

(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2010-506856

(P2010-506856A)

(43) 公表日 平成22年3月4日(2010.3.4)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 215/44 (2006.01)	C O 7 D 215/44	4 C O 3 1
C O 7 D 401/12 (2006.01)	C O 7 D 401/12 C S P	4 C O 6 3
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/4706 (2006.01)	A 6 1 K 31/4706	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 129 頁) 最終頁に続く

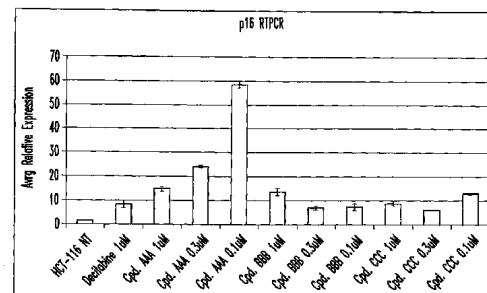
(21) 出願番号	特願2009-532619 (P2009-532619)	(71) 出願人	507356512
(86) (22) 出願日	平成19年10月12日 (2007.10.12)		スーパージェン, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成21年5月25日 (2009.5.25)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 945
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/081321		68, ダブリン, ダブリン プールバ
(87) 国際公開番号	W02008/046085		ード 4140, スイート 200
(87) 国際公開日	平成20年4月17日 (2008.4.17)	(74) 代理人	100078282
(31) 優先権主張番号	60/921, 502		弁理士 山本 秀策
(32) 優先日	平成18年10月12日 (2006.10.12)	(74) 代理人	100062409
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 安村 高明
(31) 優先権主張番号	60/911, 850	(74) 代理人	100113413
(32) 優先日	平成19年4月13日 (2007.4.13)		弁理士 森下 夏樹
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	フィアシボンサ, パシット
			アメリカ合衆国 カリフォルニア 945
			13, プレントウッド, セント レジ
			ス アベニュー 2712

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 DNAメチル化を調整するためのキノリン誘導体

(57) 【要約】

キノリン誘導体、特に4-アニリノキノリン誘導体を提供する。そのようなキノリン誘導体は、C-5位におけるシトシンのメチル化の效果的阻害など、例えば、DNAメチル転移酵素DNMT1の選択的な阻害によるDNAメチル化の調節のために使用することができる。多数の4-アニリノキノリン誘導体を合成するための、およびDNAメチル化を調整するための方法を提供する。また、癌および血液疾患などの状態を治療するために、これらの化合物または組成物を製剤化または投与するための方法を提供する。

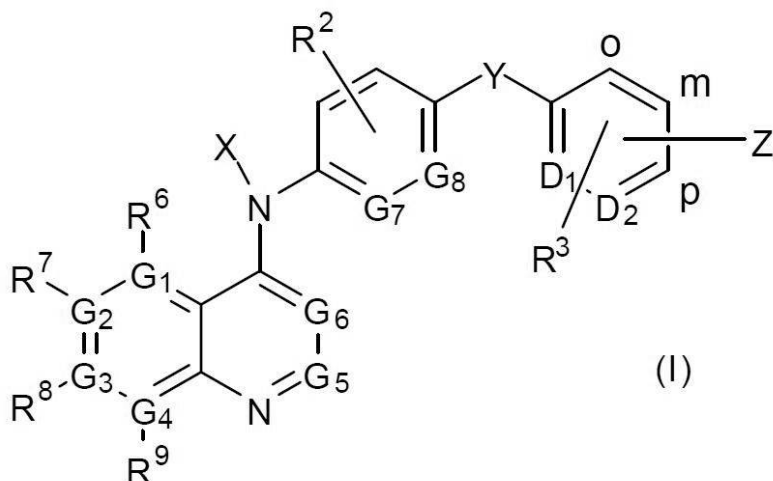


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 6 5】



10

(式中、 G_1 、 G_2 、 G_3 、および G_4 は、それぞれ独立して、C、N、または N^+ (ここで、 $R^6 - R^9$ は、Nに結合している)であり； G_5 および G_6 は、それぞれ独立して、CHまたはNであり； G_7 および G_8 は、それぞれ独立して、CH、C(ここで、 R^2 は、Cに結合している)、N、または N^+ (ここで、 R^2 は、Nに結合している)であり、

20

D_1 および D_2 は、それぞれ個別に、CH、C(ここで R^3 は、Cに結合している)、N、または N^+ (ここで、 R^3 は、Nに結合している)であり、

R^6 、 R^7 、 R^8 、および R^9 は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、CN、 $CONHR^4$ 、 $CONR^4R^5$ 、 SO_2Me 、 SO_2NHR^4 、 $SO_2NR^4R^5$ 、 $NHCOR^4$ 、 NHR^4 、 NR^4R^5 、 OR^4 、 NO_2 、または CH_2R^4 であり、ここで R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、H、低級 $C_1 - C_6$ アルキル、またはアミノ、ヒドロキシルもしくはメトキシ基で場合により置換されたシクロアルキルであるか、あるいはシクロアルキル構造の一部としての1個以上の酸素もしくは窒素原子で場合により置換されたシクロアルキル(これは、モルホリン、ピロリジン、ピペリジン、イミダゾールまたは4-メチルピペラジンを表すことができる)であるか、または-CH=環炭素が、-N=で置換されていてもよく、

30

R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、H、 NHR^4 、 NR^4R^5 、 OR^4 、 NO_2 または CH_2R^4 であり、ここで、 R^4 および R^5 は、上に定義した通りであり、

Xは、Hまたはアミノ、ヒドロキシルもしくはメトキシ基で場合により置換された $C_1 - C_6$ アルキルであるか、あるいはシクロアルキル構造の一部としての1個以上の酸素または窒素原子で場合により置換されたシクロアルキル(これは、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、またはモルホリンを表すことができる)であり；

Yは、 $CONR^4$ 、 NR^4CO 、O、 $S(O)_n$ [$n = 0$ から2]、 $(CH_2)_k$ [$k = 1$ から6]、-CH=CH-、 NR^4 、または2つの芳香環間の直接結合(すなわち、2つの芳香環間のC-C結合)であり、そこでは R^4 および R^5 は、上に定義した通りであり；

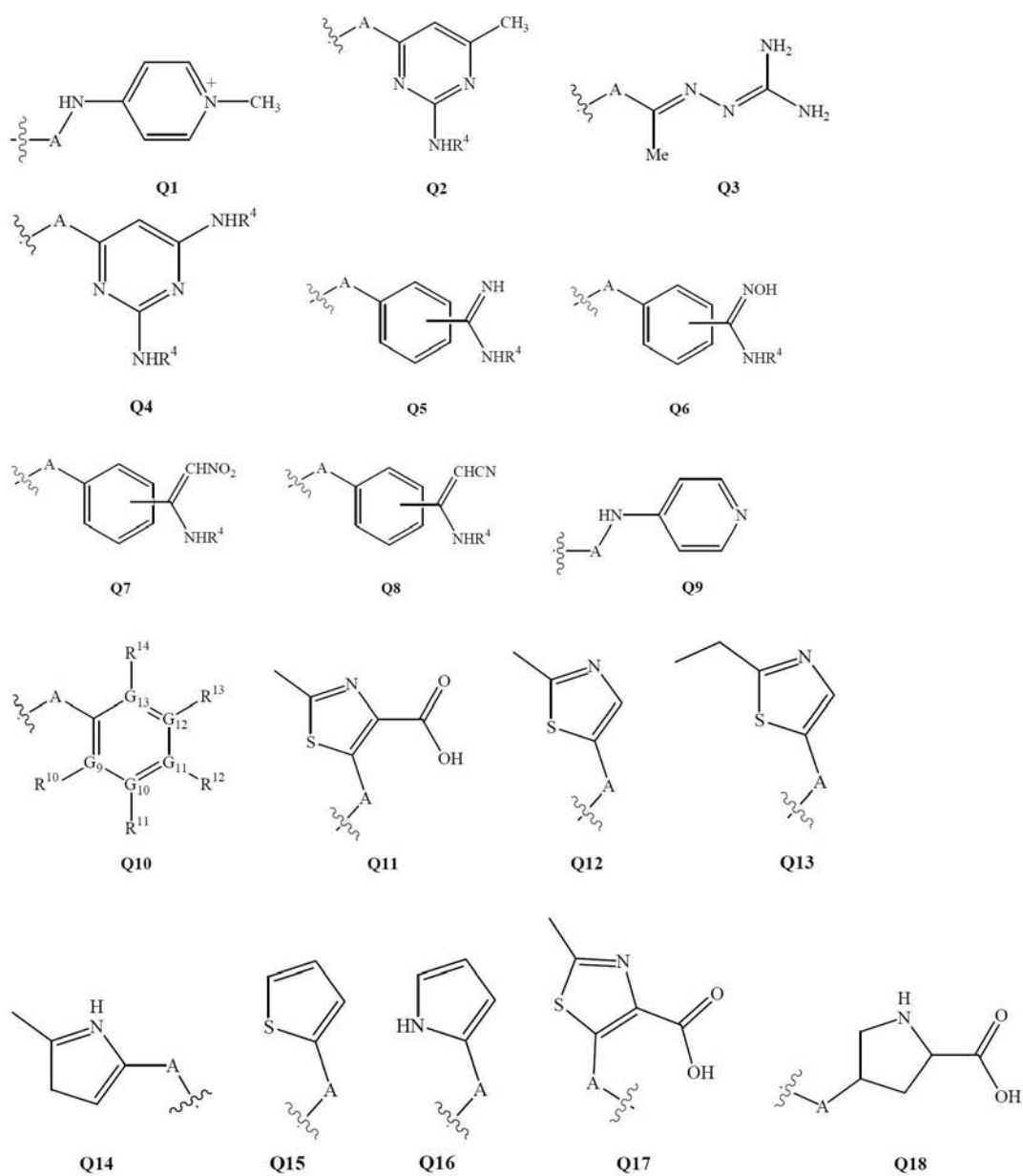
40

o、mおよびpは、部分Zの結合位置を表し；

Zは、式(II)；

【化 6 6 - 1】

(II)



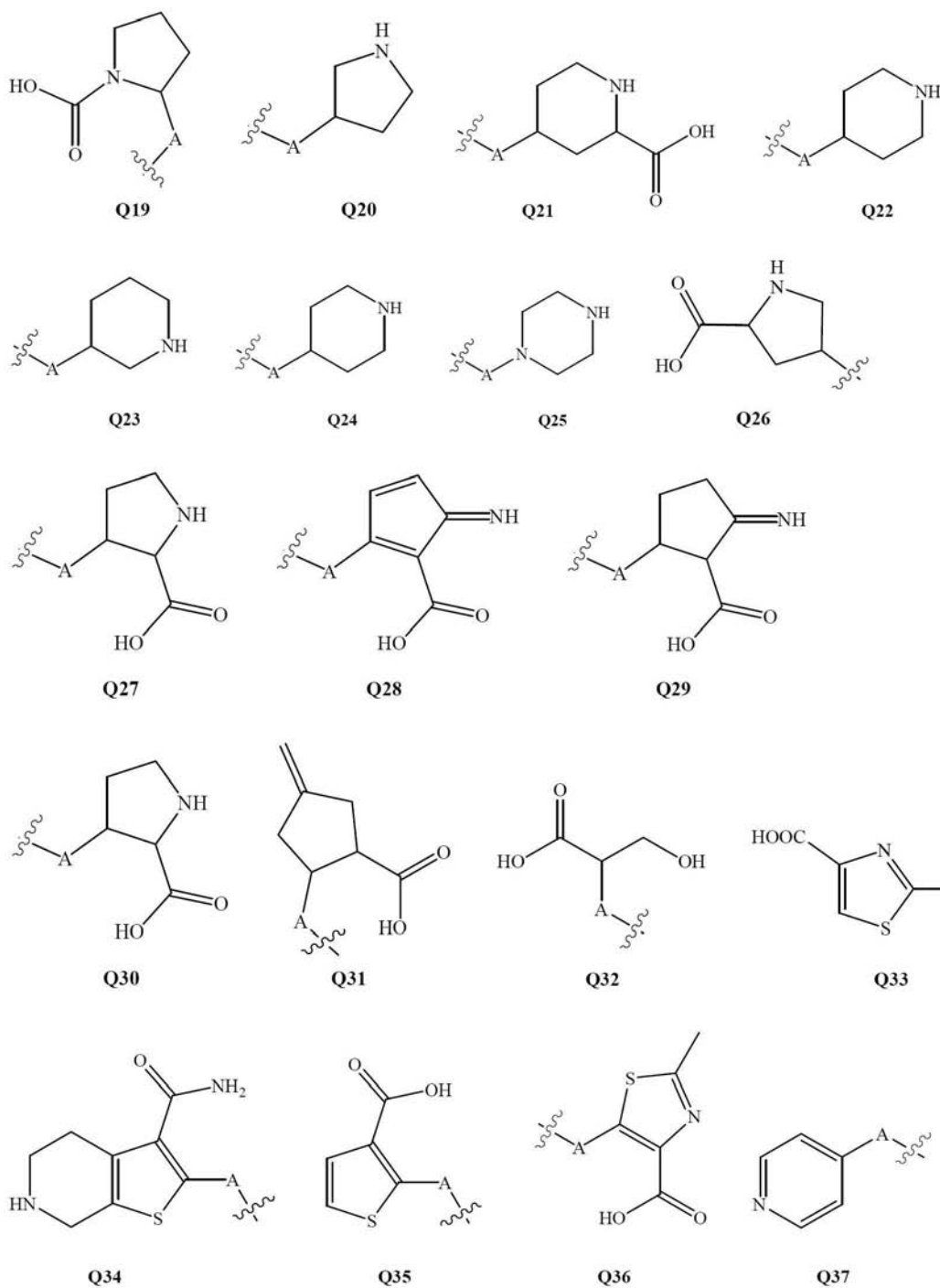
10

20

30

【化 6 6 - 2】

(II)



10

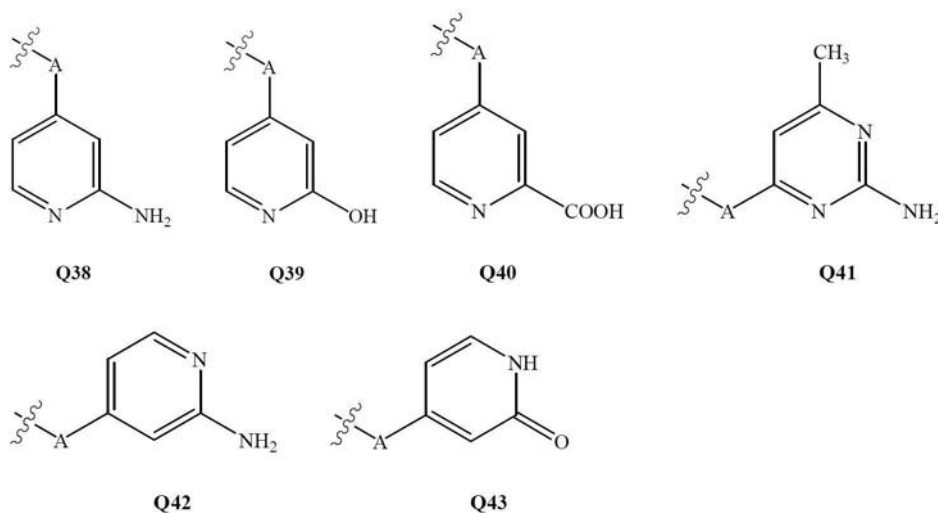
20

30

40

【化 6 6 - 3】

(II)



