

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4338970号
(P4338970)

(45) 発行日 平成21年10月7日 (2009. 10. 7)

(24) 登録日 平成21年7月10日 (2009. 7. 10)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/14 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4709 (2006. 01)

A 6 1 P 39/00 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 35/00 (2006. 01)

C O 7 D 401/14 C S P

A 6 1 K 31/4709

A 6 1 P 39/00

A 6 1 P 43/00

A 6 1 P 35/00

請求項の数 5 (全 43 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-536052 (P2002-536052)
 (86) (22) 出願日 平成13年10月16日 (2001. 10. 16)
 (65) 公表番号 特表2004-511545 (P2004-511545A)
 (43) 公表日 平成16年4月15日 (2004. 4. 15)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2001/032524
 (87) 国際公開番号 W02002/032868
 (87) 国際公開日 平成14年4月25日 (2002. 4. 25)
 審査請求日 平成16年10月14日 (2004. 10. 14)
 (31) 優先権主張番号 60/241, 127
 (32) 優先日 平成12年10月17日 (2000. 10. 17)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 09/741, 272
 (32) 優先日 平成12年12月19日 (2000. 12. 19)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

前置審査

(73) 特許権者 304021853
 エイチ リー モフィット キャンサー
 センター アンド リサーチ インスティ
 テュート インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 33612 フロリダ州
 タンパマダノリア ドライブ 1290
 2
 (74) 代理人 100077481
 弁理士 谷 義一
 (74) 代理人 100088915
 弁理士 阿部 和夫
 (72) 発明者 チャールズ レイモンド デゲンハルト
 アメリカ合衆国 45240 オハイオ州
 シンシナティー ウェリントン コート
 10555

最終頁に続く

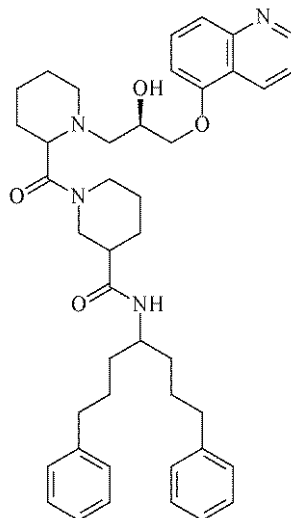
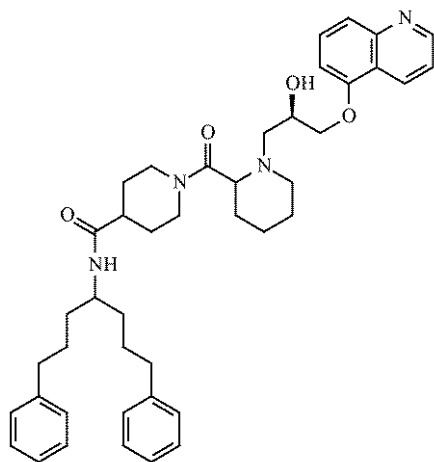
(54) 【発明の名称】 2-置換複素環式化合物および多剤耐性を治療することにおけるそれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

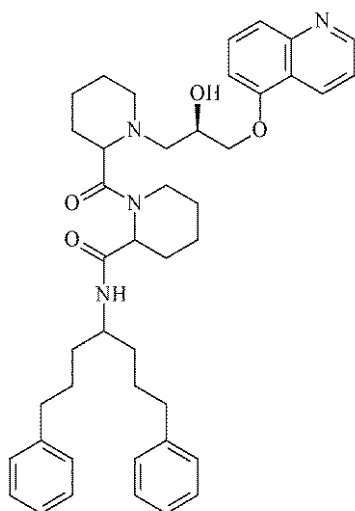
下記式：

【化 1】



10

、および



20

から成る群から選択されることを特徴とする化合物。

30

【請求項 2】

請求項 1 に記載の化合物および製薬上許容可能な担体を含むことを特徴とする組成物。

【請求項 3】

MRP1 および P-gp 介在性の多剤耐性を治療するのに好適な薬剤を製造するための、請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の化合物および治療薬を含む医薬組成物。

【請求項 5】

前記治療薬が、(i) 癌治療薬、(ii) 抗菌剤、(iii) 抗ウイルス剤、(iv) 抗カビ剤、および (v) これらの組み合わせからなる群から選ばれることを特徴とする請求項 4 に記載の医薬組成物。

40

【発明の詳細な説明】

【0001】

(発明の分野)

本発明は多剤耐性を治療するための化合物、並びにその調製方法および使用方法に関する。より詳細には、本発明は、癌患者が多剤耐性を生じる大きな原因と考えられている、細胞輸送タンパク質である P-糖タンパク質若しくは MRP1、またはその両方を制御する化合物に関する。

【0002】

(発明の背景)

50

「薬剤耐性」とは、疾患（例えば、癌）が治療薬に応答しなくなるときの状況を意味する。薬剤耐性は、疾患が治療薬に対してもともと全く応答しないような内因性か、または以前は応答性であった疾患が、一種若しくは複数種の治療薬に対して応答しなくなるような後天性であることもある。「多剤耐性」は、疾患が機能的に関連しないか、構造的に関連しないか、またはその両方であり得るような種々の薬剤に対して耐性がある薬剤耐性的一种である。多剤耐性は、癌、並びに細菌性疾患、ウィルス性疾患、原生動物性（protozoal）疾患、およびカビ性疾患などの他の病気にも付随する問題である。

癌患者に多剤耐性が生じる原因は、多くの癌細胞が、高濃度の膜貫通輸送タンパク質、例えば、多面性糖タンパク質（Pleiotropic-glycoprotein）（Pgpとしても知られるP-糖タンパク質、gp-170、またはMDR1）、および高濃度のMRP1を発現することにある（ボースト（Borst,P.）の「多剤耐性：解決可能な問題（Multidrug resistance : A solvable problem?）」、癌研究年報（Annals of Oncology）、10、補完4、S162-S164、（1999年）を参照のこと）。アデノシントリホスフェート駆動プロセスにおいて、この輸送タンパク質は、害悪から細胞を保護するために疎水性化合物（例えば、癌の治療に有用な細胞毒性薬剤である、ビンブラスチン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エトポシド、ビンクリスチン、およびTAXOL（タキソール）（登録商標））を細胞から排出する。輸送タンパク質は、化合物が細胞に致命的な影響をもたらす前に、化合物を細胞から取り除く（リグランド（Legrand）ら、「MRP1およびPgpの同時活性は、ダウノルビシンに対する生体外耐性および成人急性骨髄性白血病における生体内耐性に関連する（Simultaneous Activity of MRP1 and Pgp Is Correlated With In Vitro Resistance to Daunorubicin and With In Vivo Resistance in Adult Acute Myeloid Leukemia）」、ブラッド（Blood）、第49巻、第3号、1046～1056頁、（1999年）；および；ズー（Zhu,B.T.）；「多剤輸送体としてのP-糖タンパク質の作用機構に対する新規な仮説（A Novel Hypothesis for the Mechanism of Action of P-glycoprotein as a Multidrug Transporter）」、発癌分子（Molecular Carcinogenesis）、25巻、1～14頁、（1999年）を参照のこと）。これら二種のタンパク質のどちらが多剤耐性にとってより重要であるかは現在知られておらず、実際に重要なタンパク質の種類（一種または複数種）は癌の種類および癌を治療するために使用される特定の一種または複数種の薬剤に依存している可能性があるが、Pgpは薬剤治療を必要とするヒトの癌のほぼ50%において高度に発現していることが知られている。従って、Pgpは多剤耐性の主な原因であると考えられている。

【0003】

別の種類の多剤耐性、例えば、抗菌物質、抗ウィルス物質、および抗カビ物質に対する多剤耐性も、Pgpなどと同様の輸送タンパク質の作用によって生じる場合がある（「薬化学における年報（Annual Reports on Medicinal Chemistry）-33；第II項、癌および感染疾患（Cancer and Infectious Diseases）」、プラトナー（Plattner,J.）編、アカデミックプレス（Academic Press）、第12章、121～130頁、（1998年）を参照のこと）。

さらにPgpはまた、消化管、肝臓、腎臓、および脳に高濃度で発現し、それによってPgpは多くの薬剤の生物学的利用度に対して重大な薬学的関門を表す（アムダカー（Amudkar）ら、「多剤輸送体の生化学、細胞学、および薬理的側面（Biochemical, Cellular, and Pharmacological Aspects of the Multidrug Transporter）」、薬理毒物学の年報（Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.）、第39巻、361～398頁、（1999年）を参照のこと）。例えば、多くの栄養剤および薬剤の経口投与における生物学的利用度は、消化管に存在するPgpの作用によって負の影響を受ける。「経口投与における生物学的利用度」とは、経口投与され、消化管を通して輸送され、血流に入る薬剤または栄養剤の能力を意味する。さらに、Pgpは、多くの薬剤の血液脳関門を通る浸透に負の影響を与える。

【0004】

（発明の概要）

10

20

30

40

50

本発明は、多剤耐性（「MDR」）の治療または予防に有用な新規化合物に関する。より詳細には、これらの化合物はP-糖タンパク質を媒介とするMDRおよびMRP1を媒介とするMDRの治療または予防に有用である。本発明は、さらにこれらの化合物を含む組成物に関する。本発明は、さらに化合物および組成物の調製方法および使用方法に関する。本発明の化合物および組成物は、多剤耐性細胞の治療、多剤耐性の発症の予防、および多剤耐性の化学治療法における使用に非常に好適である。

【0005】

（詳細な説明）

本開示全般にわたり、出版物および特許を参照する。本明細書において引用した米国特許は、すべて参照として本明細書に組み込まれている。

10

本明細書において用いられる全ての百分率、比率、割合は、特に明記しない限り重量に基づく。

【0006】

用語の定義および用法

次のリストは本明細書において使用する定義である。

「芳香族基」とは、単環式または多環式環状構造を有する基を意味する。単環式芳香族基は、環に4個から10個、好ましくは4個から7個、さらに好ましくは4個から6個の炭素原子を含有する。好ましい多環式環状構造は、2個または3個の環を有する。2個の環を有する多環式構造は、通常、環に8個から12個の炭素原子、好ましくは8個から10個の炭素原子を有する。多環式芳香族基には、環の全てではないが少なくとも一つは芳香族である基が含まれる。

20

「炭素環式基」とは、飽和または不飽和炭化水素環を意味する。炭素環式基は芳香族ではない。炭素環式基は、単環式または多環式である。多環式炭素環式基は、融合、スピロ、または架橋環系であり得る。単環式炭素環式基は、環に4個から10個、好ましくは4個から7個、さらに好ましくは5個から6個の炭素原子を有する。二環式炭素環式基は、環に8個から12個、好ましくは9個から10個の炭素原子を含有する。

【0007】

「担体」とは、被験者（すなわち、哺乳動物）に投与するのに好適であり、本発明に従う活性化合物との組み合わせが可能である一つまたは複数の物質を意味する。担体には、固体および液体の希釈剤、屈水性誘発物質、表面活性剤、およびカプセル化物質が含まれる。

30

「化学感受性増強剤」とは、薬剤耐性細胞を細胞毒性薬剤の作用に対して高感度化する非細胞毒性化合物を意味する。本願で使用するときに、「化学感受性増強剤」という用語は、本発明の活性化合物を排除する。

「ハロゲン原子」とは、F、Cl、Br、またはIを意味する。

「複素芳香族基」とは、環に炭素原子および1個から4個のヘテロ原子を含有する芳香族基を意味する。単環式複素芳香族基は、環に4個から10個、好ましくは4個から7個、さらに好ましくは4個から6個の構成原子を含有する。好ましい多環式環状構造は、2個または3個の環を有する。2個の環を有する多環式構造は、通常、環に8個から12個の構成原子、好ましくは8個から10個の構成原子を有する。多環式複素芳香族基には、環の全てではないが少なくとも一つが複素芳香族である基が含まれる。

40

【0008】

「ヘテロ原子」とは、例えば、複素環式基の環または複素基の鎖に存在する炭素原子以外の原子を意味する。ヘテロ原子は、イオウ、リン、窒素、および酸素原子から成る群から選択されることが好ましい。一つ超過のヘテロ原子を含有する基は、異なるヘテロ原子を含有してもよい。

「複素環式基」とは、環に炭素原子および一つまたは複数のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和環状構造を意味する。複素環式基は芳香族ではない。複素環式基は、単環式または多環式である。多環式複素芳香族基は、融合、スピロ、または架橋環系であることが可能である。単環式複素環式基は、環に4個から10個、好ましくは4個から7個、さら

50

に好ましくは5個から6個の構成原子（つまり、炭素原子および少なくとも1個のヘテロ原子の両方を含む）を含有する。二環式複素環式基は、環に8個から18個、好ましくは9個または10個の構成原子を含有する。

【0009】

「複素基」とは、炭素原子および少なくとも1個のヘテロ原子を含む非水素構成原子の飽和または不飽和鎖を意味する。複素基は、通常、1個から25個の構成原子を有する。鎖は、好ましくは1個から12個、さらに好ましくは1個から10個、最も好ましくは1個から6個の構成原子を含有する。鎖は直鎖状または分枝状であってよい。好ましい分枝複素基は、一つまたは二つの分枝を有し、好ましくは一つの分枝を有する。好ましい複素基は飽和している。不飽和複素基は、一つ若しくは複数の二重結合、または一つ若しくは複数の三重結合、またはその両方を有する。好ましい不飽和複素基は、一つ若しくは二つの二重結合、または一つの三重結合を有する。さらに好ましくは、不飽和複素基は一つの二重結合を有する。

10

「炭化水素基」は、1個から25個の炭素原子、好ましくは1個から12個の炭素原子、より好ましくは1個から10個の炭素原子、最も好ましくは1個から8個の炭素原子の鎖を意味する。炭化水素基は、直鎖または分枝鎖構造を有してもよい。好ましい炭化水素基は、一つまたは二つの分枝を有し、好ましくは一つの分枝を有する。好ましい炭化水素基は飽和している。不飽和炭化水素基は、一つ若しくは複数の二重結合、一つ若しくは複数の三重結合、またはこれらの組み合わせを有する。好ましい不飽和炭化水素基は、一つ若しくは二つの二重結合、または一つの三重結合を有し、さらに好ましい不飽和炭化水素基は、一つの二重結合を有する。

20

【0010】

「IC₅₀」とは、癌細胞の成長を50%阻害するか、または活性を50%阻害するのに必要な薬剤の濃度を意味する。

「MDR」とは多剤耐性を意味する。

本明細書で使用するとき「非経口」には、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、骨液内、胸骨内、髄膜下、肝臓内、病巣内、および頭蓋内の注射または注入技術が含まれる。

「Pgp」はP-糖タンパク質を意味する。

「製薬上許容可能な」とは、ヒトまたはヒト以外の哺乳動物に使用するのに好適であることを意味する。

30

「保護基」とは、-OH、-COOH、または-NH₂部分の活性水素を置換することにより、この部分における望ましくない副反応を防ぐ基である。有機合成において保護基を使用することは、当該技術分野において周知である。保護基の例は、「有機合成における保護基 (Protecting Groups in Organic Synthesis)」(グリーン (Greene, T.W.) およびワッツ (Wuts, P.G.M.)、第2版、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ (John Wiley & Sons, Inc.)、1991年) に記載されている。ヒドロキシル部分の好ましい保護基には、シリルエーテル類、アルコキシメチルエーテル類、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、エステル類、および置換または非置換ベンジルエーテル類が含まれる。他の好ましい保護基としては、カルバメート類が挙げられる。

【0011】

40

「被験者」とは、哺乳動物（ヒトが好ましい）などの生きた脊椎動物を意味する。

「置換芳香族基」とは、環内の炭素原子に結合した水素原子の一つまたは複数が別の置換基で置換されている芳香族基を意味する。好ましい置換基としては、メチル基などの炭化水素基、メトキシ基などのアルコキシ基を含む複素基が挙げられる。置換基は、環のオルト、メタ、若しくはパラの位置、またはこれらのいずれかの組み合わせで置換することが可能である。

「置換炭素環式基」は、環の炭素原子に結合した一つまたは複数の水素原子が別の置換基で置換されている炭素環式基を意味する。好ましい置換基としては、アルキル基（例えば、メチル基）などの炭化水素基およびアルコキシ基（例えば、メトキシ基）などの複素基が挙げられる。

50

【0012】

「置換複素芳香族基」とは、環内の炭素原子に結合した一つまたは複数の水素原子が別の置換基で置換されている複素芳香族基を意味する。好ましい置換基としては、メチル基などのアルキル基を含む一価の炭化水素基、およびメトキシ基などのアルコキシ基を含む一価の複素基が挙げられる。

「置換複素環式基」とは、環内の炭素原子に結合した一つまたは複数の水素原子が別の置換基で置換されている複素環式基を意味する。好ましい置換基としては、メチル基などのアルキル基を含む一価の炭化水素基、およびメトキシ基などのアルコキシ基を含む一価の複素基が挙げられる。置換複素環式基は芳香族ではない。

「置換複素基」とは、鎖内の炭素原子に結合した一つまたは複数の水素原子が別の置換基で置換されている複素基を意味する。好ましい置換基としては、メチル基などのアルキル基を含む一価の炭化水素基、およびメトキシ基などのアルコキシ基を含む一価の複素基が挙げられる。

10

【0013】

「置換炭化水素基」とは、鎖内の炭素原子に結合した一つまたは複数の水素原子が別の置換基で置換されている炭化水素基を意味する。好ましい置換基としては、一価の芳香族基、一価の置換芳香族基、メチル基などのアルキル基を含む一価の炭化水素基、ベンジルなどの一価の置換炭化水素基、およびメトキシ基などのアルコキシ基を含む一価の複素基が挙げられる。

「基質ポテンシャル」とは、多剤耐性を治療する際に使用される化合物が、多剤耐性を効果的に予防または修復する前に、細胞輸送タンパク質によって細胞の外に輸送される確度を意味する。

20

「輸送タンパク質」とは、細胞から細胞膜を通して細胞毒性物質を取り除く作用をするタンパク質を意味する。輸送タンパク質としては、P-糖タンパク質、MRP1などが挙げられる。

【0014】

「多剤耐性の治療」とは、非耐性細胞において多剤耐性が発症するのを予防すること、多剤耐性細胞の治療薬、予防薬、またはその両方に対する感受性を増加若しくは修復することを意味する。

「治療」とは、1) 疾患を予防すること（すなわち、疾患の臨床症状が発症しないようにすること）、2) 疾患を抑制すること（すなわち、疾患の臨床症状が発症するのを抑えること）、3) 疾患を緩和すること（すなわち、臨床症状を弱めること）、およびこれらの組み合わせを意味する。

30

「ろう」とは、低温で融解する高分子量の有機混合物または化合物を意味し、室温では固体であって、グリセリドを含有しないこと以外は一般に油脂と類似の組成である。

【0015】

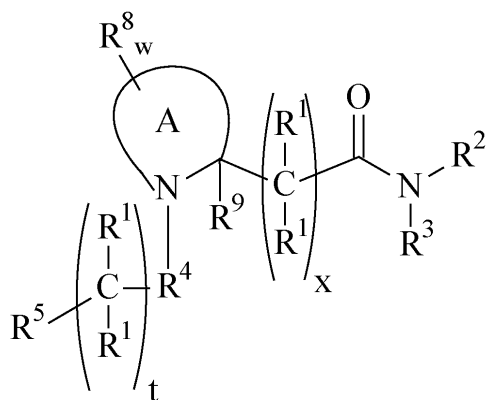
本発明に使用される活性化化合物

活性化化合物は以下の構造を有することが可能である：

【0016】

【化3】

40



10

【0017】

式中、wは0から約6であり、xは0から約10であり、tは0から約6である。好ましくはxは0である。好ましくはtは0から約3である。

R¹は水素原子、ヒドロキシル基、炭化水素基、置換炭化水素基、複素基、置換複素基、炭素環式基、置換炭素環式基、複素環式基、置換複素環式基、芳香族基、置換芳香族基、複素芳香族基、および置換複素芳香族基から成る群から選択される。好ましくは、R¹は水素原子およびヒドロキシル基から成る群から選択される。

