3,4,5,6-ペントフルオロ-N-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ベンゼンスルホニアミド、アンヒドロビンプラスチン、N,N-ジメチル-L-バリル-L-バリル-N-メチル-L-バリル-L-プロリル-L-プロリン-t-ブチルアミド、TDX258、エポチロン (epothilones) (例えば、米国特許第6,284,781号及び同第6,288,237号を参照のこと) 及びBMS188797が挙げられる。

【0122】

トポイソメラーゼインヒビターのいくつかの例は、トポテカン、ハイカプタミン (hydrocortamine)、イリノテカン、ルビテカン、6-エトキシプロピオニル-3',4'-O-エキソ-ベンジリデン-チュートリウシン、9-メトキシ-N,N-ジメチル-5-ニトロピラゾロ[3,4,5-k]アクリジン-2-(6H)プロパンアミン、1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':b,7]-インドリジノ[1,2b]キノリン-10,13(9H,15H)ジオン、ルルトテカン (lurtotecan)、7-[2-(N-イソプロピルアミノ)エチル]- (20S)カントトテシン、BNP1350、BNPI1100、BN80915、BN80942、リン酸エトボシド、テニポシド、ソブゾキサン (sobuzoxane)、2'-ジメチルアミノ-2'-デオキシ-エトボシド、GL331, N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-9-ヒドロキシ-5,6-ジメチル-6H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-1-カルボキサミド、アスラクリン (asulacrine)、(5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-メチルアミノ]エチル]-5-[4-ヒドロオキシ-3,5-ジメトキシフェニル]-5,5a,6,8,8a,9-ヘキサヒドロフロ(3',4':6,7)ナフト(2,3-d)-1,3-ジオキソール-6-オン、2,3-(メチレンジオキシ)-5-メチル-7-ヒドロキシ-8-メトキシベンゾ[c]-フェナントリジニウム、6,9-ビス[(2-アミノエチル)アミノ]ベンゾ[g]イソギノリン-5,10-ジオン、5-(3-アミノプロピルアミノ)-7,10-ジヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシエチルアミノメチル)-6H-ピラゾロ[4,5,1-de]アクリジン-6-オン、N-[1-[2-(ジエチルアミノ)エチルアミノ]-7-メトキシ-9-オキソ-9H-チオキサンテン-4-イルメチル]ホルムアミド、N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)アクリジン-4-カルボキサミド、6-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-3-ヒドロキシ-7H-インデノ[2,1-c]キノリン-7-オン及びディメスナ (dimesna) である。

【0123】

有糸分裂キネシン、及び詳細にはヒト有糸分裂キネシンKSPのインヒビターの例は、PCT国際公開番号WO01/30768、WO01/98278、WO03/050,064、WO03/050,122、WO03/049,527、WO03/049,679、WO03/049,678及びWO03/39460、並びに係属中のPCT出願番号、US03/06403(2003年3月4日出願)、米国特許出願番号03/15861(2003年5月19日出願)、同第03/15810号(2003年5月19日出願)、同第03/18482号(2003年6月12日出願)及び同第03/18694号(2003年6月12日出願)に記載されている。ある実施態様では、有糸分裂キネシンのインヒビターとしては、限定はしないが、KSPのインヒビター、MKLP1のインヒビター、CENP-Eのインヒビター、MCAKのインヒビター、Kif14のインヒビター、Mphosph1のインヒビター及びRab6-KIFLのインヒビターが挙げられる。

【0124】

「ヒストン脱アセチル化酵素インヒビター」の例としては限定はしないが、SAHA、TSA、オキサムフラチン、PXD101、MG98、バルプロ酸及びスクリプタイド (scriptaid) が挙げられる。他のヒストン脱アセチル化酵素インヒビターに対す

10

20

30

40

50

るさらなる言及は、以下の原稿に見出され得る；Miller, T. A.ら、J. Med. Chem. 46 (24) : 5097~5116 (2003)。

【0125】

「有糸分裂進行に関するキナーゼのインヒビター」としては、限定はしないが、オーロラキナーゼのインヒビター、ポロ様キナーゼ (Polo-like kinases) のインヒビター (PLK；詳細にはPLK-1のインヒビター)、bub-1のインヒビター及びbub-R1のインヒビターが挙げられる。「オーロラキナーゼインヒビター」の例はVX-680である。

【0126】

「抗増殖剤」としては、アンチセンスRNA及びDNAオリゴヌクレオチド、例えば、G3139、ODN698、RVASKRAS、GEM231、及びINX3001、並びに代謝拮抗剤、例えば、エノシタビン、カルモフル、テガフル、ペントスタチン、ドキシフルリジン、トリメトレキサート、フルダラбин、カペシタビン、ガロシタビン、シタラビンオクフォスファート、フォステアビンナトリウム水和物、ラルチトレキセド (raltirexetin)、パルチトレキシド (paltitrexed)、エミテフル、チアゾフリン、デシタビン、ノルアトレキセド、ペメトレキセド、ネルザラбин、2'-デオキシ-2'-メチリデンシチジン、2'-フルオロメチレン-2'-デオキシシチジン、N-[5-(2,3-ジヒドロ-ベンゾフリル)スルホニル]-N'-(3,4-ジクロロフェニル)尿素、N6-[4-デオキシ-4-[N2-[2(E),4(E)-テトラデカジエノイル]グリシルアミノ]-L-グリセロ-B-L-マンノ-ヘプトピラノシリル]アデニン、アブリジン、エクティナサイジン (ecteinascidin)、トロキサシタビン (troxacitabine)、4-[2-アミノ-4-オキソ-4,6,7,8-テトラヒドロ-3H-ピリミジノ[5,4-b][1,4]チアジン-6-イル-(S)-エチル]-2,5-チエノイル-L-グルタミン酸、アミノブテリン、5-フルオロウラシル、フロクスウリジン、メトレキセート、ロイコボリン、ヒドロキシウレア、チオグアニン (6-TG)、メルカブトブリン (6-MP)、シタラビン、ペントスタチン、リン酸フルダラбин、クラドリビン (cladribine) (2-CDA)、アスパラギナーゼ、ゲムシタビン、アラノシン、11-アセチル-8-(カルバモイルオキシメチル)-4-ホルミル-6-メトキシ-14-オキサ-1,11-ジアザテトラシクロ(7.4.1.0.0)-テトラデカ-2,4,6-トリエン-9-イル酢酸エステル、スワイノソニン (swainsonine)、ロメトレキソール (lometrrexol)、デキスラゾキサン (dexrazoxane)、メチオニナーゼ、2'-シアノ-2'-デオキシ-N4-パルミトイール-1-B-D-アラビノフラノシリシング及び3-アミノピリジン-2-カルボキシアルデヒドチオセミカルバゾンが挙げられる。

【0127】

モノクローナル抗体標的化治療剤の例としては、がん細胞特異的又は標的細胞特異的なモノクローナル抗体に対して結合された細胞傷害剤又は放射性同位体を有する治療剤が挙げられる。例はベクサール (Bexxar) である。

【0128】

「HMG-CoA還元酵素インヒビター」とは、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA還元酵素のインヒビターをいう。用いられ得るHMG-CoA還元酵素インヒビターの例としては、限定はしないが、ロバスタチン (MEVACOR (登録商標))；米国特許第4,231,938号、同第4,294,926及び同第4,319,039号()を参照のこと)、シンバスタチン (ZOCOR (登録商標))；米国特許第4,444,784号、同第4,820,850号、及び同第4,916,239号を参照のこと)、プラバスタチン (PRAVACHOL (登録商標))；米国特許第4,346,227号、同第4,537,859号、同第4,410,629号、同第5,030,447号、及び同第5,180,589号を参照のこと)、フルバスタチン (LESCOL (登録商標))；米国特許第5,354,772号、同第4,911,165号、同第4,929,450号を参照のこと)。

10

20

30

40

50

37号、同第5, 189, 164号、同第5, 118, 853号、同第5, 290, 946号、及び同第5, 356, 896号を参照のこと)並びにアトルバスタチン(atorvastatin)(LIPITOR(登録商標);米国特許第5, 273, 995号、同第4, 681, 893号、同第5, 489, 691号、及び同第5, 342, 952号を参照のこと)が挙げられる。本発明の方法で用いられ得る、これらの及びさらなるHMG-CoA還元酵素インヒビターの構造式は、M. Yalpani、「Cholesterol Lowering Drugs」、Chemistry & Industry, 第85~89頁(1996年2月5日)の第87頁、並びに米国特許第4, 782, 084号、及び同第4, 885, 314号に記載されている。HMG-CoA還元酵素インヒビターという用語は、本明細書において用いる場合、全ての薬学的に許容され得るラクトン及び開環酸型(open-acid forms)(すなわち、ラクトン環が開環されて遊離の酸を形成する)、並びにHMG-CoA還元酵素阻害活性を有する化合物の塩及びエステル型を包含し、したがって、このような塩、エステル、開環酸及びラクトン型の使用は、本発明の範囲内に包含される。

10

【0129】

「プレニル-タンパク質トランスフェラーゼインヒビター」とは、ファルネシル-タンパク質トランスフェラーゼ(FPTase)、ゲラニルゲラニル-タンパク質トランスフェラーゼI型(GGPTase-I)、及びゲラニルゲラニル-タンパク質トランスフェラーゼII型(GGPTase-II、Rab GGPTaseとも呼ばれる)を含む、プレニル-タンパク質トランスフェラーゼのうち任意の1つ又は任意の組み合わせを阻害する化合物をいう。

20

【0130】

プレニル-タンパク質トランスフェラーゼインヒビターの例は、以下の刊行物及び特許に見出され得る: WO96/30343、WO97/18813、WO97/21701、WO97/23478、WO97/38665、WO98/28980、WO98/29119、WO95/32987、米国特許第5, 420, 245号、米国特許第5, 523, 430号、米国特許第5, 532, 359号、米国特許第5, 510, 510号、米国特許第5, 589, 485号、米国特許第5, 602, 098号、欧州特許公開第0618221号、欧州特許公開第0675112号、欧州特許公開第0604181号、欧州特許公開第0696593号、WO94/19357、WO95/08542、WO95/11917、WO95/12612、WO95/12572、WO95/10514、米国特許第5, 661, 152号、WO95/10515、WO95/10516、WO95/24612、WO95/34535、WO95/25086、WO96/05529、WO96/06138、WO96/06193、WO96/16443、WO96/21701、WO96/21456、WO96/22278、WO96/24611、WO96/24612、WO96/05168、WO96/05169、WO96/00736、米国特許第5, 571, 792号、WO96/17861、WO96/33159、WO96/34850、WO96/34851、WO96/30017、WO96/30018、WO96/30362、WO96/30363、WO96/31111、WO96/31477、WO96/31478、WO96/31501、WO97/00252、WO97/03047、WO97/03050、WO97/04785、WO97/02920、WO97/17070、WO97/23478、WO97/26246、WO97/30053、WO97/44350、WO98/02436及び米国特許第5, 532, 359号。血管新生に対するプレニル-タンパク質トランスフェラーゼインヒビターの役割の例については、European J. of Cancer, Vol. 35, No. 9, pp. 1394~1401(1999)を参照のこと。

30

【0131】

「血管新生インヒビター」とは、機序にかかわらず、新規な血管の形成を阻害する化合物をいう。血管新生インヒビターの例としては、限定はしないが、チロシンキナーゼイン

40

50

ヒビター、例えば、チロシンキナーゼレセプターF1t-1 (VEGFR1) 及びF1k-1 / KDR (VEGFR2) のインヒビター、表皮由来、線維芽細胞由来、又は血小板由来の増殖因子のインヒビター、MMP (マトリクス・メタロプロテアーゼ) インヒビター、インテグリンプロッカー、インターフェロン - 、インターロイキン - 12、エリスロポエチン (エポイエチン -)、顆粒球 - CSF (フィルグラスチン (filgrastim))、顆粒球、マクロファージ - CSF (サルグラモスチム (sargramostim))、ペントサン・ポリサルフェート、アスピリン及びイブプロフェンのような非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) を含むシクロオキシゲナーゼインヒビター、並びにセレコキシブ及びロフェコキシブのような選択的なシクロオキシ - ゲナーゼ - 2インヒビター (PNAS, 第89巻, 7384頁 (1992); JNCI, 第69巻, 475頁 (1982); Arch. Ophthalmol., 第108巻, 573頁 (1990); Ann. Rec., 第238巻, 68頁 (1994); FEBS Letters, 第372巻, 83頁 (1995); Clin. Orthop., 第313巻, 76頁 (1995); J. Mol. Endocrinol., 第16巻, 107頁 (1996); Jpn. J. Pharmacol., 第75巻, 105頁 (1997); Cancer Res., 第57巻, 1625頁 (1997); Cell, 第93巻, 705頁 (1998); Int. J. Mol. Med., 第274巻, 9116頁 (1999))、ステロイド性抗炎症薬 (例えば、コルチコステロイド、鉱質コルチコイド、デキサメタゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレド、ベタメタゾン)、カルボキシアミドトリアゾール、コンブレタスタチン A - 4、スクアラミン、6-O-クロロアセチル - カルボニル) - フマギロール、サリドマイド、アンギオスタチン、トロポニン - 1、アンギオテンシンIIアンタゴニスト (Fernandezら、J. Lab. Clin. Med. 105: 141 ~ 145 (1985) を参照のこと)、及びVEGFに対する抗体 (Nature Biotechnology, 第17巻、963 ~ 968頁 (1999、10月); Kimら, Nature, 362, 841 ~ 844 (1993); WO00/44777; 及びWO00/61186) が挙げられる。

【0132】

血管新生を調節又は阻害し、そしてまた本発明の化合物と組み合わせて用いられ得る他の治療剤としては、凝血及び線維素溶解の系を調節するか又は阻害する薬剤が挙げられる (Clin. Chem. Lab. Med. 38: 679 ~ 692 (2000) における概説を参照のこと)。凝血及び線維素溶解の経路を調節又は阻害するこのような薬剤の例としては、限定はしないが、ヘパリン (Thromb. Haemost. 80: 10 ~ 23 (1998) を参照のこと)、低分子量ヘパリン及びカルボキシペチダーゼUインヒビター (活性なトロンビン活性化可能線維素溶解インヒビター [TAFIa] のインヒビターとしても公知) (Thrombosis Res. 101: 329 ~ 354 (2001) を参照のこと) が挙げられる。TAFIaインヒビターは、PCT公開WO03/013, 526 及び米国特許出願第60/349, 925号 (2002年1月18日出願) に記載されている。

【0133】

「細胞周期チェックポイントに干渉する薬剤」とは、細胞周期チェックポイントシグナルを誘導するタンパク質キナーゼを阻害し、それによって、DNA傷害剤に対してがん細胞を増感させる化合物をいう。このような薬剤としては、ATR、ATM、Chk1及びChk2キナーゼのインヒビター、並びにcdk及びcdcキナーゼインヒビターが挙げられ、そして詳細には、7-ヒドロキシスタウロスボリン、フラボピリドール、CYC202 (cyclacel) 及びBMS-387032などである。

【0134】

「受容体チロシンキナーゼ (RTK) に干渉する薬剤」とは、RTKを阻害し、したがって、発がん及び腫瘍進行に関与する機構を阻害する化合物をいう。このような薬剤としては、c-Kit、Eph、PDGF、Flt3 及びc-Metのインヒビターが挙げら

10

20

30

40

50

れる。さらなる薬剤としては、Bume-Jensen及びHunter, Nature, 411: 355~365, 2001に記載されているように示されるRTKのインヒビターが挙げられる。

【0135】

「細胞増殖と生存シグナル伝達経路のインヒビター」とは、細胞表面レセプター及びそれらの表面レセプターの下流のシグナル伝達カスケードを阻害する薬剤をいう。このような薬剤としては、EGFRのインヒビターのインヒビター（例えば、ゲフィニチブ及びエルロチニブ）、ERB-2のインヒビター（例えば、トラスツズマブ）、IGFRのインヒビター、CD20のインヒビター（リツキシマブ）、サイトカインレセプターのインヒビター、METのインヒビター、PI3Kのインヒビター（例えば、LY294002）、セリン/トレオニンキナーゼ（限定はしないが、WO03/086404、WO03/086403、WO03/086394、WO03/086279、WO02/083675、WO02/083139、WO02/083140及びWO02/083138に記載されているようなAktのインヒビターが挙げられる）、Rafキナーゼのインヒビター（例えば、BAY-43-9006）、MEKのインヒビター（例えば、CI-1040及びPD-098059）及びmTORのインヒビター（例えば、ワイズ（Wyle）CCl-779及びアリアド（AP23573）が挙げられる。このような薬剤としては、低分子インヒビター化合物、及び抗体アンタゴニストを含む。

10

【0136】

「アポトーシス誘導剤」としては、TNFレセプターファミリーメンバー（TRAILレセプターを含む）の活性化剤が挙げられる。

20

【0137】

本発明はまた、選択的COX-2インヒビターであるNSAIDとの組み合わせを包含する。本明細書の目的のために、COX-2の選択的インヒビターであるNSAIDとは、細胞又はミクロソームのアッセイによって評価されるCOX-IについてのIC₅₀を上回るCOX-2についてのIC₅₀の比を測定して、少なくとも100倍という、COX-Iを上回るCOX-2阻害の特異性を保有するものとして規定される。このような化合物としては、限定はしないが、米国特許第5,474,995号、米国特許第5,861,419号、米国特許第6,001,843号、米国特許第6,020,343号、米国特許第5,409,944号、米国特許第5,436,265号、米国特許第5,536,752号、米国特許第5,550,142号、米国特許第5,604,260号、U.S.5,698,584号、米国特許第5,710,140号、WO94/15932号、米国特許第5,344,991号、米国特許第5,134,142号、米国特許第5,380,738号、米国特許第5,393,790号、米国特許第5,466,823号、米国特許第5,633,272号及び米国特許第5,932,598号に開示される化合物が挙げられる。

30

【0138】

本発明の治療方法で特に有用であるCOX-2のインヒビターは以下である：3-フェニル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-2-(5H)-フラノン；及び5-クロロ-3-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-2-(2-メチル-5-ピリジニル)ピリジン；又はその薬学的に許容され得る塩。

40

【0139】

COX-2の特異的なインヒビターとして記載されており、したがって、本発明において有用である化合物としては、限定はしないが以下が挙げられる：パレコキシブ（parecoxib）、CELEBREX（登録商標）及びBEXTRA（登録商標）又はその薬学的に許容され得る塩。

【0140】

血管新生インヒビターの他の例としては、限定はしないが、エンドスタチン、ウクライン、ランピルナーゼ（raniplirnase）、IM862、5-メトキシ-4-[2-メチル-3-(3-メチル-2-ブテニル)オキシラニル]-1-オキサスピロ[2,5

50

] オクト - 6 - イル (クロロアセチル) カルバメート、アセチルジナナリン、5 - アミノ - 1 - [[3 , 5 - ジクロロ - 4 - (4 - クロロベンゾイル) フェニル] メチル] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド、CM101、スクアラミン、コンブレタスタチン、RPI4610、NX31838、硫酸化マンノペンタオースリン酸塩 (sulfated mannosopentaose phosphate) 、7 , 7 - (カルボニル - ビス [イミノ - N - メチル - 4 , 2 - ピロロカルボニルイミノ [N - メチル - 4 , 2 - ピロール] - カルボニルイミノ] - ビス - (1 , 3 - ナフタレンジスルホナート)) 、及び 3 - [(2 , 4 - ジメチルピロール - 5 - イル) メチレン] - 2 - インドリノン (SUS5416) が挙げられる。

【0141】

10

上記で用いられるように、「インテグリンブロックァー」とは、^v₃ インテグリンに対する生理的リガンドの結合を選択的に拮抗、阻害又は相殺する化合物、^v₅ インテグリンに対する生理学的リガンドの結合を選択的に拮抗、阻害又は相殺する化合物、^v

^v₃ インテグリン及び^v₅ インテグリンの両方に対する生理学的リガンドの結合を拮抗、阻害又は相殺する化合物、並びに毛細管内皮細胞で発現される特定のインテグリンの活性を拮抗、阻害又は相殺する化合物をいう。この用語はまた、^v₆、^v₈、^v₁₁、^v₂₁、^v₅₁、^v₆₁、及び^v₆₄ インテグリンのアンタゴニストをいう。この用語はまた、^v₃、^v₅、^v₆、^v₈、^v₁₁、^v₂₁、^v₅₁、^v₆₁、及び^v₆₄ インテグリンの任意の組み合わせのアンタゴニストをいう。

20

【0142】

チロシンキナーゼインヒビターのいくつかの具体例としては、N - (トリフルオロメチルフェニル) - 5 - メチルイソオキサゾール - 4 - カルボキサミド、3 - [(2 , 4 - ジメチルピロール - 5 - イル) メチリデニル] インドリン - 2 - オン、17 - (アリルアミノ) - 17 - デメトキシゲルダナマイシン、4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルアミノ) - 7 - メトキシ - 6 - [3 - (4 - モルホリニル) プロポキシル] キナゾリン、N - (3 - エチニルフェニル) - 6 , 7 - ビス (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キナゾリンアミン、BIBX1382、2 , 3 , 9 , 10 , 11 , 12 - ヘキサヒドロ - 10 - (ヒドロキシメチル) - 10 - ヒドロキシ - 9 - メチル - 9 , 12 - エポキシ - 1H - ジインドロ [1 , 2 , 3 - fg : 3' , 2' , 1' - k1] ピロロ [3 , 4 - i] [1 , 6] ベンゾジアゾシン - 1 - オン、SH268、ゲニステイン、イマチニブ (ST1571) 、CEP2563、4 - (3 - クロロフェニルアミノ) - 5 , 6 - ジメチル - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジンメタンスルホネート、4 - (3 - ブロモ - 4 - ヒドロキシフェニル) アミノ - 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン、4 - (4' - ヒドロキシフェニル) アミノ - 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン、SUS6668、ST1571A、N - 4 - クロロフェニル - 4 - (4 - ピリジルメチル) - 1 - フタラジンアミン、及びEMD121974 が挙げられる。

30

【0143】

抗がん化合物以外の化合物との組み合わせもまた本発明の方法に包含される。例えば、本発明で特許請求される化合物とPPAR - (すなわち、PPAR - ガンマ) アゴニスト及びPPAR - (すなわち、PPAR - デルタ) アゴニストとの組み合わせは、特定の悪性腫瘍の治療において有用である。PPAR - 及びPPAR - は、核ペルオキシソーム増殖因子活性化レセプター 及び である。内皮細胞上でのPPAR - の発現及びその血管新生における関与は、文献中で報告されている (J. Cardiovasc. Pharmacol. 1998; 31: 909 ~ 913; J. Biol. Chem. 1999; 274: 9116 ~ 9121; Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2000; 41: 2309 ~ 2317を参照のこと)。さらに近年では、PPAR - アゴニストは、インビトロでVEGFに対する血管新生応答を阻害することが示されている；トログリタゾン及びロシグリタゾンマレートの両方が、マウスでの網膜の新血管新生の発達を阻害する (Arch. Ophthalmol. 2001; 119: 709 ~

40

50

717)。PPAR-アゴニスト及びPPAR- / アゴニストの例としては、限定はしないが、チアゾリジンジオン(例えば、DRF2725、CS-011、トログリタゾン、ロシグリタゾン及びピオグリタゾン)、フェノフィブレート、ゲムフィブロジル、クロフィブレート、GW2570、SB219994、AR-H039242、JTT-501、MCC-555、GW2331、GW409544、NN2344、KRP297、NP0110、DRF4158、NN622、GI262570、PNU182716、DRF552926、2-[(5,7-ジプロピル-3-トリフルオロメチル-1,2-ベンゾイソオキサゾール-6-イル)オキシ] - 2 - メチルプロピオン酸(米国特許出願第09/782,856号に開示)、及び2(R)-7-(3-(2-クロロ-4-(4-フルオロフェノキシ)フェノキシ)プロポキシ) - 2 - エチルクロマン-2 - カルボン酸(米国特許出願第60/235,708号及び同第60/244,697号に開示)が挙げられる。
10

【0144】

本発明の別の実施態様は、本明細書で開示された化合物の使用であって、がんの治療のための遺伝子治療と組み合わせた使用である。がんを治療する遺伝子ストラテジーの概説については、Hallら(Am J Hum Genet 61:785~789, 1997)及びKufeら(Cancer Medicine, 第5版、876~889頁, BC Decker, Hamilton 2000)を参照のこと。遺伝子治療は、任意の腫瘍抑制遺伝子を送達するために用いられ得る。このような遺伝子の例としては限定はしないが、組み換えウイルス媒介性の遺伝子移入を介して送達され得る、p53(例えば、米国特許第6,069,134号を参照のこと)、Duc-4、NF-1、NF-2、RB、WT1、BRCA1、BRCA2、uPA/uPARアンタゴニスト('Adenovirus-Mediated Delivery of a uPA/uPAR Antagonist Suppresses Angiogenesis-Dependent Tumor Growth and Dissemination in Mice,' Gene Therapy, August 1998; 5(8):1105~13)、及びインターフェロン(J. Immunol. 2000; 164:217~222)が挙げられる。

【0145】

本発明の化合物はまた、生来多剤耐性(MDR)、詳細には輸送体タンパク質の高レベルの発現に関連するMDRのインヒビターと組み合わせて投与されてもよい。このようなMDRインヒビターとしては、p-糖タンパク質(P-gp)のインヒビター、例えば、LY335979、XR9576、OC144-093、R101922、VX853及びPSC833(バルスポダール(valspodar))が挙げられる。

【0146】

本発明の化合物は、本発明の化合物、単独又は放射線療法との併用使用から生じ得る、急性、遅延、後期及び予測的な嘔吐を含む、恶心又は嘔吐を治療するために制吐剤と組み合わせて使用されてもよい。嘔吐の予防又は治療のためには、本発明の化合物は、他の制吐剤、特にニューロキニン-1レセプターアンタゴニスト、5HT3レセプターアンタゴニスト、例えば、オンドンセトロン、グラニセトロン、トロピセトロン及びザチセトロン、GABA Bレセプター・アゴニスト、例えば、バクロフェン、コルチコステロイド、例えば、デカドロン(Decadron(デキサメタゾン))、ケナログ(Kenalog)、アリストコート(Aristocort)、ナサリド(Nasalide)、プレフェリド(Preferid)、ベネコルテン(Benecorten)、その他、例えば、米国特許第2,789,118号、同第2,990,401号、同第3,048,581号、同第3,126,375号、同第3,929,768号、同第3,996,359号、同第3,928,326号、及び同第3,749,712号に開示されるもの、抗ドーパミン剤、例えば、フェノチアジン(例えば、プロクロルペラジン、フルフェナジン、チオリダジン及びメソリダジン)、メトクロプラミド又はドロナビノールと組み合わせて用いられてもよい。ある実施態様では、ニューロキニン-1レセプター・アンタゴニスト、5
30
40
50

H T 3 レセプターアンタゴニスト及びコルチコステロイドから選択される制吐剤は、本発明の化合物の投与の際に生じ得る嘔吐の治療又は予防のためのアジュバントとして投与される。

【 0 1 4 7 】

本発明の化合物と組み合わせた使用のニューロキニン - 1 レセプターアンタゴニストは、例えば、米国特許第 5,162,339 号、同第 5,232,929 号、同第 5,242,930 号、同第 5,373,003 号、同第 5,387,595 号、同第 5,459,270 号、同第 5,494,926 号、同第 5,496,833 号、同第 5,637,699 号、同第 5,719,147 号；歐州特許公開番号 E P O 360 390 号、同第 0 394 989 号、同第 0 428 434 号、同第 0 429 366 号、同第 0 430 771 号、同第 0 436 334 号、同第 0 443 132 号、同第 0 482 539 号、同第 0 498 069 号、同第 0 499 313 号、同第 0 512 901 号、同第 0 512 902 号、同第 0 514 273 号、同第 0 514 274 号、同第 0 514 275 号、同第 0 514 276 号、同第 0 515 681 号、同第 0 517 589 号、同第 0 520 555 号、同第 0 522 808 号、同第 0 528 495 号、同第 0 532 456 号、同第 0 533 280 号、同第 0 536 817 号、同第 0 545 478 号、同第 0 558 156 号、同第 0 577 394 号、同第 0 585 913 号、同第 0 590 152 号、同第 0 599 538 号、同第 0 610 793 号、同第 0 634 402 号、同第 0 686 629 号、同第 0 693 489 号、同第 0 694 535 号、同第 0 699 655 号、同第 0 699 674 号、同第 0 707 006 号、同第 0 708 101 号、同第 0 709 375 号、同第 0 709 376 号、同第 0 714 891 号、同第 0 723 959 号、同第 0 733 632 号及び同第 0 776 893 号；P C T 国際特許公開番号 WO 90/05525、90/05729、91/09844、91/18899、92/01688、92/06079、92/12151、92/15585、92/17449、92/20661、92/20676、92/21677、92/22569、93/00330、93/00331、93/01159、93/01165、93/01169、93/01170、93/06099、93/09116、93/10073、93/14084、93/14113、93/18023、93/19064、93/21155、93/21181、93/23380、93/24465、94/00440、94/01402、94/02461、94/02595、94/03429、94/03445、94/04494、94/04496、94/05625、94/07843、94/08997、94/10165、94/10167、94/10168、94/10170、94/11368、94/13639、94/13663、94/14767、94/15903、94/19320、94/19323、94/20500、94/26735、94/26740、94/29309、95/02595、95/04040、95/04042、95/06645、95/07886、95/07908、95/08549、95/11880、95/14017、95/15311、95/16679、95/17382、95/18124、95/18129、95/19344、95/20575、95/21819、95/22525、95/23798、95/26338、95/28418、95/30674、95/30687、95/33744、96/05181、96/05193、96/05203、96/06094、96/07649、96/10562、96/16939、96/18643、96/20197、96/21661、96/29304、96/29317、96/29326、96/29328、96/31214、96/32385、96/37489、97/01553、97/01554、97/03066、97/08144、97/14671、97/17362、97/18206、97/19084、97/19942 及び 97/21702；並びに英國特許公開第 2 266 529 号、同第 2 268 931 号、同第 2 269 170 号、同第 2 269 590 号、同第 2 271 774 号、同第 2 292 144 号、同第 2 292 500 号。

293 168号、同第2 293 169号、及び同第2 302 689号に詳細に記載されている。このような化合物の調製は、上述の特許及び刊行物に詳細に記載されている。

【0148】

ある実施態様では、本発明の化合物と組み合わせた使用のためのニューロキニン-1レセプターアンタゴニストは、以下から選択される：米国特許第5,719,147号に記載されている、2-(R)-(1-(R)-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)-3-(S)-(4-フルオロフェニル)-4-(3-(5-オキソ-1H,4H-1,2,4-トリアゾロ)メチル)モルホリン、又はその薬学的に許容され得る塩。

10

【0149】

本発明の化合物はまた、貧血の治療において有用な薬剤とともに投与されてもよい。このような貧血の治療剤は、例えば、連続的な赤血球形成受容体活性化剤（例えば、エポエチン）である。

【0150】

本発明の化合物はまた、好中球減少の治療において有用な薬剤とともに投与されてもよい。このような好中球減少の治療剤は、例えば、ヒト顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）のような好中球の生成及び機能を調節する造血性増殖因子である。G-CSFの例としては、フィルグラスチムが挙げられる。

20

【0151】

本発明の化合物はまた、免疫学的増強薬物、例えば、レバミゾール（levamisole）、カルメット・グラン菌、オクトレオチド、イソプリノシン及びザダキシン（Zadaxin）とともに投与されてもよい。

【0152】

本発明の化合物はまた、骨肉腫を含むがんの治療又は予防のために、ビスホスホネート（ビスホスホネート、ジホスホネート、ビスホスホン酸及びジホスホン酸を含むと理解される）と組み合わせて、有用であり得る。ビスホスホネートの例としては、限定はしないが以下が挙げられる：エチドロネート（Diodronel）、パミドロネート（Aredia）、アレンドロネート（Fosamax）、リセドロネート（Actonel）、ゾレドロネート（Zometa）、イバンドロネート（Boniva）、インカドロネート又はシマドロネート、クロドロネート、EB-1053、ミノドロネート、ネリドロネート、ピリドロネート及びチルドロネートであって、これには、その任意のかつ全ての薬学的に許容され得る塩、誘導体、水和物及び混合物を含む。

30

【0153】

本発明の化合物はまた、アロマターゼインヒビターと組み合わせて乳がんを治療又は予防するために有用であり得る。アロマターゼインヒビターの例としては、限定はしないが以下が挙げられる：アナストラゾール、レトロゾール及びエキセメスタン。

【0154】

本発明の化合物はまた、siRNA治療剤と組み合わせてがんを治療又は予防するために有用であり得る。

40

【0155】

本発明の化合物はまた、新生細胞の最終分化を誘導する化合物と組み合わせてがんを治療又は予防するために有用であり得る。適切な分化剤としては、以下の引用文献のいずれか1つ以上に開示される化合物が挙げられる。

【0156】

a) 極性化合物（Marksら（1987）；Friend, C., Scher, W., Holland, J.W., 及びSato, T.（1971）Proc.Natl.Acad.Sci.（USA）68:378-382；Tanaka, M., Levy, J., Terada, M., Breslow, R., Rifkind, R.A., 及びMarks, P.A.（1975）Proc.Natl.Acad.Sci.（USA）72