10

(式中、

Aは、Oまたは NR^4 であり、ここで R^4 は、上に定義した通りであり、

$\text{G}_9 - \text{G}_{13}$ は、それぞれ独立して、C、N、または N^+ （ここで、 $\text{R}^{10} - \text{R}^{13}$ は、Nに結合している）であるが； $\text{G}_9 - \text{G}_{13}$ のうちの少なくとも3つは、Cであり；および

20

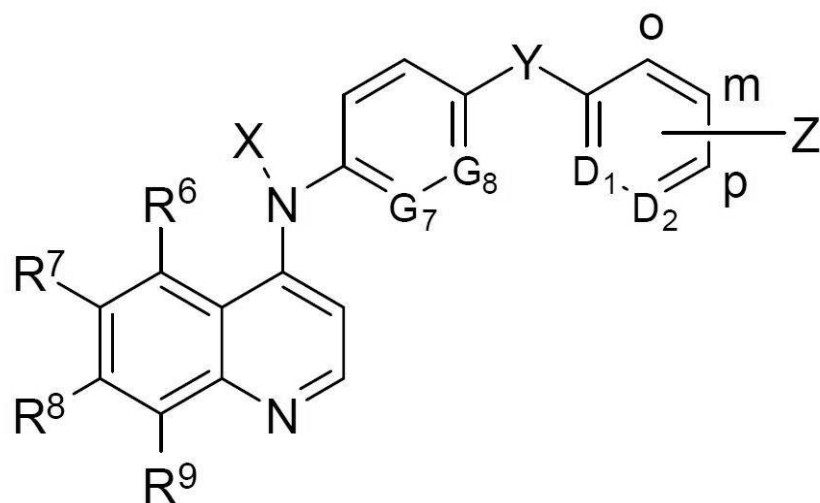
R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、および R^{14} は、それぞれ個別に、H、ハロゲン、アルキル、 CF_3 、 OCF_3 、CN、 CONHR^4 、 CONR^4R^5 、 SO_2Me 、 SO_2NHR^4 、 $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 NHCOR^4 、 NHR^4 、 NR^4R^5 、 OR^4 、 NO_2 または CH_2R^4 であり、ここで、 R^4 および R^5 は、上に定義した通りである）中で表わされる基Q1 - Q43のうちの1つであってよい）の化合物、またはその生理学的に許容される塩もしくはホスフェートプロドラッグ、またはカルボン酸もしくはアミノ酸エステルプロドラッグ。

30

【請求項2】

式(III)：

【化 6 7】



40

[式中、

R^6 、 R^7 、 R^8 、および R^9 は、それぞれ個別に、H、ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、CN、 CONHR^4 、 CONR^4R^5 、 SO_2Me 、 SO_2NHR^4 、 $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 NHCOR^4 、 NHR^4 、 NR^4R^5 、 OR^4 、 NO_2 、または、 CH_2R^4 であり

50

、ここで R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、または 1 個以上のアミノ、ヒドロキシルもしくはメトキシ基で場合により置換されたシクロアルキルであり；

X は、 H 、または 1 個以上のアミノ、ヒドロキシルもしくはメトキシ基で場合により置換された $C_1 - C_6$ アルキルであり；

Y は、 $CONR^4$ 、 NR^4CO 、 O 、 $S(O)_n$ ($n = 0$ から 2)、 $(CH_2)_k$ ($k = 1$ から 6)、 $-CH=CH-$ 、または NR^4 であり、ここで R^4 および R^5 は、上に定義した通りであり；

G_7 および G_8 は、それぞれ独立して、 CH または N であり、

D_1 および D_2 は、それぞれ独立して、 CH または N であり、

o 、 m および p は、部分 Z の結合位置を表し；

Z は上記の式 (I I) 中で表わされる基 $Q_1 - Q_{43}$ のうちの 1 つであり、ここで、

A は、 O または NR^4 であり、ここで、 R^4 は上に定義した通りであり；

$G_9 - G_{13}$ は、それぞれ独立して、 C 、 N 、または N^+ (ここで、 $R^{10} - R^{13}$ は、 N に結合している) であるが、 $G_9 - G_{13}$ のうちの少なくとも 3 つは、 C であり、

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、および R^{14} は、それぞれ個別に、 H 、ハロゲン、アルキル、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 $CONHR^4$ 、 $CONR^4R^5$ 、 SO_2Me 、 SO_2NHR^4 、 $SO_2NR^4R^5$ 、 $NHCOR^4$ 、 NHR^4 、 NR^4R^5 、 OR^4 、 NO_2 または CH_2R^4 であり、ここで、 R^4 および R^5 は、上で定義した通りである) の化合物、またはその医薬的に許容される塩、ホスフェートプロドラッグ、またはそのカルボン酸もしくはアミノ酸エステルプロドラッグ。

10

20

30

40

50

【請求項 3】

塩が、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、カルボン酸、スルホン酸、スルホ酸またはホスホ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、コハク酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、メチルマレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、乳酸、シュウ酸、グルコン酸、グルカル酸、グルクロン酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、サリチル酸、4 - アミノサリチル酸、2 - フェノキシ安息香酸、2 - アセトキシ安息香酸、エンボン酸、ニコチン酸、イソニコチン酸、アミノ酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、フェニル酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、2 - ヒドロキシアタンスルホン酸、エタン - 1, 2 - ジスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4 - メチルベンゼンスルホン酸、ナフタレン - 2 - スルホン酸、ナフタレン - 1, 5 - ジスルホン酸、2 - もしくは 3 - ホスホグリセリン酸、グルコース - 6 - リン酸、 N - シクロヘキシルスルファミン酸およびアスコルビン酸からなる群から選択される酸により形成される、請求項 1 に記載の塩。

【請求項 4】

塩が、ナトリウム塩、カルシウム塩、リチウム塩、カリウム塩、アンモニウム塩、またはトリアルキルアンモニウム塩である、請求項 1 に記載の化合物の塩。

【請求項 5】

Z が、 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 、 Q_9 、または Q_{10} である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^6 、 R^7 、 R^8 、および R^9 が、それぞれ、 H であり； X が、 H であり； Y が、 $CONH$ または $NHCO$ であり； Z が、 Q_2 または Q_9 であり； A が、 NH であり、および Z が、 m 位または p 位に結合している、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

R^6 、 R^7 、 R^8 、および R^9 が、それぞれ、 H であり； X が、 H であり； Y が、 $CONH$ であり； Z が、 Q_2 であり； A が、 NH であり；および Z が、 p 位に結合している、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

R^6 、 R^7 、 R^8 、および R^9 が、それぞれ、 H であり； X が、 H であり； Y が、 $CONH$ であり； Z が、 Q_9 であり； A が、 NH であり；および Z が、 p 位に結合している、

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

R⁶、R⁷、R⁸、および R⁹ が、それぞれ、H であり；X が、H であり；Y が、CONH または NHCO であり；Z が、Q2 であり；A が、NH であり、および Z が、m 位に結合している、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

R⁶、R⁸、および R⁹ が、それぞれ、H であり；R⁷ が、NMe₂ であり；X が、H であり；Y が、CONH または NHCO であり；Z が、Q2 であり；A が、NH であり、および Z が、m 位に結合している、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 11】

R⁶、R⁸、および R⁹ が、それぞれ、H であり；R⁷ が、Cl であり；X が、H であり；Y が、CONH であり；Z が、Q2 であり；A が、NH であり、および Z が、p 位に結合している、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 12】

R⁶、R⁷、R⁸、および R⁹ が、個別に H、F、または Cl である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 13】

請求項 1 に記載の化合物、塩、またはプロドラッグ、および医薬的に許容される担体を含む医薬組成物。

20

【請求項 14】

化合物、塩、またはプロドラッグが、固形形態である、請求項 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

医薬組成物が、経口投薬形態である、請求項 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

医薬組成物が、注射可能な投薬形態である、請求項 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

医薬組成物が、局所投薬形態である、請求項 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

細胞内での DNA メチル化を阻害する方法であって、細胞の DNA メチル化活性が阻害されるように、細胞を請求項 1 に記載の化合物、塩、またはプロドラッグと接触させることを含む方法。

30

【請求項 19】

細胞内での DNA メチル化を阻害する方法であって、細胞の DNA メチル転移酵素活性が阻害されるように、細胞を請求項 1 に記載の化合物、塩、またはプロドラッグと、接触させることを含む方法。

【請求項 20】

DNA メチル転移酵素活性の活性が、DNA メチル転移酵素 DNMT1 の分解により阻害される、請求項 19 に記載の方法。

40

【請求項 21】

接触工程が、細胞中の DNA メチル転移酵素 DNMT1 の活性の少なくとも 50 % が阻害されるように、細胞を生物学的有効量の請求項 1 に記載の化合物、塩、またはプロドラッグと接触させることを含む、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 22】

接触工程が、細胞中の DNA メチル転移酵素 DNMT1 の活性の少なくとも 25 % が阻害されるように、細胞を生物学的有効量の請求項 1 に記載の化合物、塩、またはプロドラッグと接触させることを含む、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 23】

細胞中の DNA メチル化抑制遺伝子の活性を回復する方法であって、請求項 1 に記載の化合物、塩、またはプロドラッグの不在下と比較して DNA メチル化抑制遺伝子の活性が

50

少なくとも25%を上昇するように、細胞を生物学的有効量の請求項1に記載の化合物、塩、またはプロドラッグと接触させることを含む方法。

【請求項24】

接触工程が、DNAメチル化抑制遺伝子の転写活性または転写レベルが少なくとも25%上昇するように、細胞を生物学的有効量の請求項1に記載の化合物、塩、またはプロドラッグと接触させることを含む、請求項23に記載の方法。

【請求項25】

DNAメチル化抑制遺伝子が、14-3-3 Sigma、ABL1(P1)、ABO、APC、AR(アンドロゲン受容体)、BLT1(ロイコトリエンB4受容体)、BRCA1、CALCA(カルシトニン)、CASP8(カスパーゼ8)、カベオリン1、CD44、CFTR、COX2、CSPG2(パーシカン)、CX26(コネキシン26)、サイクリンA1、DBCCR1、ECAD(E-カドヘリン)、エンドセリン受容体B、EPHA3、EPO(エリスロポエチン)、ER(エストロゲン受容体)、FHIT、GPC3(グリピカン3)、GST-π、H19、H-カドヘリン(CDH13)、γ-グロビン、HIC1、hMLH1、HOXA5、IGF2(インスリン様成長因子II)、IGFBP7、IRF7、LKB1、LRP-2(メガリン)、MDGI(乳腺由来増殖阻害剤)、MDR1、MDR3(PGY3)、MGMT(O6メチルグアニンメチル転移酵素)、MUC2、MYOD1、N33、NEP(中性エンドペプチダーゼ24.1)/CALLA、NIS(ヨウ化ナトリウム共輸送体遺伝子)、P14/ARF、P15(CDKN2B)、P16(CDKN2A)、P27KIP1、p57KIP2、PAX6、Pgr(プロゲステロン受容体)、RAR-Beta2、RASSF1、RB1(網膜芽腫)、TERT、TESTIN、TGFBRI、THBS1(トロンプスポンジン-1)、TIMP3、TLS3(T-プラスチン)、ウロキナーゼ(uPA)、VHL(Von-Hippell Lindau)、WT1、およびZO2(Zona Occludens 2)からなる群から選択される、請求項23に記載の方法。

10

20

【請求項26】

異常なDNAメチル化に関連した疾患に罹患した患者を治療する方法であって、治療有効量の請求項1に記載の化合物、塩、またはプロドラッグと医薬的に許容される担体とを含む医薬組成物を患者に投与することを含む方法。

30

【請求項27】

医薬組成物を、経口的に、非経口的に、局所的に、腹腔内に、静脈内に、動脈内に、経皮的に、舌下に、筋肉内に、直腸内に、頬側内に、経鼻的に、経リボゾーム的に、吸入的に、経膈的に、眼内に、局所送達的に、皮下に、脂肪組織内に、関節内に、またはクモ膜下腔内に投与する、請求項26に記載の方法。

【請求項28】

医薬組成物を経口的に投与する、請求項26に記載の方法。

【請求項29】

第2の治療剤を医薬組成物と併用して患者に投与することをさらに含む、請求項26に記載の方法。

40

【請求項30】

第2の治療剤が、デシタビンまたはアザシチジンである、請求項29に記載の方法。

【請求項31】

第2の治療剤が、ヒストン脱アシル化酵素阻害剤、抗生物質薬剤、アルキル化剤、レチノイド、ホルモン剤、植物由来薬剤、生物学的薬剤、インターロイキン、インターフェロン、サイトカイン、免疫調節剤、およびモノクローナル抗体からなる群から選択される、請求項29に記載の方法。

【請求項32】

ヒストン脱アシル化酵素阻害剤が、トリコスタチンA、スベロイルアニリドヒドロキサム酸、オキサムフラチン、スベリックビスヒドロキサム酸、m-カルボキシ桂皮酸ビスヒドロキサム酸、ピロキサミド、トラボキシニンA、アピシジン、デブシペプチド、N-(2

50

- 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、酪酸、フェニルブチレートおよびアルギニンブチレートからなる群から選択される、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 3】

異常な DNA メチル化と関連した疾患が、血液学的疾患、良性腫瘍および癌からなる群から選択される、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 3 4】

血液学的疾患が、急性骨髄性白血病、急性前骨髄球性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、および鎌状赤血球貧血からなる群から選択される、請求項 3 3 に記載の方法。

10

【請求項 3 5】

癌が、乳癌、皮膚癌、骨癌、前立腺癌、肝癌、肺癌、非小細胞肺癌、脳腫瘍、喉頭癌、胆嚢癌、膵臓癌、直腸癌、副甲状腺癌、甲状腺癌、副腎癌、神経組織癌、頭頸部癌、大腸癌、胃癌、気管支癌、および腎臓癌、基底細胞癌、潰瘍型および乳頭型の両方の扁平上皮癌、転移性皮膚癌、骨肉腫、ユーイング肉腫、ベチキュラム細胞肉腫、骨髄腫、巨細胞腫、小細胞肺腫瘍、胆石、小島細胞腫瘍、原発性脳腫瘍、急性および慢性のリンパ球および顆粒球腫瘍、毛様細胞腫瘍、腺腫、過形成、髄様癌、褐色細胞腫、粘膜神経腫、腸神経節神経腫、過形成角膜神経腫瘍、マルファン症候群様体質性腫瘍、ウィルムス腫瘍、精上皮腫、卵巣腫瘍、平滑筋腫、子宮頸部形成異常および子宮頸部非浸潤癌、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、軟部組織肉腫、悪性カルチノイド、局所皮膚病変、菌状息肉腫、横紋筋肉腫、カボジ肉腫、骨原性肉腫、悪性高カルシウム血症、腎臓細胞腫瘍、真性赤血球増加症、腺癌、多形膠芽腫、白血病、リンパ腫、悪性黒色腫、および類表皮癌からなる群から選択される、請求項 3 3 に記載の方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願への相互参照)