R²およびR³は共に結合して、環に約4個から約9個の構成原子、好ましくは約5個から約6個の構成原子を有する置換複素環式基を形成する。本発明の好ましい実施形態において、置換複素環式基は、芳香族基、置換芳香族基、複素芳香族基、置換複素芳香族基、置換炭化水素基（該置換炭化水素基は、芳香族基、置換芳香族基、複素芳香族基、および置換複素芳香族基から成る群から選択される基で置換される）、および置換複素基（該置換複素基は、芳香族基、置換芳香族基、複素芳香族基、および置換複素芳香族基から成る群から選択される基で置換される）から成る群から選択される基で置換される。

20

【0018】

置換複素環式基は任意選択的に、OおよびNR¹⁰から成る群から選択される一つまたは複数の構成部分を含有し、ここで、R¹⁰は、水素原子、炭化水素基、置換炭化水素基、複素基、置換複素基、炭素環式基、置換炭素環式基、複素環式基、置換複素環式基、芳香族基、置換芳香族基、複素芳香族基および置換複素芳香族基から成る群から選択される。R¹⁰の好適な置換炭化水素基としては、メチレニルージフェニルが挙げられる。R¹⁰の好適な置換芳香族基としては、フェニルメチルおよびフェニルメトキシが挙げられる。R¹⁰の好適な複素芳香族基としては、ピリジルが挙げられる。

30

R¹⁰の好適な置換複素基は、式—(CR¹²)_w—D¹—O_y—D²_z—R¹⁵を有し、ここで、wは0から約6であり、yは0または1であり、zは0または1である。好ましくはwおよびyは両方0である。

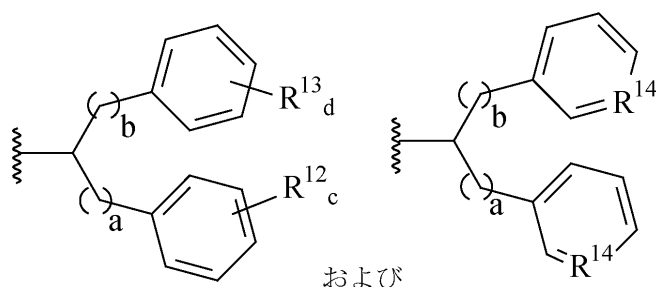
【0019】

R¹⁵は、炭化水素基、置換炭化水素基、複素基、置換複素基、炭素環式基、置換炭素環式基、複素環式基、置換複素環式基、芳香族基、置換芳香族基、複素芳香族基、および置換複素芳香族基から成る群から選択される。R¹⁵は、好ましくは以下から成る群から選択される。

40

【0020】

【化4】



【0021】

ここで、aは少なくとも約2であり、bは少なくとも約2であり、cは約1から約3であり、dは約1から約3である。好ましくは、aおよびbは各々約3から約10である。より好ましくは、aおよびbは各々約3である。

R¹²およびR¹³は、炭化水素基および置換炭化水素基から成る群から各々独立して選択される。好ましくは、R¹²およびR¹³は、アルコキシ基などの置換炭化水素基である。好ましいアルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、およびブトキシが挙げられる。

各々のR¹⁴は、CHおよびヘテロ原子から成る群から独立して選択される。好ましくは、ヘテロ原子は窒素である。より好ましくは、各々のR¹⁴はCHである。

【0022】

D¹およびD²は、-C(O)-および-NR¹⁶-から成る群から各々独立して選択され、ここで、R¹⁶は水素原子およびR¹⁵から成る群から選択される。

R²およびR³によって形成される置換複素環式基は、好ましくは置換ピペリジルまたは置換ピペラジニルである。

R⁴は、-S(O)₂-, -C(O)-, -C(O)-C(O)-, および-CH(R¹)-から成る群から選択される。

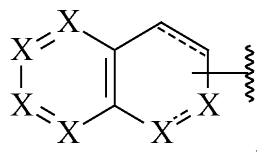
R⁵は、-NR⁶(R⁷)-および-O_rR⁶-から成る群から選択され、ここで、rは0または1である。好ましくは、R⁵は-O_rR⁶である。

R⁶は、炭化水素基、置換炭化水素基、複素基、置換複素基、炭素環式基、置換炭素環式基、複素環式基、置換複素環式基、芳香族基、置換芳香族基、複素芳香族基、および置換複素芳香族基から成る群から選択される。好ましくは、R⁶は芳香族基、置換芳香族基、複素芳香族基、および置換複素芳香族基から成る群から選択される。

本発明の好ましい実施形態において、R⁶は以下の式の複素芳香族基である：

【0023】

【化5】



【0024】

ここで、各々のXは、CHおよびヘテロ原子から成る群から独立して選択され、ただし、少なくとも一つのXはヘテロ原子である。好ましくは、ヘテロ原子は窒素である。好ましくは、一つのXはヘテロ原子である。R⁶の複素芳香族基の例としては、キノリルおよびイソキノリル基が挙げられる。R⁶の好ましいキノリル基としては、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル、および8-キノリルが挙げられる。より好ましくは、R⁶は5-キノリルである。

R⁷は、水素原子およびR⁶から成る群から選択される。

R⁴が-S(O)₂-であり、R⁵が-O_rR⁶である好ましい化合物を以下の表1に示す。

【0025】

【表1】

10

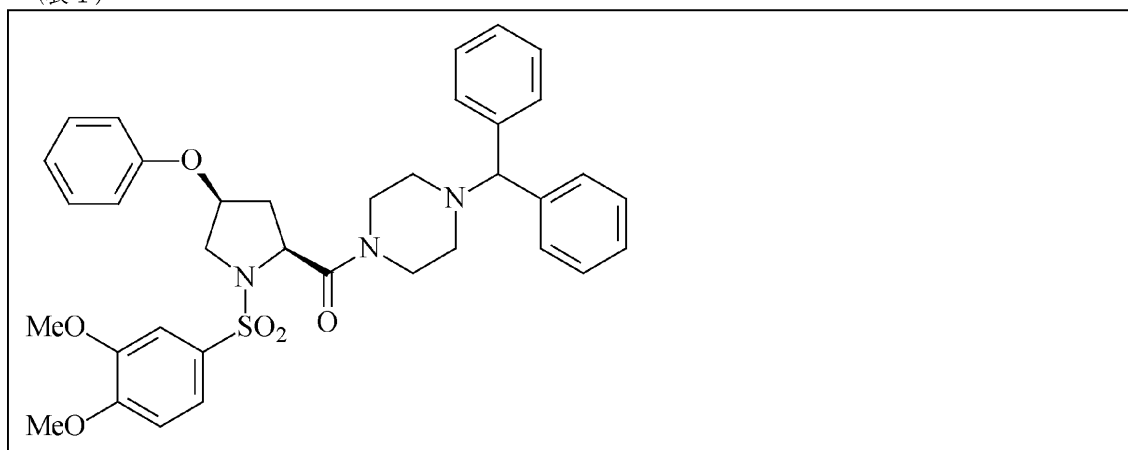
20

30

40

50

(表 1)



10

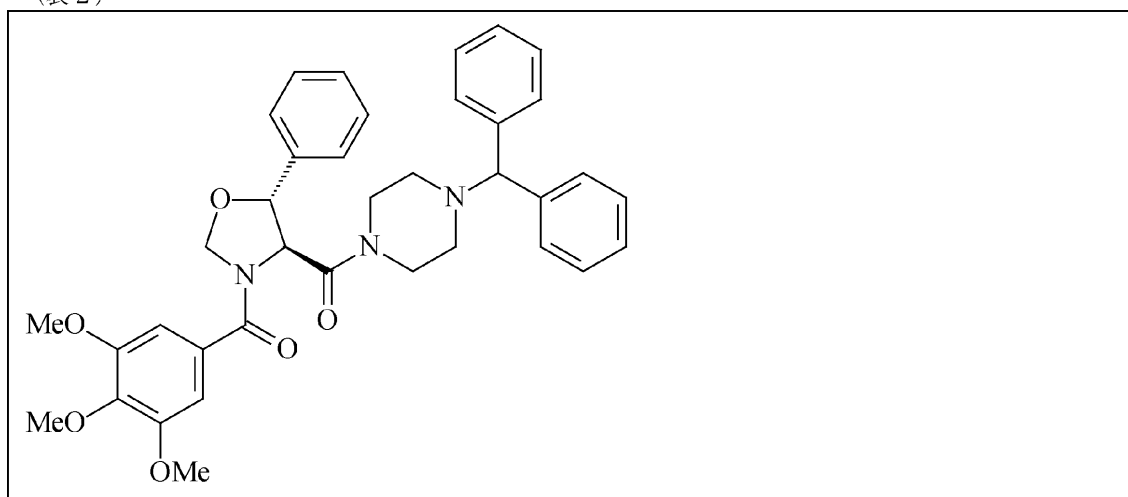
【 0 0 2 6 】

R^4 が $-C(O)-$ であり、 R^5 が $-O$ 、 R^6 である好ましい化合物を以下の表 2 に示す。

【 0 0 2 7 】

【表 2】

(表 2)



20

30

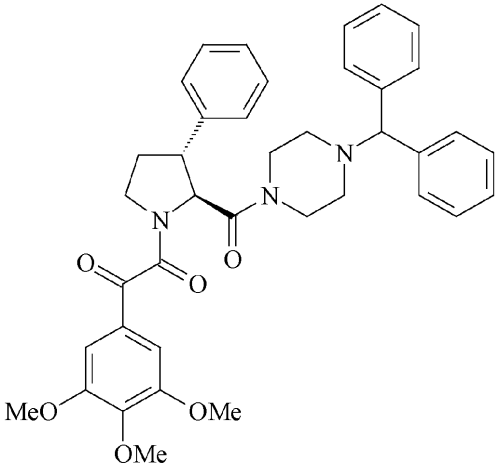
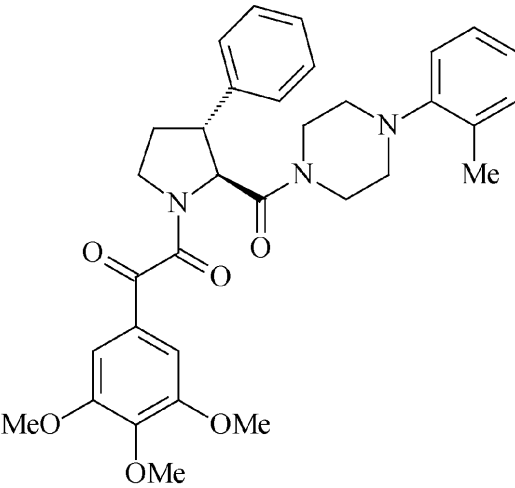
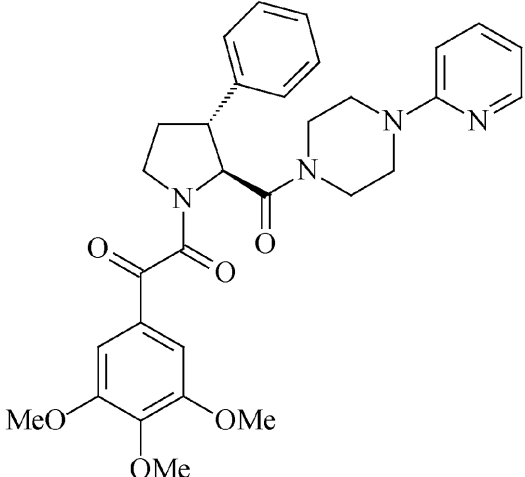
【 0 0 2 8 】

R^4 が $-C(O)-C(O)-$ であり、 R^5 が $-O$ 、 R^6 である好ましい化合物を以下の表 3 に示す。

【 0 0 2 9 】

【表 3】

(表 3)

10

20

【 0 0 3 0 】

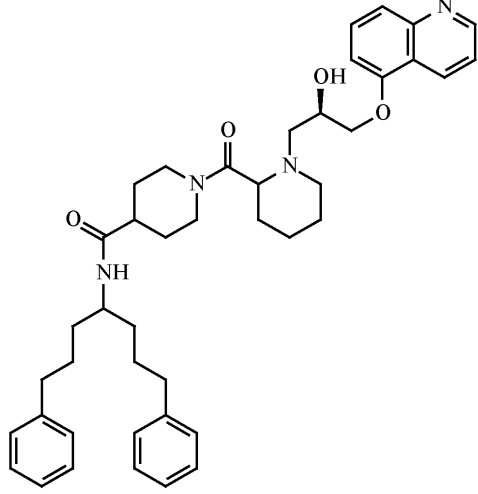
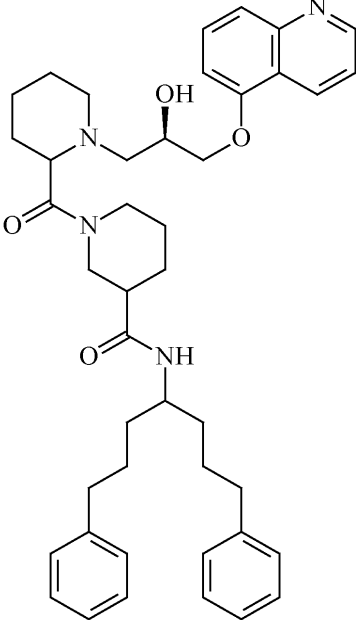
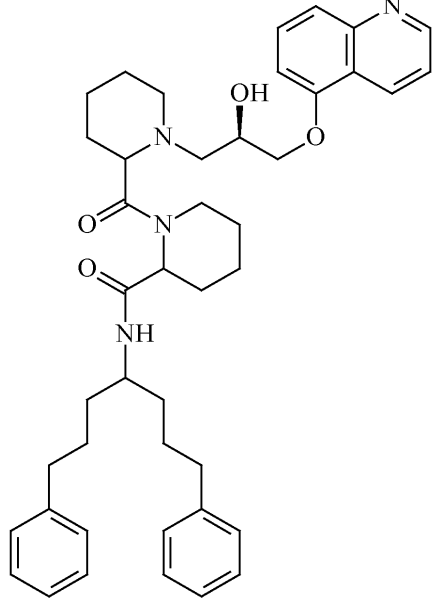
R^4 が $-CH(R^1)-$ であり、 R^5 が $-O$ 、 R^6 である好ましい化合物を以下の表 4 に示す。

30

【 0 0 3 1 】

【表 4】

(表 4)

10

20

30

【0032】

R⁸は、炭化水素基、置換炭化水素基、複素基、置換複素基、炭素環式基、置換炭素環式基、複素環式基、置換複素環式基、芳香族基、置換芳香族基、複素芳香族基、および置換複素芳香族基から成る群から選択される。

R⁹は水素原子および炭化水素基から成る群から選択される。

Aは約4個から約9個の構成原子を有する置換複素環式基である。好ましくは、Aは約4個から約7個の構成原子を有する。より好ましくは、Aは約5個から約6個の構成原子を有する。Aは、OおよびS、好ましくはOから成る群から選択される一つまたは複数の追加のヘテロ原子を含有してよい。Aは1個の窒素原子のみを含有する。

40

【0033】

本発明の別の実施形態において、化合物は、前記構造の光学異性体、ジアステレオマー、エナンチオマー、製薬上許容可能な塩、生加水分解性アミド、生加水分解性エステル、または生加水分解性イミド、またはこれらの組み合わせであり得る。

本発明の活性化合物は、少なくとも一つの輸送タンパク質を阻害する。活性化合物は、好ましくはPg pまたはMR P 1を阻害する。より好ましくは、活性化合物はPg pおよびMR P 1の両方を阻害する。本発明の好ましい実施形態において、活性化合物はPg pを

50

阻害し、P g p に対して低い基質ポテンシャルを有する。本発明の好ましい別の実施形態において、活性化化合物はMR P 1を阻害し、MR P 1に対して低い基質ポテンシャルを有する。本発明の最も好ましい実施形態において、活性化化合物はP g p およびMR P 1の両方を阻害し、活性化化合物はP g p およびMR P 1の両方に対して低い基質ポテンシャルを有する。

【0034】

化合物が輸送タンパク質を阻害する程度は、化合物が、多剤耐性細胞に対する薬剤の感受性を修復する効力を数量化することによって測定可能である。活性化化合物が薬剤の感受性を修復する効力を数量化する方法は、当業者にとっては過度の実験をすることなく容易に利用可能である（米国特許第5, 935, 954号および同第5, 272, 159号（この方法を開示する目的で本明細書に参考として組み入れる）を参照のこと）。薬剤の抗増殖作用の修復を測定するための既知のいずれの定量法も、本発明の化合物を試験するのに用いることが可能である。これらの定量法は、特定の薬剤に耐性があり、P g p およびMR P 1のいずれか一つまたは両方が存在することを特徴とする細胞系を使用する。これらの細胞系には、L1210、HL60、P388、CHO、およびMCF7が挙げられる。あるいは、耐性細胞系は、当業者にとっては過度の実験をすることなく容易に利用可能な方法によって増殖可能である（チャウダリー（Chaudhary）ら、「異なる化学療法剤への過渡曝露によるヒト細胞における多剤耐性の誘導（Induction of Multidrug Resistance in Human Cells by Transient Exposure to Different Chemotherapeutic Agents）」、国際癌研究所誌（Journal of the National Cancer Institute）、第85巻、第8号、632～639頁、（1993年）を参照のこと）。その細胞系は、次いで耐性を示す薬剤（例えば、TAXOL（タキソール）（登録商標））の存在下または非存在下で本発明の化合物に晒される。活性化化合物および薬剤の両方で処理された細胞の生存率を、薬剤のみで処理された細胞の生存率と比較可能である。

【0035】

活性化化合物はまた、好ましくはP g p またはMR P 1に対して低い基質ポテンシャルを有する。より好ましくは、活性化化合物はP g p およびMR P 1の両方に対して低い基質ポテンシャルを有する。輸送タンパク質に対する基質ポテンシャルは、P g p およびMR P 1ポンプにおけるATPアーゼの活性度を測定する定量法を用いて測定可能である（例えば、下記の参照例4を参照のこと）。

活性化化合物の蓄積量を数量化する方法は、当業者にとっては過度の実験をすることなく容易に利用可能である（米国特許第5, 272, 159号（蓄積量を数量化する方法を開示する目的で本明細書に参考として組み入れる）を参照のこと）。これらの定量法は、特定の化学療法剤に耐性があり、P g p およびMR P 1のいずれか一つまたは両方が存在することを特徴とする細胞系を使用する。細胞系を、標識された活性化化合物（例えば、放射能または蛍光標識されたもの）に晒し、活性化化合物の蓄積量を経時的に測定する。細胞に蓄積された活性化化合物の量を、これらのタンパク質によって容易に輸送される化合物、例えば、標識されたタキソールと比較する。

【0036】

本発明の組成物

本発明はさらに組成物に関する。組成物は種々の症状または疾患状態を治療するのに使用可能である。組成物は、好ましくは多剤耐性を治療または予防するために投与される薬学的組成物である。これには基本的な医薬品製剤の技術を使用するが、この技術には、例えば、「レミントンの製薬科学（Remington's Pharmaceutical Sciences）」（マック出版社（Mack Publishing Company）、ペンシルベニア州イーストン、1990年）および米国特許第5, 091, 187号に開示されているものがあり、これらの文献は本明細書に参考として組み入れる。

組成物は、成分（A）の上述した活性化化合物、および成分（B）の担体を含む。組成物は、治療薬などの成分（C）の任意成分をさらに含んでもよい。

【0037】

成分（B）は担体である。「担体」とは、哺乳動物に投与するのに好適な、一つまたは複数の適合性物質である。「適合性」とは、通常の使用状態において、組成物の効力を実質的に減らすと考えられる相互作用を起こさず、組成物の成分が成分（A）および他の各々の成分と混合可能であることを意味する。担体は、治療する哺乳動物に処方するのに好適となるように、十分に純度の高いもの、および十分に毒性の低いものでなくてはならない。担体は、本明細書に記述したように、意図した使用に応じて不活性であってもよいし、または医薬品としての有用性、化粧品としての有用性、若しくはその両方を有していてもよい。