50

: 1003 ~ 1006 ; Reuben, R. C., Wife, R. L., Breslow, R., Rifkind, R. A., 及び Marks, P. A. (1976) Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 73 : 862 ~ 866) ;

b) ビタミンD及びレチノイン酸の誘導体(Abe, E., Miyaura, C., Sakagami, H., Takeda, M., Konno, K., Yamazaki, T., Yoshika, S. 及び Suda, T. (1981) Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 78 : 4990 ~ 4994; Schwartz, E. L., Snoddy, J. R., Kreutter, D., Rasmussen, H., 及び Sartorelli, A. C. (1983) Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 24 : 18; Tanenaga, K., Hozumi, M., 及び Sakagami, Y. (1980) Cancer Res. 40 : 914 ~ 919) ; 10

c) ステロイドホルモン(Lotem, J. and Sachs, L. (1975) Int. J. Cancer 15 : 731 - 740) ;

d) 増殖因子(Sachs, L. (1978) Nature (Lond.) 274 : 535, Metcalf, D. (1985) Science, 229 : 16 - 22) ;

e) プロテアーゼ(Scher, W., Scher, B. M. 及び Waxman, S. (1983) Exp. Hematol. 11 : 490 ~ 498; Scher, W., Scher, B. M. 及び Waxman, S. (1982) Biochem. & Biophys. Res. Comm. 109 : 348 - 354) ;

f) 腫瘍プロモーター(Huberman, E. 及び Callaham, M. F. (1979) Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 76 : 1293 ~ 1297; Lottem, J. 及び Sachs, L. (1979) Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 76 : 5158 ~ 5162) ; 並びに 20

g) DNA又はRNA合成のインヒビター(Schwartz, E. L. 及び Sartorelli, A. C. (1982) Cancer Res. 42 : 2651 ~ 2655, Terada, M., Epner, E., Nudel, U., Salmon, J., Fibach, E., Rifkind, R. A., 及び Marks, P. A. (1978) Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 75 : 2795 ~ 2799; Morin, M. J. 及び Sartorelli, A. C. (1984) Cancer Res. 44 : 2807 ~ 2812; Schwartz, E. L., Brown, B. J., Nierenberg, M., Marsh, J. C. 及び Sartorelli, A. C. (1983) Cancer Res. 43 : 2725 ~ 2730; Sugano, H., Furusawa, M., Kawaguchi, T., 及び Ikawa, Y. (1973) Bibl. Hematol. 39 : 943 ~ 954; Ebert, P. S., Wars, I., 及び Buel, D. N. (1976) Cancer Res. 36 : 1809 ~ 1813; Hayashi, M., Okabe, J., 及び Hozumi, M. (1979) Gann 70 : 235 ~ 238)。 30

【0157】

本発明の化合物はまた、セレクターゼインヒビターと組み合わせてがんを治療又は予防するために有用であり得る。 40

【0158】

また、治療上有効な量の式(I)の化合物を、放射線療法と組み合わせて、及び/又は以下から選択される第二の化合物と組み合わせて、投与する工程を包含する、がんを治療する方法も特許請求の範囲に包含される：エストロゲンレセプターモジュレーター、アンドロゲンレセプターモジュレーター、レチノイドレセプターモジュレーター、細胞傷害細胞増殖抑制剤、増殖抑制剤、プレニル-タンパク質トランスフェラーゼインヒビター、HMG-CoA還元酵素インヒビター、HIVプロテアーゼインヒビター、逆転写酵素インヒビター、血管新生インヒビター、PPAR-アゴニスト、PPAR-アゴニスト、生来多剤耐性のインヒビター、制吐剤、貧血の治療において有用な薬剤、好中球減少の治療において有用な薬剤、免疫学的増強薬、細胞増殖と生存シグナル伝達経路のインヒビタ 50

一、ビスホスホネート、アロマターゼインヒビター、s i R N A 治療剤、セレクターゼインヒビター、受容体チロシンキナーゼ(R T K)に干渉する薬剤、並びに細胞周期チックポイントに干渉する薬剤。

【 0 1 5 9 】

本明細書に記載される式(I)及び(II)の化合物と組み合わせた全てのこれらのアプローチの使用が、本発明の範囲内である。

【 0 1 6 0 】

投薬量及び投与のスケジュール

本発明の化合物を利用する投薬レジメンは、患者のタイプ、種、年齢、体重、性別及び治療されているがんのタイプ；治療されている疾患の重篤度(すなわち、病期)；投与の経路；患者の腎臓及び肝臓の機能；並びに使用される特定の化合物又はその塩を含む種々の要因に従って選択され得る。通常の知識を有する医師又は獣医師は、疾患の進行を治療するために、例えば、予防、阻害(完全に又は部分的に)又は停止するために必要な薬物の有効量を容易に決定かつ処方し得る。

10

【 0 1 6 1 】

経口投与のためには、適切な毎日の投与量は、例えば、約 5 ~ 4 0 0 0 m g / m² が、1日1回毎日、毎日2回、又は毎日3回、連続して(毎日)又は間欠的に(例えば、週に3~5日)経口的に投与される。例えば、所望の疾患を治療するために用いられる場合、本発明の化合物の用量は、1日あたり約 2 m g ~ 約 2 0 0 0 m g に及んでもよい。

20

【 0 1 6 2 】

本発明の化合物は、1日1回(Q D)、又は毎日複数回の用量に分けて、例えば、1日2回(B I D)及び1日3回(T I D)投与されてもよい。したがって、1日1回投与のために適宜調製された医薬は、必要な毎日の用量の全てを含む。したがって、1日2回の投与のためには、安定に調製された医薬は、必要な1日用量の半分を含む。したがって、1日3回の投与のためには、適宜調製された医薬は、必要な1日用量の三分の一を含む。

20

【 0 1 6 3 】

さらに、投与は、連続、すなわち、毎日、又は間欠的であってもよい。「間欠的な(i n t e r m i t t e n t)」又は「間欠的に(i n t e r m i t t e n t l y)」という用語は、本明細書において用いる場合、一定又は不定期の間隔のいずれかで停止すること及び開始することを意味する。例えば、H D A C インヒビターの間欠投与は、1週あたり1~6日投与されてもよく、又はサイクルでの投与を意味してもよく(例えば、2~8週連続週の間の毎日投与、次いで、最大1週まで投与なしの休止期間)、又は別の日の投与を意味してもよい。

30

【 0 1 6 4 】

典型的には、約 1 . 0 m g / m L ~ 約 1 0 m g / m L の濃度の本発明の化合物を含む静脈内用製剤が調製され得る。一実施例では、1日の総用量が約 1 0 ~ 約 1 5 0 0 m g / m² になるように静脈内用製剤の十分な量を1日あたりに患者に投与してもよい。

40

【 0 1 6 5 】

好ましくは約 5 ~ 約 1 2 の範囲の p H で、当該技術分野で周知の手順に従って調製された皮下用製剤はまた、下記されるような、適切な緩衝液及び等張化剤を含む。それらは1回以上の1日皮下投与で、例えば、各々の日に1、2又は3回、H D A C インヒビターの毎日の用量を送達するように処方され得る。

【 0 1 6 6 】

この化合物はまた、適切な鼻腔内ビヒクリの局所使用を介して鼻腔内型で、又は当業者に周知の経皮パッチの形態を用いる、経皮経路を介して投与され得る。経皮送達系の形態で投与される場合、この投薬は当然ながら、投薬レジメン全体にわたって間欠的ではなく連続的である。

【 0 1 6 7 】

本明細書に記載される種々の投与方式、投薬及び投与スケジュールは単に特定の実施態様を示すだけであって、本発明の広範な範囲を限定すると解釈されるべきではないことが

50

当業者には明らかであるはずである。投薬量及び投与のスケジュールの任意の順列、変動及び組み合わせは、本発明の範囲内に包含される。

【0168】

本発明の化合物に関して、「投与」という用語及びその改変体（例えば、ある化合物を「投与すること」）とは、その化合物又はその化合物のプロドラッグを治療の必要な動物の系に導入することを意味する。本発明の化合物又はそのプロドラッグが、1つ以上の他の活性薬剤（例えば、細胞傷害剤など）と組み合わせて提供される場合、「投与」及びその改変体は、各々、その化合物又はプロドラッグ及び他の薬剤の同時及び連続的な導入を包含することが理解される。

【0169】

本明細書において用いる場合、「組成物」という用語は、特定の成分を特定の量で含む生成物、並びにこの特定の成分の特定の量での組み合わせから、直接又は間接的に生じる任意の生成物を包含するものとする。

【0170】

「治療上有効な量」という用語は、本明細書において用いる場合、研究者、獣医師、医師又は他の臨床医によって探求されている組織、系、動物又はヒトにおいて生物学的又は医学的な応答を惹起する活性な化合物又は薬剤の量を意味する。

【0171】

医薬組成物

本発明の化合物、及びその誘導体、フラグメント、アナログ、ホモログ、薬学的に許容され得る塩又は水和物は、薬学的に許容され得る担体又は賦形剤とともに、経口投与に適切な医薬組成物中に組み込まれてもよい。このような組成物は典型的には、上記の治療上有効な量の任意の化合物、及び薬学的に許容され得る担体を含む。一実施態様では、この有効量は、適切な新生細胞の最終分化を選択的に誘導するのに有効な量であって、かつ患者で毒性を生じる量よりは少ない量である。

【0172】

担体又は希釈剤として通常用いられる任意の不活性な賦形剤、例えば、ガム、デンプン、糖、セルロース系物質、アクリレート又はその混合物などが本発明の製剤で用いられる。好ましい希釈剤は微結晶性セルロースである。この組成物はさらに、崩壊剤（例えば、クロスカルメロースナトリウム）及び滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム）を含んでもよく、そしてさらに、結合剤、緩衝剤、プロテアーゼインヒビター、界面活性剤、可溶化剤、可塑剤、乳化剤、安定化剤、増粘剤、甘味料、フィルム形成剤（film forming agent）又はそれらの任意の組み合わせから選択される1つ以上の添加物を含んでもよい。さらに、本発明の組成物は、徐放性又は即時放出性の製剤の形態であってもよい。

【0173】

一実施態様では、この医薬組成物は、経口的に投与され、したがって、経口投与のために適切な形態で、すなわち、固形又は液状の剤形として製剤化される。適切な固形経口用製剤としては、錠剤、カプセル、丸剤、顆粒、ペレットなどが挙げられる。適切な液状経口用製剤としては、溶液、懸濁液、分散剤、エマルジョン、油状物などが挙げられる。本発明の一実施態様では、この組成物は、カプセルに処方される。この実施態様によれば、本発明の組成物は、本発明の化合物及び不活性な担体又は希釈剤に加えて、硬カプセルを含む。

【0174】

本明細書において用いる場合、「薬学的に許容され得る担体」とは、任意のかつ全ての溶媒、分散媒体、コーティング剤、抗菌剤及び抗真菌剤、等張性及び吸収遅延剤など、例えば、無菌のバイロジエン・フリー水などの医薬品投与と適合するものを包含するものとする。適切な担体は、この分野の標準的な参考書である、Remington's Pharmaceutical Sciencesの最新版に記載されている。このような担体又は希釈剤の好ましい例としては、限定はしないが、水、生理食塩水、フィンガー溶液

10

20

30

40

50

(finger's solution)、デキストロース溶液、及び5%ヒト血清アルブミンが挙げられる。リポソーム及び非水性のビヒクル、例えば、固定油が用いられてもよい。薬学的に活性な物質のためのこのような媒体及び薬剤の使用は、当該技術分野でよく知られている。任意の慣用の媒体又は薬剤が活性化合物と不適合である場合を除いて、組成物中でのその使用が期待される。追加用の活性化合物もまたこの組成物に組み込まれてもよい。

【0175】

固体の担体 / 希釈剤としては限定はしないが、ガム、デンプン（例えば、コーンスター¹⁰チ、アルファ化デンプン）、糖（例えば、ラクトース、マンニトール、スクロース、デキストロース）、セルロース系物質（例えば、微結晶性セルロース）、アクリレート（例えば、ポリメチルアクリレート）、炭酸カルシウム、酸化マグネシウム、タルク、又はその混合物が挙げられる。

【0176】

液状製剤については、薬学的に許容され得る担体は、水性又は非水性の溶液、懸濁液、エマルジョン、又は油状物であってもよい。非水性の溶媒の例は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、及び注射用有機エステル、例えば、オレイン酸エチルである。水性の担体としては、水、アルコール / 水の溶液、エマルジョン又は懸濁液が挙げられ、これは生理食塩水及び緩衝化媒体を含む。油状物の例は、石油、動物油、植物油又は合成由来のもの、例えば、ピーナツ油、ダイズ油、鉱油、オリーブ油、ひまわり油及び魚肝油である。溶液又は懸濁液はまた、以下の成分を含んでもよい：滅菌希釈液、例えば、注射用水、生理食塩水、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール又は他の合成溶媒；抗菌剤、例えば、ベンジルアルコール又はメチルパラベン；抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸又は重亜硫酸ナトリウム；キレート剤、例えば、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）；緩衝液、例えば、アセテート、クエン酸塩又はリン酸塩、及び張度の調節のための薬剤、例えば、塩化ナトリウム又はデキストロース。pHは、塩酸又は水酸化ナトリウムのような酸又は塩基で調節され得る。²⁰

【0177】

さらに、この組成物はさらに、結合剤（例えば、アカシア、コーンスター³⁰チ、ゼラチン、カルボマー、エチルセルロース、グーガム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポビドン）、崩壊剤（例えば、コーンスター³⁰チ、ジャガイモデンプン、アルギン酸、二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、グーガム、グリコール酸スターチナトリウム、プリモゲル）、種々のpH及びイオン強度の緩衝液（例えば、tris-HCl、酢酸塩、リン酸塩）、添加物、例えば、表面に対する吸着を妨げるアルブミン又はゼラチン、洗浄剤（例えば、Tween 20、Tween 80、Pluronic F68、胆汁酸塩）、プロテアーゼインヒビター、界面活性剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）、透過促進剤、可溶化剤（例えば、グリセロール、ポリエチレングリセロール）、流動促進剤（例えば、コロイド状二酸化ケイ素）、抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸、メタ重亜硫酸ナトリウム、ブチル化ヒドロキシアニソール）、安定化剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、増粘剤（例えば、カルボマー、コロイド状二酸化ケイ素、エチルセルロース、グーガム）、甘味料（例えば、スクロース、アスパルテーム、クエン酸）、香味料（例えば、ペパーミント、サリチル酸メチル、又はオレンジ香味料）、保存剤（例えば、チメロサール、ベンジルアルコール、パラベン）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム）、流動補助剤（flow-aids）（例えば、コロイド状二酸化ケイ素）、可塑剤（例えば、フタル酸ジエチル、クエン酸トリエチル）、乳化剤（例えば、カルボマー、ヒドロキシプロピルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム）、ポリマーコーティング剤（例えば、ポロキサマー又はポロキサミン）、コーティング及びフィルム形成剤（例えば、エチルセルロース、アクリレート、ポリメタクリレート）及び / 又はアジュバントを含んでもよい。⁴⁰

【0178】

10

20

30

40

50

一実施態様では、活性化合物は、インプラント及びマイクロカプセル化された送達系を含む徐放性製剤のように、この化合物を身体からの急速な排出に対して防御する担体を用いて調製される。エチレン酢酸ビニール、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル及びポリ乳酸のような生分解性の生体適合ポリマーが用いられてもよい。このような製剤の調製のための方法は、当業者には明白である。この材料はまた、Alza Corporation 及び Nova Pharmaceuticals, Inc. から市販品として入手し得るリポソーム懸濁液（ウイルス抗原に対するモノクローナル抗体を用いる感染細胞を標的としたリポソームを含む）は、薬学的に許容され得る担体として使用し得る。これらは、例えば、米国特許第4,522,811号に記載のような、当業者に公知の方法に従って調製され得る。

10

【0179】

投与の容易さ及び投薬の均一性のためには、経口組成物を投与単位形態で処方することが特に有利である。投与単位形態とは、本明細書において用いる場合、治療されるべき患者に単位投与量として適した物理的に別個の単位をいう；各々の単位は、所要の医薬担体を伴って所望の治療効果を得るために計算した、所定の量の活性化合物を含む。本発明の投与単位形態の仕様は、この活性化合物の固有の特徴及び達成されるべき特定の治療効果、並びに個体の治療のためのこのよう活性化合物を配合する当該技術分野における本来的な限界によって決定されて、かつそれに直接依存する。

20

【0180】

医薬組成物は、容器、パック又はディスペンサー中に、投与の説明書とともに含まれてもよい。

【0181】

本発明の化合物は治療の初日に静脈内投与され、2日目に、そしてその後全て連続した日には経口投与されてもよい。

【0182】

本発明の化合物は、疾患の進行を予防するか、又は腫瘍の増殖を安定化する目的で投与され得る。

【0183】

例えば、混合、顆粒化又は錠剤形成プロセスによる、活性成分を含む医薬組成物の調製は、当該技術分野で十分理解されている。活性な治療成分はしばしば、薬学的に許容可能であって、活性成分と適合する賦形剤と混合される。経口投与のためには、活性成分をこの目的のための慣用の添加物、例えば、ビヒクリ、安定化剤又は不活性な希釈剤とともに混合して、慣用の方法によって投与に適切な形態、例えば、上記に詳述されたように、錠剤、コーティング錠剤、硬カプセル又は軟カプセル、水溶液、アルコール溶液又は油性溶液などに変換する。

30

【0184】

患者に投与される化合物の量は、患者に毒性を生じる量未満である。特定の実施態様では、患者に投与される化合物の量は、この化合物の毒性レベルに等しいか又はそれを超える、患者の血漿中の化合物濃度を生じる量よりも少ない。一実施態様では、この患者の血漿中の化合物の濃度は、約10nMで維持される。別の実施態様では、患者の血漿中の化合物の濃度は、約25nMで維持される。別の実施態様では、患者の血漿中の化合物の濃度は、約50nMで維持される。別の実施態様では、患者の血漿中の化合物の濃度は、約100nMで維持される。別の実施態様では、患者の血漿中の化合物の濃度は、約500nMで維持される。別の実施態様では、患者の血漿中の化合物の濃度は、約1000nMで維持される。別の実施態様では、患者の血漿中の化合物の濃度は、約2500nMで維持される。別の実施態様では、患者の血漿中の化合物の濃度は、約5000nMで維持される。本発明のプラクティスにおいて患者に投与されるべき化合物の最適量は、用いられる特定の化合物及び治療されているがんのタイプに依存する。

40

【0185】

本発明はまた、治療上有効な量の式(I)の化合物及び以下から選択される第二の化合

50

物を含む、がんを治療又は予防するために有用な医薬組成物を包含する：エストロゲンレセプター モジュレーター、アンドロゲンレセプター モジュレーター、レチノイド レセプター モジュレーター、細胞傷害剤 / 細胞増殖抑制剤、抗増殖剤、プレニル - タンパク質トランスフェラーゼ インヒビター、HMG-CoA還元酵素 インヒビター、HIV プロテアーゼ インヒビター、逆転写酵素 インヒビター、血管新生 インヒビター、PPAR - アゴニスト、PPAR - アゴニスト、細胞増殖と生存シグナル伝達経路のインヒビター、ビスホスホネート、アロマターゼ インヒビター、siRNA 治療剤、- セクレターゼ インヒビター、受容体チロシンキナーゼ (RTK) に干渉する薬剤、及び細胞周期 チェックポイントに干渉する薬剤。

【0186】

10

インビトロの方法：

本発明はまた、新生細胞の最終分化、細胞増殖停止、及び / 又はアポトーシスを誘導し、それによってこのような細胞の増殖を阻害するための本発明の化合物を用いる方法を提供する。この方法は、インビボで、又はインビトロで行い得る。

【0187】

一実施態様では、本発明は、新生細胞の最終分化、細胞増殖停止、及び / 又はアポトーシスを選択的に誘導し、それによって、このような細胞の増殖を阻害するためのインビトロの方法であって、このような細胞と有効な量の任意の1つ以上の本明細書に記載の本発明の化合物とを接触させることを特徴とする方法を提供する。

【0188】

20

特定の実施態様では、本発明は、新生細胞の最終分化を選択的に誘導し、それによって、このような細胞の増殖を阻害する、インビトロの方法に関する。この方法は、この細胞を、適切な条件下で、本明細書に記載の1つ以上の本発明の化合物の有効な量と接触させる工程を包含する。

【0189】

別の実施態様では、本発明は、新生細胞の細胞増殖停止を選択的に誘導し、それによって、このような細胞の増殖を阻害する、インビトロの方法に関する。この方法は、この細胞を、適切な条件下で、本明細書に記載の1つ以上の本発明の化合物の有効な量と接触させる工程を包含する。

【0190】

30

別の実施態様では、本発明は、新生細胞のアポトーシスを選択的に誘導し、それによって、このような細胞の増殖を阻害する、インビトロの方法に関する。この方法は、この細胞を、適切な条件下で、本明細書に記載の1つ以上の本発明の化合物の有効な量と接触させる工程を包含する。

【0191】

別の実施態様では、本発明は、腫瘍における腫瘍細胞の最終分化を誘導するインビトロの方法であって、この細胞と、本明細書に記載の任意の1つ以上の本発明の化合物の有効な量とを接触させる工程を包含する方法に関する。

【0192】

40

一実施態様では、新生細胞の最終分化、細胞増殖停止、及び / 又はアポトーシスを選択的に誘導する方法、並びにHDACを阻害する方法は、この細胞をインビボにおいて接触させる、すなわち、この化合物を、治療の必要な、新生細胞又は腫瘍細胞を保有する患者に対して投与することによって、接触させる工程を包含する。

【0193】

したがって、本発明は、患者において新生細胞の最終分化、細胞増殖停止、及び / 又はアポトーシスを選択的に誘導して、それによって、この患者においてこのような細胞の増殖を阻害するためのインビボの方法であって、本明細書に記載される任意の1つ以上の本発明の化合物の有効量を該患者に投与することによる方法を提供する。

【0194】

50

特定の実施態様では、本発明は、新生細胞の最終分化を選択的に誘導し、それによって

患者においてこのような細胞の増殖を阻害する方法に関する。この方法は、本明細書に記載される1つ以上の本発明の化合物の有効量をこの患者に投与する工程を包含する。

【0195】

別の実施態様では、本発明は、新生細胞の細胞増殖停止を選択的に誘導し、それによって、患者におけるこのような細胞の増殖を阻害する方法に関する。この方法は、この患者に対して、本明細書に記載の1つ以上の本発明の化合物の有効な量を投与する工程を包含する。

【0196】

別の実施態様では、本発明は、新生細胞のアポトーシスを選択的に誘導し、それによって、患者においてこのような細胞の増殖を阻害する方法に関する。この方法は、この患者に対して、本明細書に記載の1つ以上の本発明の化合物の有効な量を投与する工程を包含する。

10

【0197】

別の実施態様では、本発明は、新生細胞の増殖によって特徴付けられる腫瘍を有する患者を治療する方法に関する。この方法は、本明細書に記載の本発明の1つ以上の化合物をこの患者に投与する工程を包含する。この化合物の量は、選択的にこのような新生細胞の最終分化を誘導し、細胞増殖停止を誘導し、そして／又はアポトーシスを誘導し、それによって、それらの増殖を阻害するのに有効である。

【0198】

本発明は、以下の実験の詳細のセクションにおける以下の一般的スキーム及び実施例に例示される。このセクションは、本発明の理解を示すために記載されるが、本明細書において以下の特許請求の範囲に記載される本発明を限定するとは決して意図されないし、そう解釈されるべきではない。

20

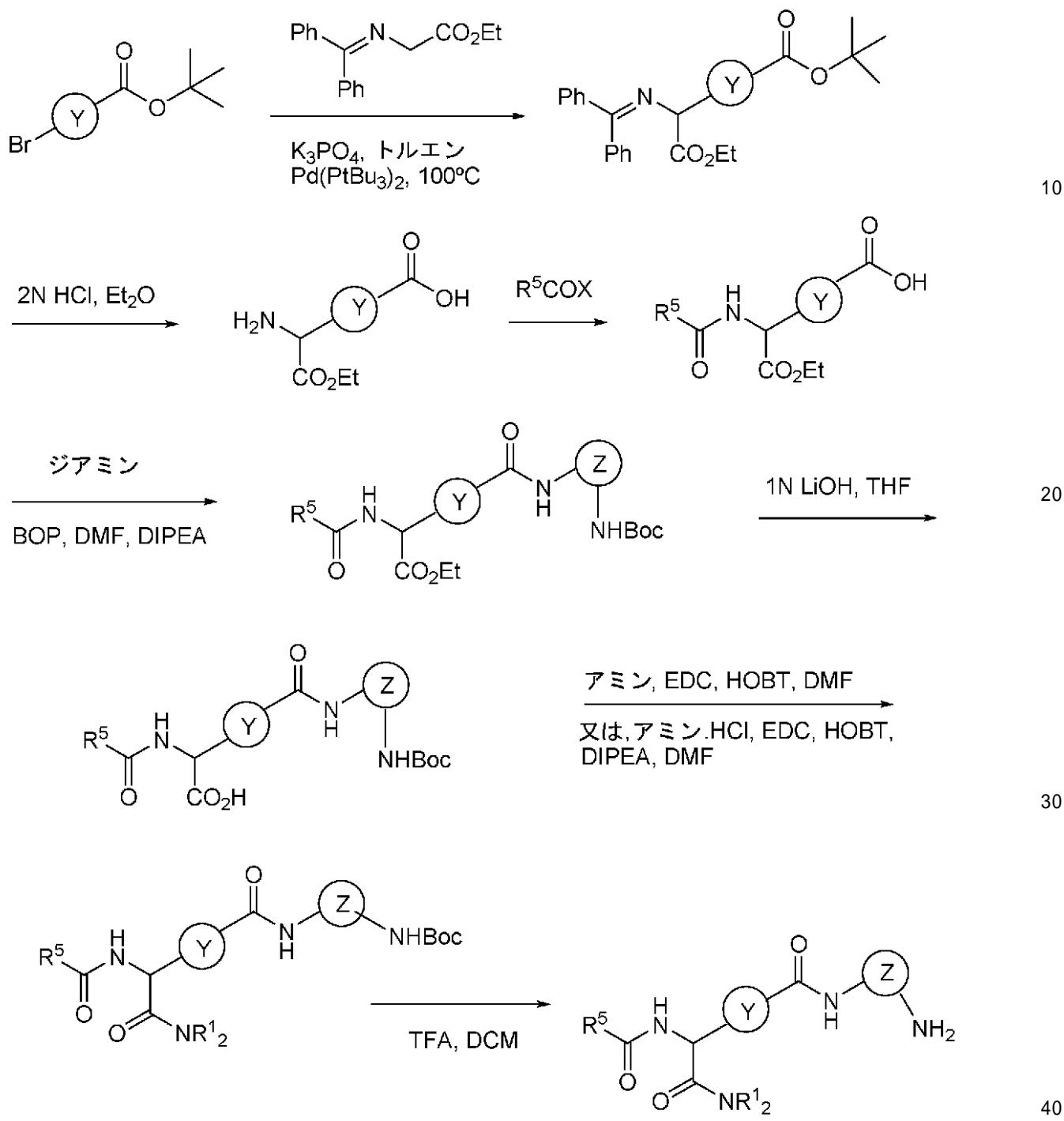
【0199】

A . 4 - (1 - アミノ - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) 安息香酸由来の化合物
スキーム1及び1Aは、 -カルボキシ置換基を有するアミド、カルバメート及び第1級アミンを生産するための 4 - (1 - アミノ - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) 安息香酸の使用について図示するものである。

【0200】

【化5】

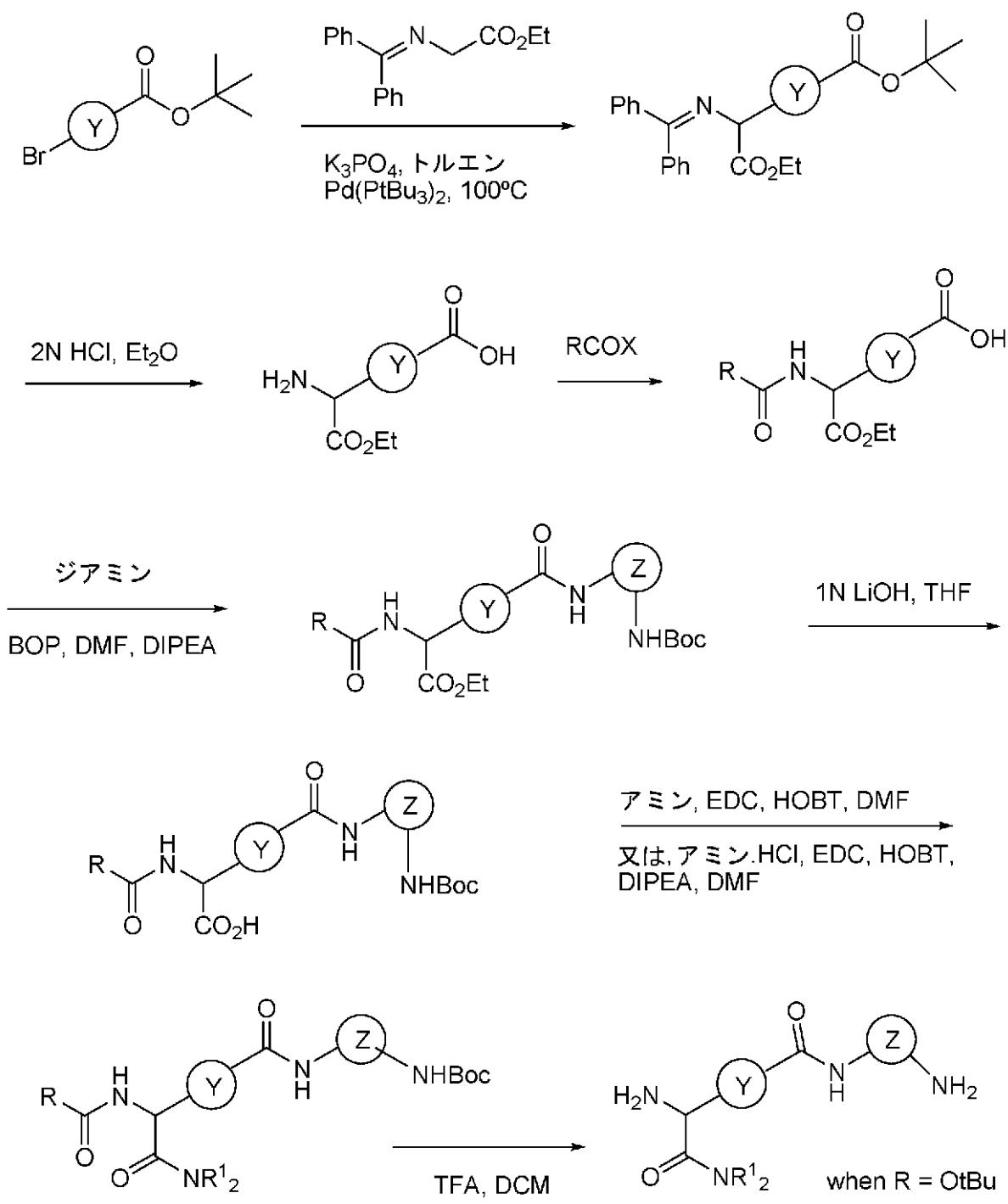
スキーム1



【0201】

【化6】

スキーム1A



【0202】

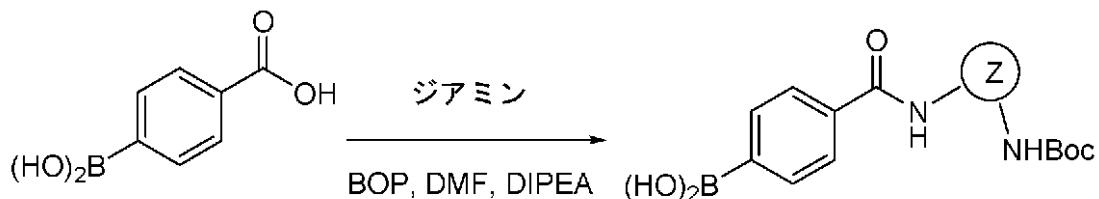
B. 4 - カルボキシフェニルボロン酸由来の化合物

スキーム2は、-カルボキシ置換基を有するアミンを生産するための4 - カルボキシフェニルボロン酸の使用について図示するものである。

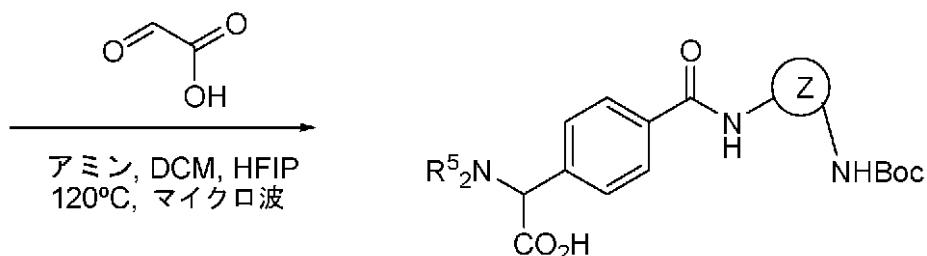
【0203】

【化7】

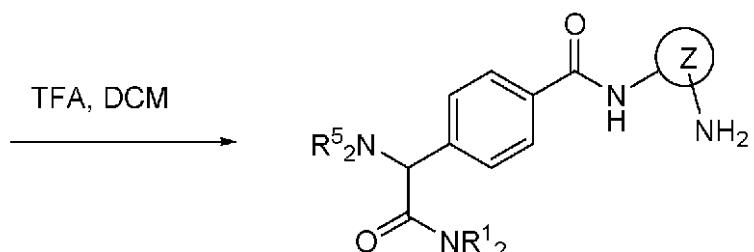
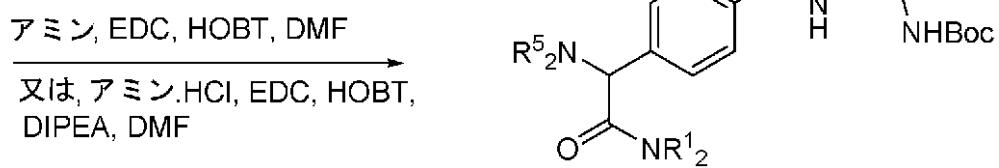
スキーム2



