

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-501771

(P2008-501771A)

(43) 公表日 平成20年1月24日(2008.1.24)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 C 237/40 (2006.01)	C O 7 C 237/40 C S P	4 C O 3 4
C O 7 C 237/42 (2006.01)	C O 7 C 237/42	4 C O 3 6
C O 7 C 231/02 (2006.01)	C O 7 C 231/02	4 C O 5 0
A 6 1 K 31/5375 (2006.01)	A 6 1 K 31/5375	4 C O 5 5
C O 7 D 295/14 (2006.01)	C O 7 D 295/14 Z	4 C O 6 5
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 69 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2007-526538 (P2007-526538)	(71) 出願人	598176569
(86) (22) 出願日	平成17年6月7日 (2005.6.7)		キャンサー・リサーチ・テクノロジー・リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成19年2月13日 (2007.2.13)		CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED
(86) 国際出願番号	PCT/GB2005/002234		イギリス国 ロンドン ダブリューシー2
(87) 国際公開番号	W02005/121073		エイ 3エヌエル サーディニアストリート サーディニアハウス
(87) 国際公開日	平成17年12月22日 (2005.12.22)	(74) 代理人	100089705
(31) 優先権主張番号	0412964.9		弁理士 社本 一夫
(32) 優先日	平成16年6月10日 (2004.6.10)	(74) 代理人	100140109
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		弁理士 小野 新次郎
(31) 優先権主張番号	60/578, 915	(74) 代理人	100075270
(32) 優先日	平成16年6月10日 (2004.6.10)		弁理士 小林 泰
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤

(57) 【要約】

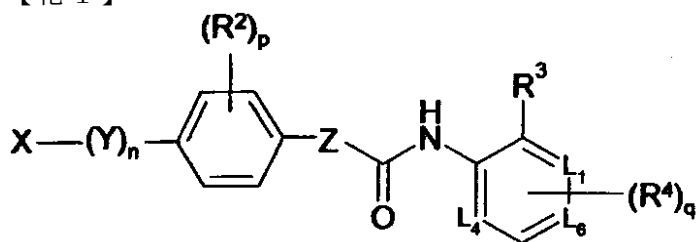
本発明は、頭部基、スペーサー基、及びキャップ基を含むベンズアミド誘導体であって、スペーサーは更なるスペーサーで置換されたベンゼン環を含み、更なるスペーサーは非飽和基である誘導体に関するものである。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I I) の化合物、又はその医薬的に許容可能な塩又は生体内で加水分解可能なエステル若しくはアミド；

【化 1】



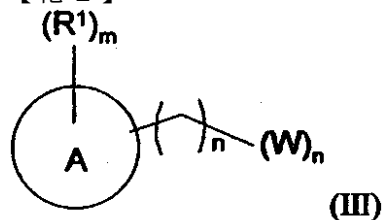
10

(II)

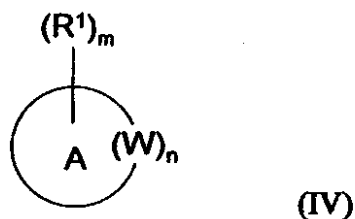
式中：

以後キャップ基と表す X 基は一般式 (I I I) 又は (I V) の化合物であり；

【化 2】



20



30

(IV)

W は、炭素、 $-\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、窒素、硫黄、酸素、 $-\text{N}(\text{R}^a)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-$ 、 $\text{S}(\text{O})_r-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^a)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{SO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^b)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{S})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、又は $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^a)-$ であり、ここで、 R^a 及び R^b は、水素、又は 1 以上の V で置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、 r は 0 ~ 2 であり；

n は 1、2、3、4、5、又は 6 であり；

40

環 A は、置換されていてもよい炭素環基又は複素環基であり、ここで、環 A のそれぞれの置換可能な炭素原子又はヘテロ原子は独立して 1 以上のハロ、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、炭素環、又は複素環で置換されていてもよく、環 A が W の他に $-\text{NH}-$ 部分を含む場合、窒素は K から選択される基で置換されていてもよく；

L は炭素又は窒素であり；

R^1 は、炭素上の置換基であり、酸素、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルカノイル、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルカノイルオキシ、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim 6$ アルキル) アミノ、 $\text{N}, \text{N}-(\text{C}_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ アミノ、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルカノイルアミノ、

50

N- (C₁ ~ 6 アルキル) カルバモイル、N, N- (C₁ ~ 6 アルキル)₂ カルバモイル、C₃ ~ 8 シクロアルキル、C₃ ~ 8 シクロアルキル C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルキル S (O)_a (式中、a は 0 ~ 2 である)、C₁ ~ 6 アルコキシカルボニル、N- (C₁ ~ 6 アルキル) スルファモイル、N, N- (C₁ ~ 6 アルキル)₂ スルファモイル、アリーール、アリーールオキシ、アリーール C₁ ~ 6 アルキル、複素環基、(複素環基) C₁ ~ 6 アルキル、又は (D-E) 基から選択され、ここで、(D-E) 基を含めた R¹ は、炭素上で 1 以上の T によって置換されていてもよく、複素環基が -NH- 部分を含有する場合、窒素は J で置換されていてもよく；

T は、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、C₁ ~ 6 アルコキシ、C₁ ~ 6 アルカノイル、C₁ ~ 6 アルカノイルオキシ、N- (C₁ ~ 6 アルキル) アミノ、N, N- (C₁ ~ 6 アルキル)₂ アミノ、C₁ ~ 6 アルカノイルアミノ、N- (C₁ ~ 6 アルキル) カルバモイル、N, N- (C₁ ~ 6 アルキル)₂ カルバモイル、C₁ ~ 6 アルキル S (O)_a (式中、a は 0 ~ 2 である)、C₁ ~ 6 アルコキシカルボニル、N- (C₁ ~ 6 アルキル) スルファモイル、N, N- (C₁ ~ 6 アルキル)₂ スルファモイル、又は (D'-E') 基であり；ここで、(D'-E') 基を含めた T は、炭素上で 1 以上の R によって置換されていてもよい；

R 及び Q は、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、C₁ ~ 6 アルコキシ、C₁ ~ 6 アルカノイル、C₁ ~ 6 アルカノイルオキシ、N- (C₁ ~ 6 アルキル) アミノ、N, N- (C₁ ~ 6 アルキル)₂ アミノ、C₁ ~ 6 アルカノイルアミノ、N- (C₁ ~ 6 アルキル) カルバモイル、N, N- (C₁ ~ 6 アルキル)₂ カルバモイル、C₁ ~ 6 アルキル S (O)_a (式中、a は 0 ~ 2 である)、C₁ ~ 6 アルコキシカルボニル、N- (C₁ ~ 6 アルキル) スルファモイル、N, N- (C₁ ~ 6 アルキル)₂ スルファモイルから独立して選択され；

G、J、及び K は、C₁ ~ 8 アルキル、C₂ ~ 8 アルケニル、C₂ ~ 8 アルキニル、C₁ ~ 6 アルカノイル、C₁ ~ 8 アルキルスルホニル、C₁ ~ 8 アルコキシカルボニル、カルバモイル、N- (C₁ ~ 8 アルキル) カルバモイル、N, N- (C₁ ~ 8 アルキル)₂ カルバモイル、ベンジルオキシカルボニル、ベンゾイル、フェニルスルホニル、アリーール、アリーール C₁ ~ 6 アルキル、又は (複素環基) C₁ ~ 6 アルキルから独立して選択され、ここで、G、J、及び K は、炭素上で 1 以上の P によって置換されていてもよく、複素環基が -NH- 部分を含有する場合、窒素は水素又は C₁ ~ 6 アルキルで置換されていてもよく；

P は、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、C₁ ~ 6 アルコキシ、C₁ ~ 6 アルカノイル、C₁ ~ 6 アルカノイルオキシ、N- (C₁ ~ 6 アルキル) アミノ、N, N- (C₁ ~ 6 アルキル)₂ アミノ、C₁ ~ 6 アルカノイルアミノ、N- (C₁ ~ 6 アルキル) カルバモイル、N, N- (C₁ ~ 6 アルキル)₂ カルバモイル、C₁ ~ 6 アルキル S (O)_a (式中、a は 0 ~ 2 である)、C₁ ~ 6 アルコキシカルボニル、C₁ ~ 6 アルコキシカルボニルアミノ、N- (C₁ ~ 6 アルキル) スルファモイル、N, N- (C₁ ~ 6 アルキル)₂ スルファモイル、アリーール、アリーールオキシ、アリーール C₁ ~ 6 アルキル、アリーール C₁ ~ 6 アルコキシ、複素環基、(複素環基) C₁ ~ 6 アルキル、(複素環基) C₁ ~ 6 アルコキシ、又は (D''-E'') 基であり、ここで、(D''-E'') 基を含めた P は、炭素上で 1 以上の Q によって置換されていてもよく；

D、D'、及び D'' は、C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、C₃ ~ 8 シクロアルキル、C₃ ~ 8 シクロアルキル C₁ ~ 6 アルキル、アリーール、アリーール C₁ ~ 6 アルキル、複素環基、(複素環基) C₁ ~ 6 アルキル、フェニル、又はフェ

10

20

30

40

50

ニル $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ここで、D、D'、及びD''は炭素上で1以上のMによって置換されていてもよく、複素環基が-NH-部分を含む場合、窒素はGから選択される基で置換されていてもよく；

E、E'、及びE''は、 $-N(R^a)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R^a)C(O)-$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^b)-$ 、 $-N(R^a)C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R^a)-$ 、 $-C(O)N(R^a)-$ 、 $S(O)_r-$ 、 $-SO_2N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)SO_2-$ から独立して選択され；ここで、 R^a 及び R^b は、水素、又は1以上のVで置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、rは0～2であり；

M及びVは、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルカノイル、 $C_1 \sim 6$ アルカノイルオキシ、 $N-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ アミノ、N、 $N-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルカノイルアミノ、 $N-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ カルバモイル、N、 $N-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ カルバモイル、 $C_1 \sim 6$ アルキル $S(O)_a$ (式中、aは0～2である)、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $N-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ スルファモイル、又はN、 $N-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ スルファモイルから独立して選択され；

mは0、1、2、3、又は4であり；ここで、 R^1 の意義は同一か又は異なっており；
Yは非飽和基であり；

Rは存在しないか又はハロであり；

pは0、1、又は2であり；ここで、 R^2 の意義は同一か又は異なっており；

Zは、存在しないか、直接の炭素-炭素結合、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、又は $-C(R^c)=N-O-$ であり；ここで、 R^c は、水素、又は1以上のVで置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、rは0～2であり；

R^3 は、存在しないか、アミノ又はヒドロキシであり；

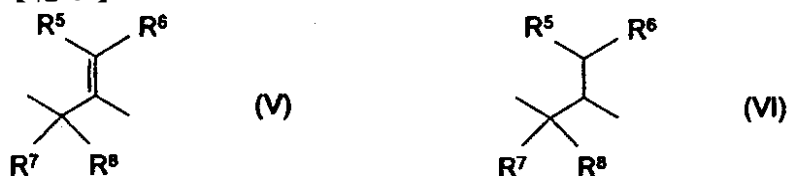
R^4 は、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_2 \sim 3$ アルケニル、 $C_2 \sim 3$ アルキニル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、 $C_1 \sim 3$ アルカノイル、 $C_1 \sim 3$ アルカノイルオキシ、 $N-(C_1 \sim 3 \text{ アルキル})$ アミノ、N、 $N-(C_1 \sim 3 \text{ アルキル})_2$ アミノ、 $C_1 \sim 3$ アルカノイルアミノ、 $N-(C_1 \sim 3 \text{ アルキル})$ カルバモイル、N、 $N-(C_1 \sim 3 \text{ アルキル})_2$ カルバモイル、 $C_1 \sim 3$ アルキル $S(O)_a$ (式中、aは0～2である)、 $C_1 \sim 3$ アルコキシカルボニル、 $N-(C_1 \sim 3 \text{ アルキル})$ スルファモイル、又はN、 $N-(C_1 \sim 3 \text{ アルキル})_2$ スルファモイルであり；

qは0、1、又は2であり；ここで、 R^4 の意義は同一でも異なっているもよい。

【請求項2】

Yが、2-プロピレン誘導体(V)、(V)の2重結合が官能化されていてもよい誘導体、又は還元2-プロピル産物(VI)である、請求項1に記載の式(II)の化合物、

【化3】



式中、 R^5 、 R^6 、 R^7 、及び R^8 は、水素、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環基、(複素環基) $C_1 \sim 6$ アルキル、フェニル、フェニル $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルカノイル、 $C_1 \sim 6$ アルカノイルオキシ、 $N-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ アミノ、N、 $N-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルカノイ

ルアミノ、N-（C₁～6アルキル）カルバモイル、N，N-（C₁～6アルキル）₂カルバモイル、C₁～6アルキルS（O）_a（式中、aは0～2である）、C₁～6アルコキシカルボニル、N-（C₁～6アルキル）スルファモイル、又はN，N-（C₁～6アルキル）₂スルファモイルから独立して選択される。

【請求項3】

環Aが、アリール、アリールC₁～6アルキル、複素環基、（複素環基）C₁～6アルキル、フェニル、フェニルC₁～6アルキル、ピリジル、キノリル、インドリル、ピリミジニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピリダジニル、ピラジニル、チアゾリル、チエニル、チエノピリミジニル、チエノピリジニル、プリニル、1'，2'，3'，6'-テトラヒドロピリジニル、トリアジニル、オキサゾリル、ピラゾリル、フラニル、又はテトラヒドロ-β-カルボニルであり；環Aは独立して1以上のハロ、C₁～6アルキル、炭素環、又は複素環で置換されていてもよく；環AがWの他に-NH-部分を含む場合、窒素はKから選択される基で置換されていてもよい、請求項1に記載の式（I I）の化合物。

10

【請求項4】

環Aが、ピリジン-4-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-2-イル；モルホリン-4-イル；ピペリジン-4-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-2-イル；ピペラジン-4-イル、チアゾール-2-イル、チエン-2-イル、フラン-3-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル；トリアゾール-1-イル、又は1'，2'，3'，6'-テトラヒドロピリジン-4-イルであり、ここで、環Aが-NH-部分を含む場合、窒素はKから選択される基で置換されていてもよい、請求項1に記載の式（I I）の化合物。

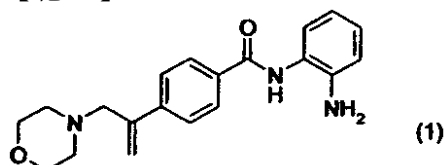
20

【請求項5】

以下の化合物：

N-（2-アミノフェニル）-4-（1-（1-モルホリン-4-イルメチル-ビニル）-ベンズアミド（1）、

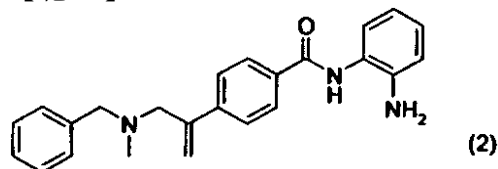
【化4】



30

N-（2-アミノフェニル）-4-（1-（1-（ベンジル（メチル）アミノ）メチル）ビニル）ベンズアミド（2）、

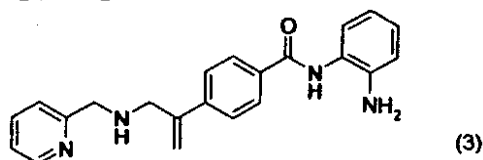
【化5】



40

N-（2-アミノフェニル）-4-（1-（1-（ピリジン-3-イルメチル）アミノ）メチル）ビニル）ベンズアミド（3）、

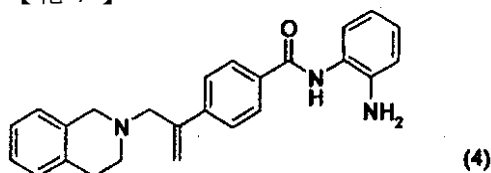
【化6】



N-（2-アミノフェニル）-4-〔1-（3，4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-イルメチル）ビニル〕ベンズアミド（4）、

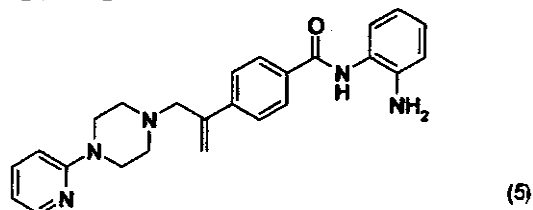
50

【化 7】



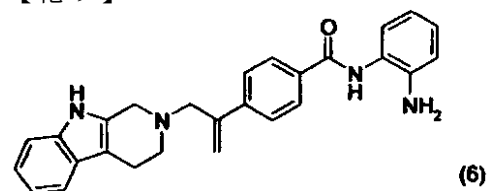
N-(2-アミノフェニル)-4-{1-[(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル)メチル]ビニル}ベンズアミド (5)、

【化 8】



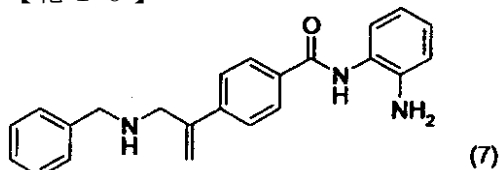
N-(2-アミノフェニル)-4-[1-(1,3,4,9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イルメチル)ビニル]ベンズアミド (6)、

【化 9】



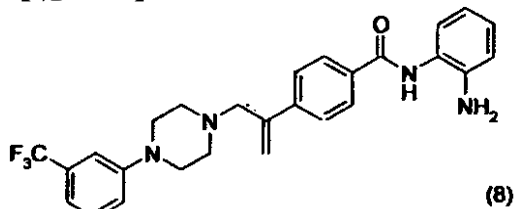
N-(2-アミノフェニル)-4-{1-[(ベンジルアミノ)メチル]ビニル}ベンズアミド (7)、

【化 10】



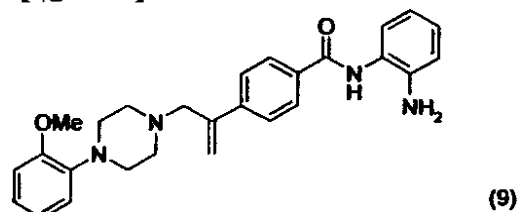
N-(2-アミノフェニル)-4-{1-({4-3-(トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-イル}メチル)ビニル}ベンズアミド (8)、

【化 11】



N-(2-アミノフェニル)-4-{1-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イルメチル]ビニル}ベンズアミド (9)、

【化 12】



10

20

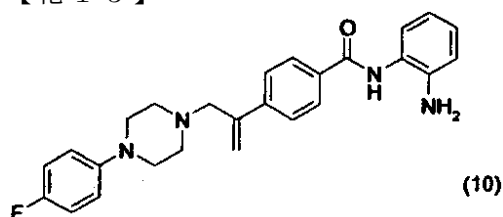
30

40

50

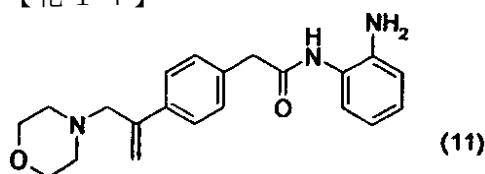
N-(2-アミノフェニル)-4-{1-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-ビニル}-ベンズアミド(10)、

【化13】



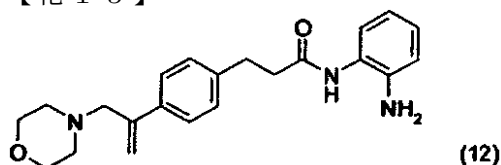
N-(2-アミノフェニル)-2-[4-(1-モルホリン-4-イルメチル-ビニル)-フェニル]-アセトアミド(11)、

【化14】



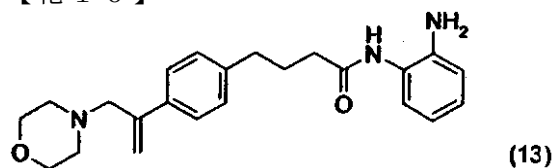
N-(2-アミノフェニル)-3-[4-(1-モルホリン-4-イルメチル-ビニル)-フェニル]-プロピナミド(12)、

【化15】



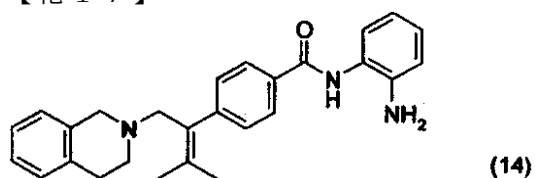
N-(2-アミノフェニル)-4-[4-(1-モルホリン-4-イルメチル-ビニル)-フェニル]-ブタンアミド(13)、

【化16】



N-(2-アミノフェニル)-4-[1-(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イルメチル)-2-メチル-プロペニル]-ベンズアミド(14)、

【化17】



N-(2-アミノフェニル)-4-{1-[(8-フルオロ-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ピリド[4,3-b]インドール-2-イル)メチル]ビニル}ベンズアミド(15)、

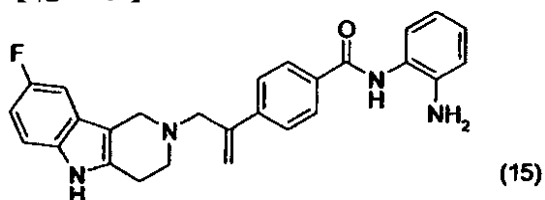
10

20

30

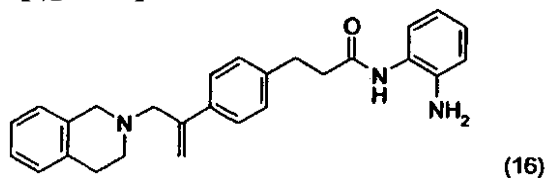
40

【化 18】



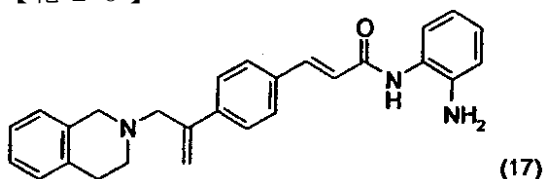
N-(2-アミノフェニル)-4-[1-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イルメチル)ビニル]ベンズアミド(16)、

【化 19】



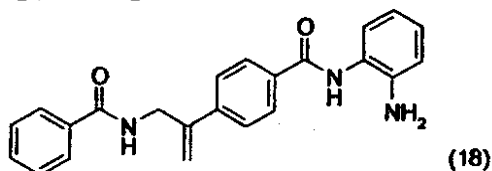
(2E)-N-(2-アミノフェニル)-3-{4-[1-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イルメチル)ビニル]フェニル}ベンズアミド(17)、

【化 20】



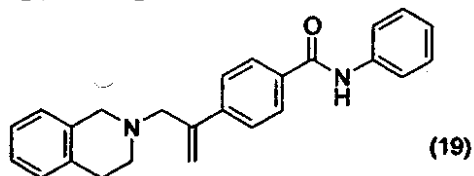
N-(2-アミノフェニル)-4-{1-[(ベンゾイルアミノ)メチル]ビニル}ベンズアミド(18)、

【化 21】



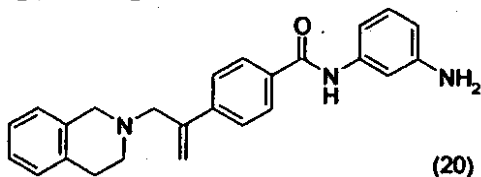
4-[1-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イルメチル)ビニル]-N-フェニルベンズアミド(19)、

【化 22】



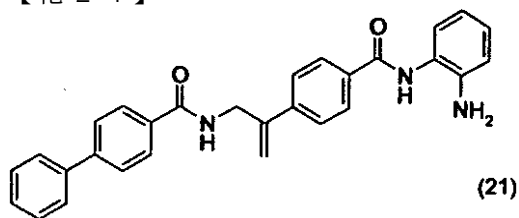
N-(3-アミノフェニル)-4-[1-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イルメチル)ビニル]ベンズアミド(20)、

【化 23】



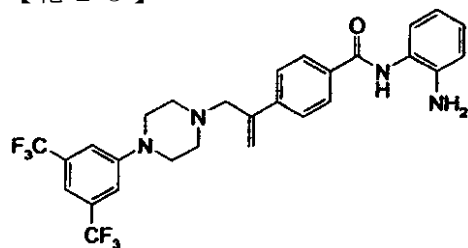
N-[2-(4-[{(2-アミノフェニル)アミノ}カルボニル]フェニル)プロペ-2-エン-1-イル]ビフェニル-4-カルボキシアミド(21)、

【化 2 4】



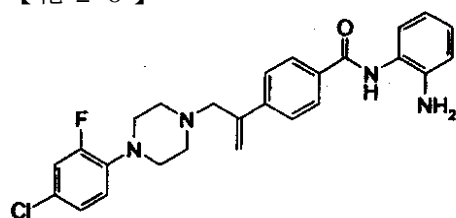
N-(2-アミノフェニル)-4-[1-({4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ピペラジン-1-イル}メチル)ビニル]ベンズアミド(22)、

【化 2 5】



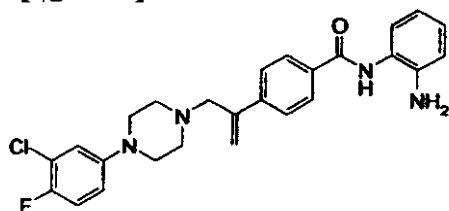
N-(2-アミノフェニル)-4-(1-{[4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]メチル}ビニル)ベンズアミド(23)、