成分（B）の担体の選択は、成分（A）が投与されると考えられる経路および組成物の形態に基づく。組成物は、例えば、全身投与（経口、直腸、鼻腔、舌下、口腔、若しくは非経口など）または局所投与（部分的経皮投与、点眼、リポソームデリバリーシステム、若しくはイオン導入など）に好適な多様な形態を取ることが可能である。

10

【0038】

全身用組成物

全身投与用の担体は、通常（a）希釈剤、（b）潤滑剤、（c）結合剤、（d）崩壊剤、（e）着色剤、（f）香料、（g）甘味剤、（h）酸化防止剤、（j）防腐剤、（k）流動促進剤、（m）溶剤、（n）懸濁剤、（o）界面活性剤、これらの組み合わせ、およびその他の成分から成る群から選択される一つまたは複数の成分を含有する。

成分（a）は希釈剤である。好適な希釈剤には、糖類（グルコース、ラクトース、ブドウ糖、スクロースなど）、多価アルコール類（プロピレングリコールなど）、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、グリセリン、マンニトール、ソルビトール、およびマルトデキストリンが挙げられる。組成物中の成分（a）の量は、通常約1%から約99%である。

20

【0039】

成分（b）は潤滑剤である。好適な潤滑剤の例には、固体の潤滑剤（シリカ、タルク、ステアリン酸並びにそのマグネシウム塩およびカルシウム塩、硫酸カルシウムなど）および液体の潤滑剤（ポリエチレングリコール、植物油など）が挙げられる。植物油には、ピーナッツオイル、綿実油、ゴマ油、オリーブオイル、コーン油、およびカカオ油などがある。組成物中の成分（b）の量は、通常約1%から約99%である。

成分（c）は結合剤である。好適な結合剤には、ポリビニルピロリドン、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、デンプン類（コーンスターチ、ポテトスターチなど）、ゼラチン、トラガカント、セルロースおよびその誘導体（カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、メチルセルロース、微結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなど）、カルボマー、プロピドン、アカシア、グアーゴム、キサンタンゴムが挙げられる。組成物中の成分（c）の量は、通常約1%から約99%である。

30

【0040】

成分（d）は崩壊剤である。好適な崩壊剤には、寒天、アルギン酸およびそのナトリウム塩、発泡性混合物、クロスカルメロース、クロスポビドン、カルボキシメチルデンプンナトリウム、グリコール酸ナトリウムデンプン、粘土、およびイオン交換樹脂が挙げられる。組成物中の成分（d）の量は、通常約1%から約99%である。

成分（e）は、FD&C色素のような着色剤である。組成物中の成分（e）の量は、通常約1%から約99%である。

40

成分（f）は、メンソール、ペパーミント、および果実フレーバのような香料である。組成物中の成分（f）の量は、通常約1%から約99%である。

【0041】

成分（g）は、サッカリンおよびアスパルテームのような甘味剤である。組成物中の成分（g）の量は、通常約1%から約99%である。

成分（h）は、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、およびビタミンEなどの酸化防止剤である。組成物中の成分（h）の量は、通常約1%から約99%である。

成分（j）は、例えば、フェノール、パラヒドロキシ安息香酸のアルキルエステル類、安

50

息香酸およびその塩、ホウ酸およびその塩、ソルビン酸およびその塩、クロロブタノール、ベンジルアルコール、チメロサル、酢酸フェニル水銀、および硝酸フェニル水銀、ニトロメルソール、塩化ベンザルコニウム、塩化セチルピリジニウム、メチルパラベン、エチルパラベン、およびプロピルパラベンなどの防腐剤である。特に好ましい防腐剤は、安息香酸の塩、塩化セチルピリジニウム、メチルパラベン、プロピルパラベン、および安息香酸ナトリウムである。組成物中の成分（j）の量は、通常約1%から約99%である。

【0042】

成分（k）は、シリコーンジオキシドのような流動促進剤である。組成物中の成分（k）の量は、通常約1%から約99%である。

成分（m）は溶剤（例えば、水、等張食塩水、オレイン酸エチル、アルコール類（エタノールなど）、グリセリン、クリマホー（cremaphor）、グリコール類（ポリプロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、および緩衝液（リン酸塩、酢酸カリウム、ホウ酸、炭酸、リン酸、コハク酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、酢酸、安息香酸、乳酸、グリセリン酸、グルコン酸、グルタル酸、グルタミン酸など））である。組成物中の成分（m）の量は、通常約1%から約99%である。

成分（n）は懸濁剤である。好適な懸濁剤には、FMCコーポレーション（FMC Corporation）（ペンシルベニア州フィラデルフィア）から市販されているアビセル（Avicel）（登録商標）RC-591およびアルギン酸ナトリウムが挙げられる。組成物中の成分（n）の量は、通常約1%から約99%である。

【0043】

成分（o）は界面活性剤（例えば、レシチン、ポリソルベート80、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ポリオキシエチレンモノアルキルエーテル類、スクロースモノエステル類、ラノリンエステル類、およびラノリンエーテル類）である。好適な界面活性剤は、当該技術分野において既知であり、例えば、アトラス・パウダー社（Atlas Powder Company）（デラウェア州ウィルミントン）からトゥイーン（TWEENS）（登録商標）として市販されている。好適な界面活性剤は、「米国化粧品工業会化粧品成分ハンドブック（C.T.F.A. Cosmetic Ingredient Handbook）」（587～592頁、1992年）、「レミントンの製薬科学（Remington's Pharmaceutical Sciences）」（第15版、335～337頁、1975年）、および「マカッチャン第1巻、乳化剤および洗剤（Emulsifiers & Detergents）」（北米版、236～239頁、1994年）に開示されている。組成物中の成分（o）の量は、通常約1%から約99%である。

【0044】

上述した担体成分は代表的なものであり、限定するものではない。当業者は、異なる担体成分を加えてもよいし、または上記担体成分の代わりに用いてもよいことを認識するであろう。当業者は、過度の実験を行わなくても、全身用組成物の適切な担体成分を選択可能である。

非経口的投与用組成物は、通常、（A）約0.1%から約10%の活性化合物、並びに（a）希釈剤および（m）溶剤を含む（B）約90%から約99.9%の担体を含む。好ましくは、成分（a）はプロピレングリコールであり、（m）はエタノール、オレイン酸エチル、水、等張食塩水、およびこれらの組み合わせから成る群から選択される。

経口投与用の組成物は、多様な剤形を有することが可能である。例えば、固体の形態には、錠剤、カプセル剤、粒剤、および混合散剤が含まれる。このような経口剤形は、安全および有効な量である、成分（A）を通常少なくとも約1%、好ましくは約5%から約50%含む。経口投与組成物は、（B）約50%から約99%、好ましくは約50%から約95%の担体をさらに含む。

【0045】

錠剤は、圧縮錠、湿製錠剤、腸溶錠、糖衣錠、フィルムコート錠、または多重圧縮錠であり得る。錠剤は、通常（A）活性化合物および（B）担体を含み、担体には（a）希釈剤、（b）潤滑剤、（c）結合剤、（d）崩壊剤、（e）着色剤、（f）香料、（g）甘味剤、（k）流動促進剤、およびこれらの組み合わせから成る群から選択される成分が含ま

れる。好ましい希釈剤には、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、マンニトール、ラクトース、およびスクロースが挙げられる。好ましい結合剤には、デンプンおよびゼラチンが挙げられる。好ましい崩壊剤には、アルギン酸およびクロスカルメロースが挙げられる。好ましい潤滑剤には、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、およびタルクが挙げられる。好ましい着色剤はFD&C色素であり、外観のために添加することが可能である。咀嚼錠は、(g) 甘味剤(アスパルテム、サッカリンなど)、(f) 香料(メンソール、ペパーミント、果実フレーバなど)、またはその両方を含有することが好ましい。

【0046】

カプセル剤(時間放出性および持続放出性組成物を含む)は、通常、ゼラチンから構成されるカプセル中に(A) 活性化合物および(B) 担体を含み、担体は、一つまたは複数の前記した(a) 希釈剤を含む。粒剤は、通常(A) 活性化合物を含み、流動特性を向上させるために、(k) 流動促進剤(シリコーンジオキシドなど)をさらに含むことが好ましい。

10

経口組成物の担体成分の選択は、第二に、味、費用、貯蔵性などを考慮するが、これらは本発明の目的にとって重要ではない。当業者は、過度の実験を行わなくても、適切な成分を選択して最適化することが可能である。

【0047】

固体の組成物は、従来の方法、通常、pHまたは時間に依存するコーティングでコーティングすることもでき、望ましい作用を拡大させるために、成分(A)を多様な時間で消化管内に放出する。コーティングは、通常、セルロースアセテートフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、エチルセルロース、アクリル樹脂(例えば、ローム・アンド・ハース社(Rohm & Haas G.M.B.H.)(ドイツ、ダルムシュタット)から市販されているオイドラギット(EUDRAGIT)(登録商標)コーティングなど)、ろう、セラック、ポリビニルピロリドン、およびその他の市販されているフィルムコーティング調製品(例えば、クロンプトン・アンド・クノール社(Crompton & Knowles Corp.)(ニュージャージー州マーワー)が製造しているドライ・クリア(Dri-Klear)またはカラコン社(Colorcon, Inc.)(ペンシルベニア州ウエストポイント)が製造しているオパドライ(OPADRY)(登録商標)など)から成る群から選択される一つまたは複数の成分を含有する。

20

【0048】

経口投与用の組成物は、液体の形態を取ることも可能である。例えば、好適な液体の形態には、水溶液、乳濁液、懸濁液、非発泡性の粒剤から再調製する溶液、非発泡性の粒剤から再調製する懸濁液、発泡性の粒剤から再調製する発泡性製剤、エリキシル剤、チンキ剤、シロップ剤などが挙げられる。液状経口投与組成物は、通常(A) 活性化合物および(B) 担体を含み、担体には、a) 希釈剤、e) 着色剤、f) 香料、g) 甘味剤、j) 防腐剤、m) 溶剤、n) 懸濁剤、およびo) 界面活性剤から成る群から選択される成分が含まれる。経口液状組成物は、e) 着色剤、f) 香料、およびg) 甘味剤から成る群から選択される一つまたは複数の成分を含むことが好ましい。

30

活性化合物を全身に送達するのに有用な、その他の組成物としては、舌下、口腔、および鼻腔用の剤形が挙げられる。このような組成物は、通常一つまたは複数の可溶性充填物質を含み、この充填物質には、a) 希釈剤(スクロース、ソルビトール、マンニトールなど)およびc) 結合剤(アカシア、微結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース、およびヒドロキシプロピルメチルセルロースなど)が挙げられる。このような組成物は、b) 潤滑剤、e) 着色剤、f) 香料、g) 甘味剤、h) 酸化防止剤、およびk) 流動促進剤をさらに含むことが可能である。

40

【0049】

組成物は、成分(C)一つまたは複数の任意成分をさらに含んでもよい。成分(C)は、被験者が患う基礎疾患を治療するのに使用される治療薬であり得る。例えば、成分(C)は、(i) 癌治療薬(例えば、化学療法剤、化学感受性増強剤、またはこれらの組み合わせなど)、(ii) 抗菌剤、(iii) 抗ウィルス剤、(iv) 抗カビ剤、およびこれら

50

の組み合わせが可能である。成分（C）は、被験者内の多剤耐性細胞の治療薬に対する感受性を増加させるために成分（A）と共に投与可能である。

【0050】

好適な（i）癌治療薬は当該技術分野において既知である。癌治療薬としては、化学療法剤、化学感受性増強剤、およびこれらの組み合わせが挙げられる。好適な化学療法剤は、米国特許第5,416,091号に開示されているが、化学療法剤を開示する目的で本明細書に参考として組み入れる。好適な化学療法剤としては、アクチノマイシンD、アドリアマイシン（adriamycin）、アムサクリン、コルヒチン、ダウノルビシン、ドセタキセル（これはタキソティア（TAXOTERE）（登録商標）としてアベンティス薬品（Aventis Pharmaceuticals Products, Inc.）から市販されている）、ドキソルビシン、エトポシド、ミトキサントロン、マイトマイシンC、パクリタキセル（これはタキソール（TAXOL）（登録商標）としてブリストールマイヤーズ・スクイブ社（Bristol-Myers Squibb Company）（ニューヨーク州ニューヨーク）から市販されている）、テニパシド（teniposide）、ビンブラスチン、ビンクリスチン、およびこれらの組み合わせが挙げられる。

10

【0051】

好適な化学感受性増強剤としては、カルシウムチャンネル阻害剤、カルモジュリン拮抗物質、環状ペプチド、シクロスポリンおよびその類縁体、フェノチアジン、キニジン、レセルピン、ステロイド、チオキサnten、トランスフルペンチキソール（transflupentixol）、トリフロペラジン、およびこれらの組み合わせが挙げられる。好適な化学感受性増強剤は、アムダカー（Amudkar）らの「多剤輸送体の生化学、細胞学および薬理学的側面（Biochemical, Cellular, and Pharmacological Aspects of the Multidrug Transporter）」、薬理毒物学の年報（Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.）、第39巻、361～398頁、（1999年）に開示されている。

20

好適な（ii）抗菌剤、（iii）抗ウィルス剤、および（iv）抗カビ剤は、当該技術分野において既知である（薬化学における年報（Annual Reports on Medicinal Chemistry）—33；第III項、癌および感染疾患（Cancer and Infectious Diseases）、プラッター（Plattner, J.）編、アカデミックプレス（Academic Press）、第12章、121～130頁、（1998年）を参照のこと）。好適な抗菌剤としては、キノロン（quinolones）、フルオロキノロン（fluoroquinolones）、 β -ラクタム抗生物質、アミノグリコシド、マクロライド、グリコペプチド、テトラサイクリン、およびこれらの組み合わせが挙げられる。

30

【0052】

好適な（iii）抗ウィルス剤としては、タンパク質分解酵素抑制剤、DNAシターゼ抑制剤、逆転写抑制剤、およびこれらの組み合わせが挙げられる。

好適な（iv）抗カビ剤としては、ケトコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、およびこれらの組み合わせなどのアゾール類が挙げられる。

当業者は、これらの治療薬が例示であって、限定するものではなく、これらの一部を種々の多剤耐性条件および疾患の治療に使用してもよいことを認識するであろう。当業者は過度の実験をせずに治療薬を選択し得るであろう。

成分（A）と組み合わせて使用される成分（C）の量は、同一の組成物中に含まれる場合、または別々に投与される場合のいずれであっても、単独治療で使用される量未満であるか、等量である。好ましくは、成分（C）の量は、単独治療において使用される用量の80%未満である。このような試薬の単独治療の用量は当該技術分野において既知である。

40

【0053】

成分（C）は、単一の薬学的組成物の一部であってもよいし、または成分（A）の投与前、投与中、若しくは投与後に別々に投与されてもよいし、これらの組み合わせであってもよい。

好ましい実施形態において、本発明の組成物は、成分（A）、成分（B）、および成分（C）の化学療法剤を含む。別の好ましい実施形態において、本発明の組成物は、成分（A）、成分（B）、および成分（C）の化学感受性増強剤を含む。さらに別の好ましい実施

50

形態において、本発明の組成物は、成分（Ａ）、成分（Ｂ）、および成分（Ｃ）の化学療法剤および化学感受性増強剤の両方を含む。

全身用組成物中の各々の成分の正確な量は、様々な要因によって決まる。これらの要因としては、成分（Ａ）として選択される特定の化合物、および組成物が投与される様式が挙げられる。全身用組成物中の成分（Ａ）の量は、通常約１％から約９９％である。

【００５４】

全身用組成物は、０％から９９％の成分（Ｃ）、並びに成分（Ａ）、（Ｂ）、および（Ｃ）を合わせて１００％の量となるような充分な量の成分（Ｂ）をさらに含むことが好ましい。成分（Ａ）と共に使用する（Ｂ）担体の量は、化合物の１回投与量につき、組成物の投与量が実用的な量となるような十分な量である。本発明の方法において有用な剤形を製造するための技術および組成物は、以下の参考文献：「近代薬学（Modern Pharmaceutics）」第９および１０章（バンカー（Banker）およびロドス（Rhodes）著、１９７９年）；「薬学的剤形：錠剤（Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets）」（リバーマン（Lieberman）ら、１９８１年）；および「薬学的剤形概論（Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms）」第２版（アンセル（Ansel）、１９７６年）に記載されている。

【００５５】

局所用組成物

局所用組成物は、成分（Ａ）の上述したものおよび成分（Ｂ）の担体を含む。局所用組成物の担体は、好ましくは成分（Ａ）が皮膚に浸透するのを助ける。局所用組成物は、好ましくはさらに上述の任意成分（Ｃ）を含む。

成分（Ｂ）の担体は、単一成分のみを含んでも、二つ以上の成分の組み合わせを含んでもよい。局所用組成物中の成分（Ｂ）は、局所用の担体である。好ましい局所用担体は、水、アルコール類、アロエベラゲル、アラントイン、グリセリン、ビタミンＡおよびＥ油、鉱油、プロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、２ミリスチルプロピオネート、ジメチルイソソルビド、およびこれらの組み合わせなどから成る群から選択される一つまたは複数の成分を含む。さらに好ましい担体には、プロピレングリコール、ジメチルイソソルビド、および水が挙げられる。

【００５６】

局所用担体は、上記に示した好ましい局所用担体成分に加えて、またはこれらの成分の代わりに、q) 皮膚軟化剤、r) 噴射剤、s) 溶剤、t) 保湿剤、u) 増粘剤、v) 粉剤、およびw) 香料から成る群から選択される一つまたは複数の成分を含むことが可能である。当業者は、過度の実験を行わなくても、局所用組成物の担体成分を最適化することが可能である。

【００５７】

成分q) は皮膚軟化剤である。局所用組成物中の成分q) の量は、通常約５％から約９５％である。好適な皮膚軟化剤には、ステアシルアルコール、グリセリルモノリシノレエート、グリセリルモノステアレート、プロパン-１，２-ジオール、ブタン-１，３-ジオール、ミンク油、セチルアルコール、イソステアリン酸イソプロピル、ステアリン酸、パルミチン酸イソブチル、ステアリン酸イソセチル、オレイルアルコール、ラウリン酸イソプロピル、ラウリン酸ヘキシル、オレイン酸デシル、オクタデカン-２-オール、イソセチルアルコール、パルミチン酸セチル、セバシン酸ジ-*n*-ブチル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、ポリエチレングリコール、トリエチレングリコール、ラノリン、ゴマ油、ココヤシ油、落花生油、ヒマシ油、アセチル化ラノリンアルコール、ワセリン、鉱油、ミリスチン酸ブチル、イソステアリン酸、パルミチン酸、リノール酸イソプロピル、乳酸ラウリル、乳酸ミリスチル、オレイン酸デシル、ミリスチン酸ミリスチル、ポリジメチルシロキサン、およびこれらの組み合わせが挙げられる。好ましい皮膚軟化剤には、ステアシルアルコールおよびポリジメチルシロキサンが挙げられる。

【００５８】

成分r) は噴射剤である。局所用組成物中の成分r) の量は、通常約５％から約９５％で

ある。好適な噴射剤には、プロパン、ブタン、イソブタン、ジメチルエーテル、二酸化炭素、笑気、窒素、およびこれらの組み合わせが挙げられる。

成分 s) は溶剤である。局所用組成物中の成分 s) の量は、通常約 5 % から約 95 % である。好適な溶剤には、水、エチルアルコール、メチレンクロライド、イソプロパノール、ヒマシ油、エチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノブチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、およびこれらの組み合わせが挙げられる。好ましい溶剤にはエチルアルコールが挙げられる。

