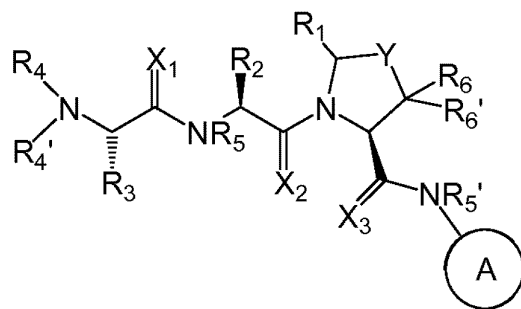


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I



I

10

[ 上式中、

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub> 及び X<sub>3</sub> は独立して O 又は S であり；

Y は、(CHR<sub>7</sub>)<sub>n</sub>、O 又は S であり；ここで、n は 1 又は 2 であり、R<sub>7</sub> は H、ハロゲン、アルキル、アリール、アラルキル、アミノ、アリールアミノ、アルキルアミノ、アラルキルアミノ、アルコキシ、アリールオキシ又はアラルキルオキシであり；

20

A は、アミノ、ヒドロキシル、メルカプト、ハロゲン、カルボキシル、アミジノ、グアニジノ、アルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、シクロアルキル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ又はヘテロ環で置換されていてもよい 6 員芳香環又は 1 から 4 のヘテロ原子を含むヘテロ芳香環であり；ここで、各アルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、シクロアルキル及びヘテロ環置換基は、ヒドロキシル、ハロゲン、メルカプト、カルボキシル、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、アリール又はヘテロ環で置換されていてもよく；

R<sub>1</sub> は H であり、又は R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> が共に 5 - 8 員環を形成し；

30

R<sub>2</sub> は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロ環又はヘテロシクリルアルキルであり；各々がヒドロキシル、メルカプト、ハロゲン、アミノ、カルボキシル、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ又はアルキルチオで置換されていてもよく；

R<sub>3</sub> は H 又はアルキルであり；

R<sub>4</sub> 及び R<sub>4</sub>' は、独立して H、ヒドロキシル、アミノ、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロアリールアルキルであり、ここで、各アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリールアルキルは、ハロゲン、ヒドロキシル、メルカプト、カルボキシル、アルキル、アルコキシ、アミノ及びニトロで置換されていてもよく；

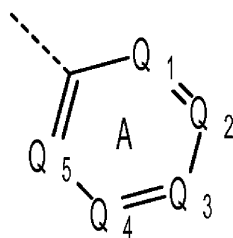
40

R<sub>5</sub> 及び R<sub>5</sub>' は各々独立して H 又はアルキルであり；R<sub>6</sub> 及び R<sub>6</sub>' は各々独立して H、アルキル、アリール又はアラルキルである ]

の化合物。

## 【請求項 2】

環 A が、式 II I：



II

(上式中、 $Q_1$ 、 $Q_2$ 、 $Q_3$ 、 $Q_4$  及び  $Q_5$  は独立して  $CR_9$  又は  $N$  であり；ここで、 $R_9$  は  $H$ 、アミノ、ヒドロキシル、メルカプト、ハロゲン、カルボキシル、アミジノ、グアニジノ、アルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、シクロアルキル又はヘテロ環であり；ここで、各アルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、シクロアルキル及びヘテロ環置換基は、ヒドロキシル、ハロゲン、メルカプト、カルボキシル、アルキル、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、シクロアルキル、アリール又はヘテロ環で置換されてもよい)を有する請求項 1 に記載の化合物。

10

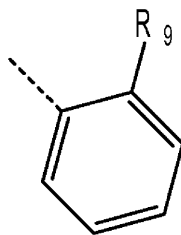
## 【請求項 3】

$Q_1$  が  $N$  であり、 $Q_2$ 、 $Q_3$ 、 $Q_4$  及び  $Q_5$  の各々が  $CR_9$  であり；ここで、 $R_9$  が  $H$ 、アミノ、ヒドロキシル、メルカプト、ハロゲン、カルボキシル、アミジノ、グアニジノ、アルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、シクロアルキル又はヘテロ環であり；ここで、各アルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、シクロアルキル及びヘテロ環置換基は、ヒドロキシル、ハロゲン、メルカプト、カルボキシル、アルキル、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、シクロアルキル、アリール又はヘテロ環に置換されてもよい、請求項 2 に記載の化合物。

20

## 【請求項 4】

環 A が、式 I I：



IIa

30

(上式中、 $R_9$  は  $H$ 、アミノ、ヒドロキシル、メルカプト、ハロゲン、カルボキシル、アミジノ、グアニジノ、アルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、シクロアルキル又はヘテロ環であり；ここで、各アルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、シクロアルキル及びヘテロ環置換基は、ヒドロキシル、ハロゲン、メルカプト、カルボキシル、アルキル、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、シクロアルキル、アリール又はヘテロ環で置換されてもよい)を有する、請求項 3 に記載の化合物。

40

## 【請求項 5】

$R_1$  及び  $R_2$  が共に 5 - 8 員環を形成する請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 6】

$R_1$  が  $H$  である請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 7】

$R_2$  がアルキル又はシクロアルキルである請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 8】

$R_2$  がイソプロピル、 $t$ -ブチル、又はシクロヘキシルである請求項 1 に記載の化合物

50

。

## 【請求項 9】

R<sub>3</sub> がメチルである請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 10】

R<sub>4</sub> が H 又はメチルであり、R<sub>4</sub>' が H である請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 11】

R<sub>5</sub> 及び R<sub>5</sub>' が独立して H 又はメチルである請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 12】

R<sub>6</sub> 及び R<sub>6</sub>' が独立して H 又はメチルである請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 13】

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub> 及び X<sub>3</sub> の各々が O である請求項 1 に記載の化合物。

10

## 【請求項 14】

R<sub>1</sub> が H であり；R<sub>2</sub> がイソプロピル、t-ブチル、シクロヘキシルであり；R<sub>3</sub> がメチルであり；R<sub>4</sub> が H 又はメチルであり、R<sub>4</sub>' が H であり、R<sub>5</sub>' が H 又はメチルであり；X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub> 及び X<sub>3</sub> が O である、請求項 2 に記載の化合物。

## 【請求項 15】

細胞にアポトーシスを誘導させる方法において、請求項 1 に記載の化合物を前記細胞に導入することを含む方法。

## 【請求項 16】

アポトーシスシグナルに対して細胞を感作させる方法において、請求項 1 に記載の化合物を前記細胞に導入することを含む方法。

20

## 【請求項 17】

前記アポトーシスシグナルが、シタラビン、フルダラビン、5-フルオロ-2'-デオキシウイリジン、ゲムシタビン、メトトレキサート、ブレオマイシン、シスプラチン、シクロホスファミド、アドリアマイシン(ドキシソルピシン)、ミトキサントロン、カンプトテシン、トポテカン、コルセミド、コルヒチン、バクリタキセル、ビンブラスチン、ビンクリスチン、タモキシフェン、フィナステリド、タキソテル、及びマイトマイシン C からなる群から選択される化合物に前記細胞を接触させることにより誘導される、請求項 16 に記載の方法。

## 【請求項 18】

前記アポトーシスシグナルが、Apoptosis Inducing Factor に前記細胞を接触させることにより誘導される、請求項 16 に記載の方法。

30

## 【請求項 19】

カスパーゼタンパク質への IAP タンパク質の結合を阻害する方法において、請求項 1 の化合物に前記 IAP タンパク質を接触させることを含む方法。

## 【請求項 20】

癌を治療する方法において、請求項 1 に記載の化合物の有効量を哺乳動物に投与することを含む方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

40

## 【0001】

優先権の主張

この出願は、その内容を出典明示によりここに援用する 2008 年 8 月 2 日出願の米国仮出願第 61/085844 号の優先権を主張する。

## 【0002】

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

## 【背景技術】

## 【0003】

アポトーシス又はプログラム細胞死は、無脊椎動物並びに脊椎動物の発達及びホメオス

50

タシスにおいて重要な役割を担っている遺伝的かつ生化学的に調節されるメカニズムである。時期尚早の細胞死に至るアポトーシスにおける異常は、様々な発達障害に関連している。細胞死の欠如を生じるアポトーシスにおける欠乏症は、癌及び慢性ウイルス感染に関連している(Thompson等, (1995) Science 267, 1456-1462)。

#### 【 0 0 0 4 】

アポトーシスにおいて鍵となるエフェクター分子の一つはカスパーゼ(システイン含有のアルパラギン酸特異性プロテアーゼ)である。カスパーゼはアルパラギン酸残基の後を切断する強力なプロテアーゼで、ひとたび活性化されると、細胞内から生存細胞タンパク質を消化する。カスパーゼはこのように強力なプロテアーゼであるため、このファミリーのタンパク質を厳格にコントロールすることが、時期尚早の細胞死を防止するために必要である。一般に、カスパーゼは、活性であるためには、タンパク質分解プロセッシングを必要とする大抵は不活性なチモーゲンとして合成される。このタンパク質分解プロセッシングは、カスパーゼが調節される唯一の方法である。第2のメカニズムは、カスパーゼに結合してこれを阻害するファミリーのタンパク質を介する。

#### 【 0 0 0 5 】

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

#### 【 0 0 0 6 】

メラノーマIAP(ML-IAP)は、殆どの正常な成人組織中では検出されないIAPであるが、メラノーマにおいては強くアップレギュレートされている(Vucic等, (2000) Current Bio 10:1359-1366)。タンパク質構造の決定では、ヒトXIAP、C-IAP1及

10

20

30

40

50

びC-IAP2中に存在する対応ドメインに対し、ML-IAP BIR及びRINGフィンガードメインには有意の相同性があることが実証されている。ML-IAPのBIRドメインは、XIAP、C-IAP1及びC-IAP2のBIR2及びBIR3に対して殆どの類似点を有していると思われ、欠損分析により測定すると、アポトーシス阻害の原因であると思われる。更に、Vucic等は、ML-IAPが、化学治療剤誘発性アポトーシスを阻害可能であることを実証した。アドリマイシン及び4-tert-ブチルフェノール(4-TBP)等の薬剤を、ML-IAPを過剰発現しているメラノーマの細胞培養系で試験し、正常なメラノサイトコントロールと比較した場合、化学治療剤は細胞の殺傷においてあまり効果的ではなかった。ML-IAPが抗アポトーシス活性を生ずる機序は、部分的にはカスパーゼ3及び9の阻害を介している。ML-IAPはカスパーゼ1、2、6又は8を効果的には阻害しなかった。

10

#### 【0007】

アポトーシスは、複数の相互作用している要因を有する厳密にコントロールされた経路であるため、IAPそれ自体が調節されるという発見は珍しいことではなかった。ショウジョウバエ(*Drosophila*)において、Reaper(*rpr*)、Head Involution Defective(*hid*)及びGRIMタンパク質は、IAPのショウジョウバエファミリーと物理的に相互作用し、その抗アポトーシス活性を阻害する。哺乳動物において、タンパク質SMAC/DIABLOは、IAPをブロックするように作用し、アポトーシスの進行を可能にする。正常なアポトーシス中、SMACは活性型にプロセシングされ、ミトコンドリアから細胞質中に放出され、そこでIAPに物理的に結合し、IAPのカスパーゼへの結合を阻害することが示された。IAPのこの阻害により、カスパーゼは活性なままで、アポトーシスを進行させることができる。興味深いことに、IAPインヒビター間の配列相同性は、プロセシングされた活性タンパク質のN末端に4つのアミノ酸モチーフが存在することを示している。このテトラペプチドは、BIRドメインの疎水性ポケット中に結合するよう思われ、カスパーゼに結合するBIRドメインを破壊する(Chai等, (2000) Nature 406:855-862, Liu等, (2000) Nature 408:1004-1008, Wu等, (2000) Nature 408 1008-1012)。

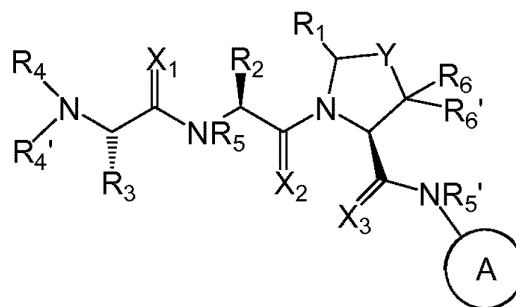
20

#### 【発明の概要】

#### 【0008】

本発明の一態様では、一般式(I)

30



I

40

[ 上式中、

$X_1$ 、 $X_2$  及び  $X_3$  は、独立してO又はSであり；

Yは、 $(CHR_7)_n$ 、O又はSであり；ここで、nは1又は2であり、 $R_7$ はH、ハロゲン、アルキル、アリール、アラルキル、アミノ、アリールアミノ、アルキルアミノ、アラルキルアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、又はアラルキルオキシであり；

Aは、アミノ、ヒドロキシル、メルカプト、ハロゲン、カルボキシル、アミジノ、グアニジノ、アルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、シクロアルキル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、アル

50

キルスルホニルアミノ又はヘテロ環で置換されていてもよい6員芳香環又は1から4のヘテロ原子を含むヘテロ芳香環であり；ここで各アルキル、アルコキシ、アリール、アリーロキシ、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、シクロアルキル及びヘテロ環置換基は、ヒドロキシル、ハロゲン、メルカプト、カルボキシル、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、アリール又はヘテロ環で置換されてもよく；

R<sub>1</sub> は、Hであり、又はR<sub>1</sub> 及びR<sub>2</sub> が共に5 - 8員環を形成し；

R<sub>2</sub> は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロ環又はヘテロシクリルアルキルであり；各々がヒドロキシル、メルカプト、ハロゲン、アミノ、カルボキシル、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ又はアルキルチオで置換されていてもよく；

R<sub>3</sub> は、H又はアルキルであり；

R<sub>4</sub> 及びR<sub>4</sub> ' は、独立してH、ヒドロキシル、アミノ、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロアリールアルキルであり、ここで、各アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリールアルキルは、ハロゲン、ヒドロキシル、メルカプト、カルボキシル、アルキル、アルコキシ、アミノ及びニトロで置換されていてもよく；

R<sub>5</sub> 及びR<sub>5</sub> ' は、各々独立してH又はアルキルであり；

R<sub>6</sub> 及びR<sub>6</sub> ' は、各々独立してH、アルキル、アリール又はアラルキルである ]  
を有するIAPタンパク質の新規インヒビター及びその塩及び溶媒和物が提供される。

#### 【0009】

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

本発明の他の態様では、細胞にアポトーシスを誘導させる方法であって、式Iの化合物を前記細胞に導入することを含む方法が提供される。

本発明の他の態様では、アポトーシスシグナルに対して細胞を感作（過敏化）させる方法であって、式Iの化合物を前記細胞に導入することを含む方法が提供される。

#### 【0010】

本発明の他の態様では、カスパーゼタンパク質へのIAPタンパク質の結合を阻害する方法であって、前記IAPタンパク質を式Iの化合物に接触させることを含む方法が提供される。

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

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0011】

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

#### 【0012】

「アルキル」とは、特定しない限りは、12までの炭素原子を有する分枝状又は非分枝状で飽和又は不飽和(すなわちアルケニル、アルキニル)の脂肪族炭化水素基を意味する。例えば「アルキルアミノ」等、他の用語の一部として使用される場合、アルキル部分は飽和した炭化水素鎖であるが、不飽和の炭化水素炭素鎖、例えば「アルケニルアミノ」及び「アルキニルアミノ」も含まれる。好ましいアルキル基の例は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、2-メチルブチル、2,2-ジメチルプロピル、n-ヘキシル、2-メチルペンチル、2,

10

20

30

40

50

2-ジメチルブチル、n-ヘブチル、3-ヘブチル、2-メチルヘキシル等である。「低級アルキル」「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル」及び「1~4の炭素原子のアルキル」なる用語は同義語であって、交換可能に使用され、メチル、エチル、1-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、1-ブチル、sec-ブチル又はt-ブチルを意味する。特定しない限り、置換されたアルキル基は、(好ましくは)1の置換基、又は同一でも異なってもよい2、3又は4の置換基を有していてもよい。上述した置換アルキル基の例には、限定されるものではないが;シアノメチル、ニトロメチル、ヒドロキシメチル、トリチルオキシメチル、プロピオニルオキシメチル、アミノメチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、カルボキシプロピル、アルキルオキシカルボニルメチル、アリールオキシカルボニルアミノメチル、カルバモイルオキシメチル、メトキシメチル、エトキシメチル、t-ブトキシメチル、アセトキシメチル、クロロメチル、プロモメチル、ヨードメチル、トリフルオロメチル、6-ヒドロキシヘキシル、2,4-ジクロロ(n-ブチル)、2-アミノ(イソ-プロピル)、2-カルバモイルオキシエチル等が含まれる。またアルキル基は、炭素環基で置換されていてもよい。具体例には、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、及びシクロヘキシルメチル基、並びに対応する-エチル、-プロピル、-ブチル、-ペンチル、-ヘキシル基等が含まれる。好ましい置換アルキルは、置換メチル、例えば、「置換C<sub>n</sub>-C<sub>m</sub>アルキル」基と同じ置換基で置換されたメチル基である。置換メチル基の例には、ヒドロキシメチル、保護されたヒドロキシメチル(例えばテトラヒドロピラニルオキシメチル)、アセトキシメチル、カルバモイルオキシメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、カルボキシメチル、プロモメチル及びヨードメチル等の基が含まれる。

10

20

#### 【0013】

「アミジン」は、Rが、H、アルキル、炭素環、ヘテロ環、炭素環置換されたアルキル又はヘテロ環置換アルキルであり、ここで、アルキル、アルコキシ、炭素環及びヘテロ環はここに定義されたものである-C(NH)-NHR基を意味する。特定のアミジンは-NH-C(NH)-NH<sub>2</sub>基である。

#### 【0014】

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

30

#### 【0015】

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

40

#### 【0016】

「アリール」とは、単独で又は他の用語の一部として使用される場合、示された炭素原子数を有するか、又は数が示されていない場合は、14までの炭素原子を有する縮合又は

50



非縮合の炭素環式芳香族基を意味する。特定のアリール基は、フェニル、ナフチル、ピフェニル、フェナントレニル、ナフタセニル(naphthacenyyl)等(Lang's Handbook of Chemistry (Dean, J.A. 編)13版, 表7-2[1985]を参照)である。特定のアリールはフェニルである。置換フェニル又は置換アリールとは、他に特定しない限りは、ハロゲン(F、Cl、Br、I)、ヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アルキル(例えばC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、アルコキシ(例えばC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ)、ベンジルオキシ、カルボキシ、保護されたカルボキシ、カルボキシメチル、保護されたカルボキシメチル、ヒドロキシメチル、保護されたヒドロキシメチル、アミノメチル、保護されたアミノメチル、トリフルオロメチル、アルキルスルホニルアミノ、アルキルスルホニルアミノアルキル、アリールスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノアルキル、ヘテロシクリルスルホニルアミノ、ヘテロシクリルスルホニルアミノアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又は他の特定された基から選択される1、2、3、4又は5、例えば1-2、1-3又は1-4の置換基で置換されたフェニル基又はアリール基を意味する。これらの置換基における又は複数のメチン(CH)及び/又はメチレン(CH<sub>2</sub>)基は、ついで上述したようなものと同様の基で置換され得る。「置換フェニル」なる用語の例には、限定されるものではないが、モノ-又はジ(ハロ)フェニル基、例えば2-クロロフェニル、2-ブromoフェニル、4-クロロフェニル、2,6-ジクロロフェニル、2,5-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3-クロロフェニル、3-ブromoフェニル、4-ブromoフェニル、3,4-ジブromoフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-フルオロフェニル等；モノ-又はジ(ヒドロキシ)フェニル基、例えば4-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、2,4-ジヒドロキシフェニル、それらの保護されたヒドロキシ誘導体等；ニトロフェニル基、例えば3-又は4-ニトロフェニル；シアノフェニル基、例えば4-シアノフェニル；モノ-又はジ(低級アルキル)フェニル基、例えば、4-メチルフェニル、2,4-ジメチルフェニル、2-メチルフェニル、4-(イソ-プロピル)フェニル、4-エチルフェニル、3-(n-プロピル)フェニル等；モノ又はジ(アルコキシ)フェニル基、例えば3,4-ジメトキシフェニル、3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル、3-メトキシ-4-(1-クロロメチル)ベンジルオキシ-フェニル、3-エトキシフェニル、4-(イソプロポキシ)フェニル、4-(t-ブトキシ)フェニル、3-エトキシ-4-メトキシフェニル等；3-又は4-トリフルオロメチルフェニル；モノ-又はジカルボキシフェニル又は(保護されたカルボキシ)フェニル基、例えば4-カルボキシフェニル；モノ-又はジ(ヒドロキシメチル)フェニル又は(保護されたヒドロキシメチル)フェニル、例えば3-(保護されたヒドロキシメチル)フェニル又は3,4-ジ(ヒドロキシメチル)フェニル；モノ-又はジ(アミノメチル)フェニル又は(保護されたアミノメチル)フェニル、例えば2-(アミノメチル)フェニル又は2,4-(保護されたアミノメチル)フェニル；あるいはモノ-又はジ(N-(メチルスルホニルアミノ))フェニル、例えば3-(N-メチルスルホニルアミノ))フェニルが含まれる。また、「置換フェニル」なる用語は、その置換基が異なっている二置換フェニル基、例えば3-メチル-4-ヒドロキシフェニル、3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル、2-メトキシ-4-ブromoフェニル、4-エチル-2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシ-4-ニトロフェニル、2-ヒドロキシ-4-クロロフェニル等、並びにその置換基が異なっている三置換フェニル基、例えば3-メトキシ-4-ベンジルオキシ-6-メチルスルホニルアミノ、3-メトキシ-4-ベンジルオキシ-6-フェニルスルホニルアミノ、及びその置換基が異なっている四置換フェニル基、例えば3-メトキシ-4-ベンジルオキシ-5-メチル-6-フェニルスルホニルアミノを表す。特定の置換フェニル基には、2-クロロフェニル、2-アミノフェニル、2-ブromoフェニル、3-メトキシフェニル、3-エトキシ-フェニル、4-ベンジルオキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-エトキシ-4-ベンジルオキシフェニル、3,4-ジエトキシフェニル、3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル、3-メトキシ-4-(1-クロロメチル)ベンジルオキシ-フェニル、3-メトキシ-4-(1-クロロメチル)ベンジルオキシ-6-メチルスルホニルアミノフェニル基が含まれる。縮合アリール環はまた、置換アルキル基と同じようにして、ここで特定した任意の、例えば1、2又は3の置換基で置換されていてもよい。