【化 2 6】



N-(2-アミノフェニル)-4-(1-{[4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]メチル}ビニル)ベンズアミド(24)、

【化 2 7】



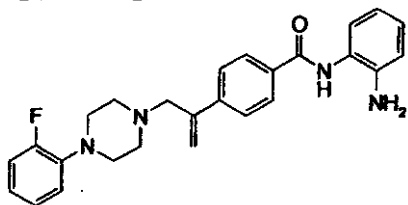
N-(2-アミノフェニル)-4-(1-{[4-(2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]メチル}ビニル)ベンズアミド(25)

10

30

40

【化 28】

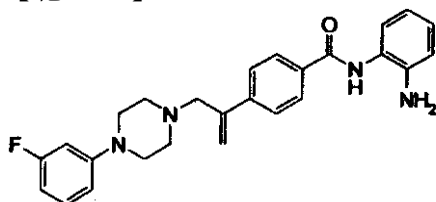


(25)

10

N-(2-アミノフェニル)-4-(1-{[4-(3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]メチル}ビニル)ベンズアミド(26)、

【化 29】

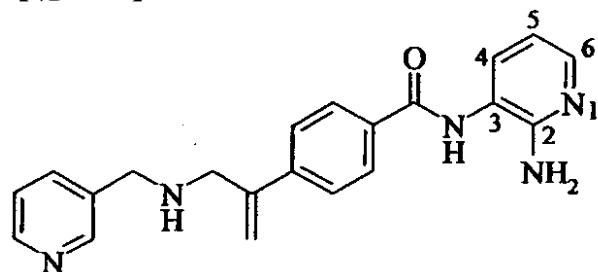


(26)

20

N-(2-アミノピリジン-3-イル)-4-(1-{[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]メチル}ビニル)ベンズアミド(27)、

【化 30】

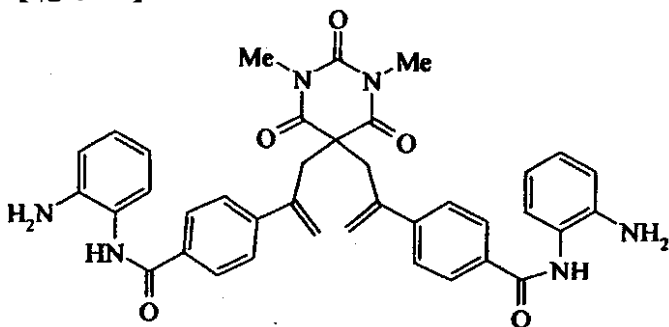


(27)

30

4,4'-[(1,3-ジメチル-2,4,6-トリオキソヘキサヒドロピリミジン-5,5-ジイル)ジプロプ-1-エン-3,2-ジイル]ビス[N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド](28)、

【化 31】



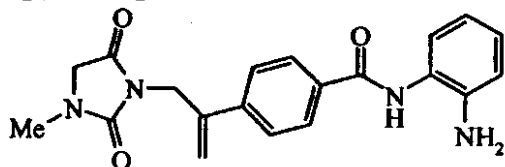
(28)

40

N-(2-アミノフェニル)-4-{1-[(3-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)メチル]ビニル}ベンズアミド(29)、

50

【化 3 2】

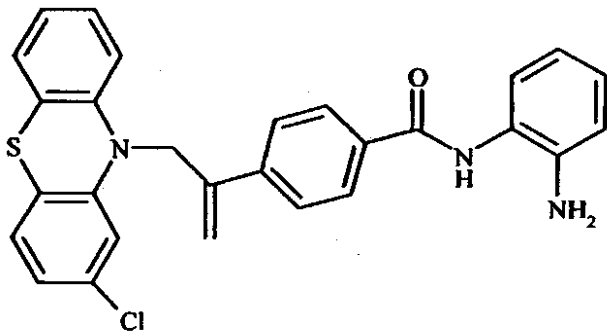


(29)

N- (2-アミノフェニル) - 4- { 1- [(2-クロロ-10H-フェノチアジン-10-イル) メチル] ビニル } ベンズアミド (30)、

10

【化 3 3】

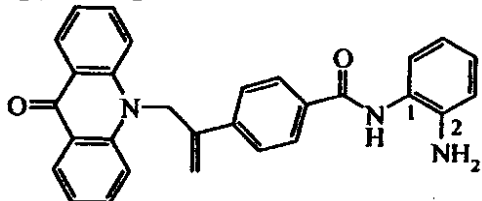


20

(30)

N- (2-アミノフェニル) - 4- { 1- [(9-オキサアクリジン-10 (9H) -イル) メチル] ビニル } ベンズアミド (rp-207 [共役]) (31)、

【化 3 4】

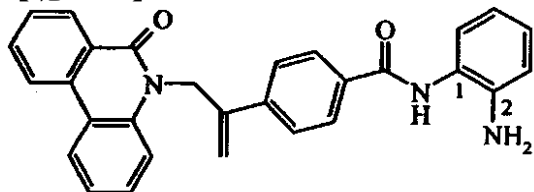


30

(31)

N- (2-アミノフェニル) - 4- { 1- [(6-オキソフェナントリジン-5 (6H) -イル) メチル] ビニル } ベンズアミド (32)、

【化 3 5】



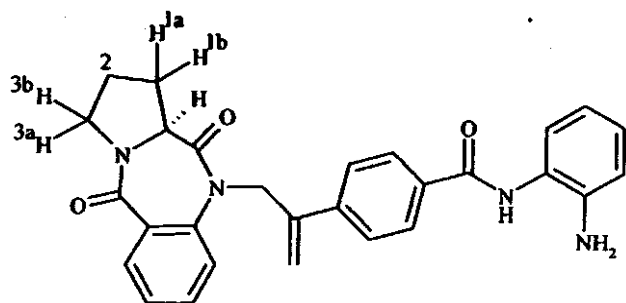
40

(32)

N- (2-アミノフェニル) - 4- (1- { [(11aR) - 5, 11-ジオキソ-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H-ピロロ [2, 1-c] [1, 4] ベンゾジアゼ

50

ピン-10 (5H)-イル}メチル}ビニル)ベンズアミド(33)、
【化36】



10

から成る群より選択される、請求項1に記載の式(II)の化合物。

【請求項6】

N-(2-アミノフェニル)-4-[1-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イルメチル)ビニル]ベンズアミド(4)、N-(2-アミノフェニル)-4-[1-(1,3,4,9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イルメチル)ビニル]ベンズアミド(6)、及びN-(2-アミノフェニル)-4-{1-({4-3-(トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-イル}メチル)ビニル}ベンズアミド(8)から成る群より選択される、請求項1に記載の式(II)の化合物。

【請求項7】

請求項1~6のいずれか1項に記載の式(II)の化合物、又はその医薬的に許容可能な塩又は生体内で加水分解可能なエステル若しくはアミドを、医薬的に許容可能な担体又は希釈剤と併せて含む医薬組成物。

20

【請求項8】

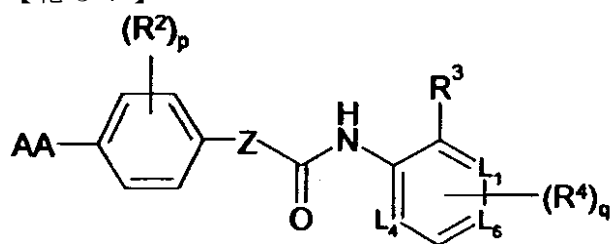
請求項1に記載の式(II)の化合物、又はその医薬的に許容可能な塩又は生体内で加水分解可能なエステル若しくはアミドの製造方法であって、以下の化合物：

i) 式(III)又は(IV)の求核試薬、ここで、求核基はWであるか又はR¹内に局在している；

ii) アレンガス又は置換アレン；及び

iii) ハロゲン又はトリフレートで置換された式(VI)のアリール分子、

【化37】



(VII)

30

式中：

AAはハロ又はトリフレートから独立して選択され；

Z、R²、R³、R⁴、L、p、及びqは請求項1に定義した通りである、を触媒存在下で反応させることを含む、前記方法。

40

【請求項9】

請求項1に記載の式(II)の化合物、又はその医薬的に許容可能な塩又は生体内で加水分解可能なエステル若しくはアミドの製造方法であって、以下の工程：

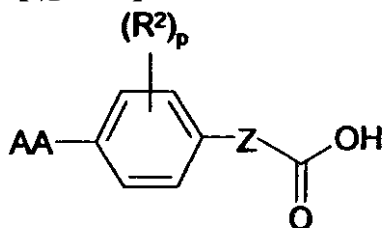
a) 以下の化合物：

iv) 式(III)又は(IV)の求核試薬、ここで、求核基はWであるか又はR¹内に局在している；

v) アレンガス又は置換アレン；及び

50

v i) ハロゲン又はトリフレートで置換された式 (I X) のアリール分子
【化 3 8】

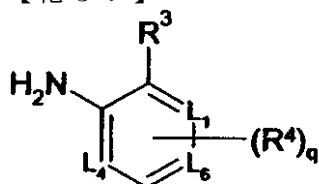


(IX)

10

を触媒存在下で反応させ、そして

b) (a) の産物を式 (X) の化合物とカップリング試薬存在下で反応させる
【化 3 9】



(X)

20

式中、AA はハロ又はトリフレートから独立して選択され；

Z、R²、R³、R⁴、L、p、及び q は請求項 1 で定義した通りである、
ことを含む、前記方法。

【請求項 1 0】

触媒がパラジウム触媒である、請求項 8 又は 9 に記載の方法。

【請求項 1 1】

AA が臭素又はヨウ素である、請求項 8 又は 9 に記載の方法。

【請求項 1 2】

カップリング試薬が 4 - (4, 6 - ジメトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 1 - イル) - 4 - メチルーモルホリニウム クロリドである、請求項 8 又は 9 に記載の方法。

30

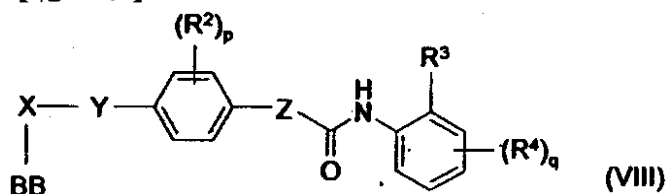
【請求項 1 3】

ポリマー支持体上で実施する、請求項 8 又は 9 に記載の方法。

【請求項 1 4】

請求項 1 に記載の式 (I I) の化合物、又はその医薬的に許容可能な塩又は生体内で加水分解可能なエステル若しくはアミドの製造方法であって、式 (V I I I) の化合物：

【化 4 0】



(VIII)

40

式中、X、Y、Z、R²、R³、R⁴、p、及び q は請求項 1 に定義した通りであり；B
B は固相樹脂である、
を切断することを含む、前記方法。

【請求項 1 5】

樹脂が -NH- 又は -NH₂ - 部分を有する、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】

樹脂が R i n k A m i d e M B H A 樹脂である、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

50

医薬として使用するための、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の式 (I I) の化合物、又はその医薬的に許容可能な塩又は生体内で加水分解可能なエステル若しくはアミド。

【請求項 18】

細胞増殖及び／又は分化障害の治療又は緩和方法であって、治療的に有効量の請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の式 (I I) の化合物、又はその医薬的に許容可能な塩又は生体内で加水分解可能なエステル若しくはアミドを、そのような障害を患う患者に投与することを含む、前記方法。

【請求項 19】

細胞増殖及び／又は分化障害を治療するための医薬を製造するための式 (I I) の化合物の使用。

10

【請求項 20】

細胞増殖及び／又は分化障害ががんである、請求項 18 に記載の方法又は請求項 19 に記載の使用。

【請求項 21】

がんが、癌腫、肉腫、転移性疾患、又は造血系腫瘍性疾患から成る群より選択される、請求項 20 に記載の方法又は使用。

【請求項 22】

がんが、白血病、非小細胞肺癌、大腸癌、乳癌、卵巣癌、腎臓癌、及び黒色腫から成る群より選択される、請求項 20 に記載の方法又は使用。

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0001】

本発明は、ベンズアミド誘導体、ヒストン脱アセチル化酵素 (H D A C) 活性の阻害におけるその使用、及び特に血液のがんのようながんの治療薬におけるその使用に関する。また、本発明は、本発明のベンズアミド誘導体の製造方法を提供するものである。

【背景技術】

【0002】

真核細胞では、DNA は転写因子の接近しやすさを妨げるために小さく密集している。細胞が活性化されると、この密集した DNA は DNA 結合タンパク質が利用できるようになり、遺伝子転写の誘導を可能にする (Beato, M., J. Med. Chem., 7 4, 711-724 (1996); Wolfe, A. P., Nature, 387, 16-17 (1997))。核 DNA はヒストンと結合してクロマチンとして知られる複合体を形成する。146 塩基対の DNA によって取り巻かれた H2A、H2B、H3、及び H4 と呼ばれるコアヒストンは、クロマチンの基本単位であるヌクレオソームを形成する。コアヒストンの N 端尾部は、転写後アセチル化部位であるリジンを含む。アセチル化は側鎖のポテンシャルを中和してリジン側鎖上に陽電荷を形成し、クロマチン構造に影響を及ぼすと考えられている。

30

【0003】

ヒストン脱アセチル化酵素 (H D A C) は、ヌクレオソームヒストンのアミノ末端近傍でクラスターを形成するリジン残基の ε-アミノ末端からのアセチル基除去を触媒する亜鉛含有酵素である。H D A C は 3 種類に分けることができる。第 1 は (H D A C 1、2、3、及び 8) 酵母 R p d 3 様タンパク質に代表され、第 2 は (H D A C 4、5、6、7、9、及び 10) 酵母 H d a l 様タンパク質に代表され、第 3 は N A D⁺ 依存性 H D A C である。ある種の H D A C 阻害剤の脱制御はいくつかのがんに関連しており、トリコスタチン A (Streptomyces hygroscopicus から単離した天然産物) などの H D A C 阻害剤は顕著な抗腫瘍効果と細胞増殖阻害を発揮することが知られている (Meinke, P. T., Current Medicinal Chemistry, 8, 211-235 (2001))。Yoshida ら、Exper. Cell Res., 177, 122-131 (1988) は、トリコスタチン A がラット線維芽細胞を細胞周期の G1 期及び G2 期で停止させ、H D A C を細胞周期制御に関与させていると教

40

50

示している。更に、トリコスタチンAは、マウスにおいて最終分化を誘導し、細胞増殖を阻害し、そして腫瘍形成を妨げることが示されている（Finninら、Nature、401、188-193（1999））。

【0004】

HDAC阻害剤トリコスタチンAの結晶構造の解明により、管状ポケット、亜鉛結合部位、及び2つのAsp-His電荷リレー系から成る活性部位が明らかとなり、これらの全てがHDAC阻害メカニズムに関与していると考えられた（Finninら、Nature、401、188-193（1999））。分子の亜鉛結合領域は、「頭部」基として定義することができる。トリコスタチンAなどのHDAC阻害剤はベンズアミド誘導体であり、ベンズアミド基は「頭部」と称される。分子を酵素の深くて狭いポケットに挿入させる脂肪族鎖は、「スペーサー」基として定義することができる。スペーサー基は、典型的には疎水性である。ポケットの長さは11 Åであるため、スペーサーは11 Å未満、例えば約6 Åである可能性が高い（Finninら、Nature、401、188-193（1999））。分子内の更なる基である「キャップ」基は、ポケット入り口及び隣接溝で接触することによってポケットをキャップすることに関与する（Finninら、Nature、401、188-193（1999））。キャップ基は典型的にはかさ高い分子であり、例えば1以上の環状系、例えばトリコスタチンAの末端の芳香族ジメチルアミノフェニル基のような芳香族基である（Finninら、Nature、401、188-193（1999））。

10

【0005】

多くの潜在的なHDAC阻害剤が公知である。

このように、国際特許出願WO03/087057号は、HDAC阻害剤として有用な置換フェニルベンズアミド誘導体について記載している。

20

【0006】

同様に、WO03/092686号は、例えばチオフエン、チアゾール、及びチアゾール誘導体などの複素環フェニル誘導体又は複素環チオフエニル誘導体を提供するベンズアミド化合物について記載している。

【0007】

更に、日本国特許出願第10-152462号及び第11-302173号、米国特許出願第6,174,905B1号、並びに欧州特許出願第847992A1号に記載の化合物MS275は公知であり、とりわけ、白血病及び一般的な血液のがん患者の治療に関して臨床試験中である。

30

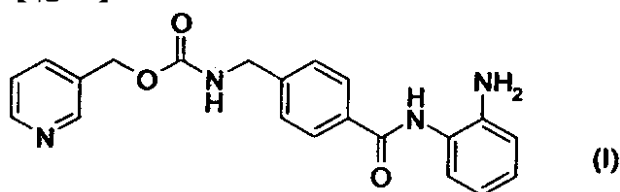
【0008】

理論に拘束されることを望まないが、公知のHDAC阻害剤は、頭部基、キャップ基、及びスペーサー基に類似し得る基を含有する。MS275は、頭部基、スペーサー基、及びキャップ基を含むベンズアミド誘導体である。より詳細には、MS275はN-(2アミノフェニル)-4-[N-ピリジン-3-イル-メトキシカルボニル]アミノメチル]ベンズアミド(I)である。

【0009】

【化1】

40



【0010】

MS275のスペーサー基は置換ベンゼン環である。スペーサー基は、式(I)内で中央の置換ベンゼン環として見ることができる。

【発明を実施するための最良の形態】

50

【0011】

本発明者らは、驚くべきことに、MS 275とは別のスペーサー部分を含む化合物群を同定した。そのような化合物は、MS 275を含めた公知のHDAC阻害剤よりも活性が顕著に向上している。

【0012】

本発明の第1の側面によれば、頭部、スペーサー、及びキャップ基を含むベンズアミド誘導体が提供される。ここで、スペーサーは更なるスペーサーで置換されたベンゼン環を含み、更なるスペーサーは非飽和基である。

【0013】

更なるスペーサーはビニル置換基であることが好ましい。更なるスペーサーはプロピレン誘導体であることが更に好ましい。

スペーサーはプロピレンで置換されたベンゼン環であることが好ましい。

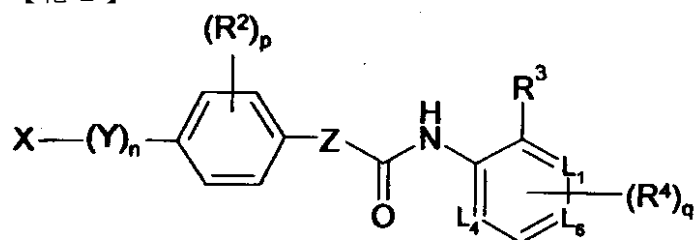
【0014】

頭部基及びキャップ基は本明細書に定義した通りであることが好ましい。

本発明の第2の側面によれば、式(I I)の化合物、又はその医薬的に許容可能な塩又は生体内で加水分解可能なエステル若しくはアミドが提供される；

【0015】

【化2】



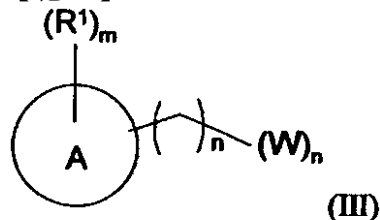
(II)

【0016】

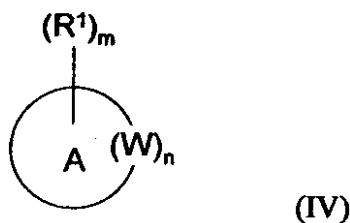
式中：以下キャップ基と表すX基は一般式(I I I)又は(I V)の化合物であり；

【0017】

【化3】



(III)



(IV)

【0018】

Wは、炭素、 $-\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、窒素、硫黄、酸素、 $-\text{N}(\text{R}^a)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-$ 、 $\text{S}(\text{O})$

10

20

30

40

50

r —、—SO₂N(R^a)—、—N(R^a)SO₂—、—N(R^a)C(S)N(R^b)—、—N(R^a)C(S)O—、—C(S)—、又は—C(S)N(R^a)—であり、ここで、R^a及びR^bは、水素、又は1以上のVで置換されていてもよいC₁～6アルキルから独立して選択され、 r は0～2であり、Wは式(I I I)又は(I V)の化合物で置換されていてもよく；

n は1、2、3、4、5、又は6であり；

環Aは、置換されていてもよい炭素環基又は複素環基であり、ここで、環Aのそれぞれの置換可能な炭素原子又はヘテロ原子は独立して1以上のハロ、C₁～6アルキル、炭素環、又は複素環で置換されていてもよく、環AがWの他に—NH—部分を含む場合、窒素はKから選択される基で置換されていてもよく；

10

Lは炭素又は窒素であり；

R¹は、環Aの任意の置換基上の炭素を含めた炭素上の置換基であり、酸素、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6アルコキシ、C₁～6アルカノイル、C₁～6アルカノイルオキシ、N—(C₁～6アルキル)アミノ、N、N—(C₁～6アルキル)₂アミノ、C₁～6アルカノイルアミノ、N—(C₁～6アルキル)カルバモイル、N、N—(C₁～6アルキル)₂カルバモイル、C₃～8シクロアルキル、C₃～8シクロアルキルC₁～6アルキル、C₁～6アルキルS(O)_a(式中、 a は0～2である)、C₁～6アルコキシカルボニル、N—(C₁～6アルキル)スルファモイル、N、N—(C₁～6アルキル)₂スルファモイル、アリール、アリールオキシ、アリールC₁～6アルキル、複素環基、(複素環基)C₁～6アルキル、又は(D—E—)基から選択され、ここで、(D—E—)基を含めたR¹は、炭素上で1以上のTによって置換されていてもよく、複素環基が—NH—部分を含む場合、窒素はJで置換されていてもよく；

20

Tは、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6アルコキシ、C₁～6アルカノイル、C₁～6アルカノイルオキシ、N—(C₁～6アルキル)アミノ、N、N—(C₁～6アルキル)₂アミノ、C₁～6アルカノイルアミノ、N—(C₁～6アルキル)カルバモイル、N、N—(C₁～6アルキル)₂カルバモイル、C₁～6アルキルS(O)_a(式中、 a は0～2である)、C₁～6アルコキシカルボニル、N—(C₁～6アルキル)スルファモイル、N、N—(C₁～6アルキル)₂スルファモイル、又は(D'—E'—)基であり、ここで、(D'—E'—)基を含めたTは、炭素上で1以上のRで置換されていてもよく；

30

R及びQは、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6アルコキシ、C₁～6アルカノイル、C₁～6アルカノイルオキシ、N—(C₁～6アルキル)アミノ、N、N—(C₁～6アルキル)₂アミノ、C₁～6アルカノイルアミノ、N—(C₁～6アルキル)カルバモイル、N、N—(C₁～6アルキル)₂カルバモイル、C₁～6アルキルS(O)_a(式中、 a は0～2である)、C₁～6アルコキシカルボニル、N—(C₁～6アルキル)スルファモイル、N、N—(C₁～6アルキル)₂スルファモイルから独立して選択され；

40

G、J、及びKは、C₁～8アルキル、C₂～8アルケニル、C₂～8アルキニル、C₁～6アルカノイル、C₁～8アルキルスルホニル、C₁～8アルコキシカルボニル、カルバモイル、N—(C₁～8アルキル)カルバモイル、N、N—(C₁～8アルキル)₂カルバモイル、ベンジルオキシカルボニル、ベンゾイル、フェニルスルホニル、アリール、アリールC₁～6アルキル、又は(複素環基)C₁～6アルキルから独立して選択され、ここで、G、J、及びKは、炭素上で1以上のPによって置換されていてもよく、複素環基が—NH—部分を含む場合、窒素は水素又はC₁～6アルキルで置換されていてもよく；

50

よく；

Pは、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルカノイル、 $C_1 \sim 6$ アルカノイルオキシ、 $N-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ アミノ、N、 $N-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルカノイルアミノ、 $N-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ カルバモイル、N、 $N-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ カルバモイル、 $C_1 \sim 6$ アルキルS(O)_a（式中、aは0～2である）、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニルアミノ、 $N-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ スルファモイル、N、 $N-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ スルファモイル、アリール、アリールオキシ、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_1 \sim 6$ アルコキシ、複素環基、（複素環基） $C_1 \sim 6$ アルキル、（複素環基） $C_1 \sim 6$ アルコキシ、又は（D''-E''-）基であり、ここで、（D''-E''-）基を含めたPは、炭素上で1以上のQによって置換されていてもよく；

D、D'、及びD''は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環基、（複素環基） $C_1 \sim 6$ アルキル、フェニル、又はフェニル $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ここで、D、D'、及びD''は、炭素上で1以上のMによって置換されていてもよく、複素環基が-NH-部分を含む場合、窒素はGから選択される基で置換されていてもよく；

E、E'、及びE''は、 $-N(R^a)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R^a)C(O)-$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^b)-$ 、 $-N(R^a)C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R^a)-$ 、 $-C(O)N(R^a)-$ 、 $S(O)_r-$ 、 $-SO_2N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)SO_2-$ から独立して選択され、ここで、 R^a 及び R^b は、水素、又は1以上のVで置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、rは0～2であり；