【0059】

成分 t) は保湿剤である。局所用組成物中の成分 t) の量は、通常約 5 % から約 95 % である。好適な保湿剤には、グリセリン、ソルビトール、2-ピロリドン-5-カルボン酸塩、可溶性コラーゲン、フタル酸ジブチル、ゼラチン、およびこれらの組み合わせが挙げられる。好ましい保湿剤にはグリセリンが挙げられる。

成分 u) は増粘剤である。局所用組成物中の成分 u) の量は、通常 0 % から約 95 % である。

成分 v) は粉剤である。局所用組成物中の成分 v) の量は、通常 0 % から約 95 % である。好適な粉剤には、チョーク、タルク、フラー土、カオリン、デンプン、ゴム類、コロイド状シリコーンジオキシド、ポリアクリル酸ナトリウム、テトラアルキルアンモニウムスメクタイト、トリアキルアリアルアンモニウムスメクタイト、化学修飾ケイ酸アルミニウムマグネシウム、有機修飾モンモリロナイト質粘土、水和ケイ酸アルミニウム、燐蒸シリカ、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチレングリコールモノステアレート、およびこれらの組み合わせが挙げられる。

【0060】

成分 w) は香料である。局所用組成物中の成分 w) の量は、通常約 0.001 % から約 0.5 %、好ましくは約 0.001 % から約 0.1 % である。

成分 x) はろうである。本発明において有用なろうは、動物ろう、植物ろう、地ろう、多様な天然ろうの分留物、合成ワックス、石油ワックス、エチレンポリマー、炭化水素類（フィッシャートロプシュ（Fischer-Tropsch）ワックスなど）、シリコーンワックス、およびこれらの混合物から成る群から選択され、40 °C から 100 °C の融点を有する。局所用組成物中の成分 x) の量は、通常約 1 % から約 99 % である。

【0061】

本発明の別の実施形態において、活性化合物はまた、小型単層膜小胞、大型単層膜小胞、および多層膜小胞等の、リポソームデリバリーシステムの形態で投与されてもよい。リポソーム類は、コレステロール、ステアシルアミン、またはホスファチジルコリン類等の、多様なリン脂質から形成可能である。本発明の化合物を局所送達するための好ましい組成物は、ダウトン（Dowton）らの「カプセル化シクロスポリンの局所送達におけるリポソーム組成物の影響：第 I 章、無毛マウス皮膚を用いた生体外研究（Influence of Liposomal Composition on Topical Delivery of Encapsulated Cyclosporin A: I An in vitro Study Using Hairless Mouse Skin）」、製薬科学（S.T.P. Pharma Sciences）、第 3 巻、404 ~ 407 頁、（1993 年）；ワラチ（Wallach）およびフィリップポ（Philippot）の「新種の脂質小胞：ノバソーム（登録商標）（New Type of Lipid Vesicle: Novasome (Registered Trademark)）」、リポソームテクノロジー（Liposome Technology）、第 1 巻、141 ~ 156 頁、（1993 年）、米国特許第 4,911,928 号および米国特許第 5,834,014 号に記載されているようにリポソームを使用する。

【0062】

局所用組成物中の各々の成分の正確な量は、様々な要因によって決まる。これらの要因としては、成分（A）として選択される特定の化合物、および組成物が投与される様式が挙げられる。しかし、局所用組成物中に通常添加される成分（A）の量は、約 0.1 % から約 99 %、好ましくは約 1 % から約 10 % である。

【0063】

局所用組成物は、0%から約99%、より好ましくは0%から約10%の成分(C)、並びに成分(A)、(B)、および(C)を合わせて100%の量となるような十分な量の成分(B)をさらに含むことが好ましい。成分(A)と共に使用する(B)担体の量は、化合物の1回投与量につき、組成物の投与量が実用的な量となるような十分な量である。本発明の方法において有用な剤形を製造するための技術および組成物は、以下の参考文献：「近代薬学(Modern Pharmaceutics)」第9および10章(バンカー(Banker)およびロドス(Rhodes)著、1979年)；「薬学的剤形：錠剤(Pharmaceutical Dosage Forms:Tablets)」(リバーマン(Lieberman)ら、1981年)；および「薬学的剤形概論(Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms)」、第2版、(アンセル(Ansel)、1976年)に記載されている。

10

【0064】

皮膚に部分的に適用可能である局所用組成物は、溶液、オイル、クリーム、軟膏、ジェル、ローション、シャンプー、リープオン型およびリンスアウト型ヘアコンディショナー、乳液、洗浄剤、加湿剤、スプレー、皮膚貼付剤などを含むいずれの形態であってもよい。成分(A)はキット内に含まれていてもよく、このキットは、成分(A)、前述の全身用組成物、局所用組成物、またはその両方、およびこのキットを使用することにより(特にヒトにおける)多剤耐性の治療が提供されるという情報、説明、またはその両方を含む。この情報および説明は、文章の形態、絵の形態、またはその両方の形態などであってもよい。これに加えてまたはこれとは別に、キットは、成分(A)、組成物、またはその両方、および成分(A)若しくは組成物の投与方法に関する情報、説明、またはその両方を含むことができ、それらには哺乳動物における多剤耐性を治療するという利点が含まれていることが好ましい。

20

【0065】

本発明の別の実施形態において、成分(A)および(C)はキットに含まれていてもよく、そのキットは、成分(A)および(C)、上述の全身用組成物、局所用組成物、またはその両方、並びにキットを使用することにより(特にヒトの)多剤耐性を治療可能であるという情報、説明、またはその両方を含む。この情報および説明は、文章の形態、絵の形態、またはその両方の形態などであってもよい。これに加えてまたはこれとは別に、キットは、成分(A)および(C)、組成物またはその両方、並びに成分(A)および(C)若しくは組成物の投与方法に関する情報、説明、またはその両方を含むことができ、それらには哺乳動物における多剤耐性を治療可能であるという利点が含まれていることが好ましい。

30

【0066】

本発明の使用方法

本発明は輸送タンパク質を阻害する方法に関する。方法は、治療に必要な哺乳動物に上述の(A)活性化合物を投与することを含む。

本発明はさらに、多剤耐性の治療方法に関する。この方法には、多剤耐性を患う哺乳動物(ヒトが好ましい)に前述の(A)活性化合物を投与することが含まれる。例えば、多剤耐性癌と診断された哺乳動物を本発明の方法によって治療可能である。(A)活性化合物および(B)担体を含有する全身用組成物または局所用組成物を、哺乳動物に投与することが好ましい。より好ましくは、組成物は(A)活性化合物、(B)担体、および(C)治療薬などの任意成分を含む全身用組成物である。成分(A)は、成分(C)の投与前、投与中、または投与後に投与してもよい。好ましい投与計画では、24時間かけて連続的に注入し、その間に成分(C)も投与する。

40

【0067】

投与される成分(A)の用量は、投与方法、被験者の身体的属性(例えば、年齢、体重、性別)および被験者が患う疾患を含む種々の要因に依存する。MDRを治療または予防するのに有効な本発明の化合物(A)の用量は、1日あたり体重1kgに対して約0.01mgから約100mg、好ましくは約0.5mgから約50mgの範囲である。これらの用量範囲は単に代表的なものであり、1日投与量は様々な要因により調整可能である。投

50

与される活性化合物の具体的な投与量、並びに治療期間および治療が局所的または全身的のいずれであるかということは、相互に依存している。また、用量および治療の投与計画も、使用する具体的な活性化合物、治療の適用、活性化合物の有効性、被験者の個人的属性（例えば、被験者の体重、年齢、性別、症状など）、治療投与計画の順守状況、並びに治療の何らかの副作用の存在および過酷さなどの要因によって決まる。

【0068】

癌を患う被験者において多剤耐性を治療する利点に加えて、組成物中および本発明の方法における活性化合物はまた別の症状を治療するのにも使用可能である。この別の症状としては、細菌性、ウィルス性、およびカビ性の多剤耐性などの別の種類（すなわち、癌多剤耐性に加えて）の多剤耐性が挙げられる。例えば、HIVウィルスを患うAIDS患者を治療するのに使用される連邦食品薬品局に認可されたHIVタンパク質分解酵素抑制剤の多くはPg pの基質である。そのため、本発明の別の実施形態において、本発明の活性化合物は、HIVタンパク質分解酵素抑制剤などの治療薬とともに投与される。

10

本発明の活性化合物および組成物はまた、経口投与薬剤などの他の治療薬とともに投与可能である。活性化合物および組成物は、経口投与薬剤の吸収を高め、種々の薬剤の生物学的利用度を増加させるのに使用可能である。

【0069】

活性化合物および組成物はまた、例えば、アルツハイマー病を治療するための薬剤の有効性を高めるため、記憶障害を治療するため、記憶能を向上させるため、または薬剤送達がこの輸送ポンプ機構によって妨害されるような他の中枢神経系の疾患のいずれかを治療するために、血液脳関門を通過して薬剤を送達するのを助けるのに使用可能である。

20

活性化合物および組成物はまた、脊髄損傷、糖尿病神経障害、および黄斑変性症などの神経疾患を患う被験者を治療するために投与され得る。

活性化合物および組成物はまた、視覚障害を患う被験者を治療し、視覚を改善するために投与され得る。

【0070】

活性化合物および組成物はまた、脱毛症を治療するために投与され得る。「脱毛症の治療」には、脱毛を抑制すること、脱毛を改善すること、発毛を促進することが挙げられる。

活性化合物および組成物はまた、炎症性疾患を治療するために投与され得る。炎症性疾患としては、過敏性腸疾患、関節炎、および喘息が挙げられる。

30

【0071】

（実施例）

これらの実施例は、本発明を当業者に説明することを意図しており、請求項に規定した本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。本発明の活性化合物は、従来の有機合成を用いて製造でき、これは当業者が過度の実験を行うことなく容易に利用可能である。このような合成は、J. マーチ (March) の最新有機化学 (Advanced Organic Chemistry)、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ (John Wiley & Sons)、1992年などの標準的なテキストに記載されている。当業者は、化合物中の他の官能基がマスキングまたは保護されている場合、ある反応が最も良く実施され、従って反応収率が向上するか、または望ましくない副反応が避けられることを理解するであろう。収率の増加を成し遂げるため、または望ましくない反応を避けるために、当時者が保護基を利用してもよい。これらの反応は、例えば「有機合成における保護基 (Protecting Groups in Organic Synthesis)」グリーン (Greene, T.W.) およびワッツ (Wuts, P.G.M.)、第2版、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ (John Wiley & Sons,)、1991年に記載されている。

40

【0072】

本発明の化合物を調製するための出発原料は、既知であるか、既知の方法で作られるか、または市販されている。本発明の化合物を調製するための出発物質としては、以下のものが挙げられる。

以下の試薬は、アルドリッチ・ケミカル社 (Aldrich Chemical Company) (ウィスコンシン州ミルウォーキー) から入手可能である：1-ブロモ-3-フェニルプロパン、5-ヒ

50

ドロキシキノリン、(R)－(－)－グリシジルトシラート、3, 4－ピリジンジカルボン酸、4－フェニルブチルアミン、3－ピリジンプロピオン酸、第三級－ブチル〔S－(R*, R*)〕－(－)－(1－オキシラニル)－2－フェニルエチル)カルバメート、エピクロロヒドリン、3, 4, 5－トリメトキシベンゾイルクロリド、N, N－ジイソプロピルエチルアミン、4－ジメチルアミノピリジン、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール、4－トランス－アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸、3, 4, 5－トリメトキシベンジルアミン、および2, 2, 4－トリメチル－2－オキサゾリン。

【0073】

以下の試薬は、ランカスター・シンセシス社(Lancaster Synthesis Inc.) (ニューハンプシャー州ウィンダム) から入手可能である：4－フェニルブチロニトリル、1－第三級－ブトキシカルボニル－ピペリジン－3－カルボン酸、1－ベンジル－4－アミノピペリジン、3, 4－ジメトキシベンゼンスルホンクロリド、および1－ベンジル－4－ホモピペラジン。

10

以下の試薬はフルカ・ケミA G (Fluka Chemie AG) (ウィスコンシン州ミルウォーキー) から入手可能である：1－第三級－ブトキシカルボニル－ピペリジン－4－カルボン酸、および(ベンゾトリアゾール－1－イルオキシ)トリピロリジンホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(「PyBOP」)、N－(第三級－ブトキシカルボニル)－イミノ二酢酸、および1－(ジフェニルメチル)ピペラジン。

【0074】

以下の試薬は、アクロス・オーガニック(Acros Organics) (ペンシルベニア州ピッツバーグ) から入手可能である：キノリン－6－カルボン酸およびキノリン－5－カルボン酸。

20

以下の試薬はバケム・バイオサイエンス(Bachem Bioscience) (ペンシルベニア州キングオブプルージア) から入手可能である：第三級－ブトキシカルボニル－β－(3－ピリジル)－アラニン。

以下の試薬は、シグマ・ケミカル社(Sigma Chemical Company) (ウィスコンシン州ミルウォーキー) から入手可能である：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。

種々の略語を本明細書で用いる。使用し得る略語およびその定義を以下の表5に示す。

【0075】

30

【表5】

(表5)－略語

略語	定義
「AM」	アセトキシメチルエステル
「Boc」	第三級－ブトキシカルボニル
「CIMS」	化学イオン化質量分析法
「DMF」	ジメチルホルムアミド
「ESMS」	エレクトロスプレー質量分析法
「Et」	エチル基
「Me」	メチル基
「MH ⁺ 」	ESMSにおける親イオン
「MS」	質量分析法
「MTT」	3－[4, 5－ジメチル－チアゾイル－2－イル]2, 5－ジフェニル－テトラゾリウムブロミド
「NIH」	国立衛生研究所(National Institute of Health)
「PBS」	リン酸塩緩衝液
「THF」	テトラヒドロフラン

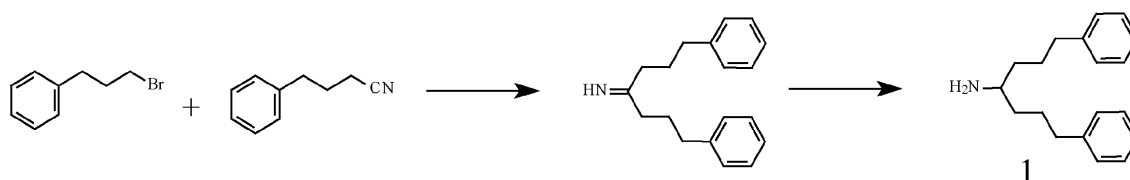
40

【0076】

実施例1－1, 7－ジフェニル－4－アミノヘプタン塩酸塩(1)の調製

【0077】

【化6】



【0078】

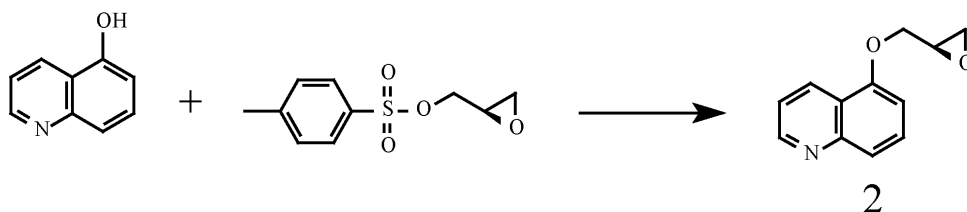
マグネシウム（40.2 g、1.65 mol）および無水エーテル（3.2 L）を攪拌しながら反応容器中で混合する。1-ブロモ-3-フェニルプロパンの1.6 Lの無水エーテル溶液を添加漏斗に入れる。臭化物溶液を1時間かけて攪拌下の反応容器に滴下する。添加終了後、混合物を1時間から2時間攪拌する。4-フェニルブチロニトリル（160 g、1.1 mol）の無水エーテル（2.4 L）溶液を添加漏斗に入れる。この溶液を1時間かけて反応容器に滴下する。滴下終了後、溶液を還流下に10時間加熱した後、室温で6時間攪拌する。添加漏斗を用いて反応混合物をメタノール（3.2 L）で希釈する。水素化ホウ素ナトリウム（83.4 g、2.2 mol）を数回に分けて加える。添加終了後、反応液を室温で6時間攪拌する。反応混合物に水（3.2 L）をゆっくり加えて反応を停止させる。混合物をエーテル（3.2 L）および水（1.6 L）で希釈する。エーテル層を分離し、水層をエーテルで二回（3.2 L×2）抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を、塩化ナトリウム溶液で一回洗浄し、乾燥、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得る。この生成物をエーテル（1.2 L）で希釈し、1 M塩酸（1.2 L）をゆっくり加えて酸性とする。混合物を1時間攪拌し、減圧下で濃縮する。得られた沈殿をアセトニトリルで希釈し、16時間攪拌する。濾過により、所望の1,7-ジフェニル-4-アミノヘプタン塩酸塩を回収する。

【0079】

実施例2 - (R)-5-オキシラニルメトキシキノリン(2)の調製

【0080】

【化7】



【0081】

水素化ナトリウム（60重量%、1.79 g、44.8 mmol）をアルゴンブランケット下でヘキサン（10 mLを3回）で洗浄する。次いでDMF（17 mL）を室温下で添加し、攪拌下のスラリーを5℃まで冷却する。5-ヒドロキシキノリン（5.00 g、34.4 mmol）のDMF（65 mL）溶液を30分間かけて滴下する。得られた混合物を1時間かけて室温まで加温して、透明な赤褐色溶液を得る。(R)-(-)-グリシジルトシラート（10.22 g、44.8 mmol）のDMF（50 mL）溶液を20分間かけて滴下する。得られた混合物を室温で4時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液（25 mL）を添加することによって反応を停止させ、水（750 mL）を注ぎ、エーテル（375 mLを3回）で抽出する。一緒にしたエーテル層を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（375 mLで2回）で洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮する。残基を勾配溶離（ヘキサン中、33%→50%エチルアセテート）を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物（4.95 g）を黄褐色固形物として得る。ESMS：MH⁺ 202.2（基準）。

【0082】

実施例3 - 4-[4-フェニル-1-(3-フェニルプロピル)-ブチルカルバモイル]-ピペリジン-1-カルボン酸第三級-ブチルエステル(3)の調製

【0083】

10

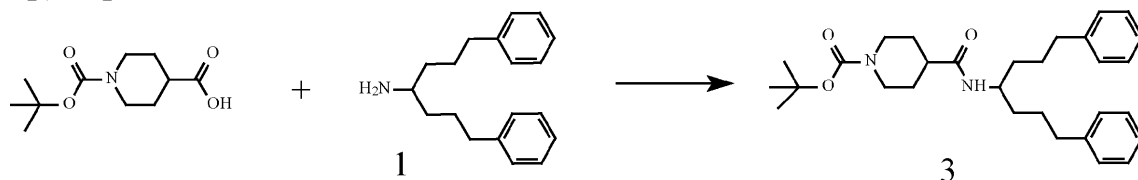
20

30

40

50

【化 8】



【0084】

1-第三級-ブトキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボン酸（1 g、4.36 mモル）を室温で塩化メチレン（25 mL）中に溶解する。1, 7-ジフェニル-4-アミノヘプタン塩酸塩（1）（1.33 g、4.38 mモル）、トリエチルアミン（1.22 mL、8.75 mモル）、およびN-（3-ジメチルアミノプロピル）-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩（0.92 g、4.8 mモル）を連続的に添加する。混合物を室温で18時間攪拌し、次いで40℃にて減圧下で濃縮する。残基をエチルアセテート（150 mL）で希釈し、水（150 mL）、0.1 NのHCl（100 mL）、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（50 mL）、および飽和食塩水（50 mL）で連続的に洗浄する。有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過して減圧下で濃縮する。残基を勾配溶離（ヘキサン中、5%→40%エチルアセテート）を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物（0.77 g）を固形物として得る。