【0017】

10

20

30

40

50

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

10

## 【0018】

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

20

30

## 【0019】

「グアニジン」とは、Rが、H、アルキル、炭素環、ヘテロ環、炭素環置換されたアルキル又はヘテロ環置換されたアルキルであり、アルキル、アルコキシ、炭素環及びヘテロ環がここに定められたものである-NH-C(NH)-NHR基を意味する。特定のグアニジンは-NH-C(NH)-NH<sub>2</sub>基である。

40

## 【0020】

ここで使用される場合「ヒドロキシ-保護基」とは、化合物上の他の官能基に対して反応が行われている間、ヒドロキシ基をブロック又は保護するのに通常用いられるヒドロキシ基の誘導体を意味する。このような保護基の例には、テトラヒドロピラニルオキシ、ベンゾイル、アセトキシ、カルバモイルオキシ、ベンジル、及びシリルエーテル(例えば、TBS、TBDPS)基が含まれる。これらの基の更なる例は、T.W. Greene及びP.G.M. W

50

uts, 「Protective Groups in Organic Synthesis」、第2版, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991, 第2-3章; E. Haslam, 「Protective Groups in Organic Chemistry」、J.G.W. McOmie編, Plenum Press, New York, NY, 1973, 第5章、及びT.W. Greene, 「Protective Groups in Organic Synthesis」、John Wiley & Sons, New York, NY, 1981に見出される。「保護されたヒドロキシ」なる用語は、上述のヒドロキシ-保護基の一つで置換されたヒドロキシ基を意味する。

【0021】

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

【0022】

「ヘテロアリアル」とは、単独で及びヘテロアラルキル基等の複合基中の一部として使用される場合、指定された原子数を有する任意の単環式、二環式又は三環式の芳香族環系を意味し、ここで少なくとも一の環は、窒素、酸素及び硫黄の群から選択される1~4のヘテロ原子を有する5-、6-又は7員環であり、特定の実施態様では、少なくとも一のヘテロ原子は窒素である(上掲のLang's Handbook of Chemistry)。上述した任意のヘテロアリアル環がベンゼン環に縮合している任意の二環式の基も定義に含まれる。特定のヘテ

10

20

30

40

50

ロアリアルには、窒素又は酸素ヘテロ原子が導入されている。次の環系：チエニル、フリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、チアトリアゾリル、オキサトリアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、チアジニル、オキサジニル、トリアジニル、チアジアジニル、オキサジアジニル、ジチアジニル、ジオキサジニル、オキサチアジニル、テトラジニル、チアトリアジニル、オキサトリアジニル、ジチアジアジニル、イミダゾリニル、ジヒドロピリミジル、テトラヒドロピリミジル、テトラゾロ[1,5-b]ピリダジニル及びプリニル、並びにベンゾ-縮合誘導体、例えばベンゾオキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイミダゾリル及びインドリルが、「ヘテロアリアル」なる用語で示される(置換された又は未置換の)ヘテロアリアル基の例である。特定の「ヘテロアリアル」は、1,3-チアゾール-2-イル、4-(カルボキシメチル)-5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル、4-(カルボキシメチル)-5-メチル-1,3-チアゾール-2-イルのナトリウム塩、1,2,4-チアジアゾール-5-イル、3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル、1,3,4-トリアゾール-5-イル、2-メチル-1,3,4-トリアゾール-5-イル、2-ヒドロキシ-1,3,4-トリアゾール-5-イル、2-カルボキシ-4-メチル-1,3,4-トリアゾール-5-イルのナトリウム塩、2-カルボキシ-4-メチル-1,3,4-トリアゾール-5-イル、1,3-オキサゾール-2-イル、1,3,4-オキサジアゾール-5-イル、2-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-5-イル、2-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,3,4-チアジアゾール-5-イル、2-チオール-1,3,4-チアジアゾール-5-イル、2-(メチルチオ)-1,3,4-チアジアゾール-5-イル、2-アミノ-1,3,4-チアジアゾール-5-イル、1H-テトラゾール-5-イル、1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル、1-(1-(ジメチルアミノ)エト-2-イル)-1H-テトラゾール-5-イル、1-(カルボキシメチル)-1H-テトラゾール-5-イル、1-(カルボキシメチル)-1H-テトラゾール-5-イルのナトリウム塩、1-(メチルスルホン酸)-1H-テトラゾール-5-イル、1-(メチルスルホン酸)-1H-テトラゾール-5-イルのナトリウム塩、2-メチル-1H-テトラゾール-5-イル、1,2,3-トリアゾール-5-イル、1-メチル-1,2,3-トリアゾール-5-イル、2-メチル-1,2,3-トリアゾール-5-イル、4-メチル-1,2,3-トリアゾール-5-イル、ピリド-2-イル-N-オキシド、6-メトキシ-2-(n-オキシド)-ピリダズ-3-イル、6-ヒドロキシピリダズ-3-イル、1-メチルピリド-2-イル、1-メチルピリド-4-イル、2-ヒドロキシピリミド-4-イル、1,4,5,6-テトラヒドロ-5,6-ジオキソ-4-メチル-アス-トリアジン-3-イル、1,4,5,6-テトラヒドロ-4-(ホルミルメチル)-5,6-ジオキソ-アス-トリアジン-3-イル、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-6-ヒドロキシ-アス-トリアジン-3-イル、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-6-ヒドロキシ-アス-トリアジン-3-イルのナトリウム塩、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-6-ヒドロキシ-2-メチル-アス-トリアジン-3-イル、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-6-ヒドロキシ-2-メチル-アス-トリアジン-3-イル、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-6-メトキシ-2-メチル-アス-トリアジン-3-イル、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-アス-トリアジン-3-イル、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-2-メチル-アス-トリアジン-3-イル、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-2,6-ジメチル-アス-トリアジン-3-イル、テトラゾロ[1,5-b]ピリダジン-6-イル及び8-アミノテトラゾロ[1,5-b]-ピリダジン-6-イルである。「ヘテロアリアル」の他の基には：4-(カルボキシメチル)-5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル、4-(カルボキシメチル)-5-メチル-1,3-チアゾール-2-イルのナトリウム塩、1,3,4-トリアゾール-5-イル、2-メチル-1,3,4-トリアゾール-5-イル、1H-テトラゾール-5-イル、1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル、1-(1-(ジメチルアミノ)エト-2-イル)-1H-テトラゾール-5-イル、1-(カルボキシメチル)-1H-テトラゾール-5-イル、1-(カルボキシメチル)-1H-テトラゾール-5-イルのナトリウム塩、1-(メチルスルホン酸)-1H-テトラゾール-5-イル、1-(メチルスルホン酸)-1H-テトラゾール-5-イルのナトリウム塩、1,2,3-トリアゾール-5-イル、1,4,5,6-テトラヒドロ-5,6-ジオキソ-4-メチル-アス-トリアジン-3-イル、1,4,5,6-テトラヒド

10

20

30

40

50

ロ-4-(2-ホルミルメチル)-5,6-ジオキソ-アス-トリアジン-3-イル、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-6-ヒドロキシ-2-メチル-アス-トリアジン-3-イルのナトリウム塩、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-6-ヒドロキシ-2-メチル-アス-トリアジン-3-イル、テトラゾロ[1,5-b]ピリダジン-6-イル、及び8-アミノテトラゾロ[1,5-b]ピリダジン-6-イルが含まれる。ヘテロアリール基は、ヘテロ環で記載したように置換されていてもよい。

【0023】

「インヒビター」とは、カスパーゼタンパク質へのIAPタンパク質の結合を低減又は防止、もしくはIAPタンパク質によるアポトーシスの阻害を低減又は防止する化合物を意味する。あるいは、「インヒビター」は、カスパーゼとのCIAP-1、C-IAP-2及びX-IAPの結合相互作用又はSMACとのML-IAPの結合相互作用を防止する化合物を意味する。

10

【0024】

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

【0025】

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

20

【0026】

「薬学的に許容可能な塩基付加塩」には、無機塩基、例えばナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムの塩等から誘導されるものが含まれる。特定の塩基付加塩は、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウム及びマグネシウムの塩である。薬学的に許容可能な無毒の有機塩基から誘導される塩には、第1級、第2級及び第3級アミン、自然に生じる置換アミンを含む置換アミン、環状アミン及び塩基性イオン交換樹脂、例えばイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、2-ジエチルアミノエタノール、トリメタミン、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン(hydrabamine)、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペリジン(piperizine)、ピペリジン(piperidine)、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂等が含まれる。特定の無毒の有機塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメタミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン及びカフェインである。

30

40

【0027】

「スルホニル」とは、Rが、H、アルキル、炭素環、ヘテロ環、炭素環置換されたアルキル又はヘテロ環置換されたアルキルであり、ここでアルキル、アルコキシ、炭素環及びヘテロ環はここに定められたものである-SO<sub>2</sub>-R基を意味する。特定のスルホニル基は、アルキルスルホニル(すなわち-SO<sub>2</sub>-アルキル)、例えばメチルスルホニル；アリールスルホニル、例えばフェニルスルホニル；アラルキルスルホニル、例えばベンジルスルホ

50

【 0 0 2 8 】

【 0 0 2 9 】

10

I

20

【 0 0 3 0 】

30

40

【 0 0 3 1 】

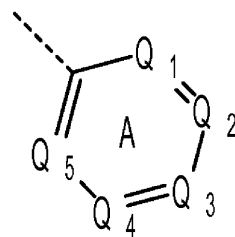
【 0 0 3 2 】

50

アラルキルアミノ、アルコキシ、アリーールオキシ又はアラルキルオキシである。特定の実施態様では、Yは $\text{CH}_2$ である。特定の実施態様では、nは1である。特定の実施態様では、nは1であり、Yは $\text{CHR}_7$ であり、ここで、 $\text{R}_7$ はアラルキルオキシ、例えばベンジルオキシである。特定の実施態様では、nは1であり、Yは $\text{CHR}_7$ （ここで $\text{R}_7$ はFである）である。特定の実施態様ではnは1であり、Yは $\text{CHR}_7$ であり、ここで $\text{R}_7$ はアラルキルアミノ、例えばベンジルアミノである。他の特定の実施態様では、YはOである。他の特定の実施態様では、YはSである。

# 【0033】

環「A」は、アミノ、ヒドロキシル、メルカプト、ハロゲン、カルボキシル、アミジノ、グアニジノ、アルキル、アルコキシ、アリーール、アリーールオキシ、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、シクロアルキル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ又はヘテロ環で置換されてもよい6員芳香環又は1から4の窒素ヘテロ原子を含むヘテロ芳香環であり；ここで、各アルキル、アルコキシ、アリーール、アリーールオキシ、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、シクロアルキル及びヘテロ環置換基は、場合によってはヒドロキシル、ハロゲン、メルカプト、カルボキシル、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、アリーール又はヘテロ環で置換されていてもよい。ある実施態様では、環Aは、アミノ、ヒドロキシル、メルカプト、ハロゲン、カルボキシル、アミジノ、グアニジノ、アルキル、アルコキシ、アリーール、アリーールオキシ、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、シクロアルキル又はヘテロ環で置換されてもよく；ここで、各アルキル、アルコキシ、アリーール、アリーールオキシ、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、シクロアルキル及びヘテロ環置換基は、場合によってはヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、メルカプト、カルボキシル、アルキル、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、シクロアルキル、アリーール又はヘテロ環で置換されてもよい。特定の実施態様では、環Aは以下に記載のように置換されていてもよい6員芳香環である。特定の実施態様では、環Aは1つの窒素ヘテロ原子を持ち、以下に記載されるように置換されていてもよい6員ヘテロ芳香環である。特定の実施態様では、環Aは2つの窒素ヘテロ原子を持ち、以下に記載のように置換されていてもよい6員ヘテロ芳香環である。特定の実施態様では、環Aは、式II：



II

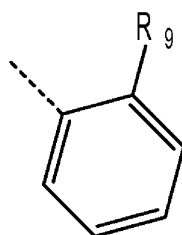
[ 上式中、 $\text{Q}_1$ 、 $\text{Q}_2$ 、 $\text{Q}_3$ 、 $\text{Q}_4$  及び  $\text{Q}_5$  は独立して  $\text{CR}_9$  又は N であり；ここで、 $\text{R}_9$  は H、アミノ、ヒドロキシル、メルカプト、ハロゲン、カルボキシル、アミジノ、グアニジノ、アルキル、アルコキシ、アリーール、アリーールオキシ、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、シクロアルキル又はヘテロ環であり；ここで、各アルキル、アルコキシ、アリーール、アリーールオキシ、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、シクロアルキル及びヘテロ環置換基は、場合によってはヒドロキシル、ハロゲン、メルカプト、カルボキシル、アルキル、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、シクロアルキル、アリーール又はヘテロ環で置換されてもよい。] を有する。特定の実施態様では、環Aは、 $\text{Q}_4$  が  $\text{CR}_9$ （ここで $\text{R}_9$ は上に記載の通りに置換されていてもよいアリーール又はヘテロアリーールである）である式IIの基である。特定の実施態様では、環Aは、各 $\text{Q}_1$ 、 $\text{Q}_2$ 、 $\text{Q}_3$ 、 $\text{Q}_4$  及び  $\text{Q}_5$  が  $\text{CR}_9$  であり、各 $\text{R}_9$ が独立しており上に記載の通りである式IIの基である。特定の実施態様では、環Aは、 $\text{Q}_1$  が N であり、 $\text{Q}_2$ 、 $\text{Q}_3$ 、 $\text{Q}_4$  及び  $\text{Q}_5$  がそれぞれ独立して  $\text{CR}_9$  である式IIの基である。他の実施態様では、環Aは、 $\text{Q}_2$  が N であり、 $\text{Q}_1$ 、 $\text{Q}_3$ 、

Q<sub>4</sub> 及び Q<sub>5</sub> がそれぞれ独立して C R<sub>9</sub> である式 I I の基である。他の実施態様では、環 A は、Q<sub>3</sub> が N であり、Q<sub>1</sub>、Q<sub>2</sub>、Q<sub>4</sub> 及び Q<sub>5</sub> がそれぞれ独立して C R<sub>9</sub> である式 I I の基である。他の実施態様では、環 A は、Q<sub>1</sub> 及び Q<sub>3</sub> が共に N であり、Q<sub>2</sub>、Q<sub>4</sub> 及び Q<sub>5</sub> がそれぞれ独立して C R<sub>9</sub> である式 I I の基である。他の実施態様では、環 A は、Q<sub>1</sub> 及び Q<sub>4</sub> が共に N であり、Q<sub>2</sub>、Q<sub>3</sub> 及び Q<sub>5</sub> がそれぞれ独立して C R<sub>9</sub> である式 I I の基である。他の実施態様では、環 A は、Q<sub>1</sub> 及び Q<sub>5</sub> が共に N であり、Q<sub>2</sub>、Q<sub>3</sub> 及び Q<sub>4</sub> がそれぞれ独立して C R<sub>9</sub> である式 I I の基である。他の実施態様では、環 A は、Q<sub>2</sub> 及び Q<sub>4</sub> が共に N であり、Q<sub>1</sub>、Q<sub>3</sub> 及び Q<sub>5</sub> がそれぞれ独立して C R<sub>9</sub> である式 I I の基である。他の実施態様では、環 A は、Q<sub>1</sub>、Q<sub>3</sub> 及び Q<sub>5</sub> が各々 N であり、Q<sub>2</sub> 及び Q<sub>4</sub> が共に独立して C R<sub>9</sub> である式 I I の基である。

10

# 【 0 0 3 4 】

他の実施態様では、環 A は、ハロゲン又はヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、アリール、アラキリル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロ環又はヘテロ環-アルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、メルカプト、カルボキシル、アルキル、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、アリール又はヘテロアリールで置換されてもよい）で置換されてもよいフェニルである。ある実施態様では、環 A はアリール又はヘテロアリール基で置換されたフェニルであり、ここで、該アリール及びヘテロアリール基はヒドロキシル、ハロゲン、アルキル及びアルコキシで置換されていてもよい。特定の実施態様では、環 A は式 I I a



IIa

20

（上式中、R<sub>9</sub> は上記の通りである）の基である。特定の実施態様では、R<sub>9</sub> は、H、ハロゲン又はヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、アリール、アラキリル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロ環又はヘテロ環-アルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、メルカプト、カルボキシル、アルキル、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、アリール又はヘテロアリールで置換されてもよい）である。他の特定の実施態様では、R<sub>9</sub> は H、ハロゲン又はヒドロキシル、アルコキシ、アリール又はヘテロアルキルであり、ここで、該アリール及びヘテロアリールは、ハロゲン、ヒドロキシル及びアルコキシで置換されていてもよい。他の特定の実施態様では、R<sub>9</sub> は H、フルオロ、クロロ、メトキシ、イミダゾリル（例えばイミダゾール-2-イル、フェニル、o-クロロフェニル、m-クロロフェニル又はピリミジニル（例えばピリミジン-2-イル又はピリミジン-5-イル）である。

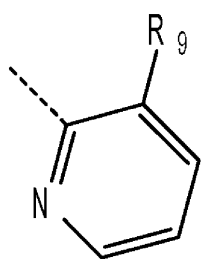
30

# 【 0 0 3 5 】

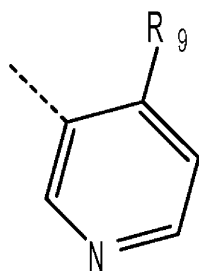
他の実施態様では、環 A は、ヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、アリール、アラキリル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロ環又はヘテロ環-アルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、メルカプト、カルボキシル、アルキル、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、アリール又はヘテロアリールで置換されてもよい）で置換されてもよいピリジニル基である。ある実施態様では、環 A はアリール又はヘテロ基で置換される。特定の実施態様では、環 A は、式 I I b - I I I e :

40

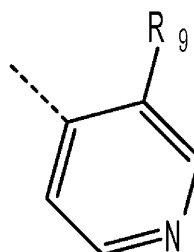




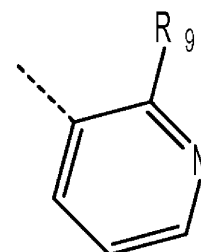
IIb



IIc



IIId



IIe

10

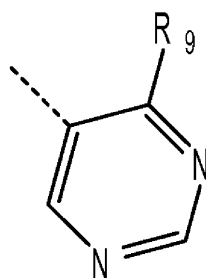
(上式中、 $R_9$  は上記の通りである)の基である。特定の実施態様では、 $R_9$  はH、ハロゲン又はヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、アリーール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロ環又はヘテロ環-アルキル(ハロゲン、ヒドロキシル、メルカプト、カルボキシル、アルキル、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、アリーール又はヘテロアリーールで置換されていてもよい)である。他の特定の実施態様では、 $R_9$  はH、ハロゲン又はヒドロキシル、アルコキシ、アリーール又はヘテロアリーールであり、ここで、該アリーール及びヘテロアリーールは、ハロゲン、ヒドロキシル及びアルコキシで置換されていてもよい。他の特定の実施態様では、 $R_9$  はH、フルオロ、クロロ、メトキシ、イミダゾリル(例えばイミダゾール-2-イル)、フェニル、o-クロロフェニル、m-クロロフェニル又はピリミジニル(例えば、ピリミジン-2-イル又はピリミジン-5-イル)である。特定の実施態様では、 $R_9$  はH、ヒドロキシル又はフェニルである。

20

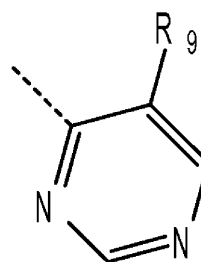
## 【0036】

他の実施態様では、環Aは、ヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、アリーール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環又は複素環-アルキル(ハロゲン、ヒドロキシル、メルカプト、カルボキシル、アルキル、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、アリーール又はヘテロアリーールで置換されていてもよい)で置換されていてもよいピリミジニル基である。ある実施態様では、環Aはアリーール又はヘテロアリーール基で置換される。特定の実施態様では、環Aは、式IIIf又はIIIg:

30



IIIf



IIIg

40

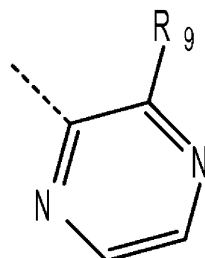
(上式中、 $R_9$  は上記の通りである)の基である。特定の実施態様では、 $R_9$  はH、ハロゲン又はヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、アリーール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロ環又はヘテロ環-アルキル(ハロゲン、ヒドロキシル、メルカプト、カルボキシル、アルキル、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、アリーール又はヘテロアリーールで置換されていてもよい)である。他の特定の実施態様では、 $R_9$  はH、ハロゲン又はヒドロキシル、アルコキシ、アリーール又はヘテロアリーール(ここで、該アリーール及びヘテロアリーールはハロゲン、ヒドロキシル及びアルコキシで置換されていてもよい)である。他の特定の実施態様では、 $R_9$  はH、フルオロ、クロロ、メトキシ、イミダゾリル(例えばイミダゾール-2-イル)、フェニル、o-クロロフェニル、m-クロロフェニル又はピリミジニル(例えばピリミジン-2-イル又はピリミジン-5-イル)である。特定の

50

実施態様では、 $R_9$  は H、ヒドロキシル又はフェニルである。

【0037】

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



IIIh

（上式中、 $R_9$  は上記の通りである）の基である。特定の実施態様では、 $R_9$  は H、ハロゲン又はヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロ環又はヘテロ環-アルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、メルカプト、カルボキシル、アルキル、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、アリール又はヘテロアリールで置換されていてもよい）である。他の特定の実施態様では、 $R_9$  は H、ハロゲン又はヒドロキシル、アルコキシ、アリール又はヘテロアリール（ここで、該アリール及びヘテロアリールはハロゲン、ヒドロキシル及びアルコキシで置換されていてもよい）である。他の特定の実施態様では、 $R_9$  は H、フルオロ、クロロ、メトキシ、イミダゾリル（例えばイミダゾール-2-イル）、フェニル、o-クロロフェニル、m-クロロフェニル又はピリミジニル（例えばピリミジン-2-イル又はピリミジン-5-イル）である。特定の実施態様では、 $R_9$  は H、ヒドロキシル又はフェニルである。

【0038】

$R_1$  は H であり、又は  $R_1$  及び  $R_2$  は共に 5 - 8 員環を形成する。特定の実施態様では、 $R_1$  は H である。特定の実施態様では、 $R_1$  及び  $R_2$  は共に 6 員環を形成する。特定の実施態様では、 $R_1$  及び  $R_2$  は共に 7 員環を形成する。他の特定の実施態様では、 $R_1$  及び  $R_2$  は共に 8 員環を形成する。他の特定の実施態様では、 $R_1$  及び  $R_2$  は共に 7 員環を形成する一方、Y は S である。他の特定の実施態様では、 $R_1$  は H である一方、Y は  $CH_2$  である。他の特定の実施態様では、 $R_1$  は H である一方、Y は S である。他の特定の実施態様では、 $R_1$  は H である一方、Y は O である。

【0039】

$R_2$  はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロ環又はヘテロシクリルアルキルである。好ましい実施態様では、 $R_2$  はアルキル又はシクロアルキルである。ある実施態様では、各  $R_2$  基はヒドロキシル、メルカプト、ハロゲン、アミノ、カルボキシル、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ又はアルキルチオで置換されてもよい；本発明のある実施態様では、 $R_2$  は t-ブチル、イソプロピル、シクロヘキシル、シクロペンチル又はフェニルである。特定の実施態様では、 $R_2$  はシクロヘキシルである。他の実施態様では、 $R_2$  はテトラヒドロピラン-4-イルである。他の特定の実施態様では、 $R_2$  はイソプロピル（つまり、バリンアミノ酸側鎖）である。他の特定の実施態様では、 $R_2$  は t-ブチルである。特定の実施態様では、 $R_2$  は、それが含むアミノ酸又はアミノ酸アナログが、L 配置にあるように配向される。

【0040】

$R_3$  は、H 又はアルキルである。好ましい実施態様では、 $R_3$  は、H 又はメチル、エチル、プロピル又はイソプロピルである。特に好ましい実施態様では、 $R_3$  は H 又はメチル

10

20

30

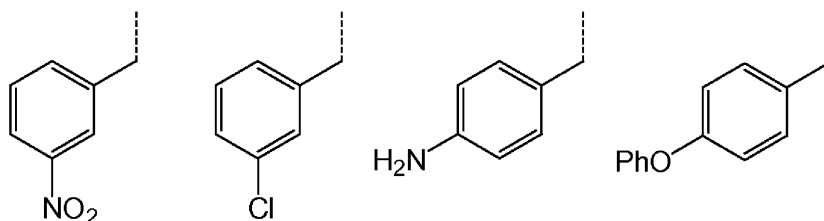
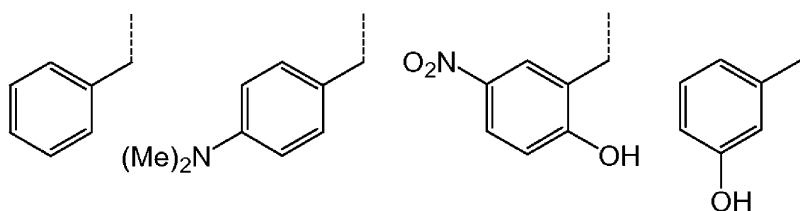
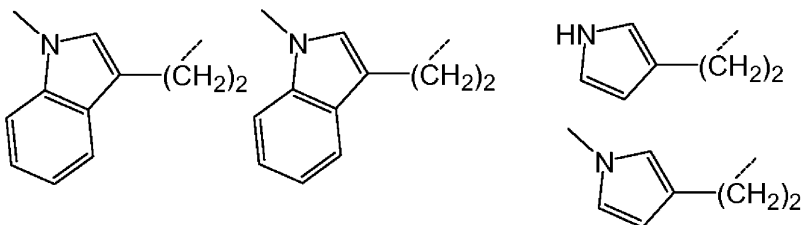
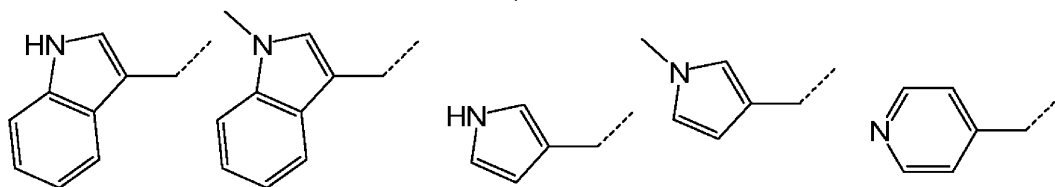
40

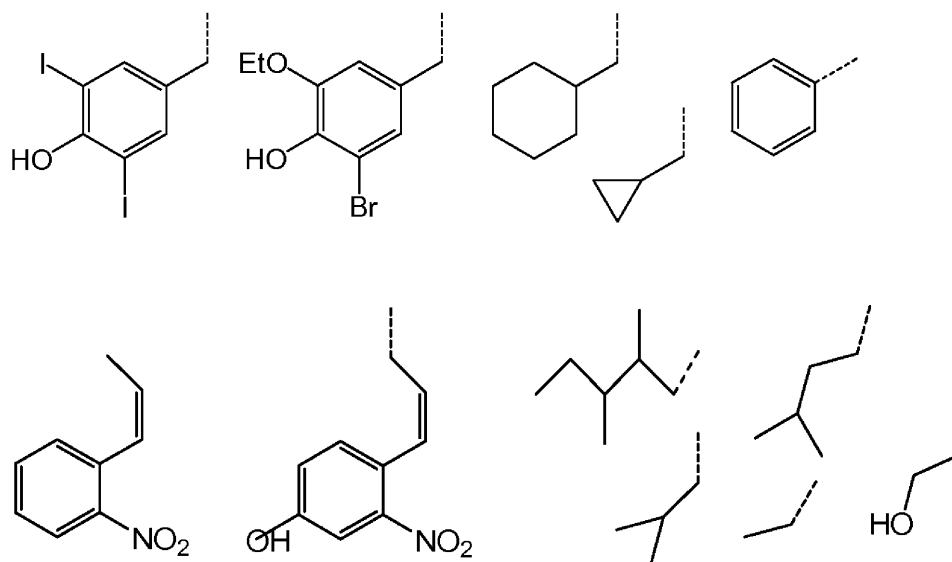
50

である。最も好ましい実施態様は、 $R_3$  はメチルである。他の特定の実施態様では、 $R_3$  は *t*-ブチルである。好ましい実施態様では、 $R_3$  は、それが含むアミノ酸又はアミノ酸アナログが、*L* 配置にあるように配向される。

【0041】

$R_4$  及び  $R_4'$  は、独立して、H、ヒドロキシル、アミノ、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロアリールアルキルであり、ここで、各アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリールアルキルは、ハロゲン、ヒドロキシル、メルカプト、カルボキシル、アルキル、アルコキシ、アミノ及びニトロで置換されてもよい。特定の実施態様では、 $R_4$  及び  $R_4'$  は共にHである。他の特定の実施態様では、 $R_4$  はメチルであり、 $R_4'$  はHである。特定の実施態様では、 $R_4$  及び  $R_4'$  のうち的一方がヒドロキシル(OH)であり、他方がHである。他の実施態様では、 $R_4$  及び  $R_4'$  のうち一方が  $NH_2$ 、 $NHMe$  及び  $NHEt$  のようなアミノであり、他方がHである。特定の実施態様では、 $R_4'$  はHであり、 $R_4$  はH、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルである。特定の実施態様では、 $R_4$  は、





10

からなる群から選択される基である。

【 0 0 4 2 】

R<sub>5</sub> 及び R<sub>5</sub>' は、各々独立して、H 又はアルキルである。好ましい実施態様では、R<sub>5</sub> 及び R<sub>5</sub>' は H 又はメチルである。特定の実施態様では、R<sub>5</sub> は H であり、R<sub>5</sub>' はメチルである。他の特定の実施態様では、R<sub>5</sub> はメチルであり、R<sub>5</sub>' は H である。他の特定の実施態様では、R<sub>5</sub> 及び R<sub>5</sub>' は共にメチルである。他の特定の実施態様では、R<sub>5</sub> 及び R<sub>5</sub>' は共にメチルである。

20

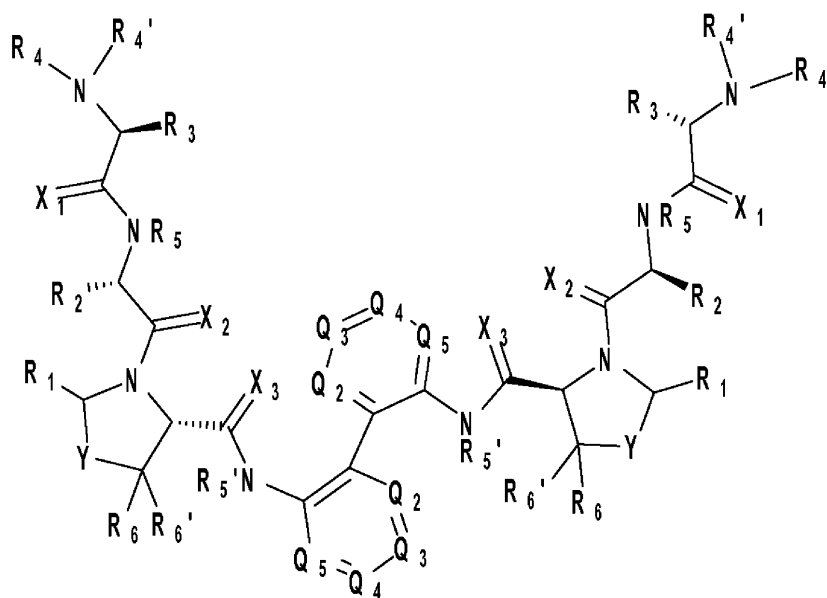
【 0 0 4 3 】

R<sub>6</sub> 及び R<sub>6</sub>' は、各々独立して、H、アルキル、アリール又はアラルキルである。特定の実施態様では、R<sub>6</sub> はアルキル、例えばメチルである。他の特定の実施態様では、R<sub>6</sub> はアリール、例えばフェニルである。他の特定の実施態様では、R<sub>6</sub> はアラルキル、例えばベンジルである。特定の実施態様では、R<sub>6</sub> 及び R<sub>6</sub>' は同じであり、例えば共にアルキル、例えば共にメチルである。他の特定の実施態様では、R<sub>6</sub> はメチルであり、R<sub>6</sub>' は H である。他の特定の実施態様では、R<sub>6</sub> 及び R<sub>6</sub>' は共に H である。

30

【 0 0 4 4 】

本発明の他の態様では、一般式 I I I a :



IIIa

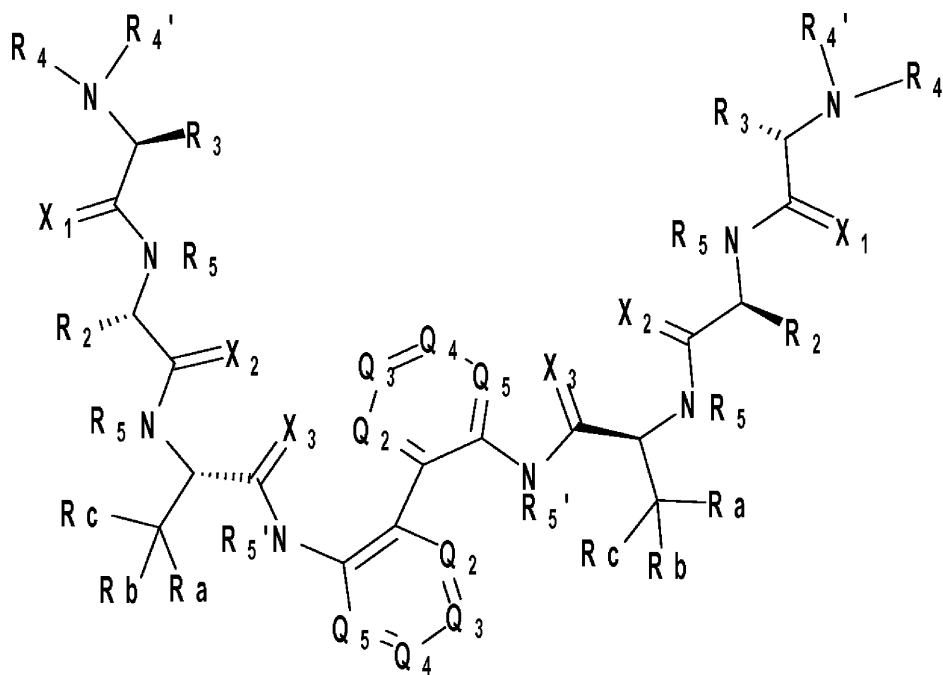
10

20

(上式中、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $Y$ 、 $A$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_4'$ 、 $R_5$ 、 $R_5'$ 、 $R_6$ 、 $R_6'$ 、 $Q_2$ 、 $Q_3$ 、 $Q_4$  及び  $Q_5$  はそれぞれの場合独立してここに記載された通りである) の二量体化合物が提供される。

## 【0045】

本発明の他の態様では、式 IIIb :



IIIb

30

40

(上式中、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_4'$ 、 $R_5$ 、 $R_5'$ 、 $R_6$ 、 $R_6'$ 、 $Q_2$ 、 $Q_3$ 、 $Q_4$  及び  $Q_5$  はそれぞれの場合独立してここに記載された通りであり、 $R$

50

$R_a$ 、 $R_b$  及び  $R_c$  は各々独立してヒドロキシル、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ又はスルホニルであり；ここで、前記アルキル、アルコキシ、アルキルチオ及びスルホニル基は、ヒドロキシル、ハロゲン及びアルコキシで置換されてもよいアミド、カルバモイル及びアリアルで置換されてもよく；又は  $R_a$ 、 $R_b$  及び  $R_c$  の 2 つは共に炭素環又はヘテロ環を形成し、 $R_a$ 、 $R_b$  及び  $R_c$  の他のものは H、ヒドロキシル、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ又はスルホニルである) の二量体化合物が提供される。あるいは、 $R_a$  は、H である一方、 $R_b$  及び  $R_c$  は各々独立してヒドロキシル、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ又はスルホニルであり；ここで上記アルキル、アルコキシ、アルキルチオ及びスルホニル基は、ヒドロキシル、ハロゲン及びアルコキシで置換されてもよいアミド、カルバモイル及びアリアルで置換されてもよく；又は  $R_a$ 、 $R_b$  及び  $R_c$  のうち 2 つは共に炭素環又はヘテロ環を形成し、 $R_a$ 、 $R_b$  及び  $R_c$  の他のものは、H、ヒドロキシル、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ又はスルホニルである。特定の実施態様では、 $R_a$ 、 $R_b$  及び  $R_c$  は、各々メチル、ハロゲン、メトキシ、ヒドロキシ、メチルチオ、メチルスルホニルである。特定の実施態様では、 $R_a$ 、 $R_b$  及び  $R_c$  は、各々メチルである。特定の実施態様では、 $R_a$ 、 $R_b$  及び  $R_c$  は各々 F である。特定の実施態様では、 $R_a$ 、 $R_b$  及び  $R_c$  のうち 2 つがメチルであり、他のものが F である。特定の実施態様では、 $R_a$ 、 $R_b$  及び  $R_c$  のうち 2 つがメチルであり、他のものがヒドロキシルである。特定の実施態様では、 $R_a$ 、 $R_b$  及び  $R_c$  のうち 2 つがメチルであり、他のものがメトキシである。特定の実施態様では、 $R_a$ 、 $R_b$  及び  $R_c$  のうち 2 つがメチルであり、他のものがメチルスルホニルである。特定の実施態様では、 $R_a$ 、 $R_b$  及び  $R_c$  のうち 2 つがメチルであり、他のものがメチルチオである。特定の実施態様では、 $R_a$ 、 $R_b$  及び  $R_c$  のうち 2 つがメチルであり、他のものが 4-メトキシベンゾイルチオである。特定の実施態様では、 $R_a$ 、 $R_b$  及び  $R_c$  のうち 2 つがメチルであり、他のものがアセトアミドメチルチオである。特定の実施態様では、 $R_a$ 、 $R_b$  及び  $R_c$  のうち 2 つが共に炭素環又はヘテロ環を形成し、 $R_a$ 、 $R_b$  及び  $R_c$  の他のものが H、ヒドロキシル、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ又はスルホニルである。特定の実施態様では、 $R_a$ 、 $R_b$  及び  $R_c$  のうち 2 つがヘテロ環を形成する。特定の実施態様では、 $R_a$ 、 $R_b$  及び  $R_c$  のうち 2 つがピランを形成する。特定の実施態様では、 $R_a$ 、 $R_b$  及び  $R_c$  のうち 2 つがピランを形成する一方、他のものが H である。特定の実施態様では、 $R_a$ 、 $R_b$  及び  $R_c$  のうち 2 つがピランを形成する一方、他のものがメチルである。

10

20

30

#### 【0046】

あるいは、 $R_a$  は H であり、 $R_b$  及び  $R_c$  は各々独立してヒドロキシル、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ又はスルホニルであり；ここで、前記アルキル、アルコキシ、アルキルチオ及びスルホニル基は、ヒドロキシル、ハロゲン及びアルコキシで置換されていてもよいアミド、カルバモイル、及びアリアルで置換されてもよく；又は  $R_a$ 、 $R_b$  及び  $R_c$  のうち 2 つは共に炭素環又はヘテロ環を形成し、 $R_a$ 、 $R_b$  及び  $R_c$  の他のものは H、ヒドロキシル、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ又はスルホニルであり；但し、本発明の化合物は、2-アセトアミド-N-(1-(1-(フラン-2-イル)-2-メチルプロピル-アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)プロパンアミド以外である。 $R_a$  が H である場合、 $R_b$  及び  $R_c$  はこれまでに記載された特定の実施態様のそれぞれでありうる一方、 $R_a$  は H であり、但し、本発明の化合物は、2-アセトアミド-N-(1-(1-(フラン-2-イル)-2-メチルプロピル-アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)プロパンアミド以外である。特定の実施態様では、 $R_a$  は H であり、 $R_b$  及び  $R_c$  はそれぞれメチルであり、但し、本発明の化合物は、2-アセトアミド-N-(1-(1-(フラン-2-イル)-2-メチルプロピル-アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)プロパンアミド以外である。

40

#### 【0047】

本発明の化合物は一又は複数の不斉炭素原子を含む。従って、化合物はジアステレオマー、エナンチオマー又はそれらの混合物として存在し得る。化合物の合成は、出発物質又は中間体として、ラセミ体、ジアステレオマー又はエナンチオマーを使用しうる。ジラス