M及びVは、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルカノイル、 $C_1 \sim 6$ アルカノイルオキシ、 $N-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ アミノ、N、 $N-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルカノイルアミノ、 $N-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ カルバモイル、N、 $N-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ カルバモイル、 $C_1 \sim 6$ アルキルS(O)_a（式中、aは0～2である）、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $N-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ スルファモイル、又はN、 $N-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ スルファモイルから独立して選択され；

mは0、1、2、3、又は4であり；ここで、 R^1 の意義は同一でも異なってもよく；

ここで、以後更なるスペーサー基として表すY基は非飽和基であり；

R^2 は存在しないか又はハロであり；

pは0、1、又は2であり；ここで、 R^2 の意義は同一か又は異なっており；

Zは、存在しないか、直接の炭素-炭素結合、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、又は $C(R^c)=N-O-$ ；ここで、 R^c は水素、又は1以上のVで置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、rは0～2であり；

R^3 は、存在しないか、アミノ又はヒドロキシであり；

R^4 は、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_2 \sim 3$ アルケニル、 $C_2 \sim 3$ アルキニル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、 $C_1 \sim 3$ アルカノイル、 $C_1 \sim 3$ アルカノイルオキシ、 $N-(C_1 \sim 3 \text{ アルキル})$ アミノ、N、 $N-(C_1 \sim 3 \text{ アルキル})_2$ アミノ、 $C_1 \sim 3$ アルカノイルアミノ、 $N-(C_1 \sim 3 \text{ アルキル})$ カルバモイル、N、 $N-(C_1 \sim 3 \text{ アルキル})_2$ カルバモイル、 $C_1 \sim 3$ アルキルS(O)_a（式中、aは0～2である）、 $C_1 \sim 3$ アルコキシカルボニル、 $N-(C_1 \sim 3 \text{ アルキル})$

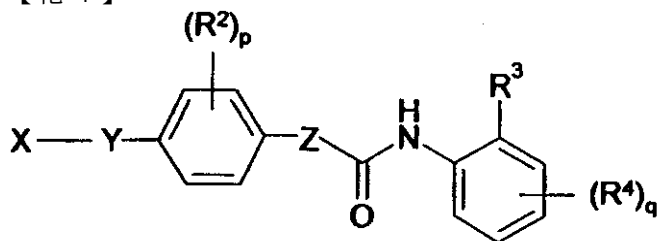
) スルファモイル、又はN, N- (C₁ ~ 3 アルキル)₂ スルファモイルであり ;
q は 0、1、又は 2 であり ; ここで、R⁴ の意義は同一か又は異なっている。

【0019】

L は、L₁ 位、L₄ 位、又は L₆ 位のうちの 1 カ所のみで窒素であることが好ましい。
本発明の好ましい側面では、式 (I I b) の化合物が提供される

【0020】

【化 4】



(IIb)

10

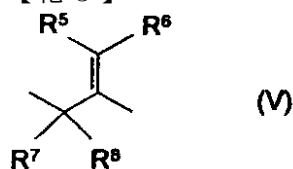
【0021】

式中、X、Y、Z、R²、R³、R⁴、p、及び q は本明細書に定義した通りである。

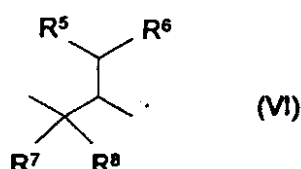
Y は、2-プロピレン誘導体 (V)、又は (V) の 2 重結合がエポキシド、ジオールなどで官能化されていてもよい誘導体、又は還元 2-プロピル産物 (V I) であることが好ましい ;

【0022】

【化 5】



(V)



(VI)

20

【0023】

式中、R⁵、R⁶、R⁷、及び R⁸ は、水素、ハロ、C₁ ~ 6 アルキル、C₃ ~ 8 シクロアルキル、C₃ ~ 8 シクロアルキル C₁ ~ 6 アルキル、アリール、アリール C₁ ~ 6 アルキル、複素環基、(複素環基) C₁ ~ 6 アルキル、フェニル、フェニル C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルコキシ、C₁ ~ 6 アルカノイル、C₁ ~ 6 アルカノイルオキシ、N- (C₁ ~ 6 アルキル) アミノ、N, N- (C₁ ~ 6 アルキル)₂ アミノ、C₁ ~ 6 アルカノイルアミノ、N- (C₁ ~ 6 アルキル) カルバモイル、N, N- (C₁ ~ 6 アルキル)₂ カルバモイル、C₁ ~ 6 アルキル S (O)_a (式中、a は 0 ~ 2 である)、C₁ ~ 6 アルコキシカルボニル、N- (C₁ ~ 6 アルキル) スルファモイル、又は N, N- (C₁ ~ 6 アルキル)₂ スルファモイルから独立して選択される。

30

【0024】

環 A の更なる意義は以下の通りである。そのような意義は、定義、特許請求の範囲、又は以前若しくは以後に定義された態様とともに必要に応じて用いることができる。

40

環 A は、独立して置換されていてもよいアリール、アリール C₁ ~ 6 アルキル、複素環基、(複素環基) C₁ ~ 6 アルキル、フェニル、フェニル C₁ ~ 6 アルキル、ピリジル、キノリル、インドリル、ピリミジニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピリダジニル、ピラジニル、チアゾリル、チエニル、チエノピリミジニル、チエノピリジニル、プリニル、1', 2', 3', 6'-テトラヒドロピリジニル、トリアジニル、オキサゾリル、ピラゾリル、フラニル、又はテトラヒドロ-β-カルボリニルであり ; ここで、環 A のそれぞれの置換可能な炭素又はヘテロ原子は、独立して 1 以上のハロ、C₁ ~ 6 アルキル、炭素環又は複素環で置換されていれもよく ; 環 A が W 以外に -NH- 部分を含む場合、窒素は K から選択される基で置換されていてもよい。環 A は、置換されたピ

50

ペラジニル基、例えば、窒素がアリール基、例えばハロ置換アリール基で置換されたピペラジニル基であることが好ましい。

【0025】

本明細書において、「アルキル」という用語には、直鎖及び分岐鎖アルキル基が含まれる。例えば、「 $C_1 \sim 8$ アルキル」及び「 $C_1 \sim 6$ アルキル」には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、及びトリーブチルが含まれる。しかしながら、「プロピル」などの個々のアルキル基に対する言及は直鎖型のみに特異的であり、「イソプロピル」などの個々の分岐鎖アルキル基に対する言及は分岐鎖型のみに特異的である。「ハロ」という用語は、フルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨードを表す。

【0026】

任意の置換基が「1以上の」基から選択される場合、この定義には、特定の基の1つから選択される全ての置換基、又は特定の基の2以上から選択される置換基が含まれると理解されるべきである。

【0027】

「複素環」及び「複素環基」は、3～18原子を含有する飽和、部分飽和、又は非飽和の単環式、二環式、又は三環式環であり、少なくとも1つの原子（例えば2又は3原子）は、窒素、硫黄、又は酸素から選択されて炭素又は窒素に連結されることができ、 CH_2 基はC(O)で置換されていてもよく、環硫黄原子は酸化されてS-オキシドを形成してもよい。「複素環」及び「複素環基」という用語の例及び好適な意義は、チアゾリジニル、ピロリジニル、1,3-ベンゾジオキソリル、1,2,4-オキサジアゾリル、2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチル、モルホリノイル、テトラヒドロフラニル、フラニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、1,3-ジオキサニル、ホモピペラジニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、チエノピリミジニル、チエノピリジニル、チエノ[3,2-d]ピリミジニル、1,3,5-トリアジニル、プリニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル、1',2',3',6'-テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロ-β-カルボリニル、テトラヒドロピリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズチエニル、ベンズフラニル、インダゾリル、キナゾリニル、シンノリニル、フタラジニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、ベンゾトリアゾリル、ピロロチエニル、イミダゾチエニル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、ピラニル、インドリル、ピリミジニル、チアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリジル、キノリル、キナゾリニル、及び1-イソキノリニルである。

【0028】

「アリール」基には、例えば、フェニル、インデニル、インダニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、又はフルオレニルが含まれる。

「 $C_1 \sim 6$ アルカノイルオキシ」の例はアセトキシである。「 $C_1 \sim 8$ アルコキシカルボニル」及び「 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル」の例には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、 n -及び t -ブトキシカルボニルが含まれる。「 $C_2 \sim 6$ アルケニル」の例には、ビニル、アリル、及び1-プロペニルが含まれる。「 $C_2 \sim 6$ アルキニル」の例はエチニル及び2-プロピニルである。「 $C_1 \sim 6$ アルコキシ」の例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、及び t -ブトキシが含まれる。「 $C_1 \sim 6$ アルカノイルアミノ」の例には、ホルムアミド、アセトアミド、及びプロピオニルアミドが含まれる。「 $C_1 \sim 6$ アルキルS(O)_a（式中、 a は0～2である）」の例には、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、及びエチルスルホニルが含まれる。

「 $C_1 \sim 6$ アルカノイル」の例には、プロピオニル及びアセチルが含まれる。「N-($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ」の例には、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、及びブチルアミノが含まれる。「N, N-($C_1 \sim 6$ アルキル)₂アミノ」の例には、ジ-N-メチルアミノ、ジ-(N-エチル)アミノ、及びN-エチル-N-メチルアミノが

10

20

30

40

50

含まれる。

【0029】

「N- (C₁ ~ 6 アルキル) スルファモイル」の例は、N- (メチル) スルファモイル及びN- (エチル) -スルファモイルである。「N, N- (C₁ ~ 6 アルキル)₂ スルファモイル」の例は、N, N- (ジメチル) スルファモイル及びN-メチル-N-エチル-スルファモイルである。「N- (C₁ ~ 6 アルキル) カルバモイル」の例は、メチルアミノカルボニル及びエチルアミノカルボニルである。「N, N- (C₁ ~ 6 アルキル)₂ カルボニル」の例は、ジメチルアミノカルボニル及びメチルエチルアミノカルボニルである。「(複素環基) C₁ ~ 6 アルキル」の例には、ピペリジン-1-イルメチル、ピペリジン-1-イルエチル、ピペリジン-1-イルプロピル、ピリジルメチル、3-モルホリノプロピル、2-モルホリノエチル、及び2-ピリミド-2-イルエチルが含まれる。「アリールC₁ ~ 6 アルキル」の例には、ベンジル、2-フェニルエチル、2-フェニルプロピル、及び3-フェニルプロピルが含まれる。「アリールオキシ」の例には、フェノキシ及びナフチルオキシが含まれる。「C₃ ~ 8 シクロアルキル」の例には、シクロプロピル及びシクロヘキシルが含まれる。「C₃ ~ 8 シクロアルキルC₁ ~ 6 アルキル」の例には、シクロプロピルメチル及び2-シクロヘキシルメチルが含まれる。

10

【0030】

本明細書において、アリールC₁ ~ 6 アルキルのように1より多い官能基を含む基について記載するために複合的用語を用る。そのような用語は、当該技術分野に熟練した者によって理解されるように解釈されるべきである。

20

【0031】

本発明の更に好ましい側面では、一般式 (I I I) 又は (I V) の化合物のW基数が1である、式 (I I) 又は (I I b) の化合物が提供される。

本発明の化合物の好適な医薬的に許容可能な塩は、例えば、十分に塩基性である、本発明の化合物の酸付加塩、例えば酢酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、及びマレイン酸などの無機酸又は有機酸との酸付加塩である。

【0032】

更に、十分に酸性な、本発明の化合物の好適な医薬的に許容可能な塩は、アルカリ金属塩、例えばナトリウム塩若しくはカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウム塩若しくはマグネシウム塩、アンモニウム塩、又は生理的に許容可能な陽イオンを提供する有機塩基との塩、例えばメチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、ピペリジン、若しくはモルホリンとの塩である。

30

【0033】

式 (I I) の化合物は、式 (I I) の化合物の生体内で加水分解可能なエステル又は生体内で加水分解可能なアミドの形態で投与することができる。

ヒドロキシ基を含有する、式 (I I) の化合物の生体内で加水分解可能なエステルには、リン酸エステル及びアシルオキシアルキルエーテルなどの無機エステル、並びにエステルの生体内加水分解の結果として分解して親ヒドロキシ基を生ずる関連化合物が含まれる。アシルオキシアルキルエーテルの例には、アセトキシメトキシ及び2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメトキシが含まれる。ヒドロキシに関し、生体内で加水分解可能なエステルを形成する基の選択肢には、アルカノイル、ベンゾイル、フェニルアセチル、並びに置換ベンゾイル及びフェニルアセチル、アルコキシカルボニル (カルボン酸アルキルエステルを生ずる) が含まれる。ジアルキルカルバモイル及びN- (N, N-ジアルキルアミノエチル) -N-アルキルカルバモイル (カルバメートを生ずる)、N, N-ジアルキルアミノアセチル及びカルボキシアセチル。ベンゾイル上の置換基の例には、モルホリノ及びピペラジノが含まれる。

40

【0034】

カルボキシ基を含有する、式 (I I) の化合物の生体内で加水分解可能なアミドの好適な意義は、例えば、N-メチルアミド、N-エチルアミド、N-プロピルアミド、N, N-ジメチルアミド、N-エチル-N-メチルアミド、又はN, N-ジエチルアミドなどの

50

N-C₁ ~₆ アルキルアミド又はN, N-ジ-C₁ ~₆ アルキルアミドである。

【0035】

式(I I)のいくつかの化合物は、キラル中心及び／又は幾何異性体中心(E-異性体及びZ-異性体)を有することができ、本発明は、H D A C阻害活性を有する、そのような全ての光学異性体、ジアステレオマー、及び幾何異性体を包含すると理解されるべきである。

【0036】

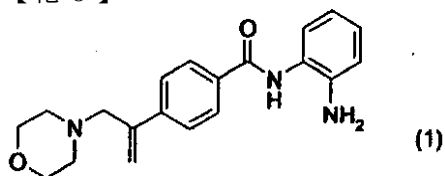
本発明は、記載の化合物の活性な医薬種のプロドラッグも包含し、例えば、生体内で遊離の酸に変換可能なカルボン酸エステルの場合、又は遊離アミノ基に変換可能な保護アミンの場合のように、1以上の官能基が保護又は誘導体化されているが、生体内で官能基に変換できる。本明細書において「プロドラッグ」という用語は、特に、例えば血中の加水分解によって、生体内で親化合物に迅速に変換される化合物を表す。徹底的な議論は、いずれも本明細書に援用される、T. Higuchi及びV. Stella、「新規送達システムとしてのプロドラッグ」、A. C. S. シンポジウムシリーズの第14巻、Edward B. Roche監修、『ドラッグデザインにおける生体内可逆性担体』、米国薬剤師会及びベルガモン出版社、1987；H. Bundgaard監修、『プロドラッグのデザイン』、Elsevier、1985；並びにJudkinsら、Synthetic Communications、26(23)、(1996)に提供されている。

【0037】

したがって、言及できる好ましい化合物には、以下の群：
N-(2-アミノフェニル)-4-(1-モルホリン-4-イルメチルービニル)-ベンズアミド(1)；

【0038】

【化6】

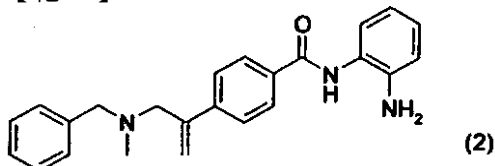


【0039】

N-(2-アミノフェニル)-4-(1-{[ベンジル(メチル)アミノ]メチル}ビニル)ベンズアミド(2)；

【0040】

【化7】

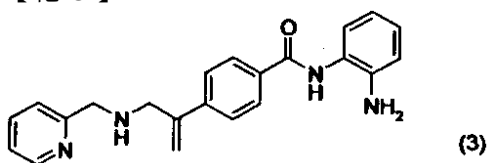


【0041】

N-(2-アミノフェニル)-4-(1-{[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]メチル}ビニル)ベンズアミド(3)；

【0042】

【化8】



【0043】

10

20

30

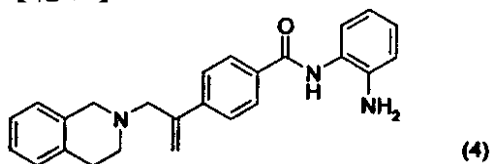
40

50

N- (2-アミノフェニル) - 4 - [1 - (3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-イルメチル) ビニル] ベンズアミド (4) ;

【0044】

【化9】

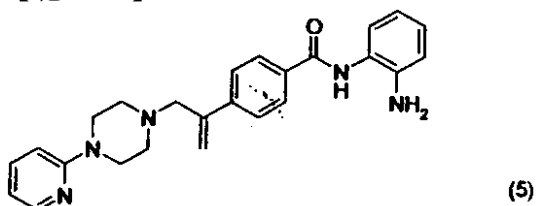


【0045】

N- (2-アミノフェニル) - 4 - {1 - [(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル)メチル] ビニル} ベンズアミド (5) ;

【0046】

【化10】

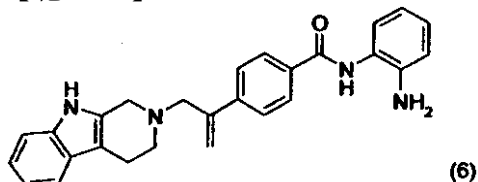


【0047】

N- (2-アミノフェニル) - 4 - [1 - (1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イルメチル) ビニル] ベンズアミド (6) ;

【0048】

【化11】

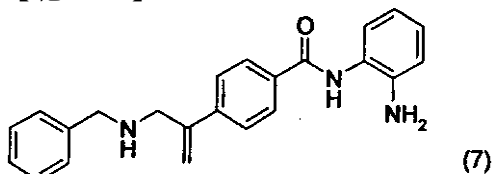


【0049】

N- (2-アミノフェニル) - 4 - {1 - [(ベンジルアミノ)メチル] ビニル} ベンズアミド (7) ;

【0050】

【化12】



【0051】

N- (2-アミノフェニル) - 4 - {1 - ({4-3- (トリフルオロメチルフェニル) ピペラジン-1-イル} メチル) ビニル} ベンズアミド (8) ;

【0052】

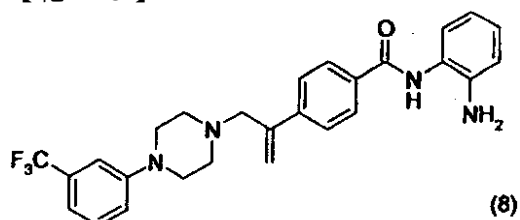
10

20

30

40

【化 1 3】



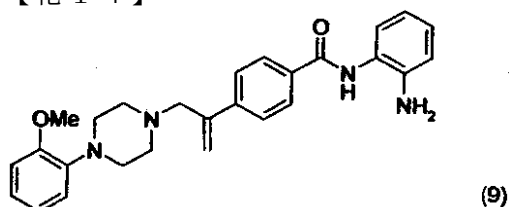
【0 0 5 3】

N-(2-アミノフェニル)-4-{1-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イルメチル]ビニル}-ベンズアミド(9)；

10

【0 0 5 4】

【化 1 4】



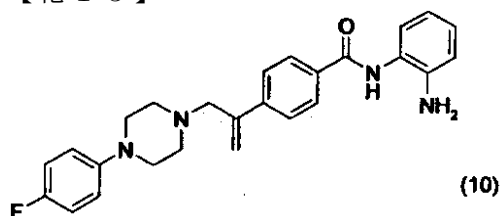
【0 0 5 5】

N-(2-アミノフェニル)-4-{1-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イルメチル]ビニル}-ベンズアミド(10)；

20

【0 0 5 6】

【化 1 5】



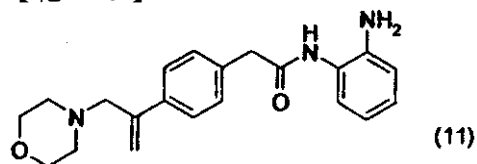
【0 0 5 7】

N-(2-アミノフェニル)-2-[4-(1-モルホリン-4-イルメチルビニル)-フェニル]-アセトアミド(11)；

30

【0 0 5 8】

【化 1 6】



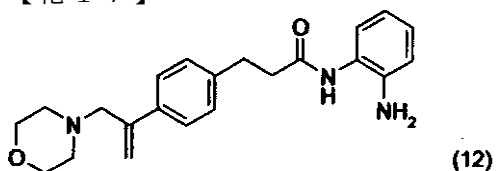
【0 0 5 9】

N-(2-アミノフェニル)-3-[4-(1-モルホリン-4-イルメチルビニル)-フェニル]-プロピナミド(12)；

40

【0 0 6 0】

【化 1 7】



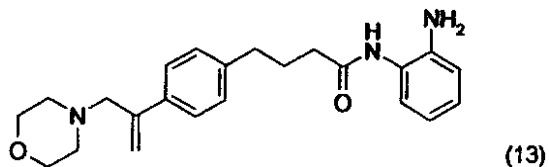
【0 0 6 1】

50

N-(2-アミノフェニル)-4-[4-(1-モルホリン-4-イルメチル-ビニル)-フェニル]-ブタンアミド(13) ;

【0062】

【化18】



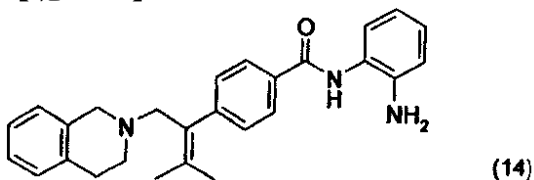
【0063】

10

N-(2-アミノフェニル)-4-[1-(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イルメチル)-2-メチル-プロペニル]-ベンズアミド(14) ;

【0064】

【化19】



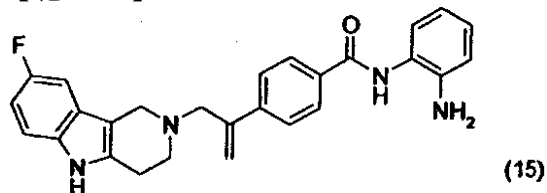
【0065】

20

N-(2-アミノフェニル)-4-{1-[(8-フルオロ-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ピリド[4,3-b]インドール-2-イル)メチル]ビニル}ベンズアミド(15) ;

【0066】

【化20】



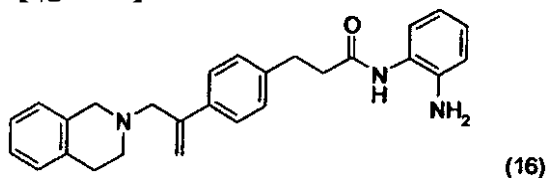
30

【0067】

N-(2-アミノフェニル)-4-[1-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イルメチル)ビニル]ベンズアミド(16) ;

【0068】

【化21】



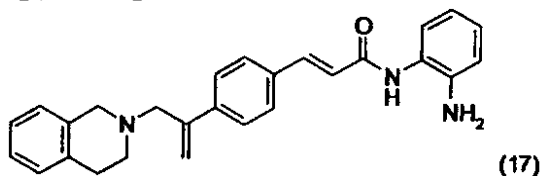
40

【0069】

(2E)-N-(2-アミノフェニル)-3-{4-[1-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イルメチル)ビニル]フェニル}ベンズアミド(17) ;

【0070】

【化 2 2】

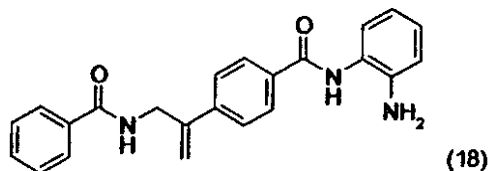


【0 0 7 1】

N- (2-アミノフェニル) - 4 - { 1 - [(ベンゾイルアミノ) メチル] ビニル } ベン
ズアミド (18) ;

【0 0 7 2】

【化 2 3】

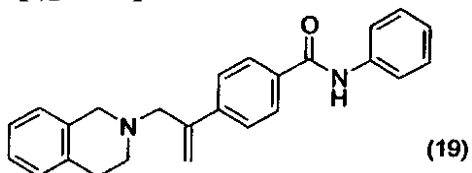


【0 0 7 3】

4 - [1 - (3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -イルメチル) ビニル] - N-
フェニル ベンズアミド (19) ;

【0 0 7 4】

【化 2 4】

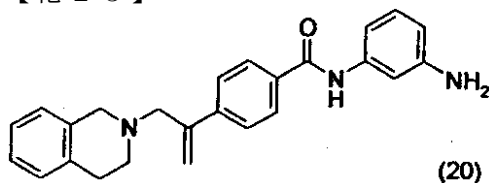


【0 0 7 5】

N- (3-アミノフェニル) - 4 - [1 - (3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)
) -イルメチル) ビニル] ベンズアミド (20) ;

【0 0 7 6】

【化 2 5】

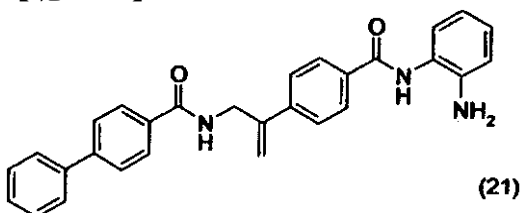


【0 0 7 7】

N- [2 - (4 - [{ (2-アミノフェニル) アミノ } カルボニル] フェニル) プロプ-
2-エン-1-イル] ビフェニル-4-カルボキシアミド (21) ;

【0 0 7 8】

【化 2 6】



【0 0 7 9】

N- (2-アミノフェニル) - 4 - [1 - ({ 4 - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル)
) フェニル] ピペラジン-1-イル } メチル) ビニル] ベンズアミド (22) ;

