

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6374320号  
(P6374320)

(45) 発行日 平成30年8月15日(2018.8.15)

(24) 登録日 平成30年7月27日(2018.7.27)

(51) Int. Cl.		F I	
<b>C07C 279/18</b>	<b>(2006.01)</b>	C07C 279/18	CSP
<b>C07C 277/08</b>	<b>(2006.01)</b>	C07C 277/08	
<b>A61P 43/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A61P 43/00	111
<b>A61P 1/04</b>	<b>(2006.01)</b>	A61P 1/04	
<b>A61P 1/16</b>	<b>(2006.01)</b>	A61P 1/16	

請求項の数 12 (全 37 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-535037 (P2014-535037)  
 (86) (22) 出願日 平成24年10月10日(2012.10.10)  
 (65) 公表番号 特表2014-530813 (P2014-530813A)  
 (43) 公表日 平成26年11月20日(2014.11.20)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2012/070004  
 (87) 国際公開番号 W02013/053726  
 (87) 国際公開日 平成25年4月18日(2013.4.18)  
 審査請求日 平成27年10月8日(2015.10.8)  
 (31) 優先権主張番号 61/545,804  
 (32) 優先日 平成23年10月11日(2011.10.11)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

前置審査

(73) 特許権者 514087957  
 ウニベルシダッド ナシオナル デ キル  
 メス  
 アルゼンチン国 ブエノスアイレス, ベ  
 ー1876ペーエキスデー ベルナル,  
 ロケ サエンス ペナ, 352  
 (73) 特許権者 514087968  
 ケモ リサーチ, エス.エル.  
 スペイン国 エー28050 マドリッド  
 , カジェ マヌエル ポンボ アングロ  
 28, プランタス 3イ4  
 (74) 代理人 110002077  
 園田・小林特許業務法人

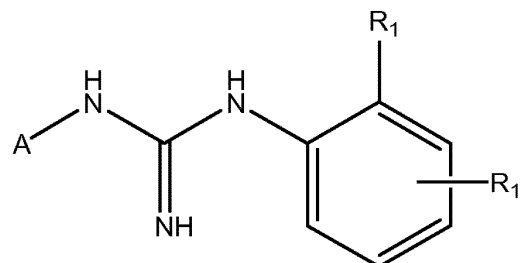
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 フェニルグアニジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

R h o - G T P アーゼ細胞タンパク質により媒介される状態の治療のための、式(I)

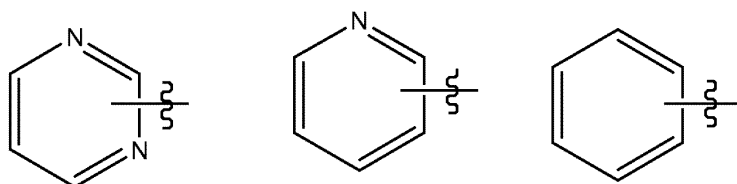


(I)

(式中、

R<sub>1</sub> 及び R<sub>1</sub>' は独立に、H 及び C F<sub>3</sub> からなる群から選択され；但し、R<sub>1</sub> 及び R<sub>1</sub>' の少なくとも一つは H 以外であり；

A は



から選択される基であり、波線が環と隣接窒素の結合の点を意味し；

AはH、ハロゲン、ニトロ、シアノ、直鎖もしくは分枝(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、ハロ-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、直鎖もしくは分枝(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルケニル、-OR<sub>2</sub>、-COR<sub>2</sub>、-COOR<sub>2</sub>、-OC(O)R<sub>2</sub>、-C(O)NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、-SR<sub>2</sub>、-SO-R<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>-R<sub>2</sub>及び-SO<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>からなる群から選択される一又は複数の基で置換されており；

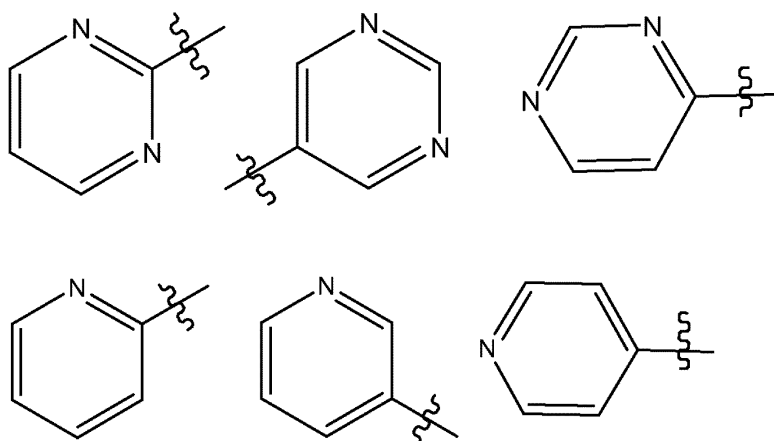
各R<sub>2</sub>は独立に、H又は直鎖もしくは分枝(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキルを表し、

各R<sub>3</sub>は独立に、H又は直鎖もしくは分枝(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキルを表し、

各R<sub>4</sub>は独立に、H、直鎖もしくは分枝(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、フェニル、ピリジン又はキノリンを表し；フェニル、ピリジン及びキノリン環系は、H、直鎖もしくは分枝(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル、及びNH<sub>2</sub>から選択される一又は複数の基で置換されており；Rh<sub>o</sub>-GTPアーゼ細胞タンパク質がRac1であり、疾患が、胃腸又は結腸直腸管、肝臓、膵臓、腎臓、膀胱、前立腺、子宮内膜、卵巣、精巣の前癌状態；異形成；化生；癌、メラノーマ、異形成口腔粘膜、浸潤性口腔癌、小細胞及び非小細胞肺癌、ホルモン依存性乳癌、ホルモン非依存性乳癌、移行扁平上皮細胞癌、神経芽細胞腫、神経膠腫、神経膠芽腫、星状細胞腫を含む神経悪性腫瘍、骨肉種、軟部肉腫、血管腫、内分泌腫瘍、白血病、リンパ腫及び他の骨髄増殖性及びリンパ増殖性疾患を含む血液系新形成、上皮内癌、過形成病変、腺腫、線維腫、組織球増殖症、慢性炎症性増殖性疾患、血管増殖性疾患及びウイルス誘発増殖性疾患、ケラチノサイト及び/又はT細胞の過剰増殖を特徴とする皮膚疾患からなる群から選択される増殖性疾患である)の化合物もしくはその塩、又はその立体異性型の何れか又はこれらの混合物を含む医薬。

【請求項2】

Aが



から選択される環系であり、

Aが請求項1に記載される一又は複数の基で置換されており、波線が環と隣接窒素の結合の点を意味する、請求項1に記載の医薬。

【請求項3】

Aの前記環系がH、F、Cl、Br、I、ニトロ、シアノ、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、直鎖もしくは分枝(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルケニル、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-COH、

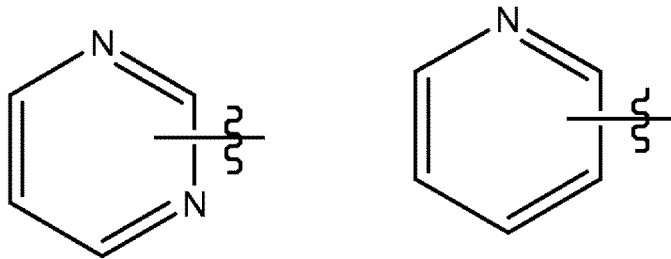
- COCH<sub>3</sub>、- COOH、- COOCH<sub>3</sub>、- COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、- OC(O)H、  
 - OC(O)CH<sub>3</sub>、- C(O)NH<sub>2</sub>、- NH<sub>2</sub>、- NHCH<sub>3</sub>、- N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、  
 - SH、- SO-CH<sub>3</sub>、- SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、- SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-  
 SO<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、- SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-  
 SO<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 及び -  
 SO<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub> からなる群から選択される一又は複数の基で置換  
 されている、請求項 1 又は 2 に記載の医薬。

【請求項 4】

A の前記環系が H、ニトロ、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチ  
 ル、t-ブチル、- SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、- SO<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、- 10  
 SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、  
 - SO<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 及び - SO<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub> からなる群から選択される一又は複数の基で置換されている、請求項 1 ~ 3 の  
 何れかに記載の医薬。

【請求項 5】

A が



20

から選択される環系の基であり；

A が H、F、Cl、Br、I、ニトロ、シアノ、メチル、エチル、n-プロピル、i-  
 プロピル、n-ブチル、t-ブチル、- CF<sub>3</sub>、- CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、直鎖もしくは分枝 (C  
 2 ~ C<sub>6</sub>) アルケニル、- OH、- OCH<sub>3</sub>、- OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、- COH、- COCH  
 3、- COOH、- COOCH<sub>3</sub>、- COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、- OC(O)H、- OC(O)  
 )CH<sub>3</sub>、- C(O)NH<sub>2</sub>、- NH<sub>2</sub>、- NHCH<sub>3</sub>、- N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、- SH、- 30  
 SO-CH<sub>3</sub>、- SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、- SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、- SO<sub>2</sub>NH  
 CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、- SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub>N(  
 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 及び - SO<sub>2</sub>N(  
 CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub> からなる群から選択される一又は複数の基で置換され、  
 R<sub>1</sub> が CF<sub>3</sub> であり、R<sub>1</sub>' が H である、請求項 1 ~ 4 の何れかに記載の医薬。

30

【請求項 6】

A が H、F、Cl、Br、I、ニトロ、シアノ、メチル、エチル、n-プロピル、i-  
 プロピル、n-ブチル、t-ブチル、- CF<sub>3</sub>、- CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、直鎖もしくは分枝 (C  
 2 ~ C<sub>6</sub>) アルケニル、- OH、- OCH<sub>3</sub>、- OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、- COH、- COCH  
 3、- COOH、- COOCH<sub>3</sub>、- COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、- OC(O)H、- OC(O)  
 )CH<sub>3</sub>、- C(O)NH<sub>2</sub>、- NH<sub>2</sub>、- NHCH<sub>3</sub>、- N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、- SH、- 40  
 SO-CH<sub>3</sub>、- SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、- SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、- SO<sub>2</sub>NH  
 CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、- SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub>N(  
 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 及び - SO<sub>2</sub>N(  
 CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub> からなる群から選択される一又は複数の基で置換されてい  
 るフェニル基であり、R<sub>1</sub> が CF<sub>3</sub> であり、R<sub>1</sub>' が H である、請求項 1 ~ 4 の何れかに記  
 載の医薬。

40

【請求項 7】

化合物が、

N-ピリミジン-2-イル-N'-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]グアニジ

50

ン(1) ;

N - (4 - エチル - 6 - メチルピリミジン - 2 - イル) - N' - [ 2 - (トリフルオロメチル)フェニル ] グアニジン (2) ;

N - (4 - メチル - 6 - プロピルピリミジン - 2 - イル) - N' - [ 2 - (トリフルオロメチル)フェニル ] グアニジン (3) ;

N - (4 - イソプロピル - 6 - メチルピリミジン - 2 - イル) - N' - [ 2 - (トリフルオロメチル)フェニル ] グアニジン (4) ;

N - (4 - ブチル - 6 - メチルピリミジン - 2 - イル) - N' - [ 2 - (トリフルオロメチル)フェニル ] グアニジン (5) ;

N - (4 - tert - ブチル - 6 - メチルピリミジン - 2 - イル) - N' - [ 2 - (トリフルオロメチル)フェニル ] グアニジン (6) ;

N - (4 , 6 - ジアミノピリミジン - 2 - イル) - N' - [ 2 - (トリフルオロメチル)フェニル ] グアニジン (7) ;

N - (4 , 6 - ジクロロピリミジン - 2 - イル) - N' - [ 2 - (トリフルオロメチル)フェニル ] グアニジン (8) ;

N - (4 , 6 - ジフルオロピリミジン - 2 - イル) - N' - [ 2 - (トリフルオロメチル)フェニル ] グアニジン (9) ;

N - [ 4 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル ] - N' - [ 2 - (トリフルオロメチル)フェニル ] グアニジン (10) ;

N - (4 - シアノ - 6 - メチルピリミジン - 2 - イル) - N' - [ 2 - (トリフルオロメチル)フェニル ] グアニジン (11) ;

N - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル) - N' - [ 2 - (トリフルオロメチル)フェニル ] グアニジン (12) ;

N - (4 - クロロ - 6 - メチルピリミジン - 2 - イル) - N' - [ 2 - (トリフルオロメチル)フェニル ] グアニジン (13) ;

N - (4 - フルオロ - 6 - メチルピリミジン - 2 - イル) - N' - [ 2 - (トリフルオロメチル)フェニル ] グアニジン (14) ;

N - (4 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - N' - [ 2 - (トリフルオロメチル)フェニル ] グアニジン (15) ;

N - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - N' - [ 2 - (トリフルオロメチル)フェニル ] グアニジン (16) ;

N - [ 4 , 6 - ビス(トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル ] - N' - [ 2 - (トリフルオロメチル)フェニル ] グアニジン (17) ;

N - (4 , 6 - ジシアノピリミジン - 2 - イル) - N' - [ 2 - (トリフルオロメチル)フェニル ] グアニジン (18) ;

N - ピリジン - 2 - イル - N' - [ 2 - (トリフルオロメチル)フェニル ] グアニジン (19) ;

N - ピリジン - 3 - イル - N' - [ 2 - (トリフルオロメチル)フェニル ] グアニジン (20) ;

N - ピリジン - 4 - イル - N' - [ 2 - (トリフルオロメチル)フェニル ] グアニジン (21) ;

N - ピリミジン - 4 - イル - N' - [ 2 - (トリフルオロメチル)フェニル ] グアニジン (22) ;

N - ピリミジン - 5 - イル - N' - [ 2 - (トリフルオロメチル)フェニル ] グアニジン (23) ;

N - (4 , 6 - ジメチルピリジン - 2 - イル) - N' - [ 2 - (トリフルオロメチル)フェニル ] グアニジン (24) ;