50

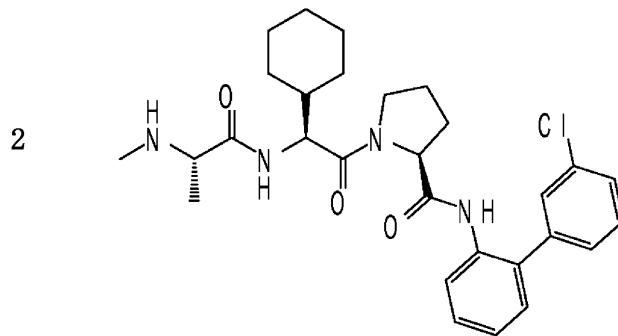
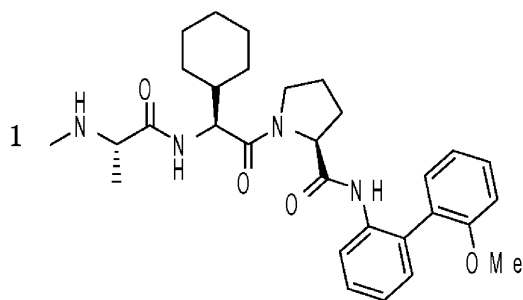
テレオマー化合物はクロマトグラフィー又は結晶化法により分離されうる。同様に、エナンチオマー混合物は、同技術又は当該分野で知られた他の技術を使用して分離されうる。不斉炭素原子の各々が R 又は S 配置で存在し得、これらの配置の双方が本発明の範囲内である。

#### 【 0 0 4 8 】

また本発明は、上述の化合物のプロドラッグも包含する。適用可能である場合、適切なプロドラッグには、放出され、例えば加水分解されて、生理学的条件下で親化合物を生じる既知のアミノ-保護及びカルボキシ-保護基が含まれる。特定のクラスのプロドラッグは、アミノ、アミジノ、アミノアルキレンアミノ、イミノアルキレンアミノ又はグアニジノ基の窒素原子が、ヒドロキシ(OH)基、アルキルカルボニル(-CO-R)基、アルコキシカルボニル(-CO-OR)、アシルオキシアルキル-アルコキシカルボニル(-CO-O-R-O-CO-R)基で、Rが一価又は二価の基であり、上述の通りであるもの、又は式-C(O)-O-C<sub>P1</sub>P<sub>2</sub>-ハロアルキルを有する基で、P<sub>1</sub>及びP<sub>2</sub>は同一か又は異なっており、H、低級アルキル、低級アルコキシ、シアノ、低級ハロアルキル又はアリールであるもので置換された化合物である。特定の実施態様では、窒素原子は、本発明の化合物のアミジノ基の窒素原子の一つである。これらのプロドラッグ化合物は、上述した本発明の化合物を活性化アシル化合物と反応させ、本発明の化合物中の窒素原子を活性化アシル化合物のカルボニルに結合させることで調製される。適切な活性化カルボニル化合物はカルボニル炭素に結合する良好な脱離基を有しており、アシルハロゲン化物、アシルアミン類、アシルピリジニウム塩、アシルアルコキシド、特にアシルフェノキシド、例えばp-ニトロフェノキシアシル、ジニトロフェノキシアシル、フルオロフェノキシアシル、及びジフルオロフェノキシアシルを含む。反応は一般的に発熱反応で、例えば-78から約50の低い温度にて不活性溶媒中で行われる。反応は通常はまた無機塩基、例えば炭酸カリウム又は重炭酸ナトリウム、あるいは有機塩基、例えばピリジン、トリエチルアミン等を含むアミンの存在下で行われる。プロドラッグを調製する一方法は、その内容の全体が出典明示によりここに援用される(PCT公開WO9846576に対応する)1997年4月15日に出願の米国特許第08/843369号に記載されている。

#### 【 0 0 4 9 】

式 I の特定の化合物は、次のものを含む：



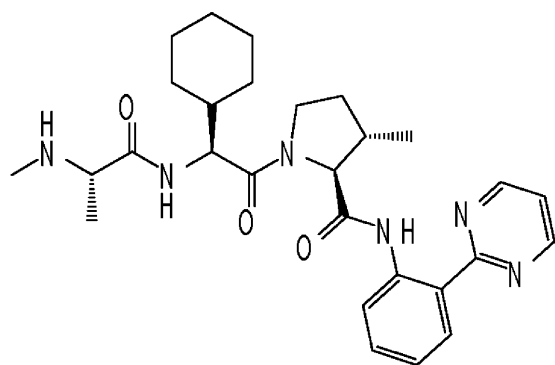
10

20

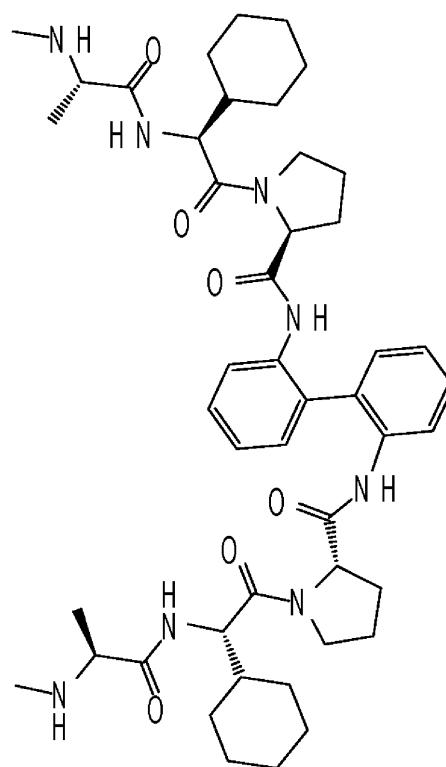
30

40

3



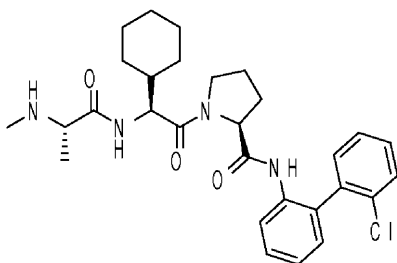
4



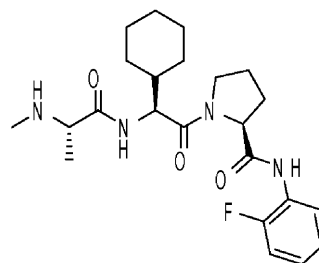
10

20

5

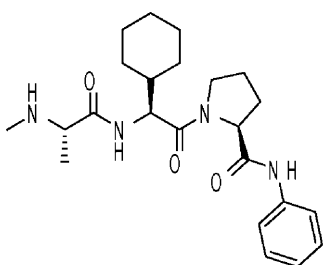


6

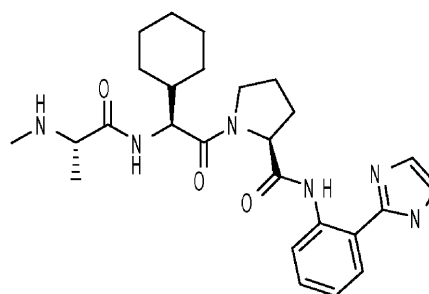


30

7

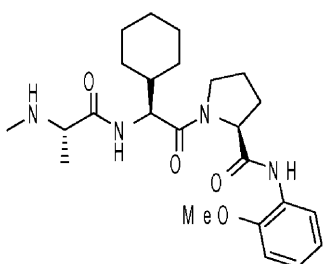


8

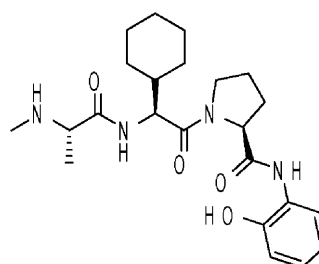


40

9

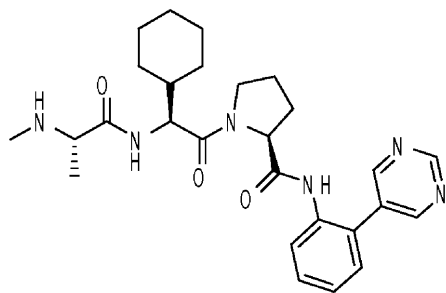


10

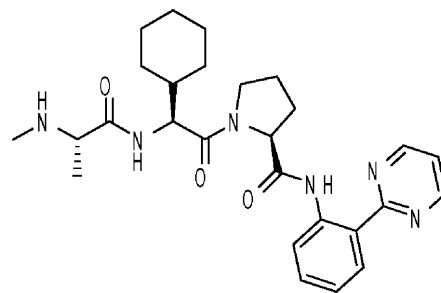




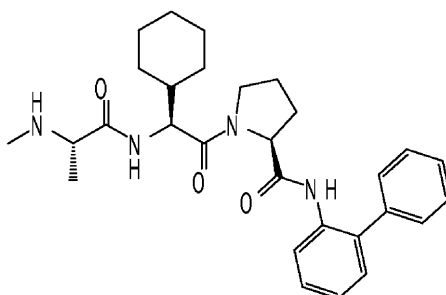
11



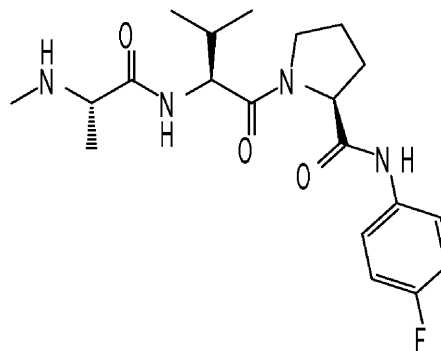
12



13

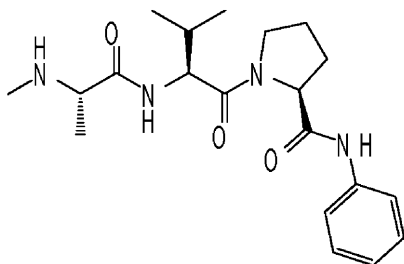


14

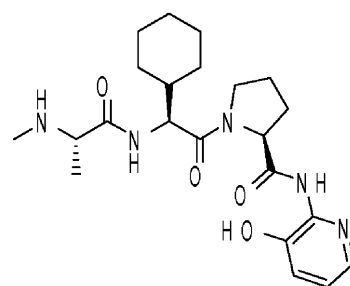


10

15

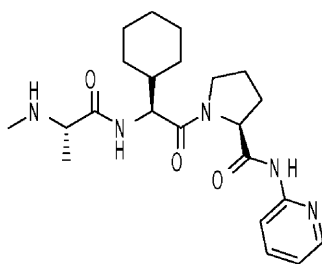


16

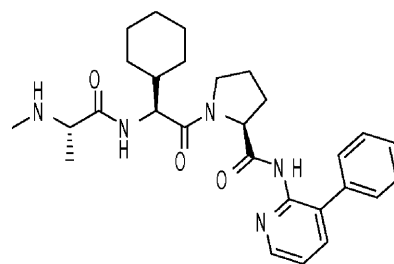


20

17

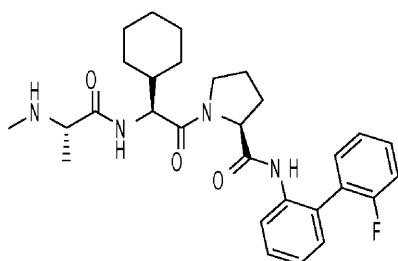


18

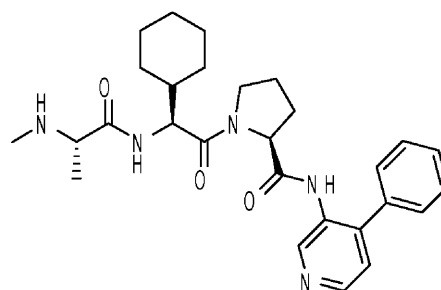


30

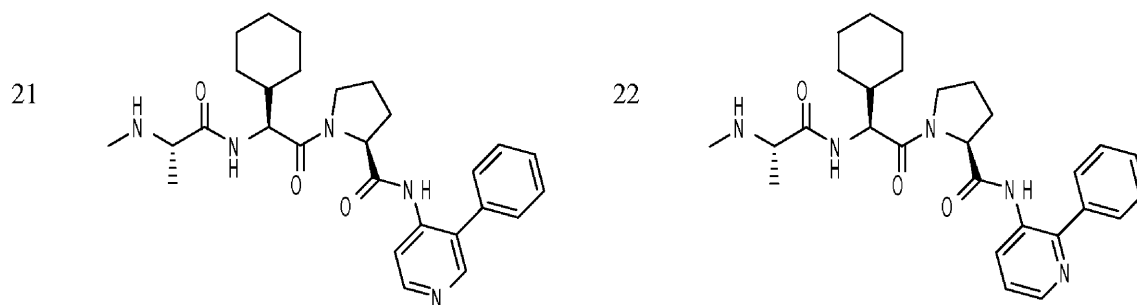
19



20



40



10

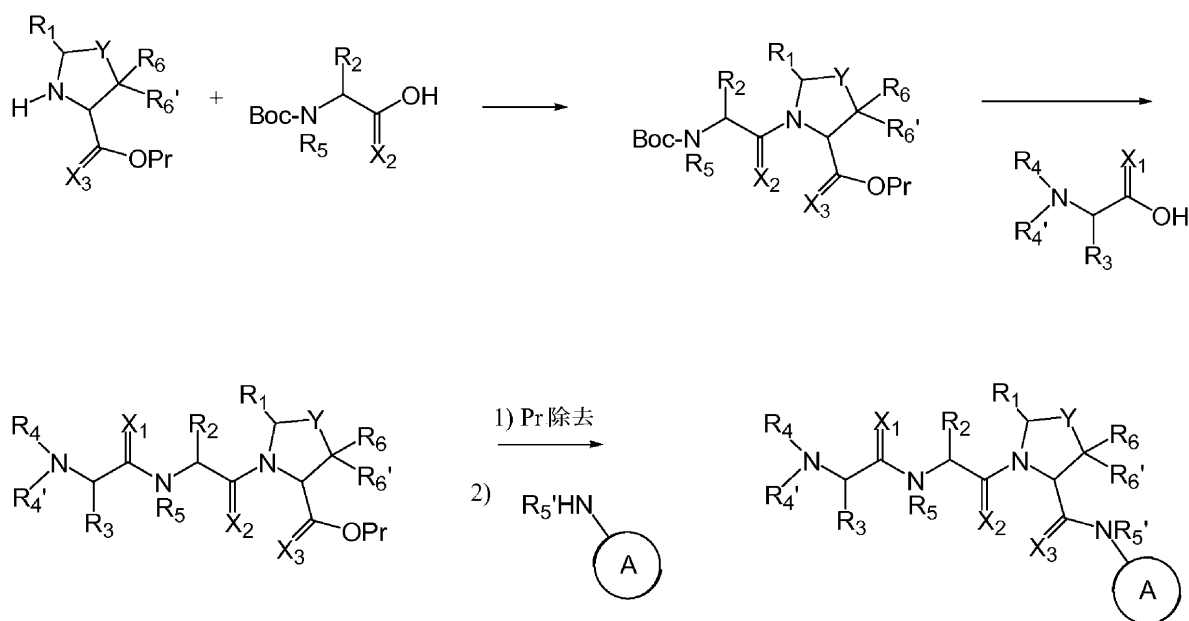
## 【 0 0 5 0 】

## 合成

本発明の化合物は、商業的に入手可能な出発物質及び試薬から、標準的な有機合成技術を使用して調製される。本発明の化合物の調製に使用される合成手順は、化合物に存在している特定の置換基に依存しており、有機合成において標準とされる様々な保護及び脱保護が必要とされることが理解されるであろう。一般的な合成スキームでは、本発明の化合物は、典型的なアミドカップリング手順を用い、アミノ酸残基アナログをカップリングさせることにより、典型的なペプチド化学技術を使用して調製されうる。スキーム 1 では、アミン保護されたアミノ酸残基アナログがカップリングされ、連続的に脱保護されて最終化合物が得られる。

20

## スキーム 1



30

40

## 【 0 0 5 1 】

アミノ酸アナログは、任意の順序でカップリングされ得、当該分野で常套的である固相支持体を使用して調製されうる。

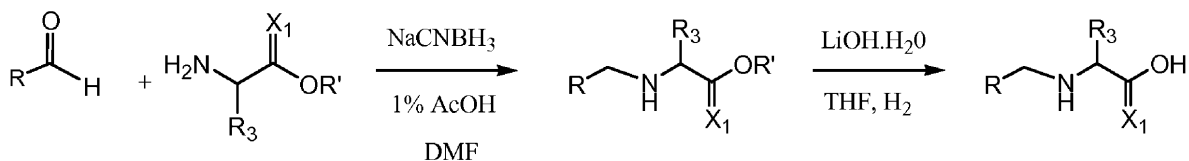
## 【 0 0 5 2 】

$R_4$  又は  $R_4'$  が H 以外である化合物は、標準的な有機化学技術、例えば出発アミノ酸残基アナログ、例えば  $NH_2-CH(R_3)-C(O)-OH$  を、適切なアルデヒド又はケトンと反応させて所望の  $R_4$  及び  $R_4'$  置換基を得る還元的アミノ化によって、調製することができる。スキーム 14 を参照。ついで、得られた  $R_4/R_4'$  置換アミノ酸中間体は、標準的なペプチドカップリング技術を使用して、次のアミノ酸中間体又は化合物の残部に

50

コンジュゲートされうる。

### スキーム 2

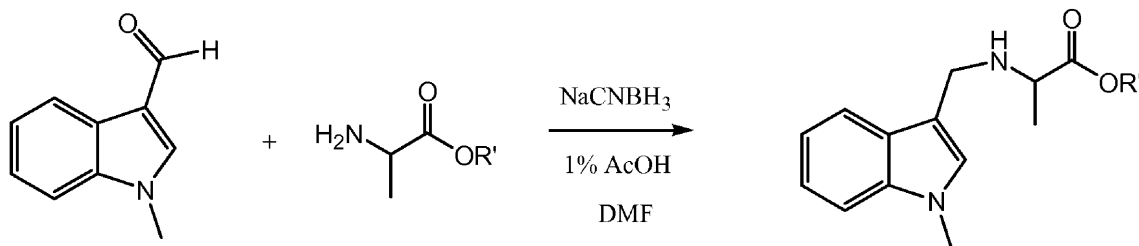


10

#### 【0053】

特定の実施態様では、アラニンを、1-メチルインドール-2-カルボキシアルデヒドと反応させ、1%のHOAc/DMFに溶解させたシアノ水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元させ、本発明の化合物の調製に使用されうるN置換アラニン残基を得る。スキーム15参照。

### スキーム 3



20

#### 【0054】

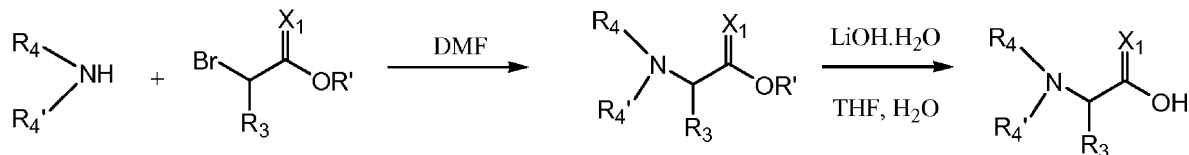
あるいは、 $R_4$  /  $R_4'$  置換基を導入するための還元的アミノ化手順が、化合物調製の最終工程である。

30

#### 【0055】

本発明の化合物がH以外の $R_4$ 又は $R_4'$ 置換基を含む場合、所望するアミンで、離脱基を導入する適切な酸中間体を置換することによっても調製されうる。例えば、 $Br-C(H(R_3))-C(O)-OH$ は、スキーム16に従って、アミン $R_4-NH_2$ 又は $R_4-NH-R_4'$ で置換される。

### スキーム 4

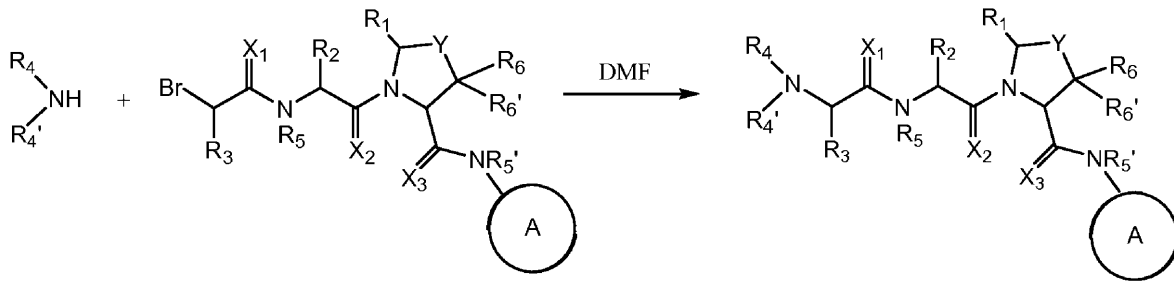


40

#### 【0056】

あるいは、 $R_4$ 又は $R_4'$ 置換基を導入する置換反応は、スキーム17に例証されるように化合物の調製の最終工程として実施されうる。

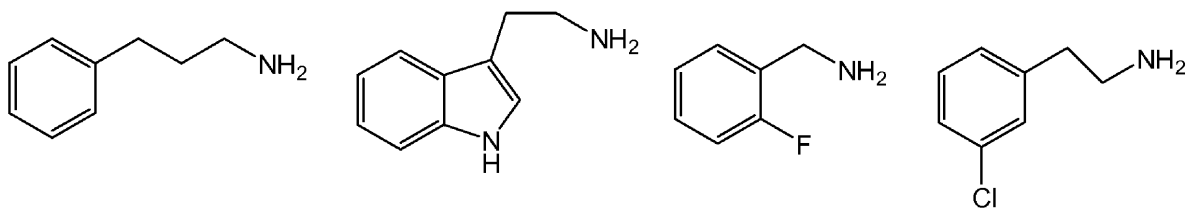
## スキーム 5



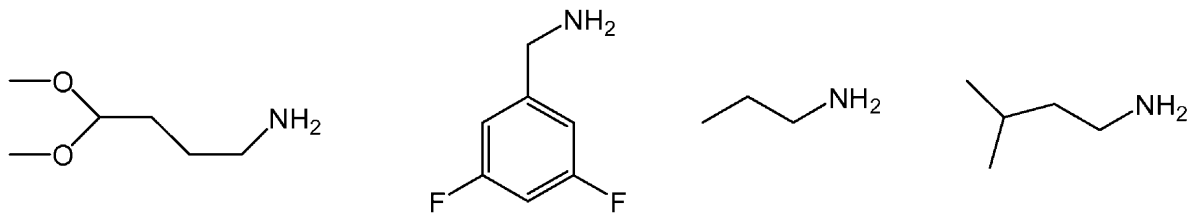
10

## 【 0 0 5 7 】

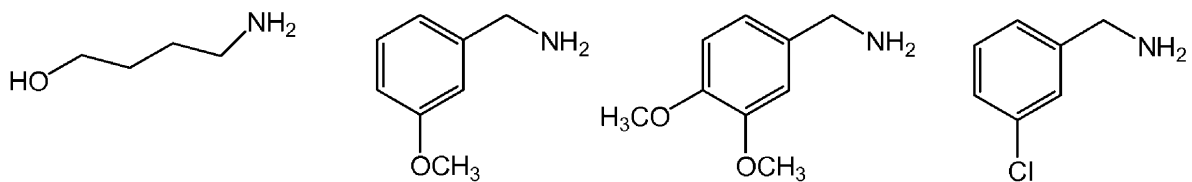
特定の実施態様では、2-ブロモプロピオン酸を、DMFに溶解させた次のアミン類と反応させ、置換反応が完了するまでバブリングさせ、N置換アラニン残基を形成する。