10

20

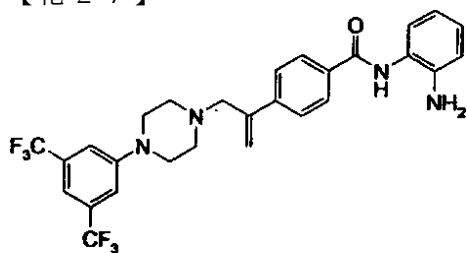
30

40

50

【 0 0 8 0 】

【 化 2 7 】



(22)

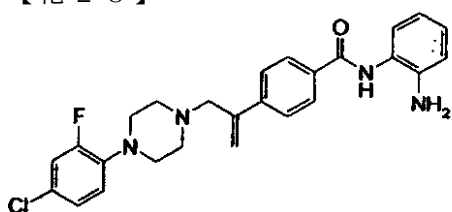
10

【 0 0 8 1 】

N- (2-アミノフェニル) - 4 - (1 - { [4 - (4-クロロ-2-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] メチル} ビニル) ベンズアミド (23) ;

【 0 0 8 2 】

【 化 2 8 】



(23)

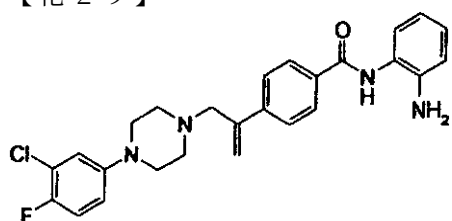
20

【 0 0 8 3 】

N- (2-アミノフェニル) - 4 - (1 - { [4 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] メチル} ビニル) ベンズアミド (24) ;

【 0 0 8 4 】

【 化 2 9 】



(24)

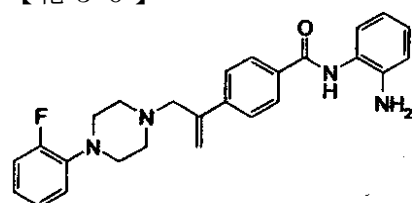
30

【 0 0 8 5 】

N- (2-アミノフェニル) - 4 - (1 - { [4 - (2-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] メチル} ビニル) ベンズアミド (25) ;

【 0 0 8 6 】

【 化 3 0 】



(25)

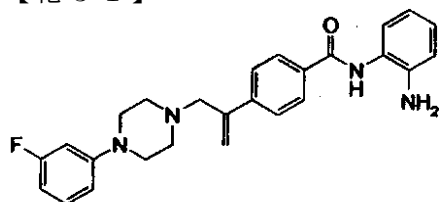
50

【0087】

N-(2-アミノフェニル)-4-(1-{[4-(3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]メチル}ビニル)ベンズアミド(26)；

【0088】

【化31】



10

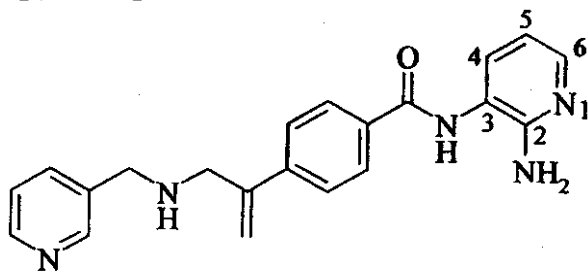
(26)

【0089】

N-(2-アミノピリジン-3-イル)-4-(1-{[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]メチル}ビニル)ベンズアミド(27)；

【0090】

【化32】



20

(27)

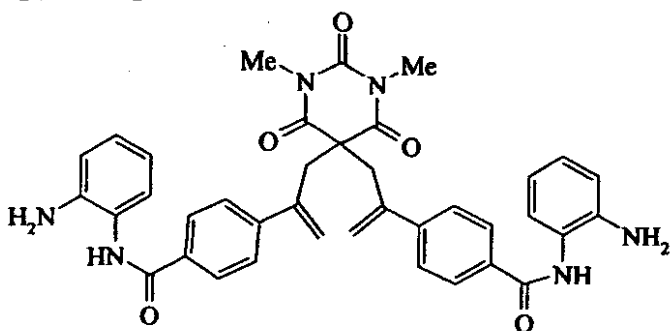
【0091】

4, 4'-[(1, 3-ジメチル-2, 4, 6-トリオキソヘキサヒドロピリミジン-5, 5-ジイル)ジプロプ-1-エン-3, 2-ジイル]ビス[N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド](28)；

30

【0092】

【化33】



40

(28)

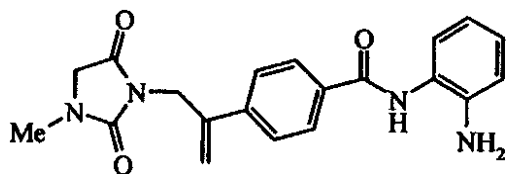
【0093】

N-(2-アミノフェニル)-4-{1-[(3-メチル-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)メチル]ビニル}ベンズアミド(29)；

【0094】

50

【化 3 4】



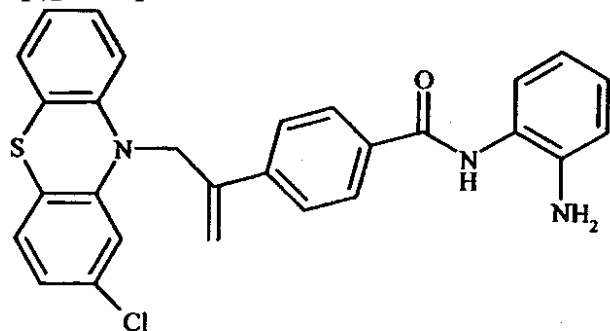
(29)

【0095】

N-(2-アミノフェニル)-4-{1-[(2-クロロ-10H-フェノチアジン-10-イル)メチル]ビニル}ベンズアミド(30);

【0096】

【化 3 5】



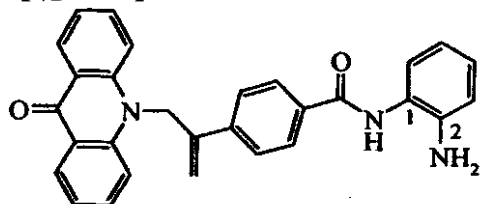
(30)

【0097】

N-(2-アミノフェニル)-4-{1-[(9-オキソアクリジン-10(9H)-イル)メチル]ビニル}ベンズアミド(rp-207[共役])(31);

【0098】

【化 3 6】



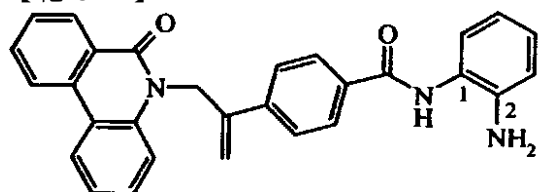
(31)

【0099】

N-(2-アミノフェニル)-4-{1-[(6-オキソフェナントリジン-5(6H)-イル)メチル]ビニル}ベンズアミド(32);

【0100】

【化 3 7】



(32)

20

30

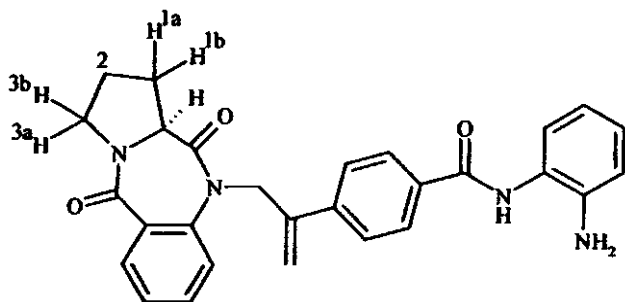
50

【0101】

N-(2-アミノフェニル)-4-(1-{[(11aR)-5, 11-ジオキソ-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H-ピロロ[2, 1-c][1, 4]ベンゾジアゼピン-10(5H)-イル]メチル}ビニル)ベンズアミド(33)、

【0102】

【化38】



(33)

【0103】

から選択されるものが含まれる。

好ましい化合物は、N-(2-アミノフェニル)-4-[1-(3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イルメチル)ビニル]ベンズアミド(4)、N-(2-アミノフェニル)-4-[1-(1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イルメチル)ビニル]ベンズアミド(6)、及びN-(2-アミノフェニル)-4-{1-(4-3-(トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル}ベンズアミド(8)である。

【0104】

本発明の化合物はベンズアミド誘導体と称することができ、ベンズアミド基(アミン基で置換されていてもよい)は、本明細書において頭部基として称される。

本発明の化合物及び塩は、医薬組成物に組み込むことができる。そのような組成物は、典型的には化合物又は塩と医薬的に許容可能な担体とを含む。本明細書において「医薬的に許容可能な担体」という用語には、医薬投与に適合した、溶媒、分散媒、被覆剤、抗菌剤及び抗真菌剤、等張剤及び吸収遅延剤などが含まれる。補助活性化合物を組成物に組み込むこともできる。

【0105】

医薬組成物は、意図する投与経路に適合するように製剤化される。投与経路の例には、非経口、例えば静脈内、皮内、皮下、経口(例えば吸入)、経皮(局所)、経粘膜、及び直腸投与が含まれる。非経口、皮内、又は皮下投与に用いる溶液又は懸濁液は、以下の成分を含むことができる：注射用蒸留水、生理食塩水、不揮発性油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、又は他の合成溶媒のような滅菌希釈剤；ベンジルアルコール又はメチルパラベンのような抗菌剤；アスコルビン酸又は重亜硫酸ナトリウムのような抗酸化剤；エチレンジアミンテトラ酢酸のようなキレート剤；酢酸、クエン酸、又はリン酸のような緩衝液、及び塩化ナトリウム又はデキストロースのような等張化剤。pHは、塩酸又は水酸化ナトリウムのような酸又は塩基で調整することができる。非経口製剤は、アンプル、使い捨て注射器、又はガラス若しくはプラスチック製の複数回投与バイアル中に、封入することができる。

【0106】

注射用途に好適な医薬組成物には、滅菌水溶液(水溶性の場合)又は分散液、及び滅菌注射液又は分散液の即時調製用滅菌粉末が含まれる。静脈内投与の場合、好適な担体には、生理食塩水、静菌水、クレモホル ELTM(BAS F、パーシパニー、ニュージャージー州)、リン酸緩衝化生理食塩水(PBS)が含まれる。全ての場合において、組成物は滅菌されていなければならない、注射容易性が存在する程度まで流体である必要がある

10

20

30

40

50

。製造及び保存の状態で安定である必要があり、細菌及び真菌などの微生物の汚染作用に対して保護されなければならない。担体は、例えば水、エタノール、ポリオール（例えばグリセロール、プロピレングリコール、及び液体ポリエチレングリコールなど）、及びそれらの好適な混合物を含有する溶媒又は分散媒であり得る。適切な流動性は、例えば、レシチンのような被覆剤を使用することによって、分散液の場合は要求される粒子サイズを維持することによって、そして界面活性剤を使用することによって、維持することができる。微生物の作用の阻止は、さまざまな抗菌剤及び抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサルなどによって達成することができる。多くの場合、組成物中に等張剤、例えば、糖、マンニトール、ソルビトールのようなポリアルコール、塩化ナトリウムを含めることが好ましいであろう。注射用組成物の持続的吸収は、組成物中に吸収遅延剤、例えばモノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンを含めることによってもたらしすることができる。

10

【0107】

滅菌注射液は、活性化合物を必要量、上に列挙した成分の1つ又は組み合わせとともに適切な溶媒に組み込み、必要に応じて過滅菌することによって調製することができる。通常、分散液は、基本分散媒と上に列挙されたものの中で必要な他の成分とを含有する滅菌ビヒクルに活性化合物を組み込むことによって調製する。滅菌注射液を調製するための滅菌粉末の場合、好ましい調製方法は、先に滅菌ろ過した溶液から活性成分の粉末と追加の所望成分とを生ずる真空乾燥及び凍結乾燥である。

【0108】

20

経口用組成物には、通常、不活性希釈剤又は食用担体が含まれる。治療目的の経口投与のために、活性化合物を賦形剤とともに組み込み、錠剤、トローチ、又はカプセル、例えばゼラチンカプセルの形態で用いることができる。経口用組成物は、うがい薬として使用するために流動性担体を用いて調製することもできる。

【0109】

医薬的に適合した結合剤、及び／又はアジュバント物質を組成物の一部として含めることができる。錠剤、丸剤、カプセル、トローチなどは、以下の成分、又は同様の性質の化合物を含むことができる：微晶性セルロース、トラガカントゴム、若しくはゼラチンのような結合剤；デンプン若しくは乳糖のような賦形剤；アルギン酸、Primogel、若しくはコーンスターチのような崩壊剤；ステアリン酸マグネシウム若しくはSterotesのような潤滑剤；コロイド状二酸化ケイ素のような流動促進剤；ショ糖若しくはサッカリンのような甘味剤；又はペパーミント、サリチル酸メチル、又はオレンジ香料のような着香料。

30

【0110】

吸入による投与のために、化合物は、好適な推進剤、例えば二酸化炭素のようなガスを含有する加圧容器、即ちディスペンサー、又は噴霧器からエアロゾルスプレーの形態で送達される。

【0111】

全身投与は、経粘膜又は経皮手段によるものであり得る。経粘膜又は経皮投与の場合、浸透すべき障壁に対して好適な浸透剤を製剤中に用いる。そのような浸透剤は、通常、当該技術分野において公知であり、例えば、経粘膜投与の場合、界面活性剤、胆汁酸塩、及びフシジン酸誘導体が含まれる。経粘膜投与は、鼻腔用スプレー又は坐薬の使用により達成することができる。経皮投与の場合、当該技術分野において通常知られているようにして、軟膏（ointment）、膏薬（salve）、ジェル、又はクリーム中に化合物を製剤化する。

40

【0112】

化合物は、直腸送達のために坐薬（例えばココアバターや他のグリセリドのような慣用の坐薬基剤とともに）又は停留浣腸の形態に調製することもできる。

1つの態様では、化合物は、インプラント及びマイクロカプセル化送達システムを含めた放出制御製剤のように、体内からの迅速な排除から化合物を保護する担体とともに調製

50

することができる。エチレン・酢酸ビニル、無水ポリマー (polyanhydride)、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、及びポリ乳酸などの生体分解性、生体適合性ポリマーを用いることができる。そのような製剤の調製方法は、当該技術分野に熟練した者には明らかであろう。アルザ社及びノヴァ製薬社から市販の材料を用いることもできる。医薬的に許容可能な担体として、リポソーム懸濁液 (ウイルス抗原に対するモノクローナル抗体で感染細胞に標的化したリポソームを含む) を用いることもできる。これらは、例えば米国特許第 4, 522, 811 号に記載のような、当該技術分野に熟練した者に公知の方法にしたがい調製することができる。

【0113】

投与のし易さと用量の均一性のため、経口又は非経口組成物を単位剤形で製剤化することは有益である。本明細書において単位剤形とは、処置すべき被験者に対する単位用量として適合させた物理的に不連続な単位を意味する；各単位は、所望の効果を生ずるように計算された所定量の化合物を、必要とされる医薬担体と併せて含有する。

10

【0114】

そのような化合物の毒性及び治療効果は、例えば LD_{50} (50%の集団に対して致死的な用量) 及び ED_{50} (50%の集団において治療的に有効な用量) を決定するための、培養細胞又は実験動物における標準の医薬的手順によって測定することができる。毒性と治療効果とのあいだの用量比は、治療係数であり、 LD_{50} / ED_{50} 比として表すことができる。高治療係数を発揮する化合物が好ましい。毒性の副作用を発揮する化合物を使用することもできるが、非感染細胞の潜在的損傷を最小にするには、そのような化合物を罹患組織部位へ標的化する送達システムのデザインに留意する必要がある、それにより副作用が軽減する。

20

【0115】

ヒトに使用するための用量範囲を決定する上で、細胞培養アッセイ及び動物実験から得たデータを用いることができる。そのような化合物の用量は、ほとんど又は全く毒性のない ED_{50} を含めた循環濃度の範囲内にあることが好ましい。用量は、採用する剤形及び使用する投与経路に応じ、この範囲内でさまざまであり得る。治療に用いるあらゆる化合物に関し、治療的に有効な用量は、最初に細胞培養アッセイから概算することができる。用量は、培養細胞において決定したように、動物モデルにおいて、 IC_{50} を含めた循環血漿濃度範囲を達成するように決定することができる (即ち、症状の最大阻害半量を達成する試験化合物の濃度)。そのような情報を用いて、ヒトに有用な用量をより正確に決定することができる。血漿レベルは例えば高速液体クロマトグラフィにより測定することができる。

30

【0116】

典型的な用量には、被験者の体重又はサンプル重量 1 kg あたり、mg 量又は μg 量の化合物が含まれる (例えば、約 $1 \mu g / kg \sim 約 500 mg / kg$ 、約 $100 \mu g / kg \sim 約 5 mg / kg$ 、又は約 $1 \mu g / kg \sim 約 50 \mu g / kg$)。更に、適切な量の化合物は、調節されるべき発現又は活性に対する化合物の効力に依存することが理解される。1 以上のこれらの化合物を動物 (例えばヒト) に投与する場合、内科医、獣医、又は研究者は、例えば、初めに比較的低用量を処方し、その後、適当な反応が得られるまで用量を増加させることができる。更に、特定の動物被験者に対する特定用量レベルは、使用する特定化合物の活性、被験者の年齢、体重、総体的な健康、性別、及び食事、投与期間、投与経路、排出速度、薬物の組み合わせ、並びに調節すべき発現又は活性の程度を含めたさまざまな要因に依存することが理解される。

40

【0117】

本発明の更なる側面によれば、式 (I I) の化合物の製造方法が提供され、この方法は、以下の化合物：

i) 式 (I I I) 又は (I V) の求核試薬、ここで、求核基は W であるか又は R^1 内に局在している；

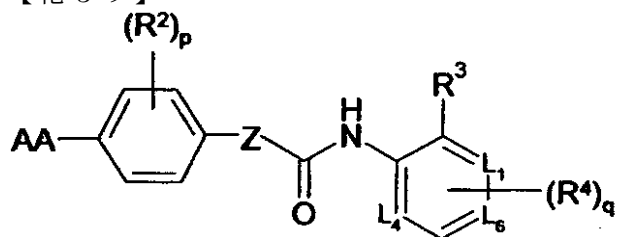
i i) アレンガス又は置換アレン；及び

50

i i i) ハロゲン又はトリフレートで置換された式 (V I I) のアリール分子、

【0118】

【化39】



(VII)

10

【0119】

式中：

AAはハロ又はトリフレートから独立して選択され；

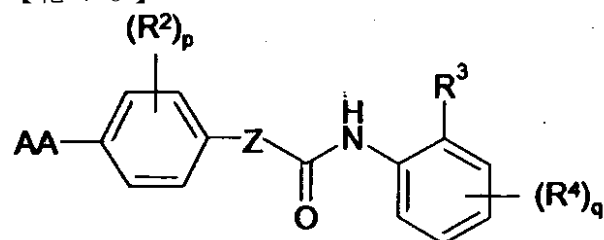
Z、 R^2 、 R^3 、 R^4 、L、p、及びqは先に定義した通りである、
を触媒存在下で反応させることを含む。

【0120】

本発明の好ましい方法では、(i i i) のハロゲン又はトリフレートで置換されたアリール分子は式 (V I I b) の分子である：

【0121】

【化40】



(VIIb)

20

【0122】

式中：

AAはハロ又はトリフレートから独立して選択され；

Z、 R^2 、 R^3 、 R^4 、p、及びqは先に定義した通りである。

【0123】

本発明の更なる側面によれば、式 (I I) の化合物の製造方法が提供され、この方法は、以下の工程を含む：

a) 以下の化合物：

i) 式 (I I I) 又は (I V) の求核試薬、ここで、求核基はWであるか又は R^1 内に局在している；

i i) アレングス又は置換アレニ；及び

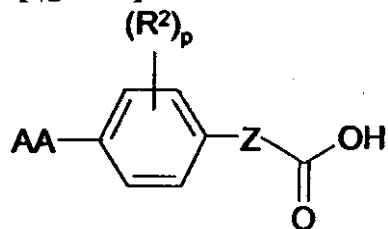
i i i) ハロゲン又はトリフレートで置換された式 (I X) のアリール分子

【0124】

30

40

【化 4 1】



(IX)

【0 1 2 5】

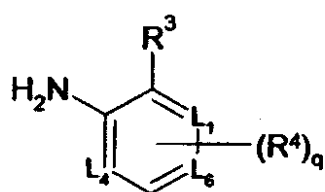
10

を触媒存在下で反応させ、そして

b) (a) の産物を式 (X) の化合物とカップリング試薬存在下で反応させる

【0 1 2 6】

【化 4 2】



(X)

20

【0 1 2 7】

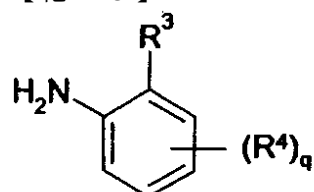
式中、AA はハロ又はトリフレートから独立して選択され；

Z、R²、R³、R⁴、L、p、及び q は先に定義した通りである。

本発明の好ましい方法では、(a) の産物は工程 (b) で式 (Xb) の化合物と反応する

【0 1 2 8】

【化 4 3】



(Xb)

30

【0 1 2 9】

式中、R³、R⁴、及び q は先に定義した通りである。

本発明の方法に用いる触媒はパラジウム触媒であることが好ましい。

40

AA はハロ基であることが好ましい。AA は臭化物又はヨウ化物であることが更に好ましい。

【0 1 3 0】

カップリング試薬は 4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-1-イル)-4-メチル-モルホリニウムクロリドであることが好ましい。

この新規方法の利点は、保護／脱保護工程の最小化とカスケード法の利用であり、いずれも位置選択的且つ立体選択の様式で分子の複雑性を最大にしながら、必要とされる操作数、反応槽、ごみの流れ、及びエネルギーを最小にする。

【0 1 3 1】

更に、これらの方法は、スクリーニングのための多数の化合物の合成を可能にするポリ

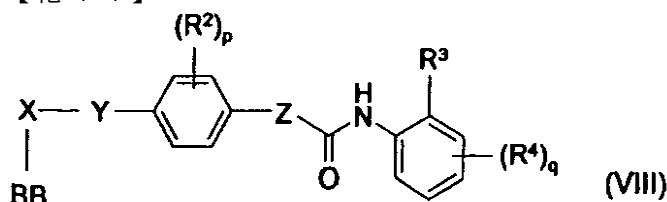
50

マー支持体上で実施してもよい。

したがって、本発明の更なる側面によれば、式 (I I) の化合物の製造方法が提供され、この方法は、式 (V I I I) の化合物を切断することを含む、

【0132】

【化44】



10

【0133】

式中、X、Y、Z、 R^2 、 R^3 、 R^4 、p、及びqは先に定義した通りであり；BBは固相樹脂である。

—NH—又は—NH₂—部分を有する従来公知の固相樹脂を用いることができる。しかしながら、好ましい樹脂は、Rink Amide MBHA樹脂である。

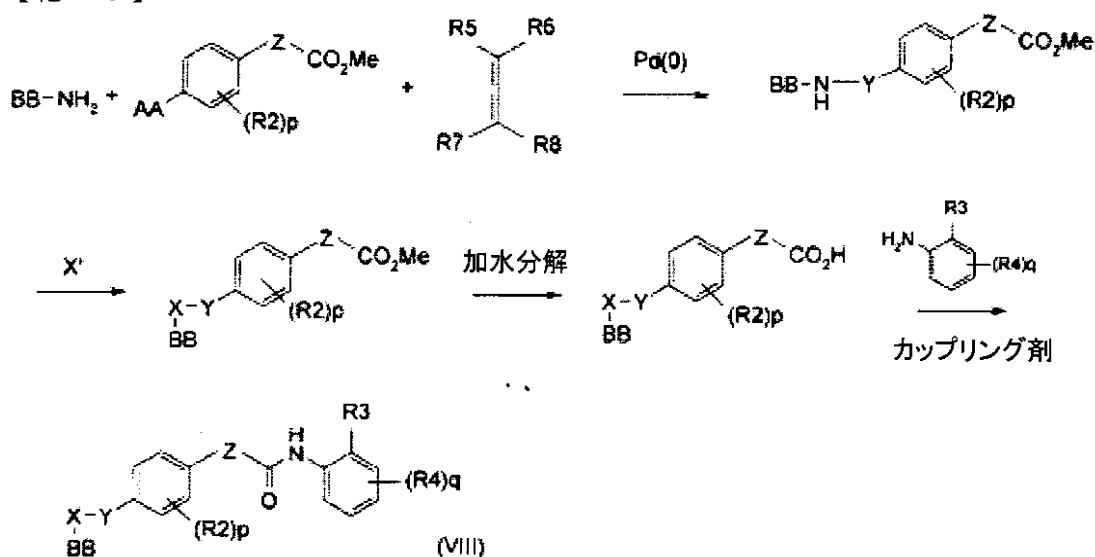
【0134】

式 (V I I I) の化合物は、一般法を用いて製造することができる、

【0135】

【化45】

20



30

【0136】

式中、BB、AA、X、Y、Z、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、p、及びqは先に定義した通りであり；X'はXの求電子性前駆体である。

本発明の化合物は、とりわけHDAC阻害剤として有用である。

【0137】

40

したがって、化合物は、哺乳動物のがん、例えば、白血病などの血液のがん、非小細胞肺癌、大腸癌、乳癌、卵巣癌、腎臓癌、及び黒色腫を含めたさまざまな細胞増殖及び／又は分化障害の治療に好適である。本発明の化合物は、嚢胞性線維症、ハンチントン舞蹈病、及び鎌状赤血球貧血を含めた病態の治療にも好適であり得る。