10

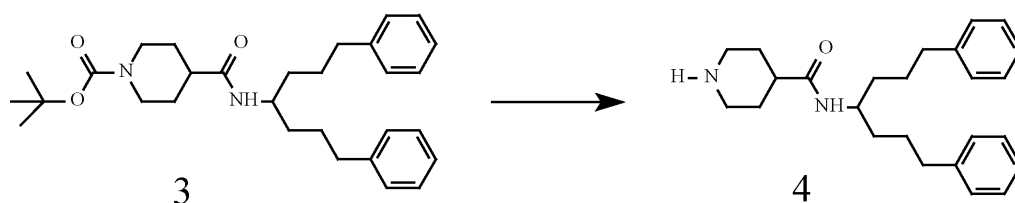
【0085】

実施例4 ーピペリジン-4-カルボン酸 [4-フェニル-1-(3-フェニルプロピル)-ブチル]-アミド (4) の調製

20

【0086】

【化 9】



【0087】

4-[4-フェニル-1-(3-フェニルプロピル)-ブチルカルバモイル]-ピペリジン-1-カルボン酸第三級-ブチルエステル (3)（0.77 g、1.61 mモル）を、室温で塩化メチレン（20 mL）中に溶解する。トリフルオロ酢酸（20 mL）をゆっくりと添加し、この溶液を室温下で90分間攪拌する。溶液を減圧下、40℃にて濃縮する。残基を塩化メチレン（10 mL）および水（100 mL）の混合物中でスラリーとし、炭酸カリウムをスラリーがアルカリ性になるまで添加する。スラリーを水（200 mL）で希釈し、塩化メチレン（100 mLで3回）で抽出する。有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して所望の生成物（0.58 g）をオイルとして得る。

30

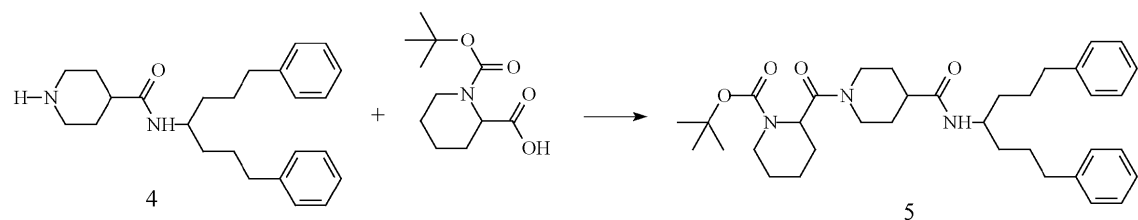
【0088】

実施例5 ー1-(1-第三級-ブトキシカルボニルピペリジン-2-カルボニル)-ピペリジン-4-カルボン酸 [4-フェニル-1-(3-フェニルプロピル)-ブチル]-アミド (5) の調製

40

【0089】

【化 10】



5

50

【0090】

ピペリジン-4-カルボン酸 [4-フェニル-1-(3-フェニルプロピル)-ブチル]-アミド (4) (1.00 g、2.64 mモル) を、室温で塩化メチレン (25 mL) 中に溶解する。1-第三級-ブトキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボン酸 (0.73 g、3.17 mモル)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.75 g、5.81 mモル)、および PyBOP (1.65 g、3.17 mモル) を連続的に添加する。反応物を室温で20時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮する。残基を、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中、50%→70%エチルアセテート) で精製して、所望の生成物 (5) を固形物として得る。E SMS: MH^+ 590.6。

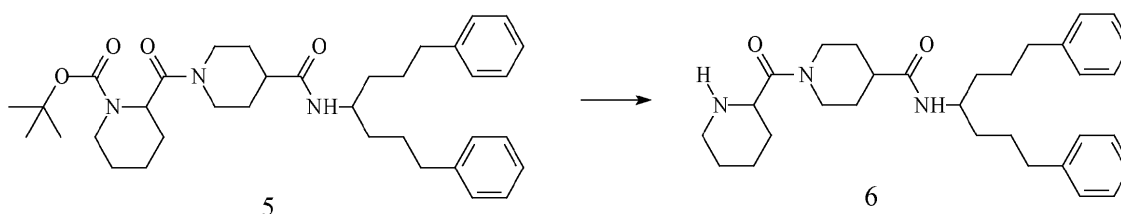
【0091】

10

実施例6 - 1-(ピペリジン-2-カルボニル)-ピペリジン-4-カルボン酸 [4-フェニル-1-(3-フェニルプロピル)-ブチル]-アミド (6) の調製

【0092】

【化11】



20

【0093】

1-(1-第三級-ブトキシカルボニル-ピペリジン-2-カルボニル)-ピペリジン-4-カルボン酸 [4-フェニル-1-(3-フェニルプロピル)-ブチル]-アミド (5) (1.41 g、2.39 mモル) を、室温で塩化メチレン (40 mL) 中に溶解する。トリフルオロ酢酸 (20 mL) をゆっくり添加し、この溶液を室温で1.5時間攪拌する。溶液を減圧下、40℃にて濃縮する。残基を塩化メチレン (200 mL) 中に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム溶液に注ぐ。飽和炭酸カリウム溶液を用いてpHを9に調整する。混合物を振とうして、層に分離する。水層を塩化メチレン (50 mLで3回) で抽出する。一緒にした有機抽出物を水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して所望の生成物 (1.10 g) を白色固形物として得る。E SMS: MH^+ 490.2。

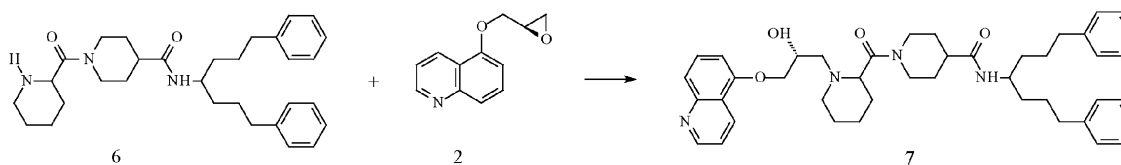
30

【0094】

実施例7 - N-{1-[2-(R)-ヒドロキシ-3-(キノリン-5-イルオキシ)-プロピル]-ピペリジン-2-カルボニル}-ピペリジン-4-カルボン酸 [4-フェニル-1-(3-フェニルプロピル)-ブチル]-アミド (7) の調製

【0095】

【化12】



40

【0096】

1-(ピペリジン-2-カルボニル)-ピペリジン-4-カルボン酸 [4-フェニル-1-(3-フェニルプロピル)-ブチル]-アミド (6) (243.4 mg、0.497 mモル) を、室温でエタノール (12 mL) 中に溶解する。(R)-5-オキシラニルメトキシ-キノリン (2) (100.0 mg、0.497 mモル) を添加し、次いで混合物を17時間還流する。室温まで冷却後、溶液を減圧下40℃で濃縮する。残基を、勾配分離 (ヘキサン中、50%→100%アセトン、次いでアセトン中、5%→20%エタノール) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物 (240 mg) を白色固形物として得る。E SMS: MH^+ 691.4。

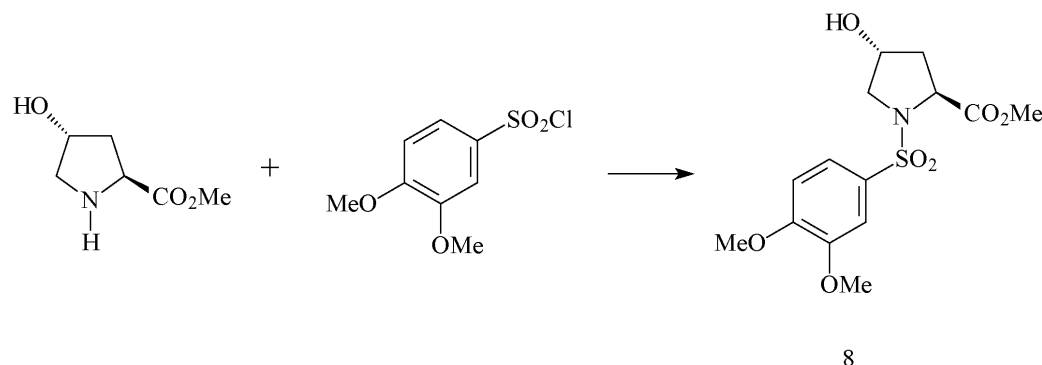
50

【0097】

実施例8 —N—(3, 4-ジメトキシベンゼンスルホニル)—[(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボン酸]メチルエステル(8)の調製

【0098】

【化13】



10

【0099】

[(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボン酸]メチルエステル(3.00g、20.7mmol)を塩化メチレン(120mL)中に溶解する。トリエチルアミン(5.23g、51.7mmol)および4-(ジメチルアミノ)ピリジン(0.25g、2.1mmol)を添加し、溶液を氷浴中で冷却する。3,4-ジメトキシベンゼンスルホニルクロリド(6.36g、26.9mmol)を添加する。15分後、冷却浴を取り除き、反応物を室温まで加温する。1時間後、反応混合物を氷冷した0.1NのHCl(150mL)中に注ぎ、塩化メチレン(150mLで1回、75mLで2回)で抽出する。一緒にした有機抽出物を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮する。残基を、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中、20%エチルアセテート)で精製して、所望の生成物を固形物として得る。CIMS:MH⁺346。

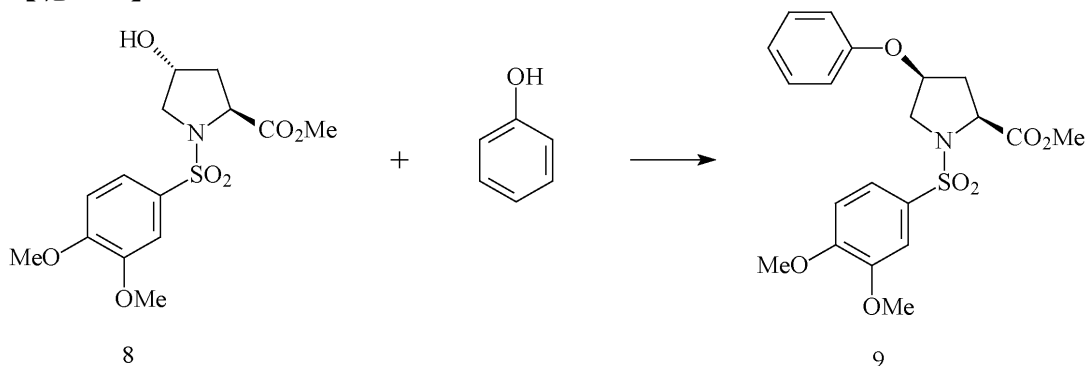
20

【0100】

実施例9 —N—(3, 4-ジメトキシベンゼンスルホニル)—[(2S, 4S)-4-フェノキシ-2-ピロリジンカルボン酸]メチルエステル(9)の調製

【0101】

【化14】



30

40

【0102】

N—(3, 4-ジメトキシベンゼンスルホニル)—[(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボン酸]メチルエステル(8)(1.00g、2.90mmol)、フェノール(0.41g、4.34mmol)、およびトリフェニルホスフィン(1.14g、4.34mmol)をTHF(10mL)中で混合する。混合物を氷浴中で冷却し、ジエチルアゾジカルボキシレート(0.76g、4.34mmol)を30分間かけて滴下する。反応物を、一晚攪拌しながら室温まで加温する。反応混合物を減圧下で濃縮し、エーテルで処理する。混合物の上澄みを他の容器に移し、有機抽出物を濃縮する。残基を、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中、40%エチルアセテート)で精製して、所望の生成物

50

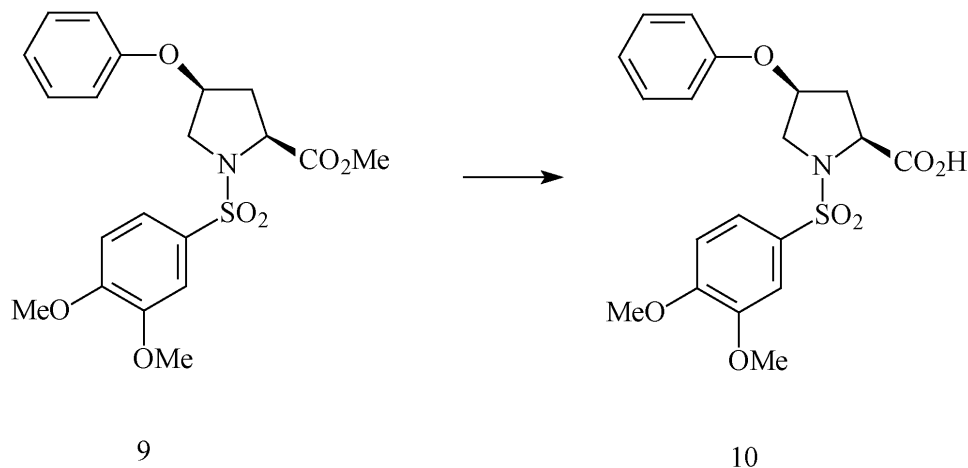
を固形物として得る。CIMS: $\text{MH}^+ 422$ 。

【0103】

実施例10 N-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-(2S,4S)-4-フェノキシ-2-ピロリジンカルボン酸 (10) の調製

【0104】

【化15】



10

【0105】

N-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-(2S,4S)-4-フェノキシ-2-ピロリジンカルボン酸メチルエステル (9) (0.95 g, 2.25 mmol) を 1 mL の 2:2:1 のテトラヒドロフラン:水:メタノール中に溶解する。水酸化リチウム (0.54 g, 22.5 mmol) を添加し、溶液を室温で6時間攪拌する。反応混合物を飽和クエン酸溶液 (20 mL) に注ぎ、エチルアセテート (40 mL) で抽出する。有機層を単離し、水 (20 mL で2回) および食塩水 (20 mL) で連続的に洗浄する。次いで溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して所望の生成物を白色固形物として得る。CIMS: $\text{MH}^+ 408$ 。

20

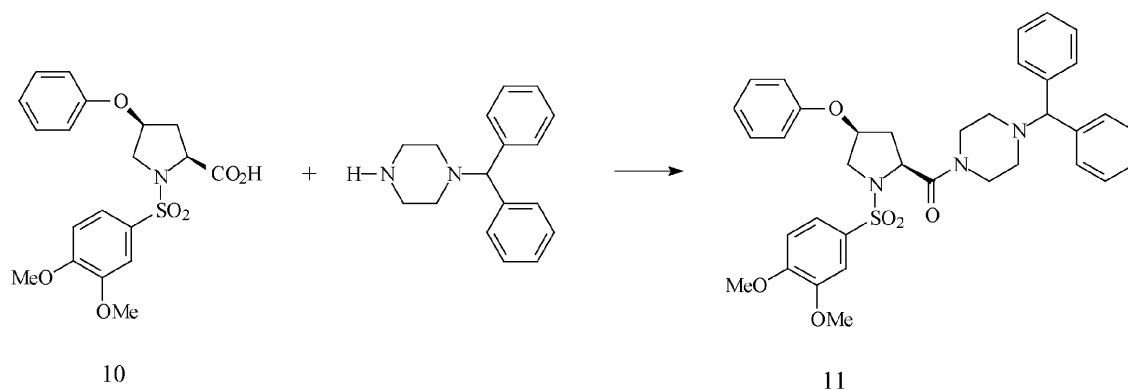
【0106】

実施例11 N-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-(2S,4S)-4-フェノキシ-2-ピロリジンカルボン酸 (4-ベンズヒドリルピペラジン-1-イル) アミド (11) の調製

30

【0107】

【化16】



40

【0108】

N-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-(2S,4S)-4-フェノキシ-2-ピロリジンカルボン酸 (10) (0.64 g, 1.57 mmol) を、室温で塩化メチレン (15 mL) 中に溶解させる。1-(ジフェニルメチル)ピペラジン (0.48 g, 1.89 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.45 g, 3.46 mmol)

50

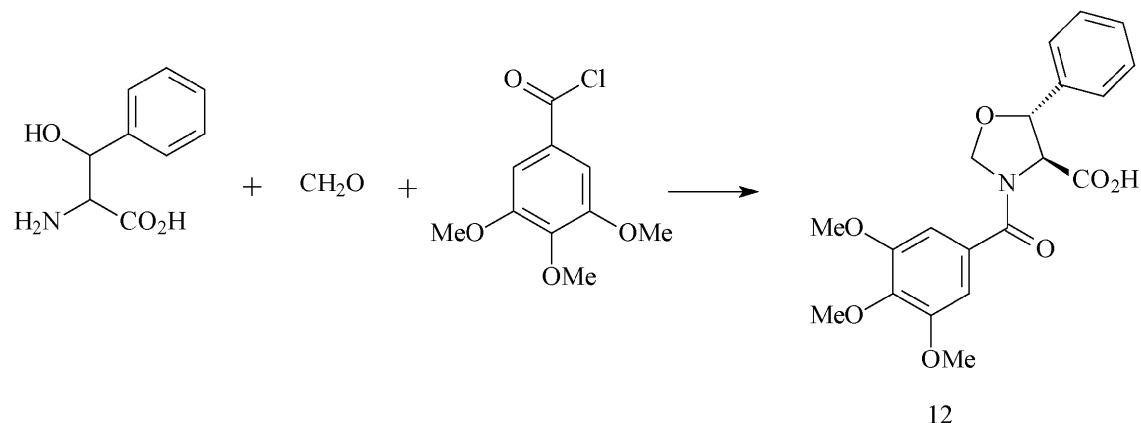
ル)、および PyBOP (0.98 g、1.89 mmol) を連続的に添加する。反応物を室温で 16 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮する。残基を、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中、40% → 50% エチルアセテート) で精製して、所望の生成物を固形発泡体として得る。CIMS: $MH^+ 642$ 。

【0109】

実施例 12 5-フェニル-3-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)-オキサゾリジン-4-カルボン酸 (12) の調製

【0110】

【化17】



【0111】

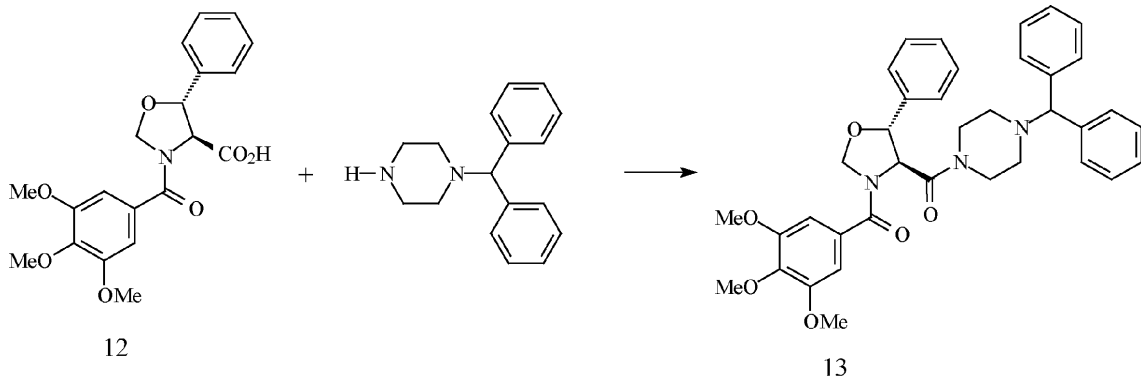
DL-トレオ-3-フェニルセリン水和物 (5.00 g、27.6 mmol) および 2 N の NaOH (13.8 mL、27.6 mmol) を合わせて、氷浴中で冷却する。ホルムアルデヒド (37% の水溶液 2.24 g) を添加し、反応混合物を 0 °C で 21 時間攪拌する。3,4,5-トリメトキシベンゾイルクロリド (6.36 g、27.6 mmol) のアセトン (20 mL) 溶液を除々に添加し、固体の重炭酸ナトリウムを用いて pH を > 7 に維持する。1 時間攪拌後、反応混合物を水に注ぎ、エチルアセテート (50 mL で 3 回) で抽出する。水溶液を氷浴中で冷却し、1 N の HCl を用いて pH を 1 に調整し、混合物を塩化メチレン (100 mL で 3 回) で抽出する。一緒にした塩化メチレン抽出物を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して所望の生成物を白色固形物として得る。CIMS: $MH^+ 388$ 。