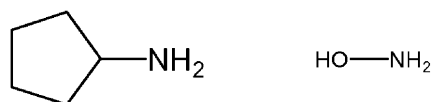
20



30



40



## 【 0 0 5 8 】

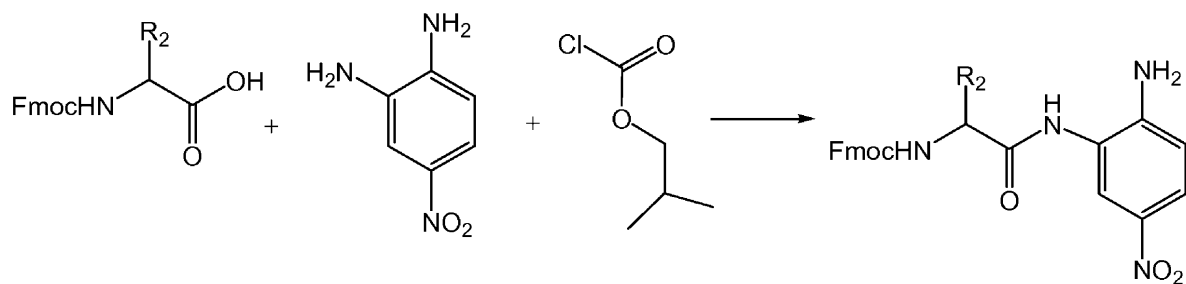
$X_1$ 、 $X_2$  及び  $X_3$  の何れかの一又は複数が硫黄である本発明の化合物、すなわちチオアミドが導入された化合物は、確立された有機化学技術に従って調製されうる。例えば、 $X_2$  が硫黄である化合物は、スキーム 18 に従って、Fmoc保護アミノ酸残基アナログから

50

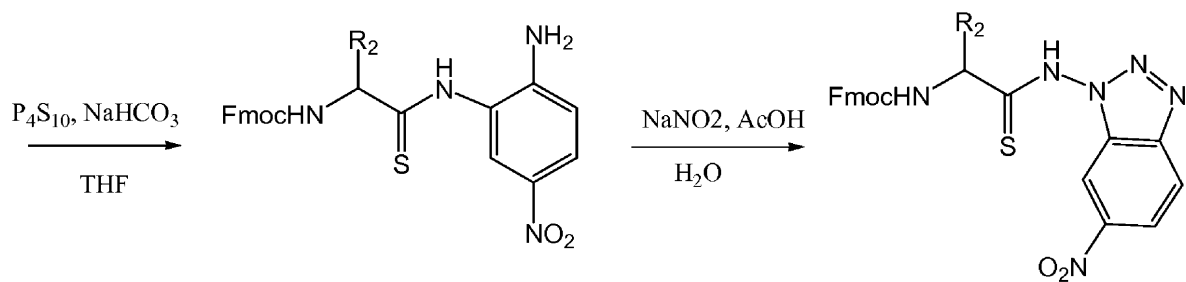
出発し、これをTHFに溶解し、 $-25^{\circ}\text{C}$ で冷却し、DIPEAを加え、続いてイソブチルク  
ロロギ酸を加えて、調製されうる。10分後、ジアミン、4-ニトロベンゼン-1,2-ジ  
アミンを加え、反応混合物を $-25^{\circ}\text{C}$ で2時間、ついで室温で一晩、連続的に攪拌する。  
THFを吸引し、ついで混合物に50%のEtOAc/ヘキサンを使用するフラッシュク  
ロマトグラフィーを施して生成物を得る。Fmoc-アラニン誘導体、五硫化リン及び炭  
酸ナトリウムをTHF中で混合し、一晩攪拌する。溶液を濃縮し、80%のEtOAc/  
ヘキサンを用いた直接のクロマトグラフィーで活性化チオアラニンを得る。ついで、活性  
化チオアラニン及び亜硝酸ナトリウムを酢酸中で混合し、 $\text{H}_2\text{O}$ で希釈する。得られた沈  
殿物を濾過し、乾燥させて生成物を得る。チオアラニンをOH保護されたプロリンアミノ  
酸残基アナログに、双方をDMF中に溶解させることによって、カップリングさせる。つ  
いで、チオアミド生成物は20%のPIP/DMAで15分間脱保護され得、 $\text{R}_4/\text{R}_4'$ -N-CH( $\text{R}_3$ )-COOHアミノ酸残基アナログにコンジュゲートさせるために使用し  
、続いてOH-脱保護及びカップリングによって、アミノ置換A環中間体を得る。あるい  
は、Fmoc保護チオアミドを最初にアミノ置換A環中間体にカップリングさせ、続いて  
Fmoc脱保護と続くカップリングによって $\text{R}_4/\text{R}_4'$ -N-CH( $\text{R}_3$ )-COOHアミ  
ノ酸残基アナログを得る。

【0059】

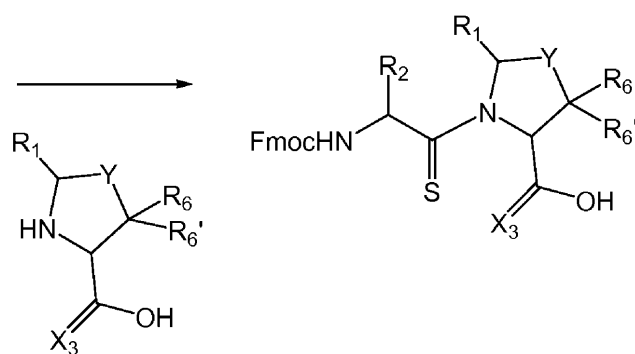
## スキーム 6



10



20



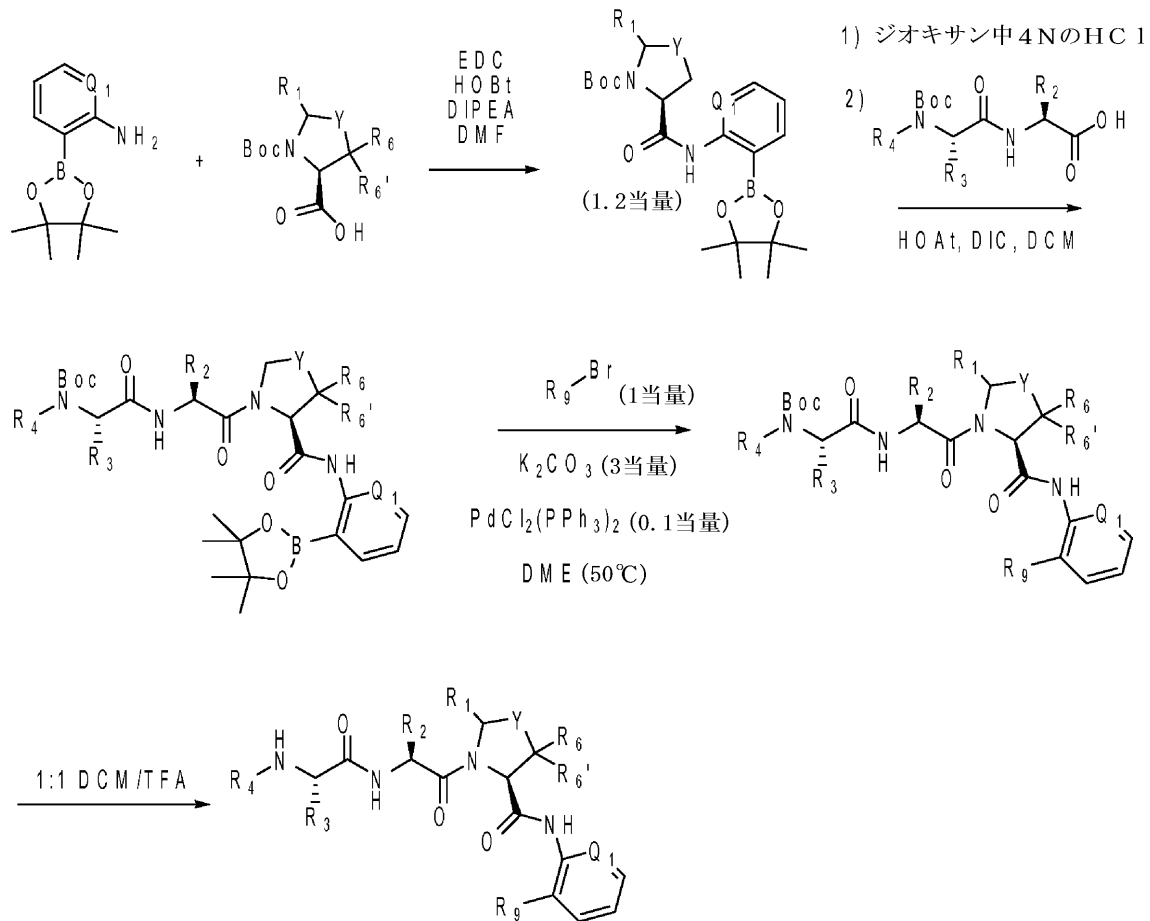
30

## 【 0 0 6 0 】

特定の実施態様では、R<sub>9</sub> がアリール又はヘテロアリールである場合、本発明の化合物は鈴木カップリング法を用いて調製されうる。例えばR<sub>9</sub> がアリール又はヘテロアリールである本発明の特定の化合物はスキーム 7 に従って調製されうる。

40

## スキーム 7



10

20

30

40

50

## 【0061】

## 適応症

本発明の化合物は、IAPタンパク質のカスパーゼへの結合を阻害し、特にX-IAPのカスパーゼ3及び7との結合相互作用を阻害する。化合物はまたSmacタンパク質へのML-IAPの結合をまた阻害する。従って、本発明の化合物は、特に癌細胞における、アポトーシスシグナルに対して細胞を過敏化させ、又は細胞にアポトーシスを誘導するのに有用である。本発明の化合物は、IAPタンパク質を過剰発現する細胞にアポトーシスを誘導するのに有用である。あるいは、本発明の化合物は、例えばBcl-2のアップレギュレーション又はBax/Bakのダウンレギュレーションにより、ML-IAPタンパク質からのSmacの放出が阻害されるように、ミトコンドリアアポトーシス経路が破壊されるアポトーシスを細胞に誘導するのに有用である。より広義には、本化合物は、アポトーシスを受けるのに失敗した全ての癌タイプの治療に使用することができる。このような癌のタイプの例には、神経芽細胞種、腸癌腫、例えば直腸癌、結腸癌、家族性大腸腺腫症癌、及び遺伝性非ポリポーシス結腸直腸癌、食道癌、口唇癌、咽頭癌、下咽頭癌、舌癌、唾液腺癌、胃癌、腺癌、甲状腺髄様癌、甲状腺乳頭癌、腎臓癌、腎実質癌、卵巣癌、頸部癌、子宮体癌、子宮内膜癌、絨毛癌、膀胱癌、前立腺癌、精巣癌、乳癌、尿癌(urinary carcinoma)、黒色腫、脳腫瘍、例えば神経膠芽腫、星細胞腫、髄膜腫、髄芽腫、及び末梢神経外胚葉性腫瘍、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、急性リンパ性白血病(ALL)、慢性リンパ性白血病(CLL)、急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄性白血病(CML)、成人T細胞白血病リンパ腫、肝細胞癌、胆嚢癌、気管支癌、小細胞肺癌、非-小細胞肺癌、多発性骨髄腫、基底細胞腫、奇形腫、網膜芽細胞腫、脈絡膜黒色腫、精上皮腫、横紋筋肉腫、頭蓋咽頭腫、骨肉腫、軟骨肉腫、筋肉腫、脂肪肉腫

、線維肉腫、ユーイング肉腫、及び形質細胞腫が含まれる。

【0062】

ある実施態様では、本発明の化合物は、ここに記載された時間分解蛍光共鳴エネルギー転移 (T R - F R E T) アッセイ又は蛍光偏光アッセイのような結合アッセイで測定して X I A P に対して c I A P 1 に選択的に結合する。特定の実施態様では、本発明の化合物は X I A P に対して c I A P 1 に > 10 倍の間の選択的結合性を有している。特定の実施態様では、本発明の化合物は、c I A P 1 に対して > 1000 倍の選択的結合性を有する。

【0063】

本発明の化合物は、アポトーシスシグナルに対して細胞を過敏化させるのに有用である。従って、本化合物は、放射線治療又は細胞増殖抑制剤又は抗悪性腫瘍剤による化学療法の前、同時又は後に投与されうる。適切な細胞増殖抑制性の化学療法化合物には、限定されるものではないが、(i)代謝拮抗剤、例えばシタラビン、フルダラビン、5-フルオロ-2'-デオキシウイリジン(uridine)、ゲムシタビン、ヒドロキシ尿素又はメトトレキセート；(ii)DNA-断片化剤、例えばブレオマイシン、(iii)DNA架橋剤、例えばクロランブシル、シスプラチン、シクロホスファミド又はナイトロジェンマスタード；(iv)挿入剤、例えばアドリマイシン(ドキソルビシン)又はミトキサントロン；(v)タンパク質合成インヒビター、例えばL-アスパラギナーゼ、シクロヘキシミド、ピューロマイシン又はジフテリア毒素；(vi)トポイソメラーゼI毒素、例えばカンプトテシン又はトポテカン；(vii)トポイソメラーゼII毒素、例えばエトポシド(VP-16)又はテニポシド；(viii)微小管に対する薬剤(microtubule-directed agents)、例えばコルセミド、コルヒチン、パクリタキセル、ビンブラスチン又はビンクリスチン；(ix)キナーゼインヒビター、例えばフラボピリドール(flavopiridol)、スタウロスポリン、STI571(CPG 57148B)又はUCN-01(7-ヒドロキシスタウロスポリン)；(x)種々の治験薬、例えばチオプラチン、PS-341、フェニルブチレート、ET-18-OC<sub>H</sub><sub>3</sub>、又はファルネシルトランスフェラーゼインヒビター(L-739749、L-744832)；ポリフェノール類、例えばケルセチン、リスベラトロール、ピセタノール、没食子酸エピガロカテキン、テアフラビン、フラバノール、プロシアニジン、ベツリン酸及びその誘導体；(xi)ホルモン類、例えばグルココルチコイド類又はフェンレチニド(fenretinide)；(xii)ホルモンアンタゴニスト、例えばタモキシフェン、フィナステリド、又はLHRHアンタゴニストが含まれる。好ましい実施態様では、本発明の化合物は、シスプラチン、ドキソルビシン、タキソール、タキソテル、及びマイトマイシンCからなる群から選択される細胞増殖抑制化合物と同時に投与される。最も好ましい細胞増殖抑制化合物はドキソルビシンである。

【0064】

本発明で使用可能な他のクラスの活性化合物は、デスレセプターに結合することによりアポトーシスを誘導する又は過敏化可能なもの(「デスレセプターアゴニスト」)である。このようなデスレセプターのアゴニストには、デスレセプターリガンド、例えば腫瘍壊死因子α(TNF-α)、腫瘍壊死因子β(TNF-β、リンボトキシン-β)、LT-α(リンボトキシン-α)、TRAIL(Apo2L、DR4リガンド)、CD95(Fas、APO-1)リガンド、TRAMP(DR3、Apo-3)リガンド、DR6リガンド、並びに該リガンドの何れかの断片及び誘導体が含まれる。好ましくは、デスレセプターリガンドはTNF-αである。より好ましくは、デスレセプターリガンドはApo2L/TRAILである。更に、デスレセプターアゴニストは、デスレセプターに対するアゴニスト抗体、例えば抗CD95抗体、抗TRAIL-R1(DR4)抗体、抗TRAIL-R2(DR5)抗体、抗TRAIL-R3抗体、抗TRAIL-R4抗体、抗DR6抗体、抗TNF-R1抗体、及び抗TRAMP(DR3)抗体、並びに前記抗体の何れかの断片及び誘導体を含む。

【0065】

アポトーシスに対して細胞を過敏化させる目的では、本発明の化合物は、放射線治療と組合せて使用することもできる。「放射線治療」なる用語は、異常増殖の処置に、電磁気又は微粒子放射線を使用することを意味する。放射線治療は、標的領域に送達される高線

10

20

30

40

50



量の放射線により、腫瘍及び正常組織の双方において再生細胞を死亡させるという原理に基づく。線量投与計画は、放射線吸収量(rad)、時間及び分割に関して一般的に定められており、腫瘍学者により注意深く定められなくてはならない。患者が受容する放射線の量は様々な検討事項に依存するが、最も重要な2つの検討事項は、体の他の重要な構造体又は器官に対する腫瘍の位置と、腫瘍の広がり程度である。放射線治療剤の例は、限定されるものではないが、放射線治療において提供されるものであり、当該分野で知られている(Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, Principles and Practice of Oncology, 24875 (Devita等, 4版, vol 1, 1993)。放射線治療における近年の進歩には、3次元原体外照射、強度変調放射線治療(IMRT)、定位的放射線治療及び近接放射療法(組織内照射治療)が含まれ、後者は、インプラントされた「シード」として腫瘍中に直接放射線源が配される。これらの新規な処置法により、より多くの線量の放射線が腫瘍に送達せしめられ、標準的な外照射療法と比較した場合に、それらの効果が増大するものとなっている。

10

#### 【0066】

放出放射性核種を有する電離放射線は、電離粒子(電子)の中程度の線エネルギー付与(LET)及びその中距離(典型的には組織においては数ミリメートル)のため、放射線治療への応用において最も有用であると思われる。線は、より長い距離において低レベルの線量を送達する。粒子は全く正反対で、非常に高いLET線量を送達するが、極度に制限された範囲を有し、よって、処置される組織の細胞と密接に接触させなければならない。また、放射体は一般的に重金属であり、実施可能な化学は限定され、処置される領域から放射性核種が漏出する危険性も存在する。処置される腫瘍に応じて、全種類の放射体が、本発明の範囲に入ると考えられる。

20

#### 【0067】

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

#### 【0068】

また本発明は、本発明の化合物と、治療的に不活性な担体、希釈剤又は賦形剤を含有する薬学的組成物又は医薬、並びにこのような組成物及び医薬を調製するための本発明の化合物の使用方法も含む。典型的には、本発明の方法に使用される式Iの化合物は、周囲温度と適切なpHで、所望する純度で、生理学的に許容可能な担体、すなわち生薬投与形態に使用される用量及び濃度でレシピエントに無毒性である担体と混合することにより製剤化される。製剤のpHは、主として化合物の濃度及び特定の用途に依存するが、好ましくは約3から約8までの何れかの範囲である。pH5の酢酸バッファー中の製剤が適切な実施態様である。ここで使用される阻害化合物は好ましくは滅菌される。通常、化合物は固形組成物として保存されるが、凍結乾燥製剤又は水溶液も許容可能である。

30

#### 【0069】

本発明の組成物は、良好な医療行為と一致した様式にて、製剤化され、用量決定され、投与されるであろう。この文脈で考慮される要因には、処置される特定の疾患、処置される特定の哺乳動物、個々の患者の臨床症状、疾患の原因、薬剤の送達部位、投与方法、投与スケジュール、及び医師に知られている他の要因が含まれる。投与される化合物の「有効量」は、このような考慮により決定され、カスパーゼとのIAPの相互作用を阻害し、アポトーシスを誘導させ、又はアポトーシスシグナルに対して悪性細胞を感作させるのに必要な最小量である。このような量は、好ましくは、正常細胞、又は全体として哺乳動物に毒性である量以下である。