N - (3 , 5 - ジメチルフェニル) - N' - [ 2 - (トリフルオロメチル)フェニル ] グアニジン (25) ;

N - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - N' - [ 2 - (トリフルオロメチル)

10

20

30

40

50

フェニル] グアニジン ( 2 6 ) ;

N - フェニル - N ' - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] グアニジン ( 2 7 ) ;

2 - [ ( イミノ { [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] アミノ } メチル ) アミノ ]

- N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド ( 2 8 ) ;

2 - [ ( イミノ { [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] アミノ } メチル ) アミノ ]

- N , N - ジエチルベンゼンスルホンアミド ( 2 9 ) ;

2 - [ ( イミノ { [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] アミノ } メチル ) アミノ ]

- N , N - ジプロピルベンゼンスルホンアミド ( 3 0 ) ;

2 - [ ( イミノ { [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] アミノ } メチル ) アミノ ]

- N , N - ジブチルベンゼンスルホンアミド ( 3 1 ) ;

3 - [ ( イミノ { [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] アミノ } メチル ) アミノ ]

- N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド ( 3 2 ) ;

3 - [ ( イミノ { [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] アミノ } メチル ) アミノ ]

- N , N - ジエチルベンゼンスルホンアミド ( 3 3 ) ;

3 - [ ( イミノ { [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] アミノ } メチル ) アミノ ]

- N , N - ジプロピルベンゼンスルホンアミド ( 3 4 ) ;

3 - [ ( イミノ { [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] アミノ } メチル ) アミノ ]

- N , N - ジブチルベンゼンスルホンアミド ( 3 5 ) ;

4 - [ ( イミノ { [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] アミノ } メチル ) アミノ ]

- N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド ( 3 6 ) ;

4 - [ ( イミノ { [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] アミノ } メチル ) アミノ ]

- N , N - ジエチルベンゼンスルホンアミド ( 3 7 ) ;

4 - [ ( イミノ { [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] アミノ } メチル ) アミノ ]

- N , N - ジプロピルベンゼンスルホンアミド ( 3 8 ) ;

4 - [ ( イミノ { [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] アミノ } メチル ) アミノ ]

- N , N - ジブチルベンゼンスルホンアミド ( 3 9 ) ;

N - ( 2 - ニトロフェニル ) - N ' - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] グアニジン ( 4 0 ) ;

N - ( 3 - ニトロフェニル ) - N ' - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] グアニジン ( 4 1 ) ;

N - ( 4 - ニトロフェニル ) - N ' - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] グアニジン ( 4 2 ) ;

1 - ( 4 - ( 4 - アミノ - 2 - メチルキノリン - 7 - イルアミノ ) ピリミジン - 2 - イル ) - 3 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) グアニジン ( 5 7 ) ;

N - ( 2 - メチルフェニル ) - N ' - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] グアニジン ( 6 4 ) ; 及び

N - [ 4 , 6 - ビス ( メチル ) ピリミジン - 2 - イル ] - N ' - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] グアニジン ( 6 5 )

から選択される、請求項 1 ~ 6 の何れかに記載の医薬。

【請求項 8】

化合物が、

N - [ 4 , 6 - ビス ( メチル ) ピリミジン - 2 - イル ] - N ' - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] グアニジン ( 6 5 ) 、 N - ( 3 , 5 - ジメチルフェニル ) - N ' - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] グアニジン ( 2 5 ) 、 N - フェニル - N ' - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] グアニジン ( 2 7 ) 、 N - ( 3 - ニトロフェニル )

- N ' - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] グアニジン ( 4 1 ) 、 N - [ 4 - メチル - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 2 - イル ] - N ' - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] グアニジン ( 1 0 ) 及び N - ( 2 - メチルフェニル ) - N ' - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] グアニジン ( 6 4 ) から選択される、請求項 1 ~ 7 の

何れかに記載の医薬。

何れかに記載の医薬。

10

20

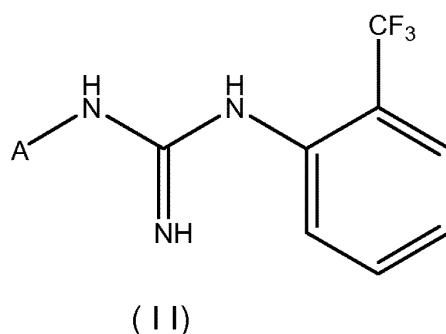
30

40

50

## 【請求項 9】

式 ( I I )

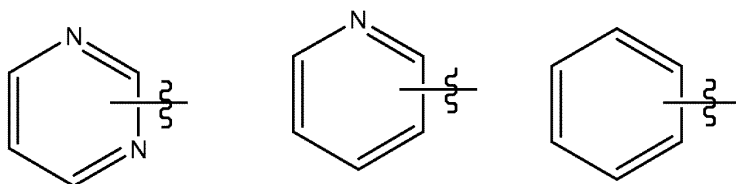


10

の化合物もしくはその塩、又はその立体異性型の何れか又はこれらの混合物

(式中、

Aが



20

から選択される環系の基であり、

AがH、F、Cl、Br、I、ニトロ、シアノ、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、 $-CH_2CF_3$ 、直鎖もしくは分枝( $C_2 \sim C_6$ )アルケニル、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-COH$ 、 $-COCH_3$ 、 $-COOH$ 、 $-COOCH_3$ 、 $-COOCH_2CH_3$ 、 $-OC(O)H$ 、 $-OC(O)CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-SH$ 、 $-SO-CH_3$ 、 $-SO_2-CH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_3$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2N(CH_2CH_2CH_3)_2$ 、 $-SO_2N(CH_2CH_2CH_2CH_3)_2$ 及び $-SO_2N(CH_2CH(CH_3)_2)_2$ からなる群から選択される一又は複数の基で置換されており；

30

但し、前記化合物がN-(4-メチル-6-ヒドロキシ-ピリミジン-2-イル)-N'-(2-トリフルオロメチルフェニル)グアニジン、N-[4,6-ビス(メチル)ピリミジン-2-イル]-N'-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]グアニジン又はN-[(4-メチル)ピリミジン-2-イル]-N'-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]グアニジン以外である)。

## 【請求項 10】

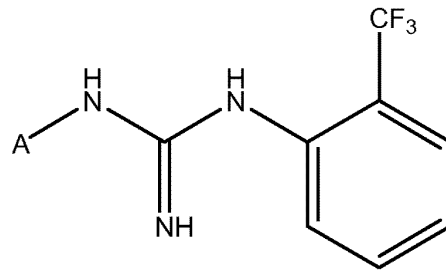
AがH、F、Cl、Br、I、ニトロ、シアノ、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、 $-CH_2CF_3$ 、直鎖もしくは分枝( $C_2 \sim C_6$ )アルケニル、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-COH$ 、 $-COCH_3$ 、 $-COOH$ 、 $-COOCH_3$ 、 $-COOCH_2CH_3$ 、 $-OC(O)H$ 、 $-OC(O)CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-SH$ 、 $-SO-CH_3$ 、 $-SO_2-CH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_3$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2N(CH_2CH_2CH_3)_2$ 、 $-SO_2N(CH_2CH_2CH_2CH_3)_2$ 及び $-SO_2N(CH_2CH(CH_3)_2)_2$ からなる群から選択される一又は複数の基で置換されているフェニル基である、請求項9に記載の化合物。

40

## 【請求項 11】

式 ( I I )

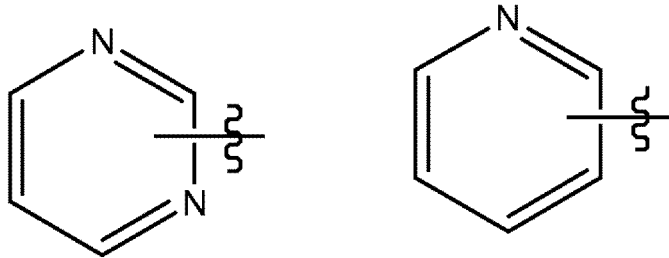
50



(II)

10

の化合物  
(式中、  
Aが



20

から選択される環系の基であり；

AがH、F、Cl、Br、I、ニトロ、シアノ、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、直鎖もしくは分枝(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルケニル、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-COH、-COCH<sub>3</sub>、-COOH、-COOCH<sub>3</sub>、-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OC(O)H、-OC(O)CH<sub>3</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-SH、-SO-CH<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>及び-SO<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>からなる群から選択される一又は複数の基で置換されており；

30

但し、化合物がN-(4-メチル-6-ヒドロキシ-ピリミジン-2-イル)-N'-(2-トリフルオロメチルフェニル)グアニジン、N-[4,6-ビス(メチル)ピリミジン-2-イル]-N'-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]グアニジン又はN-[(4-メチル)ピリミジン-2-イル]-N'-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]グアニジン以外である。

【請求項12】

少なくとも1種の請求項9~11の何れかに記載される式IIの化合物と、一又は複数の薬学的に許容される賦形剤又は担体とを含む薬学的組成物。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、出典明示により本明細書に援用される、2011年10月11日出願の米国仮特許出願第61/545804号に基づく利益を請求するものである。

【0002】

本発明は、浸潤性及び/又は耐性腫瘍を治療するための薬剤としてのDBLファミリーに属するグアニシン交換因子(GEF)との相互作用を遮断するRac1を阻害するための新規な一連のフェニル-グアニジン誘導体、並びにその調製方法、これらを含む薬学的組成物及び治療法へのその使用に関する。

50

## 【背景技術】

## 【0003】

R h oファミリーG T Pアーゼは、アクチン細胞骨格再構築、遺伝子発現、細胞周期進行、細胞生存、及び他の細胞過程を調節するシグナル伝達経路を制御する分子スイッチである。様々な機能の中でもとりわけ、これらは、細胞周期及び細胞分裂調節に関与し、分泌、エンドサイトーシス、食作用、膜輸送及びアポトーシスにも関与している。

## 【0004】

R h oファミリータンパク質は、R a sスーパーファミリーの3つの主要な枝の1つを構成する。R h oタンパク質は、R a sタンパク質と約30%のアミノ酸同一性を共有する。これまでに、少なくとも23種の哺乳動物で、R h o A、R a c 1及びC d c 4 2を含むR h oファミリータンパク質が同定されている。

10

## 【0005】

腫瘍細胞は、増殖調節解除を示すことに加えて、その形態学的性質の変質を示し、転移の場合には、組織障壁を通過する能力を獲得する。R h o G T Pアーゼは、細胞形態及び運動性の制御において重要な役割を果たす。

## 【0006】

R h o - G T Pアーゼ活性を特異的に阻害することができる化合物を得ることにより、癌療法における特異的代替法が得られる。

## 【0007】

幾つかのグアニジン誘導体の合成及び除草活性が、Chinese Journal of Chemistry、2008、第26(8)巻、1481~1485頁に記載されている。

20

## 【先行技術文献】

## 【非特許文献】

## 【0008】

【非特許文献1】Chinese Journal of Chemistry、2008、第26(8)巻、1481~1485頁

## 【発明の概要】

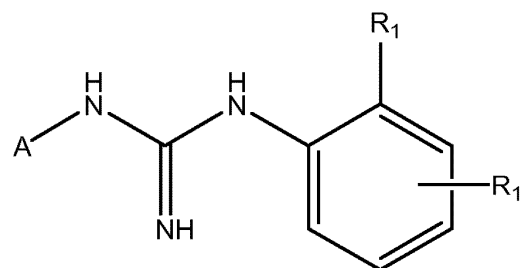
## 【0009】

本発明は、R h o G T Pアーゼ細胞タンパク質の強力かつ選択的阻害剤である化合物を提供する。具体的には、これらの化合物を使用してR h o関連R a c 1 G T Pアーゼ細胞タンパク質を阻害することができる。従って、これらの阻害剤を使用して哺乳動物R a c 1細胞タンパク質により媒介される疾患を治療することができる、すなわち、これらはR h o G T Pアーゼ細胞タンパク質、特にR a c 1細胞タンパク質により媒介される任意の状態の治療に有用となり得る。

30

## 【0010】

そのため、本発明の第1の態様は、R h o G T Pアーゼ細胞タンパク質、特にR a c 1細胞タンパク質により媒介される状態の治療に使用するための、式(I)



(I)

40

の化合物もしくはその塩、又はその立体異性型の何れか又はこれらの混合物  
(式中、

50

$R_1$  及び  $R_1'$  は独立に、H、( $C_1 \sim C_4$ ) アルキル、 $CF_3$ 、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、OH、 $NH_2$ 、 $-OCH_3$  及び  $NO_2$  からなる群から選択され；但し、 $R_1$  及び  $R_1'$  の少なくとも一つはH以外であり；

A は直鎖もしくは分枝 ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル又は 1 ~ 2 個の環を有する既知の炭素環もしくは複素環系の一つから選択される基であり、環系を形成する環の各々は、

5 ~ 7 員を有し、各員は独立に、C、N、O、S、CH、 $CH_2$ 、NH から選択され、

飽和、部分不飽和又は芳香族であり；

A は H、ハロゲン、ニトロ、シアノ、直鎖もしくは分枝 ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、ハロ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、直鎖もしくは分枝 ( $C_2 \sim C_6$ ) アルケニル、 $-OR_2$ 、 $-COR_2$ 、 $-COOR_2$ 、 $-OC(O)R_2$ 、 $-C(O)NR_3R_4$ 、 $-NR_3R_4$ 、 $-R_5NHR_6$ 、 $-SR_2$ 、 $-SO-R_2$ 、 $-SO_2-R_2$  及び  $-SO_2NR_3R_4$  からなる群から選択される一又は複数の基で置換されており；

各  $R_2$  は独立に、H 又は直鎖もしくは分枝 ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキルを表し、

各  $R_3$  は独立に、H 又は直鎖もしくは分枝 ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキルを表し、

各  $R_4$  は独立に、H、直鎖もしくは分枝 ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、フェニル、ピリジン又はキノリンを表し；フェニル、ピリジン及びキノリン環系は、H、直鎖もしくは分枝 ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキル、及び  $NH_2$  から選択される一又は複数の基で置換されており；