【0112】

実施例 13 5-フェニル-3-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)-オキサゾリジン-4-カルボン酸 (4-ベンズヒドリルピペラジン-1-イル) アミド (13) の調製

【0113】

【化18】



【0114】

5-フェニル-3-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)-オキサゾリジン-4-カ

ルボン酸 (12) (120 mg、0.310 mmol) を室温で塩化メチレン (3 mL) 中に溶解する。1-(ジフェニルメチル)ピペラジン (94 mg、0.372 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (128 mg、0.99 mmol)、および PyBOP (193 mg、0.372 mmol) を連続的に添加する。反応物を室温で1時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮する。残基を、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中、30% → 60% エチルアセテート) で精製して、所望の生成物を白色固形物として得る。CIMS: $MH^+ 622$ 。

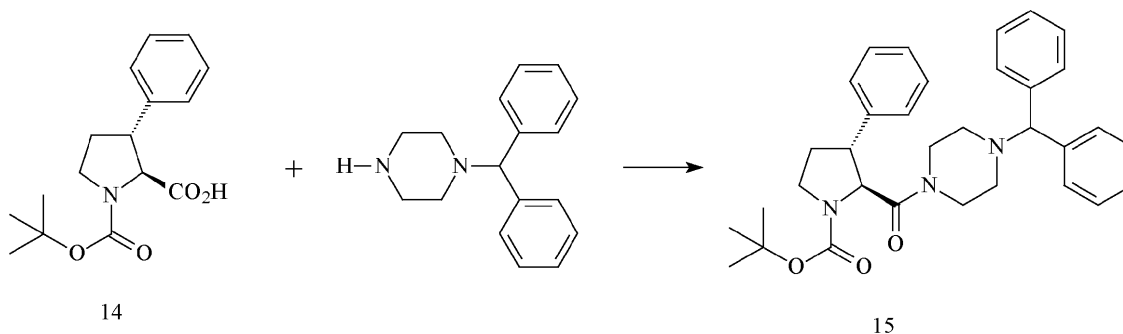
【0115】

実施例 14 N-(第三級-ブトキシカルボニル)-3-フェニル-[(2S)-2-ピロリジンカルボン酸] (4-ベンズヒドリルピペラジン-1-イル) アミド (15) の調製

10

【0116】

【化19】



20

【0117】

チャン (Chung, J.Y.) らのジャーナル・オブ・オーガニックケミストリー (J. Org. Chem.) 第55巻: 270~5頁 (1990年) に従って調製された、N-(第三級-ブトキシカルボニル)-3-フェニル-[(2S)-2-ピロリジンカルボン酸] (14) (1.50 g、5.1 mmol) を、室温で塩化メチレン (55 mL) 中に溶解する。1-(ジフェニルメチル)ピペラジン (1.62 g、6.4 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.50 g、2.25 mmol)、および PyBOP (3.35 g、6.4 mmol) を連続的に添加する。反応物を室温で18時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮する。残基を、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中、33% → 50% エチルアセテート) で精製して、所望の生成物を白色固形物として得る。CIMS: $MH^+ 526$ 。

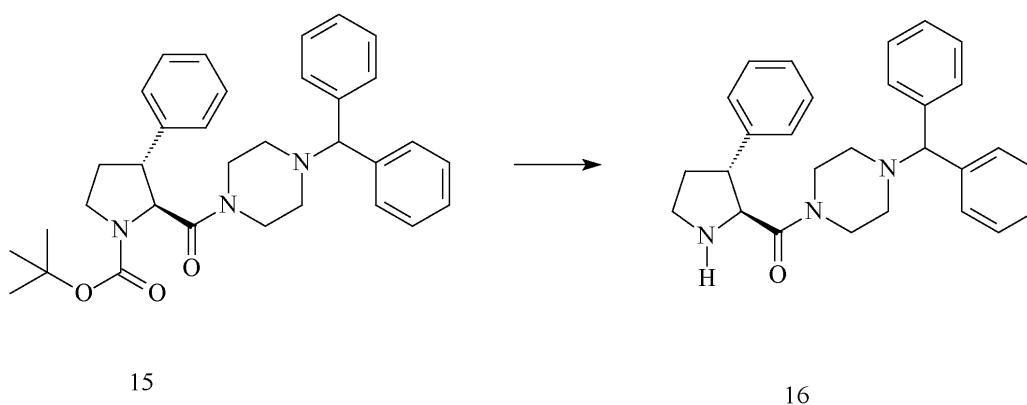
30

【0118】

実施例 15 3-フェニル-[(2S)-2-ピロリジンカルボン酸] (4-ベンズヒドリルピペラジン-1-イル) アミド (16) の調製

【0119】

【化20】



40

【0120】

N-(第三級-ブトキシカルボニル)-3-フェニル-[(2S)-2-ピロリジンカル

50

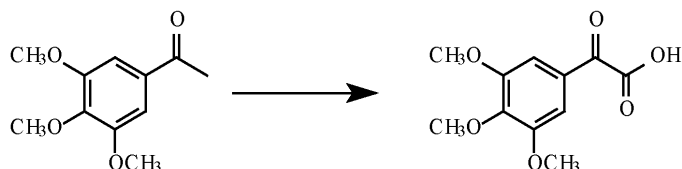
ボン酸] (4-ベンズヒドリルピペラジン-1-イル) アミド (15) (2.70 g、5.14 mmol) を、室温で塩化メチレン (30 mL) 中に溶解する。トリフルオロ酢酸 (20 mL) をゆっくり添加し、この溶液を室温で2時間攪拌する。反応混合物を氷浴中で冷却し、飽和炭酸カリウム溶液を用いて pH を9に調製する。混合物を水 (30 mL) に注ぎ、塩化メチレン (60 mL で1回、20 mL で2回) で抽出する。混合した有機抽出物を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して所望の生成物を得る。
CIMS: MH⁺ 426。

【0121】

実施例 16 3, 4, 5-トリメトキシフェニルグリオキシル酸 (17) の調製

【0122】

【化21】



17

【0123】

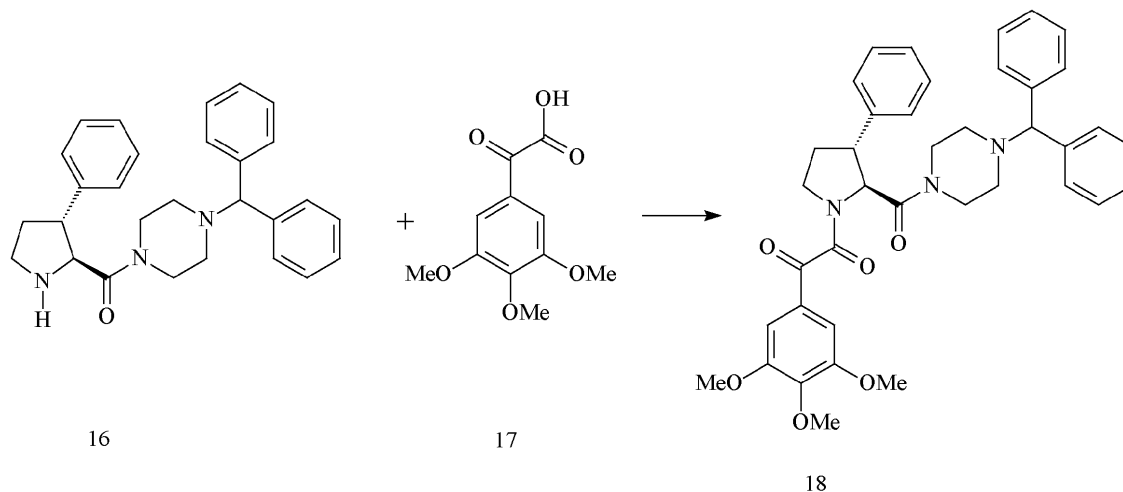
3, 4, 5-トリメトキシフェニルアセトフェノン (20.00 g、0.095 mol) を、室温でピリジン (76 mL) 中に溶解する。二酸化セレン (13.8 g、0.124 mol) を添加し、混合物を24時間慎重に加熱還流する。混合物を室温まで冷却し、次いで珪藻土のパッドを通して濾過する。濾液を減圧下、40℃にて濃縮する。残基をエチルアセテート (250 mL) に溶解し、次いで連続的に1NのHCl (250 mL)、および飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (100 mL で2回) で抽出する。混合した重炭酸塩の水性抽出物を濃HClで酸性化し、次いでエーテル (250 mL で2回) で抽出する。エーテル抽出物を合わせ、次いで食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下40℃にて濃縮して所望の生成物 (12.00 g) を黄色固形物として得る。

【0124】

実施例 17 -N-[(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) グリオキシリル]-3-フェニル-[(2S)-2-ピロリジンカルボン酸] (4-ベンズヒドリルピペラジン-1-イル) アミド (18) の調製

【0125】

【化22】



16

17

18

【0126】

3-フェニル-[(2S)-2-ピロリジンカルボン酸] (4-ベンズヒドリルピペラジ

10

20

30

40

50

ン-1-イル) アミド (16) (0.50 g、1.2 mモル) を、室温で塩化メチレン (15 mL) 中に溶解する。3, 4, 5-トリメトキシフェニルグリオキシル酸 (17) (0.34 g、1.40 mモル)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.33 g、2.60 mモル)、および PyBOP (0.73 g、1.40 mモル) を連続的に添加する。反応物を室温で16.5時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮する。残基を、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中、33%→50%エチルアセテート) で精製して、所望の生成物を固形物として得る。CIMS: $MH^+ 648$ 。

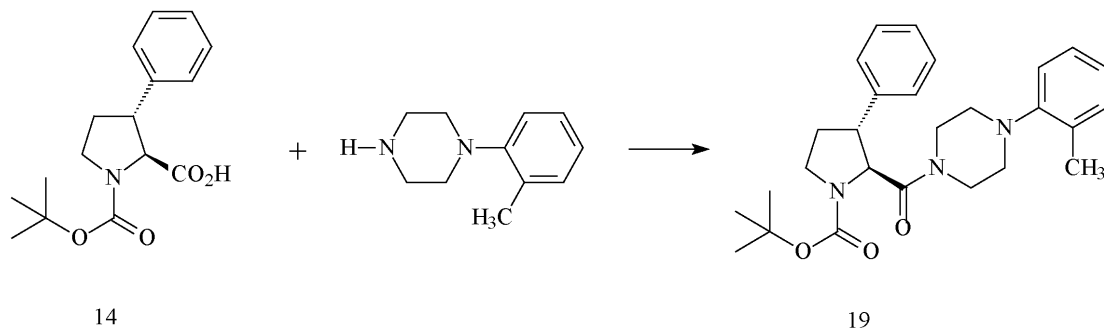
【0127】

実施例18 -N-(第三級-ブトキシカルボニル)-3-フェニル-[(2S)-2-ピロリジンカルボン酸] 1-[(o-トリル) ピペラジーン-1-イル] アミド (19) の調製

10

【0128】

【化23】



20

【0129】

N-(第三級-ブトキシカルボニル)-3-フェニル-[(2S)-2-ピロリジンカルボン酸] (14) (3.00 g、10.3 mモル) を、室温で塩化メチレン (100 mL) 中に溶解する。1-(o-トリル) ピペラジン塩酸塩 (2.74 g、12.9 mモル)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (4.33 g、33.5 mモル)、および PyBOP (6.70 g、12.9 mモル) を連続的に添加する。反応物を室温で18時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮する。残基を、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中、33%エチルアセテート) で精製して、所望の生成物を白色固形物として得る。CIMS: $MH^+ 450$ 。

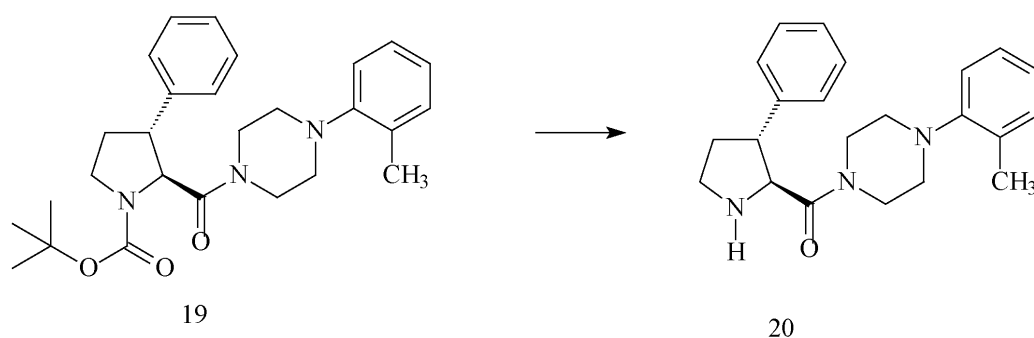
30

【0130】

実施例19 -3-フェニル-[(2S)-2-ピロリジンカルボン酸] 1-[(o-トリル) ピペラジーン-1-イル] アミド (20) の調製

【0131】

【化24】



40

【0132】

N-(第三級-ブトキシカルボニル)-3-フェニル-[(2S)-2-ピロリジンカルボン酸] [(o-トリル) ピペラジーン-1-イル] アミド (19) (4.46 g、9.92 mモル) を、室温で塩化メチレン (60 mL) 中に溶解する。トリフルオロ酢酸 (40 mL) をゆっくり添加し、この溶液を室温で1時間攪拌する。反応混合物を氷浴中で冷却し

50

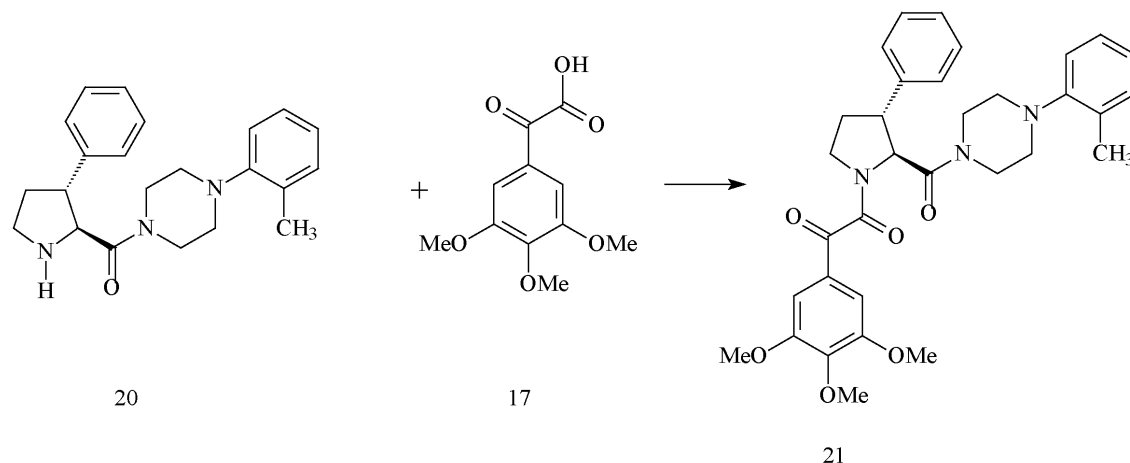
、飽和炭酸カリウム溶液を用いてpHを9に調製する。混合物を水（60 mL）に注ぎ、塩化メチレン（120 mLで1回、40 mLで2回）で抽出する。混合した有機抽出物を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して所望の生成物を得る。CIMS:MH⁺350。

【0133】

実施例20 N-[(3,4,5-トリメトキシフェニル)グリオキシリル]-3-フェニル-[(2S)-2-ピロリジンカルボン酸]1-[(o-トリル)ピペラジン-1-イル]アミド(21)の調製

【0134】

【化25】



【0135】

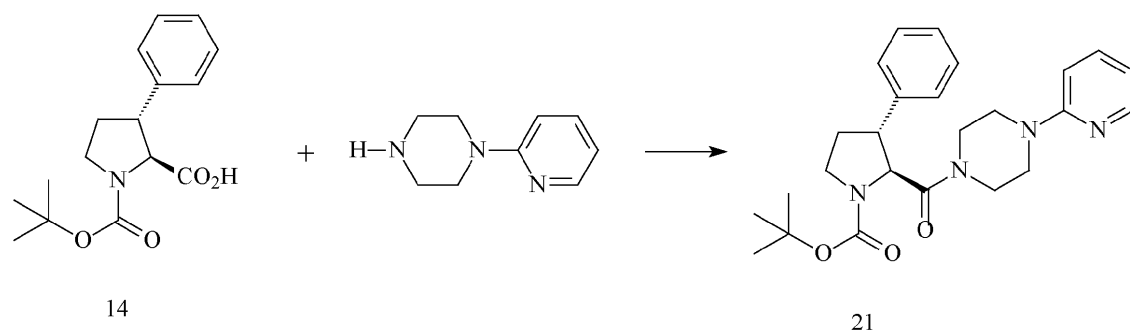
3-フェニル-[(2S)-2-ピロリジンカルボン酸] [(o-トリル)ピペラジン-1-イル]アミド(20) (1.00 g、2.86 mモル)を、室温で塩化メチレン(40 mL)中に溶解する。3,4,5-トリメトキシフェニルグリオキシル酸(17) (0.82 g、3.43 mモル)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.81 g、6.30 mモル)、およびPyBOP(1.79 g、3.49 mモル)を連続的に添加する。反応物を室温で17.5時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮する。残基を、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中、33%→40%エチルアセテート)で精製して、所望の生成物を固形物として得る。CIMS:MH⁺572。

【0136】

実施例21 N-(第三級ブトキシカルボニル)-3-フェニル-[(2S)-2-ピロリジンカルボン酸]1-[(2-ピリジル)ピペラジン-1-イル]アミド(22)の調製

【0137】

【化26】



【0138】

N-(第三級ブトキシカルボニル)-3-フェニル-[(2S)-2-ピロリジンカルボン酸] (14) (1.00 g、3.43 mモル)を、室温で塩化メチレン(40 mL)

中に溶解する。1-(2-ピリジル)ピペラジン(0.70g、4.29mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.00g、7.70mmol)、およびPyBOP(2.23g、4.29mmol)を連続的に添加する。反応物を室温で19時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮する。残基を、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中、50%→70%エチルアセート)で精製して、所望の生成物を白色固形物として得る。CIMS: MH^+ 437。

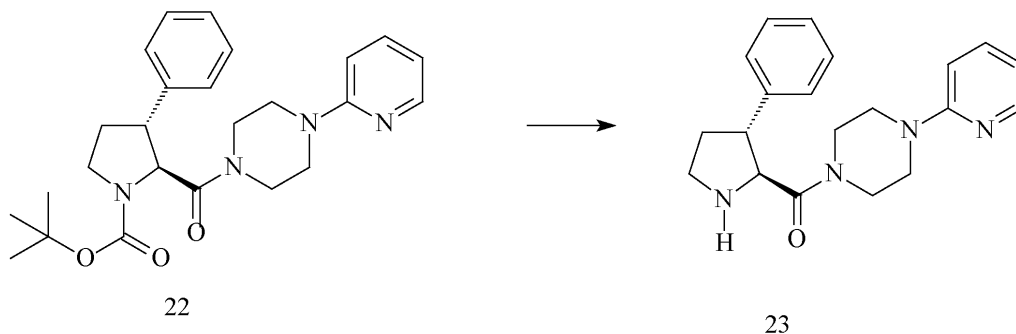
【0139】

実施例22 -3-フェニル-[(2S)-2-ピロリジンカルボン酸]1-[(2-ピリジル)ピペラジン-1-イル]アミド(23)の調製

【0140】

10

【化27】



23

20

【0141】

N-(第三級-ブトキシカルボニル)-3-フェニル-[(2S)-2-ピロリジンカルボン酸]1-[(2-ピリジル)ピペラジン-1-イル]アミド(22)(1.12g、2.57mmol)を、室温で塩化メチレン(60mL)中に溶解する。トリフルオロ酢酸(35mL)をゆっくり添加し、この溶液を室温で1時間攪拌する。反応混合物を氷浴中で冷却し、飽和炭酸カリウム溶液を用いてpHを9に調製する。混合物を水(60mL)に注ぎ、塩化メチレン(120mLで1回、40mLで2回)で抽出する。混合した有機抽出物を水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して所望の生成物を得る。CIMS: MH^+ 337。