本出願は、米国特許法 § 1 1 9 (e) の下、2006 年 10 月 12 日に提出された米国仮特許出願第 60 / 921, 502 号および 2007 年 4 月 13 日に提出された米国仮特許出願第 60 / 911, 850 号の利益を主張し、上記の仮出願の両方は、その全体を本明細書中に参考として援用される。

30

【0002】

(背景)

技術分野

本発明は、キノリン誘導体の化合物、組成物、製剤、キット、使用方法および製造方法に関し、より詳しくは、DNA メチル化酵素阻害剤として、DNA メチル化の調節剤として、および癌や血液悪性腫瘍などの異常な DNA メチル化に関連した疾患を予防または治療するための治療剤としての 4 - アニリノキノリン誘導体に関する。

【背景技術】

【0003】

関連技術の説明

5' - m⁵ C p G - 3' 配列におけるシトシン残基の C - 5 位でのメチル化は、遺伝子のサイレンシングによる遺伝子発現に主要な役割を果たしている (非特許文献 1) 。複製の過程でこれらのメチル化パターンの維持を担う主な酵素は、DNA メチル転移酵素 DNMT 1 である (非特許文献 2) 。DNA メチル化は、多くの遺伝性疾患症候群の原因であり、また、ヒトの癌の成長に主要な役割を果たすこともできる。それは造血器新生物 (非特許文献 3) における最も頻繁な分子変化であり、他の腫瘍タイプにおそらく関係している ; 例えば、散発性大腸癌を有する患者の一定割合は、MLH1 をコードする遺伝子のメチル化およびサイレンシングを示す (非特許文献 4) 。

40

【0004】

50

D N M T 1 の最も広く探究された阻害剤は、アザシチジン (V i d a z a (登録商標)) およびデシタピン (D a c o g e n (登録商標)) などの自殺抑制剤であり、これはシトシンの代わりに D N A に取り込まれ、非可逆的に酵素を捕捉する代謝拮抗物質である (非特許文献 5) 。両方の化合物は、現在、骨髓異形成症候群およびリンパ増殖性疾患の治療のために臨床的に使われているが、かなりの毒性を有する (非特許文献 6) 。これは、おそらく、D N A に 5 - アザシチジンが取り込まれることによるものである。D N A 鎖へのデシタピンの取り込みは、低メチル化効果を有する。分化細胞の各クラスは、それ自身の異なるメチル化パターンを有する。染色体複製の後、メチル化のこのパターンを保存するために、親の鎖上の 5 - メチルシトシンは、相補的な娘 D N A 鎖での直接的メチル化の役目を果たす。シトシンの 5 位炭素の窒素による置換は、この D N A メチル化の正常なプロセスを妨害する。メチル化の特定部位におけるデシタピンによる 5 - メチルシトシンの置換は、D N A メチル転移酵素の非可逆的不活化をもたらす、これはおそらく酵素とデシタピンとの間の共有結合の形成のためによる (非特許文献 7) 。特異的に D N M T 1 (メチル化の維持に必要な酵素) を阻害することによって、腫瘍抑制遺伝子の異常なメチル化を防ぐことができる。

10

【 0 0 0 5 】

僅かに 2 、 3 の、D N A メチル化の他の小分子阻害剤が、記述されてきたのみであり、それはサンプリン海綿代謝物質を含み (非特許文献 8) 、これは D N A メチル転移酵素の強力な直接的な阻害剤であるが、細胞系アッセイにおいては効果が弱い (非特許文献 9) 。また、(-) - エピガロカテキン - 3 - ガレート、ヒドララジン、およびプロカインアミドなどの他の非ヌクレオシドの脱メチル化剤は、遺伝子の再活性化において、デシタピンよりもはるかに効果的でないことが示された (非特許文献 1 0) 。

20

【 0 0 0 6 】

したがって、癌および血液悪性腫瘍などの異常な D N A メチル化と関連した疾患の予防または治療に使用することができる D N A メチル化の効果的な調節剤を開発する必要性が依然として存在する。

【 先行技術文献 】

【 非特許文献 】

【 0 0 0 7 】

【 非特許文献 1 】 S m i t h , A . F . A . C u r r . O p i n . G e n e t . D e v e l . , 1 9 9 9 , 9 , 6 5 7

30

【 非特許文献 2 】 S i e d l e c k i ら、B i o c h e m . B i o p h y s . R e s . C o m m . , 2 0 0 3 , 3 0 6 , 5 5 8

【 非特許文献 3 】 E g g e r ら、N a t u r e , 2 0 0 4 , 4 2 9 , 4 5 7

【 非特許文献 4 】 K a n e ら、C a n c e r R e s . , 1 9 9 7 , 5 7 , 8 0 8

【 非特許文献 5 】 E g g e r ら、N a t u r e , 2 0 0 4 , 4 2 9 , 4 5 7 ; Z h o u ら、J . M o l . B i o l . , 2 0 0 2 , 3 2 1 , 5 9 9

【 非特許文献 6 】 L e o n e ら、C l i n . I m m u n o l . , 2 0 0 3 , 1 0 9 , 8 9

【 非特許文献 7 】 J u t t e r m a n n ら、P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U S A , 1 9 9 4 , 9 7 , 1 1 7 9 7

40

【 非特許文献 8 】 P i n a ら、J . O r g . C h e m . , 2 0 0 3 , 6 8 , 3 8 6 6

【 非特許文献 9 】 G o d e r t ら、B i o o r g . M e d . C h e m . L e t t . , 2 0 0 6 , 1 6 , 3 3 3 0

【 非特許文献 1 0 】 C h u a n g ら、M o l . C a n c e r T h e r . , 2 0 0 5 , 4 , 1 5 1 5

【 発明の概要 】

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 8 】

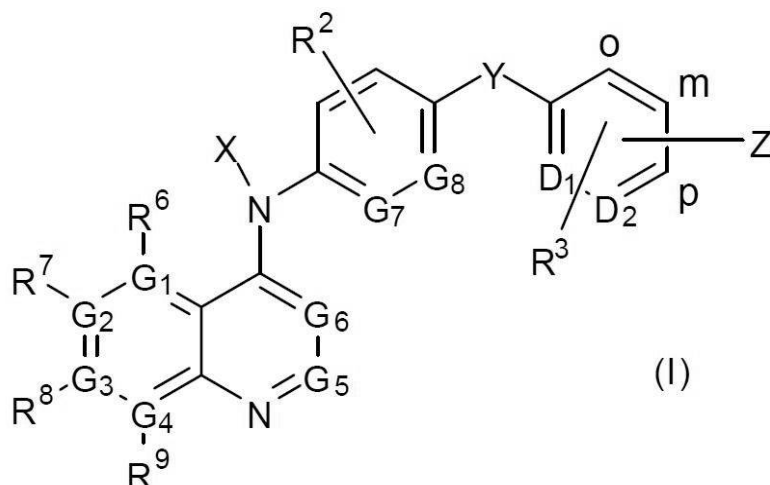
簡単な概要

一態様では、本発明は、式 (I) :

50

【 0 0 0 9 】

【 化 1 】



10

(式中、 G_1 、 G_2 、 G_3 、および G_4 は、それぞれ独立して、C、N、または N^+ (ここで、 $R^6 - R^9$ は、Nに結合している)であり； G_5 および G_6 は、それぞれ独立して、CHまたはNであり； G_7 および G_8 は、それぞれ独立して、CH、C(ここで、 R^2 は、Cに結合している)、N、または N^+ (ここで、 R^2 は、Nに結合している)であり

20

、 D_1 および D_2 は、それぞれ個別に、CH、C(ここで、 R^3 は、Cに結合している)、N、または N^+ (ここで、 R^3 は、Nに結合している)であり、

R^6 、 R^7 、 R^8 、および R^9 は、それぞれ個別に、H、ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、CN、 $CONHR^4$ 、 $CONR^4R^5$ 、 SO_2Me 、 SO_2NHR^4 、 $SO_2NR^4R^5$ 、 $NHCOR^4$ 、 NHR^4 、 NR^4R^5 、 OR^4 、 NO_2 、または CH_2R^4 であり、ここで R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、H、低級 $C_1 - C_6$ アルキル、またはアミノ、ヒドロキシルもしくはメトキシ基で場合により置換されたシクロアルキルであるか、あるいはシクロアルキル構造の一部としての1個以上の酸素もしくは窒素原子で場合により置換されたシクロアルキル(これは、モルホリン、ピロリジン、ピペリジン、イミダゾールまたは4-メチルピペラジンを表すことができる)であるか、または-CH=環炭素が、-N=で置換されていてもよく、

30

R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、H、 NHR^4 、 NR^4R^5 、 OR^4 、 NO_2 または CH_2R^4 であり、ここで、 R^4 および R^5 は、上に定義した通りであり、

Xは、Hまたはアミノ、ヒドロキシルもしくはメトキシ基で場合により置換された $C_1 - C_6$ アルキルであるか、またはシクロアルキル構造の一部としての1個以上の酸素もしくは窒素原子で場合により置換されたシクロアルキル(これは、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、またはモルホリンを表すことができる)であり；

Yは、 $CONR^4$ 、 NR^4CO 、O、 $S(O)_n$ [$n = 0$ から2]、 $(CH_2)_k$ [$k = 1$ から6]、-CH=CH-、 NR^4 、または2つの芳香環間の直接結合(すなわち、2つの芳香環間のC-C結合)であり、そこでは R^4 および R^5 は、上に定義した通りであり；

40

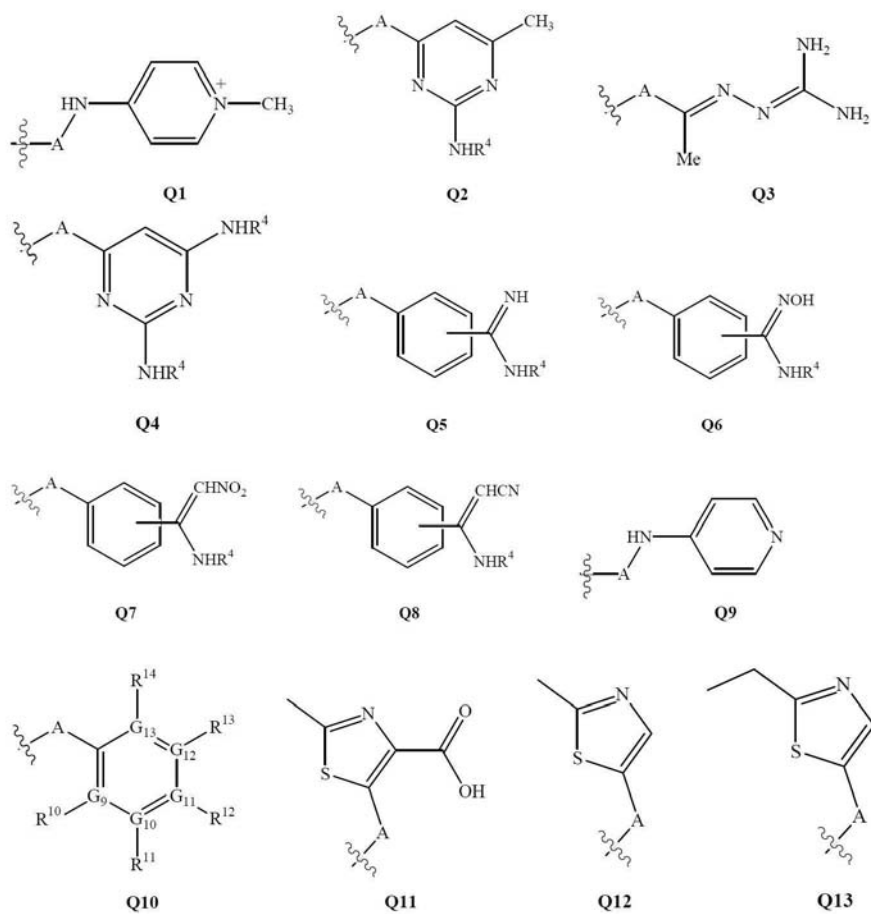
o、mおよびpは、部分Zの結合位置を表し；

Zは、式(II)；

【 0 0 1 0 】

【化 2 - 1】

(II)



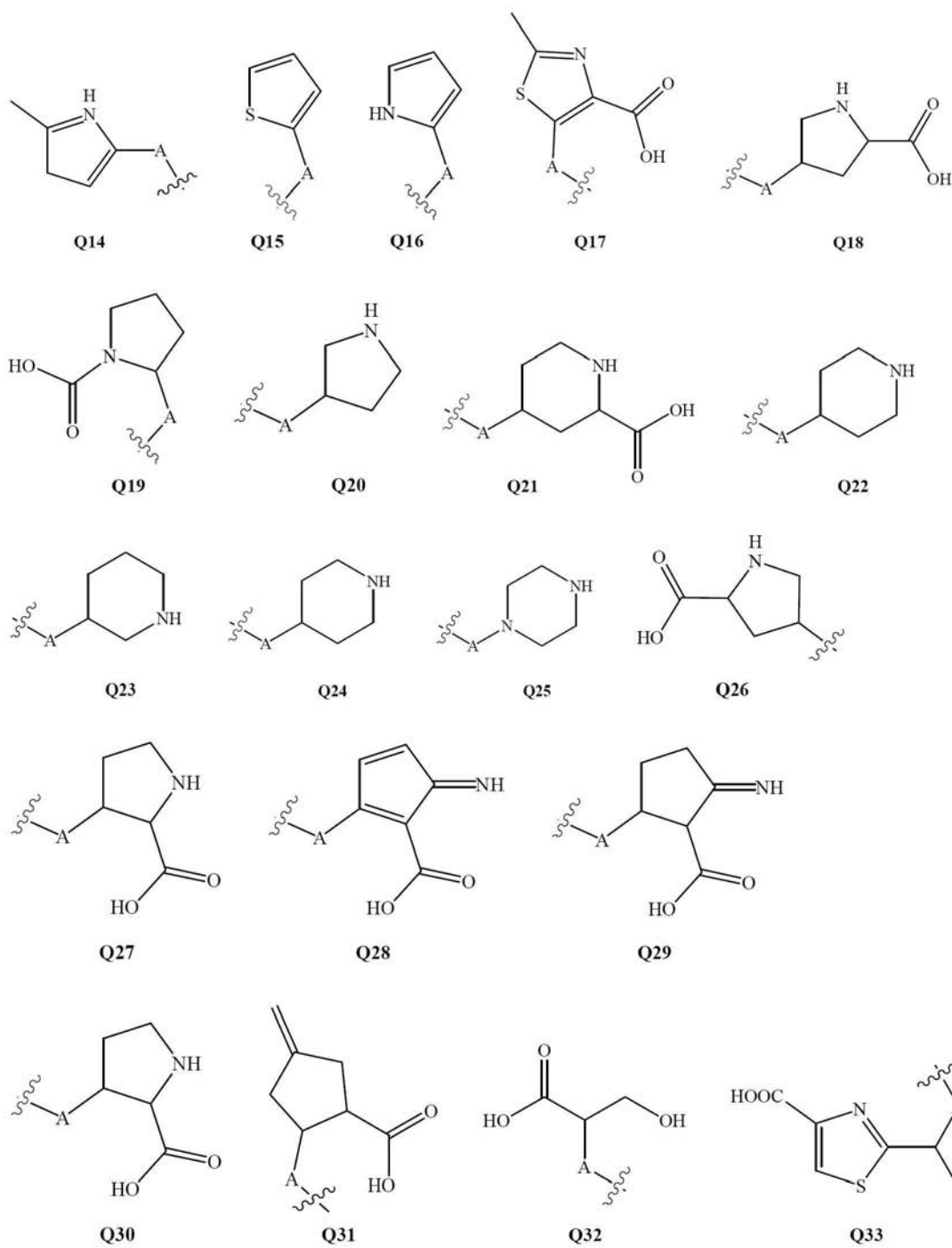
10

20

【 0 0 1 1 】

【化 2 - 2】

(II)