$R_5$  及び  $R_6$  は独立に、H、直鎖もしくは分枝 ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキルから選択される)

に関する。

#### 【0011】

この第1の態様は、式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩を薬学的賦形剤又は担体と共にそれを必要とする被験体、特にヒトに投与することを含む、前記被験体の  $Rho$  GTPアーゼ細胞タンパク質、特に  $Rac1$  により媒介される状態を治療する方法として記載されうる。

#### 【0012】

あるいは、この第1の態様は、 $Rho$ -GTPアーゼ細胞タンパク質、特に  $Rac1$  により媒介される状態を治療するための医薬を調製するための、式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用として記載されうる。

#### 【0013】

より好ましくは、 $Rac1$  により媒介される状態は、浸潤性及び/又は耐性腫瘍である。

#### 【0014】

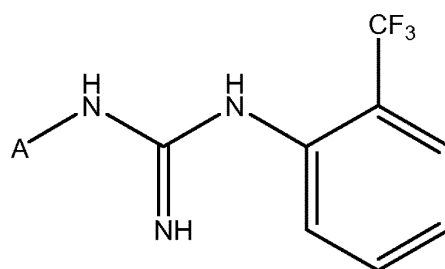
本発明の別の態様は、少なくとも1種の式 1 の化合物又はその薬学的に許容される塩と、一又は複数の薬学的に許容される賦形剤又は担体とを含有する薬学的組成物に関する。

#### 【0015】

好ましくは、薬学的組成物は、抗腫瘍薬学的組成物である。

#### 【0016】

別の態様は、式 II の新規な化合物



(II)

10

20

30

40

50

もしくはその塩、又はその立体異性型又はこれらの混合物

(式中、

Aは1～2個の環を有する既知の炭素環又は複素環系の一つの基であり、環系を形成する環の各々は、

5～7員を有し、各員は独立に、C、N、O、S、CH、CH<sub>2</sub>、NHから選択され

；

飽和、部分不飽和又は芳香族であり；

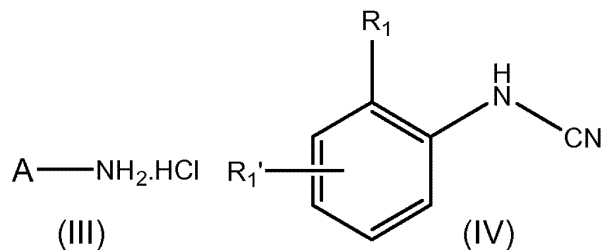
AはH、F、Cl、Br、I、ニトロ、シアノ、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、直鎖もしくは分枝(C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>)アルケニル、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-COH、-COCH<sub>3</sub>、-COOH、-COOCH<sub>3</sub>、-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OC(O)H、-OC(O)CH<sub>3</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-SH<sub>2</sub>、-SO-CH<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>及び-SO<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>からなる群から選択される一又は複数の基で置換されており；

但し、化合物はN-(4-メチル-6-ヒドロキシ-ピリミジン-2-イル)-N'-(2-トリフルオロメチルフェニル)グアニジン、N-[4,6-ビス(メチル)ピリミジン-2-イル]-N'-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]グアニジン又はN-[4-メチル]ピリミジン-2-イル]-N'-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]グアニジン以外である)

を提供する。

【0017】

本発明のなお別の態様は、式(III)のアニリンを式(IV)のシアナミドと反応させることを含む、式Iの化合物を調製する方法に関する：

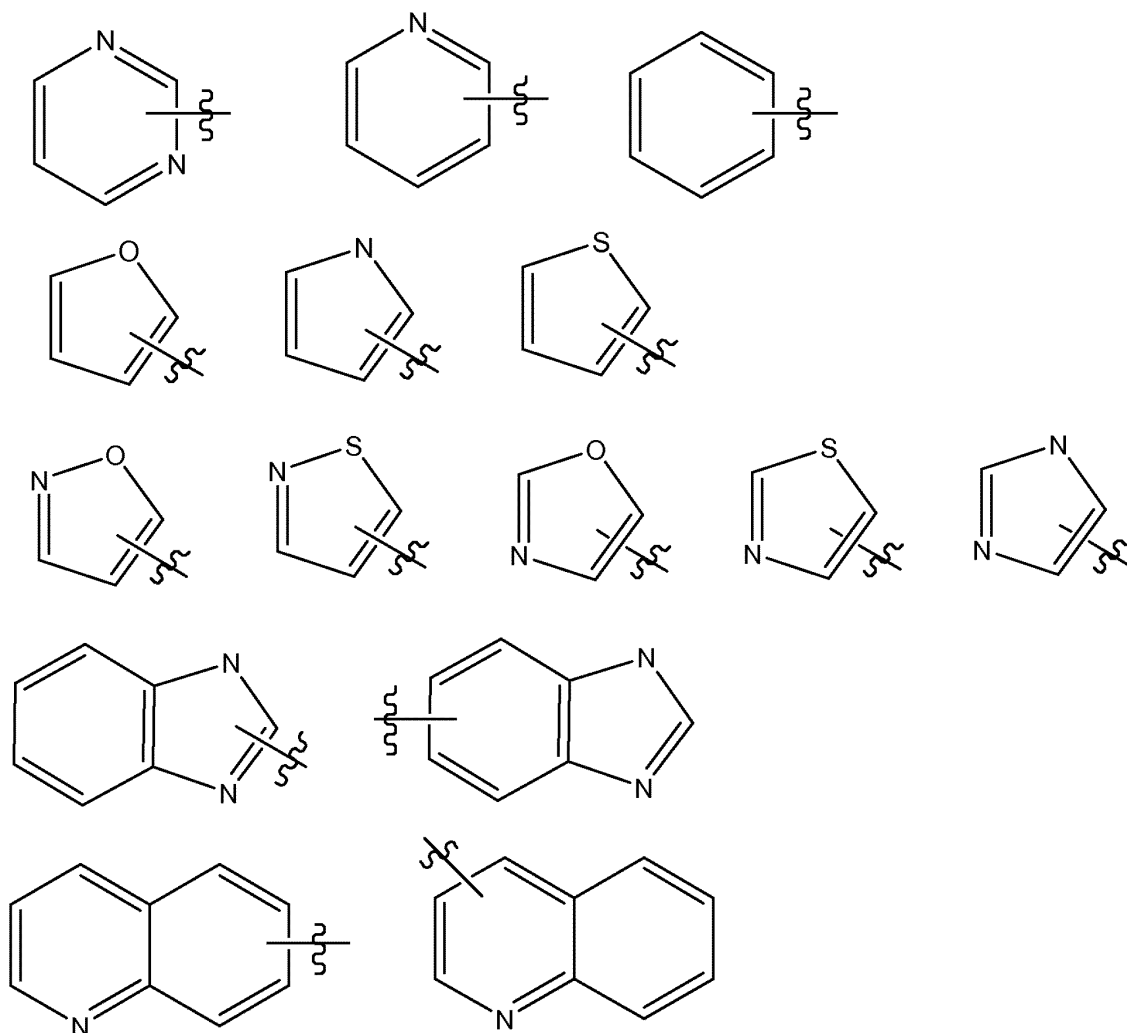


(式中、A、R<sub>1</sub>及びR<sub>1</sub>'は上に定義する通りである)。

【発明を実施するための形態】

【0018】

第1の態様の実施態様によると、本発明は、Rho GTPアーゼ細胞タンパク質、特にRac1細胞タンパク質により媒介される状態の治療に使用するための式Iの化合物(式中、Aは



10

20

から選択される環系であり、Aは上に定義する通り置換されている)

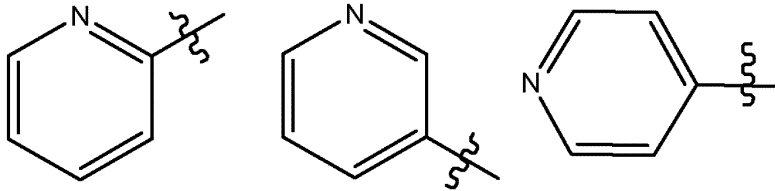
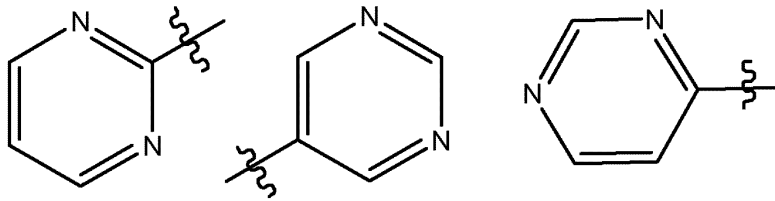
30

もしくはその塩、又はその立体異性型の何れか又はこれらの混合物に関し、波線は環と隣接窒素の結合の点を意味する。より好ましくは、Aはピリジン、ピリミジン及びフェニル基から選択され；Aは上に定義する通り置換されている、もしくはその塩、又はその立体異性型の何れか又はこれらの混合物である。

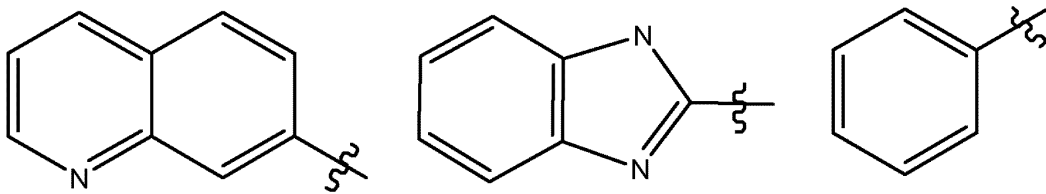
【0019】

別の実施態様では、本発明は、Rho GTPアーゼ細胞タンパク質、特にRac1細胞タンパク質により媒介される状態の治療に使用するための式Iの化合物

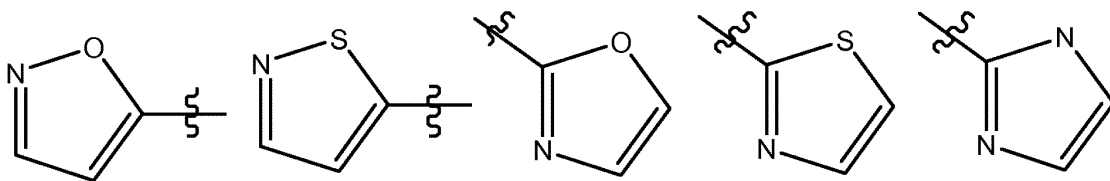
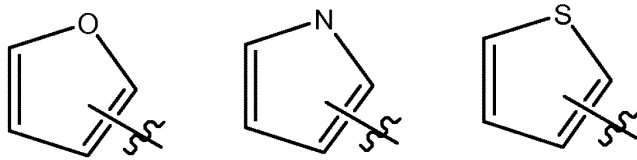
(式中、Aは



10

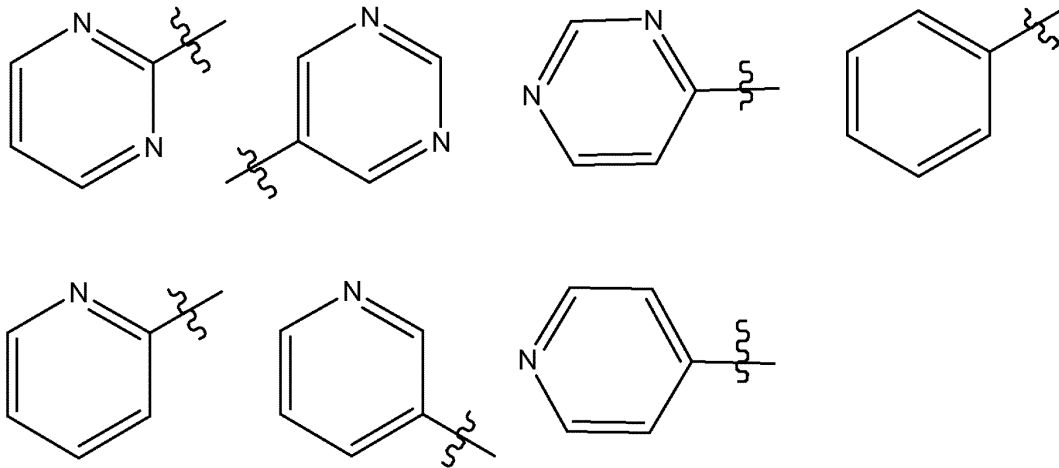


20



30

から選択される環系であり、Aは一又は複数の基で上に定義する通り置換されている) もしくはその塩、又はその立体異性型の何れか又はこれらの混合物に関し、波線は環と隣接窒素の結合の点を意味する。より好ましい実施態様では、本発明は、Rho GTPアーゼ細胞タンパク質、特にRac1細胞タンパク質により媒介される状態の治療に使用するための式Iの化合物(式中、R1及びR1'は上に定義する通りであり; Aは



10

から選択される環系であり、Aは一又は複数の基で上に定義する通り置換されている) もしくはその塩、又はその立体異性型の何れか又はこれらの混合物に関し、波線は環と隣接窒素の結合の点を意味する。

## 【0020】

第1の態様の実施態様によると、本発明は、Rho GTPアーゼ細胞タンパク質、特にRac1細胞タンパク質により媒介される状態の治療に使用するための式Iの化合物(式中、Aはメチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル又はn-ペンチルから選択され、Aは上に定義する通り置換されている) もしくはその塩、又はその立体異性型の何れか又はこれらの混合物に関する。

20

## 【0021】

別の実施態様では、本発明は、Rho GTPアーゼ細胞タンパク質、特にRac1細胞タンパク質により媒介される状態の治療に使用するための式Iの化合物(式中、上記実施態様の何れかで定義するAの環系は、H、F、Cl、Br、I、ニトロ、シアノ、直鎖もしくは分枝(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、八口-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、直鎖もしくは分枝(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルケニル、-OR<sub>2</sub>、-COR<sub>2</sub>、-COOR<sub>2</sub>、-OC(O)R<sub>2</sub>、-C(O)NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、-R<sub>5</sub>NHR<sub>6</sub>、-SR<sub>2</sub>、-SO-R<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>-R<sub>2</sub>及び-SO<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>からなる群から選択される一又は複数の基で置換されており；