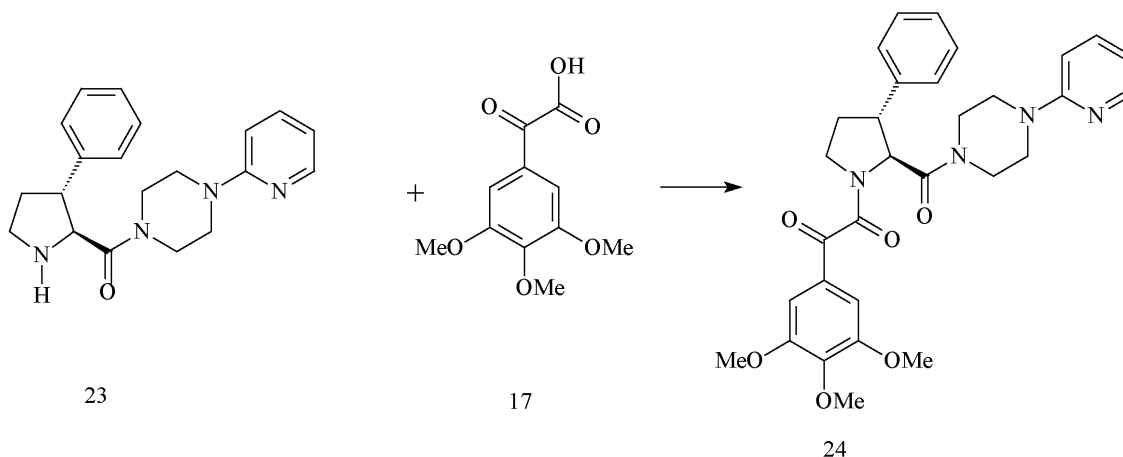
【0142】

30

実施例23 -N-[(3,4,5-トリメトキシフェニル)グリオキシリル]-3-フェニル-[(2S)-2-ピロリジンカルボン酸]1-[(2-ピリジル)ピペラジン-1-イル]アミド(24)の調製

【0143】

【化28】



23

17

24

40

【0144】

3-フェニル-[(2S)-2-ピロリジンカルボン酸]1-[(2-ピリジル)ピペラジン-1-イル]アミド(23)(0.97g、2.86mmol)を、室温で塩化メチレン(

50

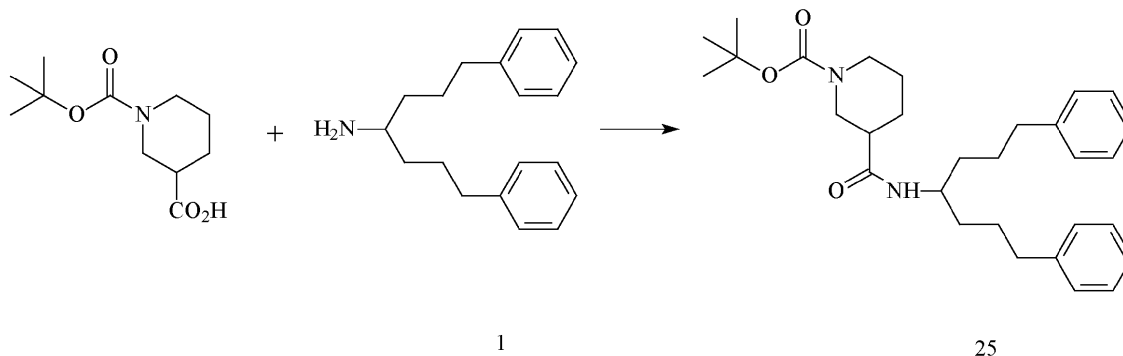
40 mL) 中に溶解する。3, 4, 5-トリメトキシフェニルグリオキシル酸 (17) (0.83 g、3.46 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.82 g、6.34 mmol)、および PyBOP (1.80 g、3.46 mmol) を連続的に添加する。反応物を室温で 19 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮する。残基を、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中、50% → 70% エチルアセテート) で精製して、所望の生成物を固形物として得る。CIMS: MH^+ 559。

【0145】

実施例 24 1-(第三級-ブトキシカルボニル)-ピペリジン-3-カルボン酸 [4-フェニル-1-(3-フェニルプロピル)-ブチル]-アミド (25) の調製

【0146】

【化29】



【0147】

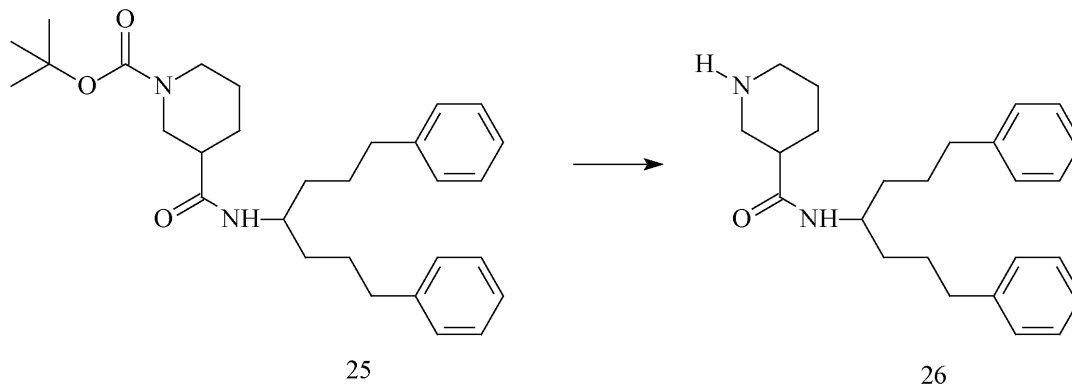
1-(第三級-ブトキシカルボニル)-ピペリジン-3-カルボン酸 (3.00 g、13.1 mmol) を室温で塩化メチレン (100 mL) 中に溶解する。1, 7-ジフェニル-4-アミノヘプタン塩酸塩 (1) (4.77 g、15.7 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (7.3 mL、41.9 mmol)、および PyBOP (8.17 g、15.7 mmol) を連続的に添加する。混合物を室温で 15 時間攪拌し、次いで 40 °C にて減圧下で濃縮する。残基を勾配溶離 (ヘキサン中、20% → 40% エチルアセテート) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物をオイルとして得る。ESMS: MH^+ 479.4。

【0148】

実施例 25 1-(第三級-ブトキシカルボニル)-ピペリジン-3-カルボン酸 [4-フェニル-1-(3-フェニルプロピル)-ブチル]-アミド (26) の調製

【0149】

【化30】



【0150】

1-(第三級-ブトキシカルボニル)-ピペリジン-3-カルボン酸 [4-フェニル-1-(3-フェニルプロピル)-ブチル] アミド (25) (6.30 g、13.2 mmol) を、室温で塩化メチレン (60 mL) 中に溶解する。トリフルオロ酢酸 (40 mL) を

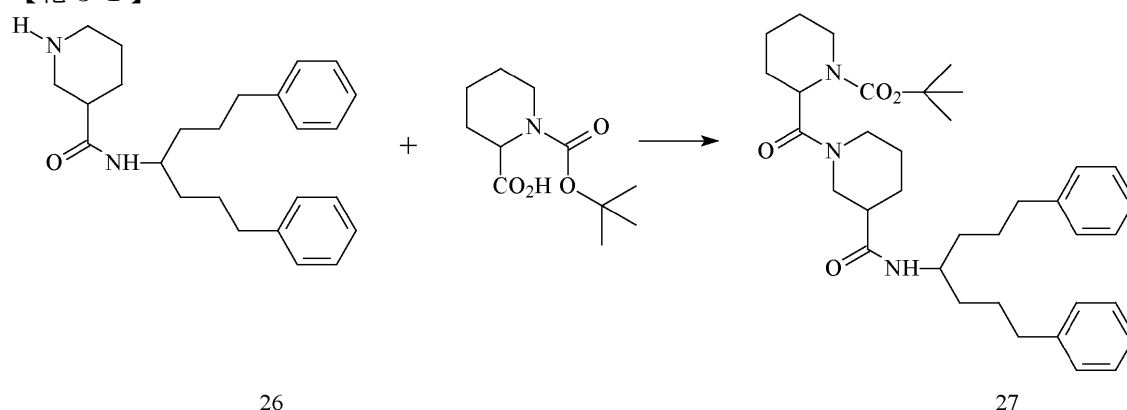
ゆっくり添加し、この溶液を室温で1.25時間攪拌する。溶液を減圧下、40℃にて濃縮する。残基を塩化メチレン(300mL)中に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム溶液に注ぐ。飽和炭酸カリウム溶液を用いてpHを9に調整する。混合物を振とうして、層に分離する。水層を塩化メチレン(100mLで3回)で抽出する。混合した有機抽出物を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して所望の生成物を固形物として得る。ESMS:MH⁺379.0。

【0151】

実施例26 ー1ー[1ー(第三級ーブトキシカルボニル)ピペリジンー2ーカルボニル]ーピペリジンー3ーカルボン酸[4ーフェニルー1ー(3ーフェニループロピル)ーブチル]ーアミド(27)の調製

【0152】

【化31】



【0153】

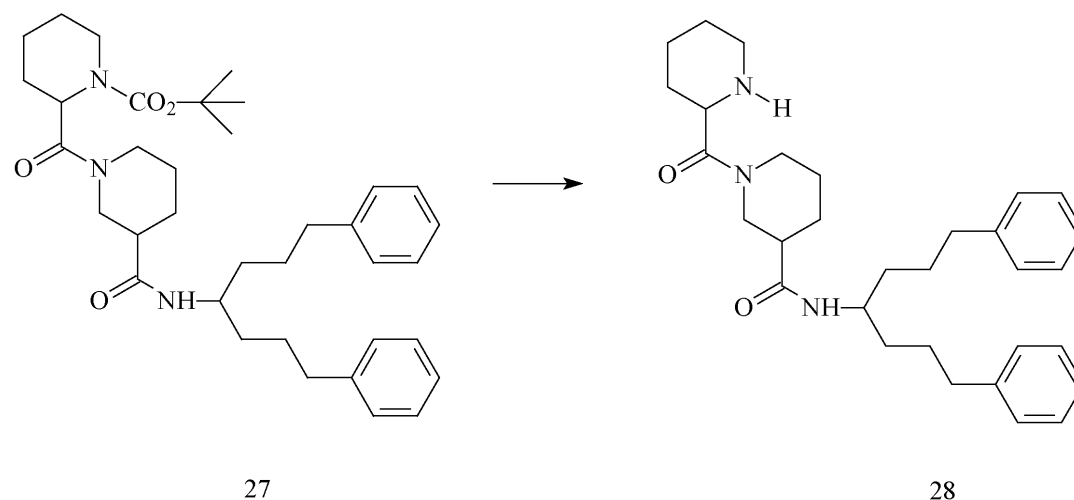
ピペリジンー3ーカルボン酸[4ーフェニルー1ー(3ーフェニループロピル)ーブチル]ーアミド(26)(1.00g、2.64mmol)を、室温で塩化メチレン(25mL)中に溶解する。1ー第三級ーブトキシカルボニルーピペリジンー2ーカルボン酸(0.73g、3.17mmol)、N,Nージイソプロピルエチルアミン(0.75g、5.81mmol)、およびPyBOP(1.65g、3.17mmol)を連続的に添加する。反応物を室温で17.5時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮する。残基を、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中、40%→60%エチルアセテート)で精製して、所望の生成物(76)を固形物として得る。ESMS:MH⁺590.6。

【0154】

実施例27 ー1ー(ピペリジンー2ーカルボニル)ーピペリジンー3ーカルボン酸[4ーフェニルー1ー(3ーフェニループロピル)ーブチル]ーアミド(28)の調製

【0155】

【化32】



【0156】

1-〔1-(第三級-ブトキシカルボニル)ピペリジン-2-カルボニル〕-ピペリジン-3-カルボン酸〔4-フェニル-1-(3-フェニル-プロピル)-ブチル〕-アミド(27)(1.35g、2.29mmol)を、室温で塩化メチレン(40mL)中に溶解する。トリフルオロ酢酸(20mL)をゆっくり添加し、この溶液を室温で4時間攪拌する。溶液を減圧下、40℃にて濃縮する。残基を塩化メチレン(200mL)中に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム溶液に注ぐ。飽和炭酸カリウム溶液を用いてpHを9に調整する。混合物を振とうして、層に分離する。水層を塩化メチレン(50mLで3回)で抽出する。混合した有機抽出物を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して所望の生成物を固形発泡体として得る。

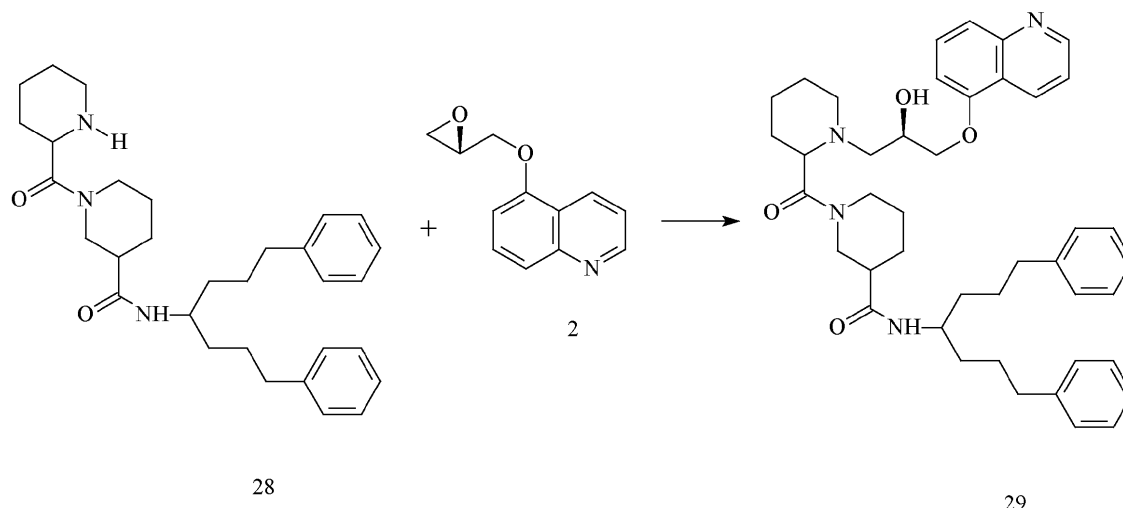
10

【0157】

実施例28 1-〔1-{1-[2-(R)-ヒドロキシ-3-(キノリン-5-イルオキシ)-プロピル]-ピペリジン-2-カルボニル}-ピペリジン-3-カルボン酸〔4-フェニル-1-(3-フェニル-プロピル)-ブチル〕-アミド(29)の調製

【0158】

【化33】



20

29

30

【0159】

1-(ピペリジン-2-カルボニル)-ピペリジン-3-カルボン酸〔4-フェニル-1-(3-フェニル-プロピル)-ブチル〕-アミド(28)(234.4mg、0.497mmol)を、室温でエタノール(12mL)中に溶解する。(R)-5-オキシラニルメトキシ-キノリン(2)(100.0mg、0.497mmol)を添加し、次いで混合物を15時間還流する。室温まで冷却後、溶液を減圧下40℃で濃縮する。残基を、勾配溶離(ヘキサン中、90%エチルアセテート、ヘキサン中、50%→100%アセトン、次いでアセトン中、5%エタノール)を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物(250mg)を白色固形物として得る。ESMS: MH⁺691.4。

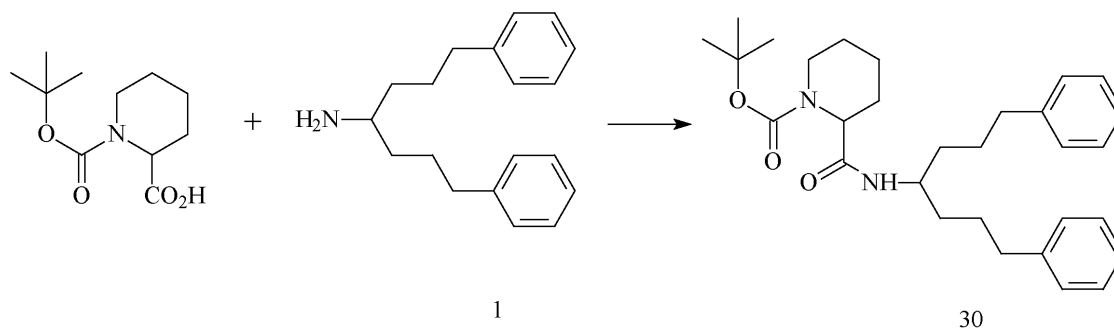
40

【0160】

実施例29 1-(第三級-ブトキシカルボニル)-ピペリジン-2-カルボン酸〔4-フェニル-1-(3-フェニル-プロピル)-ブチル〕-アミド(30)の調製

【0161】

【化34】



【0162】

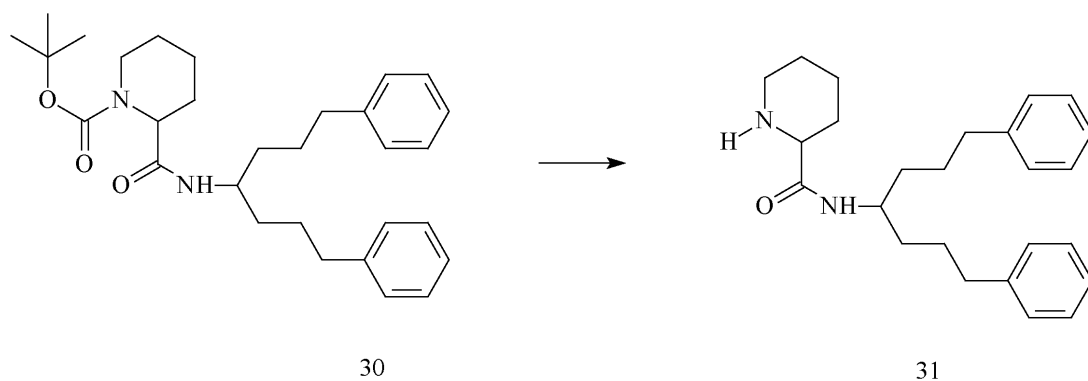
1-(第三級ブトキシカルボニル)-ピペリジン-2-カルボン酸 (3.00 g、13.1 mmol) を室温で塩化メチレン (100 mL) 中に溶解する。1,7-ジフェニル-4-アミノヘプタン塩酸塩 (1) (4.77 g、15.7 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (7.3 mL、41.9 mmol)、および PyBOP (8.17 g、15.7 mmol) を連続的に添加する。混合物を室温で15時間攪拌し、次いで40℃にて減圧下で濃縮する。残基を勾配溶離 (ヘキサン中、10%→30%エチルアセテート) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物をオイルとして得る。ESMS: MH^+ 479.4。