40

#### 【0070】

一般に、一回当たりに非経口投与される本発明の化合物の当初の薬学的に有効な量は、一日当たり患者の体重に対して約0.01~100mg/kg、例えば約0.1~20mg/kgの範囲であり、使用される化合物の典型的な当初の範囲は、0.3~15mg/kg/日である。経口単位用量形態、例えば錠剤及びカプセルは、好ましくは本発明の化

50

合物を約 25 から約 1000 mg 含む。

【0071】

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

10

【実施例】

【0072】

本発明は、次の実施例を参照することにより、より十分に理解されるであろう。しかしながら、それらは本発明の範囲を制限するものと解釈されてはならない。ここで使用される略語は以下の通りである：

20

ACN：アセトニトリル；

Chg：シクロヘキシルグリシン；

DCM：ジクロロメタン；

DIBoc：ジ-*t*-ブチルジカーボネート

DIPA：ジイソプロピルエチルアミン；

DMAp：4-ジメチルアミノピリジン；

DME：1, 2-ジメトキシエタン；

DMF：ジメチルホルムアミド；

DMSO：ジメチルスルホキシド；

30

EDC：1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド；

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

LCMS：液体クロマトグラフィー質量分析；

HATU：O-(7-アゾベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート；

HOBt：N-ヒドロキシベンゾトリアゾール；

HBTU：2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチル-ウロニウムヘキサフルオロホスフェート；

HPLC：高速液体クロマトグラフィー；

NBS：N-ブロモスクシンアミド；

40

TASF：トリス(ジメチルアミノ)スルホニウムジフルオロトリメチルシリケート；

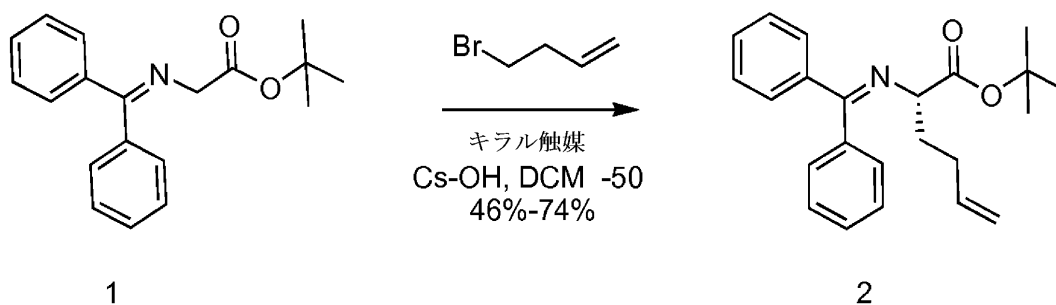
TEA：トリエチルアミン；

TFA：トリフルオロ酢酸；

THF：テトラヒドロフラン。

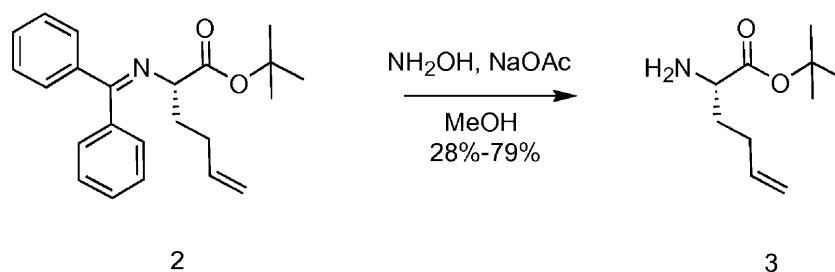
【0073】

実施例 1 6-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-5-オキソ-オクタヒドロ-チアゾロ[3, 2-a]アゼピン-3-カルボン酸エチルエステル



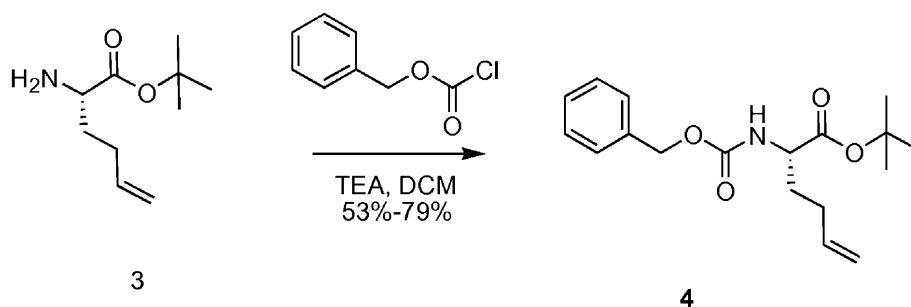
無水DCM (30 mL) 中のN-(ジフェニルメチレン)グリシン t-ブチルエステル 1 (3.0 g、10.1 mmol) 及びキラル触媒 O-アリル-N-(9-アントラセニルメチル)-シンコニジウム臭化物 (613 mg、1.0 mmol) の攪拌溶液に水酸化セシウム (17 g、101 mmol) を加えた。ドライアイスアセトン浴で反応を -78℃ まで冷却し、4-プロモ-1-ブテンを滴下して加えた。添加後、反応を -48℃ で48時間、N<sub>2</sub> 下で激しく攪拌した。エチルエーテルとついでH<sub>2</sub>Oを加えた。有機層を分離し、H<sub>2</sub>Oで二回、ブラインで一回洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮した。生成物を、ヘキサン中0-10%のEtOAcの勾配でSiO<sub>2</sub>クロマトグラフィーによって精製して、65%の収率で2を得た。

【0074】



無水MeOH (50 mL) 中の2 (1.52 g、4.3 mmol) の攪拌溶液にNaOAc (720 mg、8.6 mmol) 及びNH<sub>2</sub>OH・HCl (540 mg、7.6 mmol) を加えた。室温で2時間、N<sub>2</sub> 下で攪拌した。DCM及び0.1 NのNaOHを加えた。水性層を分離し、DCMで3回抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、DCM画分を組合せ、濃縮した。生成物を0.05%のTEAを含むDCM中の0-10%のMeOHでSiO<sub>2</sub>のクロマトグラフィーによって精製して、70%の収率で3を得た。

【0075】



無水DCM (20 mL) 中の3 (610 mg、3.3 mmol) の溶液に、トリエチル

10

20

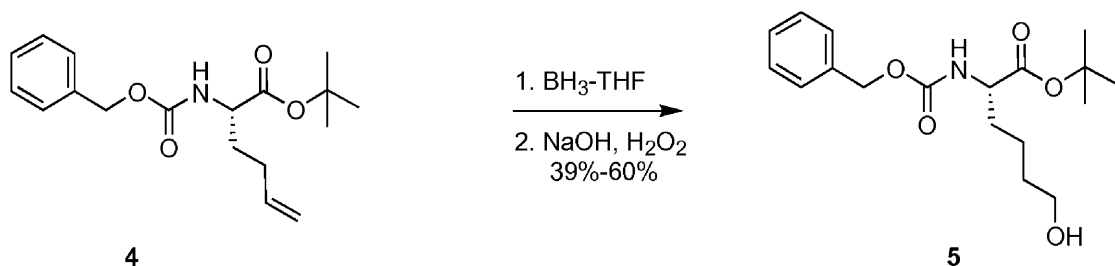
30

40

50

アミン ( 5 5 0 m L , 3 . 9 m m o l ) 及びクロロギ酸ベンジル ( 5 5 0 m L , 3 . 9 m m o l ) を加えた。反応を室温で 2 時間攪拌した。溶液を濃縮し、ヘキサン中 0 - 3 0 % の E t O A c の勾配で S i O <sub>2</sub> クロマトグラフィーによって精製して、6 6 % の収率で 4 を得た。

【 0 0 7 6 】

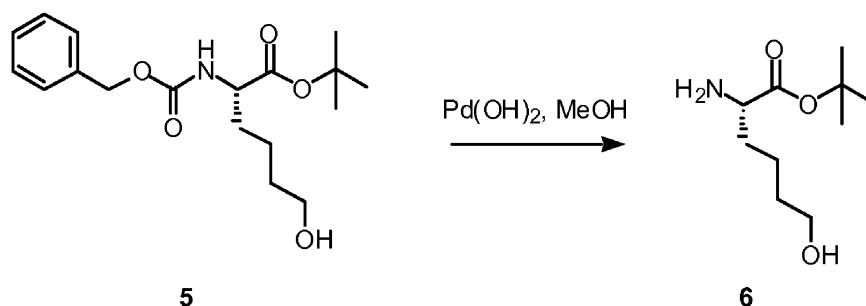


10

N<sub>2</sub> 下で T H F ( 2 0 m L ) 中の 4 ( 5 7 7 m g , 1 . 8 m m o l ) の攪拌溶液に B H<sub>3</sub> · T H F を加えた。1 時間後、3 N の N a O H ( 3 0 0 m L , 0 . 9 m m o l ) 及び H<sub>2</sub> O<sub>2</sub> ( 3 0 6 m L , 2 . 7 m m o l ) を加えた。反応を一晩攪拌し、ついで H<sub>2</sub> O で希釈し、エチルエーテルで 2 回抽出し、M g S O<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮した。生成物を、ヘキサン中 1 0 - 4 5 % の E t O A c の勾配で S i O<sub>2</sub> クロマトグラフィーによって精製して、5 0 % の収率で 5 を得た。

【 0 0 7 7 】

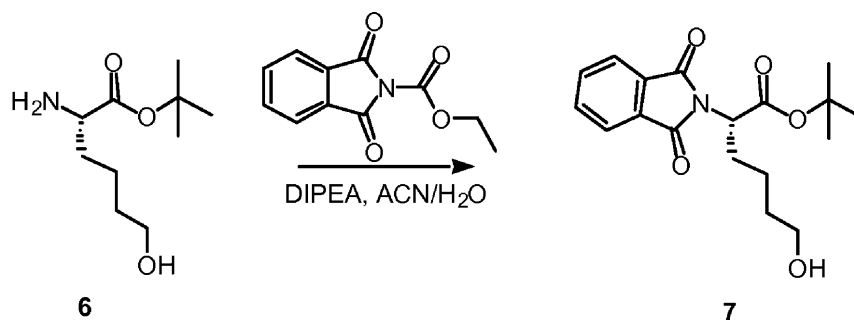
20



30

1 a t m の H<sub>2</sub> 下で M e O H ( 2 m L ) 中の 5 ( 7 1 m g , 0 . 2 1 m m o l ) の攪拌溶液にカーボン担持 1 0 % 水酸化パラジウム ( 3 0 m g ) を加えた。反応は 3 0 分後に完了した。反応物をセライトで濾過し、濃縮して定量的収率で 6 を得た。

【 0 0 7 8 】



40

A C N ( 2 m L ) 中の 6 ( 4 2 m g , 0 . 2 1 m m o l ) にカルボエトキシフタルイミド ( 5 0 m g , 0 . 2 3 m m o l ) を D I P E A ( 4 0 m L , 0 . 2 3 m m o l ) と共に加え、室温で 2 時間攪拌した。H<sub>2</sub> O ( 1 m L ) を加え、更に 1 0 分間攪拌した。A C N を蒸発させて除去し、D C M 及び 1 0 % のクエン酸を加えた。水性層を分離し、D C M で 3 回抽出し、D C M 部分を組合せ、N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮して 7 を 9 5 % の収率で得た。

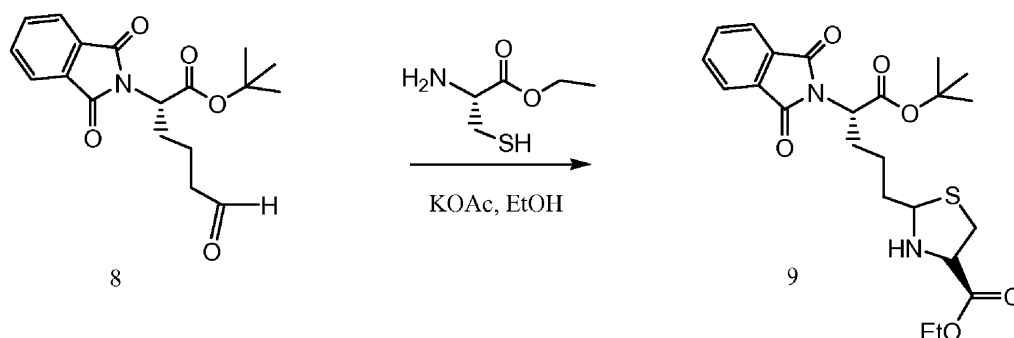
【 0 0 7 9 】

50



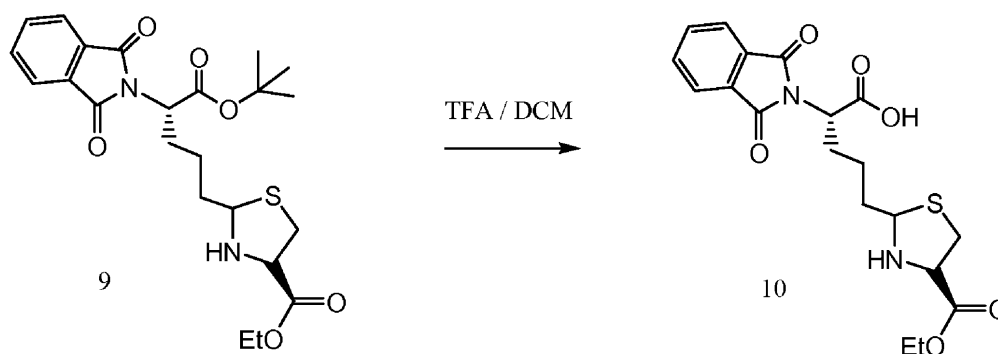
オキサリルクロリド (5.61 mL, 6.60 mmol) を DCM (35 mL) に溶解させ、-78℃ に冷却し、5 分間撹拌した後、DCM (2.5 mL) 中のジメチルスルホキシド (870 mL, 12.3 mmol) の溶液を添加した。5 分間の撹拌後、ジクロロメタン (20 mL) 中の 7 (1.05 g, 3.15 mmol) と、ついでトリエチルアミン (2.37 mL, 17.0 mmol) を加えた。反応をゆっくりと室温まで温めた。DCM と H<sub>2</sub>O を加え、水性層を分離し、DCM で 2 回抽出した。DCM 部分を組合せ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で濾過し、濃縮して 8 を 95% の収率で得た。

【0080】



L-システインエチルエステル塩酸塩 (643 mg, 3.5 mmol) 及び酢酸カリウム (343 mg, 3.5 mmol) を、撹拌している EtOH (13 mL) 中に溶解させ、氷水浴で 0℃ まで冷却した。化合物 8 を EtOH (13 mL) に溶解させ、加えた。反応を 0℃ で 4 時間撹拌し、LCMS で、二種のジアステレオ異性体生成物への 8 の転換を確認した。反応物を濾過し、EtOH を蒸発させ、DCM に再溶解させ、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮して、ジアステレオ異性体 9 の 1 : 1 混合物を定量的収率で得た。

【0081】



ジアステレオ異性体を 1 : 1 の TFA : DCM (10 mL) に再溶解させ、室温で 1 時間撹拌した。LCMS は 10 への完全な転換を示した。反応物を濃縮して二種のジアステレオ異性体について 95% の収率で 10 を得た。

【0082】

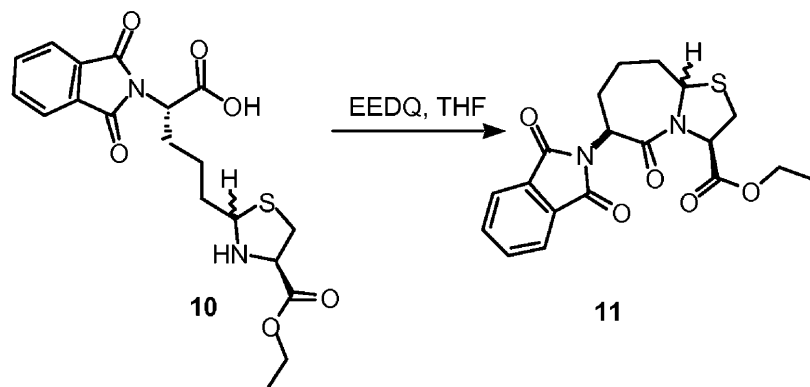
10

20

30

40

50



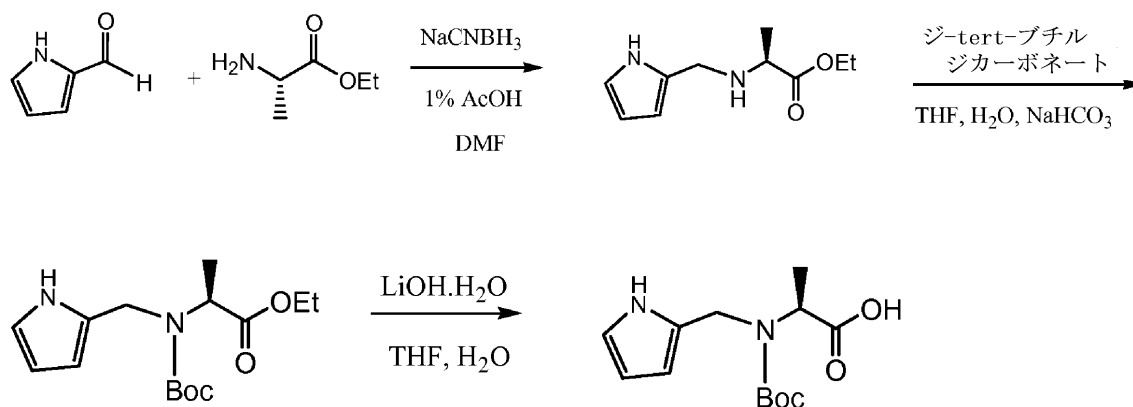
10

THF (20 mL) 中の 10 (675 mg, 1.67 mmol) の攪拌溶液に、EEDQ (619 mg, 2.50 mmol) を加えた。室温で2日間攪拌した。THFを減圧下で除去し、生成物を EtOAc に再溶解させた。有機層を 0.5 N の HCl、0.5 % の NaHCO<sub>3</sub>、H<sub>2</sub>O、ブラインで洗浄した。EtOAc 溶液を MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮した。生成物を、H<sub>2</sub>O 中の 10 - 70 % の ACN での逆相 HPLC を介して精製して、二種のジアステレオ異性体 11 を、ジアステレオ異性体 1 に対しては 20 % の収率で、ジアステレオ異性体 2 に対しては 18 % の収率で得た。

20

【0083】

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



30

アラニンエチルエステル (5 g, 32.5 mmol)、ピロール-2-カルボキシアルデヒド (3.1 g, 32.5 mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (2.04 g, 32.5 mmol) 及び AcOH (1%) を DMF 中で混合し、一晚攪拌した。反応を H<sub>2</sub>O でクエンチし DMF を蒸発させた。混合物を EtOAc で希釈し、0.1 N の NaOH で洗浄し、乾燥させ、濃縮して生成物 2.5 g を得た。得られたエステル (2.5 g, 12.8 mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (3.06 g, 14 mmol) を THF、H<sub>2</sub>O 及び NaHCO<sub>3</sub> に混合し、一晚攪拌した。THF を蒸発させ、混合物を EtOAc で希釈し、1 N の NaOH、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 及びブラインで洗浄した。乾燥後、混合物を濃縮して、Boc 保護されたエステル 3.3 g を得た。Boc 保護エステル (1.67 g, 5.6 mmol)、水酸化リチウム一水和物 (284 mg, 6.77 mmol) を 0 で THF 及び H<sub>2</sub>O 中で混合した。THF を真空除去し、溶液を希 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> によって酸性化し、EtOAc によって 2 回抽出した。有機層を組合せ、乾燥させ、蒸発させた。

40

【0084】

実施例 3 テトラヒドロピラニルグリシン

テトラヒドロピラニルグリシンは、Nova Biochem から入手可能であり、又は

50

文献：Ghosh, A. K.; Thompson, W. J.; holloway, M. K.; McKee, S. P.; Duong, T. T.; Lee, H. Y.; Munson, P. M.; Smith, A. M.; Wai, J. M; Darke, P. L.; Zugay, J. A.; Emini, E. A.; Schleife, W. A.; Huff, J. R.; Anderson, P. S. J. Med. Chem, 1993, 36, 2300-2310に従って合成される。

【 0 0 8 5 】

#### 実施例 4 ピペリジニルグリシン

ピペリジニルグリシンは、文献：Shieh, W-C.; Xue, S.; Reel, N.; Wu, R.; Fitt, J.; Repic, O. Tetrahedron: Asymmetry, 2001, 12, 2421-2425に従って合成した。