【0138】

細胞増殖及び／又は分化障害の例には、がん、例えば癌腫、肉腫、転移性疾患、又は造血系腫瘍性疾患、例えば白血病が含まれる。転移性腫瘍は、限定されるものではないが、前立腺、大腸、肺、乳房、及び肺に由来するものを含めた多数の原発腫瘍タイプから生じ得る。

【0139】

50

本明細書において、「がん」という用語（「過剰増殖」及び「新生物」という用語と同じ意味にも使用される）は、自律増殖能、即ち早い細胞増殖を特徴とする異常な状態又は病態を有する細胞を表す。がん性疾患状態は、病的と分類することも（即ち疾患状態、例えば悪性腫瘍増殖を特徴とするか又は構成する）、非病的と分類することもできる（即ち正常からのかたよりであるが、疾患状態に関連はない、例えば創傷修復に関連した細胞増殖）。この用語には、組織病理学的な浸潤の種類又は段階にかかわらずなく、全ての種類のがん性増殖又は発がんプロセス、転移性組織又は悪性形質転換細胞、組織、若しくは臓器が含まれることを意味する。「がん」という用語には、肺、乳房、甲状腺、リンパ、胃腸、及び尿生殖路が罹患するもののような各種臓器系の悪性病変、並びに多くの大腸癌、腎細胞癌、前立腺癌及び／又は精巣腫瘍、非小細胞肺癌、小腸癌、及び食道癌のような悪性病変を含めた腺癌が含まれる。「癌腫」という用語は、認識された技術分野であって、呼吸器系癌、胃腸系癌、泌尿生殖器系癌、精巣癌、乳癌、前立腺癌、内分泌系癌、及び黒色腫を含めた上皮組織又は内分泌組織の悪性病変を表す。典型的な癌腫には、子宮頸、肺、前立腺、乳房、頭部及び頸、大腸、並びに卵巣の組織から形成されるものが含まれる。「癌腫」という用語には、例えば癌性及び肉腫性組織で構成される悪性腫瘍を含めた癌肉腫も含まれる。「腺癌」は、腺組織に由来するか、又は腫瘍細胞が認識できる腺構造を形成する癌腫を意味する。「肉腫」という用語は、認識された技術分野であって、間葉由来の悪性腫瘍を表す。

10

【0140】

本発明の化合物は、各種増殖疾患のモニター、治療、及び／又は診断に用いることができる。そのような疾患には造血系腫瘍性疾患が含まれる。本明細書において、「造血系腫瘍性疾患」という用語には、例えば骨髓系、リンパ系、若しくは赤血球系、又はそれらの前駆体細胞から生ずる、造血系起源の過形成／新生細胞に関与する疾患が含まれる。疾患は、ほとんど分化していない急性白血病、例えば赤芽球性白血病及び急性巨核芽球性白血病から発生していることが好ましい。更なる典型的な骨髓疾患には、限定されるものではないが、急性前骨髓球性白血病（APML）、急性骨髓性白血病（AML）、及び慢性骨髓性白血病（CML）（Vaickus, L. (1991) Crit Rev. in Oncol. / Hemotol. 11: 267-97に概説されている）が含まれる；リンパ性悪性疾患には、限定されるものではないが、B細胞系ALL及びT細胞系ALLを含めた急性リンパ芽球性白血病（ALL）、慢性リンパ性白血病（CLL）、前リンパ性白血病（PLL）、有毛細胞白血病（HLL）、及びヴァルデンストレームマクログロブリン血症（WM）が含まれる。悪性リンパ腫の更なる形態には、限定されるものではないが、非ホジキンリンパ腫及びその変種、末梢T細胞性リンパ腫、成人T細胞性白血病／リンパ腫（ATL）、皮膚T細胞性リンパ腫（CTCL）、大型顆粒リンパ球性白血病（LGF）、ホジキン病、及びリード・シュテルンベルグ病が含まれる。

20

30

【0141】

大腸の細胞増殖及び／又は分化障害の例としては、限定されるものではないが、非腫瘍性御ポリープ、腺腫、家族性の症候群、結腸直腸発癌、結腸直腸癌、及び類癌腫が挙げられる。

【0142】

肺の細胞増殖及び／又は分化障害の例としては、限定されるものではないが、肝臓の原発癌及び転移性腫瘍を含めた、結節性過形成、腺腫、及び悪性腫瘍が挙げられる。

40

卵巣の細胞増殖及び／又は分化障害の例としては、限定されるものではないが、体腔上皮の腫瘍、漿液性腫瘍、粘液性腫瘍、子宮内膜性腫瘍、明細胞腺癌、線維腺腫、ブレンナー腫瘍、表面上皮腫瘍などの卵巣腫瘍；成熟型（良性）奇形腫、単胚葉性（monodermal）奇形腫、未熟型悪性奇形腫、未分化胚細胞腫、内胚葉洞腫瘍、絨毛癌などの胚細胞腫瘍；顆粒膜細胞腫、卵胞膜細胞腫-線維腫、男性胚細胞腫、ヒル（hill）細胞腫、及び性腺芽細胞腫などの性策間質腫瘍；並びにクルーケンベルグ腫瘍などの転移性腫瘍が挙げられる。

【0143】

50

乳房の細胞増殖及び／又は分化障害の例としては、限定されるものではないが、例えば上皮過形成、硬化性腺症、及び細小管乳頭腫を含めた増殖性乳腺疾患；腫瘍、例えば線維腺腫、葉状腫瘍、及び肉腫などの間質腫瘍、並びに大管乳頭腫などの上皮腫瘍；上皮内癌（非浸潤性）を含めた乳癌、これには非浸潤性乳管癌（パジェット病を含む）及び上皮内小葉癌が含まれる、並びに限定されるものではないが、浸潤性腺管癌、浸潤性小葉癌、髓葉癌、膠葉癌（粘液性）、管状腺癌、及び浸潤性乳頭癌を含めた浸潤癌（浸潤性）、並びに混合型悪性腫瘍が挙げられる。男性の胸部の障害には、限定されるものではないが、女性化乳房及び癌腫が含まれる。

【0144】

本発明の更なる側面によれば、細胞増殖及び／又は分化障害の治療又は緩和方法を提供するものであり、この方法は、治療的に有効量の先に記載の式（I I）の化合物、又はその好適な塩を、そのような障害の患者に投与することを含む。

10

【0145】

本発明の方法では、好ましい化合物は、先に記載した化合物から選択することができる。

したがって、本発明の更なる側面によれば、細胞増殖及び／又は分化障害を治療するための医薬の製造における式（I I）の化合物の使用が提供される。

【0146】

本発明の方法及び／又は使用は、白血病、大腸癌、黒色腫、及び非小細胞肺癌から選択されるがんを治療することが好ましい。

20

がんは大腸癌及び黒色腫から選択されることがより好ましく、大腸癌の治療が特に好ましい。

【0147】

本発明の特定の側面、態様、又は実施例とともに記載された特徴、整数、特性、化合物、化学部分又は基は、矛盾がなければ本明細書に記載の他の側面、態様、又は実施例に適用できると理解すべきである。

【0148】

ここに、本発明を例証としてのみ記載する。

【実施例】

【0149】

30

3成分触媒カスケードのための一般的手順

シュレンクチューブをヨウ化アリール、求核試薬（1～3モル当量）、炭酸カリウム（2モル当量）、トリ－２－フリルホスフィン（10モル％）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（2.5モル％）、及びアセトニトリルで満たし、2回の凍結、ポンプ、融解サイクルの後、アレンガス（1気圧、25℃）で満たした。シュレンクチューブを密閉し、混合物を室温まで温め、80℃で6～24時間攪拌しながら加熱した。次に混合物を冷却し、チューブを通気し、混合物を真空中で濃縮し、残渣をジクロロメタンと水で分配した。有機相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出した（3回）。併せた有機抽出物を乾燥し（MgSO₄）、ろ過し、ろ液を真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ及び／又は結晶化で精製した。

40

【0150】

N－（2－アミノフェニル）－4－（1－モルホリン－4－イルメチルービニル）－ベンズアミド（1）

アセトニトリル（10ml）中のN－（2－アミノフェニル）－4－ヨードベンズアミド（170mg、0.5ミリモル）、モルホリン（0.045ml、1.0モル当量）、炭酸カリウム（140mg、2.0モル当量）、トリ－２－フリルホスフィン（12mg、10モル％）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（12mg、2.5モル％）、及びアレンガス（1気圧、25℃）を用いた一般的手順で調製した。シュレンクチューブを80℃で22時間加熱して（1）を得、これをフラッシュクロマトグラフィにて、酢酸エチル（R_F 0.20）で溶出して精製し、無色のプレートを得た

50

(153 mg、91%、融点163~164℃)。

【0151】

Anal: Found: C、69.5; H、6.90; N、11.9; $C_{20}H_{23}N_3O_2$ requires: C、69.3; H、6.69; N、12.1%。

【0152】

δ^1H (300 MHz): 7.87 (d, 2H, J 8.4 Hz, ArH), 7.66 (d, 2H, J 8.4 Hz, ArH), 7.34 (d, 1H, J 7.9 Hz, ArH), 7.14–7.08 (m, 1H, ArH), 6.89–6.84 (m, 2H, ArH), 5.60 (d, 1H, ^2J 0.9 Hz, C=CH), 5.35 (d, 1H, ^2J 0.8 Hz, C=CH), 3.87 (br s, 2H, NH_2), 3.67 (t, 4H, J 4.6 Hz, OCH_2), 3.37 (s, 4H, $C=CCH_2$), 2.47 (t, 4H, J 4.4 Hz, CH_2CH_2N)。 10

【0153】

$\delta^{13}C$ (75 MHz): 175.8 (C=O), 144.1 (C=C), 143.2, 141.1, 133.4, 127.6, 127.1, 125.6, 125.0, 120.2, 118.8, 117.9 (C=C), 67.4 (C–O), 63.8 (C–N), 53.9 (C–N)。

【0154】

m/z (CI+, %) : 338.3 (M+H, 29)。

20

HRMS: Found [M+H] 338.1866, $C_{20}H_{23}N_3O_2$ requires 338.1868。

【0155】

IR (ν_{max} / cm^{-1}) : 3423 (CONH), 3340 (NH_2), 3293 (CONH), 1641 (CONH), 1611 (C=C)。

N–(2–アミノフェニル)–4–(1–{ [ベンジル(メチル)アミノ]メチル}ビニル)ベンズアミド (2)

アセトニトリル(10 ml)中のN–(2–アミノフェニル)–4–ヨードベンズアミド(170 mg、0.5ミリモル)、N–ベンジルメチルアミン(0.071 ml、1.1モル当量)、炭酸カリウム(140 mg、2.0モル当量)、トリ–2–フリルホスフィン(12 mg、10モル%)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(12 mg、2.5モル%)、及びアレンガス(1気圧、25℃)を用いた一般の手順で調製した。シュレンクチューブを80℃で22時間加熱して(2)を得、これを勾配フラッシュクロマトグラフィにて、エーテル–ヘキサン(1:1 (v/v))、(2:1 (v/v))、(その後3:1 (v/v)) (R_F 0.24)で溶出して精製し、無色の角柱を得た(175 mg、94%、融点110~111℃)。 30

【0156】

Anal: Found: C、75.5; H、6.70; N、10.9; $C_{24}H_{25}N_3O$ 0.5 H_2O requires: C、75.8; H、6.75; N、11.0%。

40

【0157】

δ^1H (300 MHz): 7.97 (s, 1H, ArH), 7.83 (d, 2H, J 8.3 Hz, ArH), 7.53 (d, 2H, J 8.4 Hz, ArH), 7.33–7.23 (m, 5H, ArH), 7.11–7.05 (m, 1H, ArH), 6.85–6.80 (m, 2H, ArH), 5.55 (d, 1H, ^2J 0.8 Hz, C=CH), 5.38 (s, 1H, C=CH), 3.87 (br s, 2H, NH_2), 3.52 (s, 2H, $PhCH_2$), 3.39 (s, 2H, $C=CCH_2$), 2.18 (s, 3H, NMe)。

【0158】

$\delta^{13}C$ (75 MHz): 166.1 (C=O), 145.0 (C=C), 144.0 50

, 141.2, 139.3, 133.3, 129.5, 128.7, 127.6, 127.5, 127.3, 125.7, 125.0, 120.2, 118.8, 117.6 (C=C), 62.4 (C-N), 62.2 (C-N), 42.5 (C-N)。

【0159】

m/z (ES+, %) : 372.2 (M+H, 64)。

IR ($\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$) : 3418 (CONH), 3346 (NH₂), 3294 (CONH), 1636 (CONH), 1602 (C=C)。

【0160】

N-(2-アミノフェニル)-4-(1-{[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]メチル}ビニル)ベンズアミド (3)

アセトニトリル (10 ml) 中の N-(2-アミノフェニル)-4-ヨードベンズアミド (187 mg、0.5 mmol)、3-(アミノメチル)ピリジン (0.051 ml、1.0 mol 当量)、炭酸カリウム (140 mg、2.0 mol 当量)、トリ-2-フリルホスフィン (12 mg、10 mol %)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) (12 mg、2.5 mol %)、及びアレンガス (1 気圧、25 °C) を用いた一般的手順で調製した。シュレンクチューブを 80 °C で 21 時間加熱して (3) を得、これを勾配フラッシュクロマトグラフィにて、酢酸エチル-メタノール (19:1 (v/v))、(その後 9:1 (v/v)) (R_F 0.05) で溶出して精製し、黄色オイルを得た (129 mg、72%)。

【0161】

$\delta^1\text{H}$ (300 MHz) : 8.53-8.46 (m, 2H, ArH), 8.32 (s, 1H, ArH), 7.86 (d, 2H, J 8.2 Hz, ArH), 7.64 (d, 1H, J 7.8 Hz, ArH), 7.48 (d, 2H, J 8.2 Hz, ArH), 7.29-7.21 (m, 1H, ArH), 7.09-7.04 (m, 1H, ArH), 6.81 (d, 2H, J 7.7 Hz, ArH), 5.52 (s, 1H, C=CH), 5.35 (s, 1H, C=CH), 3.79 (s, 2H, NCH₂), 3.68 (s, 2H, NCH₂), 3.15 (br s, 2H, NH₂)。

【0162】

$\delta^{13}\text{C}$ (CDCl₃, 75 MHz) : 166.0 (C=O), 150, 1, 148.9, 145.5, 143.5, 141.3, 136.5, 135.7, 133.7, 128.0, 127.6, 126.9, 125.8, 124.9, 123.9, 120.0, 118.7, 116.3 (C=C), 53.0 (C-N), 50.6 (C-N)。

【0163】

m/z (ES+, %) : 359.0 (M+H, 82)。

HRMS : Found [M+H] 359.1866, C₂₂H₂₂N₄O requires 359.1866。

【0164】

IR ($\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$) : 3368 (CONH), 3274 (CONH), 1649 (CONH), 1610 (C=C)。

N-(2-アミノフェニル)-4-[1-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1B)-イルメチル)ビニル]ベンズアミド (4)

アセトニトリル (10 ml) 中の N-(2-アミノフェニル)-4-ヨードベンズアミド (170 mg、0.5 mmol)、テトラヒドロイソキノリン (0.070 ml、1.1 mol 当量)、炭酸カリウム (140 mg、2.0 mol 当量)、トリ-2-フリルホスフィン (12 mg、10 mol %)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) (12 mg、2.5 mol %)、及びアレンガス (1 気圧、25 °C) を用いた一般的手順で調製した。シュレンクチューブを 80 °C で 24 時間加熱して (4) を得、これをフラッシュクロマトグラフィにて、1.5:1 (v/v) エーテル-ヘキサン (R_F 0.10) で溶出し、その後ジクロロメタンからの結晶化にて精製し、無色の針状物を得た (165 mg、86%、融点 146 °C)。

【0165】

Anal: Found: C、77.9; H、6.60; N、10.9; $C_{25}H_{25}N$
 3 O requires: C、78.2; H、6.57; N、11.0%。

δ^1H (300MHz): 7.85 (d, 2H, J 8.4 Hz, ArH), 7.69 (d, 2H, J 8.4 Hz, ArH), 7.32 (d, 1H, J 7.7 Hz, ArH), 7.13–7.00 (m, 5H, ArH), 6.99–6.82 (m, 2H, ArH), 5.63 (d, 1H, ^2J 1.2 Hz, C=CH), 5.42 (d, 1H, ^2J 1.0 Hz, C=CH), 3.85 (br s, 2H, NH_2), 3.67 (s, 2H, NCH_2), 3.55 (s, 2H, $C=CCH_2$), 2.88–2.76 (m, 4H, NCH_2CH_2)。

10

【0166】

$\delta^{13}C$ (75MHz): 166.0 (C=O), 144.2 (C=C), 143.9, 141.0, 135.3, 134.9, 129.1, 127.6, 127.2, 127.0, 126.5, 126.4, 126.0, 125.5, 125.0, 120.2, 118.8, 117.6 (C=C), 63.1 (C–N), 56.3 (C–N), 50.8 (C–N), 29.5 (C–C)。

【0167】

m/z (ES+, %): 384.1 (M+H, 54)。

IR (ν_{max} / cm^{-1}): 3455 (CONH), 3340 (NH_2), 3245 (CONH), 1624 (CONH), 1597 (C=C)。

20

【0168】

N–(2–アミノフェニル)–4–{1–[(4–ピリジン–2–イルピペラジン–1–イル)メチル]ビニル}ベンズアミド (5)

アセトニトリル (10 ml) 中の N–(2–アミノフェニル)–4–ヨードベンズアミド (170 mg、0.5 mmol)、1–(2–ピリジル)ピペラジン (0.084 ml、1.1 mmol)、炭酸カリウム (140 mg、2.0 mmol)、トリ–2–フルリホスフィン (12 mg、10 mol%)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (12 mg、2.5 mol%)、及びアレンガス (1 気圧、25℃) を用いた一般的手順で調製した。シュレンクチューブを 80℃ で 22 時間加熱して (5) を得、これをフラッシュクロマトグラフィにて、19:1 (v/v) エーテル–メタノール (R_F 0.01) で溶出し、その後ジクロロメタン/ヘキサンからの結晶化にて精製し、無色の角柱を得た (161 mg、78%、融点 111~112℃)。

30

【0169】

Anal: Found: C、72.4; H、6.55; N、16.6; $C_{25}H_{27}N$
 5 O requires: C、72.6; H、6.58; N、16.9%。

δ^1H (300MHz): 8.18 (dd, 1H, J 4.8 Hz, ^4J 1.4 Hz, ArH), 8.09 (s, 1H, ArH), 7.84 (d, 2H, J 8.2 Hz, ArH), 7.63 (d, 2H, J 8.3 Hz, ArH), 7.48–7.38 (m, 1H, ArH), 7.27 (d, 1H, J 9.2 Hz, ArH), 7.06 (d, 1H, J 7.6 Hz, ArH), 6.82–6.78 (m, H, ArH), 6.63–6.53 (m, 2H, ArH), 5.60 (s, 1H, C=CH), 5.36 (s, 1H, C=CH), 3.49 (t, 4H, J 4.7 Hz, NCH_2), 3.40 (s, 2H, CH_2 C=C), 2.57 (t, 4H, NCH_2)。

40

【0170】

$\delta^{13}C$ (75MHz): 160.0 (C=O), 148.3, 144.2, 143.5, 141.2, 137.9, 133.4, 127.7, 127.6, 127.1, 125.6, 125.0, 123.9, 120.2, 118.8, 117.8, 113.7 (C=C), 107.5, 63.4 (C–N), 53.2 (C–N), 45.6 (C–N)。

【0171】

50

m/z (ES+, %) : 414.1 (M+H, 22)。

IR ($\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$) : 3302 (CONH), 1649 (CONH), 1621 (C=C)。

【0172】

N-(2-アミノフェニル)-4-[1-(1,3,4,9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-イルメチル)ビニル]ベンズアミド(6)

アセトニトリル(10ml)中のN-(2-アミノフェニル)-4-ヨードベンズアミド(200mg、0.6ミリモル)、1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール(114mg、1.1モル当量)、炭酸カリウム(168mg、2.0モル当量)、トリ-2-フリルホスフィン(14mg、10モル%)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(14mg、2.5モル%)、及びアレンガス(1気圧、25℃)を用いた一般的手順で調製した。シュレンクチューブを80℃で6時間加熱して(6)を得、これをフラッシュクロマトグラフィにて、1:1(v/v)エーテル-ヘキサン(R_F 0.10)で溶出し、その後ジクロロメタン/ヘキサンからの結晶化にて精製し、黄白色の角柱を得た(145mg、57%、融点172~173℃)。

【0173】

Anal: Found: C、75.3; H、6.25; N、12.8; $C_{27}H_{26}N_4O$ 0.5 H_2O requires: C、75.1; H、6.19; N、13.0%。

【0174】

δ^1H (500MHz) : 7.85 (d, 2H, J 8.2Hz, ArH), 7.80 (s, 1H, ArH), 7.70 (d, 2H, J 8.4Hz, ArH), 7.46 (d, 1H, J 7.2Hz, ArH), 7.33-7.26 (m, 1H, ArH), 7.18-7.05 (m, 3H, ArH), 6.86-6.82 (m, 2H, ArH), 5.63 (s, 1H, C=CH), 5.42 (s, 1H, C=CH), 3.72 (s, 2H, NCH_2), 3.66 (s, 2H, NCH_2), 2.95 (t, 2H, J 5.7Hz, CH_2CH_2), 2.79 (t, 2H, J 5.5Hz, CH_2CH_2N)。

【0175】

$\delta^{13}C$ (75MHz) : 165.5 (C=O), 144.3 (C=C), 143.4, 142.6, 136.1, 133.9, 133.1, 128.0, 126.9, 126.8, 126.6, 123.6, 120.1, 118.6, 117.7, 116.6, 116.4, 111.2, 106.8 (C=C), 62.0 (C-N), 50.7 (C-N), 50.0 (C-N), 21.4 (C-C)。

【0176】

m/z (ES+, %) : 423.0 (M+H, 73)。

HRMS: Found [M+H] 423.2183, $C_{27}H_{26}N_4O$ requires 423.2179。

【0177】

IR ($\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$) : 3322 (NH_2), 3172 (CONH), 1657 (CONH), 1623 (C=C)。

N-(2-アミノフェニル)-4-{1-[(ベンジルアミノ)メチル]ビニル}ベンズアミド(7)

アセトニトリル(10ml)中のN-(2-アミノフェニル)-4-ヨードベンズアミド(190mg、0.56ミリモル)、ベンジルアミン(0.184ml、3モル当量)、炭酸カリウム(155mg、2モル当量)、トリ-2-フリルホスフィン(13mg、10モル%)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(13mg、2.5モル%)、及びアレンガス(1気圧、25℃)を用いた一般的手順で調製した。シュレンクチューブを80℃で21.5時間加熱して(7)を得、これをフラッシュクロマトグラフィにて、19:1(v/v)エーテル-メタノール(R_F 0.08)で溶出し

て精製し、黄色無定型固体を得た（103mg、52%、融点89～91℃）。

【0178】

Anal: Found: C、75.4; H、6.45; N、11.5; $C_{23}H_{23}NO$ requires: C、75.4; H、6.46; N、11.5%。

【0179】

δ^1H (300MHz): 7.98 (br s, 1H, ArH), 7.90 (d, 2H, J 8.0Hz, ArH), 7.52 (d, 2H, J 8.0Hz, ArH), 7.30–7.19 (m, 4H, ArH), 7.10 (t, 2H, J 5.0Hz, ArH), 6.90–6.80 (m, 2H, ArH), 5.53 (s, 1H, C=CH), 5.37 (s, 1H, C=CH), 3.81 (s, 2H, PhCH₂N), 3.69 (s, 2H, NCH₂C=C), 1.41 (s, 1H, NH)。

【0180】

$\delta^{13}C$ (75MHz): 165.9 (C=O), 145.8 (C=C), 143.9, 141.1, 140.4, 133.5, 128.9, 128.6, 127.9, 127.6, 127.5, 127.0, 125.6, 120.2, 118.8, 115.8 (C=C), 53.5 (C–N), 53.0 (C–N)。

【0181】

m/z (ES+, %): 358.1 (M+H, 48)。

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3456 (CONH), 3351 (NH), 1648 (CONH), 1624 (C=C)。

【0182】

N-(2-アミノフェニル)-4-{1-({4-3-(トリフルオロメチルフェニル)ピペラジニル}メチル)ビニル}ベンズアミド(8)

アセトニトリル(10ml)中のN-(2-アミノフェニル)-4-ヨードベンズアミド(200mg、0.59ミリモル)、1-(α, α, α-トリフルオロメチル)ピペラジン(0.122ml、1.1モル当量)、炭酸カリウム(163mg、2.0モル当量)、トリ-2-フルイルホスフィン(14mg、10モル%)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(14mg、2.5モル%)、及びアレンガス(1気圧、25℃)を用いた一般的手順で調製した。シュレンクチューブを80℃で22.5時間加熱して(8)を得、これを勾配フラッシュクロマトグラフィにて、エーテル(800ml)、その後19:1(v/v)エーテル-メタノール(R_F 0.05)で溶出して精製し、無色のプレートを得た(236mg、83%、融点94～96℃)。

【0183】

Anal: Found: C、67.5; H、5.66; N、11.7; F、11.9; $C_{27}H_{27}N_4O$ requires: C、67.4; H、5.65; N、11.7; F、11.9%。