10



20



30

【0204】

C. Ugi 化学を用いるアルデヒド由来の化合物

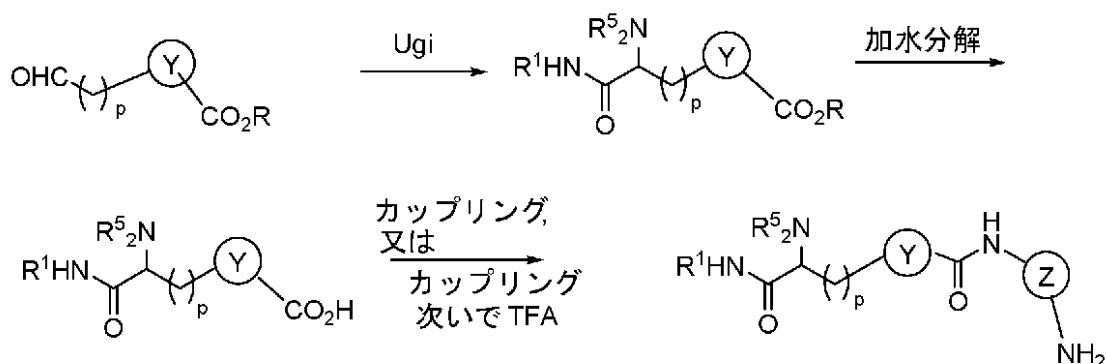
スキーム3は、-カルボキシ置換基を有するアミン及びアミドを生産するためのアルデヒドの使用について図示するものである。

【0205】

40

【化8】

スキーム3



【0206】

D. 4 - カルボキシフェニルアラニン由来の化合物

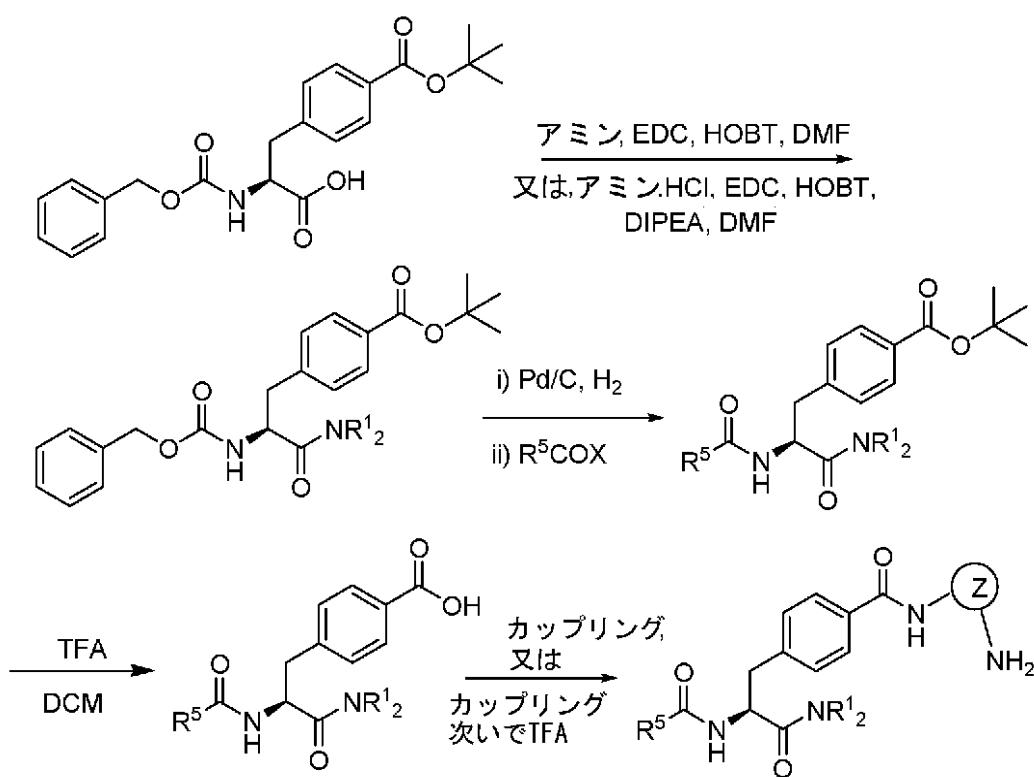
スキーム4は、-カルボキシ置換基を有するアミン、アミド及びカルバメートを生産するための置換された4 - カルボキシフェニルアラニンの使用について図示するものである。

【0207】

【化9】

20

スキーム4



【0208】

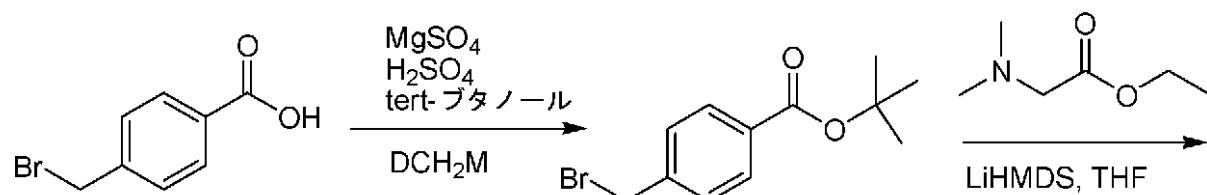
E. 4 - カルボキシベンジルプロミド由来の化合物

スキーム5及び5Aは、-カルボキシ置換基を有するアミンを生産するための置換された4 - カルボキシベンジルプロミドの使用について図示するものである。

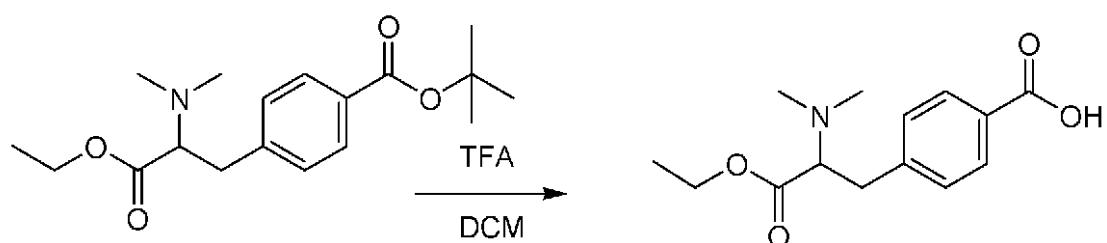
【0209】

【化10】

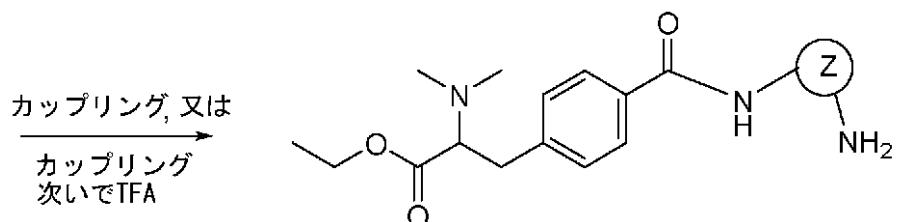
スキーム5



10



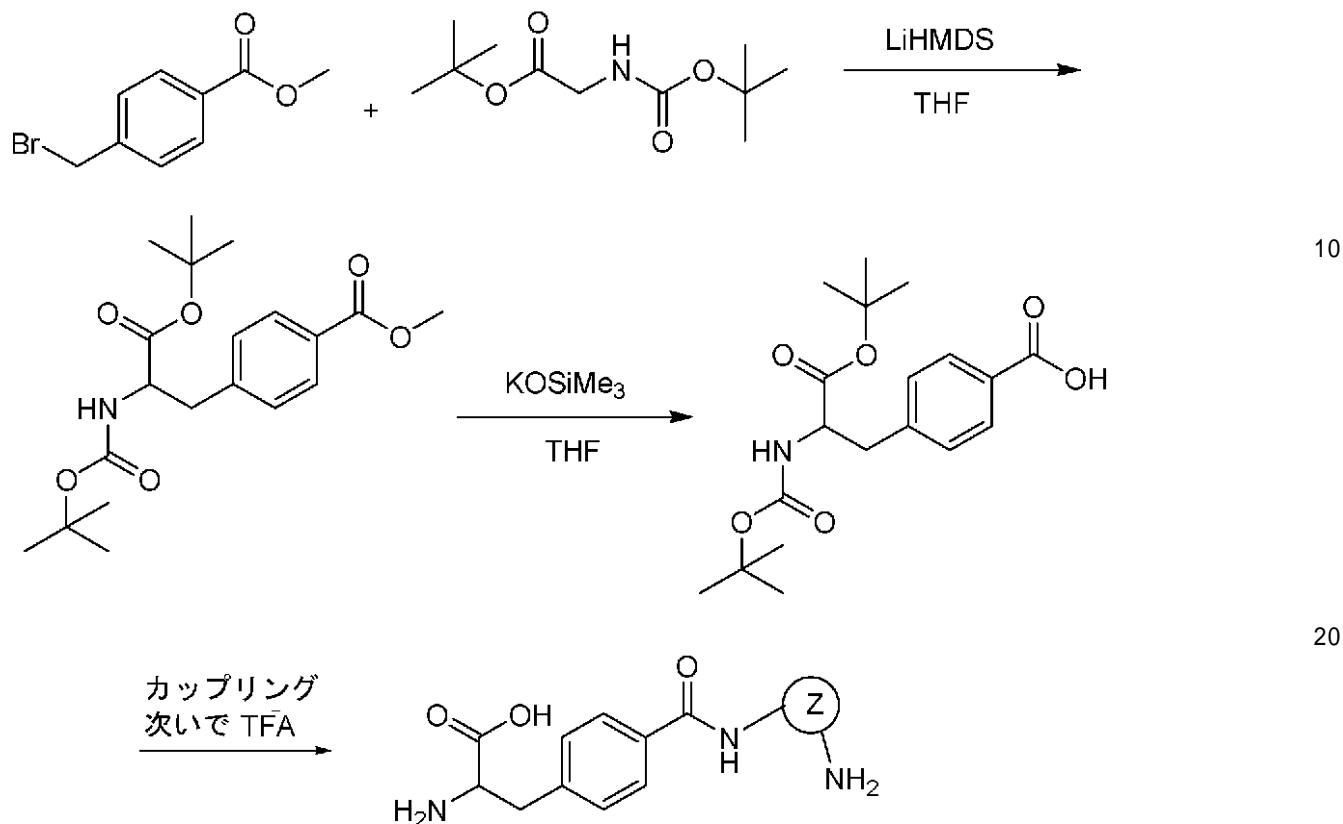
20



【0210】

【化11】

スキーム5A



【0211】

F. フェニルグリシン誘導体由来の化合物

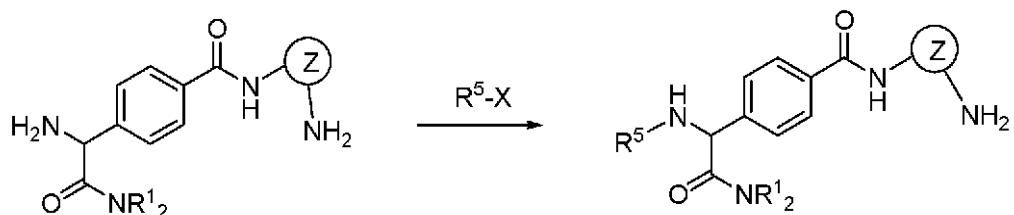
スキーム6は、-カルボキシ置換基を有するアミド、スルホンアミド、尿素及びカルバメートを生産するためのフェニルグリシン誘導体の使用について図示するものである。

【0212】

【化12】

30

スキーム6



40

【0213】

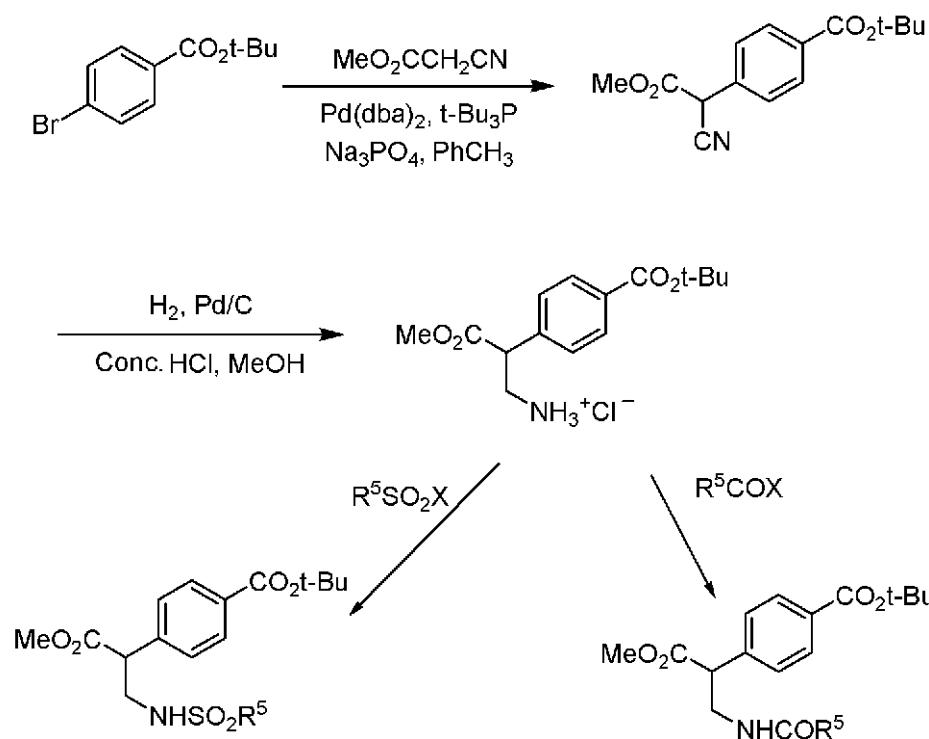
G. 3-アミノ-2-フェニルプロパン酸由来の化合物

スキーム7~9は、アミドを生産するための3-アミノ-2-フェニルプロパン酸の使用について図示するものである。

【0214】

【化13】

スキーム7



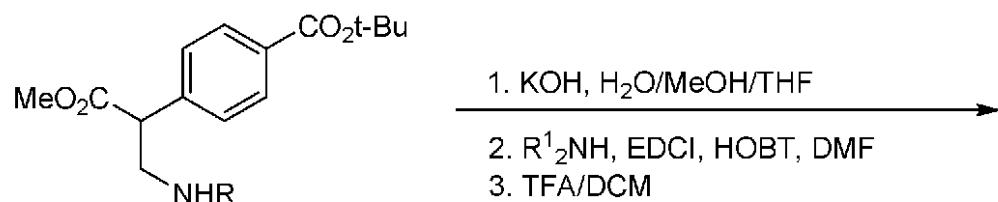
10

20

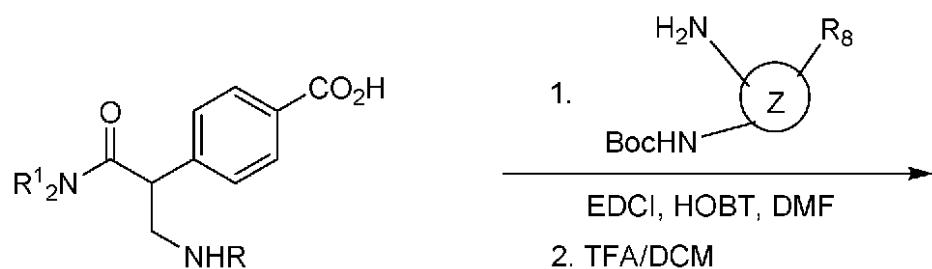
【0215】

【化14】

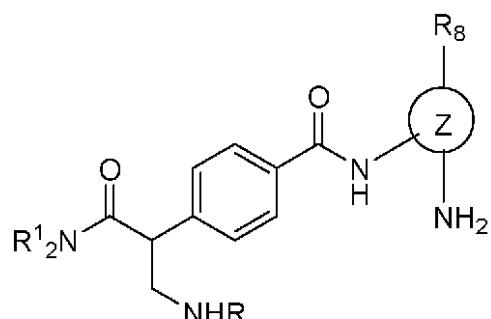
スキーム8

 $\text{R} = \text{COR}^5$ 又は SO_2R^5

10



20

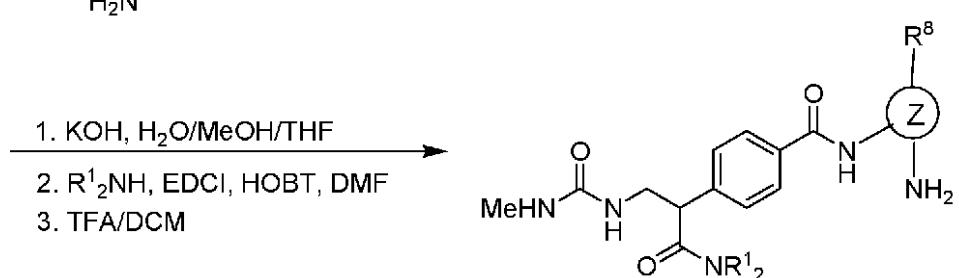
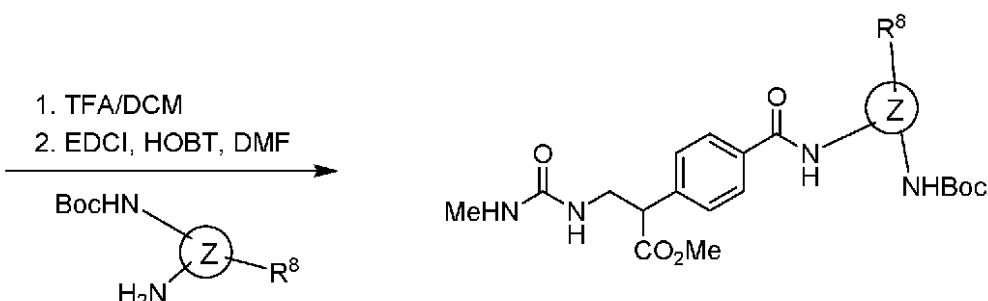
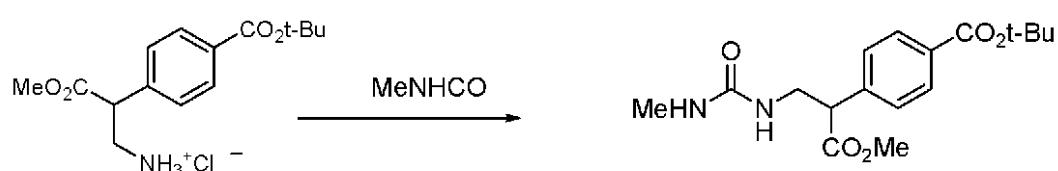


30

【0216】

【化15】

スキーム9



【0217】

H. 3-(ジメチルアミノ)-2-フェニルプロパン酸由来の化合物

スキーム10は、アミドを生産するための3-(ジメチルアミノ)-2-フェニルプロパン酸の使用について図示するものである。

【0218】

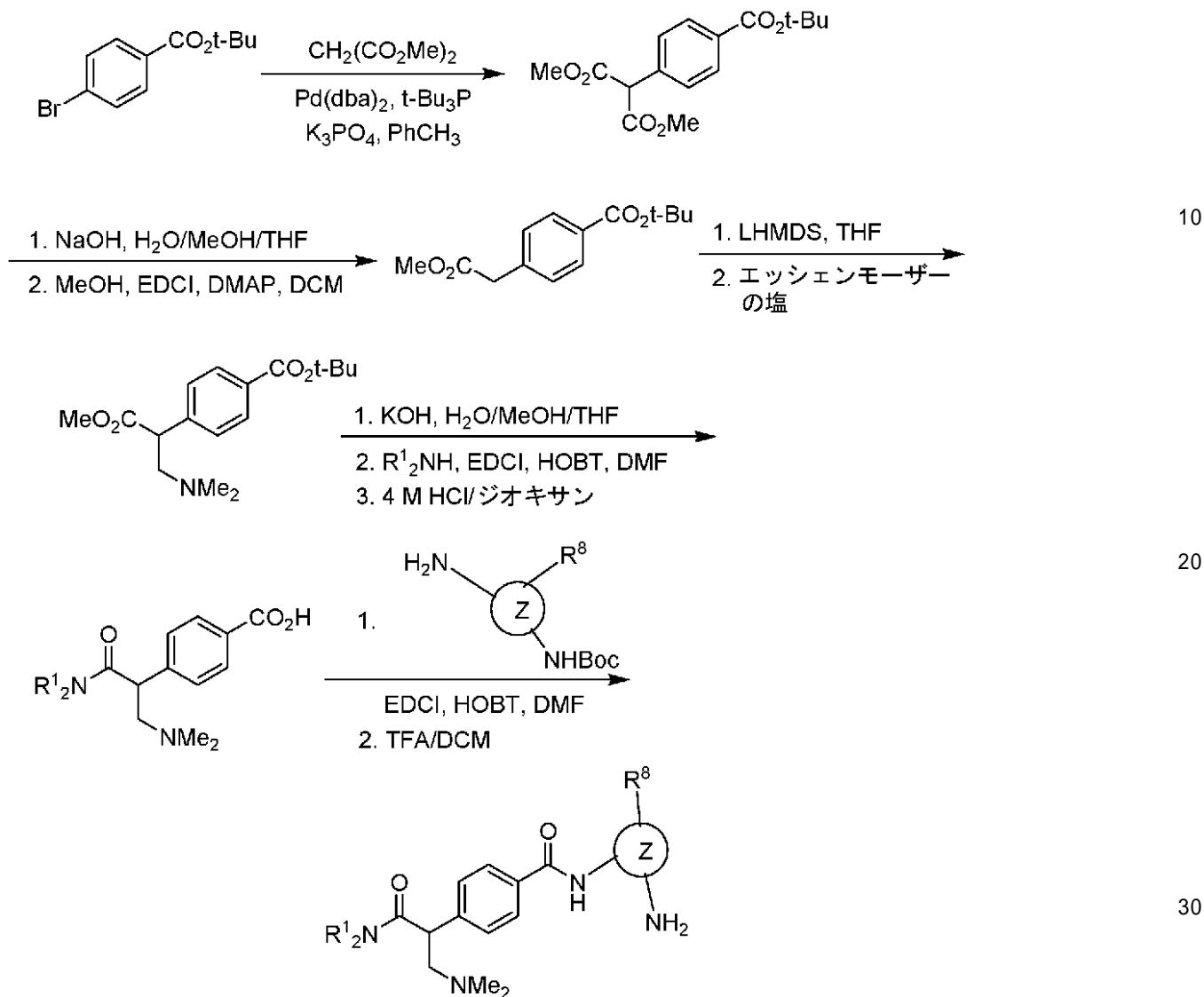
10

20

30

【化16】

スキーム10



【0219】

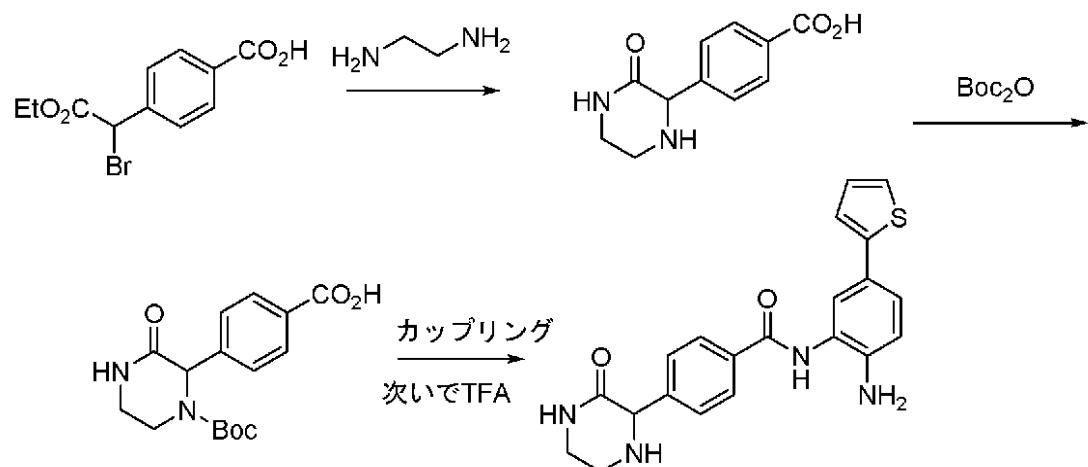
I. 環状アミノ-アミド化合物

スキーム11～13は、環状アミノ-アミドアナログを調製するためのプロセスを図示するものである。

【0220】

【化17】

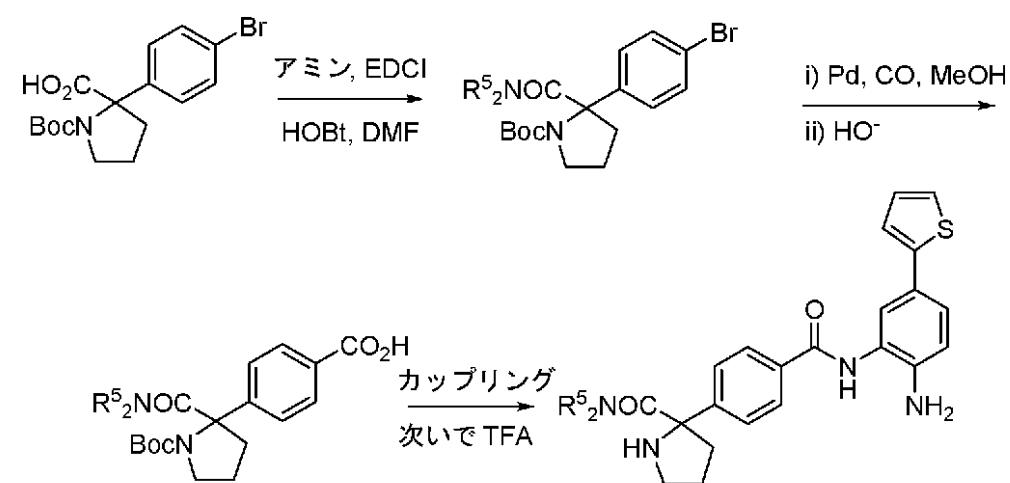
スキーム11



【0221】

【化18】

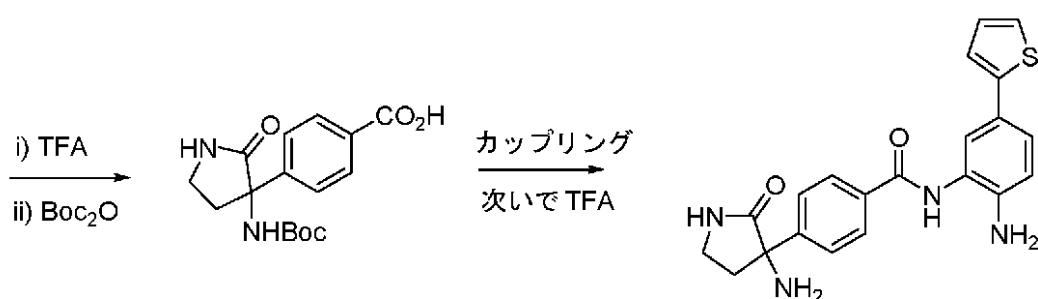
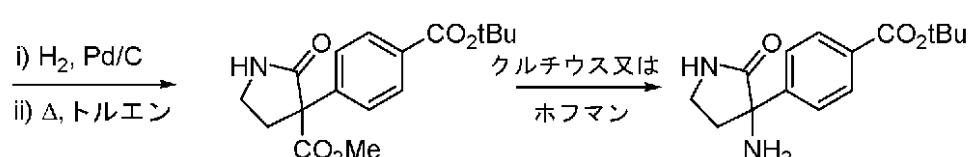
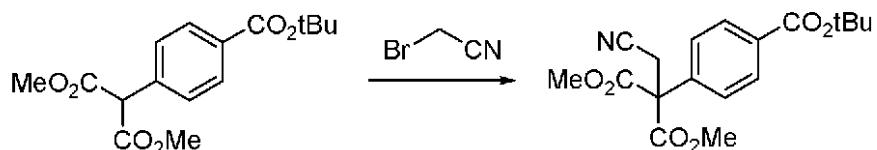
スキーム12



【0222】

【化19】

スキーム13



10

20

30

【0223】

実験の詳細のセクション

本発明の化合物は、上記の合成スキームにまとめられる一般的な方法によって調製した。

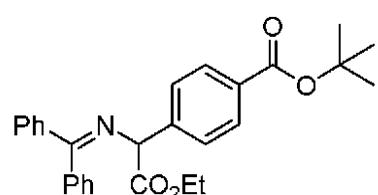
【実施例】

【0224】

実施例1

【0225】

【化20】



【0226】

工程A : t e r t - ブチル = 4 - { 1 - [(ジフェニルメチレン)アミノ] - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル } ベンゾエート。t e r t - ブチル = 4 - プロモベンゾエート (10.3 g、40.1 mmol)、エチル = N - (ジフェニルメチレン)グリシネート (14.99 g、56.1 mmol)、リン酸カリウム (25.5 g、120 mmol) 及びビス(トリ-t-ブチルホスフィン)パラジウム (0) (0.409 g、0.801 mmol) を、トルエン (120 mL) 中、100 °C で窒素下で3日間攪拌した。室温になったところで、その混合物をセライト (Celite) を通して濾過して、真空中で濃縮した。残渣をMPLCによって精製して、所望の生成物を黄色の油状物として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ 7.86 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.51 (m, 3H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.41 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.08 (m, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.00 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.05 (s, 9H).

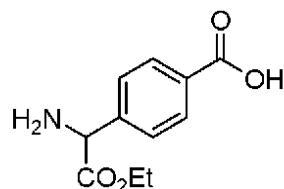
40

50

t, *J* = 6.9 Hz, 3 H)。

【0227】

【化21】



【0228】

工程B: 4 - (1 - アミノ - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) 安息香酸。tert - ブチル = 4 - {1 - [(ジフェニルメチレン)アミノ] - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル} ベンゾエート (17.4 g, 39.2 mmol) 及び2NのHCl (200 mL, 400 mmol) を室温で一晩ジエチルエーテル (200 mL) 中で攪拌した。この水相を分離して、真空中で濃縮した。このHCl塩を水中に溶解して、35 mLの2NのNaOHを添加した。その容積を真空中で減少させて、得られた沈殿物をろ過によって収集して、所望の生成物を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) 7.88 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.47 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 4.60 (s, 1 H), 4.04 (m, 2 H), 1.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H)。MS: 計算値224 (MH⁺)、測定値224 (MH⁺)。

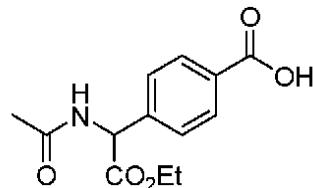
10

【0229】

実施例2

【0230】

【化22】



30

【0231】

4 - [1 - (アセチルアミノ) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル] 安息香酸。実施例1、工程Bに記載されるような4 - (1 - アミノ - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) 安息香酸 (0.94 g, 2.79 mmol) 及びDIPA (1.509 mL, 8.64 mmol) をTHF (4 mL) 中に懸濁し、そして無水酢酸 (0.289 mL, 3.07 mmol) を添加した。この混合物を室温で一晩攪拌した。2NのHClを添加して、その生成物をEtOAc中に抽出した。合わせた有機抽出物を飽和食塩水で洗浄して、MgSO₄で乾燥し、真空中で濃縮した。その残渣を分取用HPLCによって精製して、所望の生成物を白色粉末として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) 13.00 (br s, 1 H), 8.77 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 5.45 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 4.07 (m, 2 H), 1.88 (s, 3 H), 1.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H)。MS: 計算値266 (MH⁺)、測定値266 (MH⁺)。

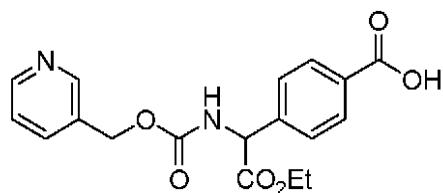
40

【0232】

実施例3

【0233】

【化23】



【0234】

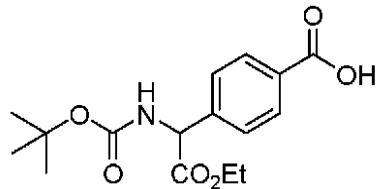
4-(2-エトキシ-2-オキソ-1-[[(ピリジン-3-イルメトキシ)カルボニル]アミノ]エチル)安息香酸。CDI(312mg、1.926mmol)をTHF(2mL)に懸濁し、THF(2mL)中の3-ピリジンメタノール(210mg、1.926mmol)の溶液を添加した。40分間後、得られた溶液を、THF(8mL)中の実施例1、工程Bに記載されているような4-(1-アミノ-2-エトキシ-2-オキソエチル)安息香酸(430mg、1.926mmol)、DBU(0.290mL、1.926mmol)及びトリエチルアミン(0.268mL、1.926mmol)の懸濁液に添加した。この混合物を室温で24時間攪拌した。その溶媒を真空中で除去して、水を添加した。その混合物を2NのHClを用いてpH5に酸性化して、EtOAcで抽出した。その有機層をMgSO₄で乾燥し、真空中で濃縮した。残渣を分取用HPLCによって精製して、所望の生成物のTFA塩を無色の粘性物質(gum)として得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 600MHz) 8.71(s, 1H), 8.66(d, J=5.3Hz, 1H), 8.44(d, J=7.9Hz, 1H), 8.09(d, J=7.9Hz, 1H), 7.90(d, J=8.4Hz, 2H), 7.68(dd, J=7.9及び5.3Hz, 1H), 7.50(d, J=8.4Hz, 2H), 5.33(d, J=7.9Hz, 1H), 5.15(ABq, J=13.2Hz, 2H), 4.07(m, 2H), 1.08(t, J=7.0Hz, 3H)。MS: 計算値359(MH⁺)、測定値359(MH⁺)。

【0235】

実施例4

【0236】

【化24】

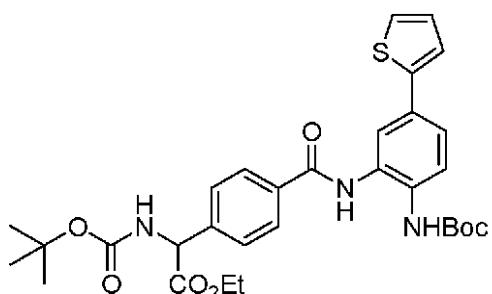


【0237】

工程A: 4-(1-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-エトキシ-2-オキソエチル)安息香酸。実施例1、工程Bに記載されているような4-(1-アミノ-2-エトキシ-2-オキソエチル)安息香酸(0.8g、3.58mmol)及びDIPPEA(1.377mL、7.88mmol)を、THF(8mL)中に懸濁し、BOC₂O(0.915mL、3.94mmol)を添加した。その溶液を室温で2日間攪拌した。その反応混合物をEtOAcで希釀して、2NのHCl及び飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、真空中で濃縮して、所望の生成物を無色の粘性物質(gum)として得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 600MHz) 12.95(br s, 1H), 7.88(d, J=8.4Hz, 2H), 7.84(d, J=8.4Hz, 1H), 7.48(d, J=8.4Hz, 2H), 5.25(d, J=8.4Hz, 1H), 4.06(m, 2H), 1.36(s, 9H), 1.09(t, J=7.2Hz, 3H)。MS: 計算値324(MH⁺)、測定値224(MH⁺)。