30

各R<sub>2</sub>は独立に、H、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル又はt-ブチルを表し；

各R<sub>3</sub>は独立に、H、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル又はt-ブチルを表し；

各R<sub>4</sub>は独立に、H、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、フェニル、ピリジン又はキノリンを表し；

フェニル、ピリジン及びキノリン環系は、H、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、t-ブチル及びNH<sub>2</sub>から選択される一又は複数の基で置換されており；

40

R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は独立に、H、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル又はt-ブチルから選択される)

もしくはその塩、又はその立体異性型又はこれらの混合物に関する。

## 【0022】

別の実施態様では、本発明は、Rho GTPアーゼ細胞タンパク質、特にRac1細胞タンパク質により媒介される状態の治療に使用するための式Iの化合物(式中、上記実施態様の何れかで定義するAの環系は、H、F、Cl、Br、I、ニトロ、シアノ、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、直鎖もしくは分枝(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルケニル、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH

50

$2 \text{CH}_3$ 、 $-\text{COH}$ 、 $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOCH}_3$ 、 $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC(O)H}$ 、 $-\text{OC(O)CH}_3$ 、 $-\text{C(O)NH}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N(CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{SH}_2$ 、 $-\text{SO}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{N(CH}_3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N(CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N(CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N(CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$  及び  $-\text{SO}_2\text{N(CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2)_2$  からなる群から選択される一又は複数の基で置換されている)

もしくはその塩、又はその立体異性型又はこれらの混合物に関する。

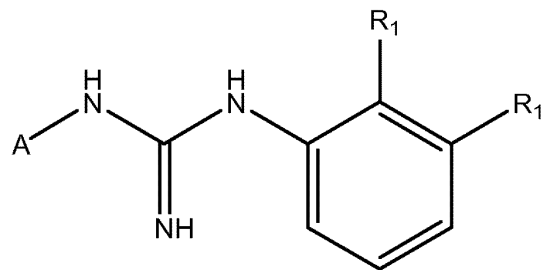
【0023】

別の実施態様は、Rho GTPアーゼ細胞タンパク質、特に Rac1 細胞タンパク質により媒介される状態の治療に使用するための式 I の化合物 (式中、 $R_1$  及び  $R_1'$  は独立に、H、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{NH}_2$ 、メチル、エチル、F、Cl、Br、I 及び OH から選択される) もしくはその塩、又はその立体異性型又はこれらの混合物に関し; 但し、 $R_1$  及び  $R_1'$  の少なくとも一つは H 以外である。式 I (式中、 $R_1$  は  $\text{CF}_3$  であり、 $R_1'$  は H である) の化合物が好ましい。

10

【0024】

式 Ia



20

(Ia)

(式中、 $R_1$  及び  $R_1'$  は独立に、H、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{NH}_2$ 、メチル、エチル、F、Cl、Br、I 及び OH から選択される; 但し、 $R_1$  が H である場合、 $R_1'$  は H と異なり、逆もまた同様であり;

A は上記実施態様の何れかに定義する通りである)

30

の化合物もしくはその塩、又はその立体異性型又はこれらの混合物が Rho GTPアーゼ細胞タンパク質、特に Rac1 細胞タンパク質により媒介される状態の治療に使用するために特に好ましい。

【0025】

式 Ia (式中、 $R_1'$  は H であり、 $R_1$  は  $\text{CF}_3$ 、 $\text{NH}_2$ 、メチル及びエチルから選択される;  $R_1'$  が H であり、 $R_1$  が  $\text{CF}_3$  である場合が特に好ましい) の化合物も Rho GTPアーゼ細胞タンパク質、特に Rac1 細胞タンパク質により媒介される状態の治療に使用するために好ましい。

【0026】

この第1の態様の特定の実施態様によると、本発明は、Rho GTPアーゼ細胞タンパク質、特に Rac1 細胞タンパク質により媒介される状態の治療に使用するための式 Ia の化合物

40

(式中、

$R_1$  及び  $R_1'$  は独立に、H、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{NH}_2$ 、メチル、エチル、F、Cl、Br、I 及び OH から選択される; 但し、 $R_1$  が H である場合、 $R_1'$  は H と異なり、逆もまた同様であり;

A は 1 ~ 2 個の環を有する既知の複素環系の一つの基であり、

環系を形成する環の各々は、

5 ~ 7 員を有し、各員は独立に、C、N、O、S、CH、 $\text{CH}_2$ 、NH から選択され

50

飽和、部分不飽和又は芳香族であり；

AはH、F、Cl、Br、I、ニトロ、シアノ、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、直鎖もしくは分枝(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルケニル、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-COH、-COCH<sub>3</sub>、-COOH、-COOCH<sub>3</sub>、-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OC(O)H、-OC(O)CH<sub>3</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-SH<sub>2</sub>、-SO-CH<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>及び-SO<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>からなる群から選択される一又は複数の基で置換されている)

10

もしくはその塩もしくは溶媒和物、又はその立体異性型又はこれらの混合物を提供する。

【0027】

別の実施態様によると、本発明は、Rho GTPアーゼ細胞タンパク質、特にRac1細胞タンパク質により媒介される状態の治療に使用するための式Iaの化合物(式中、R<sub>1</sub>及びR<sub>1</sub>'は独立に、H、CF<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、メチル及びエチルから選択される；但し、R<sub>1</sub>がHである場合、R<sub>1</sub>'はHと異なり、逆もまた同様であり；

Aはピリミジン、ピリジン、キノリン、イミダゾール、ベンゾイミダゾール及びピロール基からなる群から選択され、Aがピリミジン基である化合物が特に好ましく；

AはH、F、Cl、Br、I、ニトロ、シアノ、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、直鎖もしくは分枝(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルケニル、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-COH、-COCH<sub>3</sub>、-COOH、-COOCH<sub>3</sub>、-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OC(O)H、-OC(O)CH<sub>3</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-SH<sub>2</sub>、-SO-CH<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>及び-SO<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>からなる群から選択される一又は複数の基で置換されている)

20

もしくはその塩、又はその立体異性型又はこれらの混合物を提供する。

30

【0028】

別の特定の実施態様によると、本発明は、Rho GTPアーゼ細胞タンパク質、特にRac1細胞タンパク質により媒介される状態の治療に使用するための式Iaの化合物(式中、R<sub>1</sub>及びR<sub>1</sub>'は独立に、H、CF<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、メチル及びエチルから選択される；但し、R<sub>1</sub>及びR<sub>1</sub>'の少なくとも一つはHと異なり；

AはH、F、Cl、Br、I、ニトロ、シアノ、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、直鎖もしくは分枝(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルケニル、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-COH、-COCH<sub>3</sub>、-COOH、-COOCH<sub>3</sub>、-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OC(O)H、-OC(O)CH<sub>3</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-SH<sub>2</sub>、-SO-CH<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>及び-SO<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>からなる群から選択される一又は複数の基で置換されているフェニル基である)

40

もしくはその塩、又はその立体異性型又はこれらの混合物を提供する。

【0029】

別の特定の実施態様によると、本発明は、Rho GTPアーゼ細胞タンパク質、特にRac1細胞タンパク質により媒介される状態の治療に使用するための式Iaの化合物(式中、R<sub>1</sub>及びR<sub>1</sub>'は独立に、H、CF<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、メチル及びエチルから選択され

50

る；但し、 $R_1$  及び  $R_1'$  の少なくとも一つは H と異なり；

A は H、F、Cl、Br、I、ニトロ、シアノ、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-COH$ 、 $-COCH_3$ 、 $-COOH$ 、 $-COOCH_3$ 、 $-COOCH_2CH_3$ 、 $-OC(O)H$ 、 $-OC(O)CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-SH$ 、 $-SO-CH_3$ 、 $-SO_2-CH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_3$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-SO_2N(CH_2CH_2CH_3)_2$ 、 $-SO_2N(CH_2CH_2CH_2CH_3)_2$  及び  $-SO_2N(CH_2CH_2(CH_3)_2)_2$  からなる群から選択される一又は複数の基で置換されている、好ましくはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル、*n*-ブチル、イソ-ブチル、*sec*-ブチル又は *n*-ペンチルから選択される、直鎖又は分枝 ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルであり；

もしくはその塩、又はその立体異性型又はこれらの混合物を提供する。

【0030】

この第1の態様の特に好ましい実施態様では、本発明は、

N-ピリミジン-2-イル-N'-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]グアニジン(1)；

N-(4-エチル-6-メチルピリミジン-2-イル)-N'-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]グアニジン(2)；

N-(4-メチル-6-プロピルピリミジン-2-イル)-N'-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]グアニジン(3)；

N-(4-イソプロピル-6-メチルピリミジン-2-イル)-N'-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]グアニジン(4)；

N-(4-ブチル-6-メチルピリミジン-2-イル)-N'-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]グアニジン(5)；

N-(4-tert-ブチル-6-メチルピリミジン-2-イル)-N'-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]グアニジン(6)；

N-(4,6-ジアミノピリミジン-2-イル)-N'-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]グアニジン(7)；

N-(4,6-ジクロロピリミジン-2-イル)-N'-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]グアニジン(8)；

N-(4,6-ジフルオロピリミジン-2-イル)-N'-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]グアニジン(9)；

N-[4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]-N'-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]グアニジン(10)；

N-(4-シアノ-6-メチルピリミジン-2-イル)-N'-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]グアニジン(11)；

N-(5-メチルピリミジン-2-イル)-N'-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]グアニジン(12)；

N-(4-クロロ-6-メチルピリミジン-2-イル)-N'-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]グアニジン(13)；

N-(4-フルオロ-6-メチルピリミジン-2-イル)-N'-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]グアニジン(14)；

N-(4-フルオロピリミジン-2-イル)-N'-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]グアニジン(15)；

N-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-N'-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]グアニジン(16)；

N-[4,6-ビス(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]-N'-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]グアニジン(17)；

N-(4,6-ジシアノピリミジン-2-イル)-N'-[2-(トリフルオロメチル)

10

20

30

40

50

- ) フェニル] グアニジン ( 1 8 ) ;  
 N - ピリジン - 2 - イル - N ' - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] グアニジン  
 ( 1 9 ) ;  
 N - ピリジン - 3 - イル - N ' - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] グアニジン  
 ( 2 0 ) ;  
 N - ピリジン - 4 - イル - N ' - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] グアニジン  
 ( 2 1 ) ;  
 N - ピリミジン - 4 - イル - N ' - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] グアニジ  
 ン ( 2 2 ) ;  
 N - ピリミジン - 5 - イル - N ' - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] グアニジ  
 ン ( 2 3 ) ;  
 N - ( 4 , 6 - ジメチルピリジン - 2 - イル ) - N ' - [ 2 - ( トリフルオロメチル )  
 フェニル ] グアニジン ( 2 4 ) ;  
 N - ( 3 , 5 - ジメチルフェニル ) - N ' - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ]  
 グアニジン ( 2 5 ) ;  
 N - ( 2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル ) - N ' - [ 2 - ( トリフルオロメチル )  
 フェニル ] グアニジン ( 2 6 ) ;  
 N - フェニル - N ' - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] グアニジン ( 2 7 ) ;  
 2 - [ ( イミノ { [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] アミノ } メチル ) アミノ ]  
 - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド ( 2 8 ) ;  
 2 - [ ( イミノ { [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] アミノ } メチル ) アミノ ]  
 - N , N - ジエチルベンゼンスルホンアミド ( 2 9 ) ;  
 2 - [ ( イミノ { [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] アミノ } メチル ) アミノ ]  
 - N , N - ジブピルベンゼンスルホンアミド ( 3 0 ) ;  
 2 - [ ( イミノ { [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] アミノ } メチル ) アミノ ]  
 - N , N - ジブチルベンゼンスルホンアミド ( 3 1 ) ;  
 3 - [ ( イミノ { [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] アミノ } メチル ) アミノ ]  
 - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド ( 3 2 ) ;  
 3 - [ ( イミノ { [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] アミノ } メチル ) アミノ ]  
 - N , N - ジエチルベンゼンスルホンアミド ( 3 3 ) ;  
 3 - [ ( イミノ { [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] アミノ } メチル ) アミノ ]  
 - N , N - ジブピルベンゼンスルホンアミド ( 3 4 ) ;  
 3 - [ ( イミノ { [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] アミノ } メチル ) アミノ ]  
 - N , N - ジブチルベンゼンスルホンアミド ( 3 5 ) ;  
 4 - [ ( イミノ { [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] アミノ } メチル ) アミノ ]  
 - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド ( 3 6 ) ;  
 4 - [ ( イミノ { [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] アミノ } メチル ) アミノ ]  
 - N , N - ジエチルベンゼンスルホンアミド ( 3 7 ) ;  
 4 - [ ( イミノ { [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] アミノ } メチル ) アミノ ]  
 - N , N - ジブピルベンゼンスルホンアミド ( 3 8 ) ;  
 4 - [ ( イミノ { [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] アミノ } メチル ) アミノ ]  
 - N , N - ジブチルベンゼンスルホンアミド ( 3 9 ) ;  
 N - ( 2 - ニトロフェニル ) - N ' - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] グアニ  
 ジン ( 4 0 ) ;  
 N - ( 3 - ニトロフェニル ) - N ' - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] グアニ  
 ジン ( 4 1 ) ;  
 N - ( 4 - ニトロフェニル ) - N ' - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] グアニ  
 ジン ( 4 2 ) ;  
 N - 2 - チェニル - N ' - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] グアニジン ( 4 3  
 ) ;