【0184】

δ^1H (500MHz): 7.88 (d, 2H, J 8.1Hz, ArH), 7.68 (d, 2H, J 8.2Hz, ArH), 7.35–7.31 (m, 2H, ArH), 7.10–7.04 (m, 4H, ArH), 6.87–6.80 (m, 2H, ArH), 5.62 (s, 1H, C=CH), 5.39 (s, 1H, C=CH), 3.87 (br s, 2H, NH₂), 3.44 (s, 2H, NCH₂C=C), 3.21 (t, 4H, J 5.1Hz, NCH₂CH₂N), 2.65 (t, 4H, J 5.0Hz, NCH₂CH₂N)。

【0185】

$\delta^{13}C$ (75MHz): 165.5 (C=O), 151.8, 144.1 (C=C), 143.5, 141.1, 133.4, 131.8 (C–F), 129.9, 127.9, 127.7, 127.1, 125.6, 125.0, 120.2, 119.1, 118.8, 117.9, 116.1, 112.5 (C=C), 63.3 (C–N), 53.5

2 (C-N), 49.1 (C-N)。

【0186】

m/z (ES+, %) : 481.1 (M+H, 50)。

IR (v_{max} / cm⁻¹) : 3423 (CONH), 1631 (CONH), 1607 (C=C)。

【0187】

N-(2-アミノフェニル)-4-{1-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イルメチル]ビニル}-ベンズアミド (9)

アセトニトリル (10 ml) 中の N-(2-アミノフェニル)-4-ヨードベンズアミド (170 mg、0.5 mmol)、1-(2-メトキシフェニル)ピペラジン (106 mg、1.1 mmol)、炭酸カリウム (140 mg、2 mmol)、トリ-2-フルリホスフィン (12 mg、10 mol%)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (12 mg、2.5 mol%)、及びアレンガス (1 気圧、25℃) を用いた一般的手順で調製した。シュレンクチューブを 80℃ で 24 時間加熱して (9) を得、これをフラッシュクロマトグラフィにて、エーテル (R_F 0.04) で溶出して精製し、無色のプレートを得た (134 mg、61%、融点 115~116℃)。

【0188】

Anal : Found : C, 72.9; H, 6.75; N, 12.9; C₂₇H₃₀N₄O₂ requires : C, 73.2; H, 6.83; N, 12.7%。

¹H (500 MHz) : 7.89 (d, 2H, J 8.1 Hz, ArH), 7.80 (br s, 1H, ArH), 7.69 (d, 2H, J 8.2 Hz, ArH), 7.34 (d, 1H, J 7.0 Hz, ArH), 7.10 (t, 1H, J 5.0 Hz, ArH), 6.99-6.91 (m, 1H, ArH), 6.88-6.80 (m, 4H, ArH), 5.61 (s, 1H, C=CH), 5.38 (s, 1H, C=CH), 3.88 (br s, 2H, NH₂), 3.86 (s, 3H, OMe), 3.44 (s, 2H, NCH₂C=C), 3.05 (br s, 4H, NCH₂CH₂N), 2.67 (br s, 4H, J 5.0 Hz, NCH₂CH₂N)。

【0189】

¹³C (75 MHz) : 169.5 (C=O), 152.7, 144.4 (C=C), 143.7, 141.8, 133.3, 127.6, 127.2, 125.5, 125.1, 123.2, 121.3, 120.2, 118.9, 117.7, 111.5 (C=C), 63.5 (C-O), 55.7 (C-N), 53.7 (C-N), 51.1 (C-N)。

【0190】

m/z (ES+, %) : 443.0 (M+H, 33)。

HRMS : Found [M+H] 443.2437, C₂₇H₃₀N₄O₂ requires 443.2442。

【0191】

IR (v_{max} / cm⁻¹) : 3456 (CONH), 1634 (CONH), 1606 (C=C)。

N-(2-アミノフェニル)-4-{1-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-ビニル}-ベンズアミド (10)

アセトニトリル (10 ml) 中の N-(2-アミノフェニル)-4-ヨードベンズアミド (170 mg、0.5 mmol)、1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン (106 mg、1.1 mmol)、炭酸カリウム (140 mg、2 mmol)、トリ-2-フルリホスフィン (12 mg、10 mol%)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (12 mg、2.5 mol%)、及びアレンガス (1 気圧、25℃) を用いた一般的手順で調製した。シュレンクチューブを 80℃ で 24 時間加熱して (10) を得、これをフラッシュクロマトグラフィにて、エーテル (R_F 0.04) で溶出して精製し、無色のプレートを得た (134 mg、61%、融点 131~132℃)。

【0192】

Anal : Found : C、71.5 ; H、6.30 ; N、13.0 ; F、4.2 ; $C_{26}H_{27}FN_4O$ requires : C、71.8 ; H、6.26 ; N、12.9 ; F、4.4 %。

【0193】

δ^1H (300 MHz) : 7.87 (d, 2H, J 8.3 Hz, ArH), 7.68 (d, 2H, J 8.4 Hz, ArH), 7.33 (d, 1H, J 7.6 Hz, ArH), 7.10 (dt, H, J 7.7 Hz, ^4J 1.5 Hz, ArH), 6.93 (d, 2H, J 8.3 Hz, ArH), 6.92–6.84 (m, 4H, ArH), 5.62 (d, 1H, ^2J 0.9 Hz, C=CH), 5.38 (s, 1H, C=CH), 3.88 (br s, 2H, NH_2), 3.44 (s, 2H, $NCH_2C=C$), 3.09 (t, 4H, J 4.8 Hz, NCH_2CH_2N), 2.64 (t, 4H, J 5.0 Hz, NCH_2CH_2N)。 10

【0194】

$\delta^{13}C$ (75 MHz) : 159.1 (C=O), 156.0 (C–F), 148.4 (C=C), 144.2, 143.6, 141.0, 133.4, 127.8, 127.6, 127.2, 126.8, 125.5, 125.0, 120.2, 118.9, 118.1, 117.8, 116.0, 115.7 (C=C), 63.3 (C–N), 53.4 (C–N), 50.6 (C–N)。

【0195】

m/z (ES+, %) : 431.1 (M+H, 20)。

HRMS : Found [M+H] 431.2241, $C_{26}H_{27}FN_4O$ requires 431.2242。

【0196】

IR (ν_{max} / cm^{-1}) : 3428 (CONH), 1640 (CONH), 1604 (C=C)。

N–(2–アミノ–フェニル)–2–[4–(1–モルホリン–4–イルメチルービニル)–フェニル]–アセトアミド (11)

アセトニトリル (10 ml) 中の N–(2–アミノ–フェニル)–2–(4–ヨード–フェニル)–アセトアミド (200 mg、0.57 ミリモル)、モルホリン (50 μ l、1.0 モル当量)、炭酸カリウム (158 mg、2.0 モル当量)、トリ–2–フリルホスフィン (13 mg、10 モル%)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (13 mg、2.5 モル%)、及びアレンガス (1 気圧, 25 °C) を用いた一般の手順で調製した。シュレンクチューブを 80 °C で 24 時間加熱して (11) を得、これをフラッシュクロマトグラフィにて、9 : 1 (v/v) 酢酸エチル–ヘキサン (R_F 0.12) で溶出して精製し、無色の無定型固体を得た (140 mg、70 %、融点 129 °C)。

【0197】

Anal : Found : C、71.6 ; H、7.05 ; N、12.0 ; $C_{21}H_{25}N_3O_2$ requires : C、71.8 ; H、7.17 ; N、12.0 %。

δ^1H (500 MHz) : 7.58 (d, 2H, J 7.8 Hz, ArH), 7.32 (d, 2H, J 7.8 Hz, ArH), 7.10 (d, 1H, J 7.9 Hz, ArH), 7.05–7.00 (m, 2H, ArH), 6.76–6.75 (m, 2H, ArH 及び NH), 5.52 (s, 1H, C=CH), 5.27 (s, 1H, C=CH), 3.78 (s, 2H, $ArCH_2$), 3.72 (br s, 2H, NH_2), 3.68 (t, 4H, J 4.0 Hz, OCH_2), 3.33 (s, 2H, NCH_2), (t, 4H, J 4.1 Hz, OCH_2CH_2N)。

【0198】

$\delta^{13}C$ (75 MHz) : 169.7 (C=O), 143.0 (C=C), 140.7, 139.6, 133.7, 129.3, 127.4, 127.2, 125.1, 123 50

. 9, 119. 5, 116. 1 (C=C), 67. 1 (C-O), 63. 5 (C-N), 53. 5 (C-N), 43. 9 (C-C)。

【0199】

m/z (ES+, %) : 352. 1 (M+H, 55), 197. 0 (86), 176. 5 (100)。

IR (v_{max} / cm⁻¹) : 3393 及び 3310 (CONH), 1644 (CONH), 1610 (C=C)。

【0200】

N-(2-アミノフェニル)-3-[4-(1-モルホリン-4-イルメチルービニル)-フェニル]-プロピンアミド (12)

アセトニトリル (10 ml) 中の N-(2-アミノフェニル)-3-(4-ヨードフェニル)-プロピンアミド (125 mg、0. 34 ミリモル)、モルホリン (30 μl、1. 0 モル当量)、炭酸カリウム (94 mg、2. 0 モル当量)、トリ-2-フリルホスフィン (8 mg、10 モル%)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (8 mg、2. 5 モル%)、及びアレンガス (1 気圧、25 °C) を用いた一般の手順で調製した。シュレンクチューブを 80 °C で 23 時間加熱して (12) を得、これをフラッシュクロマトグラフィにて、9:1 (v/v) 酢酸エチルーヘキサン (R_F 0. 11) で溶出して精製し、無色の針状物を得た (93 mg、75 %、融点 103 °C)。

【0201】

Anal: Found: C、72. 1; H、7. 45; N、11. 6; C₂₂H₂₇N₃O₂ requires: C、72. 3; H、7. 45; N、11. 5 %。

$\delta^1\text{H}$ (300 MHz) : 7. 49 (d, 2H, J 8. 1 Hz, ArH), 7. 23 (d, 2H, J 8. 1 Hz, ArH), 7. 08 (d, 1H, J 7. 6 Hz, ArH), 7. 02 (d, 1H, J 7. 6 Hz, ArH), 6. 84 (br s, 1H, NH), 6. 75 (t, 2H, J 7. 5 Hz, ArH), 5. 47 (s, 1H, C=CH), 5. 23 (s, 1H, C=CH), 3. 68 (t, 4H, J 4. 6 Hz, OCH₂), 3. 54 (s, 2H, NH₂), 3. 32 (s, 2H, NCH₂C=C), 3. 07 (t, 2H, J 7. 3 Hz, ArCH₂), 2. 71 (t, 2H, J 7. 3 Hz, ArCH₂CH₂N), 2. 47 (t, 4H, J 4. 6 Hz, OCH₂CH₂N)。

【0202】

$\delta^{13}\text{C}$ (75 MHz) : 165. 9 (C=O), 138. 4 (C=C), 136. 0, 135. 0, 133. 6, 123. 5, 122. 4, 121. 8, 120. 6, 119. 2, 114. 5, 112. 9, 110. 8 (C=C), 62. 2 (C-O), 58. 8 (C-N), 48. 7 (C-N), 34. 0 (C-C), 26. 7 (C-C)。

【0203】

m/z (ES+, %) : 366. 4 (M+H, 42), 204. 2 (56), 183. 8 (100)。

IR (v_{max} / cm⁻¹) : 3434 及び 3363 (CONH), 1651 (CONH), 1615 (C=C)。

【0204】

N-(2-アミノフェニル)-4-[4-(1-モルホリン-4-イルメチルービニル)-フェニル]-ブタンアミド (13)

アセトニトリル (10 ml) 中の N-(2-アミノフェニル)-4-(4-ヨードフェニル)-ブチルアミド (220 mg、0. 58 ミリモル)、モルホリン (58 μl、1. 0 モル当量)、炭酸カリウム (160 mg、2. 0 モル当量)、トリ-2-フリルホスフィン (13 mg、10 モル%)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (13 mg、2. 5 モル%)、及びアレンガス (1 気圧、25 °C) を用いた一般の手順で調製した。シュレンクチューブを 80 °C で 23 時間加熱して (13) を得、これをフラッシュクロマトグラフィにて、9:1 (v/v) 酢酸エチルーヘキサン (R_F 0. 16) で溶出して精製し、無色のプレートを得た (166 mg、75 %、融点 79 ~ 81 °C)

）。

【0205】

Anal: Found: C、72.8; H、7.75; N、11.1; $C_{23}H_{29}N_3O_2$ requires: C、72.8; H、7.70; N、11.1%。

δ^1H (300 MHz): 7.48 (d, 2H, J 8.0 Hz, ArH), 7.17 (d, 2H, J 7.9 Hz, ArH), 7.15 (br s, 1H, NH), 7.06 (m, 2H, ArH), 6.80 (d, 2H, J 6.3 Hz, ArH), 5.48 (s, 1H, C=CH), 5.22 (s, 1H, C=CH), 3.68 (t, 4H, J 4.4 Hz, OCH_2), 3.31 (s, 2H, $NCH_2C=C$), 2.73 (t, 2H, J 7.4 Hz, $ArCH_2$), 2.48 (t, 4H, J 4.3 Hz, OCH_2CH_2N), 2.41 (t, 2H, 7.4 Hz, $ArCH_2CH_2CH_2$), 2.09 (5重線, 2H, J 7.5 Hz, $ArCH_2CH_2$)。

【0206】

$\delta^{13}C$ (75 MHz): 171.3 (C=O), 143.2 (C=C), 140.8, 140.7, 128.4, 127.2, 126.4, 125.1, 124.3, 119.6, 118.3, 115.2 (C=C), 67.1 (C-O), 63.6 (C-N), 53.6 (C-N), 36.1 (C-C), 34.8 (C-C), 27.0 (C-C)。

【0207】

m/z (ES+, %): 380.4 (M+H, 36), 211.2 (28), 190.7 (100)。

IR (ν_{max} / cm^{-1}): 3433 及び 3363 (CONH), 1650 (CONH), 1610 (C=C)。

【0208】

N-(2-アミノフェニル)-4-[1-(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イルメチル)-2-メチルプロペニル]-ベンズアミド (14)

シュレンクチューブをN-(2-アミノフェニル)-4-ヨードベンズアミド (200 mg、0.59ミリモル)、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (74 μ l、1.0モル当量)、3-メチル-1,2-ブタジエン (70 μ l、1.2モル当量)、炭酸カリウム (163 mg、2.0モル当量)、トリ-2-フリルホスフィン (14 mg、10モル%)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (14 mg、2.5モル%)、及びアセトニトリル (10 ml)で満たし、1回の凍結、ポンプ、融解サイクルの後、窒素で満たした。混合物を室温まで温め、次に80℃で24時間攪拌しながら加熱した。次に混合物を冷却し、通気し、真空で濃縮し、残渣をジクロロメタン (20 ml)と水 (20 ml)で分配した。有機相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出した (3×10 ml)。併せた有機抽出物を乾燥し ($MgSO_4$)、ろ過し、真空で濃縮して (14)を得、これをフラッシュクロマトグラフィにて、エーテル (R_F 0.09)で溶出して精製し、無色のプレートを得た (164 mg、69%、融点120℃)。

【0209】

Anal: Found: C、78.7; H、7.15; N、10.1; $C_{27}H_{29}N_3O$ requires: C、78.8; H、7.10; N、10.2%。

δ^1H (500 MHz): 7.86 (br s, 1H, NH), 7.79 (d, 2H, J 8.2 Hz, ArH), 7.32-7.29 (m, 3H, ArH), 7.10-7.04 (m, 4H, ArH), 6.99-6.96 (m, 1H, ArH), 6.83-6.79 (m, 2H, ArH), 3.80 (br s, 2H, NH_2), 3.59 (s, 2H, $ArCH_2N$), 3.42 (s, 2H, $NCH_2C=C$), 2.79 (t, 2H, J 5.5 Hz, $ArCH_2CH_2N$), 2.70 (t, 2H, J 5.4 Hz, $ArCH_2CH_2N$), 1.94 (s, 3H, CH_3), 1.64 (s, 3H, CH_3)。

【0210】

$\delta^{13}C$ (75 MHz): 166.0 (C=O), 147.8 (C=C), 140.7, 135.2, 134.7, 133.7, 131.7, 131.2, 129.5, 128

. 6, 127.1, 126.9, 126.5, 125.9, 125.5, 125.2, 124.6, 119.7, 118.3 (C=C), 65.9 (C-N), 60.0 (C-N), 50.0 (C-N), 29.2 (Ar-C), 22.7 (CH₃), 20.7 (CH₃)。

【0211】

m/z (ES+, %) : 412.3 (M+H, 44), 227.2 (100)。

IR (ν_{max} / cm⁻¹) : 1654 (C=O)。

固相「キャッチ・アンド・リリース」3成分触媒カスケードの一般的手順

工程A：Fmoc保護基の除去

Rink Amide MBHA樹脂（充填 0.73ミリモル/g）を含有する50 ml丸底フラスコに10mlの20%（v/v）ピペリジンのDMF溶液を加えた。溶液を室温で1時間かき混ぜ、次にろ過し、DMF（3×10ml）及びDCM（10ml）で洗浄した。樹脂を真空中で乾燥し、次の工程に直接用いた。

【0212】

工程B：3成分触媒カスケード

シュレンクチューブを工程Aの樹脂、ヨウ化アリール（1.1モル当量）、炭酸カリウム（2.0モル当量）、トリ-2-フルリルホスフィン（10モル%）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（2.5モル%）、及びDMFで満たし、2回の凍結、ポンプ、融解サイクルの後、アレンガス（1気圧、25℃）で満たした。シュレンクチューブを密閉し、混合物を室温まで温め、次に80～100℃で16～24時間穏やかに攪拌しながら加熱した。次に混合物を冷却し、シュレンクチューブを通気し、混合物をろ過し、DCM、H₂O、MeOH、及びDCMで洗浄した。

【0213】

樹脂を真空中で乾燥し、次の工程に直接用いた。

工程C：カスケード産物のアシル化

無水DCM中のアシル化剤（2.0モル当量）を、窒素下0℃にて工程Bの樹脂、トリエチルアミン（3.0モル当量）、及び無水DCMの攪拌混合物に滴下した。反応混合物を室温まで温め、16～24時間かき混ぜ、次にろ過し、そしてDCM、H₂O、MeOH、及びDCMで洗浄した。樹脂を真空中で乾燥し、次の工程に直接用いた。

【0214】

工程D：エステルから酸へのシラノレート（Silanolate）変換

工程Cの樹脂を、窒素下室温で、無水DCM中のカリウム トリメチル シラノレート（4.0モル当量）のかき混ぜたスラリーに加えた。反応混合物を16時間かき混ぜ、樹脂をろ過し、MeOH、水、及びMeOHで洗浄した。次に樹脂を希釈酢酸のTHF溶液（1：2）で酸性化し、再度ろ過し、MeOH、水、MeOH、及びDCMで洗浄した。樹脂を真空中で乾燥させ、次の工程に直接用いた。

【0215】

工程E：アニリンによる酸-樹脂カップリング

乾燥DMF中の工程Dの樹脂及び1, 2-フェニレンジアミン（3.0モル当量）を室温で10分間かき混ぜた。4-（4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル）-4メチルモルホリニウム クロリド（DMTMM）（2.0モル当量）を加え、混合物を更に16時間かき混ぜた。樹脂をろ過し、MeOH、水、MeOH、及びDCMで洗浄した。樹脂を真空中で乾燥し、次の工程に直接用いた。

【0216】

工程F：産物を得るための樹脂からの切断

工程Eの樹脂を20%（v/v）トリフルオロ酢酸（TFA）のDCM溶液中にてスラリーにし、得られた混合物を室温で20分間放置し、次にろ過し、DCMで洗浄した。併せたる液を減圧下で蒸発させて産物を得、この純度をHPLCで直ちに解析し（254nmで記録、Luna 5μ（250×4.6mm）フェニル-ヘキシルカラムを使用）、必要に応じてフラッシュクロマトグラフィ及び／又は結晶化で更に精製した。

【0217】

N-(2-アミノフェニル)-4-[1-(ベンゾイルアミノメチル)ビニル]-ベンズアミド(18)

以下を用いた一般的手順にしたがった。

【0218】

工程A: Rink Amide MBHA樹脂(0.68g、0.50ミリモル)を10mlの20%(v/v)ピペリジンのDMF溶液中で1時間かき混ぜて18aを得た。

工程B: DMF(10ml)中の樹脂18a(0.50ミリモル)、4-ヨード安息香酸メチル(167mg、1.1モル当量)、炭酸カリウム(138mg、2.0モル当量)、トリ-2-フリルホスフィン(12mg、10モル%)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(12mg、2.5モル%)、及びアレンガス(1気圧、25℃)。シュレンクチューブを80℃で26時間加熱して18bを得た。

10

【0219】

工程C: 塩化ベンゾイル(0.174ml、3.0モル当量)のDCM(2ml)溶液を、18b(0.50ミリモル)及びトリエチルアミン(0.266ml、4.0モル当量)の穏やかに攪拌したDCM(10ml)溶液に0℃で滴下した。混合物を室温で18時間かき混ぜて18cを得た。

【0220】

工程D: 樹脂18cを、乾燥DCM(10ml)中のカリウム トリメチル シラノレート(257mg、4.0モル当量)のかき混ぜたスラリーに室温で加えた。混合物を16時間かき混ぜて18dを得た。

20

【0221】

工程E: 乾燥DMF(10ml)中の樹脂18d及び1,2-フェニレンジアミン(162mg、1.5ミリモル)を室温で10分間かき混ぜた。4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウム クロリド(DMTMM)(277mg、1.0ミリモル)を加え、混合物を更に16時間かき混ぜて18eを得た。

【0222】

工程F: 樹脂18eを20%(v/v)TFAのDCM(10ml)溶液中でスラリーにし、20分間放置して(18)を無色の固体として得た(HPLCによる純度94%)(118mg、工程Aからの全収率64%)。

30

【0223】

$\delta^1\text{H}$ (300MHz, DMSO- d_6): 9.70(s, 1H, NH), 8.86(t, 1H, J 5.7Hz, NH), 7.98(d, 2H, J 8.2Hz, ArH), 7.87(d, 2H, J 7.0Hz, ArH), 7.67(d, 2H, J 8.3Hz, ArH), 7.56-7.44(m, 3H, ArH), 7.16(t, 1H, J 7.6Hz, ArH), 6.98(dt, 1H, J 8.1Hz, ^4J 1.1Hz, ArH), 6.78(d, 1H, J 8.0Hz, ArH), 6.61(t, 1H, J 7.1Hz, ArH), 5.65(s, 1H, C=CH), 5.32(s, 1H, C=CH), 4.37(d, 2H, J 5.6Hz, NCH₂)。

40

【0224】

$\delta^{13}\text{C}$ (75MHz): 166.5(C=O), 165.2(C=O), 144.1(C=C), 143.3, 141.8, 134.6, 134.1, 131.6, 128.7, 128.3, 127.6, 127.1, 126.9, 126.0, 123.7, 116.8, 114.2(C=C), 42.5(C-N)。

【0225】

m/z(ES+, %): 371.9(M+H, 100)。

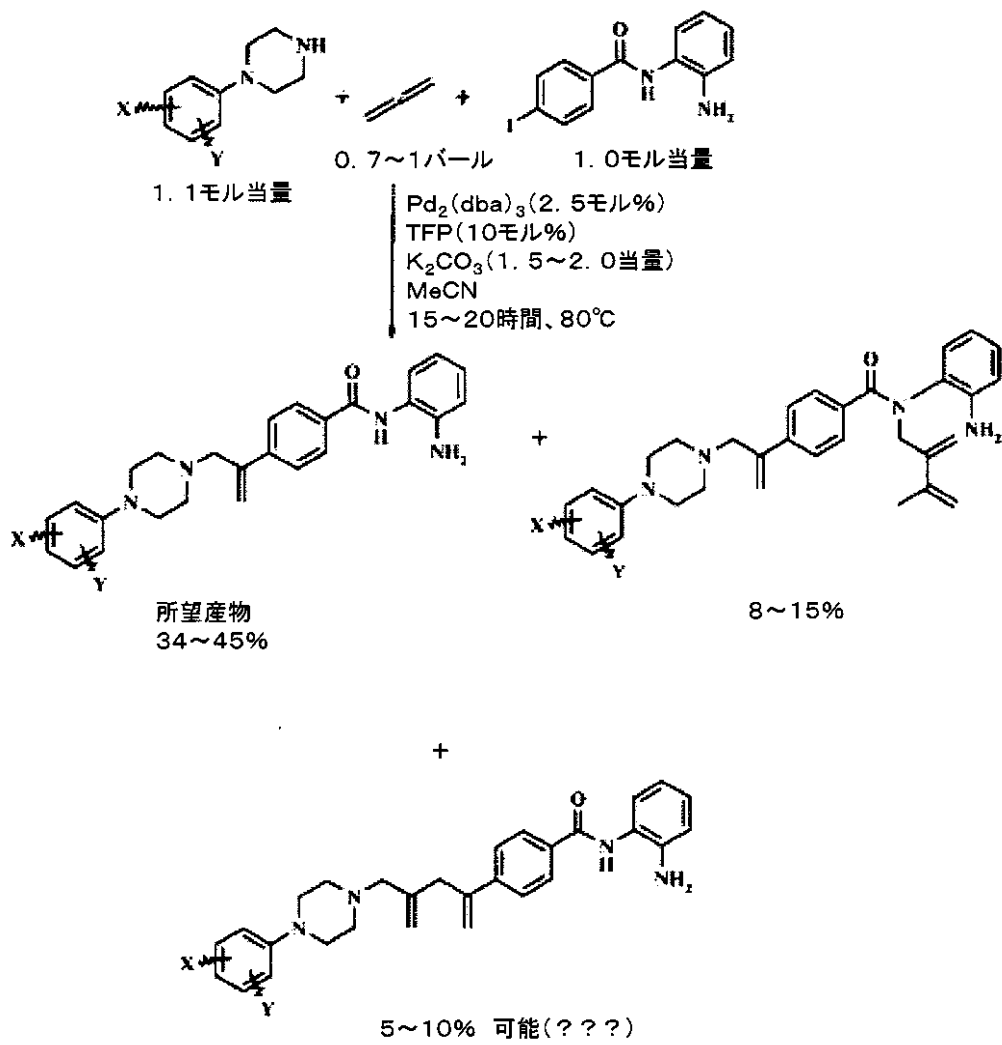
HPLC: 純度94%(MeCN/H₂O: 75/25で0.3ml/分にて溶出)。