【0238】

【化25】



10

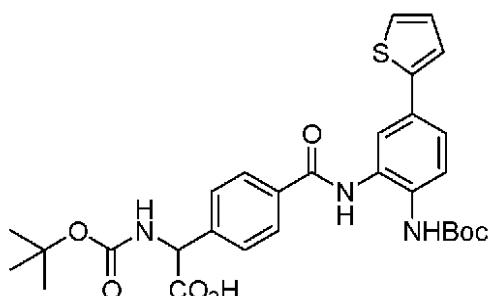
【0239】

工程B：エチル = [(tert-ブトキシカルボニル)アミノ] [4 - ({ [2 - [(tert-ブトキシカルボニル)アミノ] - 5 - (2 - チエニル)フェニル] アミノ} カルボニル)フェニル] アセテート。4 - { 1 - [(tert-ブトキシカルボニル)アミノ] - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル } 安息香酸 (1.2 g、3.71 mmol)，tert-ブチル = [2 - アミノ - 4 - (2 - チエニル)フェニル] カルバメート (1.293 g、4.45 mmol)、BOP (2.462 g、5.57 mmol) 及びDIPPEA (0.972 mL、5.57 mmol) を DMF (10 mL) 中において室温で3日間攪拌した。飽和NaHCO₃を添加して、その生成物を EtOAc 中に抽出した。合わせた有機抽出物を飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥して、真空中で濃縮した。残渣を分取用HPLCによって精製して、所望の生成物を淡黄色の粉末として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) 9.89 (s, 1 H), 8.71 (br s, 1 H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.50 (m, 2 H), 7.42 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.10 (dd, J = 5.4 及び 3.6 Hz, 1 H), 5.27 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.08 (m, 2 H), 1.43 (s, 9 H), 1.38 (s, 9 H), 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 3 H)。MS：計算値 596 (MH⁺)、測定値 440, 484, 496 (MH⁺)。

20

【0240】

【化26】



30

40

【0241】

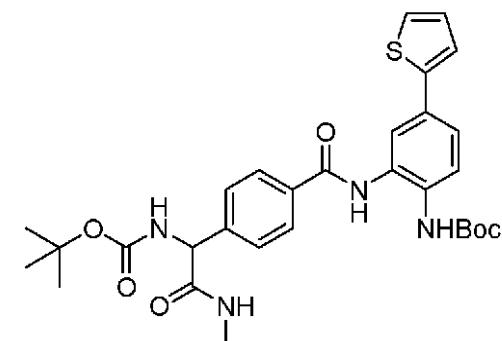
工程C：[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ] [4 - ({ [2 - [(tert-ブトキシカルボニル)アミノ] - 5 - (2 - チエニル)フェニル] アミノ} カルボニル)フェニル] 酢酸。エチル = [(tert-ブトキシカルボニル)アミノ] [4 - ({ [2 - [(tert-ブトキシカルボニル)アミノ] - 5 - (2 - チエニル)フェニル] アミノ} カルボニル)フェニル] アセテート (1.08 g、1.813 mmol) 及び 1 N の水酸化リチウム (3.99 mL、3.99 mmol) を、室温で2日間、THF (16 mL) 中で攪拌した。その反応物を水で希釈して、2 mL の 2 N の HCl を添加して、その生成物を EtOAc 中に抽出した。合わせた有機抽出物を飽和食塩水で洗浄し、MgS

50

O_4 で乾燥し、真空中で濃縮して、所望の生成物を淡黄色の粉末として得た。 ^1H NMR (DMSO-d_6 , 600MHz) δ 12.90 (br s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.81 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.44 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 7.12 (dd, $J = 5.1$ 及び 3.6Hz , 1H), 5.23 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.39 (s, 9H)。MS : 計算値 $568(\text{MH}^+)$ 、測定値 412 , 456 , $468(\text{MH}^+)$ 。

【0242】

【化27】



【0243】

工程 D : *tert*-ブチル = [2 - ({4 - [1 - [(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ] - 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル] - ベンゾイル}アミノ) - 4 - (2 - チエニル)フェニル]カルバメート。[(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ][4 - ({[2 - [(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ] - 5 - (2 - チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)フェニル]酢酸(100mg 、 0.176mmol)、メチルアミン塩酸塩(23.79mg 、 0.352mmol)、HOBT(35.7mg 、 0.264mmol)、DIPEA(0.092mL 、 0.528mmol)及びEDC(50.7mg 、 0.264mmol)を、DMF(1mL)中で、室温において3日間攪拌した。反応混合物を直接、分取用HPLCによって精製して、所望の生成物を白色固体として得た。 ^1H NMR (DMSO-d_6 , 600MHz) δ 9.86 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.14 (q, $J = 4.2\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.79 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.51 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.42 (dd, $J = 3.6$ 及び 1.2Hz , 1H), 7.38 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.10 (dd, $J = 4.8$ 及び 3.6Hz , 1H), 5.19 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 2.55 (d, $J = 4.2\text{Hz}$, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.36 (s, 9H)。MS : 計算値 $581(\text{MH}^+)$ 、測定値 425 , $469(\text{MH}^+)$ 。

【0244】

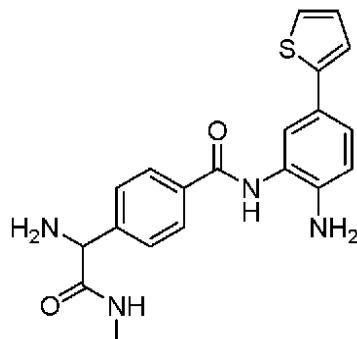
10

20

30

40

【化28】



10

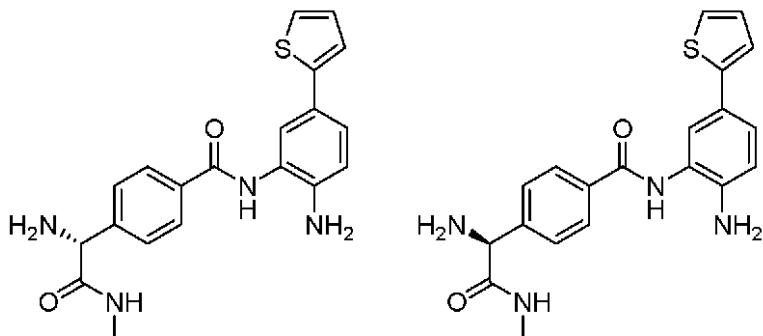
【0245】

工程 E : 4 - [1 - アミノ - 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル] - N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] - ベンズアミド。tert-ブチル = [2 - { 4 - [1 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル] ベンゾイル } アミノ] - 4 - (2 - チエニル) フェニル] カルバメート (70 mg, 0.121 mmol) を、 DCM (1 mL) / TFA (0.5 mL) 中で室温で 1 時間攪拌した。その溶媒を真空中で除去して、その残渣を Et₂O 中で粉碎して所望の生成物の TFA 塩を青緑色の固体として得た。¹H NMR (DMSO - d₆, 600 MHz) 9.83 (s, 1 H), 8.72 (br s, 3 H), 8.50 (q, J = 4.2 Hz, 1 H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.47 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.35 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 7.32 (dd, J = 8.1 及び 2.1 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.03 (dd, J = 4.8 及び 3.6 Hz, 1 H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.97 (br s, 1 H), 2.61 (d, J = 4.2 Hz, 3 H)。MS : 計算値 381 (M+), 測定値 381 (M+)。

20

【0246】

【化29】



30

【0247】

工程 F : 4 - [(1R) - 1 - アミノ - 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル] - N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] ベンズアミド及び 4 - [(1S) - 1 - アミノ - 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル] - N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] ベンズアミド。4 - [1 - アミノ - 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル] - N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] ベンズアミドを、キラル HPLC : Chiralpak AD カラム 250 × 20 mm, 移動相ヘプタン / IPA 65 / 35, 流速 1.2 mL / 分によってそのエナンチオマーに分離した。ピーク 1 保持時間 24.7 分 ; MS : 計算値 381 (M+), 測定値 381 (M+)。ピーク 2 保持時間 28.5 分 ; MS : 計算値 381 (M+), 測定値 381 (M+)。

40

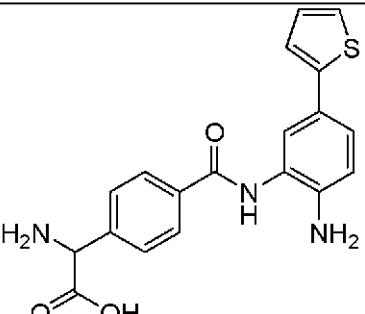
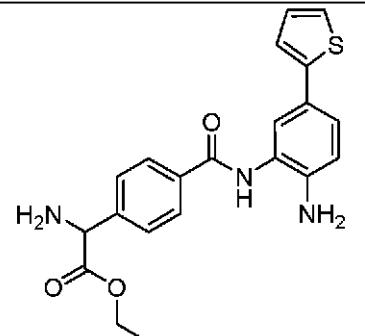
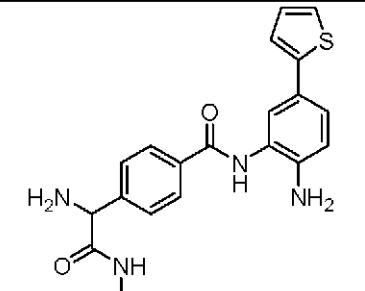
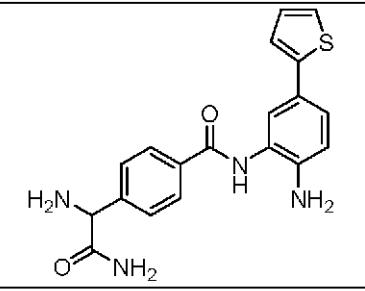
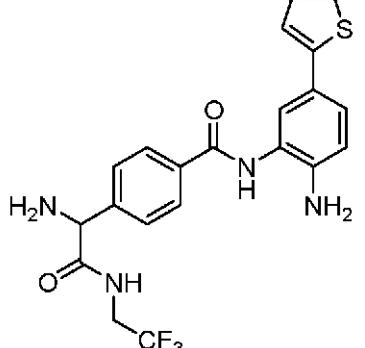
【0248】

さらなるアナログを上記実施例 1 ~ 4 に記載される手順と同様の手順で調製した。

50

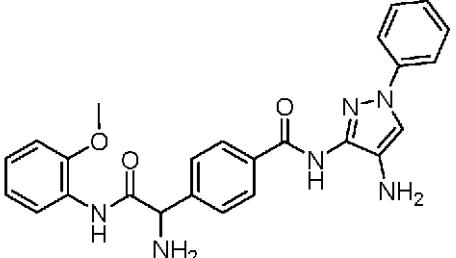
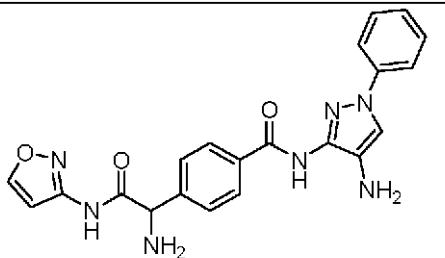
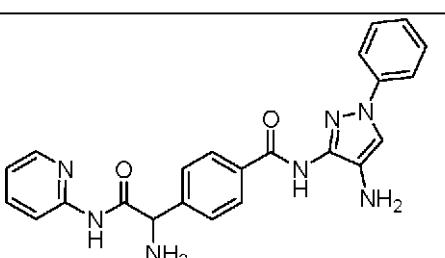
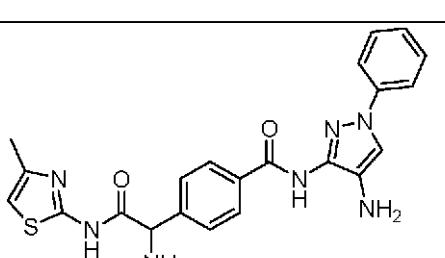
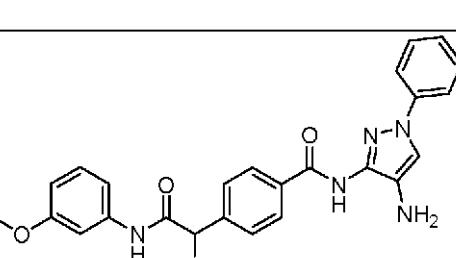
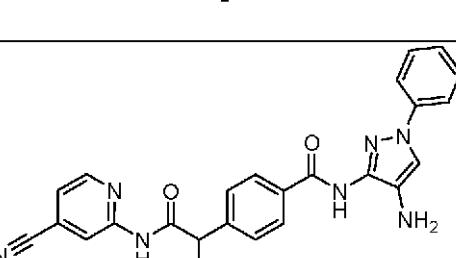
【0249】

【表1】

化合物番号		名称	MS	塩型
4-1		アミノ [4- (([2-アミノ-5- (2-チエニル) フェニル] アミノ) カルボニル) フェニル] 酢酸	計算値 368 (MH ⁺), 測定値 368 (MH ⁺)	TFA
4-2		エチル=アミノ [4- (([2-アミノ-5- (2-チエニル) フェニル] アミノ) カルボニル) フェニル] アセテート	計算値 396 (MH ⁺), 測定値 396 (MH ⁺)	遊離塩基
4-3		4- [1-アミノ-2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル] -N- [2-アミノ-5- (2-チエニル) フェニル] ベンズアミド	計算値 381 (MH ⁺), 測定値 381 (MH ⁺)	遊離塩基, TFA, HCl
4-4		N- [2-アミノ-5- (2-チエニル) フェニル] -4- (1,2-ジアミノ-2-オキソエチル) ベンズアミド	計算値 367 (MH ⁺), 測定値 367 (MH ⁺)	遊離塩基, TFA
4-5		4- [1-アミノ-2-オキソ-2- [(2,2,2-トリフルオロエチル) アミノ] エチル] -N- [2-アミノ-5- (2-チエニル) フェニル] ベンズアミド	計算値 449 (MH ⁺), 測定値 449 (MH ⁺)	遊離塩基

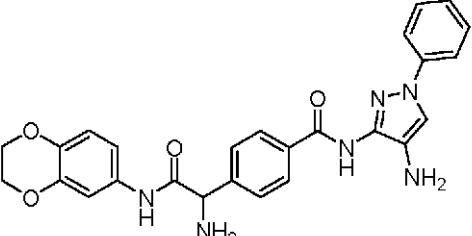
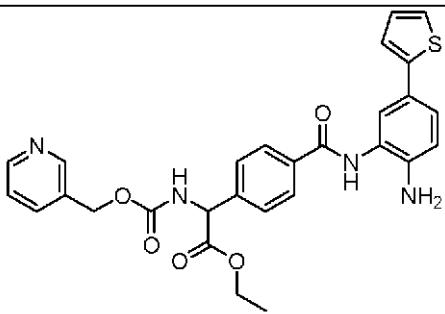
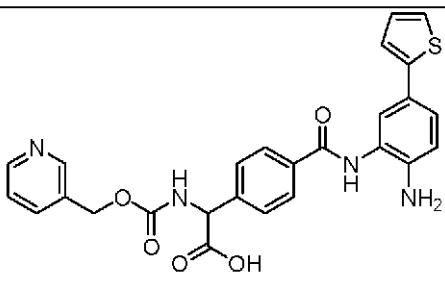
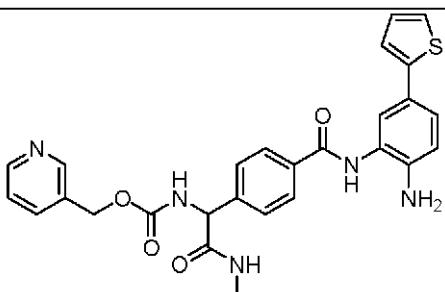
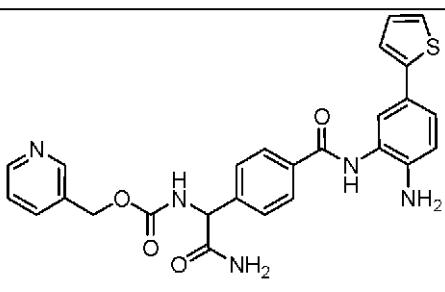
【0250】

【表2】

4-5		4- [1-アミノ-2- [(2-メトキシフェニル) アミノ] -2-オキソエチル] -N- (4-アミノ-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド	計算値 457 (MH ⁺), 測定値 457 (MH ⁺)	HCl
4-6		4- [1-アミノ-2- (イソオキサゾール-3-イルアミノ) -2-オキソエチル] -N- (4-アミノ-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド	計算値 418 (MH ⁺), 測定値 418 (MH ⁺)	HCl
4-7		4- [1-アミノ-2-オキソ-2-(ピリジン-2-イルアミノ) エチル] -N- (4-アミノ-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド	計算値 428 (MH ⁺), 測定値 428 (MH ⁺)	HCl
4-8		4- [1-アミノ-2- [(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル) アミノ] -2-オキソエチル] -N- (4-アミノ-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド	計算値 448 (MH ⁺), 測定値 448 (MH ⁺)	HCl
4-9		4- [1-アミノ-2- [(3-メトキシフェニル) アミノ] -2-オキソエチル] -N- (4-アミノ-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド	計算値 457 (MH ⁺), 測定値 457 (MH ⁺)	HCl
4-10		4- [1-アミノ-2- [(4-シアノピリジン-2-イル) アミノ] -2-オキソエチル] -N- (4-アミノ-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド	計算値 453 (MH ⁺), 測定値 453 (MH ⁺)	HCl

【0251】

【表3】

4-11		4- [1-アミノ-2- (2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イルアミノ) -2-オキソエチル] -N- (4-アミノ-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド	計算値 485 (MH ⁺), 測定値 485 (MH ⁺)	HCl
4-12		エチル= [4- ([[2-アミノ-5- (2-チエニル) フェニル] アミノ] カルボニル) フェニル] [[(ピリジン-3-イルメトキシ) カルボニル] アミノ] アセテート	計算値 531 (MH ⁺), 測定値 531 (MH ⁺)	遊離 塩基
4-13		[4- ([[2-アミノ-5- (2-チエニル) フェニル] アミノ] カルボニル) フェニル] [[(ピリジン-3-イルメトキシ) カルボニル] アミノ] 酢酸	計算値 503 (MH ⁺), 測定値 503 (MH ⁺)	TFA
4-14		ピリジン-3-イルメチル= [1- [4- ([[2-アミノ-5- (2-チエニル) フェニル] アミノ] カルボニル) フェニル] -2- (メチルアミノ) -2-オキソエチル] カルバメート	計算値 516 (MH ⁺), 測定値 516 (MH ⁺)	遊離 塩基, TFA
4-15		ピリジン-3-イルメチル= [2-アミノ-1- [4- ([[2-アミノ-5- (2-チエニル) フェニル] アミノ] カルボニル) フェニル] -2-オキソエチル] カルバメート	計算値 502 (MH ⁺), 測定値 502 (MH ⁺)	遊離 塩基

【0252】

【表4】

4-16		ピリジン-3-イルメチル= [1- [4- ([2-アミノ-5- (2-チエニル) フェニル] アミノ) カルボニル) フェニル] -2- (エチルアミノ) -2-オキソエチル] カルバメート	計算値 530 (MH ⁺), 測定値 530 (MH ⁺)	遊離塩基
4-17		ピリジン-3-イルメチル= [1- [4- ([2-アミノ-5- (2-チエニル) フェニル] アミノ) カルボニル) フェニル] -2- (イソプロピルアミノ) -2-オキソエチル] カルバメート	計算値 544 (MH ⁺), 測定値 544 (MH ⁺)	遊離塩基
4-17		ピリジン-3-イルメチル= [1- [4- ([2-アミノ-5- (2-チエニル) フェニル] アミノ) カルボニル) フェニル] -2- (ジメチルアミノ) -2-オキソエチル] カルバメート	計算値 530 (MH ⁺), 測定値 530 (MH ⁺)	遊離塩基
4-18		(アセチルアミノ) [4- ([2-アミノ-5- (2-チエニル) フェニル] アミノ) カルボニル] フェニル] 酢酸	計算値 410 (MH ⁺), 測定値 410 (MH ⁺)	TFA
4-19		4- [1- (アセチルアミノ) -2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル] -N- [2-アミノ-5- (2-チエニル) フェニル] ベンズアミド	計算値 463 (MH ⁺), 測定値 463 (MH ⁺)	TFA

【0253】

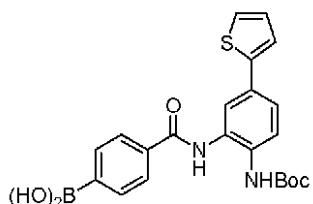
【表5】

4-20		4- [1- (アセチルアミノ) -2-アミノ-2-オキソエチル] -N- [2-アミノ-5- (2-チエニル) フェニル] ベンズアミド	計算値 409 (MH ⁺), 測定値 409 (MH ⁺)	TFA
4-21		4- [1- (アセチルアミノ) -2- (メチルアミノ) -2-オキソエチル] -N- [2-アミノ-5- (2-チエニル) フェニル] ベンズアミド	計算値 423 (MH ⁺), 測定値 423 (MH ⁺)	TFA, 遊離 塩基
4-22		4- [1- (アセチルアミノ) -2- (ジメチルアミノ) -2-オキソエチル] -N- [2-アミノ-5- (2-チエニル) フェニル] ベンズアミド	計算値 437 (MH ⁺), 測定値 437 (MH ⁺)	TFA
4-23		4- [1- (アセチルアミノ) -2- (イソプロピルアミノ) -2-オキソエチル] -N- [2-アミノ-5- (2-チエニル) フェニル] ベンズアミド	計算値 451 (MH ⁺), 測定値 451 (MH ⁺)	TFA
4-24		4- [1- (アセチルアミノ) -2- (エチルアミノ) -2-オキソエチル] -N- [2-アミノ-5- (2-チエニル) フェニル] ベンズアミド	計算値 437 (MH ⁺), 測定値 437 (MH ⁺)	TFA
4-25		tert-ブチル= [2- ([4- [1- (アセチルアミノ) -2- (メチルアミノ) -2-オキソエチル] ベンゾイル] アミノ) -4- (2-チエニル) フェニル] カルバメート	計算値 523 (MH ⁺), 測定値 423 (MH ⁺)	遊離 塩基

実施例 5

【0255】

【化30】



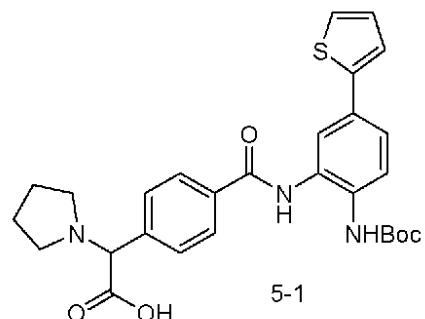
10

【0256】

工程 A : [4 - ({[2 - [(tert - プトキシカルボニル)アミノ] - 5 - (2 - チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル) - フェニル]ボロン酸。実施例 4、工程 B に記載の手順を経て 4 - カルボキシフェニルボロン酸から調製した。MS : 計算値 439 (M H⁺)、測定値 339, 383 (M H⁺)。

【0257】

【化31】



20

【0258】

工程 B : [4 - ({[2 - [(tert - プトキシカルボニル)アミノ] - 5 - (2 - チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)フェニル] (ピロリジン - 1 - イル) 酢酸。グリオキシリ酸一水和物 (0.042 g、0.456 mmol) を、DCM (2.1 mL) / HFIP (0.2 mL) に懸濁し、そしてピロリジン (0.038 mL、0.456 mmol) 及び [4 - ({[2 - [(tert - プトキシカルボニル)アミノ] - 5 - (2 - チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)フェニル]ボロン酸 (0.2 g、0.456 mmol) を添加した。その反応物を室温で一晩攪拌した。その混合物をマイクロ波用のバイアルに移して、マイクロ波中で 30 分間 120 まで加熱した。その溶媒を真空中で除去し、その残渣をメタノール中で粉碎して、所望の生成物を淡黄色の粉末として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ 9.95 (s, 1 H), 8.74 (br s, 1 H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.79 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.49 (m, 2 H), 7.43 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J = 5.4 及び 3.6 Hz, 1 H), 4.33 (s, 1 H), 3.06 (m, 2 H), 2.79 (m, 2 H), 1.84 (m, 4 H), 1.43 (s, 9 H)。MS : 計算値 522 (M H⁺)、測定値 522 (M H⁺)。

30

40

【0259】

以下の化合物を、上記の、及び実施例 4 における技術を用いて作成した。

【0260】

【表6】

化合物番号		名称	MS
5-2		N- [2-アミノ-5- (2-チエニル) フェニル] -4- [2- (メチルアミノ) -2-オキソ-1-ピロリジン-1-イルエチル] ベンズアミド (遊離の塩基として単離された)	計算値 435 (MH ⁺), 測定値 435 (MH ⁺)
5-3		[4- ({[2-amino-5-(2-chloroethyl)phenyl]amino}カルボニル)フェニル] (ピロリジン-1-イル)酢酸 (TFA 塩として単離された)	計算値 422 (MH ⁺), 測定値 422 (MH ⁺)

10

20

30

40

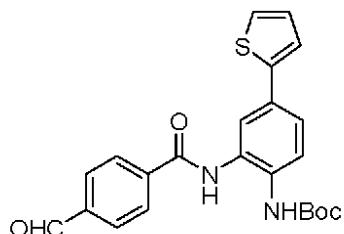
50

【0261】

実施例6

【0262】

【化32】



【0263】

工程A : t e r t - ブチル = [2 - [(4 - ホルミルベンゾイル) アミノ] - 4 - (2 - チエニル) フェニル] カルバメート。メチル = 4 - [({ 2 - [(t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] - 5 - チエン - 2 - イルフェニル } アミノ) カルボニル] ベンゾエート (1 . 7 g, 3 . 76 mmol) を、無水 T H F 中で 0 . 1 M に調製し、0 に冷却した。この攪拌懸濁物に、無水 T H F に含まれる 2 M の L i B H 4 (0 . 55 g, 2 . 5 . 20 mmol) を添加した。この得られた溶液を室温までゆっくり温め 14 時間攪拌した。次いでその反応物を 0 に冷却して、飽和 N H 4 C l 水溶液で注意深くクエンチした。その混合物を水で希釈して、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥して、真空中で濃縮した。その残渣を D C M で希釈して、M P L C によって精製し、t e r t - ブチル = 2 - { [4 - (ヒドロキシメチル) ベンゾイル] アミノ } - 4 - チエン - 2 - イルフェニルカルバメートを得た。

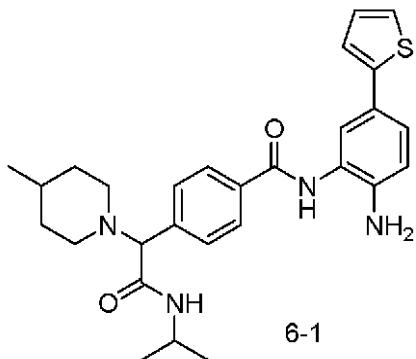
【0264】

上記の生成物 (0 . 52 g, 1 . 23 mmol) を、D C M 中で 0 . 15 M に作成し、この攪拌溶液に、デスマーチン・ペルヨージナン (D e s s - M a r t i n P e r i o d i n a t e) (0 . 52 g, 1 . 23 mmol) を添加した。その反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いでチオ硫酸ナトリウム水溶液でクエンチした。15 分間の攪拌後、その混合物を E t O A c と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。その有機層を再度飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾

燥して、真空中で濃縮した。その残渣をM P L Cによって精製して、所望の生成物を得た。¹H N M R (D M S O - d₆, 6 0 0 M H z) 1 0 . 1 0 (s, 1 H), 1 0 . 0 6 (s, 1 H), 8 . 7 7 (s, 1 H), 8 . 1 5 (d, J = 8 . 2 H z, 2 H), 8 . 0 5 (d, J = 8 . 2 H z, 2 H), 7 . 7 9 (d, J = 1 . 8 H z, 1 H), 7 . 6 3 (d, J = 8 . 5 H z, 1 H), 7 . 5 1 (m, 2 H), 7 . 4 4 (m, 1 H), 7 . 1 1 (m, 1 H), 1 . 4 3 (s, 9 H)。

【0 2 6 5】

【化33】



【0 2 6 6】

工程B : N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] - 4 - [2 - (イソプロピルアミノ) - 1 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル] ベンズアミド。t e r t - ブチル = 2 - [(4 - ホルミルベンゾイル) アミノ] - 4 - チエン - 2 - イルフェニルカルバメート (2 0 . 0 m g, 0 . 0 4 7 m m o l) を無水トリフルオロエタノール中で 2 . 0 M に作成して、この攪拌溶液に N - メチルピペラジン (4 . 7 m g, 0 . 0 4 7 m m o l) 、 2 - イソシアノプロパン (4 . 9 m g, 0 . 0 7 1 m m o l) 及び酢酸 (2 . 8 m g, 0 . 0 4 7 m m o l) を添加した。この反応混合物を室温で 1 4 時間攪拌した。その反応混合物を T F A で希釈して、室温で 3 0 分間攪拌した。次いで、その反応混合物を逆相クロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を T F A 塩として得た。M S : 計算値 4 9 1 (M H +) 、測定値 4 9 1 (M H +)。

【0 2 6 7】

さらなるアナログを上記の実施例に記載の手順と同様の手順で調製した。以下の化合物は T F A 塩として単離された。

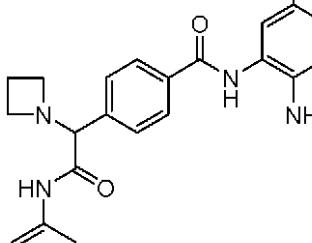
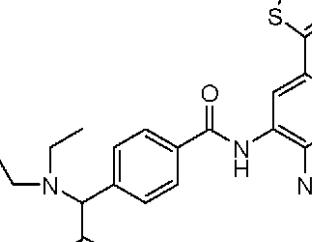
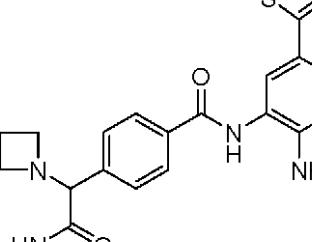
【0 2 6 8】

10

20

30

【表7】

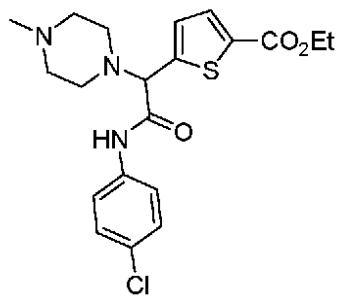
化合物番号		名称	MS
6-2		N- (2-アミノ-5-チエン-2-イルフェニル) -4- [1-アゼチジン-1-イル-2- [(4-メチルフェニル) アミノ] -2-オキソエチル] ベンズアミド	計算値 497 (MH+), 測定値 497 (MH ⁺)
6-3		N- (2-アミノ-5-チエン-2-イルフェニル) -4- [1-(ジエチルアミノ) -2-(イソプロピルアミノ) -2-オキソエチル] ベンズアミド	計算値 465 (MH+), 測定値 465 (MH ⁺)
6-4		N- (2-アミノ-5-チエン-2-イルフェニル) -4- [1-アゼチジン-1-イル-2- (イソプロピルアミノ) -2-オキソエチル] ベンズアミド	計算値 449 (MH+), 測定値 449 (MH ⁺)

[0 2 6 9]

実施例 7

【 0 2 7 0 】

【化 3 4】



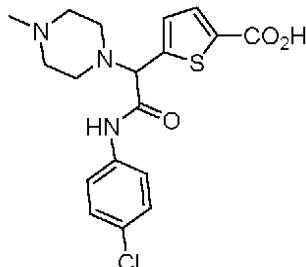
【 0 2 7 1 】

工程 A : エチル = 5 - [2 - [(4 - クロロフェニル) アミノ] - 1 - (4 - メチルピペラジン - 1 -イル) - 2 - オキソエチル] チオフェン - 2 - カルボキシレート。エチル = 5 - ホルミルチオフェン - 2 - カルボキシレート (0 . 5 0 g , 2 . 7 1 m m o l) を

、無水トリフルオロエタノール中で 2 . 2 5 M に作成し、そしてこの攪拌溶液に、N - メチルピペラジン (0 . 3 3 g、3 . 2 6 mmol) 、1 - クロロ - 4 - イソシアノベンゼン (0 . 4 5 g、3 . 2 6 mmol) 及び酢酸 (0 . 2 0 g、3 . 2 6 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。その反応混合物を真空中で濃縮し、次いで M P L C によって精製して、所望の生成物を得た。M S : 計算値 4 2 2 , 4 2 4 (M H +) 、測定値 4 2 2 , 4 2 4 (M H +) 。

【 0 2 7 2 】

【 化 3 5 】



10

【 0 2 7 3 】

工程 B : 5 - [2 - [(4 - クロロフェニル) アミノ] - 1 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル] チオフェン - 2 - カルボン酸。エチル = 5 - [2 - [(4 - クロロフェニル) アミノ] - 1 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル] チオフェン - 2 - カルボキシレート (0 . 5 6 g、1 . 3 3 mmol) を、ジオキサン中に 0 . 5 M に作成し、そしてこの攪拌溶液に、3 当量の 3 M の LiOH (1 . 3 3 mL、3 . 9 8 mmol) を添加した。この得られた混合物を室温で 3 時間攪拌した。その混合物を 1 M の HCl を用いて pH 6 に調節し、次いで真空中で濃縮して所望の生成物を得た。M S : 計算値 3 9 4 , 3 9 6 (M H +) 、測定値 3 9 4 , 3 9 6 (M H +) 。