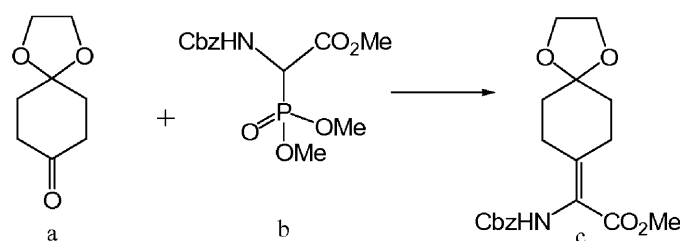
【 0 0 8 6 】

#### 実施例 5 4,4-ジフルオロシクロヘキシルグリシン

4,4-ジフルオロシクロヘキシルグリシンは、米国特許出願公開第 2 0 0 3 / 0 2 1 6 3 2 5 号に記載された手順に従って作製した。

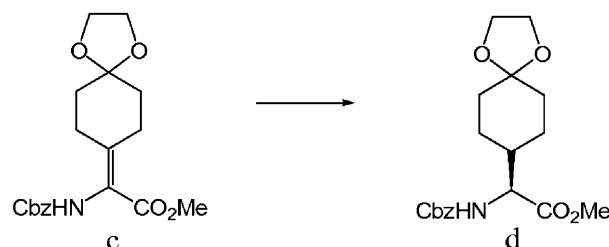
【 0 0 8 7 】

#### 実施例 6 B o c ( S ) - 2 - アミノ - 2 - ( 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) 酢酸



S h e i h (Tetrahedron: Asymmetry, 2001, 12, 2421-2425) の手順に従って、ケトン a ( 8 . 4 g ) 及び E t O A c ( 3 0 m L ) の溶液を N - C b z - ホスホノグリシンメチルエステル b、T M G ( 4 . 5 m L ) 及び E t O A c ( 3 0 m L ) の溶液に加えた。溶液を室温に 4 8 時間維持した後、1 N の H C l ( 3 × 5 0 m L )、ブライン ( 1 × 5 0 m L ) で洗浄し、乾燥 ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) させ、濾過し、濃縮した。残留物をセライトに吸着させ、クロマトグラフィーによって精製した後、E t O A c / ヘキサンからの再結晶化によって更に精製して、5 . 2 g の生成物 c を得た。

【 0 0 8 8 】



S h e i h (Tetrahedron: Asymmetry, 2001, 12, 2421-2425) の手順に従って、エナミド c ( 5 . 0 g )、( S , S ) - M e - B P E - R h ( I ) ( 1 . 5 g , Strem Chemicals , Newburyport, MA )、及び M e O H ( 1 0 0 m L ) の溶液を 7 0 p s i の H <sub>2</sub> 下で 4 8 時間激しく振とうした。溶媒を減圧下で除去した。残留物を E t O A c に取り上げ、より多くの E t O A c と共に S i O <sub>2</sub> を通して濾過した。溶媒を減圧下で除去して、4 . 0 g の生成物 d を無色の固形物として得た。

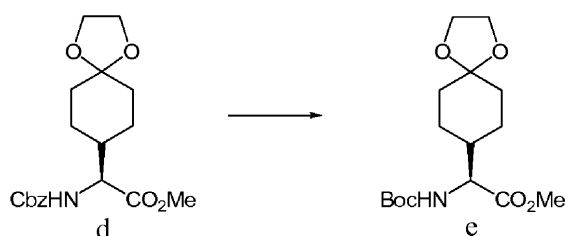
【 0 0 8 9 】

10

20

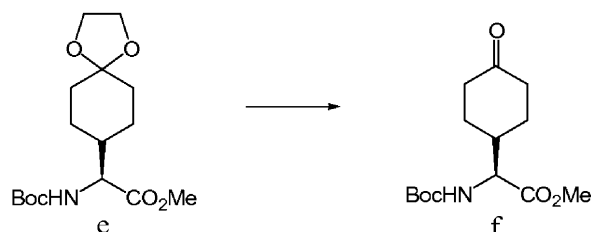
30

40



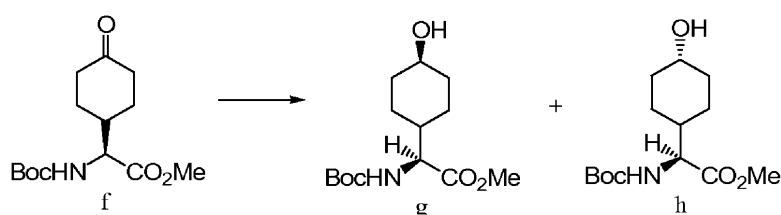
Cbz-カルバメート d (4.0 g)、 $\text{Boc}_2\text{O}$  (2.9 g)、20%のPd(OH) $_2$ ・C (1.0 g) 及び MeOH (30 mL) の混合物を  $\text{H}_2$  の雰囲気下に6時間維持した。混合物を MeOH と共にセライトを通して濾過した。溶媒を減圧下で除去し、4.5 g の残留物 e を得、これを直接使用した。

【0090】



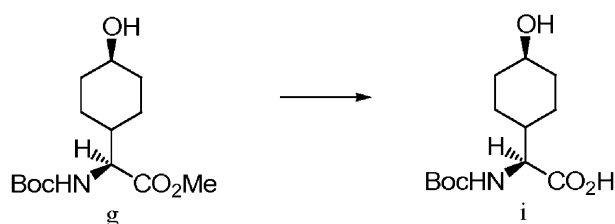
上記からの残留物 e を  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL)、AcOH (30 mL)、THF (5 mL)、及びジクロロ酢酸 (3 mL) に溶解させ室温に一晩維持した。水 (5 mL) を加え、溶液を、HPLC-MS によってモニターして加水分解が完全になるまで維持した。固形の  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  を、ガスの発生が止まるまで注意深く添加し、混合物を水性  $\text{NaHCO}_3$  で希釈し、10%のEtOAc/DCMで抽出した。組み合わせた有機相をブラインで一回洗浄し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーによって精製して2.9 gの生成物 f を得た。

【0091】



ケトン f (1.5 g)、MeOH (50 mL) の混合物を0 で20分、 $\text{NaBH}_4$  (290 mg) で処理した。混合物を10%の水性クエン酸で  $\sim \text{pH} 1$  に酸性化し、MeOH を減圧下で除去した。残留物を水で希釈し、20%のEtOAc/DCMで抽出した。組み合わせた有機相をブラインで1回洗浄し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーによって精製して、1.17 g の生成物 g 及び0.23 g の生成物 h を得た。

【0092】



エステル g (1.17 g)  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (160 mg)、THF (3 mL) 及び水

10

20

30

40

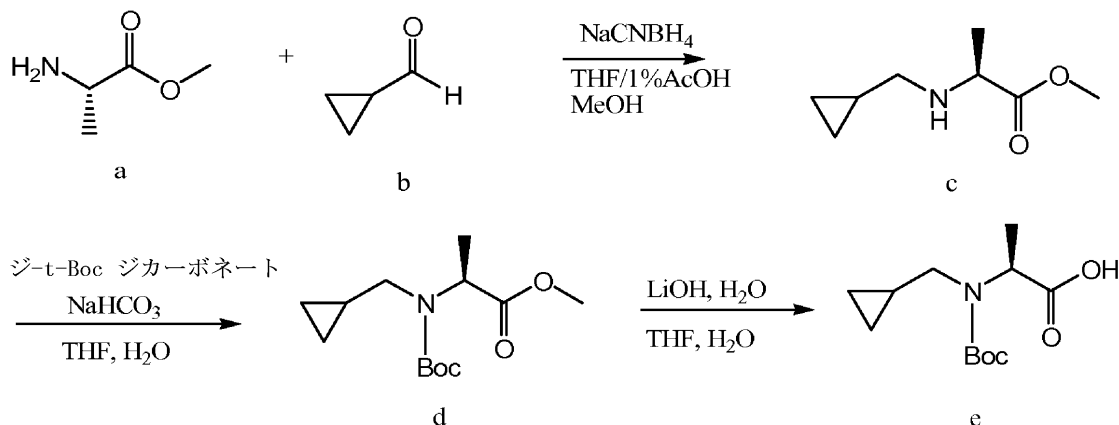
50



( 4 . 5 m L ) の混合物を室温で一晩激しく攪拌した。混合物をブラインで希釈し、E t O A c で徹底的に抽出した。組み合わせた有機相をブラインで 1 回洗浄し、乾燥 ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) させ、濾過し、濃縮して酸 i ( 5 2 5 m g ) を得た。

【 0 0 9 3 】

#### 実施例 7 N - B o c - N - シクロプロピルメチル-L-アラニン



10

L - アラニンメチルエステル塩酸塩 a ( 5 g , 3 5 . 8 m m o l ) 及びシクロプロパンカルボキシアリド b ( 2 . 6 7 m l , 3 5 . 8 m m o l ) を 5 0 m l の T H F w / 1 % A c O H に懸濁させた。5 m l の C H <sub>3</sub> O H の添加は曇った溶液を透明にした。N a C N B H <sub>4</sub> ( 2 . 2 5 g , 3 5 . 8 m m o l ) を加え、反応混合物を一晩攪拌した。反応を 1 N の水性 N a O H の添加によりクエンチさせ、E t O A c で 2 回抽出し、有機層を N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮乾固させた。粗物質を、3 0 % の E t O A c / ヘキサン ( ニンヒドリンにより染色 ) を使用するクロマトグラフィーによって精製して化合物 c ( 1 g , 1 8 % ) を得た。

20

【 0 0 9 4 】

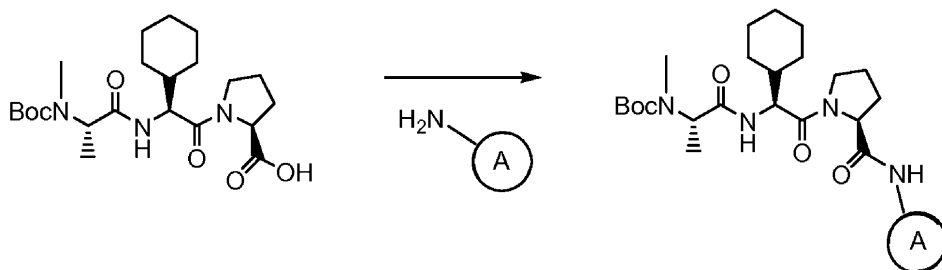
化合物 c ( 1 g , 6 . 3 7 m m o l ) 及びジ - t - b o c ジカーボネート ( 2 . 1 g , 9 . 5 5 m m o l ) を T H F ( 2 0 m l ) 及び H <sub>2</sub> O ( 2 0 m l ) に希釈し、N a H C O <sub>3</sub> ( 1 . 3 g , 1 5 . 9 m m o l ) を加えた。反応混合物を完了するまで一晩攪拌した。T H F を減圧下で除去し、水性層を E t O A c で 3 回抽出した。組み合わせた有機層を 1 N の N a O H 、飽和 N H <sub>4</sub> C l と続いてブラインで洗浄し、濃縮乾固させた。B o c 保護化合物 d ( 1 . 3 9 g , 5 . 4 0 m m o l ) を、室温で一晩、T H F ( 2 0 m l ) 及び H <sub>2</sub> O ( 2 0 m l ) 中の L i O H · H <sub>2</sub> O ( 1 . 1 4 g , 2 7 m m o l ) と共に攪拌した。T H F を除去し、水性層を、1 0 % のクエン酸を加えて p H = 4 に調整した後、E t O A c で 3 回抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、濃縮した。粗物質を 0 % - 5 0 % のアセトニトリル / H <sub>2</sub> O によって溶出させる逆相 C - 1 8 カラムによって精製して、純粋な化合物 e を白色固形物 ( 7 9 4 m g ) として得た。

30

【 0 0 9 5 】

#### 実施例 8 酸フッ化物カップリング手順

40



無水ジクロロメタン ( 2 3 m l ) 中の B o c - M e A l a - C h g - P r o - O H ( 2 . 3 m m o l ) 及びピリジン ( 6 . 9 u m o l ) の溶液を 0 まで冷却し、フッ化シアヌル (

50

2.3 mmol) を30秒かけて滴下して加えた。混合物を0 で15分、室温で5時間攪拌し、ついで水でクエンチした。混合物をジクロロメタンで3回(全部で100 ml)抽出し、組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過及び真空濃縮によってペプチド酸フッ化物を、更なる精製なしに直接使用される透明な無色の油として得た。

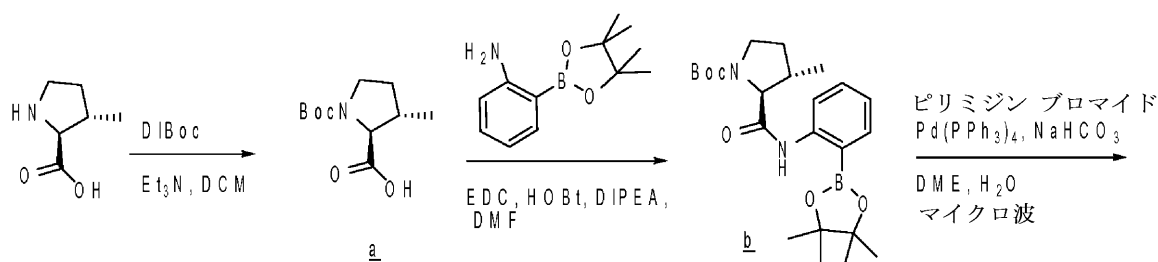
#### 【0096】

ジクロロメタン(2.5 ml)中の粗酸フッ化物(0.50 mmol)及びピリジン(1.5 mmol)の溶液を固形アミン(0.50 mmol)に加え、得られた混合物を室温か又は50 (密封容器)で攪拌した。混合物を水性重炭酸ナトリウムに注ぎ、ジクロロメタンで3回(全体で100 ml)抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空乾燥させた。粗ペプチドアミドは更なる精製なしに直接使用した。

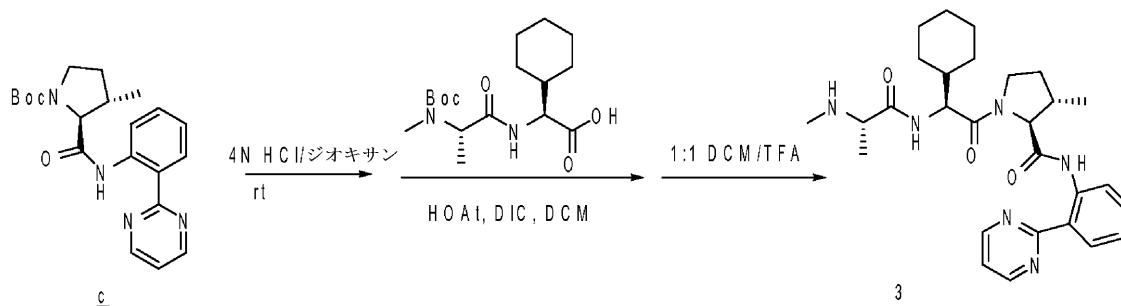
10

#### 【0097】

#### 実施例9 化合物3



20



30

メチル Pro-OH(0.25 g, 0.0019 mol)を塩化メチレン(11 mL, 0.18 mol)に懸濁させ、トリエチルアミン(0.81 mL, 0.0058 mol)で処理し、反応混合物を0度に冷却し、ジ-tert-ブチルジカーボネート(0.84 g, 0.0039 mol)を加え、反応を室温まで温め、一晚攪拌した。10%のクエン酸溶液を添加して反応をクエンチさせた。水性層をDCMによって3回抽出した。有機層を組合せ、硫酸ナトリウムによって乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗化合物aは更なる精製なしに使用した。

#### 【0098】

40

2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン(0.84 g, 0.0038 mol; Aldrich)をDMFに溶解させ、化合物a(0.44 g, 0.0019 mol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール及びDIPEAで処理した。反応を50

まで一晚加熱した後、飽和NaHCO<sub>3</sub>でクエンチし、EtOAcで3回抽出し、濃縮し、ISCOクロマトグラフィー(0-50%のEA/Hex)によって精製した。主要な生成物を、所望の生成物を示したNMRによって試験した。収率(0.4 g, 50%)。

#### 【0099】

2-ピリミジン臭化物(0.17 g, 0.0010 mol; Aldrich)、化合物

50

b ( 0 . 4 g , 0 . 0 0 0 9 m o l ) 、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム ( 0 ) ( 0 . 0 5 4 g , 0 . 0 0 0 0 4 6 m o l ) 、重炭酸ナトリウム ( 0 . 3 9 g , 0 . 0 0 4 6 m o l ) を、4 0 m l のマイクロ波容器においてジメトキシエタン及び水に懸濁させ、脱ガスし、N<sub>2</sub> 雰囲気にした。該プロセスを2 回繰り返した後、1 5 0 で2 0 分マイクロ波処理し、その時点で反応が完了した。

【 0 1 0 0 】

反応混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈し、1 NのNaOHで洗浄し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で2 回抽出し、乾燥させ、濃縮し、ISCOクロマトグラフィー ( 4 0 g のカラム , 0 - 5 0 % の EtOAc / ヘキサン ) によって精製した。収率 ( 0 . 2 1 g , 6 0 % ) 。

【 0 1 0 1 】

化合物 c を 4 N の HCl / 1 , 4 - ジオキサンで処理した。反応を 3 0 分間実施し、真空濃縮した。粗物質を更なる精製なしに次工程で使用した。

10

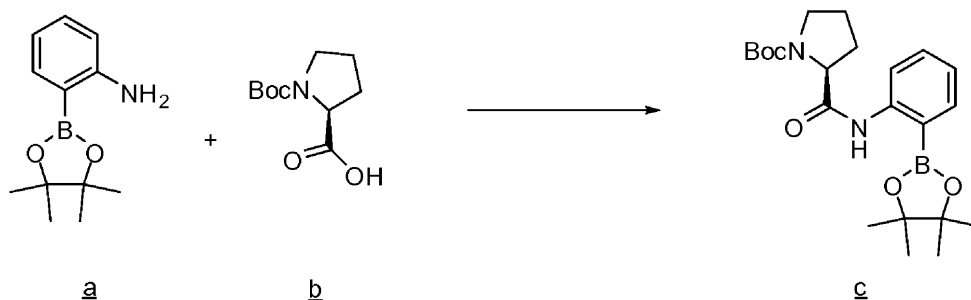
【 0 1 0 2 】

脱保護された化合物 c ( 2 0 0 m g , 0 . 0 0 0 7 m o l ) を DCM で希釈し、ジペプチド ( 2 7 0 m g , 0 . 0 0 0 8 0 m o l ) 、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド ( 0 . 1 7 m L , 0 . 0 0 1 1 m o l ) 及び 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール ( 1 4 0 m g , 0 . 0 0 1 1 m o l ) で処理した。反応を室温で 1 時間攪拌した。LCMS は、SM が残っておらず、主要な DP を示した。DCM で希釈し、水で洗浄し、有機層を乾燥させ、濃縮し、ISCOクロマトグラフィー ( 5 0 - 8 0 % の EA / Hex ) で精製した。収率 ( 0 . 2 g , 5 0 % ) 。室温で 3 0 分、1 : 1 の TFA 及び DCM で処理し、濃縮乾固して粗化合物 3 を得た。1 2 4 m g の純粋な物質を得た。

20

【 0 1 0 3 】

実施例 1 0 化合物 4

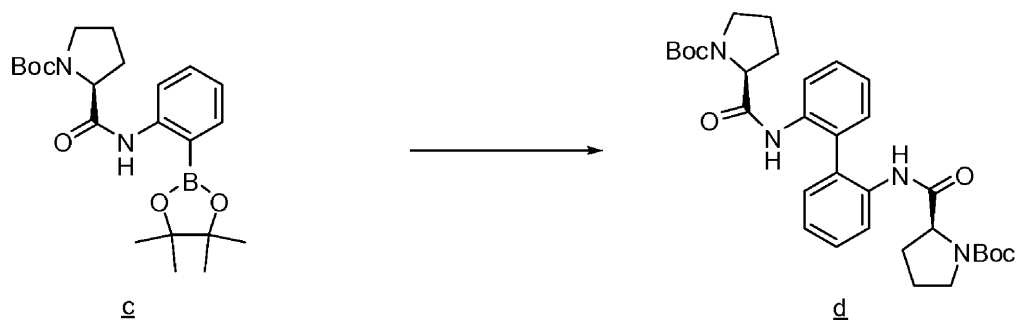


30

N,N-ジメチルホルムアミド ( 1 5 m L ) 中の 2 - アミノフェニルボロン酸ピナコールエステル a ( 3 . 0 g , 0 . 0 1 4 m o l ) 及び N - Boc - L - プロリン b ( 3 . 0 g , 0 . 0 1 4 m o l ) に N - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩 ( 2 . 6 g , 0 . 0 1 4 m o l ) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール ( 1 . 9 g , 0 . 0 1 4 m o l ) 、 及び ついで N,N-ジイソプロピルエチルアミン ( 2 . 4 m L , 0 . 0 1 4 m o l ) を加えた。反応を 6 0 に加熱し、数日攪拌し、室温に冷却し、ついで重炭酸ナトリウムの飽和水溶液の添加によりクエンチした。水性層を EtOAc で抽出し、組み合わせた有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残留物を ISCO クロマトグラフィー ( 8 0 g のカラム , 0 から 8 0 % の EtOAc / ヘキサン ) によって精製して、(S)-tert-ブチル 2-(2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシレート c ( 2 . 8 7 g , 4 9 % ) を得た。