ピペラジン求核試薬を用いたPd(0)で触媒される3成分カスケード反応

【0226】

50

【化 4 6】



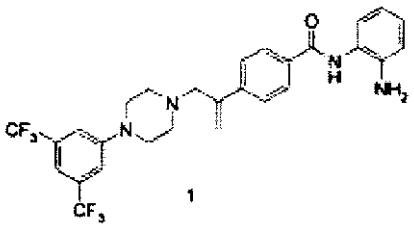
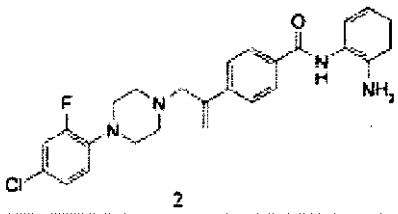
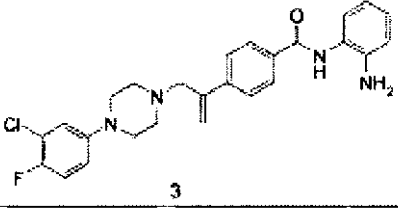
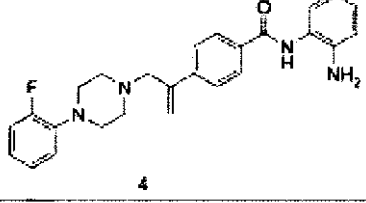
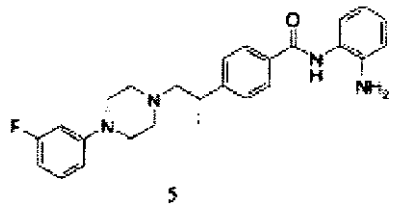
10

20

【 0 2 2 7 】

30

【表 1】

エントリー	産 物	収率 (%)
1	 1	34
2	 2	36
3	 3	42
4	 4	45
5	 5	36

10

20

30

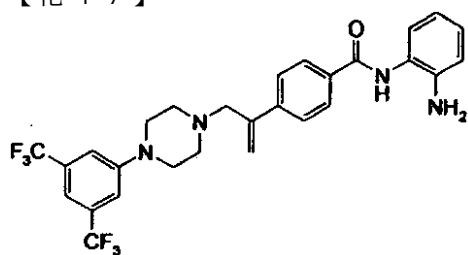
【0228】

N-(2-アミノフェニル)-4-[1-({4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ピペラジニ-1-イル}メチル)ビニル]ベンズアミド(1)

【0229】

【化47】

40



【0230】

アセトニトリル(10ml)中のN-(2-アミノフェニル)-4-ヨードベンズアミド(204.6mg、0.605ミリモル)、1-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン(198.5mg、1.1モル当量)、炭酸カリウム(16

50

7. 2 mg、2. 0 モル当量)、トリ-2-フリルホスフィン (14. 0 mg、10 モル%)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (13. 8 mg、2. 5 モル%)、及びアレンガス (1 気圧、25 °C) を用いた一般的手順で調製した。シュレンクチューブを80 °Cで20時間加熱して産物を得、これを勾配フラッシュクロマトグラフィにて、1:1 エーテル-ヘキサン、その後100%エーテル (R_F 0. 3) で溶出して精製し、無色のプレートを得た (112 mg、34%、融点164~166 °C)。

【0231】

Found: C, 60. 55; H, 4. 70; N, 9. 85; $C_{28}H_{27}N_4F_6O$
0. 5 H_2O requires: C, 60. 35; H, 4. 90; N, 10. 05%

10

【0232】

δ^1H (500 MHz): 7. 87 (2H, d, J 8. 2 Hz, ArH), 7. 84 (1H, s, CONH), 7. 66 (2H, d, J 8. 2 Hz, ArH), 7. 35 (1H, d, J 7. 9 Hz, ArH), 7. 26 (1H, s, ArH), 7. 22 (2H, s, ArH), 7. 10 (1H, t, J 7. 6, ArH), 6. 86–6. 84 (2H, m, ArH), 5. 63 (1H, s, C=CH), 5. 39 (s, 1H, C=CH), 3. 87 (2H, br s, NH_2), 3. 45 (2H, s, $NCH_2C=C$), 3. 26 (4H, t, J 4. 9 Hz, $2 \times ArNCH_2CH_2$), 2. 65 (4H, t, J 4. 9 Hz, $2 \times ArNCH_2CH_2$)。

20

【0233】

$\delta^{13}C$ (75 MHz): 165. 4 (C=O), 151. 7, 143. 6, 143. 0, 140. 6, 133. 1, 132. 2 (q, J_{C-F} 32. 5 Hz, $2 \times ArC$), 127. 2 ($2 \times ArC$), 126. 7 ($2 \times ArC$), 125. 1, 124. 6, 123. 6 (q, J_{C-F} 272. 5 Hz, $2 \times CF_3$), 119. 9, 118. 5, 117. 6, 114. 6, 111. 9 (q, J_{C-F} 3. 6, $3 \times ArC$), 62. 8 (CH_2N), 52. 4 ($2 \times$ ピペラジン- CH_2N), 48. 3 ($2 \times$ ピペラジン- CH_2N)。

【0234】

m/z (ES+, %) : 549. 2 (M+H, 100)。

HRMS: Found [M+H] 549. 2070, $C_{28}H_{27}N_4F_6O$ requires 549. 2089。 30

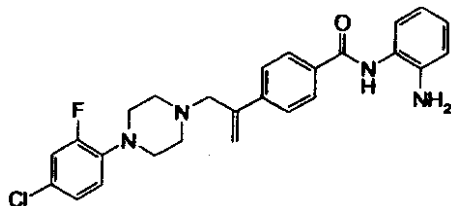
【0235】

IR (ν_{max} / cm^{-1}) : 3582, 2978–2839, 1638 (C=O), 1621 (C=C)。

N-(2-アミノフェニル)-4-(1-{[4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]メチル}ビニル)ベンズアミド (2)

【0236】

【化48】



40

【0237】

アセトニトリル (10 ml) 中の N-(2-アミノ-フェニル)-4-ヨード-ベンズアミド (209. 7 mg、0. 62 ミリモル)、1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ピペラジン (146. 4 mg、1. 1 モル当量)、炭酸カリウム (171. 4 mg、2. 0 モル当量)、トリ-2-フリルホスフィン (14. 4 mg、10 モル%)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (14. 2 mg、2. 5 モル%)、及び 50

アレンガス（１気圧、２５℃）を用いた一般の手順で調製した。シュレンクチューブを８０℃で１５時間加熱して産物を得、これを勾配フラッシュクロマトグラフィにて、１：１エーテル－ヘキサン、その後１００％エーテル（ R_F ０．１６）で溶出して精製し、無色のプレートを得た（１０２．６ｍｇ、３６％、融点１４６～１４７℃）。

【０２３８】

Found: C、６７．１５；H、５．６５；N、１２．０５；Cl、７．６０； $C_{26}H_{26}N_4ClFO$ requires: C、６７．１５；H、５．６５；N、１２．０５；Cl、７．６０％。

【０２３９】

δ^1H (300 MHz): 7.96 (1H, s, CONH), 7.85 (2H, d, J 8.3 Hz, ArH), 7.64 (2H, d, J 8.3 Hz, ArH), 7.30 (1H, d, J 7.9 Hz, ArH), 7.11–6.98 (3H, m, ArH), 6.85–6.78 (3H, m, ArH), 5.60 (1H, s, C=CH), 5.37 (s, 1H, C=CH), 3.87 (2H, br s, NH_2), 3.43 (2H, s, $NCCH_2C=C$), 3.02 (4H, t, J 4.4 Hz, $2 \times ArNCH_2CH_2$), 2.64 (4H, t, J 4.4 Hz, $2 \times ArNCH_2CH_2$)。 10

【０２４０】

$\delta^{13}C$ (75 MHz): 166.0 (C=O), 155.7 (d, J_{C-F} 24.9 Hz, ArC), 144.1, 143.6, 141.2, 139.4 (d, J_{C-F} 8.9 Hz, ArC), 133.4, 127.7 ($2 \times$ ArC), 127.1 ($2 \times$ ArC), 127.0, 125.8 (d, J_{C-F} 23.7, ArC), 125.0 (d, J_{C-F} 9.5, ArC), 124.9 (d, J_{C-F} 3.5 Hz, ArC), 120.2, 120.0 ($2 \times$ ArC), 118.8, 117.9, 117.2 (d, J_{C-F} 24.3, ArC), 63.4 (CH_2N), 53.3 ($2 \times$ ピペラジン- CH_2N), 50.9 ($2 \times$ ピペラジン- CH_2N)。 20

【０２４１】

m/z (ES+, %) : 232.7 (100), 464.8 (M^+ , 93)。

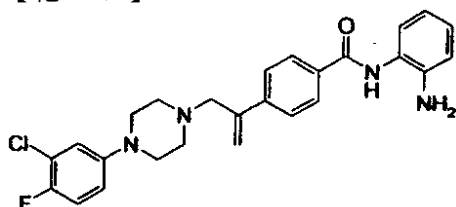
IR (ν_{max} / cm^{-1}) : 3422, 3054–2826, 1664 (C=O), 1626 (C=C)。

【０２４２】

N-(2-アミノフェニル)-4-(1-{[4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]メチル}ビニル)ベンズアミド (3) 30

【０２４３】

【化４９】



【０２４４】

アセトニトリル（１２ｍｌ）中のN-(2-アミノフェニル)-4-ヨードベンズアミド（２４５．１ｍｇ、０．７２ミリモル）、1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピペラジン ジヒドロクロリド（２０７．０ｍｇ、１．１モル当量）、炭酸カリウム（３６０．６ｍｇ、３．６モル当量）、トリ-2-フルイルホスフィン（１６．８ｍｇ、１０モル％）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（１６．６ｍｇ、２．５モル％）、及びアレンガス（１気圧、２５℃）を用いた一般の手順で調製した。シュレンクチューブを８０℃で４８時間加熱して産物を得、これを勾配フラッシュクロマトグラフィにて、１：１エーテル－ヘキサン、その後１００％エーテル（ R_F ０．１６）で溶出して精製し、無色のプレートを得た（１４１．３ｍｇ、４２％、融点９３～９５℃） 40 50

。

【0245】

Found: C、67.30; H、5.85; N、11.95; Cl、7.55; C₂₆H₂₆N₄ClFO requires: C、67.15; H、5.65; N、12.05; Cl、7.60%。

【0246】

$\delta^1\text{H}$ (300 MHz): 7.94 (1H, s, CONH), 7.85 (2H, d, J 8.3 Hz, ArH), 7.64 (2H, d, J 8.3 Hz, ArH), 7.30 (1H, d, J 7.8 Hz, ArH), 7.09 (1H, t, J 7.7 Hz, ArH), 7.00 (1H, t, J 8.9 Hz, ArH), 6.90–6.81 (3H, m, ArH), 6.73 (1H, m, ArH), 5.60 (1H, s, C=CH), 5.37 (s, 1H, C=CH), 3.87 (2H, br s, NH₂), 3.42 (2H, s, NCH₂C=C), 3.08 (4H, t, J 4.8 Hz, 2×ArNCH₂CH₂), 2.62 (4H, t, J 4.8 Hz, 2×ArNCH₂CH₂)。

【0247】

$\delta^{13}\text{C}$ (75 MHz): 166.0 (C=O), 152.5 (d, J_{C-F} 241.3 Hz, ArC), 148.9 (d, J_{C-F} 2.2 Hz, ArC), 144.1, 143.5, 141.1, 133.4, 127.7 (2×ArC), 127.1 (2×ArC), 126.0, 125.6, 125.0, 121.3 (d, J_{C-F} 18.0 Hz, ArC), 120.2, 118.8, 118.3, 117.9, 117.0 (d, J_{C-F} 21.7 Hz, ArC), 116.2 (d, J_{C-F} 6.1 Hz, ArC), 63.3 (CH₂N), 53.2 (2×ピペラジン-CH₂N), 50.0 (2×ピペラジン-CH₂N)。

【0248】

m/z (ES+, %): 465.2 (M+H, 100)。

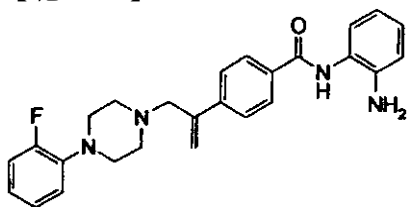
IR (ν_{max} / cm⁻¹): 3418, 3054–2827, 1667 (C=O), 1624 (C=C)。

【0249】

N-(2-アミノフェニル)-4-(1-{[4-(2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]メチル}ビニル)ベンズアミド (4)

【0250】

【化50】



【0251】

アセトニトリル (15 ml) 中の N-(2-アミノフェニル)-4-ヨードベンズアミド (311 mg、0.92 ミリモル)、1-(2-フルオロフェニル)ピペラジン (160 μl、1.1 モル当量)、炭酸カリウム (191 mg、1.5 モル当量)、トリ-2-フルリルホスフィン (21 mg、10 モル%)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (21 mg、2.5 モル%)、及びアレンガス (0.7 気圧、25℃) を用いた一般の手順で調製した。シュレンクチューブを 80℃ で 18 時間加熱して産物を得、これを勾配フラッシュクロマトグラフィにて、3:1 エーテル-ヘキサン (R_F 0.11) で溶出して精製し、無色のプレートを得た (180.3 mg、45%、融点 135~137℃)。

【0252】

Found: C、72.55; H、6.30; N、13.00; C₂₆H₂₇N₄FO

requires: C、72.35; H、6.40; N、12.80%。

$\delta^1\text{H}$ (300MHz): 8.08 (1H, s, CONH), 7.82 (2H, d, J 8.2 Hz, ArH), 7.61 (2H, d, J 8.2 Hz, ArH), 7.26 (1H, d, J 7.5 Hz, ArH), 7.08–7.01 (3H, m, ArH), 6.99–6.88 (2H, m, ArH), 6.81–6.77 (2H, m, ArH), 5.58 (1H, s, C=CH), 5.36 (s, 1H, C=CH), 3.87 (2H, br s, NH₂), 3.42 (2H, s, NCH₂C=C), 3.05 (4H, t, J 3.8 Hz, 2×ArNCH₂CH₂), 2.66 (4H, t, J 3.8 Hz, 2×ArNCH₂CH₂)。

【0253】

10

$\delta^{13}\text{C}$ (75MHz): 166.1 (C=O), 156.1 (d, J_{C-F} 245.9 Hz, ArC), 144.1, 143.6, 141.3, 140.6 (d, J_{C-F} 8.4 Hz, ArC), 133.3, 127.7 (3×ArC), 127.1 (2×ArC), 125.8, 124.9, 124.8, 122.8 (d, J_{C-F} 7.9 Hz, ArC), 120.1, 119.4 (d, J_{C-F} 2.4 Hz, ArC), 118.7, 117.8, 116.5 (d, J_{C-F} 20.7 Hz, ArC), 63.4 (CH₂N), 53.5 (2×ピペラジン-CH₂N), 51.0 (2×ピペラジン-CH₂N)。

【0254】

20

m/z (ES+, %): 215.7 (100), 430.8 (M⁺, 83), 431.8 (M+H, 25)。

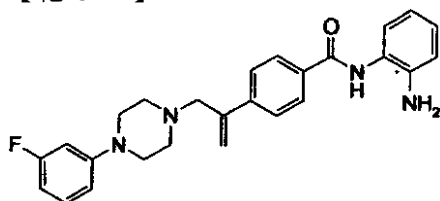
IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3420, 3069–2824, 1663 (C=O), 1623 (C=C)。

【0255】

N-(2-アミノフェニル)-4-(1-{[4-(3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]メチル}ビニル)ベンズアミド (5)

【0256】

【化51】



30

【0257】

アセトニトリル (15 ml) 中の N-(2-アミノフェニル)-4-ヨードベンズアミド (222.7 mg、0.659 mmol)、1-(3-フルオロフェニル)ピペラジン (130.5 mg、1.1 mmol)、炭酸カリウム (145.7 mg、1.6 mmol)、トリ-2-フルイルホスフィン (15.3 mg、10 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (15.1 mg、2.5 mmol)、及びアレンガス (0.7 気圧、25℃) を用いた一般の手順で調製した。シュレンクチューブを 80℃ で 18 時間加熱して産物を得、これを勾配フラッシュクロマトグラフィにて、1:1 エーテル-ヘキサン、その後 100% エーテル (R_F 0.15) で溶出して精製し、無色のプレートを得た (100.8 mg、36%、融点 150~152℃)。

40

【0258】

Found: C、70.90; H、6.20; N、12.5; C₂₆H₂₇N₄FO 0.5H₂O requires: C、71.05; H、6.40; N、12.75%。

$\delta^1\text{H}$ (300MHz): 7.91 (1H, s, CONH), 7.86 (2H, d, J 8.3 Hz, ArH), 7.65 (2H, d, J 8.3 Hz, ArH), 7.31 (1H, d, J 7.8 Hz, ArH), 7.17 (1H, q, J 7.8 Hz, ArH)

50

, 7.12–7.06 (1H, m, ArH), 6.86–6.81 (2H, m, ArH), 6.65 (1H, dd, J 8.2及び2.0Hz, ArH), 6.59–6.48 (2H, m, ArH), 5.61 (1H, s, C=CH), 5.37 (s, 1H, C=CH), 3.87 (2H, br s, NH₂), 3.42 (2H, s, NCH₂C=C), 3.16 (4H, t, J 4.9Hz, 2×ArNCH₂CH₂), 2.62 (4H, t, J 4.9Hz, 2×ArNCH₂CH₂)。

【0259】

$\delta^{13}\text{C}$ (75MHz) : 165.8 (C=O), 155.7 (d, J_{C-F} 249.6Hz, ArC), 144.1, 143.5, 141.1, 133.4, 130.5 (d, J_{C-F} 10.0Hz, ArC), 127.7 (2×ArC), 127.1 (2×ArC), 125.6, 125.0, 120.2, 118.8, 117.9, 111.5, 106.1 (d, J_{C-F} 21.3Hz, ArC), 103.0 (d, J_{C-F} 24.9Hz, ArC), 63.3 (CH₂N), 53.2 (2×ピペラジン-CH₂N), 49.0 (2×ピペラジン-CH₂N)。

10

【0260】

m/z (ES+, %) : 236.3 (100), 430.9 (M⁺, 83), 431.8 (M+H, 25)。

IR (ν_{max} / cm⁻¹) : 3421, 2946–2825, 1664 (C=O), 1612 (C=C)。

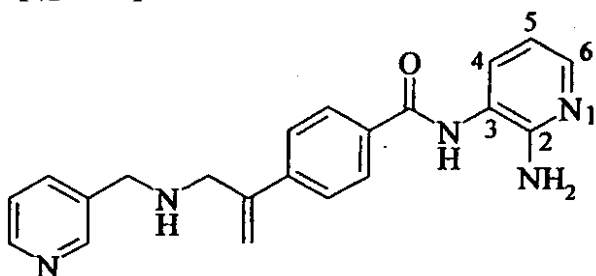
【0261】

N-(2-アミノピリジン-3-イル)-4-(1-{[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]メチル}ビニル)ベンズアミド

20

【0262】

【化52】



30

【0263】

N-(2-アミノピリジン-3-イル)-4-ヨードベンズアミド (0.68g、2.0ミリモル)、3-アミノメチルピリジン (0.32g、3.0ミリモル)、炭酸カリウム (0.41g、3.0ミリモル)、トリ-2-フリルホスフィン (46mg、10モル%)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (45mg、2.5モル%)、及びアレンガス (0.5気圧)を用いた一般的手順で調製した。フラッシュカラムクロマトグラフィにて、19:1 (v/v) EtOAc-MeOH (R_f 0.1)で溶出して精製することにより、淡黄色のプレートとして産物を提供した (0.35g、49%) : 融点 88~90℃; ν_{max} / cm⁻¹ (フィルム) 3433及び1641; $\delta^1\text{H}$ (500MHz, CDCl₃) 8.52 (2H, m, ArH), 8.04 (1H, m, ArH), 7.86 (2H, d, J 8.1Hz, ArH), 7.80 (1H, br s, CONH), 7.68 (2H, m, ArH), 7.55 (2H, d, J 8.1Hz, ArH), 7.28 (1H, m, ArH), 6.80 (1H, dd, J 7.7及び5.1Hz, ArH), 5.54及び5.39 (2×1H, 2×s, =CH₂), 4.85 (1H, br s, NH), 3.83 (2H, s, NCH₂Ar), 3.71 (2H, s, NCH₂) ; $\delta^{13}\text{C}$ (75MHz, CDCl₃) 166.3 (CO), 153.7, 150.0, 148.8, 146.0, 145.7, 145.3, 143.9, 133.6, 133.2, 128.0, 127.5, 127.0, 123.8, 116.4 (CH₂), 11

40

50

5. 0, 53. 1 (CH₂ N), 50. 6 (CH₂ N); m/z % (E S) 359 (M⁺, 100)。

【0264】

類似化合物は、N-(3-アミノピリジン-4-イル)-、N-(4-アミノピリジン-3-イル)-、及びN-(3-アミノピリジン-2-イル)-4-ヨードベンズアミドに由来する。

【0265】

亜鉛結合基が最終反応工程において付着している、触媒カスケード(上記)の一般的手順

フェニレンジアミンとのカップリング反応を伴う、1, 3-ジメチルバルビツール酸の触媒C, C-ジアリル化の一般的手順 10

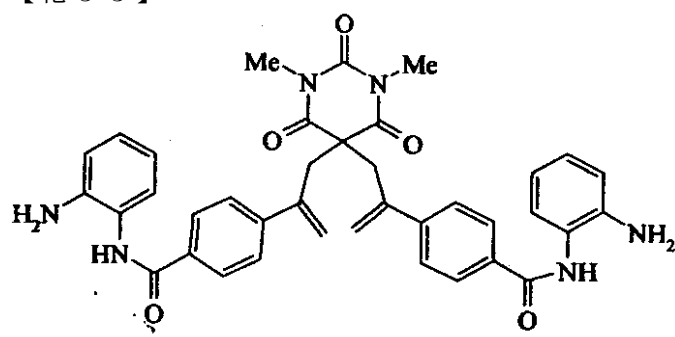
DMF(15ml)中の求核試薬(1. 0ミリモル、1. 0モル当量)、4-ヨード安息香酸(0. 2976g、1. 2当量、1. 2ミリモル)、炭酸セシウム(0. 6517g、2. 0モル当量)、及びPd₂(dba)₃(0. 0228g、2. 5モル%)、TFP(0. 0232g、10モル%)の混合物をシュレンクチューブ内で15分間攪拌した。反応混合物を2回の凍結、ポンプ、融解サイクルに供し、次にアレン(1パール)で満たした。室温まで温めた後、混合物を攪拌し、90~110℃の油浴中で20時間加熱し、室温まで冷却し、過剰量のアレンを通気した。4-(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-1-イル)-4-メチルーモルホリニウムクロリド(1. 12g、1. 0モル当量)及びフェニレンジアミン(0. 1054g、1. 5モル当量)を反応混合物に加え、室温で15時間攪拌した。次に反応混合物水(50ml)に注ぎ、酢酸エチル(3×20ml)で抽出した。併せた有機相を炭酸ナトリウム水溶液(15ml)、飽和塩化アンモニウム(15ml)、及びかん水(15ml)で洗浄し、乾燥し(Mg₂SO₄)、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィで精製した。 20

【0266】

4, 4'-[(1, 3-ジメチル-2, 4, 6-トリオキソヘキサヒドロピリミジン-5, 5-ジイル)ジプロプ-1-エン-3, 2-ジイル]ビス[N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド]

【0267】

【化53】



【0268】

一般的手順にしたがって、1, 3-ジメチルバルビツール酸(0. 1562g、1. 0ミリモル)、4-ヨード安息香酸(0. 5952g、2. 4モル当量)、アレン(1パール)、及びフェニレンジアミン(0. 3244g、3. 0モル当量)から調製した。フラッシュカラムクロマトグラフィにて、酢酸エチル(R_f 0. 10)で溶出して精製することにより、無色固体として産物を得た(0. 5199g、79%)：融点161~163℃；(Found: C、69. 15; H、5. 90; N、12. 95; C₃₈H₃₆N₆O₅ requires: C、65. 45; H、5. 60; N、12. 80%)；δ_H(500MHz, DMSO-d₆) 2. 62(6H, s, 2×N-CH₃), 4. 88(4H, s, 2×CH₂), 4. 98及び5. 28(2×2H, 2×s, 2×=CH₂), 6 50