20

【 0 2 7 4 】

さらなるアナログを、上記の、そして実施例 4 に記載の手順と同様の手順で調製した。以下の化合物を遊離塩基 (親) 型として調製した。

【 0 2 7 5 】

30

【 表 8 】

化合物番号		名称	MS
7-1		N- (2-アミノ-5-チエン-3-イルフェニル) -5- [2 - [(4 - クロロフェニル) アミノ] -1 - (4 - メチルピペラジン-1-イル) -2 - オキソエチル] チオフェン-2-カルボキサミド	計算値 566, 568 (M H +), 測定値 566, 568 (M H +)
7-2		N- (2-アミノ-5-チエン-2-イルフェニル) -5- [2 - [(4 - クロロフェニル) アミノ] -1 - (4 - メチルピペラジン-1-イル) -2 - オキソエチル] チオフェン-2-カルボキサミド	計算値 566, 568 (M H +), 測定値 566, 568 (M H +)

40

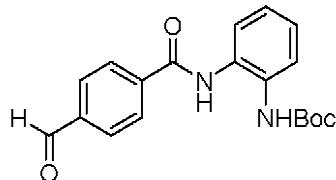
50

【0276】

実施例8

【0277】

【化36】



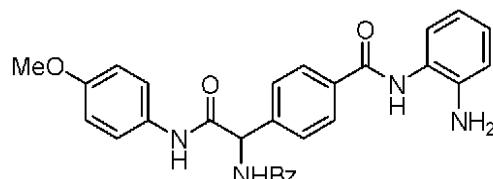
10

【0278】

工程A : t e r t - ブチル = { 2 - [(4 - ホルミルベンゾイル) アミノ] フェニル } カルバメート。4 - ホルミル安息香酸 (1 . 5 0 g、1 0 . 0 m m o l) 、 t e r t - ブチル = (2 - アミノフェニル) カルバメート (2 . 0 8 g、1 0 . 0 m m o l) 、 E D C (1 . 9 2 g、1 0 . 0 m m o l) 及び H O B t (1 . 3 5 g、1 0 . 0 m m o l) を、D M F に溶解して、溶液を 7 0 ° C で 4 時間加熱した。その溶液を 2 0 0 m L の E t O A c で希釈して、有機溶液を 1 5 0 m L の水を用いて 2 回、次いで各々 1 5 0 m L の 1 N の H C l 、 N a H C O 3 (飽和) 及び飽和食塩水で連続して洗浄した。その溶液を M g S O 4 で乾燥し、濃縮し、次いでフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 1 2 ~ 1 0 0 % の酢酸エチル) によって精製して、所望の生成物を得た。M S 計算値 3 4 1 (M H +) 、測定値 3 4 1 (M H +) 。 20

【0279】

【化37】



30

【0280】

工程B : N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { 1 - (ベンゾイルアミノ) - 2 - [(4 - メトキシフェニル) アミノ] - 2 - オキソエチル } ベンズアミド。上記工程A由来の化合物 (5 0 m g、0 . 1 4 7 m m o l) 、 2 , 4 - ジメトキシベンジルアミン (2 6 . 5 μ L、0 . 1 7 6 m m o l) 、 4 - メトキシフェニルイソシアニド (1 9 . 6 m g、0 . 1 4 7 m m o l) 及び安息香酸 (1 7 . 9 m g、0 . 1 4 7 m m o l) を、 5 0 μ L の T r i f l u o r o p r o p a n e (T F E) に溶解し、そして 5 0 ° C で 3 時間加熱した。この溶液を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 1 2 ~ 1 0 0 % の E t O A c) によって精製して、 t e r t - ブチル = { 2 - [(4 - { 1 - (ベンゾイルアミノ) - 2 - [(4 - メトキシフェニル) アミノ] - 2 - オキソエチル } ベンゾイル) アミノ] フェニル } カルバメートを得て、これを 1 m L の C H 2 C l 2 に溶解し、そして 1 m L の T F A を添加した。この溶液を 1 時間攪拌し、その溶媒を留去して、その残渣を 5 m L の E t 2 O で 2 回粉碎して、所望の生成物を黄色の粉末として得た。 ¹ H N M R (6 0 0 M H z , C D 3 O D) 8 . 0 6 (d , J = 8 . 2 H z , 2 H) , 7 . 8 9 (d , J = 7 . 3 H z , 2 H) , 7 . 7 6 (d , J = 8 . 5 H z , 2 H) , 7 . 5 6 (t , J = 7 . 4 H z , 1 H) , 7 . 4 4 - 7 . 4 9 (m , 4 H) , 7 . 3 1 - 7 . 3 8 (m , 4 H) , 6 . 8 7 (d , J = 7 . 1 H z , 2 H) , 5 . 9 1 (s , 1 H) , 3 . 7 5 (s , 3 H) . M S 計算値 4 9 5 (M H +) 、測定値 4 9 5 (M H +) 。 40

【0281】

さらなるアナログを、上記の実施例の調製物について記載される手順と同様の手順で調

50

製した。他に示さない限り、以下の化合物は TFA 塩として単離された。

【0282】

【表9】

化合物番号		名称	MS
8-1		<i>N</i> -(2-アミノフェニル)-4-[1-(ベンジルアミノ)-2-(ベンジルアミノ)-2-オキソエチル]ベンズアミド	計算値 479 (MH ⁺), 測定値 479 (MH ⁺)
8-2		<i>N</i> -(2-アミノフェニル)-4-[1,2-ビス(ベンジルアミノ)-2-オキソエチル]ベンズアミド	計算値 493 (MH ⁺), 測定値 493 (MH ⁺)
8-3		<i>N</i> -(2-アミノフェニル)-4-[2-(ベンジルアミノ)-2-オキソ-1-[2-(フェニルエチル)アミノ]エチルベンズアミド	計算値 507 (MH ⁺), 測定値 507 (MH ⁺)
8-4		<i>N</i> -(2-アミノフェニル)-4-[1-(ベンジルアミノ)-2-[4-クロロフェニル]アミノ]-2-オキソエチル]ベンズアミド	計算値 499 (MH ⁺), 測定値 499 (MH ⁺)
8-5		<i>N</i> -(2-アミノフェニル)-4-[2-[4-クロロフェニル]アミノ]-2-オキソ-1-[2-(フェニルアセチル)アミノ]エチル]ベンズアミド	計算値 513 (MH ⁺), 測定値 513 (MH ⁺)

【0283】

【表10】

8-6		<i>N</i> - (2-アミノフェニル) -4- [2- [(4-クロロフェニル) アミノ] -2-オキソ-1- [(3-フェニルプロパノイル) アミノ] エチル] ベンズアミド (遊離塩基及び TFA 塩として単離)	計算値 527 (MH ⁺), 測定値 527 (MH ⁺)
8-7		<i>N</i> - (2-アミノフェニル) -4- [1- (ベンゾイルアミノ) -2- [(4-メチルフェニル) アミノ] -2-オキソエチル] ベンズアミド	計算値 479 (MH ⁺), 測定値 479 (MH ⁺)
8-8		<i>N</i> - (2-アミノフェニル) -4- [1- (ベンゾイルアミノ) -2- (2-ナフチルアミノ) -2-オキソエチル] ベンズアミド	計算値 515 (MH ⁺), 測定値 515 (MH ⁺)
8-9		<i>N</i> - (2-アミノフェニル) -4- [2- [(4-メチルフェニル) アミノ] -2-オキソ-1- [(フェニルアセチル) アミノ] エチル] ベンズアミド	計算値 493 (MH ⁺), 測定値 493 (MH ⁺)
8-10		<i>N</i> - (2-アミノフェニル) -4- [2- [(4-メトキシフェニル) アミノ] -2-オキソ-1- [(フェニルアセチル) アミノ] エチル] ベンズアミド	計算値 509 (MH ⁺), 測定値 509 (MH ⁺)
8-11		<i>N</i> - (2-アミノフェニル) -4- [2- (2-ナフチルアミノ) -2-オキソ-1- [(フェニルアセチル) アミノ] エチル] ベンズアミド	計算値 529 (MH ⁺), 測定値 529 (MH ⁺)

【表11】

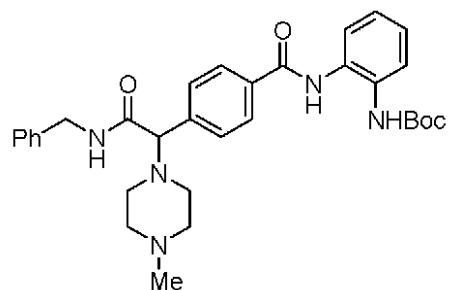
8-12		<i>N</i> - (2-アミノフェニル) -4- [2- [(4-メチルフェニル)アミノ] -2-オキソ-1- [(3-フェニルプロパノイル)アミノ] エチル} ベンズアミド	計算値 507 (MH ⁺), 測定値 507 (MH ⁺)
8-13		<i>N</i> - (2-アミノフェニル) -4- [2- [(4-メトキシフェニル)アミノ] -2-オキソ-1- [(3-フェニルプロパノイル)アミノ] エチル} ベンズアミド	計算値 523 (MH ⁺), 測定値 523 (MH ⁺)
8-14		<i>N</i> - (2-アミノフェニル) -4- [2- (2-ナフチルアミノ) -2-オキソ-1- [(3-フェニルプロパノイル)アミノ] エチル} ベンズアミド	計算値 543 (MH ⁺), 測定値 543 (MH ⁺)

【0285】

実施例9

【0286】

【化38】



【0287】

工程A : t e r t - ブチル = [2 - ({ 4 - [2 - (ベンジルアミノ) - 1 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル] ベンゾイル } - アミノ) フェニル] カルバメート。実施例8、工程Aにおいて記載されている化合物(50mg、0.147mmol)、酢酸(10.1μL、0.176mmol)、N-メチルピペリジン(19.5μL、0.176mmol)及びベンジルイソシアニド(19.1μL、0.176mmol)を100μLのT F Eに溶解した。この溶液を室温で18時間攪拌し、次いで、逆相HPLCによって精製して、所望の生成物を得た。MS 計算値 558 (MH⁺)、測定値 558 (MH⁺)。

【0288】

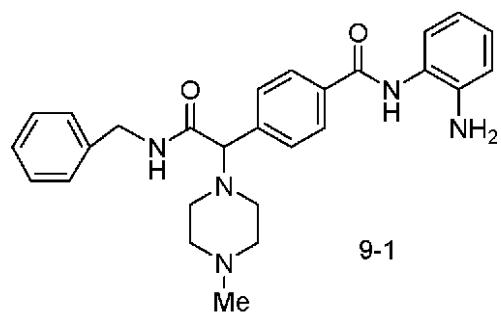
10

20

30

40

【化39】



10

【0289】

工程B：N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [2 - (ベンジルアミノ) - 1 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル] - ベンズアミド。上記の工程C由来の化合物を、1 mL の CH₂Cl₂ に溶解し、次いで 1 mL の TFA を添加した。その溶液を室温で 2 時間攪拌し、その溶媒を留去して、その固体残渣を 2 × 10 mL の Et₂O で粉碎して、所望の生成物を得た。MS 計算値 458 (M H⁺)、測定値 458 (M H⁺)。

【0290】

さらなるアナログを、上記の実施例の調製について記載された手順と同様の手順で調製した。以下の化合物は TFA 塩として単離された。

20

【0291】

【表12】

化合物番号		名称	MS
9-2		N- (2-アミノエチル) -4- [2- [(4-クロロフェニル) アミノ] -1- (4-エチルピペラジン-1-イル) -2-オキソエチル] ベンズアミド	計算値 492 (MH ⁺), 測定値 492 (MH ⁺)
9-3		N- (2-アミノフェニル) -4- [2- [(4-クロロフェニル) アミノ] -1- (4-メチルピペラジン-1-イル) -2-オキソエチル] ベンズアミド	計算値 478 (MH ⁺), 測定値 478 (MH ⁺)
9-4		N- (2-アミノフェニル) -4- [1- (4-メチルピペラジン-1-イル) -2- (2-ナフチルアミノ) -2-オキソエチル] ベンズアミド	計算値 494 (MH ⁺), 測定値 494 (MH ⁺)
9-5		N- (2-アミノフェニル) -4- [2- [(4-クロロフェニル) アミノ] -1- [(3S) -3-メチルピペラジン-1-イル] -2-オキソエチル] ベンズアミド	計算値 478 (MH ⁺), 測定値 478 (MH ⁺)

【0292】

【表 1 3】

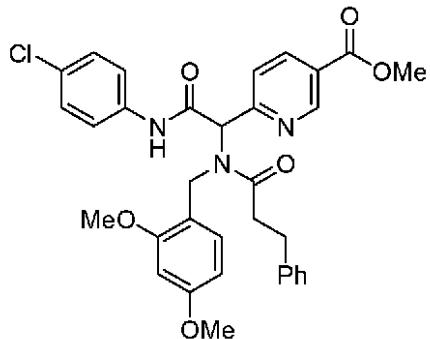
9-6		N- (2-アミノフェニル) -4- [2- (2-ナフチルアミノ) -2-オキソ-1-ピペラジン-1-イルエチル] ベンズアミド	計算値 480 (MH ⁺), 測定値 480 (MH ⁺)
9-7		N- (2-アミノフェニル) -4- [2- (2-ナフチルアミノ) -2-オキソ-1- (4-フェニルピペラジン-1-イル) エチル] ベンズアミド	計算値 556 (MH ⁺), 測定値 556 (MH ⁺)
9-8		N- (2-アミノフェニル) -4- [2- (2-ナフチルアミノ) -2-オキソ-1- [4- (2-フェニルエチル) ピペラジン-1-イル] エチル] ベンズアミド	計算値 583 (MH ⁺), 測定値 583 (MH ⁺)
9-9		N- (2-アミノフェニル) -4- [1-モルホリン-4-イル-2- (2-ナフチルアミノ) -2-オキソエチル] ベンズアミド	計算値 481 (MH ⁺), 測定値 481 (MH ⁺)

【 0 2 9 3 】

実施例 9 A

【 0 2 9 4 】

【化 4 0】

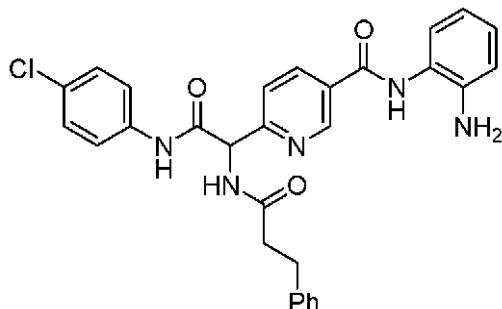


【0295】

工程A：メチル = 6 - { 2 - [(4 - クロロフェニル) アミノ] - 1 - [(2 , 4 -ジメトキシベンジル) (3 - フェニルプロパノイル) - アミノ] - 2 - オキソエチル } ニコチネート。ジヒドロ桂皮酸 (46 mg, 0.30 mmol) 、 4 - クロロフェニルイソシアニド (42 mg, 0.30 mmol) 及び 2 , 4 - デジメトキシベンジルアミン (61 mg, 0.36 mmol) を、 400 μL の THF 中のメチル = 6 - ホルミルニコチネート (Langlois, Y. ら、 Tetrahedron. 1975, 31, 419 - 22 を参照のこと) (50 mg, 0.30 mmol) の溶液に添加した。この溶液を室温で 4 時間攪拌し、次いでフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 12 ~ 100 % のエチルアセテート) によって精製して、所望の生成物を得た。MS 計算値 602 (M H⁺) 、測定値 602 (M H⁺) 。 10

【0296】

【化41】



20

【0297】

工程B：N - (2 - アミノフェニル) - 6 - { 2 - [(4 - クロロフェニル) アミノ] - 2 - オキソ - 1 - [(3 - フェニルプロパノイル) - アミノ] エチル } ニコチンアミド。上記の工程A由来の化合物 (83.3 mg, 0.138 mmol) を各々 0.5 mL の THF 、メタノール、及び水に溶解し、次いで 12.0 mg (0.5 mmol) の水酸化リチウムを添加して、その溶液を 50 °C で 4 時間加熱した。その溶液を室温まで冷却して、300 μL の 2 N の HCl を添加した。その溶媒を留去し、残渣を 300 μL の DMF に溶解した。N - Boc - フェニレンジアミン (62.5 mg, 0.300 mmol) 、EDC (58.0 mg, 0.300 mmol) 、及び HOBt (40.5 mg, 0.300 mmol) を添加し、その溶液を 18 時間攪拌した。その溶液を 50 mL の CH₂Cl₂ で希釈して、各々 50 mL の NaHCO₃ 及び飽和食塩水で洗浄した。その溶液を濃縮し、残渣を 1 mL の CH₂Cl₂ に溶解し、次いで 1 mL の TFA を添加した。その溶液を 40 °C で 4 時間加熱し、次いで濃縮し、逆相 HPLC によって精製して、所望の生成物を得た。MS 計算値 528 (M H⁺) 、測定値 528 (M H⁺) 。 30

30

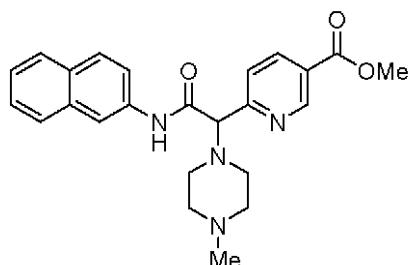
【0298】

実施例 10

【0299】

【化42】

40



【0300】

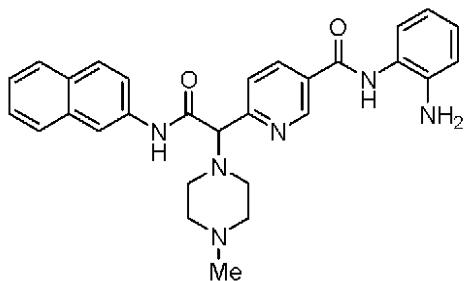
工程A：メチル = 6 - [1 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - (2 - ナフチ

50

ルアミノ) - 2 - オキソエチル] ニコチネート。メチル = 6 - ホルミルニコチネート (50 . 0 mg、0 . 303 mmol)、酢酸 (19 . 0 μ L、0 . 333 mmol)、N - メチルピペリジン (40 . 4 μ L、0 . 364 mmol)、及び 2 - ナフチルイソシアニド (51 . 0 mg、0 . 333 mmol) を 100 μ L の TFE に溶解した。その溶液を 2 時間攪拌し、次いで逆相 HPLC によって精製して、所望の生成物を得た。MS 計算値 419 (MH⁺)、測定値 419 (MH⁺)。

【0301】

【化43】



10

【0302】

工程 B : N - (2 - アミノフェニル) - 6 - [1 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - (2 - ナフチルアミノ) - 2 - オキソエチル] ニコチンアミド。上記の工程 A 由来の化合物を、各々 0 . 5 mL の THF、メタノール及び水に溶解し、次いで 12 . 0 mg (0 . 5 mmol) の水酸化リチウムを添加し、溶液を室温で 18 時間攪拌した。その溶液を室温まで冷却し、300 μ L の 2N の HCl を添加した。その溶媒を留去して、残渣を 500 μ L の DMF に溶解した。フェニレンジアミン (104 mg、0 . 500 mmol)、EDC (96 . 7 mg、0 . 500 mmol)、及び HOBT (67 . 2 mg、0 . 500 mmol) を添加して、その溶液を 18 時間攪拌した。その溶液を 50 mL の CH₂Cl₂ で希釈して、各々 50 mL の NaHCO₃ 及び飽和食塩水で洗浄した。その溶液を濃縮して、逆相 HPLC によって精製して、所望の生成物を得た。MS 計算値 495 (MH⁺)、測定値 495 (MH⁺)。

20

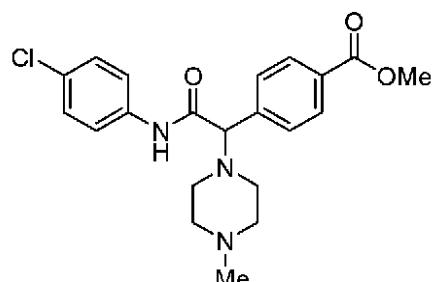
【0303】

30

実施例 1 1

【0304】

【化44】



40

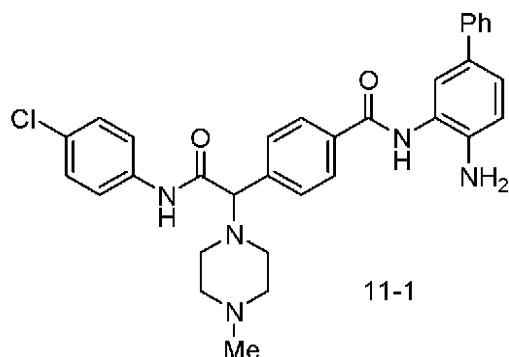
【0305】

工程 A : メチル = 4 - [2 - [(4 - クロロフェニル) アミノ] - 1 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル] - ベンゾエート。メチル = 4 - ホルミルベンゾエート (75 . 0 mg、0 . 457 mmol)、酢酸 (31 . 3 μ L、0 . 548 mmol)、N - メチルピペリジン (60 . 8 μ L、0 . 648 mmol)、及び 4 - クロロフェニルイソシアニド (75 . 4 mg、0 . 548 mmol) を 200 μ L の TFE に溶解した。その溶液を 2 時間攪拌し、逆相 HPLC によって精製して、所望の生成物を得た。MS 計算値 402 (MH⁺)、測定値 402 (MH⁺)。

50

【0306】

【化45】



10

【0307】

工程B: N-(4-アミノビフェニル-3-イル)-4-[2-[(4-クロロフェニル)アミノ]-1-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル]ベンズアミド。上記の工程A由来の化合物(50mg、0.12mmol)を各々0.25mLのTHF、メタノール及び水に溶解し、次いで6.0mg(0.25mmol)の水酸化リチウムを添加し、その溶液を室温で72時間攪拌した。HCl(1Nの溶液300μL)を添加した。その溶媒を留去して、その残渣を300μLのDMFに溶解した。4-N-Boc-3-フェニルフェニレンジアミン(50.0mg、0.180mmol)、EDC(34.5mg、0.180mmol)、及びHOBT(24.3mg、0.180mmol)を添加して、その溶液を18時間攪拌した。その溶液を50mLのCH₂Cl₂で希釈し、50mLのNaHCO₃で洗浄した。その溶液を乾燥して濃縮し、次いで残渣を1mLのCH₂Cl₂に溶解し、次いで1mLのTFAを添加した。その溶液を1時間攪拌し、濃縮し、逆相HPLCによって精製して、所望の生成物を得た。MS 計算値554(MH⁺)、測定値554(MH⁺)。

20

【0308】

さらなるアナログを、上記の実施例の調製について上記されたのと同様の手順で調製した。以下の化合物は遊離の塩基として単離された。

30

【0309】

【表14】

化合物番号		名称	MS
11-2		N-(4-アミノビフェニル-3-イル)-4-[2-[(4-クロロフェニル)アミノ]-1-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル]ベンズアミド	計算値570(MH ⁺)、測定値570(MH ⁺)

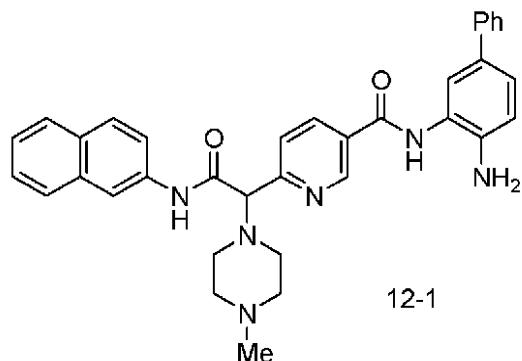
40

【0310】

実施例12

【0311】

【化46】



10

【0312】

N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 6 - [1 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - (2 - ナフチルアミノ) - 2 - オキソエチル] ニコチンアミド。実施例 10 工程 A に記載された化合物 (102 mg, 0.267 mmol) を各々 0.75 mL の THF、メタノール及び水に溶解し、次いで 18.0 mg (0.750 mmol) の水酸化リチウムを添加して、その溶液を室温で 2 時間攪拌した。HCl (2 N の溶液 300 μL) を添加した。その溶媒を留去して、残渣を 500 μL の DMF に溶解した。4 - N - Boc - 3 - フェニルフェニレンジアミン (142 mg, 0.500 mmol) 、EDC (96.0 mg, 0.500 mmol) 、及び HOBt (68.0 mg, 0.500 mmol) を添加して、その溶液を 18 時間攪拌した。その溶液を 50 mL の CH₂Cl₂ で希釈し、50 mL の NaHCO₃ で洗浄した。その溶液を乾燥して濃縮し、残渣を 1 mL の CH₂Cl₂ に溶解し、次いで 1 mL の TFA を添加した。その溶液を 1 時間攪拌し、濃縮し、逆相 HPLC によって精製して、所望の生成物を得た。MS 計算値 570 (MH⁺) 、測定値 570 (MH⁺)。

20

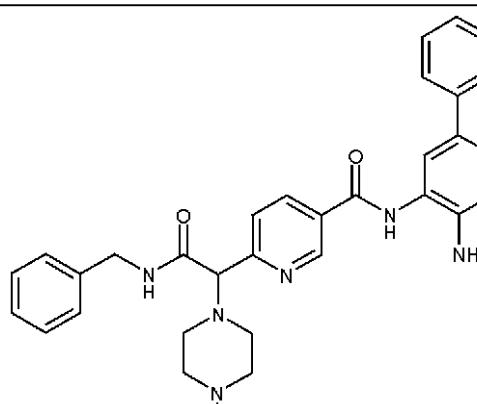
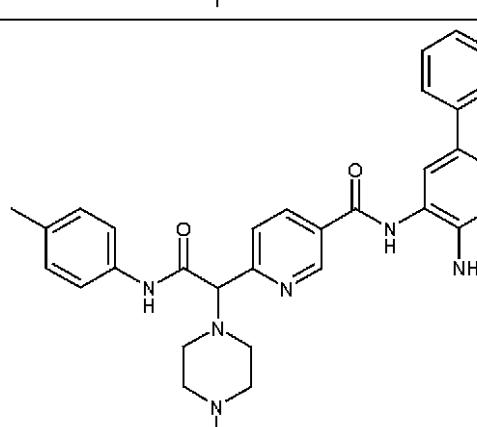
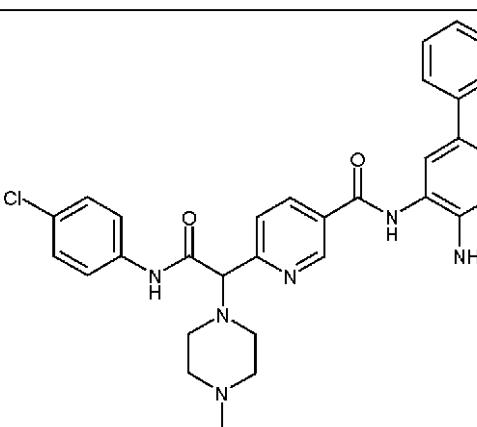
【0313】

さらなるアナログを上記の実施例の調製について記載されたのと同様の手順で調製した。以下の化合物は、遊離塩基（親）型として単離された。

【0314】

30

【表15】

化合物番号		名称	MS
12-2		N- (4-アミノビフェニル-3-イル) -6- [2- (ベンジルアミノ) -1- (4-メチルビペラジン-1-イル) -2-オキソエチル] ニコチンアミド	計算値 535 (MH ⁺) 測定値 535 (MH ⁺)
12-3		N- (4-アミノビフェニル-3-イル) -6- [2- [(4-メチルフェニル)アミノ] -1- (4-メチルビペラジン-1-イル) -2-オキソエチル] ニコチンアミド	計算値 535 (MH ⁺) 測定値 535 (MH ⁺)
12-4		N- (4-アミノビフェニル-3-イル) -6- [2- [(4-クロロフェニル)アミノ] -1- (4-メチルビペラジン-1-イル) -2-オキソエチル] ニコチンアミド	計算値 555 (MH ⁺) 測定値 555 (MH ⁺)

【0315】

実施例13

【0316】

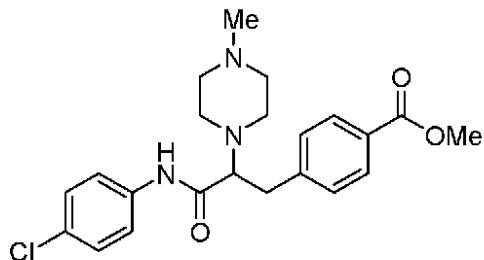
10

20

30

40

【化47】



【0317】

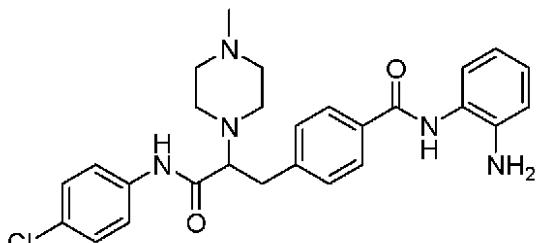
10

工程A：メチル = 4 - [3 - [(4 - クロロフェニル) アミノ] - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル] ベンゾエート。メチル = 4 - ホルミルメチルベンゾエート (52.3 mg、0.294 mmol)、4 - クロロフェニルイソシアニド (40.4 mg、0.294 mmol) 及び AcOH (16.6 μL、0.294 mmol) を、100 μL のトリフルオロエタノールに溶解して、50 °C で 3 時間加熱した。この反応混合物を 2 mL のメタノールで希釈して、逆相 HPLC によって精製し、所望の生成物を得た。MS 計算値 416.2 (M H⁺)、測定値 416.2 (M H⁺)。

【0318】

20

【化48】



13-1

【0319】

30

工程B：N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [3 - [(4 - クロロフェニル) アミノ] - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル] ベンズアミド。上記の工程A由来の化合物 (68.9 mg、0.166 mmol) を、THF (1 mL) 及びメタノール (0.2 mL) に溶解した。この溶液に、LiOH水溶液 (22.3 mg、0.931 mmol / 0.4 mL の H₂O) を添加した。得られた溶液を室温で 8 時間攪拌して、100% の変換を得て、次いで HCl (濃 77 μL) で中和した。その溶媒を留去して、白色の固体を得て、これは酸及び少量の LiCl を含んでいた。この白色固体 (66.5 mg)、ベンゼン - 1,2 - ディアミン (26.9 mg、0.249 mmol)、EDCI (47.7 mg、0.249 mmol) 及び HOBT (33.6 mg、0.249 mmol) を 0.6 mL の DMF に溶解した。得られた溶液を室温で 4 時間攪拌した。この反応混合物を 20 mL の CH₂Cl₂ で希釈した。この有機溶液を 10 mL の NaHCO₃ (飽和)、10 mL の H₂O、及び 10 mL の飽和食塩水で連続して洗浄し、MgSO₄ で乾燥した。その濾液を濃縮し、粗生成物を得て、これを逆相 HPLC によって精製して、所望の生成物を得た。¹H NMR (600 MHz, (CD₃)₂CO) δ 9.37 (d, J = 11.1 Hz, 1 H), 8.93 (br s, 1 H), 7.81 (dm, 2 H, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.50 - 7.56 (m, 2 H), 7.28 - 7.36 (m, 2 H), 7.12 - 7.20 (m, 3 H), 6.86 (t m, J = 7.3 Hz, 1 H), 6.73 (dd, J = 1.1 及び 8.0 Hz, 1 H), 6.54 (t m, J = 7.3 Hz, 1 H), 3.46 - 3.54 (m, 1 H), 3.12 - 3.20 (m, 1 H), 2.92 (dd, J = 5.7 及び 13.6 Hz, 1 H), 2.62 - 2.84 (m, 4 H), 2.14 - 2.36 (m, 4 H), 1.92 (s, 3 H)。MS 計算値 492.2 (

40

50

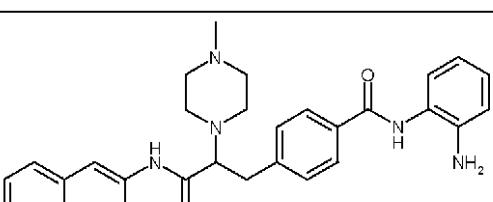
M H⁺)、測定値 4 9 2 . 2 (M H⁺)。

【 0 3 2 0 】

さらなるアナログを上記の実施例の調製について記載されたのと同様の手順で調製した。以下の化合物は T F A 塩として単離された。

【 0 3 2 1 】

【 表 1 6 】

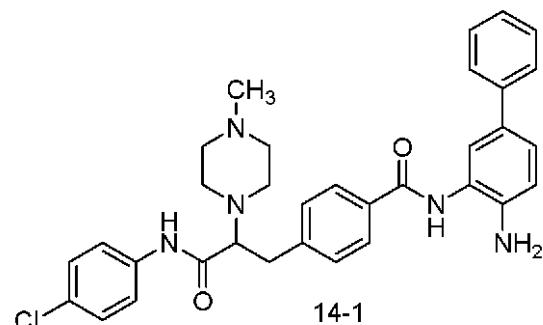
化合物番号		名称	MS
13-2		N- (2-アミノフェニル) -4- [2- (4-メチルピペラジン-1-イル) -3- (2-ナフチルアミノ) -3- オキソプロピル] ベンズアミド	計算値 508 (M H ⁺), 測定値 508 (M H ⁺)