10

20

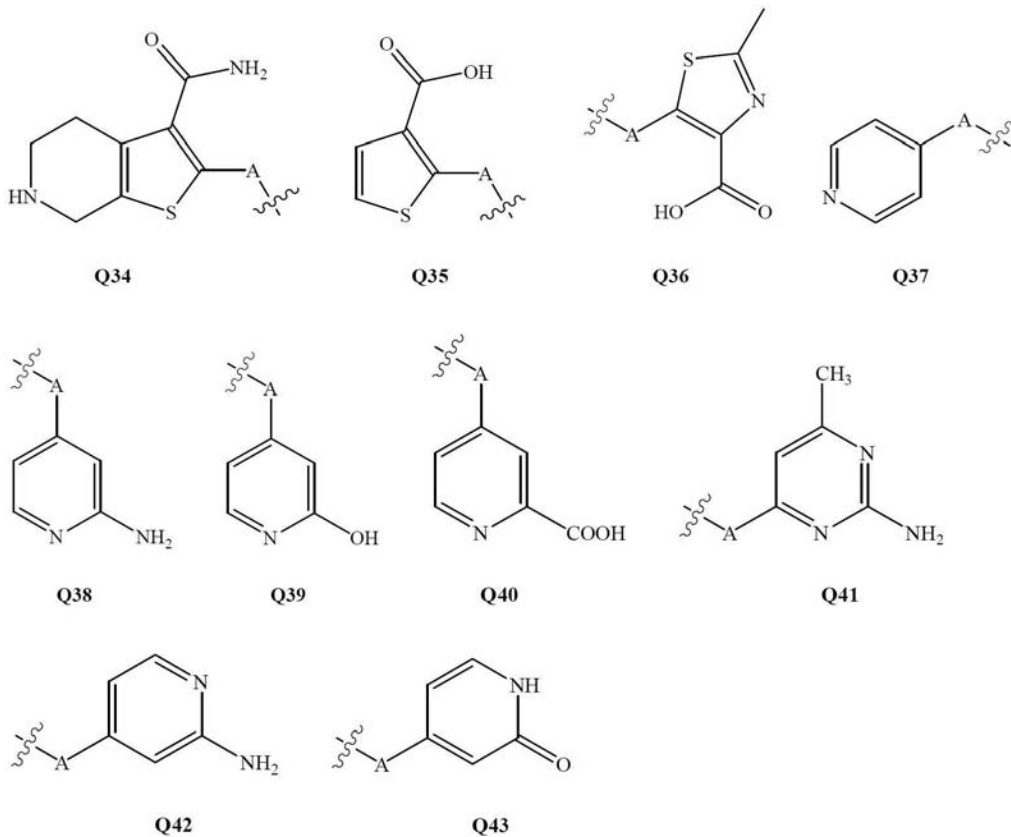
30

40

【 0 0 1 2 】

【化 2 - 3】

(II)



10

20

(式中、

Aは、Oまたは NR^4 であり、ここで R^4 は、上に定義した通りであり；

$\text{G}_9 - \text{G}_{13}$ は、それぞれ独立して、C、N、または N^+ （ここで、 $\text{R}^{10} - \text{R}^{13}$ は、Nに結合している）であるが； $\text{G}_9 - \text{G}_{13}$ のうちの少なくとも3つは、Cであり；および

30

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、および R^{14} は、それぞれ個別に、H、ハロゲン、アルキル、 CF_3 、 OCF_3 、CN、 CONHR^4 、 CONR^4R^5 、 SO_2Me 、 SO_2NHR^4 、 $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 NHCOR^4 、 NHR^4 、 NR^4R^5 、 OR^4 、 NO_2 または CH_2R^4 であり、ここで、 R^4 および R^5 は、上に定義した通りである）で表わされる基Q1 - Q43の1つであってよい）の化合物、またはその生理学的に許容される塩もしくはリン酸エステルプロドラッグ、またはカルボン酸もしくはアミノ酸エステルプロドラッグを提供する。

【0013】

式(I)の化合物は、異なる幾何異性または鏡像異性形態で存在することができ、それらの純粋な形態およびこれらの別々の異性体の混合物の形態の両方が含まれ、そして、それらの任意の生理学的に機能性の塩誘導体またはリン酸エステルまたはカルボン酸もしくはアミノ酸のエステルのプロドラッグが含まれることが理解される。

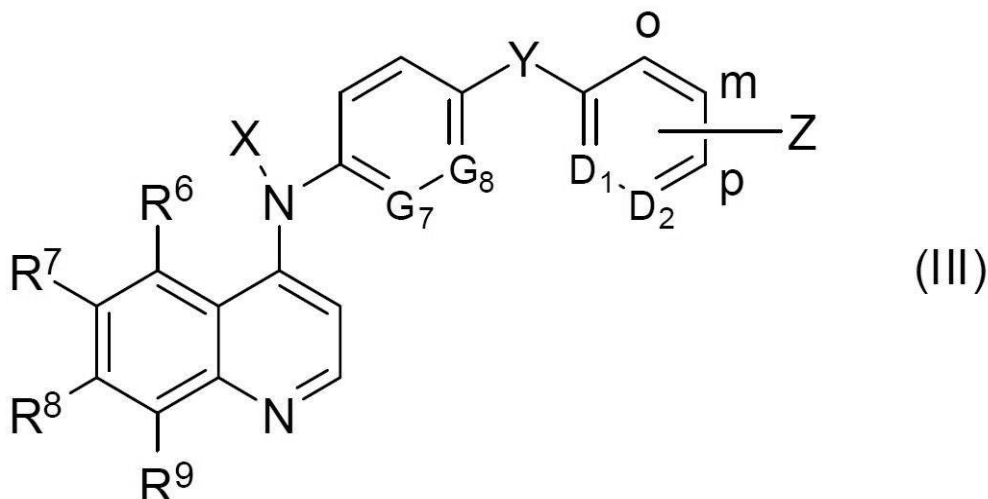
40

【0014】

別の態様では、本発明は式(III)：

【0015】

【化 3 - 1】



10

(式中、

R^6 、 R^7 、 R^8 、および R^9 は、それぞれ個別に、H、ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 $CONHR^4$ 、 $CONR^4R^5$ 、 SO_2Me 、 SO_2NHR^4 、 $SO_2NR^4R^5$ 、 $NHCOR^4$ 、 NHR^4 、 NR^4R^5 、 OR^4 、 NO_2 または CH_2R^4 であり、ここで R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、または1個以上のアミノ、ヒドロキシルもしくはメトキシ基で場合により置換されたシクロアルキルであり；

20

Xは、H、または1個以上のアミノ、ヒドロキシルもしくはメトキシ基で場合により置換された $C_1 - C_6$ アルキルであり；

Yは、 $CONR^4$ 、 NR^4CO 、O、 $S(O)_n$ ($n = 0$ から2)、 $(CH_2)_k$ ($k = 1$ から6)、 $-CH=CH-$ 、または NR^4 であり、ここで R^4 および R^5 は、上に定義した通りであり；

G_7 および G_8 は、それぞれ独立して、CHまたはNであり、

D_1 および D_2 は、それぞれ独立して、CHまたはNであり、

o、mおよびpは、部分Zの結合位置を表し；

30

Zは上記の式(II)で表わされる基Q1 - Q43のうちの1つであり、ここで、

Aは、Oまたは NR^4 であり、ここで、 R^4 は上に定義した通りであり；

$G_9 - G_{13}$ は、それぞれ独立して、C、N、または N^+ （ここで、 $R^{10} - R^{13}$ は、Nに結合している）であるが、 $G_9 - G_{13}$ のうちの少なくとも3つは、Cであり、

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、および R^{14} は、それぞれ個別に、H、ハロゲン、アルキル、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 $CONHR^4$ 、 $CONR^4R^5$ 、 SO_2Me 、 SO_2NHR^4 、 $SO_2NR^4R^5$ 、 $NHCOR^4$ 、 NHR^4 、 NR^4R^5 、 OR^4 、 NO_2 または CH_2R^4 であり、ここで、 R^4 および R^5 は、上で定義した通りである）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、リン酸エステルプロドラッグ、またはカルボン酸もしくはアミノ酸のエステルのプロドラッグを提供する。

40

【0016】

さらに別の態様では、本発明は、式(I)もしくは(III)の化合物（ここで、 $R^2 - R^{14}$ 、 $G_1 - G_{13}$ 、o、m、p、X、Y、Z、およびAは、各式に対してそれぞれ上に定義された通りである）またはその塩もしくはプロドラッグを投与する工程を含む、癌などの異常なDNAメチル化と関連した疾患を治療または予防する方法を提供する。

【0017】

好ましくは、そのような疾患の治療または予防が必要な被験者は、維持型メチラーゼDNMT1の機能/活性のいくらかの減少が、好ましくは少なくとも25%、より好ましくは少なくとも50%、最も好ましくは少なくとも75%のそのような機能/活性の減少が必要である。DNAメチラーゼ活性の少なくとも25%の減少が有益であると想定される

50

。

【 0 0 1 8 】

また、その方法は、１つ以上の治療剤および／または療法を併用投与することを含んでもよい。治療方法は、１つ以上の化学療法剤または生物学的治療剤を投与する工程を更に含むこと、または上に定義した式（Ⅰ）もしくは（ⅠⅠⅠ）の化合物またはその塩類もしくはプロドラッグの投与の前に、間に、または後に被験者を放射線治療することが好ましい。

【 0 0 1 9 】

これらの化合物は、典型的にはヒト被験者の疾患予防または治療において使用され、それらは、温血動物などの他の哺乳類（例えば、他の霊長類、ウシなどの家畜、ならびにウマ、イヌやネコなどの競技用動物およびペット）における疾患を治療または予防することに使うことができる。

10

【 0 0 2 0 】

さらに別の態様では、本発明は、上に定義した式（Ⅰ）もしくは（ⅠⅠⅠ）の化合物またはその塩類もしくはプロドラッグ、および医薬的に許容される賦形剤、アジュバント、担体、緩衝剤または安定化剤を含む医薬組成物を提供する。

【 0 0 2 1 】

さらに別の態様では、本発明は、上に定義した式（Ⅰ）もしくは（ⅠⅠⅠ）の化合物またはその塩類もしくはプロドラッグを合成または製造する方法を提供する。そのような方法の例は、下記のスキーム 1 - 6 で図示される。

20

【 0 0 2 2 】

さらに別の態様では、本発明は、被験者に投与するために、上に定義した式（Ⅰ）もしくは（ⅠⅠⅠ）の化合物またはその塩類もしくはプロドラッグを含む医薬を製造する方法を提供する。

【 0 0 2 3 】

式（Ⅰ）のいくつかの好ましい化合物の例は、下記の表 1 にリストされ、式中 R^2 、 R^3 および R^4 は H であり、A は NH である。

【 0 0 2 4 】

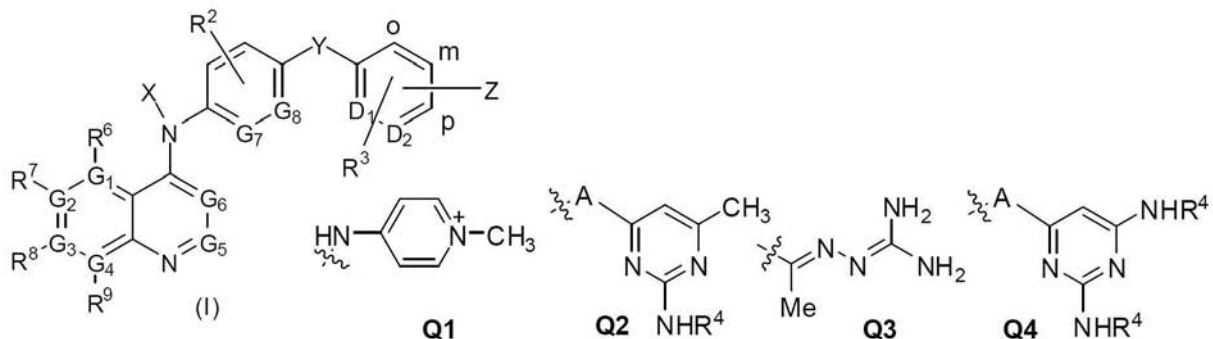
表 1

本発明のいくつかの好ましい化合物

30

【 0 0 2 5 】

【 化 3 - 2 】



40

（ R^2 、 R^3 および R^4 は H であり、 D_1 および D_2 は CH であり、X は H であり、A は NH である）

【 0 0 2 6 】

【表 1 - 1】

R ⁶ -R ⁹ *	Y	結合位置	Z	G ₅	G ₆	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄	G ₇	G ₈
--	CONH	m	Q1	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
--	CONH	m	Q1	N	CH	C	C	C	C	CH	CH
--	CONH	m	Q1	CH	N	C	C	C	C	CH	CH
--	CONH	m	Q1	CH	CH	N	C	C	C	CH	CH
--	CONH	m	Q1	CH	CH	C	N	C	C	CH	CH
--	CONH	m	Q1	CH	CH	C	C	N	C	CH	CH
--	CONH	m	Q1	CH	CH	C	C	C	N	CH	CH
--	CONH	m	Q1	CH	CH	C	C	C	C	N	CH
--	CONH	m	Q1	CH	CH	C	C	C	C	CH	N
--	CONH	p	Q1	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
--	CONH	p	Q1	N	CH	C	C	C	C	CH	CH
--	CONH	p	Q1	CH	N	C	C	C	C	CH	CH
--	CONH	p	Q1	CH	CH	N	C	C	C	CH	CH
--	CONH	p	Q1	CH	CH	C	N	C	C	CH	CH
--	CONH	p	Q1	CH	CH	C	C	N	C	CH	CH
--	CONH	p	Q1	CH	CH	C	C	C	N	CH	CH
--	CONH	p	Q1	CH	CH	C	C	C	C	N	CH
--	CONH	p	Q1	CH	CH	C	C	C	C	CH	N
--	NHCO	m	Q1	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
--	NHCO	p	Q1	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
--	CONH	p	Q2	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
--	CONH	p	Q2	N	CH	C	C	C	C	CH	CH
--	CONH	p	Q2	CH	N	C	C	C	C	CH	CH