【0163】

実施例30 1-(第三級ブトキシカルボニル)-ピペリジン-2-カルボン酸 [4-フェニル-1-(3-フェニルプロピル)-ブチル]-アミド (31) の調製

【0164】

【化35】



【0165】

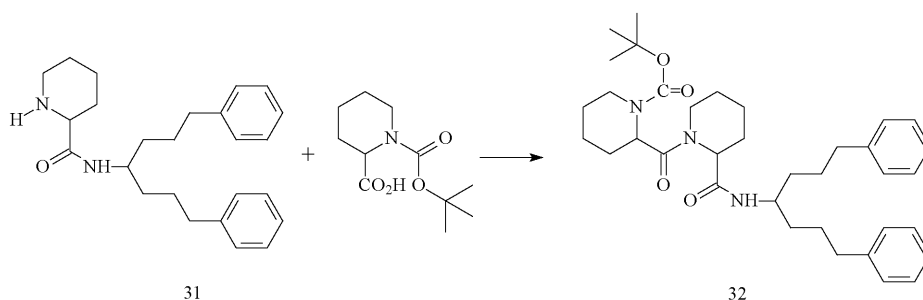
1-(第三級ブトキシカルボニル)-ピペリジン-2-カルボン酸 [4-フェニル-1-(3-フェニルプロピル)-ブチル] アミド (30) (6.77 g、14.1 mmol) を、室温で塩化メチレン (60 mL) 中に溶解する。トリフルオロ酢酸 (40 mL) をゆっくり添加し、この溶液を室温で1.25時間攪拌する。溶液を減圧下、40℃にて濃縮する。残基を塩化メチレン (300 mL) 中に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム溶液に注ぐ。飽和炭酸カリウム溶液を用いてpHを9に調整する。混合物を振とうして、層に分離する。水層を塩化メチレン (100 mLで3回) で抽出する。一緒にした有機抽出物を水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して所望の生成物を固形物として得る。ESMS: MH^+ 379.2。

【0166】

実施例31 1-[1-(第三級ブトキシカルボニル)ピペリジン-2-カルボニル]-ピペリジン-2-カルボン酸 [4-フェニル-1-(3-フェニルプロピル)-ブチル]-アミド (32) の調製

【0167】

【化36】



【0168】

ピペリジン-2-カルボン酸〔4-フェニル-1-(3-フェニルプロピル)-ブチル〕-アミド(31)(1.00g、2.64mmol)を、室温で塩化メチレン(25mL)中に溶解する。1-第三級-ブトキシカルボニル-ピペリジン-2-カルボン酸(0.73g、3.17mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.75g、5.81mmol)、およびPyBOP(1.65g、3.17mmol)を連続的に添加する。反応物を室温で18.5時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮する。残基をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中、20%→40%エチルアセテート)によって精製し、所望の生成物(32)をオイルとして得る。ESMS: MH^+ 590.6。

10

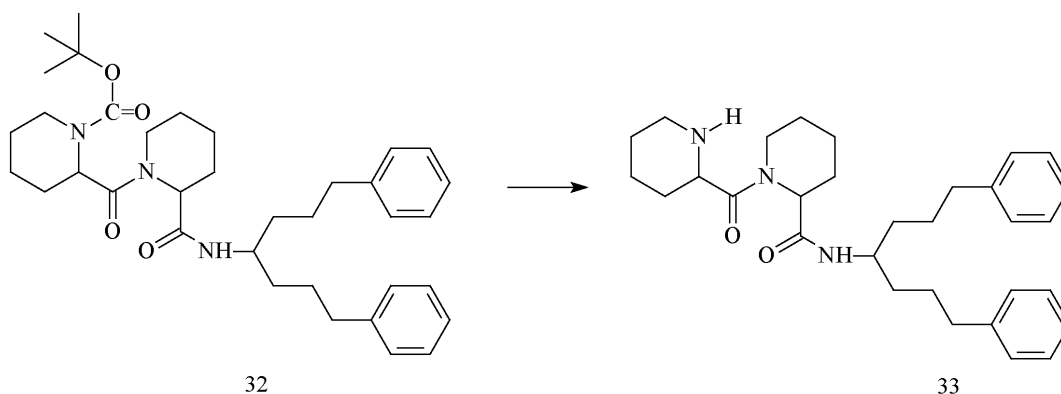
【0169】

実施例32 1-〔1-(ピペリジン-2-カルボニル)-ピペリジン-2-カルボン酸〔4-フェニル-1-(3-フェニルプロピル)-ブチル〕-アミド(33)の調製

20

【0170】

【化37】



30

【0171】

1-〔(1-第三級-ブトキシカルボニル)ピペリジン-2-カルボニル〕-ピペリジン-2-カルボン酸〔4-フェニル-1-(3-フェニルプロピル)-ブチル〕-アミド(32)(1.05g、1.78mmol)を、室温で塩化メチレン(40mL)中に溶解する。トリフルオロ酢酸(20mL)をゆっくり添加し、この溶液を室温で4時間攪拌する。溶液を減圧下、40℃にて濃縮する。残基を塩化メチレン(200mL)中に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム溶液に注ぐ。飽和炭酸カリウム溶液を用いてpHを9に調整する。混合物を振とうして、層を分離する。水層を塩化メチレン(50mLで3回)で抽出する。混合した有機抽出物を水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して所望の生成物をオイルとして得る。

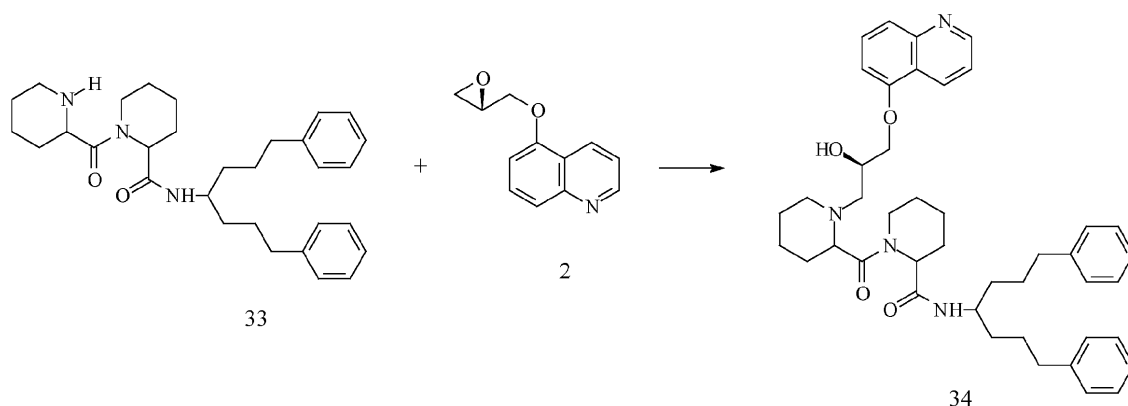
40

【0172】

実施例33 1-〔1-{1-〔2-(R)-ヒドロキシ-3-(キノリン-5-イルオキシ)-プロピル〕-ピペリジン-2-カルボニル}-ピペリジン-2-カルボン酸〔4-フェニル-1-(3-フェニルプロピル)-ブチル〕-アミド(34)の調製

【0173】

【化38】



10

【0174】

1-（ピペリジン-2-カルボニル）-ピペリジン-3-カルボン酸〔4-フェニル-1-（3-フェニルプロピル）-ブチル〕-アミド（33）（234.4mg、0.497mmol）を、室温でエタノール（12mL）中に溶解する。（R）-5-オキシラニルメトキシキノリン（2）（100.0mg、0.497mmol）を添加し、次いで混合物を24.5時間還流する。室温まで冷却後、溶液を減圧下40℃で濃縮する。残基を、勾配溶離（ヘキサン中、80%→90%エチルアセテート、ヘキサン中、50%→100%アセトン、次いでアセトン中、5%エタノール）を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物（250mg）を白色固形物として得る。E S M S：M

20

H⁺691.2。

【0175】

参照例1 - Pgpを阻害する活性度を測定する方法（逆転定量法）

（ゴッテスマン（M.Gottesman）（国立衛生研究所）から得られる）NIH-MDR1-G185細胞を回収し、L-グルタミン、10%ウシ血清（Cosmic calf serum）、およびペニシリン-ストレプトマイシンを含有するRPMI1640中に6×10⁴細胞/mLで再懸濁させた。細胞懸濁液のアリコート100マイクロリットルを96穴マイクロタイタープレートの各々のウェルに添加し、37℃で一晩インキュベートして細胞を付着させた。抗癌剤の存在下での細胞の生存率を、MDR改変剤の存在下と非存在下においてMTT定量法（ネルソン（P.A.Nelson）ら、免疫学誌（J.Immunol）、150：2139～

30

2147頁（1993年））を用いて測定した。

【0176】

簡単には、細胞を、37℃にて15分間MDRモジュレータ（最終濃度5マイクロモル）でプレインキュベートし、次いで抗癌剤の濃度を変えて37℃で72時間処理した。MTT色素（20マイクロリットルの5mg/mL PBS溶液）を各々のウェルに添加し、37℃で4時間インキュベートした。培地を注意深く取り除き、色素を100マイクロリットルの酸性化イソプロピルアルコールを用いて可溶化した。吸光度を分光光度プレートリーダーにて570nmで測定し、630nmにおいて差し引いてバックグランド修正した。逆転指数を各々のMDRモジュレータについて計算し、次のようにベンチマークモジュレータVX-710の逆転指数について標準化した。

40

逆転指数＝モジュレータの非存在下でのIC₅₀/モジュレータの存在下でのIC₅₀

標準化された逆転指数＝モジュレータの逆転指数/VX-710の逆転指数

VX-710は、（S）-N-〔2-オキソ-2-（3,4,5-トリメトキシフェニル）アセチル〕ピペリジン-2-カルボン酸1,7-ビス（3-ピリジル）-4-ヘプチルエステルである。

【0177】

参照例2 - PgpおよびMRP1を阻害する活性度を測定する方法（カルセインAM放出定量法）

Pgp-依存性のカルセインAMの放出を、NIH-MDR1-G185細胞またはHL60-MDR1細胞において測定した。MRP1-依存性のカルセインAMの放出をHL

50

60/A DR細胞において測定した。37℃、0.25mMのカルセインAMを含有する細胞培養培地において、0.5～1×10⁶細胞/mlをインキュベートすることにより、励起波長493nmおよび発光波長515nmにて色素の取り込み量を測定した。MDRモジュレータの濃度を変化させた場合のカルセインAM輸送の阻害率を、遊離のカルセインの蛍光が増加する速度を5分間隔で測定することによって測定した。IC₅₀値は、50%の最大輸送阻害が得られるモジュレータ濃度を測定することによって得た。最大輸送阻害率は、50マイクロモルから60マイクロモルのベラパミルの存在下で得られる%阻害率であった。

【0178】

参照例3 ー 蛍光基質蓄積量定量

(ゴッテスマン (M.Gottesman) (国立衛生研究所) から得られる) NIH-MDR1-G185細胞を回収し、L-グルタミン、10%ウシ血清 (Cosmic calf serum)、およびペニシリンーストレプトマイシンを含有するRPMI-1640中に再懸濁した。細胞懸濁液のアリコート175マイクロリットル (1×10⁵細胞) を96穴マイクロタイタープレートの各々のウェルに添加し、細胞培養培地に希釈された20マイクロリットルのMDRモジュレータで37℃にて15分間プレインキュベートし、最終濃度を10マイクロモルにした。コントロールウェルは、モジュレータを使用しなかった。BODIPY-FLタキソール (モレキュラ・プローブス (Molecular Probes)、オレゴン州ユージーン) を各々のウェルに10マイクロリットルアリコートで添加し、最終濃度を500nMにし、細胞を37℃で40分間インキュベートした。細胞を4℃で5分間100×gで遠心分離し、細胞ペレットを200マイクロリットルの冷PBSで洗浄して、蛍光培地をウェルから取り除いた。細胞をもう一度遠心分離して、培地を取り除き、200マイクロリットルの冷PBSで再懸濁した。蛍光蓄積量を、485nmでの励起フィルターおよび538nmの発光フィルターにあわせて蛍光プレートリーダーで測定した。細胞中のBODIPY-FLタキソール蓄積量を以下のように計算した。

蓄積指数 = (モジュレータの存在下でのNIH-MDR-G185細胞における蛍光) / (モジュレータの非存在下でのNIH-MDR1-G185細胞における蛍光)

【0179】

参照例4 ー MDR1についての基質ポテンシャルを測定する方法 (MDR1 ATPアーゼ定量法)

ヒトMDR1遺伝子を有する組換えバキュロウィルスを発生させ、Sf9細胞をウィルスで感染させた。ウィルス感染した細胞を回収し、その膜を単離した。単離したSf9細胞膜のMDR1-ATPアーゼ活性を、以前に記載されるように無機リン酸塩の遊離を測定することによって評価した (サルカディ (B.Sarkadi)、生化学誌 (J.Biol.Chem.)、1992年、267: 4854～4858頁)。100マイクロモルのバナデートの非存在下および存在下で測定したATPアーゼ活性度の差をMDR1に対する比活性度として測定した。最大半減活性を生じるMDRモジュレータ濃度 (K_a)、または30マイクロモルから40マイクロモルのベラパミルによって刺激されたMDR1-ATPアーゼの最大半減阻害を生じるMDRモジュレータ濃度 (K_i) を測定した。

【0180】

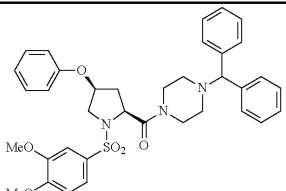
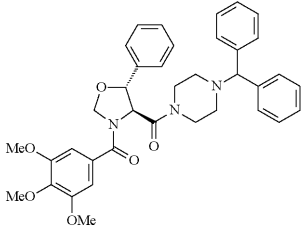
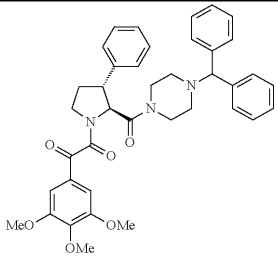
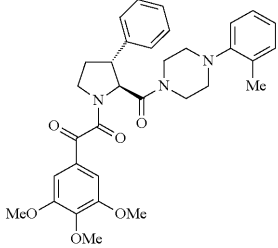
実施例A ー 化合物の活性

上記のように調製した種々の化合物の蓄積指数を参照例3の方法に従って試験した。結果を表6に示す。

【0181】

【表6】

(表6) 一活性化合物の蓄積指数

化合物	蓄積指数
	2
	4
	3
	6

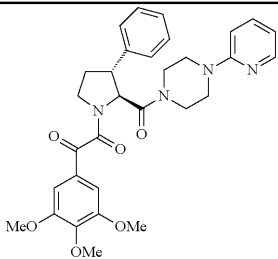
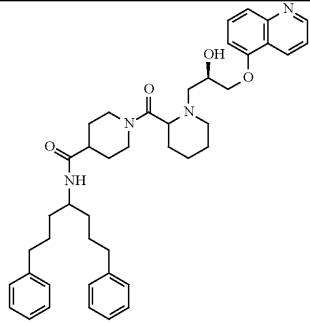
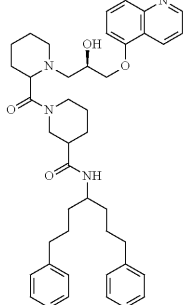
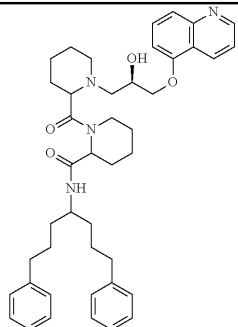
【0182】

【表7】

10

20

(表6) ー活性化化合物の蓄積指数 の続き

化合物	蓄積指数
	5
	9
	9
	11

10

20

30

【0183】

実施例 B ー本発明の活性化化合物の経口投与組成物 本発明に従う活性化化合物を60番の粉末にすることによって、経口投与用組成物を調製する。デンプンおよびステアリン酸マグネシウムを60番のふるい絹を通して粉末にする。一緒にした成分を10分間混合し、好適な大きさの硬質シュルカプセルに充填し、充填量を1カプセルあたり100mgにする。カプセルは、以下の組成物を含有する。

40

【0184】

【表8】

活性化化合物	5mg
デンプン	88mg
ステアリン酸マグネシウム	7mg

【0185】

実施例 C ー化学治療薬を有する本発明の活性化化合物の経口投与組成物

ビンブラスチンおよび本発明の活性化化合物の混合物を、60番の粉末にする。ラクトースおよびステアリン酸マグネシウムを60番のふるい絹を通して粉末にする。一緒にした成

50

分を10分間混合し、次いで1番の乾燥ゼラチンカプセルに充填する。各々のカプセルは、以下の組成物を含有する。

【0186】

【表9】

活性化化合物	5mg
ビンブラスチン	5mg
ラクトース	580mg
ステアリン酸マグネシウム	10mg

【0187】

実施例D ー本発明の活性化化合物の非経口投与組成物

10

本発明の活性化化合物（1mg）を10%のクリマホー（cremaphor）、10%のエタノール、および80%の水の溶液1mL中に溶解する。溶液を濾過により滅菌する。

【0188】

実施例E ー本発明の活性化化合物の非経口投与組成物

本発明に従う活性化化合物の十分な量およびTAXOL（タキソール）（登録商標）を、0.9%の塩化ナトリウム溶液中に溶解し、得られる混合物が0.9mg/mLの本発明の活性化化合物および1.2mg/mLのTAXOL（タキソール）（登録商標）を含有するようにする。

135mg/m²のTAXOL（タキソール）（登録商標）を送達するのに十分な量の溶液を、24時間かけて卵巣癌を患う患者に静脈投与する。

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 A 6 1 P 31/04 (2006.01) A 6 1 P 31/04
 A 6 1 P 31/12 (2006.01) A 6 1 P 31/12

(72)発明者 デイビッド ジョセフ エイコフ
 アメリカ合衆国 4 1 0 1 7 ケンタッキー州 エッジウッド ガーデン ウェイ 5 0 5

審査官 安藤 倫世

(56)参考文献 国際公開第00/050418 (WO, A1)
 国際公開第00/032588 (WO, A1)
 国際公開第00/001714 (WO, A1)
 特開平09-012577 (JP, A)
 特表平06-506450 (JP, A)
 特表平08-501573 (JP, A)
 国際公開第99/000387 (WO, A1)
 特開平04-283561 (JP, A)
 特表平06-510017 (JP, A)
 特開平05-148204 (JP, A)
 特開平03-101662 (JP, A)
 国際公開第00/018733 (WO, A1)
 特開平06-211664 (JP, A)
 国際公開第00/018735 (WO, A1)
 特表2000-507578 (JP, A)
 特表2003-529584 (JP, A)
 特表2003-522767 (JP, A)
 Stereoselective synthesis of dolastatin 10 and its congeners, Tetrahedron, 1993年
 , Vol.49, No.9, pp.1913-24
 Hall, Iris H., Substituted 4-hydroxyproline di- and tri-peptides as cytotoxic agents,
 Amino Acids, 1999年, Vol.16, No.1, pp.79-89
 Mallams, Alan K., Inhibitors of Farnesyl Protein Transferase. 4-Amido, 4-Carbamoyl, an
 d 4-Carboxamido Derivatives of 1-(8-Chloro-6,11-dihydro-5H- 1-(3-Bromo-8-chloro-6,11-d
 ihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl)piperazine, Journal of Medicinal Ch
 emistry, 1998年, Vol.41, No.6, pp.877-893
 Braun, Peter, Effects of glycosylation on fragments of tumor associated human epitheli
 al mucin MUC1, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 1998年, Vol.6, No.9, pp.1531-1545
 Kast, W. Martin, Eradication of adenovirus E1-induced tumors by E1A-specific cytotoxic
 T lymphocytes, Cell (Cambridge, MA, United States), 1989年, Vol.59, No.4, pp.603-
 14
 Suzuki, Tsuneji, Structure-Activity Relationship of Newly Synthesized Quinoline derivar
 ives for Reversal of Multidrug Resistance in Cancer, Journal of Medicinal Chemistry,
 1997年, Vol.40, No.13, pp.2047-2052

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 207/00

C07D 401/00

A61K 31/404-31/554