【 0 3 2 2 】

実施例 1 4

【 0 3 2 3 】

【 化 4 9 】



【 0 3 2 4 】

工程 A : N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 4 - [3 - [(4 - クロロフェニル) アミノ] - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル] ベンズアミド。実施例 1 3 、工程 A で記載された化合物 (77.3 m g 、 0.1 m m o l) を、 T H F (1 m L) 及びメタノール (0.2 m L) に溶解した。この溶液に、 L i O H 水溶液 (20 m g 、 0.835 m m o l / 0.4 m L の H₂O) を添加した。得られた溶液を室温で 4 時間攪拌して、 100 % の変換を得、次いで 0.2 m L の 6 N の H C l で中和した。この溶媒を留去して白色の固体を得、これは、酸及び少量の L i C l を含んでいた。この白色固体、 t e r t - ブチル = (3 - アミノビフェニル - 4 - イル) カルバメート (54.0 m g 、 0.19 m m o l) 、 E D C I (36.0 m g 、 0.19 m m o l) 及び H O B T (25.7 m g 、 0.19 m m o l) を 1.0 m L の D M F に溶解した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を 20 m L の C H₂C l₂ で希釈した。その有機溶液を H₂O (10 m L × 2) 及び 10 m L の飽和食塩水で連続して洗浄し、 M g S O₄ で乾燥した。その濾液を濃縮して E D C I カップリング生成物を得て、これを 0.5 m L の C H₂C l₂ に溶解し、そして 0.5 m L の T F A を添加した。その溶液を 1 分間攪拌した。その反応混合物を 20 m L の C H₂C l₂ で希釈した。その有機溶液を 10 m L の N a H C O₃ (飽和) 、 10 m L の H₂O 、及び 10 m L の飽和食塩水で連続して洗浄し、 M g S O₄ で乾燥した。その濾液を濃縮し、メタノールで希釈して、逆相 H P L C によって精製して、所望の生成物を得た。¹ H N M R (600 M H z , C D₃ O D

10

20

30

40

50

) 7.98 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.60 - 7.66 (m, 4H), 7.42 - 7.50 (m, 7H), 7.36 (t m, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (dm, J = 9.1 Hz, 2H), 3.67 (dd, J = 5.3 及び 10.0 Hz, 1H), 3.49 (br s, 2H), 3.24 - 3.32 (m, 4H), 3.10 (dd, J = 5.6 及び 13.2 Hz, 1H), 3.00 - 3.16 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.74 - 2.80 (m, 1H)。MS 計算値 568.2 (MH⁺)、測定値 568.2 (MH⁺)。

【0325】

さらなるアナログを、上記の実施例の調製について記載されたのと同様の手順で調製した。他に示さない限り、以下の化合物は TFA 塩として単離された。

10

【0326】

【表17】

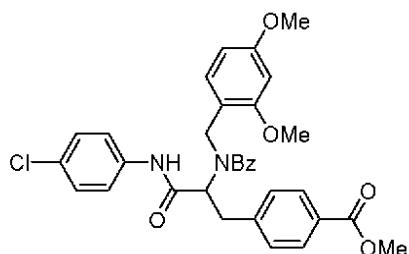
化合物番号		名称	MS
14-2		N- (4-アミノビフェニル-3-イル) -4- [3- (ベンジルアミノ) -2- (4-メチルビペラジン-1-イル) -3-オキソプロピル] ベンズアミド	計算値 548 (MH ⁺) 測定値 548 (MH ⁺)
14-3		N- (4-アミノビフェニル-3-イル) -4- [3- [(4-メトキシフェニル)アミノ] -2- (4-メチルビペラジン-1-イル) -3-オキソプロピル] ベンズアミド	計算値 564 (MH ⁺) 測定値 564 (MH ⁺)
14-4		N- (4-アミノビフェニル-3-イル) -4- [3- [(4-メチルフェニル)アミノ] -2- (4-メチルビペラジン-1-イル) -3-オキソプロピル] ベンズアミド	計算値 548 (MH ⁺) 測定値 548 (MH ⁺)
14-5		N- (4-アミノビフェニル-3-イル) -4- [2- (4-メチルビペラジン-1-イル) -3- (2-ナフチルアミノ) -3-オキソプロピル] ベンズアミド (遊離塩基型として単離)	計算値 584 (MH ⁺) 測定値 584 (MH ⁺)

【0327】

実施例 14 A

【0328】

【化50】



【0329】

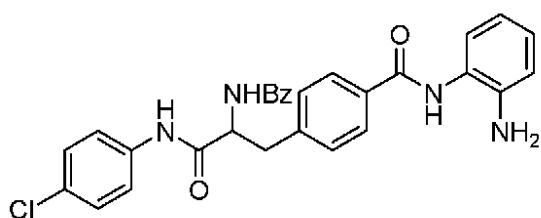
10

工程A：メチル = 4 - { 2 - [ベンゾイル (2 , 4 - ジメトキシベンジル) アミノ] - 3 - [(4 - クロロフェニル) アミノ] - 3 - オキソプロピル } ベンゾエート。メチル = 4 - ホルミルメチルベンゾエート (56.3 mg, 0.316 mmol) 、 4 - クロロフェニルイソシアニド (43.5 mg, 0.316 mmol) 、 1 - (2 , 4 - ジメトキシフェニル) メタンアミン (56.9 μL, 0.379 mmol) 及び安息香酸 (38.6 mg, 0.316 mmol) を 100 μL のトリフルオロエタノールに溶解して、 50 度 2 時間加熱した。その反応混合物を 2 mL のメタノールで希釈し、逆相 HPLC によって精製し、所望の生成物を得た。MS 計算値 587.2 (M H⁺) 、測定値 587.2 (M H⁺) 。

【0330】

20

【化51】



【0331】

30

工程B：4 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } - N - ベンゾイル - N - (4 - クロロフェニル) フェニル - アラニンアミド。上記の工程A由来の化合物 (41.6 mg, 0.071 mmol) を THF (1 mL) 及びメタノール (0.2 mL) に溶解した。この溶液に、 LiOH 水溶液 (23.9 mg, 1.0 mmol / 0.4 mL の H₂O) を添加した。得られた溶液を室温で 7 時間攪拌して 100% の変換を得、次いで HCl (濃, 83 μL) で中和した。この溶媒を留去して黄色の固体を得、これは、酸及び少量の LiCl を含んでいた。この黄色の固体 (80.4 mg) 、 tert - プチル = (2 - アミノフェニル) カルバメート (22.1 mg, 0.106 mmol) 、 EDCI (20.3 mg, 0.106 mmol) 及び HOBT (14.3 mg, 0.106 mmol) を、 0.6 mL の DMF に溶解した。この得られた溶液を室温で 1 時間攪拌した。その反応混合物を 20 mL の CH₂Cl₂ で希釈した。その有機溶液を 10 mL の NaHCO₃ (飽和) 、 10 mL の H₂O 、 10 mL の 0.5 N の HCl 、 10 mL の H₂O 及び 10 mL の飽和食塩水を用いて連続して洗浄し、 MgSO₄ で乾燥した。その濾液を濃縮して、 48.7 mg (90%) の EDCI カップリング生成物を得て、これを 0.5 mL の CH₂Cl₂ に溶解し、 0.5 mL の TFA を添加した。この溶液を 10 分間攪拌した。その反応混合物を 20 mL の CH₂Cl₂ で希釈した。その有機溶液を、 10 mL の NaHCO₃ (飽和) 、 10 mL の H₂O 、及び 10 mL の飽和食塩水を用いて連続して洗浄し、 MgSO₄ で乾燥した。その濾液を濃縮して、 21.7 mg の粗生成物を黄色の固体として得て、これをメタノール及び CH₂Cl₂ から再結晶して、所望の生成物を白色固体として得た。MS 計算値 513.2 (M H⁺) 、測定値 513.1 (M H⁺) 。

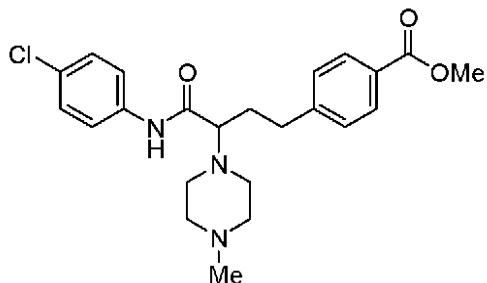
【0332】

50

実施例 15

【0333】

【化52】



10

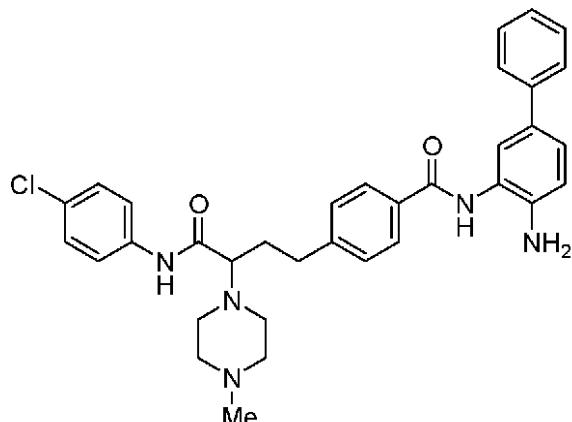
【0334】

工程 A : メチル = 4 - [4 - [(4 - クロロフェニル) アミノ] - 3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソブチル] ベンゾエート。メチル = 4 - (3 - オキソプロピル) ベンゾエート (43.5 mg, 0.226 mmol) 、 4 - クロロフェニルイソシアニド (43.5 mg, 0.316 mmol) 、 N - メチルピペラジン (40.0 μL, 0.36 mmol) 及び AcOH (20.0 μL, 0.36 mmol) を、 100 μL のトリフルオロエタノールに溶解して、 50 °C で 3 時間加熱した。その反応混合物を 2 mL のメタノールで希釈し、逆相 HPLC によって精製し、所望の生成物を得た。MS 計算値 430.2 (M H⁺) 、測定値 430.1 (M H⁺) 。

20

【0335】

【化53】



30

15-1

【0336】

工程 B : N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 4 - [4 - [(4 - クロロフェニル) アミノ] - 3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソブチル] ベンズアミド。上記の工程 A 由来の化合物 (45.0 mg, 0.10 mmol) を、 THF (1 mL) 及びメタノール (0.2 mL) に溶解した。この溶液に、 LiOH 水溶液 (40 mg, 1.67 mmol / 0.8 mL の H₂O) を添加した。得られた溶液を室温で 4 時間攪拌して、 100 % の変換を得、次いで 0.27 mL の 6 N の HCl で中和した。この溶媒を留去して白色の固体を得て、これは酸及び少量の LiCl を含んでいた。この白色固体、 tert - ブチル = (3 - アミノビフェニル - 4 - イル) カルバメート (42.6 mg, 0.15 mmol) 、 EDCI (28.7 mg, 0.15 mmol) 及び HOBT (20.3 mg, 0.15 mmol) を 1.0 mL の DMF に溶解した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。その混合物を 20 mL の CH₂Cl₂ で希釈した。その有機溶液を H₂O (10 mL × 2) 及び 10 mL の飽和食塩水を用いて連続して洗浄し、 MgSO₄ で乾燥した。その濾液を濃縮して EDCI カップリング生成物を得て、これを 0.5 mL の C

40

50

H₂C1₂で希釈して、0.5mLのTFAを添加した。この溶液を10分間攪拌した。その反応混合物を20mLのCH₂C1₂で希釈した。その有機溶液を10mLのNaHCO₃(飽和)、10mLのH₂O、及び10mLの飽和食塩水を用いて連続して洗浄し、MgSO₄で乾燥した。その濾液を濃縮し、メタノールで希釈し、逆相HPLCによって精製して、所望の生成物を得た。¹H NMR(600MHz, CD₃OD) 7.93(d, J = 8.2Hz, 2H), 7.59(d m, J = 8.9Hz, 2H), 7.54(d m, J = 7.3Hz, 2H), 7.47(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.33-7.40(m, 5H), 7.30(d m, J = 8.9Hz, 2H), 7.23(t m, J = 7.4Hz, 1H), 6.98(d, J = 8.3Hz, 1H), 3.20(dd, J = 8.2及び5.9Hz, 1H), 2.77(t, J = 7.6Hz, 1H), 2.62-2.76(m, 5H), 2.40-2.60(m, 3H), 2.26(s, 3H), 2.04-2.14(m, 2H)。MS 計算値 582.3(MH⁺)、測定値 582.3(MH⁺)。

【0337】

さらなるアナログを、上記の実施例の調製物について記載された手順と同様の手順で調製した。以下の化合物は遊離塩基(親)型として単離された。

【0338】

【表18】

化合物番号		名称	MS
15-2		N- (4-アミノビフェニル-3-イル) -4- [4- (ベンジルアミノ) -3- (4-メチルピペラジン-1-イル) -4-オキソブチル] ベンズアミド	計算値 562 (MH ⁺), 測定値 562 (MH ⁺)
15-3		N- (4-アミノビフェニル-3-イル) -4- [3- (4-メチルピペラジン-1-イル) -4- (2-ナフチルアミノ) -4-オキソブチル] ベンズアミド	計算値 598 (MH ⁺), 測定値 598 (MH ⁺)
15-4		N- (4-アミノビフェニル-3-イル) -4- [4- [(4-メチルフェニル) アミノ] -3- (4-メチルピペラジン-1-イル) -4-オキソブチル] ベンズアミド	計算値 562 (MH ⁺), 測定値 562 (MH ⁺)
15-5		N- (4-アミノビフェニル-3-イル) -4- [4- [(4-メトキシフェニル) アミノ] -3- (4-メチルピペラジン-1-イル) -4-オキソブチル] ベンズアミド	計算値 578 (MH ⁺), 測定値 578 (MH ⁺)

【0339】

実施例16

【0340】

10

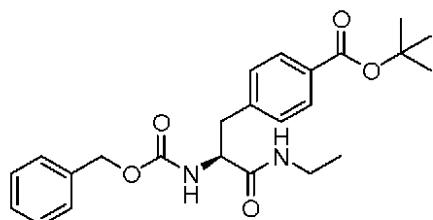
20

30

40

50

【化54】

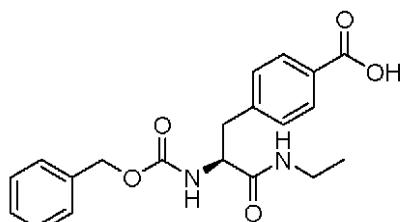


【0341】

工程A : *t* _{er} _t - ブチル = 4 - [(2 S) - 2 - { [(ベンジルオキシカルボニル] アミノ } - 3 - (エチルアミノ) - 3 - オキソプロピル] - ベンゾエート。 (2 S) - 2 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } - 3 - [4 - (*t* _{er} _t - ブトキシカルボニル) フェニル] プロパン酸 (2 g、 5 mmol) を DMF (50 mL) に溶解した。 EDC (2.88 g、 15.05 mmol) 及び HOBT (2.05, 15.17 mmol) を添加して、 室温で約 20 分間攪拌した。エチルアミン (4 mL、 8 mmol, THF 中 2 M) を添加した。この反応物を 60 °C で一晩攪拌した。DMF を減圧下で除去した。得られた油状物を酢酸エチルに溶解し、 飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄した。水層を、 酢酸エチルを用いてさらに 3 回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、 濾過して濃縮した。得られた物質をカラムクロマトグラフィーによって精製した。¹H NMR 600 MHz (CDCl₃) 7.90 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.32 (m, 5 H), 7.23 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 5.56 (s, 1 H), 5.31 (s, 1 H), 5.06 (AB quartet, 2 H, J = 13.8 Hz), 4.32 (m, 1 H), 3.19 (m, 2 H), 3.09 (m, 2 H), 1.56 (s, 9 H), 1.00 (t, 3 H, J = 7.3 Hz)。MS : 計算値 427 (MH⁺)、測定値 427 (MH⁺)。

【0342】

【化55】

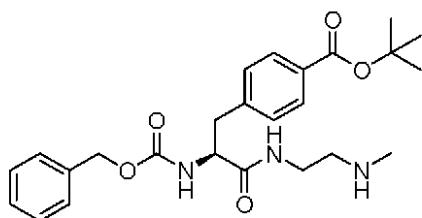


【0343】

工程B : 4 - [(2 S) - 2 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } - 3 - (エチルアミノ) - 3 - オキソプロピル] 安息香酸。 *t* _{er} _t - ブチル = 4 - [(2 S) - 2 - { [(ベンジルオキシカルボニル] アミノ } - 3 - (エチルアミノ) - 3 - オキソプロピル] ベンゾエート (2.2713 g、 5.33 mmol) を、 ジクロロメタン及びトリフルオロ酢酸 (2 : 1 混合) に溶解し、 エステルが完全に加水分解されたことが LCMS によって示されるまで攪拌した。次いでその反応物を濃縮した。得られた物質は精製せず次の工程に進めた。MS : 計算値 371 (MH⁺)、測定値 371 (MH⁺)。

【0344】

【化56】

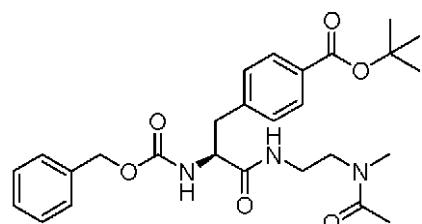


【0345】

工程 C : 4 - ((2S) - 2 - { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ} - 3 - { [2 - (メチルアミノ)エチル]アミノ} - 3 - オキソプロピル)安息香酸。工程 A に記載されている手順を経て (2S) - 2 - { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ} - 3 - [4 - (tert - プトキシカルボニル)フェニル] プロパン酸から調製した。MS : 計算値 456 (MH⁺)、測定値 456 (MH⁺)。 10

【0346】

【化57】



20

【0347】

工程 D : tert - ブチル - 4 - ((2S) - 3 - ({ 2 - [アセチル (メチル) アミノ] エチル } アミノ) - 2 - { [(ベンジルオキシ) - カルボニル]アミノ} - 3 - オキソプロピル)ベンゾエート。tert - ブチル - 4 - ((2S) - 2 - { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ} - 3 - { [2 - (メチルアミノ) エチル] アミノ} - 3 - オキソプロピル)ベンゾレート (0.3050 g, 0.670 mmol) を、ジクロロメタンに溶解した。ピリジン (0.1 ml, 1.236 mmol) 及び無水酢酸 (0.1 ml, 1.060 mmol) を添加した。その反応物を一晩室温で攪拌した。その反応物を分液漏斗に移して、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄した。水層をジクロロメタンで 3 回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。得られた物質をカラムクロマトグラフィーによって精製した。MS 計算値 498 (MH⁺)、測定値 498 (MH⁺)。 30

【0348】

さならるアナログを、上記及び実施例 4 の調製について記載されたのと同様の手順で調製した。以下の化合物は TFA 塩として単離された。

【0349】

40

【表 1 9】

化合物番号		名称	MS
16-1		ベンジル= [(1S) -1- [4- ([2-アミノ-5- (2-チエ ニル) フェニル] アミノ) カルボニル] ベンジル] - 2- (エチルアミノ) -2-オキ ソエチル] カルバメート	計算値 543 (MH ⁺), 測定値 543 (MH ⁺)
16-2		ベンジル= [(1S) -1- [4- ([2-アミノ-5- (3-チエ ニル) フェニル] アミノ) カルボニル] ベンジル] - 2- (エチルアミノ) -2-オキ ソエチル] カルバメート	計算値 543 (MH ⁺), 測定値 543 (MH ⁺)
16-3		ベンジル= [(1S) -1- [4- ([2-アミノ-5- (2-チエ ニル) フェニル] アミノ) カルボニル] ベンジル] - 2- (メチルアミノ) -2-オキ ソエチル] カルバメート	計算値 529 (MH ⁺), 測定値 529 (MH ⁺)
16-4		ベンジル= [(1S) -1- [4- ([2-アミノ-5- (3-チエ ニル) フェニル] アミノ) カルボニル] ベンジル] - 2- (メチルアミノ) -2-オキ ソエチル] カルバメート	計算値 529 (MH ⁺), 測定値 529 (MH ⁺)

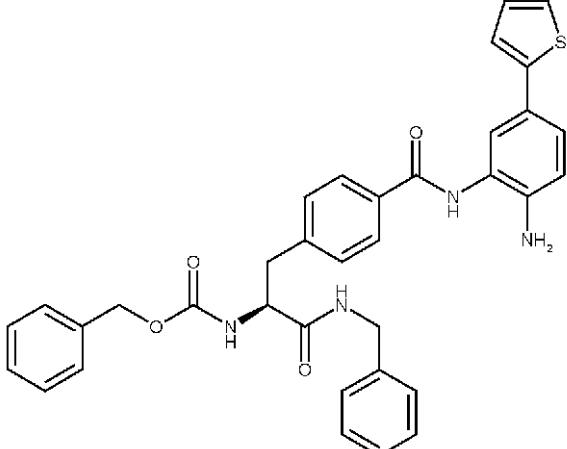
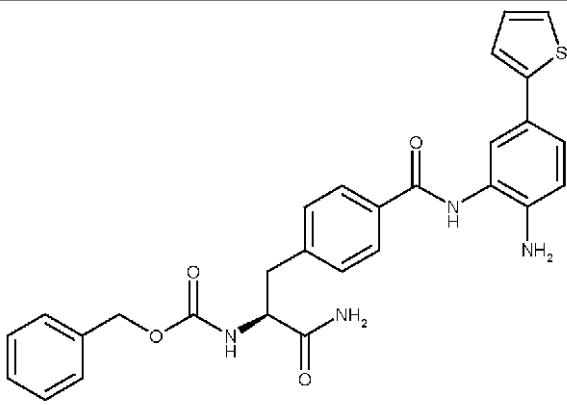
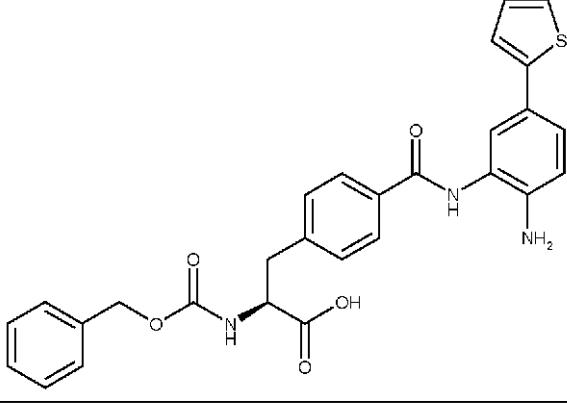
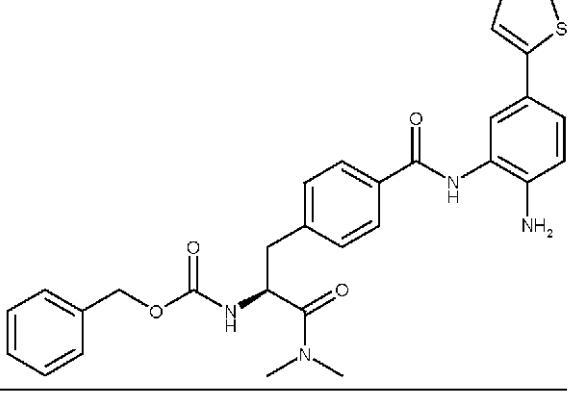
【 0 3 5 0 】

【表20】

16-5		ベンジル= [(1S) -1- [4- ({ [2-アミノ-5- (2-チエニル) フェニル] アミノ} カルボニル) ベンジル] - 2- (4-メチルピペラジン-1-リル) -2-オキソエチル] カルバメート	計算値 598 (MH ⁺), 測定値 598 (MH ⁺)	10
16-6		ベンジル= [(1S) -1- [4- ({ [2-アミノ-5- (2-チエニル) フェニル] アミノ} カルボニル) ベンジル] - 2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチル] カルバメート	計算値 585 (MH ⁺), 測定値 585 (MH ⁺)	20
16-7		ベンジル= [(1S) -1- [4- ({ [2-アミノ-5- (2-チエニル) フェニル] アミノ} カルボニル) ベンジル] - 2- { [2- ((ジメチルアミノ)エチル] アミノ} -2-オキソエチル] カルバメート	計算値 586 (MH ⁺), 測定値 586 (MH ⁺)	30

【0351】

【表 21】

16-8		ベンジル= [(1S) -1- [4- ([2-アミノ-5- (2-チエニル) フェニル] アミノ) カルボニル] ベンジル] -2- (ベンジルアミノ) -2-オキソエチル] カルバメート	計算値 605 (MH ⁺), 測定値 605 (MH ⁺)	10
16-9		ベンジル= [(1S) -2-アミノ-1- [4- ([2-アミノ-5- (2-チエニル) フェニル] アミノ) カルボニル] ベンジル] -2-オキソエチル] カルバメート	計算値 515 (MH ⁺), 測定値 515 (MH ⁺)	20
16-10		(2S) -3- [4- ([2-アミノ-5- (2-チエニル) フェニル] アミノ) カルボニル] フェニル] -2- [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] プロパン酸	計算値 516 (MH ⁺), 測定値 516 (MH ⁺)	30
16-11		ベンジル= [(1S) -1- [4- ([2-アミノ-5- (2-チエニル) フェニル] アミノ) カルボニル] ベンジル] -2- (ジメチルアミノ) -2-オキソエチル] カルバメート	計算値 543 (MH ⁺), 測定値 543 (MH ⁺)	40

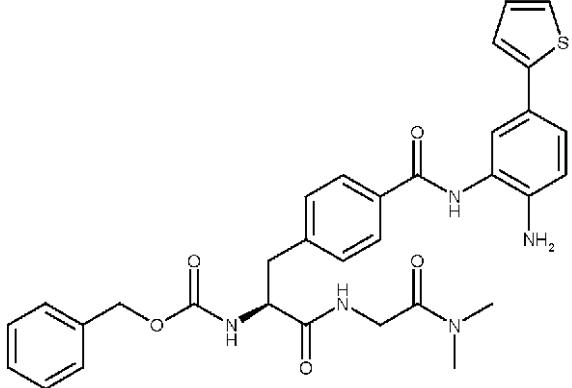
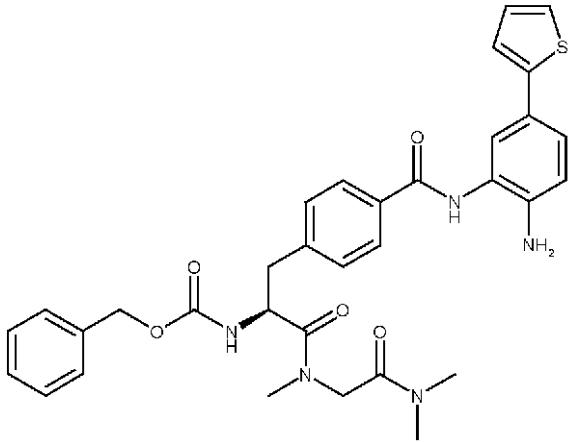
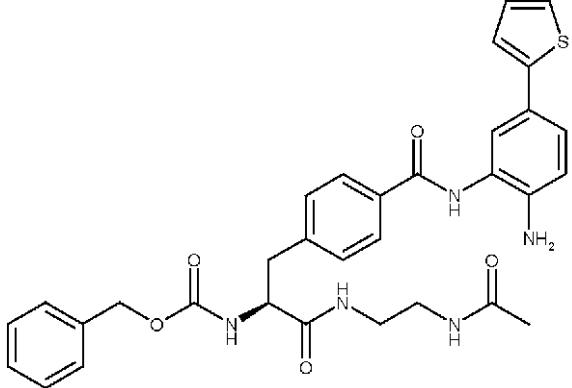
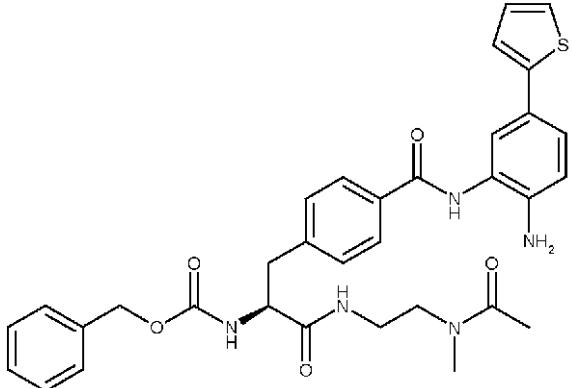
【0352】

【表22】

16-12		ベンジル= [(1S) -1- [4- ([2-アミノ-5- (2-チエニル) フェニル] アミノ) カルボニル] ベンジル] - 2- (イソプロピルアミノ) -2-オキソエチル] カルバメート	計算値 557 (MH+), 測定値 557 (MH+)	10
16-13		ベンジル= [(1S) -1- [4- ([2-アミノ-5- (3-チエニル) フェニル] アミノ) カルボニル] ベンジル] - 2-オキソ-2- (プロピルアミノ) エチル] カルバメート	計算値 557 (MH+), 測定値 557 (MH+)	20
16-14		ベンジル= [(1S) -1- [4- ([2-アミノ-5- (3-チエニル) フェニル] アミノ) カルボニル] ベンジル] - 2- (シクロプロピルアミノ) -2-オキソエチル] カルバメート	計算値 555 (MH+), 測定値 555 (MH+)	30
16-15		ベンジル= [(1S) -1- [4- ([2-アミノ-5- (2-チエニル) フェニル] アミノ) カルボニル] ベンジル] - 2- [(2-メトキシエチル) アミノ) -2-オキソエチル] カルバメート	計算値 573 (MH+), 測定値 573 (MH+)	40

【0353】

【表23】

16-16		ベンジル= [(1S)-1-[4-([2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ)カルボニル]ベンジル]-2-[(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)アミノ]-2-オキソエチル)カルバメート	計算値 600 (MH+), 測定値 600 (MH+)
16-17		ベンジル= [(1S)-1-[4-([2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ)カルボニル]ベンジル]-2-[(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)(メチル)アミノ]-2-オキソエチル)カルバメート	計算値 614 (MH+), 測定値 614 (MH+)
16-18		ベンジル= [(1S)-2-[(2-(アセチルアミノ)エチル)アミノ]-1-[4-([2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ)カルボニル]ベンジル]-2-オキソエチル)カルバメート	計算値 600 (MH+), 測定値 600 (MH+)
16-19		ベンジル= [(1S)-2-[(アセチル(メチル)アミノ)エチル]アミノ]-1-[4-([2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ)カルボニル]ベンジル]-2-オキソエチル)カルバメート	計算値 614 (MH+), 測定値 614 (MH+)

【表24】

16-20		ベンジル= [1 (S) - (4- [[4-アミノ-1-フェニル- 1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] カルボニル] ベン ジル) -2- (メチルアミ ノ) -2-オキソエチル] カルバメート	計算値 513 (MH ⁺), 測定値 513 (MH ⁺)
-------	--	---	---

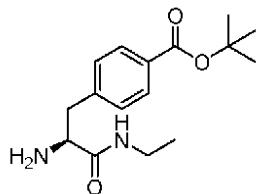
10

【0355】

実施例 17

【0356】

【化58】



20

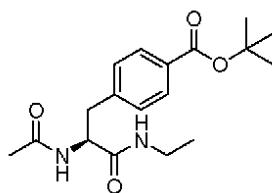
【0357】

工程 A : t e r t - ブチル = 4 - [(2 S) - 2 - アミノ - 3 - (エチルアミノ) - 3 - オキソプロピル] ベンゾエート。 t e r t - ブチル = 4 - [(2 S) - 2 - { [(ベンジルオキシカルボニル] アミノ } - 3 - (エチルアミノ) - 3 - オキソプロピル] ベンゾエート (0 . 9 4 5 5 g , 2 . 2 2 m m o l) をメタノールに溶解した。パラジウム - 炭素 (1 0 %) を添加した。その反応物を大気圧の窒素下で室温で一晩攪拌した。その反応混合物をセライトで濾過した。そのセライトを、メタノールを用いて数回洗浄した。そのメタノール溶液を濃縮した。得られた物質を精製せずに次に進めた。 M S : 計算値 2 9 3 (M H +) 、測定値 2 9 3 (M H +) 。

30

【0358】

【化59】



40

工程 B : t e r t - ブチル = 4 - [(2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 3 - (エチルアミノ) - 3 - オキソプロピル] ベンゾエート。 t e r t - ブチル = 4 - [(2 S) - 2 - アミノ - 3 - (エチルアミノ) - 3 - オキソプロピル] ベンゾエートを、ジクロロメタン (3 . 5 m L) に溶解した。ピリジン (0 . 0 5 m L) 及び無水酢酸 (0 . 0 5 m L) を添加した。反応物を窒素下で室温にて一晩攪拌した。その反応物を分液漏斗に移して、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄した。その水層をジクロロメタンでさらに3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた物質をカラムクロマトグラフィーによって精製した。 ¹ H N M R 6 0 0 M H z (C D C l ₃) 7 . 8 6 (d , 2 H , J = 8 . 4 H z) , 7 . 2 3 (d , 2 H , J = 8 . 4 H z) , 6 . 8 9 (s , 1 H) , 6 . 4 7 (s , 1 H) , 4 . 6 8 (m , 1 H) , 3 . 1 5 (m , 2 H) ,

50

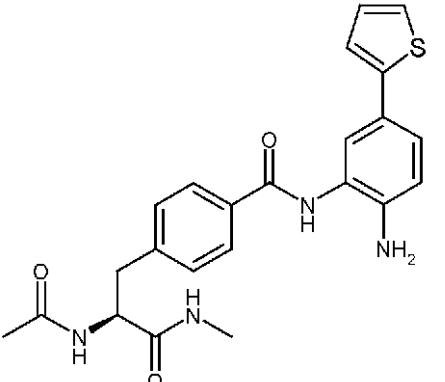
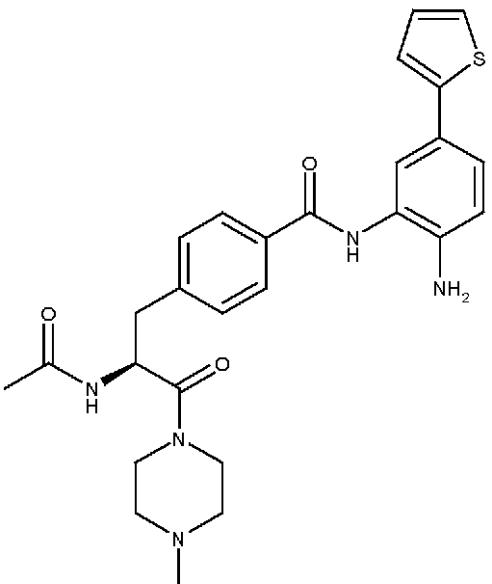
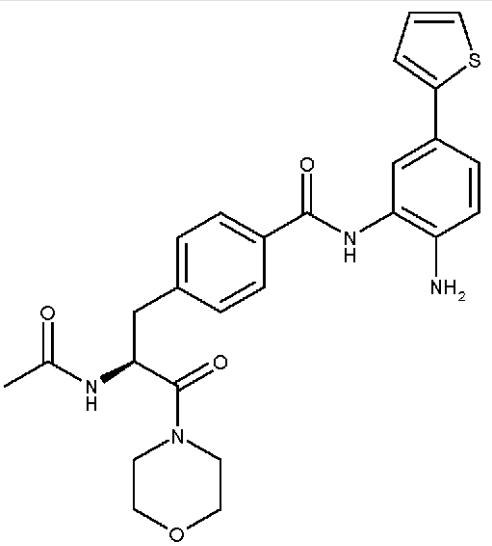
3 . 0 6 (m , 2 H) , 1 . 9 3 (s , 3 H) , 1 . 5 5 (s , 9 H) , 0 . 9 9 (m , 3 H) 。 M S : 計算値 3 3 5 (M H +) 、測定値 3 3 5 (M H +) 。