10

20

【 0 0 2 7 】

30

10

20

【表 1 - 3】

R ⁶ -R ⁹ *	Y	結合位置	Z	G ₅	G ₆	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄	G ₇	G ₈
R ⁷ =NH ₂	CONH	m	Q2	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
R ⁷ =NH ₂	CONH	p	Q2	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
R ⁷ =NH ₂	NHCO	m	Q2	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
R ⁷ =NH ₂	NHCO	p	Q2	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
R ⁷ =NH ₂	CONH	m	Q4	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
R ⁷ =NH ₂	CONH	p	Q4	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
R ⁷ =NH ₂	NHCO	m	Q4	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
R ⁷ =NH ₂	NHCO	p	Q4	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
R ⁷ =NH ₂	CONH	m	Q2	N	CH	C	C	C	C	CH	CH
R ⁷ =NH ₂	CONH	p	Q2	N	CH	C	C	C	C	CH	CH
R ⁷ =NH ₂	NHCO	m	Q2	N	CH	C	C	C	C	CH	CH
R ⁷ =NH ₂	NHCO	p	Q2	N	CH	C	C	C	C	CH	CH
R ⁷ =NH ₂	CONH	m	Q2	CH	N	C	C	C	C	CH	CH
R ⁷ =NH ₂	CONH	p	Q2	CH	N	C	C	C	C	CH	CH
R ⁷ =NH ₂	NHCO	m	Q2	CH	N	C	C	C	C	CH	CH
R ⁷ =NH ₂	NHCO	p	Q2	CH	N	C	C	C	C	CH	CH
R ⁷ =NH ₂	CONH	m	Q2	CH	CH	N	C	C	C	CH	CH
R ⁷ =NH ₂	CONH	p	Q2	CH	CH	N	C	C	C	CH	CH
R ⁷ =NH ₂	NHCO	m	Q2	CH	CH	N	C	C	C	CH	CH
R ⁷ =NH ₂	NHCO	p	Q2	CH	CH	N	C	C	C	CH	CH
R ⁷ =NH ₂	CONH	m	Q2	CH	CH	C	C	N	C	CH	CH
R ⁷ =NH ₂	CONH	p	Q2	CH	CH	C	C	N	C	CH	CH
R ⁷ =NH ₂	NHCO	m	Q2	CH	CH	C	C	N	C	CH	CH
R ⁷ =NH ₂	NHCO	p	Q2	CH	CH	C	C	N	C	CH	CH
R ⁷ =NH ₂	CONH	m	Q2	CH	CH	C	C	C	N	CH	CH
R ⁷ =NH ₂	CONH	p	Q2	CH	CH	C	C	C	N	CH	CH
R ⁷ =NH ₂	NHCO	m	Q2	CH	CH	C	C	C	N	CH	CH
R ⁷ =NH ₂	NHCO	p	Q2	CH	CH	C	C	C	N	CH	CH
R ⁷ =NH ₂	CONH	m	Q2	CH	CH	C	C	C	C	N	CH
R ⁷ =NH ₂	CONH	p	Q2	CH	CH	C	C	C	C	N	CH
R ⁷ =NH ₂	NHCO	m	Q2	CH	CH	C	C	C	C	N	CH
R ⁷ =NH ₂	NHCO	p	Q2	CH	CH	C	C	C	C	N	CH
R ⁷ =NH ₂	CONH	m	Q2	CH	CH	C	C	C	C	CH	N
R ⁷ =NH ₂	CONH	p	Q2	CH	CH	C	C	C	C	CH	N
R ⁷ =NH ₂	NHCO	m	Q2	CH	CH	C	C	C	C	CH	N
R ⁷ =NH ₂	NHCO	p	Q2	CH	CH	C	C	C	C	CH	N
R ⁷ =NH ₂	CONH	m	Q3	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
R ⁷ =NH ₂	CONH	p	Q3	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
R ⁷ =NH ₂	NHCO	m	Q3	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
R ⁷ =NH ₂	NHCO	p	Q3	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
R ⁷ =NMe ₂	CONH	p	Q1	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
R ⁷ =NMe ₂	CONH	m	Q1	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH

【表 1 - 4】

R ⁶ - R ⁹ *	Y	結合位置	Z	G ₅	G ₆	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄	G ₇	G ₈
R ⁷ =NMe ₂	NHCO	p	Q1	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
R ⁷ =NMe ₂	NHCO	m	Q1	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
R ⁷ =NMe ₂	CONH	p	Q2	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
R ⁷ =NMe ₂	CONH	m	Q2	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
R ⁷ =NMe ₂	NHCO	p	Q2	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
R ⁷ =NMe ₂	NHCO	m	Q2	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
R ⁷ =NMe ₂	CONH	p	Q3	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
R ⁷ =NMe ₂	CONH	m	Q3	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
R ⁷ =NMe ₂	NHCO	p	Q3	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
R ⁷ =NMe ₂	NHCO	m	Q3	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
R ⁸ =NO ₂	CONH	m	Q1	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
R ⁸ =NO ₂	CONH	p	Q1	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
R ⁸ =NO ₂	NHCO	m	Q1	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
R ⁸ =NO ₂	NHCO	p	Q1	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
R ⁸ =NO ₂	CONH	m	Q2	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
R ⁸ =NO ₂	CONH	p	Q2	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
R ⁸ =NO ₂	NHCO	m	Q2	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
R ⁸ =NO ₂	NHCO	p	Q2	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
R ⁸ =NO ₂	CONH	m	Q3	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
R ⁸ =NO ₂	CONH	p	Q3	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
R ⁸ =NO ₂	NHCO	m	Q3	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
R ⁸ =NO ₂	NHCO	p	Q3	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
R ⁸ =NH ₂	CONH	m	Q1	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
R ⁸ =NH ₂	CONH	p	Q1	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
R ⁸ =NH ₂	NHCO	m	Q1	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
R ⁸ =NH ₂	NHCO	p	Q1	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
R ⁸ =NH ₂	CONH	m	Q2	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
R ⁸ =NH ₂	CONH	p	Q2	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
R ⁸ =NH ₂	NHCO	m	Q2	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
R ⁸ =NH ₂	NHCO	p	Q2	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
R ⁸ =NH ₂	CONH	m	Q2	N	CH	C	C	C	C	CH	CH
R ⁸ =NH ₂	CONH	p	Q2	N	CH	C	C	C	C	CH	CH
R ⁸ =NH ₂	NHCO	m	Q2	N	CH	C	C	C	C	CH	CH
R ⁸ =NH ₂	NHCO	p	Q2	N	CH	C	C	C	C	CH	CH
R ⁸ =NH ₂	CONH	m	Q2	CH	N	C	C	C	C	CH	CH
R ⁸ =NH ₂	NHCO	m	Q2	CH	N	C	C	C	C	CH	CH
R ⁸ =NH ₂	NHCO	p	Q2	CH	N	C	C	C	C	CH	CH
R ⁸ =NH ₂	CONH	m	Q2	CH	CH	N	C	C	C	CH	CH
R ⁸ =NH ₂	CONH	p	Q2	CH	CH	N	C	C	C	CH	CH
R ⁸ =NH ₂	NHCO	m	Q2	CH	CH	N	C	C	C	CH	CH
R ⁸ =NH ₂	NHCO	p	Q2	CH	CH	N	C	C	C	CH	CH

10

20

30

40

【表 1 - 5】

$R^6 - R^9$ *	Y	結合位置	Z	G ₅	G ₆	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄	G ₇	G ₈
$R^8 = NH_2$	CONH	m	Q2	CH	CH	C	N	C	C	CH	CH
$R^8 = NH_2$	CONH	p	Q2	CH	CH	C	N	C	C	CH	CH
$R^8 = NH_2$	NHCO	m	Q2	CH	CH	C	N	C	C	CH	CH
$R^8 = NH_2$	NHCO	p	Q2	CH	CH	C	N	C	C	CH	CH
$R^8 = NH_2$	CONH	m	Q2	CH	CH	C	C	C	N	CH	CH
$R^8 = NH_2$	CONH	p	Q2	CH	CH	C	C	C	N	CH	CH
$R^8 = NH_2$	NHCO	m	Q2	CH	CH	C	C	C	N	CH	CH
$R^8 = NH_2$	NHCO	p	Q2	CH	CH	C	C	C	N	CH	CH
$R^8 = NH_2$	CONH	m	Q2	CH	CH	C	C	C	C	N	CH
$R^8 = NH_2$	CONH	p	Q2	CH	CH	C	C	C	C	N	CH
$R^8 = NH_2$	NHCO	m	Q2	CH	CH	C	C	C	C	N	CH
$R^8 = NH_2$	NHCO	p	Q2	CH	CH	C	C	C	C	N	CH
$R^8 = NH_2$	CONH	m	Q2	CH	CH	C	C	C	C	CH	N
$R^8 = NH_2$	CONH	p	Q2	CH	CH	C	C	C	C	CH	N
$R^8 = NH_2$	NHCO	m	Q2	CH	CH	C	C	C	C	CH	N
$R^8 = NH_2$	NHCO	p	Q2	CH	CH	C	C	C	C	CH	N
$R^8 = NH_2$	CONH	m	Q2	CH	N	C	C	C	C	CH	N
$R^8 = NH_2$	CONH	p	Q2	CH	N	C	C	C	C	CH	N
$R^8 = NH_2$	NHCO	m	Q2	CH	N	C	C	C	C	CH	N
$R^8 = NH_2$	NHCO	p	Q2	CH	N	C	C	C	C	CH	N
$R^8 = NH_2$	CONH	m	Q3	CH	CH	N	C	C	C	CH	CH
$R^8 = NH_2$	CONH	p	Q3	CH	CH	N	C	C	C	CH	CH
$R^8 = NH_2$	NHCO	m	Q3	CH	CH	N	C	C	C	CH	CH
$R^8 = NH_2$	NHCO	p	Q3	CH	CH	N	C	C	C	CH	CH
$R^8 = NMe_2$	CONH	m	Q1	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
$R^8 = NMe_2$	CONH	p	Q1	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
$R^8 = NMe_2$	CONH	m	Q2	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
$R^8 = NMe_2$	CONH	p	Q2	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
$R^8 = NMe_2$	CONH	m	Q3	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
$R^8 = NMe_2$	CONH	p	Q3	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
$R^8 = NMe_2$	NHCO	m	Q1	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
$R^8 = NMe_2$	NHCO	p	Q1	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
$R^8 = NMe_2$	NHCO	m	Q2	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
$R^8 = NMe_2$	NHCO	p	Q2	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
$R^8 = NMe_2$	NHCO	m	Q3	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH
$R^8 = NMe_2$	NHCO	p	Q3	CH	CH	C	C	C	C	CH	CH

10

20

30

40

* 明示しない限り、 $R^6 - R^9 = H$ である。

【0031】

本発明の特定の化合物は、1つ以上の異なる鏡像異性またはジアステレオマー形態で存在する場合があることを認識すべきである。鏡像異性またはジアステレオマー形態は、本発明の上記態様に含まれることを理解すべきである。

【0032】

本明細書全体を通して使われる医薬的に許容される塩という用語は、塩酸、硫酸、リン酸、酢酸、クエン酸、シュウ酸、マロン酸、サリチル酸、リンゴ酸、フマル酸、コハク酸

50

、アスコルビン酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、イソエトン酸 (i s o e t h o n i c a c i d) など、および炭酸カリウム、水酸化ナトリウムまたはカリウム、アンモニア、トリエチルアミン、トリエタノールアミンなどから形成される任意の酸または塩基由来の塩を意味するものと解釈すべきである。

【 0 0 3 3 】

本発明のいくつかの実施形態では、式 (I) または (I I I) の化合物の塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、カルボン酸、スルホン酸、スルホ酸またはホスホ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、コハク酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、メチルマレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、乳酸、シュウ酸、グルコン酸、グルカル酸、グルクロン酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、サリチル酸、4 - アミノサリチル酸、2 - フェノキシ安息香酸、2 - アセトキシ安息香酸、エンボン酸、ニコチン酸、イソニコチン酸、アミノ酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、フェニル酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、エタン - 1 , 2 - ジスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4 - メチルベンゼンスルホン酸、ナフタレン - 2 - スルホン酸、ナフタレン - 1 , 5 - ジスルホン酸、2 - または 3 - ホスホグリセリン酸、グルコース - 6 - リン酸、N - シクロヘキシルスルファミン酸、およびアスコルビン酸からなる群から選択される酸により形成される。いくつかの実施形態では、塩はナトリウム、カルシウム、リチウム、カリウム、アンモニウム、またはトリアルキルアンモニウムの塩である。

10

【 0 0 3 4 】

いくつかの好ましい実施形態では、Z は Q 1 、 Q 2 、 Q 3 、 Q 4 、 Q 9 、または Q 1 0 である。いくつかの好ましい実施形態では、化合物は式 (I I I) の構造であり、R ⁶ 、 R ⁷ 、 R ⁸ 、および R ⁹ は、それぞれ H であり；X は、H であり；Y は、CONH または NHCO であり；Z は、Q 2 または Q 9 であり；A は、NH であり、そして Z は、m または p 位で結合している。いくつかの好ましい実施形態では、化合物は式 (I I I) の構造であり、R ⁶ 、 R ⁷ 、 R ⁸ 、および R ⁹ は、それぞれ H であり；X は、H であり；Y は、CONH であり、Z は、Q 2 であり；A は、NH であり；そして Z は、p 位に結合している。いくつかの好ましい実施形態では、化合物は式 (I I I) の構造であり、R ⁶ 、 R ⁷ 、 R ⁸ 、および R ⁹ は、それぞれ H であり；X は、H であり；Y は、CONH であり；Z は、Q 9 であり；A は、NH であり；そして Z は、p 位に結合している。いくつかの好ましい実施形態では、化合物は式 (I I I) の構造であり、R ⁶ 、 R ⁷ 、 R ⁸ 、および R ⁹ は、それぞれ H であり；X は、H であり；Y は、CONH または NHCO であり；Z は、Q 2 であり；A は、NH であり、そして Z は、m 位に結合している。いくつかの好ましい実施形態では、化合物は式 (I I I) の構造であり、R ⁶ 、 R ⁸ 、および R ⁹ は、それぞれ H であり；R ⁷ は、NMe₂ であり；X は、H であり；Y は、CONH または NHCO であり；Z は、Q 2 であり；A は、NH であり、そして Z は、m 位に結合している。いくつかの好ましい実施形態では、化合物は式 (I I I) の構造であり、R ⁶ 、 R ⁸ 、および R ⁹ は、それぞれ H であり；R ⁷ は、Cl であり；X は、H であり；Y は、CONH であり；Z は、Q 2 であり；A は、NH であり、そして Z は、p 位に結合している。いくつかの好ましい実施形態では、化合物は式 (I I I) の構造であり、R ⁶ 、 R ⁷ 、 R ⁸ 、および R ⁹ は、個別に H 、 F 、または Cl である。