40

【 0 1 0 4 】

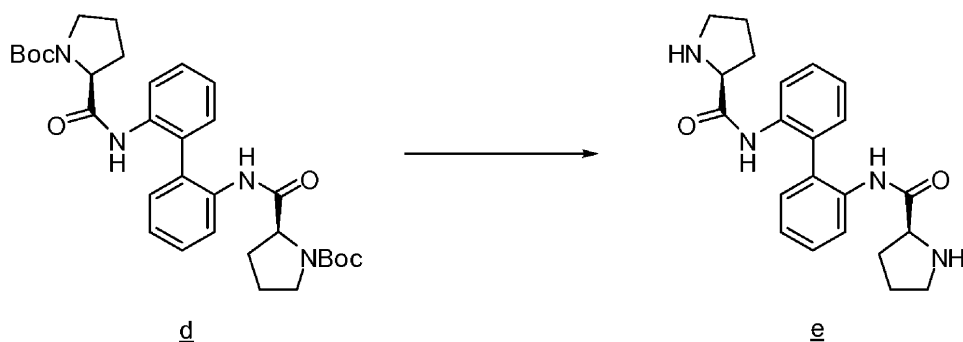


10

(S)-tert-ブチル 2-(2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシレート c (0.50 g, 0.001 mol)、1-ブromo-2-フルオロベンゼン (0.18 g, 0.001 mol)、炭酸カリウム (0.41 g, 0.003 mol)、及びジクロロビス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(II) (触媒) を無水 1,2-ジメトキシエタン (30 mL) 中で組み合わせた。窒素を 15 分間反応混合物中にバブリングさせた。反応を 80 に加熱し、一晩撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc で希釈し、セライトを通して濾過し、濃縮した。粗残留物を ISCO クロマトグラフィー (40 g のカラム, 0 から 100 % の EtOAc / ヘキサン) によって精製して、(2S,2'S)-tert-ブチル 2,2'-(ピフェニル-2,2'-ジイルビス(アザンジイル))ビス(オキシメチレン)ジピロリジン-1-カルボキシレート d (0.140 g, 24 %) を得た。LC/MS: mw 578.70;  $M + H^+ = 579.5$ 。

20

【0105】

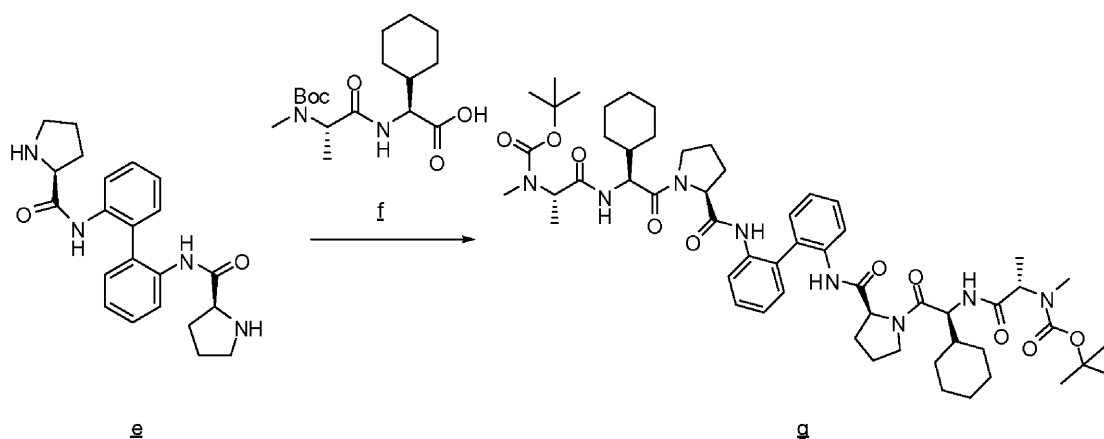


30

(2S,2'S)-tert-ブチル-2,2'-(ピフェニル-2,2'-ジイルビス(アザンジイル))ビス(オキシメチレン)ジピロリジン-1-カルボキシレート d (0.140 g, 0.24 mmol) を 4 M の HCl / ジオキサンの溶液に懸濁させ、LCMS が完全な脱保護を示すまで、4 時間室温で撹拌した。反応混合物を濃縮して (2S,2'S)-N,N'-(ピフェニル-2,2'-ジイル)ジピロリジン-2-カルボキサミド e (0.09 g, 100 %) を得た。LC/MS: mw 378.47;  $M + H^+ = 379.2$ 。

40

【0106】

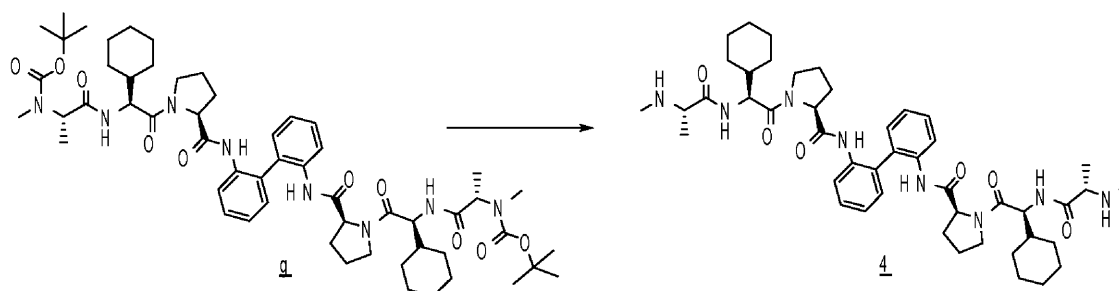


10

(2*S*, 2'*S*)-*N*, *N*'-(ピフェニル-2, 2'-ジイル)ジピロリジン-2-カルボキサミド e (0.09 g, 0.24 mmol) に CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) を加え、氷浴で冷却した。この混合物に *N*, *N*-ジイソプロピルエチルアミン (0.16 mL, 0.96 mmol)、HOAc (0.07 g, 0.58 mmol) を加え、室温で 5 分間攪拌した後、DIC (0.09 mL, 0.58 mmol) を加えた。ついで、混合物を室温で一晩攪拌し、EtOAc (25 mL) で希釈した後、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液の添加によりクエンチした。水性層を EtOAc で抽出し、組み合わせた有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残留物を ISCO クロマトグラフィー (12 g のカラム, 0 から 100 % の EtOAc / ヘキサン) によって精製して、*tert*-ブチル(2*S*, 2'*S*)-1, 1'-(1*S*, 1'*S*)-2, 2'-((2*S*, 2'*S*)-2, 2'-(ピフェニル-2, 2'-ジイルビス(アザンジイル))ビス(オキソ-メチレン)ビス(ピロリジン-2, 1-ジイル))ビス(1-シクロヘキシル-2-オキソエタン-2, 1-ジイル)ビス(アザンジイル)ビス(1-オキソプロパン-2, 1-ジイル)ビス(メチルカルバメート) g (0.141 g, 57 %) を得た。LC / MS : mw 1027.30 ; M + H<sup>+</sup> = 1027.8。

20

【0107】



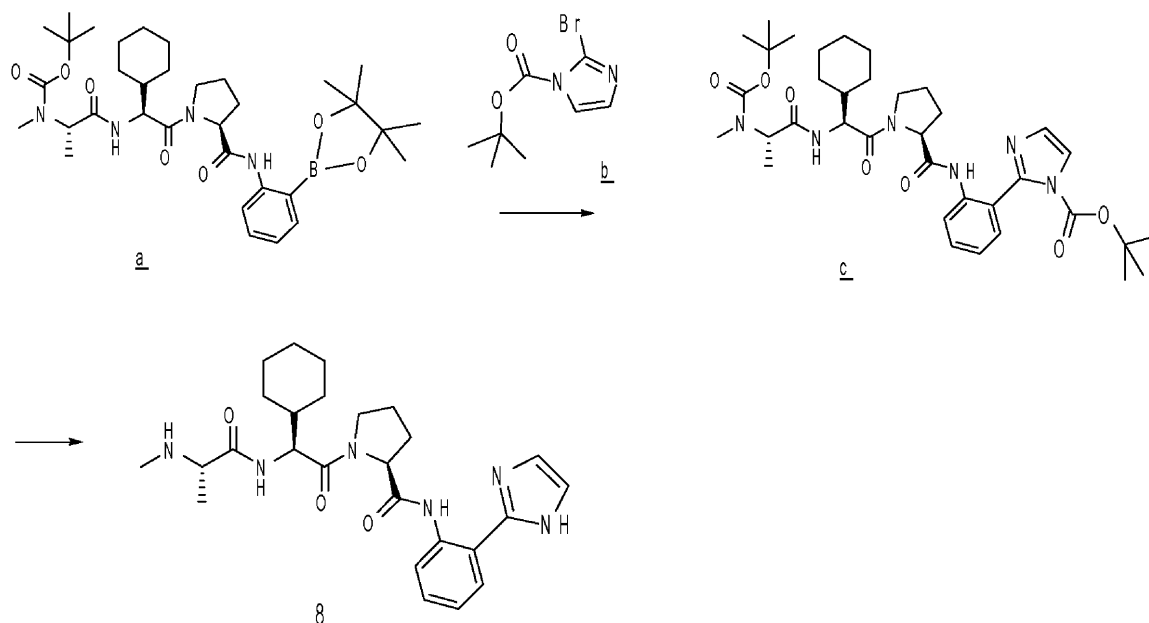
30

*tert*-ブチル(2*S*, 2'*S*)-1, 1'-(1*S*, 1'*S*)-2, 2'-((2*S*, 2'*S*)-2, 2'-(ピフェニル-2, 2'-ジイルビス(アザンジイル))ビス(オキソ-メチレン)ビス(ピロリジン-2, 1-ジイル))ビス(1-シクロヘキシル-2-オキソエタン-2, 1-ジイル)ビス(アザンジイル)ビス(1-オキソプロパン-2, 1-ジイル)ビス(メチルカルバメート) g (0.141 g, 0.14 mmol) に CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) 及び TFA (2 mL) を加え、2 時間攪拌し、濃縮した。残留物を HPLC によって精製して、化合物 4 (*S*, *S*, 2*S*, 2'*S*)-*N*, *N*'-(ピフェニル-2, 2'-ジイル)ビス(1-((*S*)-2-シクロヘキシル-2-((*S*)-2-(メチルアミノ)-プロパンアミド)アセチル)ピロリジン-2-カルボキサミド) (0.015 g, 14 %)。LC / MS : mw 827.07 ; M + H<sup>+</sup> = 827.5。

40

【0108】

実施例 11 化合物 8



10

ペプチド a (0.34 g, 0.00053 mol)、b (0.26 g, 0.0011 mol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.031 g, 0.00026 mol) 及び重炭酸ナトリウム (0.22 g, 0.0026 mol) を、40 ml のマイクロ波容器中においてジメトキシエタン及び水に懸濁させ、脱気し、N<sub>2</sub> 雰囲気を充填した。プロセスを 2 × 繰り返した。150 °C で 20 分、マイクロ波処理した時点で、反応が完了した。LCMS は所望の生成物ピークを示した。反応混合物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で希釈し、1 N の NaOH で洗浄し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> によって 2 回抽出し、乾燥させ、濃縮した。ISCO クロマトグラフィー (40 g のカラム, 0 - 50 % の EtOAc / ヘキサン) によって精製した。中間体 c を塩化メチレン中の TFA と 30 分反応させ、濃縮した。LCMS は 4 つの主要ピーク、1.32 分に DP ピークを示した。化合物を DMF に溶解させ、分取 HPLC (5 % - 30 % を 20 分、流量を 30 ml / 分まで減少させた) によって精製して、凍結乾燥させ、白色の遊離の粉末として 22 mg の化合物 8 を得た。

20

30

#### 【0109】

#### 実施例 12 IAP 阻害アッセイ

以下の実験では、110 残基の 11 が XIAP-BIR3 に見出されるものに対応し、残りが ML-IAP-BIR に対応する MLXBIR3SG と称されるキメラ BIR ドメインを使用した。キメラタンパク質 MLXBIR3SG は、天然 BIR ドメインの何れかよりも有意に良好にカスパーゼ-9 に結合して阻害することが示されているが、天然 ML-IAP-BIR のものに類似した親和性で Smac ベースのペプチド及び成熟 Smac に結合した。キメラ BIR ドメイン MLXBIR3SG のカスパーゼ-9 阻害の改善は、MCF7 細胞に形質移入した場合のドキソルビシン誘導性アポトーシスの阻害の増加と関連していた。

40

MLXBIR3SG 配列:

MGSSHHHHHSSGLVPRGSHMLETEEEEEEGAGATLSRGPA  
 AFPGMGSEELRLASFYDWPLTAEVPPPELLAAAGFFHTGHQ  
 DKVRCFFCYGGLQSWKRGDDPWTEHAKWFPGCQFLRLRSKG  
 QEYINNIHLTHSL (配列番号: 1)

#### 【0110】

#### TR-FRET ペプチド結合アッセイ

時間分解蛍光共鳴エネルギー転移競合実験を、Kolb 等 (Journal of Biomolecular Screening, 1996, 1(4):203) の手順に従い、Wallac Victor2 Multilabeled Counter Reader (Pe

50

Perkin Elmer Life and Analytical Sciences, Inc.)で実施した。300 nMのHis-タグMLXBIR3GS; 200 nMのビオチン化SMACペプチド(AVPI); 5 µg/mLの抗Hisアロフィコシアニン(XL665)(CISBio International); 及び200 ng/mLのストレプトアビジン-ユーロピウム(Perkin Elmer)を含む試薬カクテルを、試薬バッファー(50 mMのトリス[pH 7.2]、120 mMのNaCl、0.1%のウシグロブリン、5 mMのDTT及び0.05%のオクチルグルコシド)中で調製した。(あるいは、このカクテルは、それぞれ6.5 nM及び25 nM濃度のユーロピウム標識抗His(Perkin Elmer)及びストレプトアビジン-アロフィコシアニン(Perkin Elmer)を使用して作製することもできる)。試薬カクテルを室温で30分インキュベートした。インキュベート後、384 ウェルの黒色のFIAプレート(Greiner Bio-One, Inc.)中で、アンタゴニスト化合物(出発濃度は50 µM)の1:3連続希釈液に、混合物を添加した。室温でのインキュベートの90分後、ユーロピウムの励起(340 nm)用、及びユーロピウム(615 nm)及びアロフィコシアニン(665 nm)の発光波長用のフィルターを用いて、蛍光を読み取った。615 nmでのユーロピウムの発光に対する665 nmでのアロフィコシアニンの発光シグナルの比率として、アンタゴニストデータを算出した(データ操作を容易にするために、これらの比率には1000の因数をかけた)。得られた値を、アンタゴニスト濃度の関数としてプロットし、Kaleidographソフトウェア(Synergy Software, Reading, PA)を使用し、4パラメータ等式にあてはめた。アンタゴニスト能の表示はIC50値から決定した。IAP阻害活性を示すことが見出された本発明の化合物がこのアッセイで証明された。

10

20

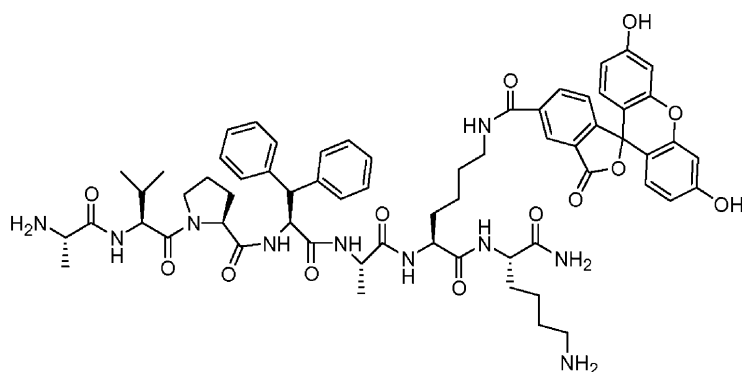
#### 【0111】

##### 蛍光偏光ペプチド結合アッセイ

偏光実験を、Keating, S.M., Marsters, J., Beresini, M., Ladner, C., Zioncheck, K., Clark, K., Arellano, F., 及びBodary, S.(2000), Proceedings of SPIE: In Vitro Diagnostic Instrumentation (Cohn, G.E.編)pp128-137, Bellingham, WAの手順に従い、アナリストHT 96-384(Molecular Devices Corp.)で実施した。蛍光偏光親和測定のための試料は、偏光用バッファー(50 mMのトリス[pH 7.2]、120 mMのNaCl、1%のウシグロブリン、5 mMのDTT及び0.05%のオクチルグルコシド)中、最終濃度5 µMのMLXBIR3SGで出発して、最終濃度5 nMの5-カルボキシフルオレセイン-結合AVPdiphe-NH<sub>2</sub>(AVP-diphe-FAM)まで、1:2連続希釈液を添加することにより調製した。

30

#### 【0112】



AVP-ジPhe-FAMプローブ

40

#### 【0113】

96 ウェルの黒色のHE96プレート(Molecular Devices Corp)において、フルオレセインフルオロフォア( $\lambda_{ex} = 485 \text{ nm}$ ;  $\lambda_{em} = 530 \text{ nm}$ )用の標準的なカットオフフィルターを用い、室温で10分のインキュベート時間の後、反応を読み取った。蛍光値をタンパク質濃度の関数としてプロットし、Kaleidographソフトウェア(Synergy Software, Reading, PA)を使用し、データを4パラメータ等式にあてはめることで、IC50を

50



得た。偏光用バッファー中に、 $300\text{ }\mu\text{M}$ 濃度で出発するアンタゴニスト化合物の $1:3$ 連続希釈液、並びに $5\text{ nM}$ のAVP-diPhe-FAMプローブを含むウェルに、 $30\text{ nM}$ のMLXBIR3SGを添加することにより、競合実験を実施した。 $10$ 分のインキュベート後、サンプルを読み取った。蛍光偏光値をアンタゴニスト濃度の関数としてプロットし、Kaleidographソフトウェア(Synergy Software, Reading, PA)を使用し、データを4パラメータ等式にあてはめることで $IC_{50}$ を得た。アンタゴニストに対する阻害定数( $K_i$ )を $IC_{50}$ 値から決定した。このアッセイで試験した本発明の化合物は、IAP阻害活性を有することが見出された。

【配列表】

2011529962000001.app



## 【国際調査報告】

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		International application No. <b>PCT/US2009/051522</b>
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
<i>C07D 403/12(2006.01)i, C07D 403/10(2006.01)i, A61K 31/4025(2006.01)i, A61P 35/00(2006.01)i</i>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC as above		
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) eKOMPASS(KIPO internal), PubMed, NCBI, Esp@snet, PAJ, USPTO, Google		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006-014361 A1 (GENENTECH, INC.) Feb. 9, 2006 See claims 1-14	1-14
X	US 2007-0299052 A1 (GENENTECH, INC.) Dec. 27, 2007 See claims 1-14	1-14
A	US 2006-0025347 A1 (STEPHEN M. CONDON et al) Feb. 2, 2006 See claims 1-30	1-14
A	WO 2008-079735 A1 (KOEHLER, MICHAEL F.T.) Jul. 3, 2008 See claims 1-14	1-14
A	WO 2005-094818 A1 (GENENTECH, INC.) Oct. 13, 2005 See claims 1-32	1-14
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 22 FEBRUARY 2010 (22.02.2010)		Date of mailing of the international search report <b>24 FEBRUARY 2010 (24.02.2010)</b>
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 139 Seonsa-ro, Seo-gu, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140		Authorized officer YANG, In Soo Telephone No. 82-42-481-5049 

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2009/051522

**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.: 15-20  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 15-20 pertain to methods for treatment of the human body by therapy, and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search under PCT Article 17(2)(a)(i) and Rule 39.1(iv).
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:

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

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ 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.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No.

**PCT/US2009/051522**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006-014361 A1	09.02.2006	AU 2005-270104 A1 PI 0511350 A CA 2570321 A1 CN 101035802 A CN 101035802 A0 EP 1778718 A1 JP 2008-505904 T JP 2008-505904 A KR 10-0926203 B1 KR 10-2009-0089481 A PA 06014969 A NO 20070606 A RU 2007104028 A	09.02.2006 04.12.2007 09.02.2006 12.09.2007 12.09.2007 02.05.2007 28.02.2008 28.02.2008 09.11.2009 21.08.2009 08.02.2007 30.03.2007 10.08.2008
US 2007-0299052 A1	27.12.2007	US 07244851 B2 US 2006-0014700 A1	17.07.2007 19.01.2006
US 2006-025347 A1	02.02.2006	US 07456209 B2 US 2009-048183 A1 US 2006-025347 A1	25.11.2008 19.02.2009 02.02.2006
WO 2008-079735 A1	03.07.2008	AU 2007-337104 A1 CA 2671607 A1 EP 2125809 A1 KR 10-2009-0094461 A	03.07.2008 03.07.2008 02.12.2009 07.09.2009
WO 2005-094818 A1	13.10.2005	AU 2005-228950 A1 CA 2558615 A1 EP 1740173 A1 JP 2007-530553 T JP 2007-530553 A	13.10.2005 13.10.2005 10.01.2007 01.11.2007 01.11.2007

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード ( 参考 )
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>		A 6 1 K 45/00	
<b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b>		A 6 1 P 35/00	
<b>A 6 1 K 38/00 (2006.01)</b>		A 6 1 K 37/02	
<b>A 6 1 P 35/02 (2006.01)</b>		A 6 1 P 35/02	

(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,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,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,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 フライゲア , ジョン , エー .

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 0 1 0 , バーリンゲーム , ヴァンクーヴァー アヴェニュー 1 4 1 9

(72)発明者 ンドゥバク , チュディ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 1 0 7 , サン フランシスコ , 3号 , ミシシッピー ストリート 1 0 5 0

F ターム(参考) 4B063 QA18 QQ08 QQ36 QQ79 QR16 QR48 QR77 QS02 QX01  
 4B065 AA90X AC20 BB40 CA44 CA46  
 4C084 AA01 AA02 AA07 AA19 BA32 CA59 NA14 ZB21 ZB26 ZB27  
 4H045 AA10 AA20 AA30 BA12 CA40 DA55 EA28 FA31 GA01 GA21