. 61 (2H, dd, J 7.5及び7.4Hz, ArH), 6.80 (2H, d, J 7.8Hz, ArH), 6.99 (2H, dd, J 7.2及び7.1Hz, ArH), 7.17 (2H, d, J 7.6Hz, ArH), 7.35 (4H, d, J 8.2Hz, ArH), 7.92 (4H, d, J 8.0Hz, ArH) 及び 9.67 (2H, s, 2×N-H); δ_c (75MHz, DMSO-d₆) 27.9 (Me), 44.4 (CH₂), 56.2, 116.5, 116.6, 118.7, 123.5, 126.6, 126.9, 127.1, 127.9, 134.1, 142.9, 143.2, 143.5, 150.1, 164.9 (CO) 及び 169.9 (CO); m/z (ES) (%) 657.3 (60, M⁺+H), 328.9 (100) など; ν_{max} / cm⁻¹ - (固体) 3469, 3374, 3221, 3056, 1744, 1675, 1504, 1380, 1307, 1264, 1188, 1158, 1133, 1087, 1046, 1014, 907, 868 及び 751。

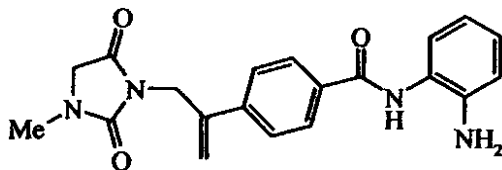
10

【0269】

N-(2-アミノフェニル)-4-{1-[(3-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)メチル]ビニル}ベンズアミド

【0270】

【化54】



20

【0271】

一般的手順にしたが、1-メチルヒダントイン(0.1176g、1.0ミリモル)、4-ヨード安息香酸(0.2976g、1.2当量)、アレン(1パール)、及びフェニレンジアミン(0.1622g、1.5モル当量)から調製した。フラッシュカラムクロマトグラフィにて、酢酸エチル(R_f 0.17)で溶出して精製することにより、無色固体として産物を得た(0.2156g、59%)：融点179~181℃；(Found: C、65.90；H、5.70；N、15.20；C₂₀H₂₀N₄O₃ requires: C、65.90；H、5.55；N、15.35%)； δ_H (500MHz、DMSO-d₆) 2.88 (3H, s, N-Me), 4.04 (2H, s, N-CH₂), 4.44 (2H, s, CO-CH₂), 4.91 (2H, s, NH₂), 5.17 及び 5.62 (2×1H, 2×s, =CH₂), 6.62 (1H, t, J 7.3Hz, ArH), 6.81 (1H, d, J 7.8Hz, ArH), 6.99 (1H, t, J 7.4Hz, ArH), 7.19 (1H, d, J 7.5Hz, ArH), 7.66 (2H, d, J 8.0Hz, ArH) 及び 7.99 (2H, d, J 7.8Hz, ArH), 9.69 (1H, s, CO-NH)； δ_c (75MHz, DMSO-d₆) 29.6 (Me), 41.4 (CH₂), 51.6 (CH₂), 114.6 (=CH₂), 116.4, 116.6, 123.5, 126.0, 126.9, 127.1, 128.3, 134.3, 141.0, 141.2, 143.6, 156.5 (CO), 165.2 (CO) 及び 170.6 (CO)；m/z (ES) (%) 365.0 (100, M⁺+H)； ν_{max} / cm⁻¹ (固体) 3417, 3317, 3058, 2957, 2924, 1774, 1696, 1641, 1591, 1530, 1488, 1454, 1381, 1332, 1303, 1265, 1243, 1147, 1016, 973, 936, 913, 888, 857, 780, 748 及び 721。

30

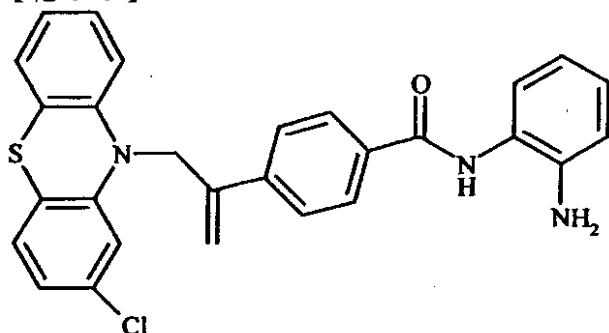
40

【0272】

N-(2-アミノフェニル)-4-{1-[(2-クロロ-10H-フェノチアジン-10-イル)メチル]ビニル}ベンズアミド

【0273】

【化 5 5】



10

【0 2 7 4】

一般的手順にしたがい、2-クロロフェノチアジン（0.2337 g、1.0ミリモル）、4-ヨード安息香酸（0.2976 g、1.2当量）、アレン（1パール）、及びフェニレンジアミン（0.1622 g、1.5モル当量）から調製した。フラッシュカラムクロマトグラフィにて、3：7（v/v）石油エーテル—ジエチルエーテル（ R_f 0.18）で溶出して精製することにより、無色固体として産物を得た（0.3396 g、69%）：融点126～128℃； δ_H （500 MHz, DMSO- d_6 ）4.97（2H, s, NH_2 ）, 5.00（2H, s, CH_2 ）, 5.23及び5.76（2×1H, 2×s, = CH_2 ）, 6.62（1H, t, J 7.3 Hz, ArH）, 6.81（1H, d, J 7.5 Hz, ArH）, 6.92—7.01（5H, m, ArH）, 7.08—7.13（2H, m, ArH）, 7.16—7.21（2H, m, ArH）, 7.73（2H, d, J 7.9 Hz, ArH）, 8.02（2H, d, J 8.1 Hz, ArH）, 9.71（1H, s, CO—NH）； δ_C （75 MHz, DMSO- d_6 ）51.7（ CH_2 ）, 115.7（= CH_2 ）, 116.2, 116.5, 116.6, 121.6, 122.2, 122.6, 123.5, 123.6, 126.3, 126.9, 127.1, 128.0, 128.1, 128.3, 132.5, 134.3, 140.2, 141.2, 143.5, 143.6, 145.5及び165.1（CO）； m/z （ES）（%）384.0（100, M^+ ）； ν_{max}/cm^{-1} （固体）3400, 3289, 3071, 2926, 1627, 1566, 1538, 1493, 1462, 1410, 1341, 1308, 1276, 1249, 1223, 1159, 1129, 1103, 1015, 912, 855及び777。

20

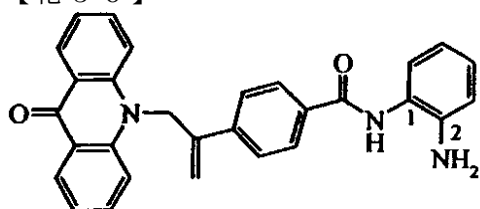
30

【0 2 7 5】

N—（2-アミノフェニル）—4—{1—[（9-オキソアクリジン—10（9H）—イル）メチル]ビニル}ベンズアミド（rp-207〔共役〕）

【0 2 7 6】

【化 5 6】



40

【0 2 7 7】

一般的手順にしたがい、9（10H）-アクリドン（0.1952 g、1.0ミリモル）、4-ヨード安息香酸（0.2976 g、1.2当量）、アレン（1パール）、及び1,2-フェニレンジアミン（0.1054 g、1.5モル当量）から調製した。フラッシュカラムクロマトグラフィにて、2：3（v/v）石油エーテル—酢酸エチル（ R_f 0.22）で溶出して精製することにより、黄白色固体として産物を得た（0.2457 g、54%）：融点167～160℃； δ_H （500 MHz, DMSO- d_6 ）4.66及び5.65（2×1H, 2×s, = CH_2 ）, 4.96（2H, s, NH_2 ）, 5.56

50

(2H, s, CH₂), 6.65 (1H, t, J 7.3 Hz, ArH), 6.85 (1H, d, J 7.8 Hz, ArH), 7.02 (1H, t, J 7.4 Hz, ArH), 7.25 (1H, d, J 7.3 Hz, ArH), 7.37 (2H, t, J 7.3 Hz, ArH), 7.59 (2H, d, J 8.7 Hz, ArH), 7.81 (2H, t, J 7.5 Hz, ArH), 7.91 (2H, d, J 7.8 Hz, ArH), 8.13 (2H, d, J 7.5 Hz, ArH), 8.40 (2H, d, J 7.8 Hz, ArH) 及び 9.79 (1H, s, CO-NH); δ_c (75 MHz, DMSO-d₆) 49.8 (CH₂), 113.3 (=CH₂), 114.8, 116.6, 121.9, 122.0, 126.6, 126.3, 126.9, 127.2, 128.5, 131.7, 134.6, 134.7, 139.8, 140.1, 140.9, 141.3, 142.2, 143.6, 165.2 (CO) 及び 177.1 (CO); m/z (ES) (%) 446.0 (100, M⁺ + H); ν_{max} / cm⁻¹ (固体) 3312, 3060, 2642, 2340, 2181, 1927, 1821, 1466, 1374, 1215, 1171, 1135, 1050, 1015, 963, 932, 909, 852, 803 及び 750。

10

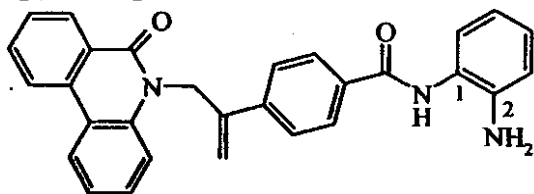
【0278】

N-(2-アミノフェニル)-4-{1-[(6-オキソフェナントリジン-5(6H)-イル)メチル]ビニル}ベンズアミド

【0279】

【化57】

20



【0280】

一般的手順にしたがい、6(5H)-フェナントリジノン(0.2034 g、1.0ミリモル)、4-ヨード安息香酸(0.2976 g、1.2当量)、アレン(1パール)、及び1,2-フェニレンジアミン(0.1622 g、1.5モル当量)から調製した。フラッシュカラムクロマトグラフィにて、1:4(v/v)石油エーテル-酢酸エチル(R_f 0.17)で溶出して精製することにより、無色固体として産物を得た(0.2747 g、61%): 融点 > 220 °C; δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 4.75 及び 5.58 (2×1H, 2×s, =CH₂), 4.93 (2H, s, NH₂), 5.47 (2H, s, CH₂), 6.62 (1H, dd, J 7.6 及び 7.3 Hz, ArH), 6.81 (1H, d, J 7.9 Hz, ArH), 6.99 (1H, dd, J 7.8 及び 7.5 Hz, ArH), 7.20 (1H, d, J 7.6 Hz, ArH), 7.37-7.41 (2H, m, ArH), 7.59 (1H, dd, J 7.9 及び 7. Hz, ArH), 7.70 (1H, t, J 7.5 Hz, ArH), 7.80 (2H, d, J 8.2 Hz, ArH), 7.91 (1H, dd, J 7.9 及び 7.3 Hz, ArH), 8.05 (2H, d, J 8.2 Hz, ArH), 8.43 (1H, d, J 7.7 Hz, ArH), 8.55 (1H, d, J 7.7 Hz, ArH), 8.60 (1H, d, J 8.2 Hz, ArH) 及び 9.72 (1H, s, CO-NH); δ_c (75 MHz, DMSO-d₆) 45.6 (CH₂), 113.1 (=CH₂), 116.5, 116.6, 118.9, 122.9, 123.1, 123.6, 124.1, 124.9, 126.1, 126.9, 127.1, 128.4, 128.6, 128.7, 130.3, 133.5, 133.8, 134.5, 137.1, 141.1, 141.4, 143.5, 160.7 (CO) 及び 165.2 (CO); m/z (ES) (%) 446.0 (100, M⁺ + H); ν_{max} / cm⁻¹ (固体) 3345, 3097, 2731, 2367, 2127, 1953, 1825, 1477, 1382, 1212, 1171, 1121, 10

30

40

50

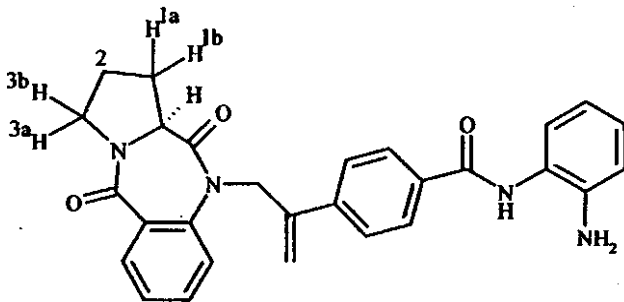
78, 1032, 969, 934, 914, 858, 806及び732。

【0281】

N-(2-アミノフェニル)-4-(1-{[(11aR)-5, 11-ジオキソ-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H-ピロロ[2, 1-c][1, 4]ベンゾジアゼピン-10(5H)-イル]メチル}ビニル)ベンズアミド

【0282】

【化58】



10

【0283】

一般的手順にしたがい、(S)-(+)-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 1-c]ベンゾジアゼピン-5, 11(10H, 11aH)-ジオン(0.2162g、1.0ミリモル)、4-ヨード安息香酸(0.2976g、1.2当量)、アレン(1パール)、及びフェニレンジアミン(0.1622g、1.5モル当量)から調製した。フラッシュカラムクロマトグラフィにて、9:1(v/v)ジエチルエーテル-メタノール(R_f 0.20)で溶出して精製することにより、無色固体として産物を得た(0.3255g、70%)：融点160~162℃；(Found: C、71.80；H、5.75；N、11.95； $C_{28}H_{26}N_4O_3$ requires: C、72.10；H、5.60；N、12.00%)； δ_H (500MHz, DMSO- d_6) 1.87-2.00(3H, m, H-2及びH-1a), 2.49(1H, m, H-1b), 3.32(1H, m, H-3a), 3.43(1H, m, H-3b), -----
-----6.62(1H, t, J 7.3Hz, ArH), 6.80(1H, d, J 8.0Hz, ArH), 6.99(1H, t, J 7.2Hz, ArH), 7.20(1H, d, J 7.6Hz, ArH), 7.31(1H, m, ArH), 7.40(2H, d, J 8.4Hz, ArH), 7.56-7.61(2H, m, ArH), 7.66(1H, d, J 7.9Hz, ArH), 7.92(2H, d, J 8.1Hz, ArH)；9.62(1H, s, CO-NH)； δ_C (75MHz, DMSO- d_6) 22.1(CH_2), 25.2(CH_2), 44.9(CH_2), 48.3(CH_2), 55.47, 113.9(= CH_2), 114.9, 115.1, 122.1, 122.2, 124.3, 124.4, 125.3, 125.5, 126.5, 128.3, 129.3, 130.6, 132.6, 137.2, 139.7, 140.9, 141.9, 162.5, 163.6(CO)及び168.1(CO)；m/z (ES) (%) 466.0(100, M^+)； ν_{max} / cm^{-1} (固体) 3425, 3063, 2957, 1901, 1845, 1679, 1531, 1301, 1245, 1206, 1165, 1121, 1090, 1051, 982, 920, 864及び764。

20

30

40

【0284】

がん細胞株に対するベンズアミド誘導体のスクリーニング

表1及び2は、化合物(4)及び(6)について得られた結果を例証として一覧にした。GI₅₀は、がん細胞増殖を50%阻害する濃度を示す。TGI(全増殖阻害)は、増殖を完全に阻害する濃度を示す。LC₅₀は、オリジナルのがん細胞を50%死滅させる濃度を示す。

【0285】

【表 2】

表 1：化合物（4）の活性の概要。「－」は50 μ Mを超える濃度を示す。

がんの種類	細胞株	GI ₅₀ (nM)	TGI (μ M)	LC ₅₀ (μ M)
白血病	RPMI-8226	510	－	－
	SR	484	－	－
非小細胞肺癌	NCI-H23	178	1.5	11.4
	NCI-H522	220	1.4	20.8
大腸癌	HCC-2998	90	0.4	2.0
	HCT-15	836	7.8	－
黒色腫	LOX IMVI	99	0.6	6.4
	SK-MEL-28	389	6.5	－
	UACC-257	499	15.5	－
	UACC-62	666	2.9	20.7
卵巣癌	IGROV1	245	10.5	－
	OVCAR-8	768	12.5	－
腎臓癌	ACHN	844	2.8	14.4
	RXF 393	102	0.6	46.0
	SN12C	629	2.7	27.0
乳癌	NCI/ADR-RES	613	2.0	－
	MDA-MB-231/ATCC	748	2.7	19.2
	MDA-MB-435	98	0.6	～4.0

10

20

【0286】

【表 3】

表 2： 化合物（6）の活性の概要。「－」は50 μ Mを超える濃度を示す。

がんの種類	細胞株	GI ₅₀ (nM)	TGI (μ M)	LC ₅₀ (μ M)
白血病	SR	622	－	－
非小細胞肺癌	NCI-H23	1040	3.2	13.4
	NCI-H522	150	3.0	－
大腸癌	HCC-2998	731	1.9	5.0
黒色腫	LOX IMVI	763	2.4	－
卵巣癌	IGROV1	32	8.5	－
乳癌	NCI/ADR-RES	973	3.9	18.3
	MDA-MB-435	948	2.2	5.6

30

40

【0287】

化合物（6）がnM活性を有する全ての細胞株は、化合物（4）によっても強力に阻害される。化合物（4）は、ある種の黒色腫、卵巣癌、腎臓癌、及び乳癌細胞株に更なる有効性を示している。

【0288】

しかしながら、特に、本発明の化合物は大腸癌、黒色腫、及び非小細胞肺癌から選択されるがんの治療に有効であることを発見した。

化合物（4）とMS275との比較試験

大腸癌

6つの大腸癌細胞株を、化合物（4）及びMS275に対してスクリーニングした。化 50

合物（４）は、３つの細胞株においてMS 275に対して＞２倍の有効性を示した。

【０２８９】

【表４】

	化合物（４）（ μm ）	MS 275（ μm ）
HCC-2998	0.09	1.26
HCT-15	0.84	3.98
KM-12	1.15	25.0

【０２９０】

非小細胞肺癌

10

８つの非小細胞肺癌細胞株を、化合物（４）及びMS 275に対してスクリーニングした。化合物（４）は、２つの細胞株においてMS 275に対して＞２倍の有効性を示した。

【０２９１】

【表５】

	化合物（４）（ μm ）	MS 275（ μm ）
NCI-H23	0.18	1.03
NCI-H522	0.22	1.00

【０２９２】

腎臓癌

20

７つの腎臓癌細胞株を、化合物（４）及びMS 275に対してスクリーニングした。化合物（４）は、４つの細胞株においてMS 275に対して＞２倍の有効性を示した。

【０２９３】

【表６】

	化合物（４）（ μm ）	MS 275（ μm ）
RXF 393	0.10	2.00
SN12C	0.63	5.01
ACHN	0.84	2.00
786-0	1.05	3.16

30

【０２９４】

黒色腫

７つの黒色腫細胞株を、化合物（４）及びMS 275に対してスクリーニングした。化合物（４）は、３つの細胞株においてMS 275に対して＞２倍の有効性を示した。

【０２９５】

【表７】

	化合物（４）（ μm ）	MS 275（ μm ）
LOX IMVI	0.09	0.79
SK-MEL-28	0.39	2.00
UACC-257	0.50	1.54

40

【０２９６】

卵巣癌

６つの卵巣癌細胞株を、化合物（４）及びMS 275に対してスクリーニングした。化合物（４）は、３つの細胞株においてMS 275に対して＞２倍の有効性を示した。

【０２９７】

【表 8】

	化合物 (4) (μm)	MS 275 (μm)
IGROV1	0.25	2.51
SK-OV-3	1.08	5.01
OVCAR-4	1.91	20.0

【0298】

乳癌

7つの乳癌細胞株を、化合物(4)及びMS275に対してスクリーニングした。化合物(4)は、3つの細胞株においてMS275に対して>2倍の有効性を示した。

10

【0299】

【表 9】

	化合物 (4) (μm)	MS 275 (μm)
MDA-MB-435	0.09	10.0
NCI/ADR-RES	0.61	1.26
MDA-MB-231/ATCC	0.75	2.00

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT					Inten l Application No PC1/682005/002234
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
IPC 7	C07C237/40	C07C237/42	C07D213/38	C07D295/14	C07D217/04
	C07D213/74	C07D471/04	C07D401/12	C07D239/62	C07D233/72
	C07D279/22	C07D219/06	C07D221/12	C07D487/04	A61K31/167
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					
B. FIELDS SEARCHED					
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)					
IPC 7	C07C	C07D	A61K	A61P	
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 practical, search terms used)					
EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.
X	WO 2004/035525 A (METHYLGENE INC; RAEPPPEL, STEPHANE; GAUDETTE, FREDERIC; PAQUIN, ISABELL) 29 April 2004 (2004-04-29) claims 12-17, 22-25; examples 27-36, 43-51; tables 4, 6, 9				1-22
A	EP 0 847 992 A (MITSUI CHEMICALS, INC; SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT) 17 June 1998 (1998-06-17) cited in the application claims; examples				1, 7, 17-22
-/--					
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in 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 document 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 another 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. *Z* document member of the same patent family					
Date of the actual completion of the international search			Date of mailing of the international search report		
9 September 2005			26/09/2005		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer Zervas, B		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern al Application No
PCT/GB2005/002234

C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WEIDLE U H ET AL: "INHIBITION OF HISTONE DEACETYLASES: A NEW STRATEGY TO TARGET EPIGENETIC MODIFICATIONS FOR ANTICANCER TREATMENT" May 2000 (2000-05), ANTICANCER RESEARCH, HELENIC ANTICANCER INSTITUTE, ATHENS,, GR, PAGE(S) 1471-1485 , XP001098720 ISSN: 0250-7005 page 1478, column 2, paragraph 2 - page 1481, column 2, paragraph 1 -----	1,7, 17-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/682005/002234

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

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

Although claims 18 and 20 - 22 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
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 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.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/GB2005/002234

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004035525	A	29-04-2004	AU 2003273701 A1	04-05-2004
			WO 2004035525 A1	29-04-2004
			CA 2501265 A1	29-04-2004
			EP 1551795 A1	13-07-2005
EP 0847992	A	17-06-1998	DE 69729626 D1	29-07-2004
			DE 69729626 T2	28-07-2005
			EP 1437346 A1	14-07-2004
			EP 0847992 A1	17-06-1998
			ES 2218645 T3	16-11-2004
			JP 3354090 B2	09-12-2002
			JP 10152462 A	09-06-1998
			JP 2002332267 A	22-11-2002
			US 6794392 B1	21-09-2004
			US 2004147569 A1	29-07-2004
			US 6174905 B1	16-01-2001

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/167 (2006.01)	A 6 1 K 31/167	4 C 0 8 6
C 0 7 D 213/56 (2006.01)	C 0 7 D 213/56	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/4402 (2006.01)	A 6 1 K 31/4402	4 H 0 0 6
A 6 1 K 31/472 (2006.01)	A 6 1 K 31/472	
C 0 7 D 217/04 (2006.01)	C 0 7 D 217/04	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 0 3 H	
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/495 (2006.01)	C 0 7 D 295/14 A	
C 0 7 D 213/75 (2006.01)	A 6 1 K 31/495	
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 0 3 S	
C 0 7 D 239/62 (2006.01)	C 0 7 D 213/75	
A 6 1 K 31/515 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
C 0 7 D 233/72 (2006.01)	C 0 7 D 239/62	
A 6 1 K 31/4164 (2006.01)	A 6 1 K 31/515	
C 0 7 D 279/22 (2006.01)	C 0 7 D 233/72	
A 6 1 K 31/5415 (2006.01)	A 6 1 K 31/4164	
C 0 7 D 219/06 (2006.01)	C 0 7 D 279/22	
A 6 1 K 31/435 (2006.01)	A 6 1 K 31/5415	
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 219/06	
A 6 1 K 31/5517 (2006.01)	A 6 1 K 31/435	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 5 2	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/5517	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
	A 6 1 P 35/02	
	A 6 1 P 35/04	

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

(74)代理人 100080137

弁理士 千葉 昭男

(74)代理人 100096013

弁理士 富田 博行

(74)代理人 100106080

弁理士 山口 晶子

(72)発明者 グリッグ, ロナルド

イギリス国リーズ エルエス 2 9 ジェイティー, ユニバーシティ・オブ・リーズ

(72)発明者 クック, アンドリュー

イギリス国リーズ エルエス 2 9 ジェイティー, ユニバーシティ・オブ・リーズ

Fターム(参考) 4C034 AB10

4C036 AA03 AA12 AA17 AA20

4C050 AA01 AA07 BB04 CC11 EE02 FF01 GG03 HH01

4C055	AA01	BA02	BA27	BA52	BB04	BB10	BB11	CA01	DA01	
4C065	AA05	AA18	BB04	CC01	DD02	EE02	HH09	JJ01	KK01	LL02
	PP03									
4C086	AA01	AA02	AA03	BC17	BC27	BC30	BC38	BC44	BC50	BC73
	BC89	CB05	CB11	GA12	GA16	MA01	MA04	NA14	ZB26	ZB27
	ZC02	ZC20	ZC41	ZC51						
4C206	AA01	AA02	AA03	GA16	GA31	MA01	MA04	NA14	ZB26	ZB27
	ZC02	ZC20	ZC41	ZC51						
4H006	AA01	AA02	AA03	AB28	AC53	BA25				