20

30

40

【 0 0 3 5 】

本発明の一態様は、式 (I) もしくは (I I I) の化合物、塩もしくはプロドラッグ、または上に定義したその塩もしくはプロドラッグ、および医薬的に許容される担体を含む医薬組成物である。医薬組成物のいくつかの実施形態では、化合物、塩またはプロドラッグは、固形形態である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、経口投薬形態である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、注射可能な投薬形態である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、局所投薬形態である。

【 0 0 3 6 】

本発明の一態様は、細胞内での DNA メチル化を阻害する方法であって、細胞の DNA

50

メチル化活性が阻害されるように、細胞を上 に 定義した式 (I) もしくは (I I I) の化合物またはその塩もしくはプロドラッグと接触させることを含む方法である。

【 0 0 3 7 】

本発明の一態様は、細胞内での DNA メチル化を阻害する方法であって、細胞の DNA メチル転移酵素活性が阻害されるように、細胞を上 に 定義した式 (I) もしくは (I I I) の化合物またはその塩もしくはプロドラッグと接触させることを含む方法である。本発明のいくつかの実施形態では、DNA メチル転移酵素活性の活性が、DNA メチル転移酵素 DNMT 1 の分解により阻害される。いくつかの実施形態では、接触工程が、細胞中の DNA メチル転移酵素 DNMT 1 の活性の少なくとも 50 % が阻害されるように、細胞を生物学的有効量の上に定義した式 (I) もしくは (I I I) の化合物またはその塩もしくはプロドラッグと接触させることを含む。いくつかの実施形態では、接触工程が、細胞中の DNA メチル転移酵素 DNMT 1 の活性の少なくとも 25 % が阻害されるように、細胞を生物学的有効量の上に定義した式 (I) もしくは (I I I) の化合物またはその塩もしくはプロドラッグと接触させることを含む。

10

【 0 0 3 8 】

本発明の一態様は、細胞中の DNA メチル化抑制遺伝子の活性を回復する方法であって、化合物、塩、またはプロドラッグの不在下と比較して DNA メチル化抑制遺伝子の活性が少なくとも 25 % 上昇するように、細胞を生物学的有効量の上に定義した式 (I) もしくは (I I I) の化合物またはその塩もしくはプロドラッグと接触させることを含む方法である。いくつかの実施形態では、接触工程は、DNA メチル化抑制遺伝子の転写活性または転写レベルが少なくとも 25 % 上昇するように、細胞を生物学的有効量の上に定義した式 (I) もしくは (I I I) の化合物またはその塩もしくはプロドラッグと接触させることを含む。いくつかの実施形態では、DNA メチル化抑制遺伝子が、14 - 3 - 3 S i g m a、A B L 1 (P 1)、A B O、A P C、A R (アンドロゲン受容体)、B L T 1 (ロイコトリエン B 4 受容体)、B R C A 1、C A L C A (カルシトニン)、C A S P 8 (カスパーゼ 8)、カベオリン 1、C D 4 4、C F T R、C O X 2、C S P G 2 (パーシカン)、C X 2 6 (コネキシン 2 6)、サイクリン A 1、D B C C R 1、E C A D (E - カドヘリン)、エンドセリン受容体 B、E P H A 3、E P O (エリスロポエチン)、E R (エストロゲン受容体)、F H I T、G P C 3 (グリピカン 3)、G S T - π 、H 1 9、H - カドヘリン (C D H 1 3)、 γ - グロビン、H I C 1、h M L H 1、H O X A 5、I G F 2 (インスリン様成長因子 I I)、I G F B P 7、I R F 7、L K B 1、L R P - 2 (メガリン)、M D G I (乳腺由来増殖阻害剤)、M D R 1、M D R 3 (P G Y 3)、M G M T (O 6 メチルグアニンメチル転移酵素)、M U C 2、M Y O D 1、N 3 3、N E P (中性エンドペプチダーゼ 2 4 . 1) / C A L L A、N I S (ヨウ化ナトリウム共輸送体遺伝子)、P 1 4 / A R F、P 1 5 (C D K N 2 B)、P 1 6 (C D K N 2 A)、P 2 7 K I P 1、p 5 7 K I P 2、P A X 6、P g R (プロゲステロン受容体)、R A R - B e t a 2、R A S S F 1、R B 1 (網膜芽腫)、T E R T、T E S T I N、T G F B R I、T H B S 1 (トロンボスポンジン - 1)、T I M P 3、T L S 3 (T - プラスチン)、ウロキナーゼ (u P A)、V H L (フォンヒッペル・リンダウ (V o n - H i p p e l l L i n d a u) 病)、W T 1、および Z O 2 (閉鎖帯 2) からなる群から選択される。M . D . A n d e r s o n ガンセンターのウェブサイトは、これらの腫瘍抑制遺伝子についての詳細な情報を提供する。www.mdananderson.org/departments/methylation/dIndex.cfm?pn=D02B3250-57D7-4F61-88358636A8073A08のウェブサイト(これは、引用により本明細書に組み込まれる)を参照されたい。

20

30

40

【 0 0 3 9 】

本発明の一態様は、異常な DNA メチル化と関連した疾患に罹患している患者を治療する方法であって、治療有効量の上に定義した式 (I) もしくは (I I I) の化合物またはその塩もしくはプロドラッグと医薬的に許容される担体とを含む医薬組成物を患者に投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、医薬組成物を、経口的に、非経口

50

的に、局所的に、腹腔内に、静脈内に、動脈内に、経皮的に、舌下的に、筋肉内に、直腸内に、頬側内に、経鼻的に、経リポゾーム的に、吸入的に、経腔的に、眼内に、局所送達的に、皮下的に、脂肪組織内に、関節内に、またはクモ膜下腔内に投与される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、経口的に投与する。いくつかの実施形態では、本方法は、第2の治療剤を医薬組成物と併用して患者に投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、第2の治療剤は、デシタピンまたはアザシチジンである。いくつかの実施形態では、第2の治療剤は、ヒストン脱アシル化酵素阻害剤、抗生物質薬剤、アルキル化剤、レチノイド、ホルモン剤、植物由来薬剤、生物学的薬剤、インターロイキン、インターフェロン、サイトカイン、免疫調節剤、およびモノクローナル抗体からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ヒストン脱アシル化酵素阻害剤が、トリコスタチンA、スベロイルアニリドヒドロキサム酸、オキサムフラチン、スベリックビスヒドロキサム酸、m-カルボキシ桂皮酸ビスヒドロキサム酸、ピロキサミド、トラボキシニンA、アピシジン、デブシペプチド、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、酪酸、フェニルブチレートおよびアルギニンブチレートからなる群から選択される。

10

【0040】

いくつかの実施形態では、異常なDNAメチル化に関連した疾患は、血液学的疾患、良性腫瘍および癌からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、血液学的疾患は、急性骨髄性白血病、急性前骨髄球性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、および鎌状赤血球貧血からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、疾患が癌であり、それは、乳癌、皮膚癌、骨癌、前立腺癌、肝癌、肺癌、非小細胞肺癌、脳腫瘍、喉頭癌、胆嚢癌、膵臓癌、直腸癌、副甲状腺癌、甲状腺癌、副腎癌、神経組織癌、頭頸部癌、大腸癌、胃癌、気管支癌、および腎臓癌、基底細胞癌、潰瘍型および乳頭型の両方の扁平上皮癌、転移性皮膚癌、骨肉腫、ユーイング肉腫、ペチキュラム(vetriculum)細胞肉腫、骨髄腫、巨細胞腫、小細胞肺腫瘍、胆石、小島細胞腫瘍、原発性脳腫瘍、急性および慢性のリンパ球および顆粒球腫瘍、毛様細胞腫瘍、腺腫、過形成、髓様癌、褐色細胞腫、粘膜神経腫、腸神経節神経腫、過形成角膜神経腫瘍、マルファノイド体質性腫瘍、ウィルムス腫瘍、精上皮腫、卵巢腫瘍、平滑筋腫、子宮頸部形成異常および子宮頸部非浸潤癌、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、軟部組織肉腫、悪性カルチノイド、局所皮膚病変、菌状息肉腫、横紋筋肉腫、カボジ肉腫、骨原性肉腫、悪性高カルシウム血症、腎臓細胞腫瘍、真性赤血球増加症、腺癌、多形膠芽腫、白血病、リンパ腫、悪性黒色腫、および類表皮癌からなる群から選択される。

20

30

【0041】

さらに別の態様では、本発明は、細胞中のDNAメチル化を阻害する方法であって、細胞を上記に定義した式(I)もしくは(III)の化合物またはその塩もしくはプロドラッグと、該化合物の投与前のDNAメチル化活性に対して、細胞のDNAメチル化活性が好ましくは少なくとも25%、より好ましくは少なくとも50%阻害されるように接触させることを含む方法を提供する。

【0042】

さらに別の態様では、本発明は、細胞中のDNAメチル転移酵素DNMT1の活性を選択的に阻害する方法であって、細胞中のDNAメチル転移酵素DNMT1の活性が、DNAメチル転移酵素DNMT3aまたはDNMT3bの活性よりもより大きく阻害されるように、細胞を本発明の化合物と接触させることを含む方法を提供する。

40

【0043】

本方法によれば、DNAメチル転移酵素DNMT1の活性は、DNAメチル転移酵素DNMT1の分解を経て阻害される。

【0044】

本方法によれば、接触工程は、細胞内のDNAメチル転移酵素DNMT1活性の少なくとも50%が阻害されるように、細胞を生物学的有効量の本発明の化合物と接触させることを含む。

50

【 0 0 4 5 】

本方法によれば、接触工程は、細胞内のDNAメチル転移酵素DNMT1活性の少なくとも25%が阻害されるように、細胞を生物学的有効量の本発明の化合物と接触させることを含む。

【 0 0 4 6 】

さらに別の態様では、本発明は、細胞中のDNAメチル化抑制遺伝子の活性を回復する方法であって、細胞を生物学的有効量の本発明の化合物と、該化合物の不在下のDNAメチル化抑制遺伝子の活性と比較して、DNAメチル化抑制遺伝子の活性が少なくとも25%、好ましくは50%上昇するように接触させることを含む方法を提供する。DNAメチル化抑制遺伝子の活性は、DNAメチル化抑制遺伝子の転写活性を含むが、これに限定されない。

10

【 0 0 4 7 】

さらに別の態様では、本発明は、異常なDNAメチル化に関連した疾患に罹患している患者の治療方法であって、治療有効量の上に定義した式(I)もしくは(III)の化合物またはその塩もしくはプロドラッグ、および医薬的に許容される担体を含む医薬組成物を患者に投与することを含む方法を提供する。

【 0 0 4 8 】

本方法によれば、医薬組成物は、経口的に、非経口的に、局所的に、腹腔内に、静脈内に、動脈内に、経皮的に、舌下の、筋肉内に、直腸内に、頬側内に、経鼻的に、経リポゾーム的に、吸入的に、経膈的に、眼内に、局所送達的に、皮下に、脂肪組織内に、関節内に、またはクモ膜下腔内に投与される。

20

【 0 0 4 9 】

本方法によれば、該方法は、第2の治療剤を医薬組成物と併用して患者に投与することをさらに含む。

【 0 0 5 0 】

本方法によれば、第2の治療剤は、デシタビンまたはアザシチジンである。

【 0 0 5 1 】

本方法によれば、第2の治療剤は、ヒストン脱アシル化酵素阻害剤、抗生物質薬剤、アルキル化剤、レチノイド、ホルモン剤、植物由来薬剤、生物学的薬剤、インターロイキン、インターフェロン、サイトカイン、免疫調節剤、およびモノクローナル抗体からなる群から選択することが可能である。

30

【 0 0 5 2 】

本方法によれば、異常なDNAメチル化に関連した疾患は、血液学的疾患、良性腫瘍および癌からなる群から選択される。

【 0 0 5 3 】

癌の例としては、急性骨髄性白血病、急性前骨髄球性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、および鎌状赤血球貧血を含むが、これらに限定されない。

【 0 0 5 4 】

血液学的疾患の例としては、乳癌、皮膚癌、骨癌、前立腺癌、肝癌、肺癌、非小細胞肺癌、脳腫瘍、喉頭癌、胆嚢癌、膵臓癌、直腸癌、副甲状腺癌、甲状腺癌、副腎癌、神経組織癌、頭頸部癌、大腸癌、胃癌、気管支癌、および腎臓癌、基底細胞癌、潰瘍型および乳頭型の両方の扁平上皮癌、転移性皮膚癌、骨肉腫、ユーイング肉腫、ペチキュラム細胞肉腫、骨髄腫、巨細胞腫、小細胞肺腫瘍、胆石、小島細胞腫瘍、原発性脳腫瘍、急性および慢性のリンパ球および顆粒球腫瘍、毛様細胞腫瘍、腺腫、過形成、髄様癌、褐色細胞腫、粘膜神経腫、腸神経節細胞腫、過形成角膜神経腫瘍、マルファノイド体質性腫瘍、ウィルムス腫瘍、精上皮腫、卵巣腫瘍、平滑筋腫、子宮頸部形成異常および子宮頸部非浸潤癌、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、軟部組織肉腫、悪性カルチノイド、局所皮膚病変、菌状息肉腫、横紋筋肉腫、カポジ肉腫、骨原性肉腫、悪性高カルシウム血症、腎臓細胞腫瘍、真性赤血球増加症、腺癌、多形膠芽腫、白血病、リンパ腫、悪性黒色腫、および類表皮癌が

40

50

挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 5 5 】

本発明の更なる態様は、以下の実施例のみにより与えられる記述および添付の合成スキームを参照して明らかとなるであろう。

【 0 0 5 6 】

引用による組み込み

本明細書で記述される刊行物および特許出願はすべて、あたかも個々の刊行物または特許出願が、具体的に個別に引用により組み込まれると同程度に引用により本明細書に組み込まれる。

【 図面の簡単な説明 】

10

【 0 0 5 7 】

【 図 1 】 図 1 は、種々の濃度での本発明の代表的化合物による p 1 6 の R N A 発現レベルの増加を図示する。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 5 8 】

詳細な説明

本発明の好ましい実施形態を本明細書に示し、記述しているが、そのような実施形態は単なる例示として提供されることは当業者にとって明らかであろう。ここで、当業者は、多数の変更、変形および置換を、本発明から逸脱することなく思い付くであろう。本明細書に記述された本発明の実施形態に対する種々の代替物が、本発明を実施する際に使用され得ることを理解すべきである。以下の特許請求の範囲は、本発明の範囲を定め、したがってこれらの特許請求の範囲内の方法および構造ならびにそれらの均等物を包含することを意図している。

20

【 0 0 5 9 】

本発明は、化合物、組成物、製剤、キット、使用方法、およびキノリン誘導体の製造法を提供し、より詳しくは、DNAメチル化酵素阻害剤として、DNAメチル化の調節剤として、および癌および血液悪性腫瘍などの異常なDNAメチル化に関連した疾患を予防または治療するための治療剤としての4-アニリノキノリン誘導体を提供する。