10

20

30

40

50

N - 3 - チェニル - N' - [ 2 - (トリフルオロメチル) フェニル ] グアニジン ( 4 4 ) ;  
 N - 1 H - ピロール - 2 - イル - N' - [ 2 - (トリフルオロメチル) フェニル ] グアニジン ( 4 5 ) ;  
 N - 1 H - ピロール - 3 - イル - N' - [ 2 - (トリフルオロメチル) フェニル ] グアニジン ( 4 6 ) ;  
 N - 2 - フリル - N' - [ 2 - (トリフルオロメチル) フェニル ] グアニジン ( 4 7 ) ;  
 ;  
 N - 3 - フリル - N' - [ 2 - (トリフルオロメチル) フェニル ] グアニジン ( 4 8 ) ;  
 ;  
 N - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル - N' - [ 2 - (トリフルオロメチル) フェニル ] グアニジン ( 4 9 ) ;  
 N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル - N' - [ 2 - (トリフルオロメチル) フェニル ] グアニジン ( 5 0 ) ;  
 N - 1 H - イミダゾール - 2 - イル - N' - [ 2 - (トリフルオロメチル) フェニル ] グアニジン ( 5 1 ) ;  
 N - イソキサゾール - 5 - イル - N' - [ 2 - (トリフルオロメチル) フェニル ] グアニジン ( 5 2 ) ;  
 N - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル - N' - [ 2 - (トリフルオロメチル) フェニル ] グアニジン ( 5 3 ) ;  
 N - ( 3 , 4 - ジメチルイソキサゾール - 5 - イル ) - N' - [ 2 - (トリフルオロメチル) フェニル ] グアニジン ( 5 4 ) ;  
 N - ( 2 - アミノフェニル ) - N' - ( 4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イル ) グアニジン ( 5 5 ) ;  
 N - ( 4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イル ) - N' - ( 3 - エチルフェニル ) グアニジン ( 5 6 ) ;  
 1 - ( 4 - ( 4 - アミノ - 2 - メチルキノリン - 7 - イルアミノ ) ピリミジン - 2 - イル ) - 3 - ( 2 - (トリフルオロメチル) フェニル ) グアニジン ( 5 7 ) ;  
 N - ( 4 - アミノ - 2 - メチルキノリン - 7 - イル ) - N' - [ 2 - (トリフルオロメチル) フェニル ] グアニジン ( 5 8 ) ;  
 N - キノリン - 7 - イル - N' - [ 2 - (トリフルオロメチル) フェニル ] グアニジン ( 5 9 ) ;  
 N - メチル - N' - [ 2 - (トリフルオロメチル) フェニル ] グアニジン ( 6 0 ) ;  
 N - エチル - N' - [ 2 - (トリフルオロメチル) フェニル ] グアニジン ( 6 1 ) ;  
 N - プロピル - N' - [ 2 - (トリフルオロメチル) フェニル ] グアニジン ( 6 2 ) ;  
 N - ブチル - N' - [ 2 - (トリフルオロメチル) フェニル ] グアニジン ( 6 3 ) ;  
 N - ( 2 - メチルフェニル ) - N' - [ 2 - (トリフルオロメチル) フェニル ] グアニジン ( 6 4 ) ; 及び  
 N - [ 4 , 6 - ビス (メチル) ピリミジン - 2 - イル ] - N' - [ 2 - (トリフルオロメチル) フェニル ] グアニジン ( 6 5 )  
 から選択される式 I の化合物に関する。

【 0 0 3 1 】

式 I の特に好ましい化合物は、 N - [ 4 , 6 - ビス (メチル) ピリミジン - 2 - イル ] - N' - [ 2 - (トリフルオロメチル) フェニル ] グアニジン ( 6 5 )、 N - ( 3 , 5 - ジメチルフェニル ) - N' - [ 2 - (トリフルオロメチル) フェニル ] グアニジン ( 2 5 )、 N - フェニル - N' - [ 2 - (トリフルオロメチル) フェニル ] グアニジン ( 2 7 )、 N - ( 3 - ニトロフェニル ) - N' - [ 2 - (トリフルオロメチル) フェニル ] グアニジン ( 4 1 )、 N - [ 4 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル ] - N' - [ 2 - (トリフルオロメチル) フェニル ] グアニジン ( 1 0 ) 及び N - ( 2 - メチルフェニル ) - N' - [ 2 - (トリフルオロメチル) フェニル ] グアニジン ( 6 4 ) で

10

20

30

40

50

ある。

【0032】

本明細書の全体を通して、用語「治療」により、状態の原因、効果もしくは進行を排除する、減少させる又は回復させることを意味し；状態の進行速度の減少、進行速度の停止、回復、及び状態の治癒を含む。予防的手段としての治療（例えば、予防）も含まれる。用語「治療」は、例えば、連続的に又は同時に、2種以上の治療又は療法が組み合わせられた併用治療又は療法を含む。治療及び療法の例としては、それだけに限らないが、化学療法（例えば、薬物、抗体（例えば、免疫療法など）、プロドラッグ（例えば、光線力学療法、GDEPT、ADEPT等）を含む活性剤の投与）；外科手術；放射線療法；及び遺伝子療法が挙げられる。本発明の目的のために、治療は、それだけに限らないが、状態

10

【0033】

以下に示すように、式Iの化合物は、Rho GTPアーゼ細胞タンパク質により媒介される状態、好ましくはRac1細胞タンパク質により媒介される状態の治療に有用な、Rho GTPアーゼ細胞タンパク質、より具体的にはRac1細胞タンパク質阻害剤である。

【0034】

本明細書で使用する用語「Rac1細胞タンパク質により媒介される疾患」は、Rac1細胞タンパク質及び/又はRac1の作用が、例えば、その状態の開始、進行、発現等に重要又は必要である状態に関する。

20

【0035】

Rho-GTPアーゼキナーゼは細胞周期、特にRac1で中心的な役割を有することが知られているので、本発明の好ましい実施態様では、本発明の化合物を用いて予防する、回復させる又は治療することができる疾患、状態及び/又は障害は増殖性疾患である。少なくとも10%、好ましくは少なくとも20%、好ましくは少なくとも30%のRac1活性の低下により疾患の少なくとも一つの臨床指標の改善がもたらされる場合、その疾患はRho-GTPアーゼ、特にRac1活性の低下から利益を得ると考えられる。このような指標の例は、増殖速度（好ましくは低下する）、細胞分化（好ましくは誘導される）

30

【0036】

増殖性疾患が、胃腸又は結腸直腸管、肝臓、膵臓、腎臓、膀胱、前立腺、子宮内膜、卵巣、精巣の前癌状態；異形成；化生；癌、メラノーマ、異形成口腔粘膜、浸潤性口腔癌、小細胞及び非小細胞肺癌、ホルモン依存性乳癌、ホルモン非依存性乳癌、移行扁平上皮細胞癌、神経芽細胞腫、神経膠腫、神経膠芽腫、星状細胞腫を含む神経悪性腫瘍、骨肉種、軟部肉腫、血管腫、内分泌腫瘍、白血病、リンパ腫及び他の骨髄増殖性及びリンパ増殖性疾患を含む血液系新形成、上皮内癌、過形成病変、腺腫、線維腫、組織球増殖症、慢性炎症性増殖性疾患、血管増殖性疾患及びウイルス誘発増殖性疾患、ケラチノサイト及び/又はT細胞の過剰増殖を特徴とする皮膚疾患からなる群から選択されることが更に好ましい

40

。本発明の化合物を用いて治療可能な特に好ましい疾患は、神経膠芽腫、結腸直腸、卵巣、前立腺及び胃癌並びに腺癌、より好ましくは浸潤性腺癌である。

【0037】

従って、本発明はまた、抗増殖剤である活性化化合物を提供する。本明細書で使用する用語「抗増殖剤」は、増殖性状態を治療する化合物（すなわち、増殖性状態の治療に有用な化合物）を指す。

【0038】

用語「細胞増殖」、「増殖性状態」、「増殖性障害」及び「増殖性疾患」は、本明細書で互換的に使用され、インピトロかインピボかにかかわらず、新生物又は過形成成長などの、望まれない過剰又は異常細胞の不必要な又は無制御の細胞増殖に関する。増殖性状態

50

の例としては、それだけに限らないが、新生物及び腫瘍（例えば、組織球腫、神経膠腫、星状細胞腫、骨腫）、癌（例えば、肺癌、小細胞肺癌、胃腸癌、腸癌、結腸癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、精巣癌、肝癌、腎臓癌、膀胱癌、膵臓癌、脳癌、肉腫、骨肉種、カボジ肉腫、メラノーマ）、白血病、乾癬、骨疾患、線維増殖性障害（例えば、結合組織の）、及びアテローム動脈硬化を含む、良性、前悪性及び悪性細胞増殖が挙げられる。

【0039】

被験体は、真核生物、動物、脊椎動物、哺乳動物、げっ歯動物（例えば、モルモット、ハムスター、ラット、マウス）、ネズミ科動物（例えば、マウス）、イヌ科動物（例えば、イヌ）、ネコ科動物（例えば、ネコ）、ウマ科動物（例えば、ウマ）、霊長動物、真猿類（例えば、サルもしくは類人猿）、サル（例えば、マーモセット、ヒビ）、類人猿（例

10

【0040】

更に、本発明は、上記特定の及び好ましいグループの全ての可能な組み合わせを網羅する。

【0041】

そのため、上に定義する治療は、唯一の療法として適用され得る、又は本発明の化合物に加えて、従来の外科手術もしくは放射線療法もしくは化学療法を伴い得る。

【0042】

Rac1細胞タンパク質により媒介される状態の治療に使用するための式Iの化合物であって、前記治療が少なくとも1種の上に定義する式Iの化合物と、

20

i) 好ましくはゲムシタピン、パクリタキセル、ドセタキセル、カペシタピン、デシタピン、カルボプラチン、シスプラチン、ピノレルピン、イリノテカン、ドキシソルピシン、ダカルバジン、リツキシマブ又はこれらの誘導体から選択される一又は複数の抗癌剤；

ii) 放射線療法；

iii) 従来の外科手術；

iv) 又はこれらの組み合わせ

とを被験体に同時に、連続的に又は別々に投与するステップを含む化合物も提供する。

【0043】

更に、治療上有効量の少なくとも1種の上に定義する式Iの化合物と、

30

i) 好ましくはゲムシタピン、パクリタキセル、ドセタキセル、カペシタピン、デシタピン、カルボプラチン、シスプラチン、ピノレルピン、イリノテカン、ドキシソルピシン、ダカルバジン、リツキシマブ又はこれらの誘導体から選択される一又は複数の抗癌剤；

ii) 放射線療法；

iii) 従来の外科手術；

iv) 又はこれらの組み合わせ

とをRac1細胞タンパク質により媒介される状態を患うヒト又は動物の身体に同時に、連続的に又は別々に投与するステップを含む、Rac1細胞タンパク質により媒介される状態を治療する方法も提供する。

【0044】

40

更に、Rac1細胞タンパク質により媒介される状態を治療するための、少なくとも1種の式Iの化合物と、

i) 好ましくはゲムシタピン、パクリタキセル、ドセタキセル、カペシタピン、デシタピン、カルボプラチン、シスプラチン、ピノレルピン、イリノテカン、ドキシソルピシン、ダカルバジン、リツキシマブ又はこれらの誘導体から選択される一又は複数の抗癌剤；

ii) 放射線療法；

iii) 従来の外科手術；

iv) 又はこれらの組み合わせ

とを含む併用調製物の使用を提供する。

【0045】

50

あるいは、式 I の化合物と、

i) 好ましくはゲムシタピン、パクリタキセル、ドセタキセル、カペシタピン、デシタピン、カルボプラチン、シスプラチン、ビノレルピン、イリノテカン、ドキシソルピシン、ダカルバジン、リツキシマブ又はこれらの誘導体から選択される一又は複数の抗癌剤；

ii) 放射線療法；

iii) 従来の外科手術；

iv) 又はこれらの組み合わせ

との使用を含む併用療法への R a c 1 細胞タンパク質により媒介される状態の治療に使用するための式 I の化合物を提供する。

【 0 0 4 6 】

上記のように、本発明はまた、式 I I の新規な化合物を提供する。

【 0 0 4 7 】

一般式 I が式 I I の化合物を包含することに留意する。そのため、式 I I の化合物も R h o G T P アーゼ細胞タンパク質、特に R a c 1 細胞タンパク質により媒介される状態の治療への使用に有用である。

【 0 0 4 8 】

一実施態様によると、式 I I ( 式中 A は H、F、C l、B r、I、ニトロ、シアノ、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、n - ブチル、t - ブチル、- C F<sub>3</sub>、- C H<sub>2</sub> C F<sub>3</sub>、直鎖もしくは分枝 ( C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルケニル、- O H、- O C H<sub>3</sub>、- O C H<sub>2</sub> C H<sub>3</sub>、- C O H、- C O C H<sub>3</sub>、- C O O H、- C O O C H<sub>3</sub>、- C O O C H<sub>2</sub> C H<sub>3</sub>、- O C ( O ) H、- O C ( O ) C H<sub>3</sub>、- C ( O ) N H<sub>2</sub>、- N H<sub>2</sub>、- N H C H<sub>3</sub>、- N ( C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub>、- C H<sub>2</sub> N H<sub>2</sub>、- C H<sub>2</sub> N H C H<sub>3</sub>、- S H<sub>2</sub>、- S O - C H<sub>3</sub>、- S O<sub>2</sub> - C H<sub>3</sub>、- S O<sub>2</sub> N H<sub>2</sub>、- S O<sub>2</sub> N H C H<sub>3</sub>、- S O<sub>2</sub> N H C H<sub>2</sub> C H<sub>3</sub>、- S O<sub>2</sub> N ( C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub>、- S O<sub>2</sub> N ( C H<sub>2</sub> C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub>、- S O<sub>2</sub> N ( C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub>、- S O<sub>2</sub> N ( C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub> 及び - S O<sub>2</sub> N ( C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> ( C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub> )<sub>2</sub> からなる群から選択される一又は複数の基で置換されているフェニル基である ) の新規な化合物もしくはその塩、又はその立体異性型の何れか又はこれらの混合物も提供する。