【 0 3 6 0 】

さらなるアナロゲを、上記及び実施例 4 の調製について記載されたのと同様の手順で調製した。以下の化合物は T F A 塩として単離された。

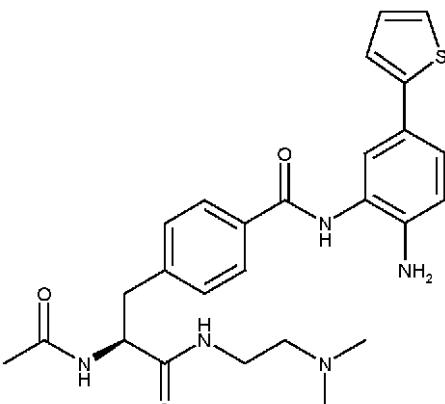
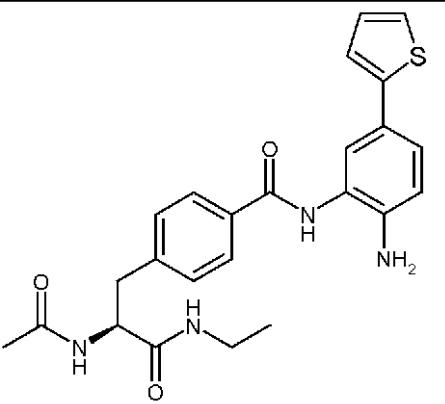
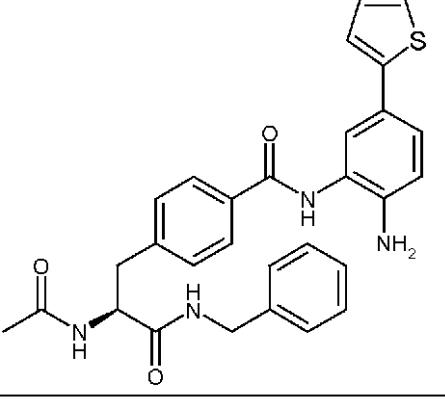
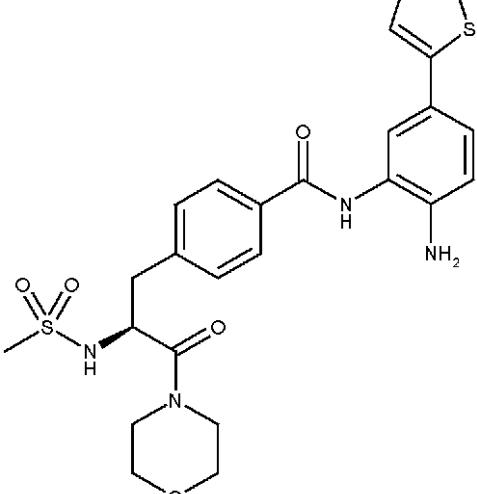
【 0 3 6 1 】

【表25】

化合物番号		名称	MS
17-1		4- [(2S) -2- (アセチルアミノ) -3- (メチルアミノ) -3-オキソプロピル] -N-2-アミノ-5- (2-チエニル) フェニル] ベンズアミド	計算値 437 (MH ⁺), 測定値 437 (MH ⁺)
17-2		4- [(2S) -2- (アセチルアミノ) -3- (4-メチルビペラジン-1-イル) -3-オキソプロピル] -N-2-アミノ-5- (2-チエニル) フェニル] ベンズアミド	計算値 506 (MH ⁺), 測定値 506 (MH ⁺)
17-3		4- [(2S) -2- (アセチルアミノ) -3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロピル] -N-2-アミノ-5- (2-チエニル) フェニル] ベンズアミド	計算値 493 (MH ⁺), 測定値 493 (MH ⁺)

【0362】

【表 26】

17-4		4- [(2S) -2- (アセチルアミノ) -3- [(ジメチルアミノ)エチル]アミノ] -3-オキソプロピル] -N-2-アミノ-5- (2-チエニル) フェニル] ベンズアミド	計算値 494 (MH ⁺), 測定値 494 (MH ⁺)
17-5		4- [(2S) -2- (アセチルアミノ) -3- (エチルアミノ) -3-オキソプロピル] -N- [2-アミノ-5- (2-チエニル) フェニル] ベンズアミド	計算値 451 (MH ⁺), 測定値 451 (MH ⁺)
17-6		4- [(2S) -2- (アセチルアミノ) -3- (ベンジルアミノ) -3-オキソプロピル] -N- [2-アミノ-5- (2-チエニル) フェニル] ベンズアミド	計算値 513 (MH ⁺), 測定値 513 (MH ⁺)
17-7		N- [2-アミノ-5- (2-チエニル) フェニル] -4- [(2S) -2- [(メチルスルホニル)アミノ] -3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロピル] ベンズアミド	計算値 529 (MH ⁺), 測定値 529 (MH ⁺)

【表27】

17-8		N-[2-アミノ-5- (2-チ ニル) フェニル] -4- [(2S) -3- (エチルアミ ノ) -2- [(メチルスルホ ニル) アミノ] -3-オキソ プロピル] ベンズアミド	計算値 487 (MH+), 測定値 487 (MH+)
17-9		N-[2-アミノ-5- (2-チ ニル) フェニル] -4- [(2S) -3- (ベンジルア ミノ) -2- [(メチルスル ホニル) アミノ] -3-オキ ソプロピル] ベンズアミ ド	計算値 549 (MH+), 測定値 549 (MH+)
17-10		ピリジン-3-イルメチル= [(1S) -1- [4- ([2- アミノ-5- (2-チニル) フェニル] アミノ) カル ボニル] ベンジル] -2- (エチルアミノ) -2- オキソエチル] カルバメ ート	計算値 544 (MH+), 測定値 544 (MH+)
17-11		ピリジン-3-イルメチル= [(1S) -1- [4- ([2- アミノ-5- (2-チニル) フェニル] アミノ) カル ボニル] ベンジル] -2- (メチルアミノ) -2- オキソエチル] カルバメ ート	計算値 530 (MH+), 測定値 530 (MH+)

【0364】

【表28】

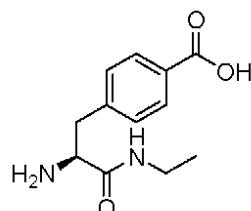
17-12		N- [(1S) -1- [4- ({ [2-アミノ-5- (3- チエニル) フェニル] アミノ} カルボニル) ベンジル] -2-オキソ-2- (プロピルアミノ) エチ ル] チオフェン-2-カルボ キサミド	計算値 533 (MH+), 測定値 533 (MH+)
-------	--	---	---------------------------------------

【0365】

実施例18

【0366】

【化60】

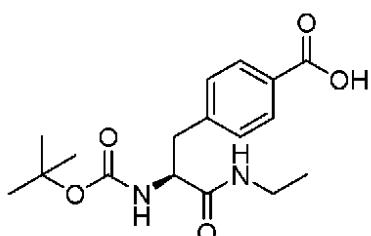


【0367】

工程A：4-[(2S)-2-アミノ-3-(エチルアミノ)-3-オキソプロピル]安息香酸。実施例17、工程Aに記載の手順を経て4-[(2S)-2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-3-(エチルアミノ)-3-オキソプロピル]安息香酸(実施例16、工程B)から調製した。MS：計算値237(MH+)、測定値237(MH+)。

【0368】

【化61】



【0369】

工程B：4-[(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-(エチルアミノ)-3-オキソプロピル]安息香酸。実施例4、工程Aに記載の手順を経て、4-[(2S)-2-アミノ-3-(エチルアミノ)-3-オキソプロピル]安息香酸から調製した。MS：計算値337(MH+)、測定値359(MH+)。

【0370】

さらなるアナロゲを、上記及び実施例4の調製について記載されたのと同様の手順で調製した。以下の化合物はTFA塩として単離された。

【0371】

10

20

30

40

【表29】

化合物番号		名称	MS
18-1		4- [(2S) -2-アミノ-3- (エチルアミノ) -3- オキソプロピル] -N- [2- アミノ-5- (2-チエニル) フェニル] ベンズアミド	計算値 409 (MH+), 測定値 409 (MH+)
18-2		4- [(2S) -2-アミノ-3- (メチルアミノ) -3- オキソプロピル] -N- [2- アミノ-5- (2-チエニル) フェニル] ベンズアミド	計算値 395(MH+), 測定値 395 (MH+)
18-3		4- [(2S) -2-アミノ-3- { [2- (ジメチルアミノ) エチル] アミノ} -3- オキソプロピル] -N- [2- アミノ-5- (2-チエニル) フェニル] ベンズアミド	計算値 452 (MH+), 測定値 452 (MH+)

【0372】

【表30】

18-4		4- [(2S)-2-アミノ-3- [(2-メトキシエチル) アミノ]-3-オキソプロピル] -N- [2-アミノ-5- (2-チエニル) フェニル] ベンズアミド	計算値 439 (MH+), 測定値 439 (MH+)
------	--	--	---------------------------------------

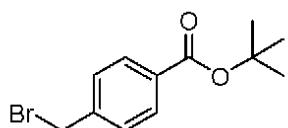
10

【0373】

実施例 19

【0374】

【化62】



20

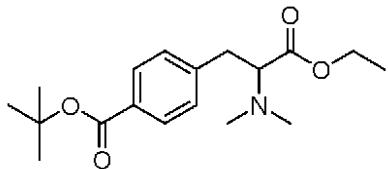
【0375】

工程 A : *t* e r t - ブチル = 4 - (プロモメチル) ベンゾエート。硫酸マグネシウム (7 . 8 4 9 4 g 、 6 5 . 2 1 m m o l) をジクロロメタン (6 5 m L) に懸濁した。濃硫酸 (0 . 9 m L) を添加して、 1 5 分間攪拌した。 4 - (プロモメチル) 安息香酸 (3 . 4 8 5 1 g 、 1 6 . 2 1 m m o l) 及び *t* e r t - ブタノール (7 . 8 m L) を添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム (1 5 m l) を添加して、その反応物を攪拌した。硫酸マグネシウムを濾過して除いた。その反応物を飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄した。水層をジクロロメタンで 3 回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。得られた物質を酢酸エチルに溶解して、生成物を部分的に再結晶した。収率を最適化するために、酢酸エチル中に残っている生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した。¹ H N M R 6 0 0 M H z (C D ₃ O D) 7 . 9 1 (d , 2 H , J = 8 . 2 H z) , 7 . 4 8 (d , 2 H , J = 8 . 2 H z) , 4 . 5 8 (s , 2 H) , 1 . 6 0 (s , 9 H) 。

30

【0376】

【化63】



40

【0377】

工程 B : *t* e r t - ブチル = 4 - [2 - (ジメチルアミノ) - 3 - エトキシ - 3 - オキソプロピル] ベンゾエート。エチル = (ジメチルアミノ) アセテート (0 . 1 6 m L 、 1 . 1 1 m m o l) を、 T H F (1 0 m L) に溶解して、 - 7 8 ℃ に冷却した。 L i H M D S (1 . 2 m L 、 T H F 中 1 M 溶液) を添加した。反応物を約 3 0 分間攪拌した。 T H F

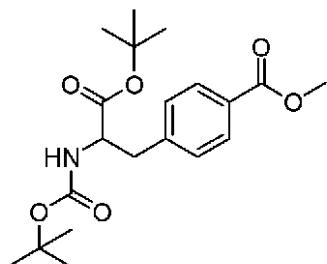
50

(3 mL) 中の tert - ブチル = 4 - (プロモメチル) ベンゾエート (0.3063 g、1.13 mmol) をこの反応物に緩徐に添加した。その反応物を室温までゆっくり温めながら、窒素下で一晩攪拌した。反応物を飽和塩化アンモニウムでクエンチして、酢酸エチルで希釈した。得られた混合物を分離した。その水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製した。¹H NMR 600 MHz (CDCl₃) 7.87 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.41 (dd, 1H, J = 9.2, 6.0), 3.07 (dd, 1H, J = 13.5, 9.3), 2.97 (dd, 1H, J = 13.4, 5.8), 2.39 (s, 6H), 1.56 (s, 9H), 1.16 (m, 3H)。MS : 計算値 322 (M⁺)、測定値 322 (M⁺)。

10

【0378】

【化64】



20

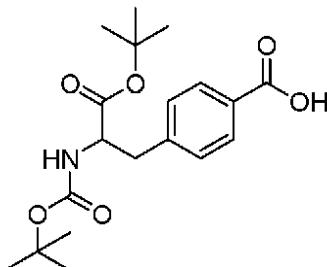
【0379】

工程C : メチル = 4 - {3 - tert - プトキシ - 2 - [(tert - プトキシカルボニル)アミノ] - 3 - オキソプロピル} ベンゾエート。tert - ブチル = [(tert - プトキシカルボニル)アミノ]アセテート (1.01 g、4.37 mmol) を、THF (10 mL) に溶解し、-78℃に冷却した。LiHMDS (6.5 mL、THF中1M溶液) を緩徐に添加して、30分間攪拌した。THF (6 mL) 中のメチル = 4 - (プロモメチル) ベンゾエート (1.98 g、8.64 mmol) をこの混合物に添加して、室温まで緩徐に温めながら一晩攪拌した。反応物を酢酸エチルで希釈して、飽和塩化アンモニウムでクエンチした。その水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製した。MS : 計算値 379 (M⁺)、測定値 402 (M⁺)。

30

【0380】

【化65】



40

【0381】

工程D : 4 - {3 - tert - プトキシ - 2 - [(tert - プトキシカルボニル)アミノ] - 3 - オキソプロピル} 安息香酸。メチル = 4 - {3 - tert - プトキシ - 2 - [(tert - プトキシカルボニル)アミノ] - 3 - オキソプロピル} ベンゾエート (0.40 g、1.05 mmol) を THF (10 mL) に溶解した。KOSiMe₃ (0.27 g、2.10 mmol) をこの溶液に添加して、窒素下で室温にて一晩攪拌した。飽和塩化アンモニウムを添加して、攪拌した。塩酸 (2 mL、1 M溶液) を添加した。反応物を酢酸エチルで希釈して、分離した。その水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた

50

有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮した。得られた物質を HPLC によって精製した。MS : 計算値 365 (MH⁺)、測定値 388 (MH⁺)。

【0382】

さらなるアナログを、上記及び実施例 4 の手順について記載されたのと同様の手順で調製した。以下の化合物は TFA 塩として単離された。

【0383】

【表31】

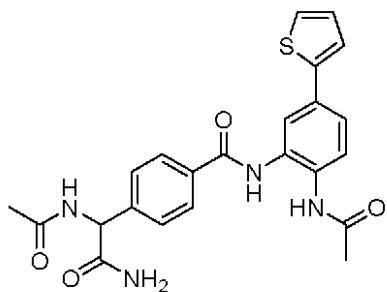
化合物番号		名称	MS
19-1		2-アミノ-3- [4- ({[2-アミノ-5- (3-チエニル) フェニル] アミノ} カルボニル) フェニル] プロパン酸	計算値 382 (MH ⁺), 測定値 382 (MH ⁺)
19-2		エチル=3- [4- ({[2-アミノ-5- (2-チエニル) フェニル] アミノ} カルボニル) フェニル] -2- (ジメチルアミノ) プロパノエート	計算値 438 (MH ⁺), 測定値 438 (MH ⁺)

【0384】

実施例 20

【0385】

【化66】



10

20

30

40

50

【0386】

4 - [1 - (アセチルアミノ) - 2 - アミノ - 2 - オキソエチル] - N - [2 - (アセチルアミノ) - 5 - (2 - チエニル) フェニル] ベンズアミド。N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] - 4 - (1 , 2 - ジアミノ - 2 - オキソエチル) ベンズアミド (51 mg 、 0 . 086 mmol) 及び D I P E A (52 . 4 μ L 、 0 . 300 mmol) を THF (1 mL) に懸濁し、無水酢酸 (13 μ L 、 0 . 138 mmol) を添加した。この混合物を室温で一晩攪拌した。2NのHClを添加し、生成物を EtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物を飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥して、真空中で濃縮した。残渣を分取用HPLCによって精製して、所望の生成物を青緑色の固体として得た。¹H NMR (DMSO - d₆ , 600 MHz) 9 . 89 (s , 1 H) , 9 . 71 (s , 1 H) , 8 . 55 (d , J = 7 . 8 Hz , 1 H) , 7 . 91 (m , 3 H) , 7 . 75 (s , 1 H) , 7 . 55 (m , 3 H) , 7 . 51 (d , J = 5 . 4 Hz , 1 H) , 7 . 49 (m , 1 H) , 7 . 44 (m , 1 H) , 7 . 19 (s , 1 H) , 7 . 11 (m , 1 H) , 5 . 48 (d , J = 7 . 8 Hz , 1 H) , 2 . 07 (s , 3 H) , 1 . 89 (s , 3 H) 。MS : 計算値 451 (M+) 、測定値 451 (M+) 。

10

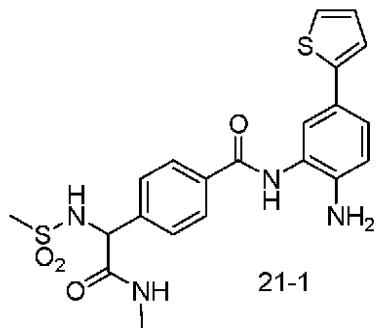
【0387】

実施例21

【0388】

【化67】

20



【0389】

30

N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] - 4 - { 2 - (メチルアミノ) - 1 - [(メチルスルホニル) アミノ] - 2 - オキソエチル } ベンズアミド。4 - [1 - アミノ - 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル] - N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] ベンズアミド (20 mg 、 0 . 053 mmol) 及び D I P E A (0 . 014 mL 、 0 . 079 mmol) を、THF (1 mL) に懸濁して、THF (0 . 2 mL) 中の塩化メタンスルホニル (4 . 10 μ L 、 0 . 053 mmol) を添加した。この混合物を室温で一晩攪拌した。水を添加して、その生成物を EtOAc 中に抽出した。その合わせた有機抽出物を飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥して、真空中で濃縮した。その残渣を分取用HPLCによって精製して、所望の生成物の TFA 塩を青緑色の固体として得た。¹H NMR (CD₃OD , 600 MHz) 8 . 31 (d , J = 4 . 8 Hz , 1 H) , 8 . 07 (d , J = 8 . 4 Hz , 2 H) , 7 . 66 (s , 1 H) , 7 . 63 (m , 3 H) , 7 . 42 (m , 2 H) , 7 . 34 (d , J = 8 . 4 Hz , 1 H) , 7 . 10 (t , J = 4 . 2 Hz , 1 H) , 5 . 14 (s , 1 H) , 2 . 85 (s , 3 H) , 2 . 76 (d , J = 4 . 8 Hz , 3 H) 。MS : 計算値 459 (M+) 、測定値 459 (M+) 。

40

【0390】

さらなるアナログを、上記の実施例の調製について記載された手順と同様の手順で調製した。以下の化合物は TFA 塩として単離された。

【0391】

【表32】

化合物番号		名称	MS
21-2		N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-4-(2-(メチルアミノ)-1-[[(メチルアミノ)カルボニル]アミノ]-2-オキソエチル)ベンズアミド	計算値 438 (MH ⁺), 測定値 438 (MH ⁺)

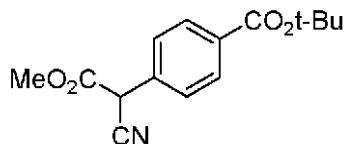
10

【0392】

実施例22

【0393】

【化68】



20

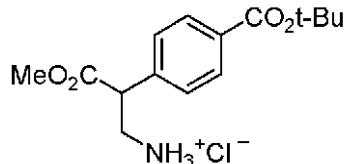
【0394】

工程A: *tert*-ブチル=4-(1-シアノ-2-メトキシ-2-オキソエチル)ベンゾエート。Na₃PO₄(9.84g、60.0mmol)、メチル=シアノアセテート(2.38g、24.0mmol)、及び*tert*-ブチル=4-ブロモベンゾエート(5.14g、20.0mmol)の混合物に、Pd(dba)₂(575mg、1.00mmol)、トルエン(60mL)、及びP(t-Bu)₃(ヘキサン中10重量%、11.56mL、3.89mmol)を添加した。20分間の脱気後、その反応物を80で16時間攪拌した。得られた混合物をEtOAcで希釈して、H₂O及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濃縮した。シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー(0~15%のEtOAc/ヘキサン)によって、*tert*-ブチル=4-(1-シアノ-2-メトキシ-2-オキソエチル)ベンゾエートを白色固体として得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 8.02(d, J=7.9Hz, 2H), 7.51(d, J=8.2Hz, 2H), 4.79(s, 1H), 3.79(s, 3H), 1.58(s, 9H)。MS(ESI)計算値[M+H]⁺ 276.1、実測値 276.1。

30

【0395】

【化69】



40

【0396】

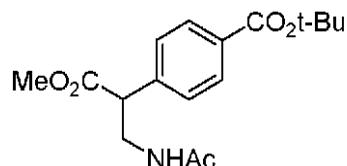
工程B: *tert*-ブチル=4-[1-(アミノメチル)-2-メトキシ-2-オキソエチル]ベンゾエート塩酸塩。MeOH(120mL)中の*tert*-ブチル=4-(1-シアノ-2-メトキシ-2-オキソエチル)ベンゾエート(3.51g、12.8mmol)の溶液に、濃HCl(2.0mL)及びPd/C(10重量%、850mg)を添加した。H₂バルーンを取り付けて、3回の排気及びH₂の充填後、反応物を室温で24

50

時間攪拌した。次いで、この黒い溶液をセライト(Celite)を通して濾過して濃縮して、tert-ブチル=4-[1-(アミノメチル)-2-メトキシ-2-オキソエチル]ベンゾエート塩酸塩を灰色がかった白色の粉末として得て、これをさらに精製するこなく次に進めた。MS(ESI)計算値[M+H]⁺ 280.1、実測値280.1。

【0397】

【化70】



10

【0398】

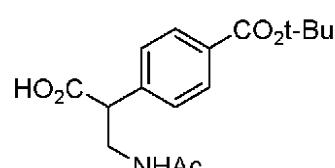
工程C: tert-ブチル=4-{1-[（アセチルアミノ）メチル]-2-メトキシ-2-オキソエチル}ベンゾエート。CH₂Cl₂中のtert-ブチル=4-[1-(アミノメチル)-2-メトキシ-2-オキソエチル]ベンゾエート塩酸塩(600mg、1.90mmol)の混合物に、ピリジン(0.38mL、4.75mmol)及び塩化アセチル(0.20mL、2.85mmol)を添加した。室温で2時間の攪拌後、反応混合物をEtOAcで希釈して、洗浄し(飽和CuSO₄、飽和NaHCO₃、飽和食塩水)、乾燥し(MgSO₄)、濃縮した。シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー(50~100%のEtOAc/ヘキサン)によって、tert-ブチル=4-[1-(アセチルアミノ)メチル]-2-メトキシ-2-オキソエチル]ベンゾエートを高粘度の無色油状物として得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.94(d, J=8.2Hz, 2H), 7.28(d, J=8.2Hz, 2H), 5.87(t, J=5.5Hz, 1H), 3.96(dd, J=8.8, 5.9Hz, 1H), 3.71-3.60(m, 2H), 3.67(s, 3H), 1.93(s, 3H), 1.57(s, 9H)。MS(ESI)計算値[M+H]⁺ 322.1、実測値322.1。

20

【0399】

【化71】

30



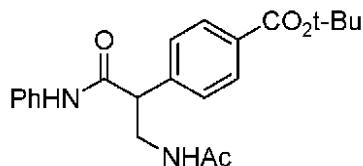
【0400】

工程D: 3-(アセチルアミノ)-2-[4-(tert-ブトキシカルボニル)フェニル]プロパン酸。THF(9mL)及びMeOH(3mL)中のtert-ブチル=4-{1-[（アセチルアミノ）メチル]-2-メトキシ-2-オキソエチル}ベンゾエート(530mg、1.65mmol)の溶液に、KOH(1N, 1.98mL、1.98mmol)を添加した。室温で1時間攪拌後、この混合物を0.5Mのクエン酸で希釈して、EtOAcで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濃縮して、3-(アセチルアミノ)-2-[4-(tert-ブトキシカルボニル)フェニル]プロパン酸を白色粉末として得た。MS(ESI)計算値[M+Na]⁺ 330.1、実測値330.1。

40

【0401】

【化72】

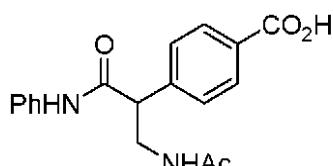


【0402】

工程E : *t* e r t - ブチル = 4 - { 1 - [(アセチルアミノ) メチル] - 2 - アニリノ - 2 - オキソエチル } ベンゾエート。3 - (アセチルアミノ) - 2 - [4 - (*t* e r t - ブトキシカルボニル) フェニル] プロパン酸 (222 mg、0.72 mmol)、EDC I (207 mg、1.08 mmol)、及びHOBT (127 mg、0.94 mmol) をDMF (7 mL) に溶解して、5分間攪拌した後、アニリン (99 μ L、1.08 mmol) を添加した。室温で18時間の攪拌後、その溶液を濃縮した。得られた残渣をEtOAcに溶解し、洗浄し、(水、飽和NaHCO₃、飽和食塩水)、乾燥し (MgSO₄)、濃縮した。シリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 4 % の MeOH / DCM) によって、*t* e r t - ブチル = 4 - { 1 - [(アセチルアミノ) メチル] - 2 - アニリノ - 2 - オキソエチル } ベンゾエートを灰色がかった白色の固体として得た。1H NMR (DMSO - d₆) 10.18 (s , 1 H) , 8.08 (t , J = 5.9 Hz , 1 H) , 7.84 (d , J = 8.5 Hz , 2 H) , 7.56 (d , J = 7.6 Hz , 2 H) , 7.46 (d , J = 8.2 Hz , 2 H) , 7.25 (t , J = 7.9 Hz , 2 H) , 7.00 (t , J = 7.5 Hz , 1 H) , 4.03 (dd , J = 8.2 , 6.3 Hz , 1 H) , 3.51 (ddd , J = 13.2 , 8.4 , 5.0 Hz , 1 H) , 3.42 (dt , J = 12.9 , 6.5 Hz , 1 H) , 1.74 (s , 3 H) , 1.50 (s , 9 H) 。MS (ESI) 計算値 [M + H] + 383.2、実測値 383.1。

【0403】

【化73】



【0404】

工程F : 4 - { 1 - [(アセチルアミノ) メチル] - 2 - アニリノ - 2 - オキソエチル } 安息香酸。CH₂Cl₂ (8 mL) 中の*t* e r t - ブチル = 4 - { 1 - [(アセチルアミノ) メチル] - 2 - アニリノ - 2 - オキソエチル } ベンゾエート (273 mg、0.71 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (2 mL) を添加し、その反応物を室温で2時間攪拌した。その溶液を蒸発乾固して、4 - { 1 - [(アセチルアミノ) メチル] - 2 - アニリノ - 2 - オキソエチル } 安息香酸を灰色がかった白色の粉末として得て、これをさらに精製することなく次に進めた。MS (ESI) 計算値 [M + H] + 327.1、実測値 327.1。

【0405】

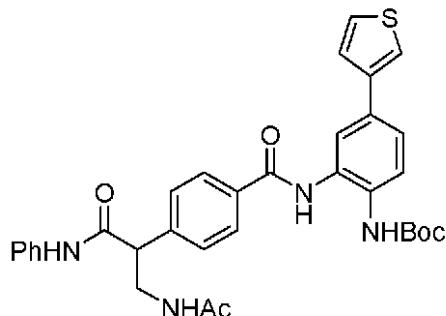
10

20

30

40

【化74】



10

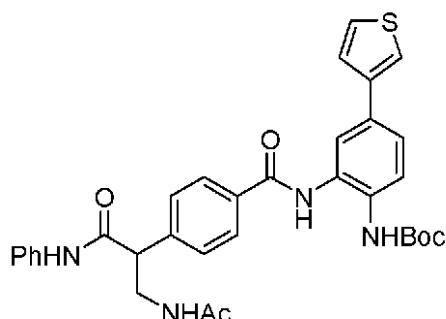
【0406】

工程G: *t* _{er} _t - ブチル = [2 - [(4 - { 1 - [(アセチルアミノ) メチル] - 2 - アニリノ - 2 - オキソエチル } ベンゾイル) アミノ] - 4 - (3 - チエニル) - フェニル] カルバメート。4 - { 1 - [(アセチルアミノ) メチル] - 2 - アニリノ - 2 - オキソエチル } 安息香酸 (232 mg、0.71 mmol)、EDCI (176 mg、0.92 mmol) 及びHOBT (124 mg、0.92 mmol) を、DMF (8 mL) 中で合わせ、10分間攪拌後、*t* _{er} _t - ブチル = [2 - アミノ - 4 - (3 - チエニル) フェニル] カルバメート (227 mg、0.78 mmol) を添加した。次いで、反応物を60℃で24時間攪拌した。溶液を室温まで冷却して、水 (40 mL) に注ぎ、濾過して、オレンジ色の固体を収集した。その粗固体をCH₂Cl₂ (25 mL) 及びヘキサン (20 mL) に溶解し、半分の容積まで濃縮し、濾過して*t* _{er} _t - ブチル = [2 - [(4 - { 1 - [(アセチルアミノ) メチル] - 2 - アニリノ - 2 - オキソエチル } ベンゾイル) アミノ] - 4 - (3 - チエニル) フェニル] カルバメートを白色固体として得た。MS (ESI) 計算値 [M + H] + 599.2、実測値 599.1。

20

【0407】

【化75】



30

【0408】

工程H: 4 - { 1 - [(アセチルアミノ) メチル] - 2 - アニリノ - 2 - オキソエチル } - N - [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) - フェニル] ベンズアミド。CH₂Cl₂ (8 mL) 中の*t* _{er} _t - ブチル = [2 - [(4 - { 1 - [(アセチルアミノ) メチル] - 2 - アニリノ - 2 - オキソエチル } ベンゾイル) アミノ] - 4 - (3 - チエニル) フェニル] カルバメート (164 mg、0.27 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (2 mL) を添加し、その反応物を室温で2時間攪拌した。濃縮によって、黄色の残渣を得て、これをEtOAcに溶解し、飽和NaHCO₃で中和して、飽和食塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、そして濃縮した。得られた固体をCH₂Cl₂ (15 mL) 及びMeOH (0.5 mL) に溶解した。ヘキサン (5 mL) を添加して、半分の容積まで濃縮し、この混合物をろ過して、4 - { 1 - [(アセチルアミノ) メチル] - 2 - アニリノ - 2 - オキソエチル } - N - [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] ベンズアミドを白色固体として単離した。¹H NMR (DMSO - d₆) 10.19 (s, 1 H),

40

50

9.66 (s, 1H), 8.12 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.54 - 7.52 (m, 2H), 7.49 - 7.47 (m, 3H), 7.38 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.01 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.06 (dd, J = 8.5, 6.2 Hz, 1H), 3.54 (ddd, J = 13.3, 8.5, 5.0 Hz, 1H), 3.47 (dt, J = 12.9, 6.2 Hz, 1H), 1.76 (s, 3H)。MS (ESI) 計算値 [M + H] + 499.1、実測値 499.1。

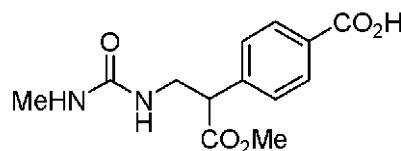
【0409】

10

実施例 23

【0410】

【化76】



【0411】

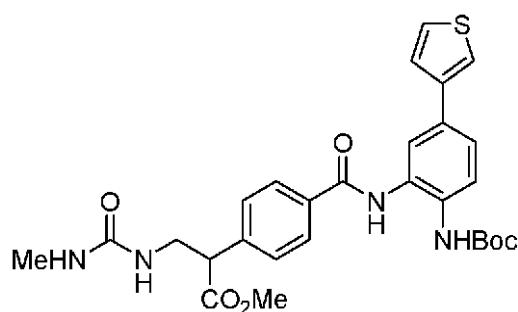
20

工程 A : 4 - [2 - メトキシ - 1 - ({ [(メチルアミノ) カルボニル] アミノ } メチル) - 2 - オキソエチル] 安息香酸。CH₂Cl₂ (20 mL) 中の t e r t - ブチル = 4 - [2 - メトキシ - 1 - ({ [(メチルアミノ) カルボニル] アミノ } メチル) - 2 - オキソエチル] ベンゾエート (760 mg, 2.26 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (5 mL) を添加し、そしてこの反応物を室温で 2 時間攪拌した。その溶液を蒸発乾固して、4 - [2 - メトキシ - 1 - ({ [(メチルアミノ) カルボニル] アミノ } メチル) - 2 - オキソエチル] 安息香酸を、灰色がかった白色の粉末として得て、これをさらに精製することなく次に進めた。MS (ESI) 計算値 [M + H] + 281.1、実測値 281.1。