【 0 0 6 0 】

本発明者らは、一連の4-アニリノキノリン類（例えば、式（I）または式（I I I）の化合物）が、DNMT1の選択的な分解によりDNAメチル転移酵素DNMT1の細胞機能を特異的に阻害することを見出した。対照的に、先に、4-アニリノキノリニウムビス四級塩は、DNA副溝で結合することが示された（Leupinら，Biochemistry，1986，25，5902；Squireら，Nucleic Acids Res．，1997，25，4072）。これらは細胞毒性であることが示されて、最初は抗癌剤（AtwellおよびCain，J．Med．Chem．，1973，16，673；Dennyら，J．Med．Chem．，1979，22，134）として開発されたが、臨床試験に考慮された例（NSC176319）では、非常に毒性であることが分かった（PlowmanおよびAdamsen，Pharmacol．，1978，17，61）。

30

40

【 0 0 6 1 】

本発明の化合物の作用の正確な機構にとらわれることを望むものではないが、本発明の4-アニリノキノリン誘導体は、当該分野の4-アニリノキノリニウムビス-四級塩と比べて、それらのより少なく帯電された置換基または低いpKa値を有するものによる4級キノリニウムおよび/またはピリジニウム官能基の置換によって、細胞でのDNMT1の阻害において、および/またはDNAメチル化の阻害においてより特異的であると考えられる。したがって、本発明の化合物は、低下した細胞毒性を有し、より特異的に細胞内でのDNAメチル化活性を調節するであろう。

【 0 0 6 2 】

1．本発明の化合物の製造法

50

本発明の化合物は、下記スキーム 1 - 6 で示される方法によって製造することができ、詳細な実施例で示される。

【 0 0 6 3 】

スキーム 1 において、式 (I) 中、Y が C O N H であり、Z が Q 1 である化合物は、4 - (ピリジル) ピリジニウムをニトロアニリン (2) と反応させ、これを H_2 / Pd によってアミン (3) に還元し、次いで、これを 4 - ニトロ安息香酸と反応させてアミド (6) とし、これを 4 級化 (例えば、M e O T s で) してピリジニウム化合物 (7) とすることにより製造することができる。これを F e 粉末 / H C l により還元してアミン (8) とし、これを 4 - クロロキノリンとカップリングさせ、必要に応じてさらに処理して式 (I) の化合物とすることができる。

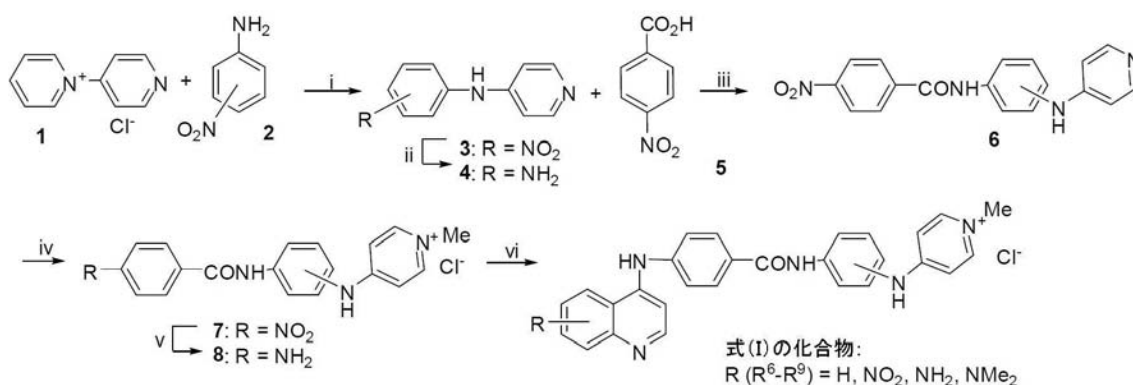
10

【 0 0 6 4 】

スキーム 1

【 0 0 6 5 】

【 化 4 】



20

(i) T s O H / 1 8 0 ; (i i) $H_2 / Pd / C / MeOH$; (i i i) 5 / S O C l ₂ / 還流、その後 4 / ピリジン / ジオキサン; (i v) D M F / M e O T s / 2 0 、その後イオン交換; (v) F e 粉末 / E t O H / H_2O ; (v i) 4 - クロロキノリン / M e O H / 触媒 H C l / 還流。

【 0 0 6 6 】

30

スキーム 2 において、式 (I) 中、Y が N H C O であり、Z が Q 1 である化合物は、E D C I または C D I などのカップリング剤を使用して、N - アセチルアミノ安息香酸 (9) を 4 - ニトロアニリンと反応させてアミド (1 0) とし、これを 1 , 4 - ジオキサン中、希 H C l で加水分解してアミン (1 1) とすることにより製造することができる。該化合物を 4 - ピリジルピリジニウムクロリドと反応させてアミンに (1 2) とすることができる。上記の化合物を 4 級化 (例えば、M e O T s で) してピリジニウム化合物 (1 3) とし、これを還元してアミン (1 4) とし、次いで、上記のように 4 - クロロキノリンとカップリングさせ、必要に応じてさらに処理して式 (I) の化合物とすることができる。

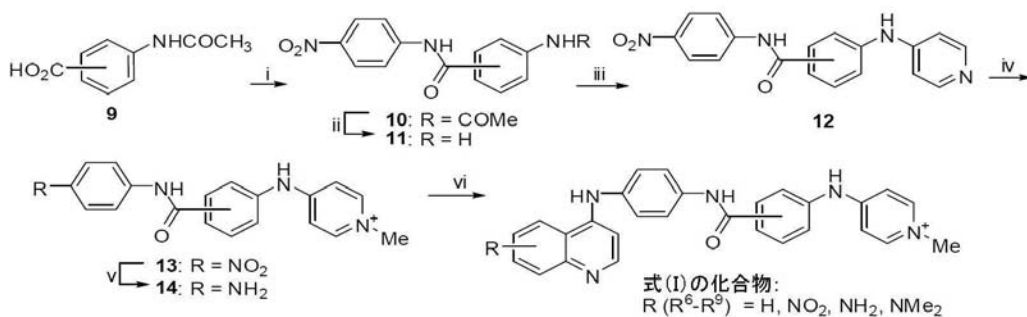
【 0 0 6 7 】

スキーム 2

【 0 0 6 8 】

40

【化 5】



10

(i) EDCI / DMF / DMAP / 4 - ニトロアニリン ; (ii) HCl / ジオキサン / 還流 ; (iii) p - TsOH / 4 - ピリジルピリジニウムクロリド / 180 ; (iv) DMF / MeOTs ; (v) Fe 粉末 / EtOH / H₂O / H⁺ / その後イオン交換 ; (vi) 4 - クロロキノリン / EtOH / H₂O / H⁺ / 還流。

【0069】

スキーム 3 において、式 (I) 中、Y が NHCO であり、Z が Q3 である化合物は、4 - クロロキノリン (15) と 4 - アセチルアミノアニリン (16) とをカップリングさせてアニリノキノリン (17) とし、これを脱保護してアニリノキノリン (18) とすることにより製造することができる。アセチル安息香酸 (19) をアミノグアニジンと反応させてグアニルヒドラゾン (20) とし、これを EDCI またはある他のカップリング剤を用いてアニリノキノリン (18) とカップリングさせて式 (I) の化合物とする。

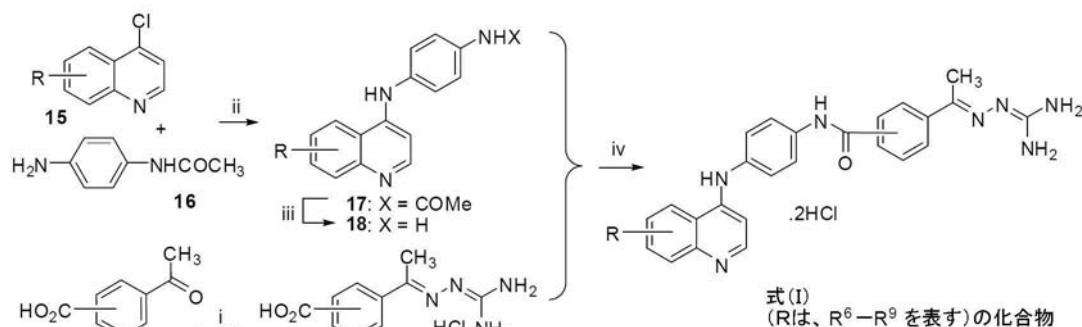
20

【0070】

スキーム 3

【0071】

【化 6】



30

(i) 2 - アミノグアニジン / MeOH / 濃 HCl / 還流 ; (ii) EtOH / H₂O (2 : 1) / 濃 HCl / 還流 ; (iii) 2N HCl / EtOH / 還流 ; (iv) EDCI / DMAP / DMF / 室温

スキーム 4 において、式 (I) 中、Y が NHCO であり、Z が Q2 である化合物は、4 - アニリノキノリン (18) を N - アセチル安息香酸 (21) とカップリングさせてアミド (22) とし、これを加水分解してアミン (23) とし、次いで、2 - アミノ - 6 - クロロ - 4 - メチルピリミジンと反応させて式 (I) の化合物とすることにより製造することができる。

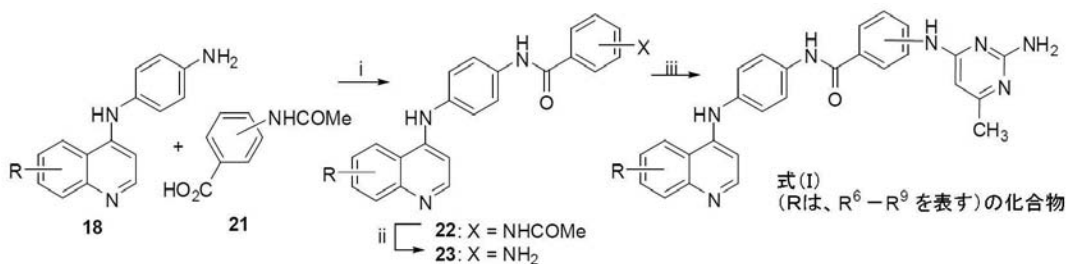
40

【0072】

スキーム 4

【0073】

【化 7】



(i) E D C I / D M A P / D M F / 室温 ; (i i) 1 , 4 - ジオキサン / H C l 還流 ; (i i i) 2 - アミノ - 6 - クロロ - 4 - メチルピリミジン / 2 - エトキシエタノール / H ⁺ / 還流。

10

【 0 0 7 4 】

スキーム 5 において、式 (I) 中、Y が C O N H であり、Z が Q 3 である化合物は、ニトロアセトフェノン (2 4) をアミノグアニジンと反応させ、次いで、生成物グアニルヒドラゾンを F e / H C l (2 5) で還元してアミンに (2 6) とすることにより製造することができる。これを 4 - ニトロベンゾイルクロリドと反応させ、生成物アミド (2 7) を再び還元してアミン (2 8) とする。その後、これを 4 - クロロキノリンとカップリングさせて式 (I) の化合物とする。

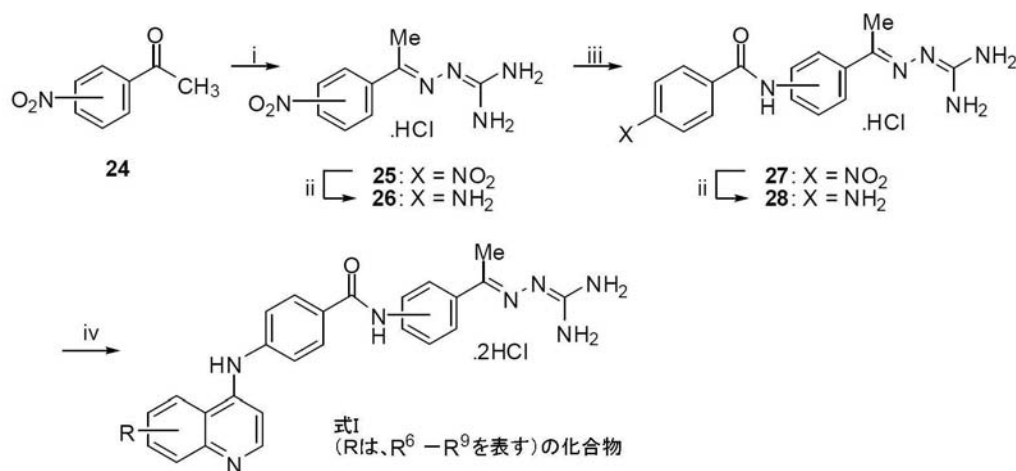
20

【 0 0 7 5 】

スキーム 5

【 0 0 7 6 】

【化 8】



30

(i) アミノグアニジン / M e O H / 濃 H C l / 還元 ; (i i) F e 粉末 / E t O H / H 2 O / 触媒 H C l / 還元 ; (i i i) 4 - ニトロベンゾイルクロリド / ピリジン / ジオキサン / 還流 ; (i v) 4 - クロロキノリン / E t O H / 触媒 H C l / 還流。

40

【 0 0 7 7 】

スキーム 6 において、式 (I) 中、Y が C O N H であり、Z が Q 2 である化合物は、ニトロアニリン (2) を 2 - アミノ - 6 - クロロ - 4 - メチルピリミジンとカップリングさせ、得られた生成物 (2 7) を F e / H C l で還元してアミン (2 8) とすることにより製造することができる。これを 4 - ニトロベンゾイルクロリドとカップリングさせ、前記のように生成物 (2 9) を還元してアミン (3 0) とする。これを上記のように 4 - クロロキノリンとカップリングして式 (I) の化合物とする。

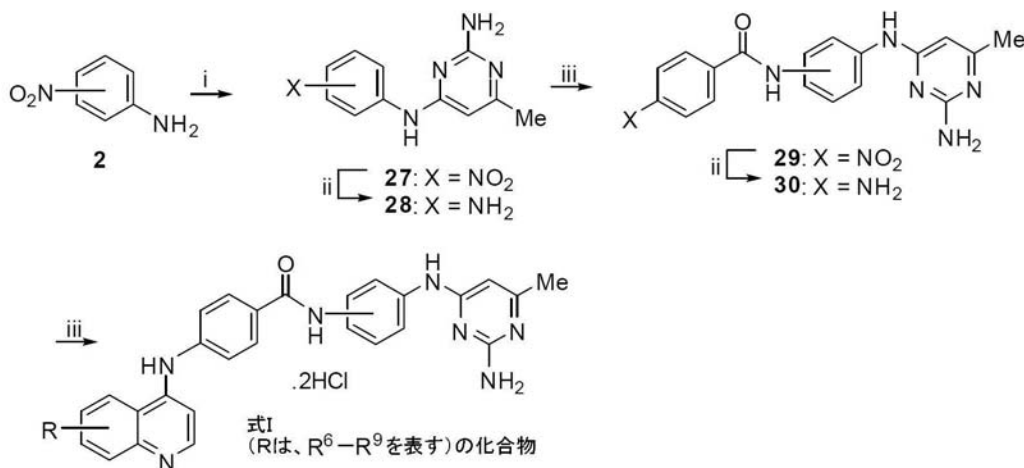
【 0 0 7 8 】

スキーム 6

【 0 0 7 9 】

50

【化 9】



10

(i) 2 - アミノ - 6 - クロロ - 4 - メチルピリジン / 2 - エトキシエタノール、濃 HCl、還流； (i i) Fe / 2 : 1 EtOH : H₂O、2 % v / v AcOH / 還流； (i i i) 4 - ニトロベンゾイルクロリド / ピリジン、ジオキサン、 / 約 50 ； (i v) 4 - クロロキノリン / 1 : 2 EtOH : H₂O / 触媒の濃 HCl / 還流。