【 0 0 4 9 】

別の実施態様は、式 I I ( 式中、A は 1 ~ 2 個の環を有する複素環系であり、環系を形成する環の各々は、

5 ~ 7 員を有し、各員は独立に、C、N、O、S、C H、C H<sub>2</sub>、N H から選択され；

飽和、部分不飽和又は芳香族であり；

A は H、F、C l、B r、I、ニトロ、シアノ、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、n - ブチル、t - ブチル、- C F<sub>3</sub>、- C H<sub>2</sub> C F<sub>3</sub>、直鎖もしくは分枝 ( C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルケニル、- O H、- O C H<sub>3</sub>、- O C H<sub>2</sub> C H<sub>3</sub>、- C O H、- C O C H<sub>3</sub>、- C O O H、- C O O C H<sub>3</sub>、- C O O C H<sub>2</sub> C H<sub>3</sub>、- O C ( O ) H、- O C ( O ) C H<sub>3</sub>、- C ( O ) N H<sub>2</sub>、- N H<sub>2</sub>、- N H C H<sub>3</sub>、- N ( C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub>、- C H<sub>2</sub> N H<sub>2</sub>、- C H<sub>2</sub> N H C H<sub>3</sub>、- S H<sub>2</sub>、- S O - C H<sub>3</sub>、- S O<sub>2</sub> - C H<sub>3</sub>、- S O<sub>2</sub> N H<sub>2</sub>、- S O<sub>2</sub> N H C H<sub>3</sub>、- S O<sub>2</sub> N H C H<sub>2</sub> C H<sub>3</sub>、- S O<sub>2</sub> N ( C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub>、- S O<sub>2</sub> N ( C H<sub>2</sub> C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub>、- S O<sub>2</sub> N ( C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub>、- S O<sub>2</sub> N ( C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub> 及び - S O<sub>2</sub> N ( C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> ( C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub> )<sub>2</sub> からなる群から選択される一又は複数の基で置換されている ) の化合物もしくはその塩、又はその立体異性型の何れか又はこれらの混合物に関し；

但し、化合物は N - ( 4 - メチル - 6 - ヒドロキシ - ピリミジン - 2 - イル ) - N ' - ( 2 - トリフルオロメチルフェニル ) グアニジン、N - [ 4, 6 - ビス ( メチル ) ピリミジン - 2 - イル ] - N ' - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] グアニジン又は N - [ ( 4 - メチル ) ピリミジン - 2 - イル ] - N ' - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] グアニジン以外である。

10

20

30

40

50

## 【0050】

より好ましい実施態様では、本発明は、式II（式中、Aはピリミジン、ピリジン、キノリン、イミダゾール、ベンゾイミダゾール及びピロール基からなる群から選択され；AはH、F、Cl、Br、I、ニトロ、シアノ、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、直鎖もしくは分枝（C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>）アルケニル、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-COH、-COCH<sub>3</sub>、-COOH、-COOCH<sub>3</sub>、-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OC(O)H、-OC(O)CH<sub>3</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-SH<sub>2</sub>、-SO-CH<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>及び-SO<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>からなる群から選択される一又は複数の基で置換されている）の化合物もしくはその塩、又はその立体異性型又はこれらの混合物を提供し；

10

但し、化合物はN-(4-メチル-6-ヒドロキシ-ピリミジン-2-イル)-N'-(2-トリフルオロメチルフェニル)グアニジン、N-[4,6-ビス(メチル)ピリミジン-2-イル]-N'-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]グアニジン又はN-[(4-メチル)ピリミジン-2-イル]-N'-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]グアニジン以外である。

## 【0051】

20

式II（式中、Aはピリミジン基であり；A基はH、F、Cl、Br、I、ニトロ、シアノ、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、直鎖もしくは分枝（C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>）アルケニル、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-COH、-COCH<sub>3</sub>、-COOH、-COOCH<sub>3</sub>、-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OC(O)H、-OC(O)CH<sub>3</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-SH<sub>2</sub>、-SO-CH<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>及び-SO<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>からなる群から選択される一又は複数の基で置換されている）の化合物もしくはその塩、又はその立体異性型又はこれらの混合物が特に好ましく；

30

但し、化合物はN-(4-メチル-6-ヒドロキシ-ピリミジン-2-イル)-N'-(2-トリフルオロメチルフェニル)グアニジン、N-[4,6-ビス(メチル)ピリミジン-2-イル]-N'-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]グアニジン又はN-[(4-メチル)ピリミジン-2-イル]-N'-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]グアニジン以外である。

## 【0052】

化合物N-(3,5-ジメチルフェニル)-N'-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]グアニジン(25)、N-フェニル-N'-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]グアニジン(27)、N-(3-ニトロフェニル)-N'-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]グアニジン(41)、N-[4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]-N'-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]グアニジン(10)及びN-(2-メチルフェニル)-N'-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]グアニジン(64)は、式IIの好ましい化合物の具体的な例である。

40

## 【0053】

本発明による化合物が塩型である場合、これらは好ましくは薬学的に許容される塩である。このような塩には、薬学的に許容される酸付加塩、薬学的に許容される塩基付加塩、薬学的に許容される金属塩、アンモニウム及びアルキル化アンモニウム塩が含まれる。

## 【0054】

塩型に加えて、本発明は、プロドラッグ型の化合物を提供する。本明細書に記載する化

50

化合物のプロドラッグは、被験体に投与すると、代謝又は化学プロセスにより化学変換を受けて式(I)の化合物、及び/又はその塩及び/又は溶媒和物をもたらす化合物である。プロドラッグは、プロドラッグを患者に投与した後、加水分解、代謝などのインビボでの生理学的作用を通して本発明の化合物へと化学修飾される薬理的に活性又は不活性な化合物である。更に、プロドラッグは、エキソビボ環境で化学的又は生化学的方法により本発明の化合物に変換され得る。例えば、プロドラッグは、適当な酵素と共に経皮パッチレザパーに入れると、本発明の化合物にゆっくり変換され得る。プロドラッグを製造及び使用することに関する適合性及び技術は当業者に周知である。

【0055】

例えば、エナンチオマー型（不斉炭素の不存在下でさえ存在し得る）及びジアステロマー型を含む置換基の何れか上での不斉炭素により存在し得るものなどの本発明の化合物の全ての立体異性体が熟慮され、好ましい実施態様の範囲内にある。同様に、例えば、他の異性体を実質的に含まない、又は例えば、ラセミ体としてもしくは全ての他の選択された立体異性体と混和され得る個々の立体異性体も本発明の範囲内にあることが意図される。

10

【0056】

本発明の特定の化合物は、非溶媒和型並びに水和型を含む溶媒和型で存在することができ、本発明の範囲に包含されることが意図される。本発明の特定の化合物は、複数の結晶又は非晶質型で存在し得る。一般に、全ての物理的形狀は、本発明により熟慮される使用に等価であり、本発明の範囲内にあることが意図される。

20

【0057】

本発明はまた、式IIによる本発明の化合物（又はその薬学的に許容される塩）と、一又は複数の薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物に関する。担体は、組成物の他の成分と適合性であり、そのレシピエントに有害でないという意味で「薬学的に許容され」なければならない。

【0058】

本発明はまた、少なくとも1種の本明細書で定義する式IIの化合物と、少なくとも一又は複数のさらなる治療的活性物質と、一又は複数の薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物に関する。

【0059】

本明細書で使用する用語「薬学的に許容される」は、健全な医学的判断の範囲内で、合理的ベネフィット/リスク比に見合った、過度の毒性、刺激、アレルギー反応又は他の問題もしくは合併症なしに被験体（例えば、ヒト）の組織と接触して使用するのに適した化合物、材料、組成物及び/又は剤形に関する。各担体、賦形剤等も、製剤の他の成分と適合性であるという意味で「許容され」なければならない。適当な担体、賦形剤等は、標準的薬学テキストに見出すことができる。

30

【0060】

本明細書で使用する用語「治療上有効量」は、いくらかの所望の治療効果をもたらすのに有効な活性化合物、又は活性化合物を含む材料、組成物もしくは剤形の量に関する。

【0061】

本発明の化合物は、その性質が、周知であるように、活性化合物の性質及び投与経路に依存する、任意の医薬製剤の形態で投与することができる。任意の投与経路、例えば、経口、非経口、経鼻、眼内、直腸及び局所投与が使用され得る。当業者であれば、入手可能な知識を考慮して、必要なパラメータ及び賦形剤を確立するだろう。

40

【0062】

本発明の化合物は、種々の悪性疾患を（化学予防的及び治療的の両方で）処置するための他の既知の抗腫瘍剤と実質的に同様の方法で使用することができる。投与すべき抗腫瘍用量は、単一用量であれ、複数用量であれ、一日量であれ、当然、様々な因子の中でもとりわけ使用する特定の化合物、選択する投与経路、レシピエントの体重及び体表面、腫瘍の種類、並びに患者の体調及び病期により変化する。投与すべき用量は、明確な限界にと

50



【図1】LN229(A)、MDA-MB-231(B)及びF3II(C)に対する化合物(65)及び(25)の抗増殖効果を示す図である。

【図2】Rac-Tiam複合体に対する化合物(65)の効果を示す図である。

【図3】LN229ヒト神経膠芽腫細胞を用いた化合物(65)及び(25)のプルダウンアッセイを示す図である。ウエスタンブロットは、10 $\mu$ Mでの細胞内Rac活性レベルを示している。

【図4】異なる用量での化合物(65)による処理後のPAKのリン酸化レベルを示す図である。

【図5】LN229ヒト神経膠芽細胞に対するアクチン細胞骨格再構築を示す図である。

【図6】LN229ヒト神経膠芽細胞を用いたトランスウェル移動アッセイを示す図である。

【図7】LN229ヒト神経膠芽細胞の細胞周期に対する化合物(65)の効果を示す図である。\* \* p < 0.001 ANOVA cont. Dunnettの多重比較検定。

【図8】LN229ヒト神経膠芽細胞に対する化合物(65)、(25)、(27)、(41)及び(64)の抗増殖効果を示す図である。

【図9】F3II細胞に対する化合物(25)の転移抑制効果を示す図である。3つの独立した実験の結果を一緒に示す。\* P < 0.05 Mann-Whitney検定。

【実施例】

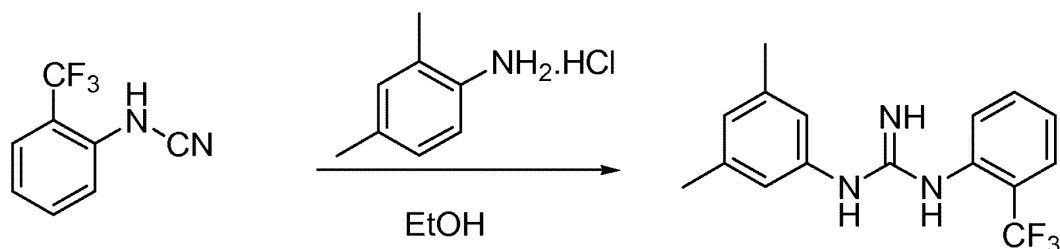
【0071】

全ての試薬は商業的に入手可能である。融点は、Electrothermal IA 9000シリーズ(1/分の温度勾配を用いる)で測定し、補正しなかった。クロマトグラフィー精製を、移動相として極性が増加する溶媒の混合物を使用して、Redisep着脱式カラムをつけたフラッシュカラムクロマトグラフィー装置Teledyne Isco CombiFlash Companion装置で行った。<sup>1</sup>H及び<sup>13</sup>C NMRスペクトルをBruker ADVANCE DPX-400で記録した。微量分析をUNYMFOR(CONICET-FCEYN)により行った。低分解能質量スペクトルをShimadzu QP2010装置で記録した。IRスペクトルをNicole Impact 400装置で記録した。

【0072】

実施例1. N-(3,5-ジメチルフェニル)-N'-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]グアニジン(25)の調製。

表題化合物を以下の方法に従って得た：



25

3,5-ジメチルアニリン溶液(126 mg、0.80 mmol)及びN-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)シアナミド(149 mg、0.80 mmol)の無水エタノール(2.5 mL)中等モル量化合物クロル水和物(chlorhydrate)を16時間攪拌しながら加熱還流した。NaOH水溶液(0.5 M、2.2 mL)をpH9になるまで添加した。混合物をジクロロメタン(3 x 3 mL)で抽出した。有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過した。溶媒を蒸発させて表題化合物225 mg(収率92%)を得た。粗生成物を、0.01%のトリエチルアミンの存在下でヘキサン：酢酸エチル勾配(1:4~0:10)を用いてカラムクロマトグラフィーにより精製して、純粋な化合物

10

20

30

40

50

(25) 138 mg (56%) を白色固体、融点127 として得た。

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7, 63 (d,  $J = 6, 5$  Hz, 1H), 7, 44 (m, 1H), 7, 08 (m, 2H), 6, 84 (s, 2H), 6, 77 (s, 1H), 4, 27 (sa, 2H), 2, 28 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 149.43, 147.59, 139.12, 132.79, 126.90 (q,  $J = 5$  Hz), 125.97, 125.31, 124.39 (q,  $J = 27$  2 Hz), 123.79 (q,  $J = 29$  Hz), 122.12, 120.36, 21.28. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ), 3476, 3372, 1648, 1560, 1316. MS (m/z, relative intensity) 307 ( $\text{M}^+$ , 23), 238 ( $\text{M}^+ - \text{CF}_3$ , 6), 121 (100). Anal. Calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}$  3: %C, 62.35; %H, 5.07; %N, 13.24. Found: %C, 62.53; %H, 5.25; %N, 13.67.