【0412】

30

【化77】



【0413】

40

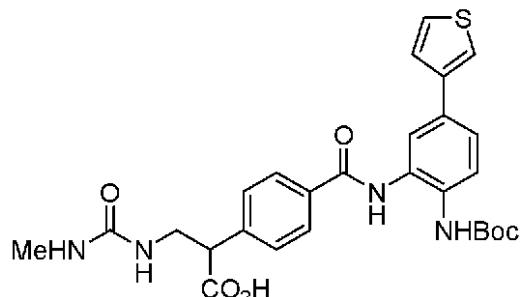
工程 B : メチル = 2 - [4 - ({ [2 - [(t e r t - プトキシカルボニル) アミノ] - 5 - (3 - チエニル) フェニル] アミノ } カルボニル) フェニル] - 3 - { [(メチルアミノ) カルボニル] アミノ } プロパノエート。4 - [2 - メトキシ - 1 - ({ [(メチルアミノ) カルボニル] アミノ } - メチル) - 2 - オキソエチル] 安息香酸 (350 mg, 1.25 mmol) 、 E D C I (312 mg, 1.63 mmol) 、及び H O B T (220 mg, 1.63 mmol) を、 D M F (15 mL) 中で合わせ、 10 分間攪拌後、 t e r t - ブチル = [2 - アミノ - 4 - (3 - チエニル) フェニル] カルバメート (398 mg, 1.37 mmol) を添加した。次いで、その反応物を 55 度で 24 時間攪拌した。溶媒を留去し、得られた残渣を E t O A c に溶解し、洗浄し (水、飽和食塩水) 、乾燥

50

し (MgSO_4)、そして濃縮した。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 5 % の $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) によって、メチル = 2 - [4 - { [2 - [(\text{tert} - \text{ブトキシカルボニル) アミノ] - 5 - (3 - \text{チエニル) フェニル] アミノ} \} \text{カルボニル) フェニル] - 3 - { [(\text{メチルアミノ) カルボニル] アミノ} } \} \text{プロパン酸} を白色の固体として得た。MS (ESI) 計算値 $[\text{M} + \text{H}]^+ 553.2$ 、実測値 553.2。

【0414】

【化78】



10

【0415】

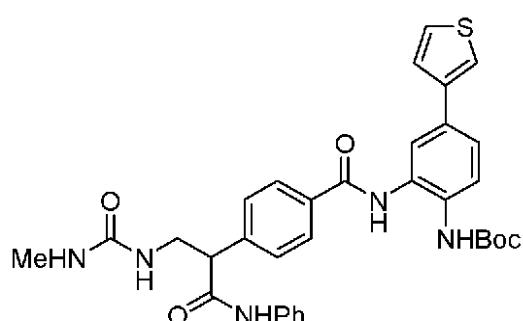
工程 C : 2 - [4 - { [2 - [(\text{tert} - \text{ブトキシカルボニル) アミノ] - 5 - (3 - \text{チエニル) フェニル] アミノ} \} \text{カルボニル) } - \text{フェニル] - 3 - { [(\text{メチルアミノ) カルボニル] アミノ} } \} \text{プロパン酸}。 THF (4 mL) 及び MeOH (1.5 mL) 中のメチル = 2 - [4 - { [2 - [(\text{tert} - \text{ブトキシカルボニル) アミノ] - 5 - (3 - \text{チエニル) フェニル] アミノ} \} \text{カルボニル) } - \text{フェニル] - 3 - { [(\text{メチルアミノ) カルボニル] - アミノ} } \} \text{プロパン酸} (420 mg, 0.76 mmol) の溶液に KOH (1 N, 0.91 mL, 0.91 mmol) を添加した。室温で 1 時間の攪拌後、その混合物を 1 M のクエン酸で希釈して、EtOAc で抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濃縮して、2 - [4 - { [2 - [(\text{tert} - \text{ブトキシカルボニル) アミノ] - 5 - (3 - \text{チエニル) フェニル] アミノ} \} \text{カルボニル) } - \text{フェニル] - 3 - { [(\text{メチルアミノ) カルボニル] アミノ} } \} \text{プロパン酸} を灰色がかった白色の粉末として得た。MS (ESI) 計算値 $[\text{M} + \text{H}]^+ 539.2$ 、実測値 539.1。

20

。

【0416】

【化79】



30

【0417】

工程 D : tert -ブチル = [2 - { [4 - [2 - \text{アニリノ} - 1 - { [(\text{メチルアミノ) カルボニル] アミノ} \} \text{メチル}] - 2 - \text{オキソエチル}] - \text{ベンゾイル} } \} \text{アミノ}] - 4 - (3 - \text{チエニル) フェニル}] \text{カルバメート}。2 - [4 - { [2 - [(\text{tert} - \text{ブトキシカルボニル) アミノ] - 5 - (3 - \text{チエニル) フェニル] アミノ} \} - \text{カルボニル}) } - \text{フェニル] - 3 - { [(\text{メチルアミノ) カルボニル] アミノ} } \} \text{プロパン酸} (104 mg, 0.19 mmol)、EDCI (54 mg, 0.28 mmol)、及び HOBt (34 mg, 0.25 mmol) を DMF (3 mL) 中で合わせ、10 分間攪拌後、アニリンを添加した (26 μ L, 0.28 mmol)。次いで、その反応物を室温で 2 時間攪拌した。この

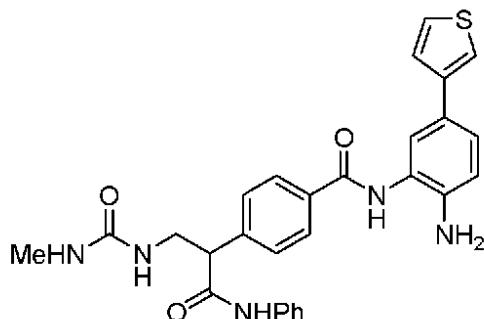
40

50

混合物を逆相HPLC(45~95%のMeCN/水)によって直接精製して、表題の化合物を白色固体として得た。MS(ESI)計算値 $[M+H]^+$ 614.2、実測値614.1。

【0418】

【化80】



10

【0419】

工程E: N - [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] - 4 - [2 - アニリノ - 1 - ({ [(メチルアミノ) カルボニル] アミノ } メチル) - 2 - オキソ - エチル] ベンズアミド。C_H₂C₁₂(4mL)中のtert-ブチル= [2 - ({ 4 - [2 - アニリノ - 1 - ({ [(メチルアミノ) - カルボニル] - アミノ } メチル) - 2 - オキソエチル] ベンゾイル } アミノ) - 4 - (3 - チエニル) フェニル] カルバメート(49mg、0.08mmol)の溶液にトリフルオロ酢酸(1mL)を添加し、その反応物を室温で3時間攪拌した。濃縮によって、黄色の残渣を得て、これをEtOAcに溶解し、飽和NaHCO₃で中和して、飽和食塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濃縮して、N - [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) - フェニル] - 4 - [2 - アニリノ - 1 - ({ [(メチルアミノ) カルボニル] アミノ } メチル) - 2 - オキソエチル] ベンズアミドを白色固体として得た。¹H NMR(DMSO-d₆) 10.19(s, 1H), 9.66(s, 1H), 7.95(d, J = 8.2Hz, 2H), 7.58(d, J = 7.6Hz, 2H), 7.54-7.52(m, 2H), 7.49-7.47(m, 3H), 7.38(dd, J = 4.8, 1.3Hz, 1H), 7.33(dd, J = 8.2, 2.1Hz, 1H), 7.26(t, J = 7.9Hz, 2H), 7.01(t, J = 7.5Hz, 1H), 6.78(d, J = 8.5Hz, 1H), 6.08(t, J = 6.0Hz, 1H), 5.77(q, J = 4.4Hz, 1H), 5.00(s, 2H), 4.01(dd, J = 9.1, 5.6Hz, 1H), 3.52(ddd, J = 13.5, 8.8, 5.0Hz, 1H), 3.42(dt, J = 12.8, 6.4Hz, 1H), 2.51(d, J = 4.7Hz, 3H)。MS(ESI)計算値 $[M+H]^+$ 514.1、実測値514.1。

20

30

30

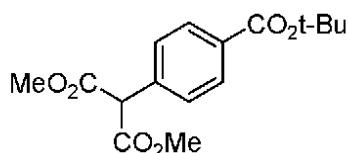
【0420】

実施例24

【0421】

【化81】

40



【0422】

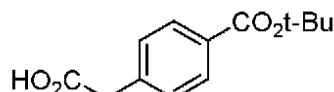
工程A:ジメチル=[4-(tert-ブトキシカルボニル)フェニル]マロネート。K₃PO₄(12.74g、60.0mmol)、ジメチル=マロネート(2.91g、22.0mmol)、及びtert-ブチル=4-ブロモベンゾエート(5.14g、20.0mmol)の混合物に、Pd(dba)₂(575mg、1.00mmol)、ト

50

ルエン (60 mL)、及び $P(t\text{-Bu})_3$ (ヘキサン中 10 重量 %, 11.56 mL, 3.89 mmol) を添加した。20 分間の脱気後、その反応物を 80 °C で 16 時間攪拌した。得られた混合物を EtOAc で希釈し、 H_2O 及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥し ($MgSO_4$)、濃縮した。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 25 % の EtOAc / ヘキサン) によって、ジメチル = [4-(tert-ブトキシカルボニル)フェニル] マロネートを白色固体として得た。 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.69 (s, 1H), 3.75 (s, 6H), 1.57 (s, 9H)。MS (ESI) 計算値 [M + Na]⁺ 331.1、実測値 331.1。

【0423】

【化82】

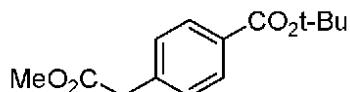


【0424】

工程 B : [4-(tert-ブトキシカルボニル)フェニル] 酢酸。THF (30 mL) 及び MeOH (10 mL) 中のジメチル = [4-(tert-ブトキシカルボニル)フェニル] マロネート (4.00 g, 13.0 mmol) の溶液に NaOH (2N, 19.5 mL, 38.9 mmol) を添加した。この反応物を室温で 45 分間攪拌後、1 M のケン酸で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を洗浄し (水、飽和食塩水)、乾燥し ($MgSO_4$)、濃縮して黄色の残渣を得た。残渣を EtOAc (50 mL) 及び H_2O (50 mL) に再溶解して、80 °C で 2 時間攪拌した。この混合物を EtOAc で抽出し、水及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥し ($MgSO_4$)、濃縮して [4-(tert-ブトキシカルボニル)フェニル] 酢酸を灰色がかった白色の固体として得た。MS (ESI) 計算値 [M + Na]⁺ 259.1、実測値 259.1。

【0425】

【化83】



【0426】

工程 C : tert-ブチル = 4-(2-メトキシ-2-オキソエチル)ベンゾエート。[4-(tert-ブトキシカルボニル)フェニル] 酢酸 (2.94 g, 12.4 mmol) 及び DMAP (152 mg, 1.24 mmol) を、 CH_2Cl_2 (50 mL) に溶解し、0 °C に冷却した。EDCI (3.10 g, 16.2 mmol) 及び MeOH (660 μL, 16.2 mmol) を添加した。0 °C で 30 分間攪拌後、その反応物を室温まで温めて、2 時間攪拌した。次いでその混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、洗浄し (飽和 $NaHCO_3$ 、飽和食塩水)、乾燥し ($MgSO_4$)、濃縮した。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 10 % の EtOAc / ヘキサン) によって、tert-ブチル = 4-(2-メトキシ-2-オキソエチル)ベンゾエートを無色の油状物として得た。 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.93 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 1.57 (s, 9H)。MS (ESI) 計算値 [M + Na]⁺ 273.1、実測値 273.1。

【0427】

10

20

30

40

【化84】



【0428】

工程D: *t* e r t - ブチル = 4 - { 1 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 2 - メトキシ - 2 - オキソエチル } ベンゾエート。T H F (1 5 m L) 中の *t* e r t - ブチル = 4 - (2 - メトキシ - 2 - オキソエチル) ベンゾエートの溶液 (8 0 0 m g , 3 . 2 0 m m o l) を - 7 8 ℃ に冷却後、リチウムヘキサメチルジシラジド (T H F 中 1 M , 4 . 1 6 m L , 4 . 1 6 m m o l) を滴下して加えた。1 5 分後、エッセンモーザーの塩 (E s c h e n m o s e r ' s s a l t) (1 . 1 8 g , 6 . 4 0 m m o l) を一度に添加した。その反応物を - 7 8 ℃ で 5 分間攪拌し、室温まで温め、そしてさらに 1 時間攪拌した。その混合物を水で希釈し、E t O A c で抽出した。次いで、その有機層を 1 N の H C l で抽出した。その酸性の水層を飽和 N a H C O 3 で中和して、E t O A c で抽出した。その新たな有機抽出物を M g S O 4 で乾燥し、濃縮して、*t* e r t - ブチル = 4 - { 1 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 2 - メトキシ - 2 - オキソエチル } ベンゾエートを白色の固体として得た。¹ H N M R (C D C l 3) 7 . 9 1 (d , J = 8 . 5 H z , 2 H) , 7 . 3 5 (d , J = 8 . 2 H z , 2 H) , 3 . 8 4 (d d , J = 9 . 7 , 5 . 6 H z , 1 H) , 3 . 6 5 (s , 3 H) , 3 . 1 0 (d d , J = 1 2 . 3 , 9 . 7 H z , 1 H) , 2 . 4 7 (d d , J = 1 2 . 3 , 5 . 6 H z , 1 H) , 2 . 2 4 (s , 6 H) , 1 . 5 5 (s , 9 H) 。M S (E S I) 計算値 [M + H] ⁺ 3 0 8 . 1 、実測値 3 0 8 . 1 。

【0429】

【化85】

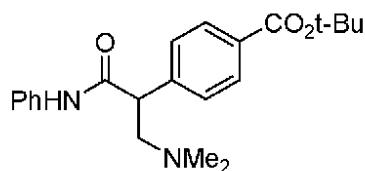


【0430】

工程E: カリウム = 2 - [4 - (*t* e r t - ブトキシカルボニル) フェニル] - 3 - (ジメチルアミノ) プロパノエート。T H F (9 m L) 及び M e O H (3 m L) 中の *t* e r t - ブチル = 4 - { 1 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 2 - メトキシ - 2 - オキソエチル } ベンゾエートの溶液 (8 5 9 m g , 2 . 7 9 m m o l) に K O H (1 N , 2 . 9 3 m L , 2 . 9 3 m m o l) を添加した。その反応物を室温で 3 0 分間攪拌した。さらに 1 0 0 μ L の 1 N の K O H を添加し、そしてその溶液をさらに 3 0 分間攪拌した。この反応混合物を濃縮乾固して、カリウム = 2 - [4 - (*t* e r t - ブトキシカルボニル) フェニル] - 3 - (ジメチルアミノ) プロパノエートを、白色の固体として得て、これをさらに精製することなく次に進めた。M S (E S I) 計算値 [M + H] ⁺ 2 9 4 . 1 、実測値 2 9 4 . 1 。

【0431】

【化 8 6】



【0 4 3 2】

工程 F : *t e r t -* ブチル = 4 - { 2 - アニリノ - 1 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 2 - オキソエチル } ベンゾエート。未精製のカリウム = 2 - [4 - (*t e r t -* ブトキシカルボニル) フェニル] - 3 - (ジメチルアミノ) プロパノエート (925 mg 、 約 2.79 mmol) 、 E D C I (803 mg 、 4.19 mmol) 、 及び H O B T (491 mg 、 3.63 mg) を D M F (15 mL) 中で合わせて、 5 分間攪拌後、 アニリン (331 μ L 、 3.63 mmol) を添加した。その反応物を室温で 3 時間攪拌した。さらなる E D C I (200 mg) を添加して、 その反応物をさらに 3 時間攪拌した。その混合物を濃縮して、 逆相 H P L C (50 ~ 95 % の MeCN / 水) によって精製した。得られた残渣を E t O A c に溶解し、 飽和 NaHCO₃ で中和し、 飽和食塩水で洗浄し、 乾燥し (MgSO₄) 、 濃縮して *t e r t -* ブチル = 4 - { 2 - アニリノ - 1 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 2 - オキソエチル } ベンゾエートを白色の固体として得た。¹H NMR (CDCl₃) 7.97 (d , J = 8.5 Hz , 2H) , 7.33 (d , J = 8.5 Hz , 2H) , 7.21 (dd , J = 8.5 , 7.3 Hz , 2H) , 6.77 (t , J = 7.3 Hz , 1H) , 6.72 (d , J = 7.9 Hz , 2H) , 4.22 (dd , J = 8.8 , 5.0 Hz , 1H) , 3.80 (dd , J = 13.8 , 9.1 Hz , 1H) , 3.40 (dd , J = 13.6 , 4.8 Hz , 1H) , 2.95 (s , 3H) , 2.74 (s , 3H) , 1.58 (s , 9H) 。 MS (E S I) 計算値 [M + H]⁺ 369.2 、 実測値 369.2。

【0 4 3 3】

【化 8 7】



【0 4 3 4】

工程 G : 4 - { 2 - アニリノ - 1 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 2 - オキソエチル } 安息香酸塩酸塩。 *t e r t -* ブチル = 4 - { 2 - アニリノ - 1 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 2 - オキソエチル } ベンゾエート (350 mg 、 0.95 mmol) を、 4M の HCl / ジオキサン (10 mL) 中に溶解して、 室温で 16 時間攪拌した。この溶液を濃縮乾固して 4 - { 2 - アニリノ - 1 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 2 - オキソエチル } 安息香酸塩酸塩を薄片状の白色の固体として得た。 MS (E S I) 計算値 [M + H]⁺ 313.1 、 実測値 313.1。

【0 4 3 5】

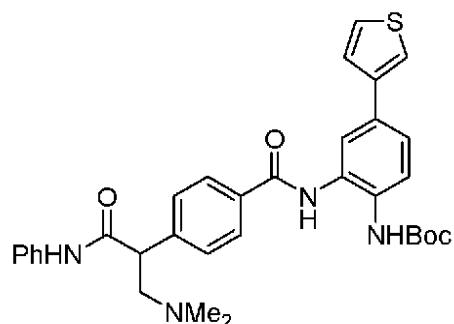
10

20

30

40

【化88】



10

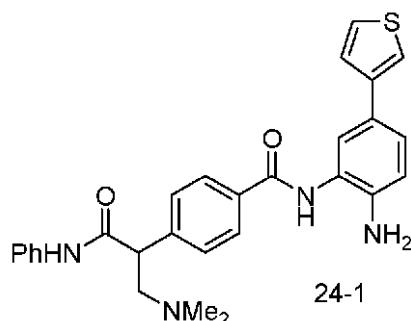
【0436】

工程H : t e r t - ブチル = [2 - [(4 - { 2 - アニリノ - 1 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 2 - オキソエチル } ベンゾイル) アミノ] - 4 - (3 - チエニル) - フェニル] カルバメート。未精製の 4 - { 2 - アニリノ - 1 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 2 - オキソエチル } 安息香酸塩酸塩 (331 mg、約 0.95 mmol) 、 E D C I (364 mg、1.90 mmol) 、及び H O B T (168 mg、1.24 mmol) を D M F (10 mL) 中で合わせ、5分間攪拌後、t e r t - ブチル = [2 - アミノ - 4 - (3 - チエニル) フェニル] カルバメート (303 mg、1.05 mmol) を添加した。その反応物を室温で48時間攪拌した。さらなる t e r t - ブチル = [2 - アミノ - 4 - (3 - チエニル) フェニル] カルバメート (80 mg) を添加し、反応物を室温でさらに24時間攪拌した。その混合物を逆相 H P L C (50 ~ 95 % の M e C N / 水) によって直接精製して、表題の化合物のトリフルオロ酢酸塩を黄色の固体として得た。M S (E S I) 計算値 [M + H] ⁺ 585.2、実測値 585.1。

20

【0437】

【化89】



30

【0438】

工程I : N - [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] - 4 - { 2 - アニリノ - 1 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 2 - オキソエチル } ベンズアミド。C H ₂ C l ₂ (8 mL) 中の t e r t - ブチル = [2 - [(4 - { 2 - アニリノ - 1 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 2 - オキソエチル } ベンゾイル) アミノ] - 4 - (3 - チエニル) フェニル] カルバメート (374 mg、0.54 mmol) のトリフルオロ酢酸塩の溶液に、トリフルオロ酢酸 (2 mL) を添加し、そしてその反応物を室温で1時間攪拌した。濃縮によって、黄色の残渣を得て、これを逆相 H P L C (10 ~ 70 % の M e C N / 水) によって精製した。得られた固体を C H ₂ C l ₂ (少量の M e O H を含む) に溶解し、飽和 N a H C O ₃ で中和して、飽和食塩水で洗浄し、乾燥し (M g S O ₄) 、濃縮して N - [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] - 4 - { 2 - アニリノ - 1 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 2 - オキソエチル } ベンズアミドを灰色がかった白色の固体として得た。
¹ H N M R (D M S O - d ₆) 9.69 (s , 1 H) , 7.96 (d , J = 8.2 Hz , 2 H) , 7.54 - 7.52 (m , 2 H) , 7.48 - 7.45 (m , 3 H) , 7.

40

50

3.9 (dd, J = 4.4, 1.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.5, 7.3 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.51 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.54 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.28 (dd, J = 8.2, 5.6 Hz, 1H), 3.66 (ddd, J = 13.2, 8.1, 5.4 Hz, 1H), 3.18 (dt, J = 12.5, 6.2 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.83 (s, 3H)。MS (ESI) 計算値 [M + H]⁺ 485.2、実測値 485.1。

【0439】

以下の表に記載される化合物を、上記の合成方法と同様の方法によって、ただし適切な出発試薬を用いて調製した。 10

【0440】

【表33】

化合物番号		名称	形態	MS
24-2		4- [1- [(アセチルアミノ) メチル] -2- アニリノ-2-オキソエチル] -N- [2- アミノ-5- (3-チエニル) フェニル] ベンズアミド	遊離塩基; TFA 塩	計算値 [M+H] ⁺ 499.1, 実測値 499.1
24-3		4- [1- [(アセチルアミノ) メチル] -2- (メチルアミノ) -2-オキソエチル] -N- [2-アミノ-5- (3-チエニル) フェニル] ベンズアミド	TFA 塩	計算値 [M+H] ⁺ 437.1, 実測値 437.1
24-4		4- [1- [(アセチルアミノ) メチル] -2- (ジメチルアミノ) -2-オキソエチル] -N- [2-アミノ-5- (3-チエニル) フェニル] ベンズアミド	TFA 塩	計算値 [M+H] ⁺ 451.1, 実測値 451.1
24-5		4- [1- [(アセチルアミノ) メチル] -2- モルホリン-4-イル-2-オキソエチル] -N- [2-アミノ-5- (3-チエニル) フェニル] ベンズアミド	遊離塩基	計算値 [M+H] ⁺ 493.1, 実測値 493.1
24-6		N- [2-アミノ-5- (3-チエニル) フェニル] -4- [2-アニリノ-1- [(ジメチルアミノ) メチル] -2- オキソエチル] ベンズアミド	遊離塩基; ビス-TFA 塩	計算値 [M+H] ⁺ 485.2, 実測値 485.1
24-7		N- [2-アミノ-5- (3-チエニル) フェニル] -4- [1- [(ジメチルアミノ) メチル] -2- (メチルアミノ) -2-オキソエチル] ベンズアミド	遊離塩基; ビス-TFA 塩	計算値 [M+H] ⁺ 423.1, 実測値 423.1

【0441】

【表34】

24-8		N- [2-アミノ-5- (3-チエニル) フェニル] -4- (2-アニリノ-1- [[(メチルスルホニル) アミノ] メチル] -2-オキソエチル) ベンズアミド	TFA 塩	計算値 [M+H] ⁺ 535.1, 実測値 535.0
24-9		N- [2-アミノ-5- (3-チエニル) フェニル] -4- (2- (メチルアミノ) -1- [[(メチルスルホニル) アミノ] メチル] -2-オキソエチル) ベンズアミド	TFA 塩	計算値 [M+H] ⁺ 473.1, 実測値 473.1
24-10		N- [2-アミノ-5- (3-チエニル) フェニル] -4- (2- (ジメチルアミノ) -1- [[(メチルスルホニル) アミノ] メチル] -2-オキソエチル) ベンズアミド	TFA 塩	計算値 [M+H] ⁺ 487.1, 実測値 487.1
24-11		N- [2-アミノ-5- (3-チエニル) フェニル] -4- [2-アニリノ-1- ([(メチルアミノ) カルボニル] アミノ] メチル] -2-オキソエチル] ベンズアミド	遊離 塩基	計算値 [M+H] ⁺ 514.1, 実測値 514.1
24-12		N- [2-アミノ-5- (3-チエニル) フェニル] -4- [2- (メチルアミノ) -1- ([(メチルアミノ) カルボニル] アミノ] メチル] -2-オキソエチル] ベンズアミド	遊離 塩基	計算値 [M+H] ⁺ 452.1, 実測値 452.1
24-13		N- [2-アミノ-5- (3-チエニル) フェニル] -4- [2- (ジメチルアミノ) -1- ([(メチルアミノ) カルボニル] アミノ] メチル] -2-オキソエチル] ベンズアミド	遊離 塩基	計算値 [M+H] ⁺ 466.1, 実測値 466.1

【0442】

実施例25

新規化合物によるHDAC阻害 - HDAC1 - フラグ・アッセイ：

新規化合物を、インビトロの脱アセチル化アッセイ法を用いて、ヒストン脱アセチル化酵素サブタイプ1 (HDAC1) を阻害する能力について試験した。このアッセイのための酵素供給源は、安定に発現している哺乳動物細胞から免疫精製したエピトープタグ化ヒ

10

20

30

40

50

トH D A C 1複合体であった。この基質は、アセチル化されたリジン側鎖を有する市販の製品から構成された(B I O M O L R e s e a r c h L a b o r a t o r i e s , I n c . , P l y m o u t h M e e t i n g , P A)。精製されたH D A C 1複合体と基質とをインキュベートして脱アセチル化すると、脱アセチル化のレベルに直接比例する蛍光が生じる。酵素調製のためのK_mでの基質濃度を用いて、脱アセチル化アッセイを、新規化合物の濃度を漸増しながら行い、脱アセチル化反応の50%阻害に必要な化合物の濃度(I C 5 0)を準定量的に決定した。実施例及び上記の表に記載された本発明の化合物は、約5μM未満の濃度でヒストン脱アセチル化酵素阻害活性を示す。

【0443】

実施例26

10

細胞株におけるH D A C 阻害 - A T P アッセイ

本発明の新規化合物を、ヒト子宮頸がん(H e L a)及び結腸がん(H C T 1 1 6)細胞の増殖を阻害する能力について試験した。

【0444】

バイアライト・アッセイ(V i a l i g h t A s s a y)とも呼ばれるこのアッセイでは、細胞のA T P レベルを細胞増殖を定量する指標として測定する。このアッセイは、C a m b r e x の生物発光方法を利用する(V i a l i g h t P L U S, カタログ番号L T 0 7 - 1 2 1)。A T P の存在下では、ルシフェラーゼはルシフェリンをオキシリルシフェリン及び光に変換する。発光する光の量(565nMでの発光)を測定して、増殖の相対量と関連づける。ヒト子宮頸がん(H e L a)又は結腸がん(H C T 1 1 6)細胞を、ビヒクル又は漸増濃度の化合物とともに48時間、72時間又は96時間インキュベートした。細胞増殖は、培養ウェルに直接細胞溶解試薬(V i a l i g h tアッセイキットで提供される)を添加することによって、続いてA T P - モニタリング試薬(ルシフェラーゼ/ルシフェリンを含有)を添加することによって定量した。次いで、発光する光の量を測定する(565nMでの発光)。565nMの吸光度で測定された発光する光の量は、培養物中の生存細胞の数に直接比例する。

20

【0445】

本発明は本発明の実施態様を参照して詳細に示され、かつ記載されるが、当業者には、態様及び詳細における種々の改変が、記載されている本発明の意味から逸脱することなく本明細書においてなされ得るということが理解される。むしろ、本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲によって規定される。

30

【国際調査報告】

60900010030



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US07/04724

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC: A61K 31/381(2006.01),31/397(2006.01),31/415(2006.01),31/4535(2006.01);C07D 333/04(2006.01),409/08(2006.01)

USPC: 514/210.9,326,427,438;546/213;548/527;549/77
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 U.S. : 514/210.9, 326, 427, 438; 546/213; 548/527; 549/77

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 CAS ONLINE**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X.T	WILSON et al, Phenylglycine and Phenylalanine Derivatives as Potent and Selective HDAC1 Inhibitors (SHI-1), Bioorg. Med. Chem. Letts. (2008) Vol. 18, pp. 1859-1863. See pp. 1860-62.	1-6

 Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

Special categories of cited documents:	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&"	document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		

Date of the actual completion of the international search
 23 August 2008 (23.08.2008)

Date of mailing of the international search report

07 OCT 2008

Name and mailing address of the ISA/US
 Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
 Commissioner for Patents
 P.O. Box 1450
 Alexandria, Virginia 22313-1450
 Facsimile No. (571) 273-3201

Authorized officer

Taofiq A. Solola
 Telephone No. (571) 272-1600

13.1.2009

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US07/04724

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

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

2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See Form 299

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos. 1-6

Remark on Protest

- | | |
|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. |
| <input type="checkbox"/> | The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation. |
| <input type="checkbox"/> | No protest accompanied the payment of additional search fees. |

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 417/12	4 H 0 0 6
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 409/12 (2006.01)	C 0 7 D 409/12	
C 0 7 D 333/38 (2006.01)	C 0 7 D 333/38	
C 0 7 D 295/14 (2006.01)	C 0 7 D 295/14	A
C 0 7 D 241/04 (2006.01)	C 0 7 D 241/04	
C 0 7 D 213/82 (2006.01)	C 0 7 D 295/14	Z
C 0 7 D 213/80 (2006.01)	C 0 7 D 213/82	
A 6 1 K 31/381 (2006.01)	C 0 7 D 213/80	
A 6 1 K 31/415 (2006.01)	A 6 1 K 31/381	
A 6 1 K 31/422 (2006.01)	A 6 1 K 31/415	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/422	
A 6 1 K 31/427 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/4155 (2006.01)	A 6 1 K 31/427	
A 6 1 K 31/4436 (2006.01)	A 6 1 K 31/4155	
A 6 1 K 31/4025 (2006.01)	A 6 1 K 31/4436	
A 6 1 K 31/4535 (2006.01)	A 6 1 K 31/4025	
A 6 1 K 31/397 (2006.01)	A 6 1 K 31/4535	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/397	
A 6 1 K 31/167 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/495 (2006.01)	A 6 1 K 31/167	
A 6 1 K 31/5375 (2006.01)	A 6 1 K 31/495	
A 6 1 K 31/44 (2006.01)	A 6 1 K 31/5375	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/44	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 39/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 39/06	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 17/04 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 9/14 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 9/14	
A 6 1 P 7/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 37/04 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 7/04	

A 6 1 P	5/14	(2006.01)	A 6 1 P	37/04
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	31/18
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/04
A 6 1 P	1/18	(2006.01)	A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	21/04	(2006.01)	A 6 1 P	5/14
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	37/02
A 6 1 P	7/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	1/14	(2006.01)	A 6 1 P	1/18
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	21/04
A 6 1 P	3/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	29/02	(2006.01)	A 6 1 P	7/00
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	1/14
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/02
A 6 1 P	19/10	(2006.01)	A 6 1 P	29/02
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	25/02	(2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	15/06	(2006.01)	A 6 1 P	31/04
A 6 1 P	9/08	(2006.01)	A 6 1 P	19/10
A 6 1 P	39/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/16
A 6 1 P	35/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/02 101
A 6 1 P	19/08	(2006.01)	A 6 1 P	15/06
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P	9/08
A 6 1 P	31/00	(2006.01)	A 6 1 P	39/02
A 6 1 P	11/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/04
A 6 1 P	27/16	(2006.01)	A 6 1 P	19/08
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	17/02
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	31/00
A 6 1 K	31/235	(2006.01)	A 6 1 P	11/02
A 6 1 K	31/192	(2006.01)	A 6 1 P	27/16
			A 6 1 P	25/14
			A 6 1 P	25/02 103
			A 6 1 P	27/02
			A 6 1 K	31/235
			A 6 1 K	31/192

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

(72)発明者 グリム, ジョナサン, ビー

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

(72)発明者 ハップズ, ジェド, エル

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

(72)発明者 ミラー, トーマス

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

(72)発明者 オッテ、カリン、エム

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

(72)発明者 シリファイバン、フェン

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

(72)発明者 スタントン、マシュー、ジー

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

(72)発明者 ウィルソン、ケヴィン

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

(72)発明者 ウィッター、デイビッド

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

(72)発明者 チョウ、ファ

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

F ターム(参考) 4C023 CA07 HA02

4C055 AA01	BA02	BA06	BA27	BA28	BA34	BB02	BB04	BB07	BB10
CA02	CA57	CA58	CB02	CB04	CB10	DA01			
4C063 AA01	BB07	BB09	CC22	CC51	CC62	CC82	CC92	DD02	DD10
	DD12	DD22	EE01						
4C086 AA01	AA02	AA03	BB02	BC02	BC07	BC17	BC21	BC36	BC50
BC67	BC73	BC82	GA02	GA04	GA07	GA08	GA09	GA10	GA12
GA16	MA02	MA05	NA14	ZA01	ZA02	ZA06	ZA07	ZA08	ZA15
ZA16	ZA21	ZA22	ZA24	ZA33	ZA34	ZA36	ZA39	ZA45	ZA51
ZA53	ZA59	ZA66	ZA68	ZA69	ZA75	ZA81	ZA89	ZA94	ZA96
ZA97	ZB05	ZB08	ZB09	ZB11	ZB13	ZB15	ZB21	ZB26	ZB27
ZB31	ZB33	ZB35	ZC06	ZC20	ZC22	ZC35	ZC37	ZC55	
4C206 AA01	AA02	AA03	DA17	DB15	DB43	GA12	GA31	KA01	KA17
MA02	MA05	MA13	MA14	NA14	ZA01	ZA02	ZA06	ZA07	ZA08
ZA15	ZA16	ZA21	ZA22	ZA24	ZA33	ZA34	ZA36	ZA39	ZA45
ZA51	ZA53	ZA59	ZA66	ZA68	ZA69	ZA75	ZA81	ZA89	ZA94
ZA96	ZA97	ZB05	ZB08	ZB09	ZB11	ZB13	ZB15	ZB21	ZB26
ZB27	ZB31	ZB33	ZB35	ZC06	ZC20	ZC22	ZC35	ZC37	ZC55
4H006 AA01	AB20	BJ30	BJ50	BM30	BM72	BP30	BV22	BV25	