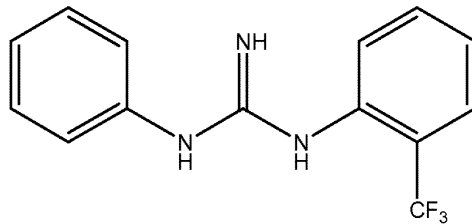
10

【0073】

対応するアニリンと対応するシアナミドを反応させて化合物(27)、(41)及び(64)を同様に調製した。

【0074】

N-フェニル-N'-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]グアニジン(27)。



20

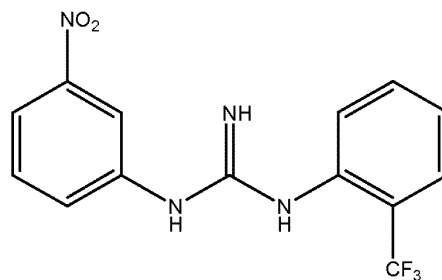
収率66%。白色固体、融点 = 108 ~ 109。  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7, 62 (d,  $J = 6, 5$  Hz, 1H), 7, 44 (m, 1H), 7, 30 - 7, 21 (m, 4H), 7, 08 (m, 2H), 4, 92 (sa, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 149.12, 147.04, 139.40, 132.86, 129.42, 126.94 (q,  $J = 5$  Hz), 125.18, 124.34 (q,  $J = 27$  2 Hz), 124.23, 123.79 (q,  $J = 29$  Hz), 122.55, 122.37. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ), 3379, 1647, 1549, 1318. MS (m/z, relative intensity) 279 ( $\text{M}^+$ , 26), 210 ( $\text{M}^+ - \text{CF}_3$ , 7), 93 (100). Anal. Calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ : %C, 59.26; %H, 4.44; %N, 14.81. Found: %C, 59.68; %H, 4.14; %N, 14.42

30

【0075】

N-(3-ニトロフェニル)-N'-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]グアニジン(41)。

40



収率: 60%。黄色固体。  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8, 16 (s, 50

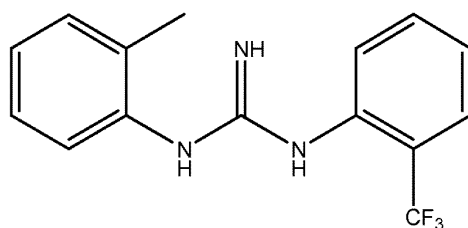
50

$^1\text{H}$ ), 7, 87 (d,  $J = 7, 9\text{ Hz}$ , 1H), 7, 70 (m, 1H), 7, 66 (d,  $J = 7.6\text{ Hz}$ , 1H), 7, 50 (t,  $J = 7.7\text{ Hz}$ , 1H), 7, 45 (t,  $J = 7.9\text{ Hz}$ , 1H), 7, 21 - 7, 14 (m, 2H), 4, 18 (sa, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD} - \text{CDCl}_3$ ) 148.48, 148.29, 146.28, 142.09, 132.35, 128.96, 126.28 (q,  $J = 5\text{ Hz}$ ), 125.25, 124.45, 123.98 (q,  $J = 27.2\text{ Hz}$ ), 123.15 (q,  $J = 2.9\text{ Hz}$ ), 122.02, 115.98, 113.96. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3437, 3336, 1656, 1520, 1318, 1105. MS ( $m/z$ , relative intensity) 324 ( $\text{M}^+$ , 75), 255 ( $\text{M}^+ - \text{CF}_3$ , 48), 138 (100)

10

## 【0076】

N - (2 - メチルフェニル) - N' - [2 - (トリフルオロメチル)フェニル] グアニジン (64)。



20

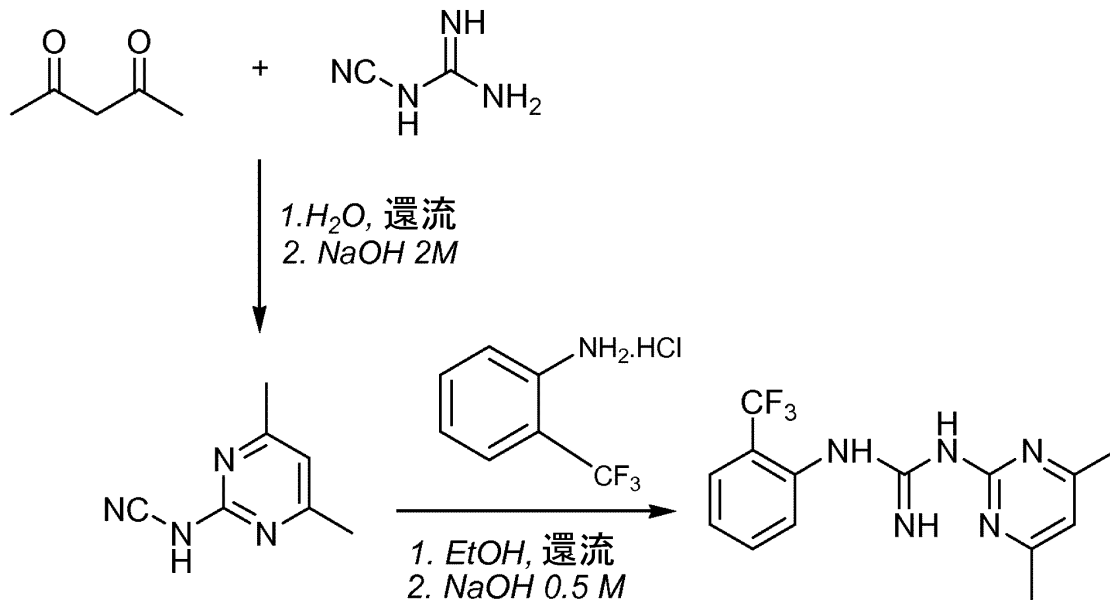
収率：87%。白色固体、融点 = 129。  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7, 84 (d,  $J = 7, 9\text{ Hz}$ , 0, 5H), 7, 62 (d,  $J = 7, 8\text{ Hz}$ , 1H), 7, 58 (d,  $J = 7, 9\text{ Hz}$ , 0, 5H), 7, 48 (m, 1.5H), 7, 33 (d,  $J = 7.6\text{ Hz}$ , 1H), 7, 23 - 7, 10 (m, 3.5H), 4, 34 (sa, 2H), 2, 29 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD} - \text{CDCl}_3$ ) 158.08, 151.61, 146.84, 137.71, 136.55, 134.10, 133.18, 132.83, 131.26, 127.12, 127.06 (q,  $J = 5\text{ Hz}$ ), 126.44, 126.32, 124.61 (q,  $J = 2.9\text{ Hz}$ ), 124.60 (q,  $J = 27.2\text{ Hz}$ ), 124.31, 123.06, 17.52. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3438, 3409, 1645, 1592, 1316. MS ( $m/z$ , relative intensity) 293 ( $\text{M}^+$ , 35), 224 ( $\text{M}^+ - \text{CF}_3$ , 6), 107 (100).

30

\* 2つの配座異性体のシグナルを列挙する。

## 【0077】

N - [4, 6 - ビス(メチル)ピリミジン - 2 - イル] - N' - [2 - (トリフルオロメチル)フェニル] グアニジン (65) の調製を Chin. J. Chem. 2008, 1481<sup>1</sup> に記載の方法に従って行った。



10

**65**

シアノグアニジン (10 g、0.12 mol)、アセチルアセトン (17.2 mL、0.17 mol) を、水 (74 mL) 中 2 M  $NaOH$  (5.7 mL) で処理した。反応混合物を 100 で 18 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、次いで、攪拌下で 2 時間 0 に冷却した。結晶化固体を回収し、50 で乾燥させてピンク色固体 14.2 g を得た。この粗固体をエタノールから再結晶して N-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)シアナミド 10.2 g (収率 58%) を白色固体として得た：融点 230 ~ 231、(文献<sup>1</sup>。230 ~ 231)、<sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 6.43 (s, 1H), 4.36 (bs, 1H), 3.26 (s, 6H)、この中間体を等モル量の 2-(トリフルオロメチル)アニリン塩酸塩 (13.6 g、69.12 mmol) と、混合物をエタノール (150 mL) 中で 20 時間還流させることにより反応させた。混合物を室温に到達させ、0.5 M  $NaOH$  水溶液 (45 mL) を添加して pH を 12 ~ 13 に調整した。得られた固体を回収し、エタノール：水 (1 : 1) から再結晶して純粋な 65 5.4 g を白色結晶固体として得た：

20

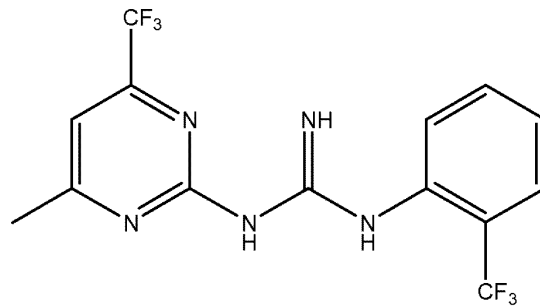
融点 = 161 ~ 162 (文献<sup>1</sup>。149 ~ 151) <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 7.63 (d,  $J = 7, 6$  Hz, 1H), 7.45 (t,  $J = 7, 6$  Hz, 1H), 7.08 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 2.35 (s, 6H)。<sup>13</sup>C RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ ) 149.43, 147.59, 139.12, 132.79, 126.90 (q,  $J = 5$  Hz), 125.97, 125.31, 124.39 (q,  $J = 272$  Hz), 123.79 (q,  $J = 29$  Hz), 122.12, 120.36, 21.28。IR ( $cm^{-1}$ ): 3443, 3213, 1662。HRMS (ESI) calcd for  $C_{14}H_{15}F_3N_5$  ( $MH^+$ ): 310.1274, found: 310.1265。Anal. Calcd. for  $C_{14}H_{14}F_3N_5 \cdot 0.2H_2O$ : %C, 53.74; %H, 4.64; %N, 22.38。Found: %C, 54.03; %H, 4.57; %N, 21.98。

30

40

【0078】

1-(4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)グアニジン (10) :



この化合物を、2,4-ペンタンジオンの代わりに1,1,1-トリフルオロ-2,4-ペンタンジオンを使用して、化合物(65)について記載の手順に従って調製した(C hin . J . Chem . 2008、1481)。<sup>1</sup>H RMN(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,67(d, J=6,5Hz, 1H), 7,51(t, J=7.7Hz, 1H), 7,19(m, 2H), 6,96(s, 1H), 2,43(s, 3H)。<sup>13</sup>C RMN(100MHz, CDCl<sub>3</sub>) 171.23, 60.05, 155.21, 150.63, 146.03, 132.79, 126.97(q, J=5Hz), 125.52, 123.96(q, J=27.2Hz), 123.21(m), 120.30(q, J=27.5Hz), 108.48, 24.30。IR(cm<sup>-1</sup>) 3492, 3311, 1668, 1557, 1316。MS(m/z, relative intensity) 363(M<sup>+</sup>, 91), 362(M<sup>+</sup>-H, 100), 294(M<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>, 92)。Elemental Anal. Calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>: %C, 46.29, %H, 3.05, %N, 19.27。Found: %C, 46.32, %H, 3.04, %N, 18.98。

#### 【0079】

#### 実施例2. 増殖アッセイ

細胞を、前もって加熱して不活性化した5%ウシ胎児血清(FBS)、2mMグルタミン及び80mg/ml ゲンタマイシンを補足した対応する培地を用いて単層培養に維持した。

#### 【0080】

細胞を、2500個細胞/ウェル密度で96ウェル中、FBS10%の存在下、異なる用量の化合物で72時間処理した。細胞成長を、MTT試験により推定し(この試験のために、細胞単層にMTTを添加し、インキュベートし、DMSOに再懸濁した)。最後に、細胞数を、570nmでの吸光度値を測定することにより推定した。

#### 【0081】

本発明によるRac1阻害剤化合物の代表例としての化合物(65)を、以下の癌細胞系F3II(マウス乳癌)、3LL(マウス肺癌)、LN229(ヒト神経膠芽腫)、MCF7(ヒト乳癌)、H125(ヒト肺癌)、PC3(ヒト前立腺腺癌)及びMDA-MB-231(ヒト乳癌)を用いて行う細胞増殖アッセイで試験した。

#### 【0082】

50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>)を決定することを目的として、増殖レベルを異なる濃度(200μM、100μM、50μM、25μM及び1μM)での化合物(65)のインビトロ誘導の72時間後に、10%ウシ胎児血清(FBS)の存在下で測定した。GraphPad Prism5(登録商標)の非線形回帰関数により、50%阻害をもたらす濃度(IC<sub>50</sub>)を決定した。示す結果は、3つの別々の実験の平均に相当する。IC<sub>50</sub>値を表1に示す。

表1. F3II、MCF7、3LL、H125、LN229、PC3およびMDA-MB-231細胞で試験した化合物(65)のIC<sub>50</sub>値(μM)

	F3II	MCF7	3LL	H125	LN229	PC3	MDA-MB-231
(65)	61	44	68	127	73	138	48

#### 【0083】

式Iによる他の化合物もLN229細胞で試験した。得られたIC<sub>50</sub>値(μM)を表2に示す。

表2. LN229細胞で試験した化合物(25)、(27)、(41)および(64)のIC<sub>50</sub>値(μM)

	Cpd.(25)	Cpd.(27)	Cpd.(41)	Cpd.(64)
IC <sub>50</sub> (μM)	73	211	88	175

#### 【0084】

化合物(25)をF3II及びMDA-MB-231細胞でも試験した。得られたIC<sub>50</sub>値(μM)を表3に示す。

表3. F3IIおよびMDA-MB-231細胞で試験した化合物(25)のIC<sub>50</sub>値(μM)

	F3II	MDA-MB-231
(25)	36	40

#### 【0085】

図1は、3種の癌細胞系：(A)F3II(マウス乳癌)、(B)LN229(ヒト神経膠芽腫)、(C)MDA-MB-231(ヒト乳癌)の増殖能力についての化合物(65)及び(25)の用量-反応曲線を示している。

#### 【0086】

実施例3. Rac1活性レベルの阻害(プルダウン)

このアッセイは、細胞内活性Rac1レベル(Rac-GTP)に対する本発明の化合物の阻害力の決定にある。Rac-GTPレベルを決定するために、「プルダウン」アッセイを使用した。このアッセイは、Rac-GTPとRac-GTPの直接作動因子であるPAK1タンパク質のp21ドメインの立体配座結合に基づく(Wanf H.ら; J. Biol. Chem. 2002, 277: 4541~4550)。

#### 【0087】

Rac-Tiam相互作用に対する阻害力を決定するために、化合物(65)及び(25)を試験した。従って、組換えタンパク質GST-Racを用いたTiamの沈殿親和性を化合物(65)の存在下で評価した。図2は、Rac-Tiam複合体に対する化合物(65)の効果を示している。ウエスタンブロット抗Tiam1対照で、化合物(65)の存在下、活性化因子とのRac相互作用の低下が示されている。

#### 【0088】

細胞内活性Racレベルに対する化合物(25)及び(65)の阻害効果を「プルダウン」アッセイにより評価した(Rac-GTP)。

#### 【0089】

LN229細胞(ヒト神経膠芽腫)を、6ウェル細胞培養プレートに播種し、FBSの非存在下に48時間維持した(飢餓)。後で、これらを化合物(25)及び(65)で処理し、EGF(100ng/ml)で15分間刺激し、低温でリン酸緩衝食塩水(PBS

10

20

30

40

50

により洗浄し、融合タンパク質 GST - PBD 8  $\mu$ g、20 nM Tris - HCl、pH 7.5、1 nM DTT、5 mM MgCl<sub>2</sub>、150 mM NaCl、0.5% NP-40、5 mM -グリセロリン酸及びプロテアーゼ阻害剤 (5  $\mu$ g/ml 4-(2-アミノエチル)ベンゼンスルホニルフルオリド、5  $\mu$ g/ml ロイペプチン、5  $\mu$ g/ml アプロチニン及び 1  $\mu$ g/ml ペプスタチン A) を含有する緩衝液中で溶解した。溶解物を 14000  $\times$  g (4、10分) で遠心分離し、次いで、事前に GST - Pak を取り付けた Glutathion - Agarose Beads (GAB、Amersham Pharmacia) を用いて 4 で 1 時間インキュベートした。洗浄後、GAB をローディングバッファー中で 5 分間沸騰した。試料を 12% SDS - ポリアクリルアミドゲル中で分離し、抗 Rac1 抗体 (Sigma) を使用して後の「ウエスタンブロット」分析用の PVDF 膜に電気的に移動させた。全 Rac レベルを細胞溶解物からとった分割量から同様に分析した。

10

## 【0090】

図 3 は、10  $\mu$ M での細胞内活性 Rac レベルに対する化合物 (25) 及び (65) の阻害効果を示している。

## 【0091】

後に、PAK1 活性に対する化合物 (65) の効果を評価した。48 時間飢餓細胞を化合物 (65) で 1 時間処理し、これらを EGF 100 ng/ml で活性化した。図 4 は、化合物 (65) 濃度の増加による PAK リン酸化の減少を示している。

## 【0092】

アクチンフィラメントの重合に対する化合物 (65) の効果を、蛍光色素 Alexa Fluor (Invitrogen) を用いて抱合型ファロイジンによる免疫蛍光により評価した。LN229 ヒト神経膠芽腫細胞を 24 時間飢餓状態にし、化合物 (65) で 1 時間処理し、EGF で刺激した。予想通り、EGF は未処理細胞でアクチンフィラメントの重合を誘導したが、化合物 (65) で処理した細胞は細胞内線維性アクチンレベルの低下及び細胞質中の拡散サインを示した (図 5 参照)。皮質アクチン標識により、全細胞中で細胞境界の正確なサインが観察される。

20

## 【0093】

## 実施例 4 . 移動抑制効果

細胞運動性は、浸潤及び腫瘍転移の重要な過程であり、これは Rho - GTP アーゼファミリー、特に Rac により密接に調節される。このアッセイは、LN229 ヒト神経膠芽腫細胞に対する化合物 (65) の移動抑制効果の決定にある。

30

## 【0094】

インビトロでの細胞移動を、トランスウェル移動アッセイにより測定した。このアッセイでは、異なる濃度 (10  $\mu$ M、50  $\mu$ M 及び 100  $\mu$ M) の化合物 (65) 及び枯渇血清で事前に処理した LN229 細胞をトランスウェルブランクの細胞透過膜の上層に置いた。24 時間のインキュベーション期間後、細胞は、膜の 8  $\mu$ m 細孔を通過して下層に移動した。

## 【0095】

図 6 は、全ての処理が用量依存的様式で細胞移動を有意に減少させたことを示している。

40

## 【0096】

## 実施例 5 . 細胞周期の効果

細胞周期に対する化合物 (65) の効果を、フローサイトメトリーにより試験した。Rac1 GTP アーゼが、G1 期から S 期に進行するために必要なサイクリン D1 などの分子の転写と関連することが知られている。Rac1 の阻害により、G0 ~ G1 期での細胞停止が誘導される。

## 【0097】

G0 ~ G1 期に同期化し、FBS で 24 時間刺激した LN229 細胞を化合物 (65) で処理した。図 7 は、50  $\mu$ M の化合物 (65) の存在下で、細胞集団の 60% が G0 ~

50

G1期にある一方で、対照では細胞集団のわずか25%しかこの期にないことを示している。そのため、化合物(65)が用量依存的様式で腫瘍細胞をG0~G1基に停止させることが示されている。

【0098】

実施例6．抗増殖アッセイ

化合物(65)、(25)、(27)、(41)及び(64)の抗増殖効果をLN229ヒト神経膠芽腫細胞に対して試験した(図8参照)。

【0099】

細胞を前もって加熱して不活性化した5%ウシ胎児血清(FBS)、2mMグルタミン及び80mg/mlゲンタマイシンを補足した対応する培地を用いて単層培養に維持した。

10

【0100】

細胞を2500個細胞/ウェル密度で96ウェル中、FBS10%の存在下、異なる用量の化合物で72時間処理した。細胞成長を、MTT試験により推定し(この試験のために、細胞単層にMTTを添加し、インキュベートし、DMSOに再懸濁した)。最後に、細胞数を、570nmでの吸光度値を測定することにより推定した。

【0101】

実施例7．F3II乳癌細胞に対する(25)の転移抑制効果

8~10週齢及び平均体重20gのUNLP(ブエノスアイレス、アルゼンチン)製の特定病原体除去雌BALB/c近交系マウスを使用した。これらを標準的条件下、プラスチックケージに収容し、自由にげっ歯動物の固形飼料及び水を手に入れるようにした。実験の0指定日に、F3II乳癌細胞を、 $2 \times 10^5$ 個生細胞/0.3mlDMEM/マウスの濃度で無麻酔マウスの横尾静脈に注射した。21日に、この動物を頸椎脱臼により屠殺し、死体解剖した。肺転移の存在を調べるため、肺を取り出し、Bouin固定液に固定し、表面小結節の数を解剖顕微鏡下で決定した。

20

【0102】

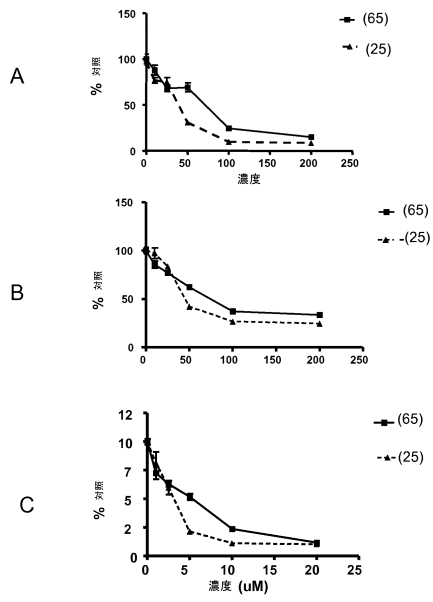
転移性肺コロニー形成に対する化合物(25)の効果を調べるために、マウスに0日から21日まで25mg/kg体重の1日用量で腹腔内注射した。結果を図9に示す。(25mg/kg/日)での化合物(25)によるマウスの毎日処理により、転移性肺コロニーの形成が約35%有意に減少した。

30

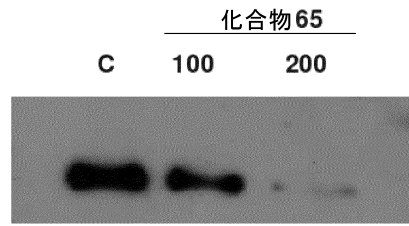
【0103】

予想通り、化合物(25)は、成体雌BALB/cマウスにおいて極めて耐容性であった。全ての場合で、処理によって対照群と比較して動物体重の有意な変化は引き起こされなかった。

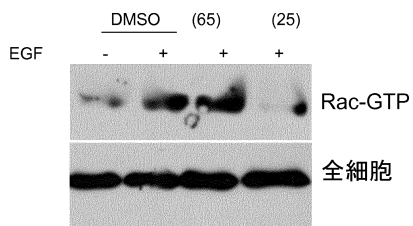
【 図 1 】



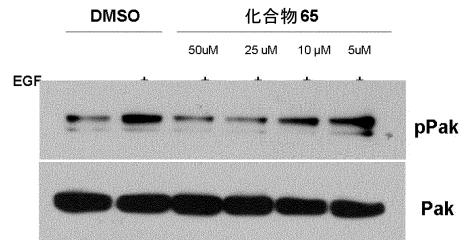
【 図 2 】



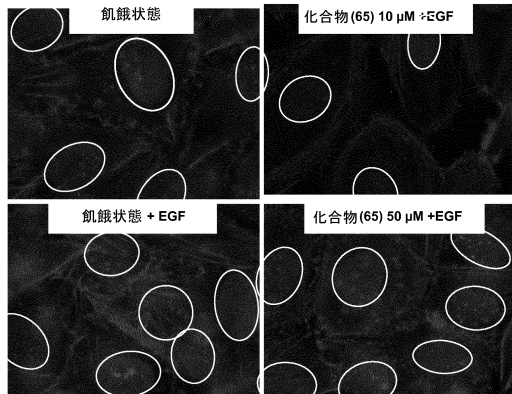
【 図 3 】



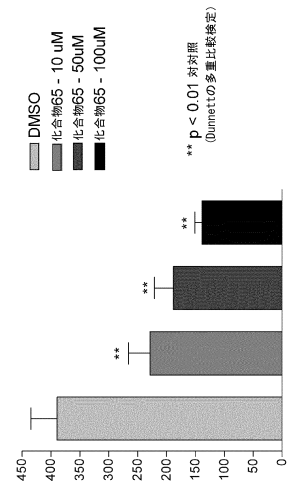
【 図 4 】



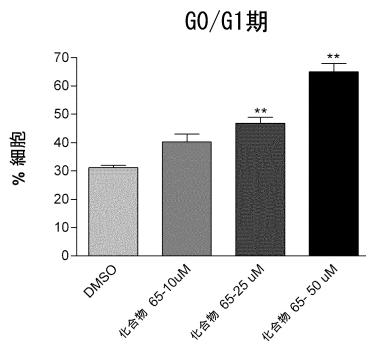
【 図 5 】



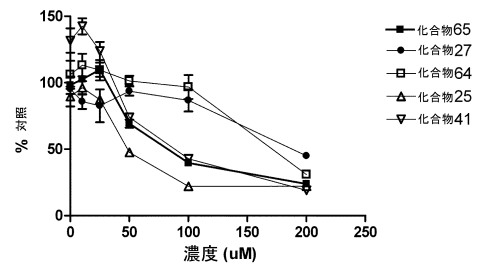
【 図 6 】



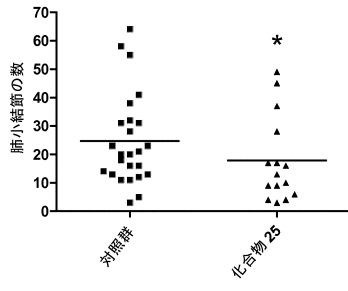
【 図 7 】



【 図 8 】



【 図 9 】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 1/18	(2006.01)	A 6 1 P 1/18
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 13/10	(2006.01)	A 6 1 P 13/10
A 6 1 P 13/08	(2006.01)	A 6 1 P 13/08
A 6 1 P 15/00	(2006.01)	A 6 1 P 15/00
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 21/00	(2006.01)	A 6 1 P 21/00
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 5/00	(2006.01)	A 6 1 P 5/00
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/02
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 31/12	(2006.01)	A 6 1 P 31/12
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 31/155	(2006.01)	A 6 1 K 31/155
A 6 1 K 31/505	(2006.01)	A 6 1 K 31/505

- (72)発明者 ロレンツァーノ メンナ, パプロ  
アルゼンチン国 ブエノスアイレス, 1 8 7 6 ベルナル, ヌエストラ セニョーラ デ ラ  
グアルディア 6 1 6
- (72)発明者 アロンソ, ダニエル フェルナンド  
アルゼンチン国 ブエノスアイレス, 1 8 8 6 ラネラグ, アベニーダ ベルガラ, 4 6 2  
6
- (72)発明者 ゴメス, ダニエル エドゥアルド  
アルゼンチン国 ブエノスアイレス, 1 8 7 6 ベルナル, アベニーダ サン マルティン,  
7 1 6
- (72)発明者 コミン, フリエッタ  
アルゼンチン国 1 4 3 1 シウダッド アウトノマ デ ブエノスアイレス, イベラ 5 3 7  
9

審査官 天野 斉

- (56)参考文献 特開2007-161725(JP,A)  
特表2000-515895(JP,A)  
Scherz, Michael W. et al., Synthesis and structure-activity relationships of N,N'-di-o  
-tolylguanidine analogs, high-affinity ligands for the haloperidol-sensitive recept  
or, Journal of Medicinal Chemistry, 1990年, 33(9), 2421-9  
He, Feng-Qi; Liu, Xing-Hai; Wang, Bao-Lei; Li, Yong-Hong; Li, Zheng-Ming, Synthesis, s  
tructure and biological activities of some novel N-(4,6-disubstituted-pyrimidin-2-yl)-  
N'-(trifluoromethylphenyl)-guanidine derivatives, Chinese Journal of Chemistry, 20  
08年, 26(8), 1481-1485  
REGISTRY (STN) [online], 2010年10月31日, [検索日 2016.05.06] CAS登録番号 1249  
141-60-3  
REGISTRY (STN) [online], 2010年11月3日, [検索日 2016.05.06] CAS登録番号 1251  
086-30-2

REGISTRY (STN) [online], 2011年 4月19日, [検索日 2016.05.06] CAS登録番号 1282  
330-51-1

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 279/18

CAPLUS / REGISTRY (STN)