【 0 0 8 0 】

20

本発明のキノリン誘導体は、任意の医薬的に許容される塩、エステルもしくはそのようなエステルの塩、またはヒトを始めとする動物に投与した際、生物学的に活性な代謝物質もしくはその残基を（直接的または間接的に）提供することができる他の任意の化合物を包含する。したがって、例えば、本発明の化合物のプロドラッグおよび医薬的に許容される塩、そのようなプロドラッグの医薬的に許容される塩、および他の生物学的同等物についてもまた開示される。

【 0 0 8 1 】

30

用語「プロドラッグ」は、不活性形態で調製され、内因性酵素または他の化学物質および / または条件の作用によって体内またはその細胞内で活性形態に変換される治療剤を示す。特に、本発明のキノリン誘導体のプロドラッグ異形は、WO 93 / 24510 または WO 94 / 26764 および米国特許第 5,770,713 号に開示の方法にしたがって、カルボキシル基を含む有機化合物を使用して化合物中の任意のヒドロキシル基との 1 つ以上のエステルの形成によって、または SATE [(S - アセチル - 2 - チオエチル) ホスフェート] 誘導体として調製することができる。

【 0 0 8 2 】

用語「医薬的に許容される塩」は、本発明の化合物の生理学および医薬的に許容される塩（すなわち、親化合物の所望の生物学的活性を保持し且つ望ましくない毒物学的影響を及ぼさない塩）を指す。したがって、4 - アニリノキノリニウムビス四級塩は、除外されるのが好ましい。

【 0 0 8 3 】

40

医薬的に許容される塩基付加塩は、金属またはアミン（例えば、アルカリ金属およびアルカリ土類金属または有機アミンなど）を用いて形成される。陽イオンとして使用される金属の例は、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウムなどである。適切なアミンの例は、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、エチレンジアミン、N - メチルグルカミン、およびプロカインである（例えば、Berge ら, 「Pharmaceutical Salts」, J. of Pharma Sci., 1977, 66, 1 - 19 を参照のこと）。前記の酸性化合物の塩基付加塩は、従来法により遊離酸形態を十分量の所望の塩基と接触させて塩を生成することによって調製される。遊離酸形態は、従来法で塩形態を酸と接触させ、遊離酸を単離することによって再生することができる。遊離酸形態は、その各塩形態と一定の物理的性質（例えば、極性溶媒中での溶解度など）がいくらか異なるが、

50

該塩は他の点ではその各遊離酸と本発明の目的について均等である。

【0084】

本明細書中で使用される「医薬的付加塩」には、本発明の組成物の成分の1つの酸形態の医薬的に許容される塩が含まれる。これらには、アミンの有機酸塩または無機酸塩が含まれる。適切な医薬的に許容される塩は、当業者に周知であり、種々の無機酸および有機酸の塩基性塩が含まれ、例えば、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸またはリン酸など）；有機カルボン酸、スルホン酸、スルホ酸もしくはホスホ酸、またはN-置換スルファミン酸（例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、コハク酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、メチルマレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、乳酸、シュウ酸、グルコン酸、グルカル酸、グルクロン酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、サリチル酸、4-アミノサリチル酸、2-フェノキシ安息香酸、2-アセトキシ安息香酸、エンボン酸、ニコチン酸またはイソニコチン酸）；およびアミノ酸（天然でのタンパク質合成に関与する20個の α -アミノ酸（例えば、グルタミン酸またはアスパラギン酸））、ならびにまた、フェニル酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-メチルベンゼンスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、2-もしくは3-ホスホグリセリン酸、グルコース-6-リン酸、N-シクロヘキシルスルファミン酸（シクラメートの形成を伴う）、または他の有機酸化合物（例えば、アスコルビン酸など）などとの塩基性塩が挙げられる。化合物の医薬的に許容される塩は、また、医薬的に許容される陽イオンを使用して調製することもできる。適切な医薬的に許容される陽イオンは、当業者に周知であり、アルカリ金属陽イオン、アルカリ土類金属陽イオン、アンモニウム陽イオンおよび第四級アンモニウム陽イオンが含まれる。炭酸塩または炭酸水素塩も可能である。

【0085】

本発明は、また、単離化合物も含む。単離化合物は、混合物中に存在する化合物の少なくとも10%、好ましくは20%、より好ましくは50%、最も好ましくは80%に相当し、組み合わせ重硫酸水素制限分析またはCOBRA (Xiong, Z.; Laird, P. W. Nucleic Acids Res. 1997, 25, 2532-2534)、放射性標識メチル取り込みアッセイ (Francis, K. T.; Thompson, R. W.; Krumdieck, C. L. Am. J. Clin. Nutr. 1977, 30, 2028-2032)、およびGhoshalらの(2005)11:4727-41および下記セクションの実施例に記載されたDNMTアッセイなどの生物学的アッセイで試験した場合に、DNAメチル化の検出可能な（すなわち、統計的に有意な）阻害活性を示す化合物を指す。好ましくは、本発明の化合物は、DNMT3aおよびDNMT3bと比較してDNMT1の活性を選択的に阻害する。

【0086】

2. 本発明の医薬製剤

本発明によれば、本発明の化合物は、種々の疾患および状態の治療のための医薬的に許容される組成物に処方することができる。

【0087】

本発明の医薬的に許容される組成物は、本発明の1つ以上の化合物と、1つ以上の非毒性の医薬的に許容される担体および/または希釈剤および/またはアジュバントおよび/または賦形剤（総称して本明細書中では「担体」物質という）、および必要に応じて、他の有効成分とを含む。

【0088】

本発明の化合物は、任意の経路で、好ましくは以下に例示されるような経路に適合した医薬組成物の形態で投与され、治療される状態に依存する。化合物および組成物は、例えば、経口的に、非経口的に、腹腔内に、静脈内に、動脈内に、経皮的に、舌下的に、筋肉内に、直腸内に、頬側内に、経鼻的に、経リポゾーム的に、吸入的に、経腔的に、眼内に、局所送達的に（例えば、カテーテルまたはステントにより）、皮下的に、脂肪組織内に

、関節内に、またはクモ膜下腔内に投与することができる。

【0089】

医薬製剤は、場合により、組成物の安定性の増強、溶液中の生成物の維持、または本発明の製剤の投与に関連する副作用（例えば、潜在的な潰瘍形成、血管の炎症または血管外漏出）の防止に十分な量で添加される賦形剤を含んでもよい。賦形剤の例としては、マニトール、ソルビトール、ラクトース、デキストロース、シクロデキストリン（例えば、 α -、 β -、および γ -シクロデキストリンなど）、および修飾された無定形シクロデキストリン（例えば、ヒドロキシプロピル-、ヒドロキシエチル-、グルコシル-、マルトシル-、マルトトリオシル-、カルボキシアミドメチル-、カルボキシメチル-、スルホブチルエーテル-、ならびにジエチルアミノ-置換 α 、 β -、および γ -シクロデキストリンなど）が挙げられるが、これらに限定されない。Janssen PharmaceuticalsからのEncapsin（登録商標）または均等物などのシクロデキストリンが、この目的のために使用することができる。

10

【0090】

経口投与のために、医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル、懸濁液、または液剤の形態とすることができる。医薬組成物は、好ましくは、治療有効量の有効成分を含む投薬単位の形態で作製される。そのような投薬単位の例は、錠剤およびカプセルである。治療を目的として、錠剤およびカプセルは、有効成分に加えて、従来の担体、例えば、結合剤（例えば、アカシアガム、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ソルビトール、またはトラガカント）；充填剤（例えば、リン酸カルシウム、グリシン、ラクトース、トウモロコシデンプン、ソルビトール、またはスクロース）；滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、シリカ、またはタルク）；崩壊剤（例えば、ジャガイモデンプン）、風味剤もしくは着色剤、または許容される湿潤剤などを含むことができる。経口液体製剤は、一般に、水性または油性の溶液、懸濁液、乳液、シロップ、またはエリキシルの形態であり、従来の添加物（例えば、懸濁化剤、乳化剤、非水性薬剤、保存剤、着色剤、および風味剤など）を含んでもよい。液体製剤のための添加物の例には、アカシア、アーモンド油、エチルアルコール、分留ココナッツ油、ゼラチン、グルコースシロップ、グリセリン、硬化食用油、レシチン、メチルセルロース、メチルもしくはプロピルパラヒドロキシベンゾエート、プロピレングリコール、ソルビトール、またはソルビン酸が挙げられる。

20

30

【0091】

局所使用のために、本発明の化合物は、また、皮膚または鼻および喉の粘膜に適用するのに適切な形態で調製することもでき、クリーム、軟膏、液体スプレーまたは吸入剤、ロゼンジ、または喉塗布剤の形態を取ることもできる。このような局所製剤は、さらに、有効成分の表面浸透を容易にするためのジメチルスルホキシド（DMSO）などの化合物を含むことができる。

【0092】

眼または耳への適用のために、本発明の化合物は、軟膏、クリーム、ローション、塗布剤、または粉末として疎水性または親水性の基剤中に処方された液体または半液体形態で存在し得る。

40

【0093】

直腸投与のために、本発明の化合物は、従来の担体（例えば、ココアバター、ワックス、または他のグリセリドなど）と混合した座剤の形態で投与することができる。

【0094】

あるいは、本発明の化合物は、送達時に適切な医薬的に許容される担体中で再構成するための粉末形態とすることができる。

【0095】

本発明の組成物は、注射によって投与することができる。非経口投与のための製剤は、水性または非水性の等張滅菌注射用溶液または懸濁液の形態であり得る。これらの溶液または懸濁液は、経口投与用製剤中での使用のために記載された1つ以上の担体を有する滅

50

菌粉末または顆粒から調製することができる。化合物は、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、トウモロコシ油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウム、および／または種々の緩衝剤中に溶解することができる。

【0096】

3. 本発明の化合物／組成物の投与方法

本発明の化合物または製剤は、任意の経路で、以下に例示した経路に適合した医薬組成物の形態で投与することができ、治療される状態に依る。化合物または製剤は、例えば、経口的に、非経口的に、局所的に、腹腔内に、静脈内に、動脈内に、経皮的に、舌下のに、筋肉内に、直腸内に、頬側内に、経鼻的に、経リポゾーム的に、吸入的に、経膈的に、眼内に、局所送達的に（例えば、カテーテルまたはステントにより）、皮下的に、脂肪組織内に、関節内に、またはクモ膜下腔内に投与することができる。本発明による化合物および／または組成物は、また、徐放性製剤の形態で投与または併用投与することもできる。

10

【0097】

本発明の化合物および／または組成物は、任意の従来の投薬形態で投与または併用投与することができる。本発明の文脈における併用投与は、改善された臨床結果を達成するための調和した治療過程における複数の治療剤の投与を意味すると定義される。このような併用投与は、時間的に同一の広がりをも有し得る（すなわち、重複した期間に起こり得る）。

【0098】

本発明の化合物または本発明の化合物を含む組成物は、 $0.1 \sim 1000 \text{ mg/m}^2$ 、場合により $1 \sim 200 \text{ mg/m}^2$ 、場合により $1 \sim 50 \text{ mg/m}^2$ 、場合により $1 \sim 40 \text{ mg/m}^2$ 、場合により $1 \sim 30 \text{ mg/m}^2$ 、場合により $1 \sim 20 \text{ mg/m}^2$ 、または場合により $5 \sim 30 \text{ mg/m}^2$ の用量で患者などの宿主に投与することができる。

20

【0099】

医薬製剤は、注入液、治療化合物、栄養補助液、抗菌液、緩衝剤および安定剤からなる群から選択される1つ以上のメンバーと共に任意の従来の形態で併用投与することができる。

【0100】

患者は、医薬製剤を静脈内投与により服用することができる。好ましい投与経路は、静脈注入である。場合により、本発明の医薬製剤を、事前に再構成することなく直接、注入することができる。

30

【0101】

製剤の安定性が向上した結果として、患者は、医薬製剤を1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、またはそれ以上の時間、注入されることができる。注入が長時間であることにより、治療製剤の投与計画に融通を利かすことができる。

【0102】

代替的にまたは加えて、患者の必要性に応じて、注入の速度および容量を調節することができる。医薬製剤の注入の調節は、既存のプロトコルにしたがって行うことができる。

【0103】

医薬製剤は、注入液、治療化合物、栄養補助液、抗菌液、緩衝剤および安定剤からなる群から選択される1つ以上のメンバーと共に任意の従来の形態で併用投与することができる。場合により、治療成分（抗新生物薬、アルキル化剤、レチノイドスーパーファミリーのメンバーである薬剤、抗生物質薬剤、ホルモン剤、植物由来薬剤、生物学的薬剤、インターロイキン、インターフェロン、サイトカイン、免疫調節剤、およびモノクローナル抗体が含まれるが、これらに限定されない）を、本発明の製剤と同時に注入することができる。

40

【0104】

本発明の文脈における同時注入は、改善された臨床結果を達成するための調和した治療過程において1つより多くの治療剤の投与を意味すると定義される。このような同時注入

50

は、同時に、重複して、または連続的にすることが可能である。1つの特定の例では、医薬製剤および注入液の同時注入は、Y型コネクタを通して行うことができる。

【0105】

静脈内投与した医薬製剤の薬物動態学および代謝は、静脈内投与した本発明の化合物の薬物動態学および代謝に類似している。

【0106】

4. 本発明の医薬組成物との併用療法

本発明の化合物または医薬組成物は、5 - アザ - 2' - デオキシシチジン（デシタビン）、および5 - アザ - シチジン（アザシチジン）などのシチジン類似体とともに使用されてもよい。

10

【0107】

デシタビンは、その関連する天然のヌクレオシド、デオキシシチジンのアンタゴニストである。これら2つの化合物間の唯一の構造的相違は、デシタビンのシトシン環の5位には、デオキシシチジンのこの位置の炭素に対して窒素が存在することである。

【0108】

デシタビンは多くの薬理学的特徴を有する。分子レベルでは、それはDNAへの取り込みについてS期依存性である。細胞レベルでは、デシタビンは細胞の分化を誘発することができ、血液学的毒性を示す。

【0109】

デシタビンの最も主要な機能は、DNAメチル化を特異的に、そして強力に阻害するその能力である。一例としてCpGアイランドのシトシンのメチル化について上述したように、シトシンの5 - メチルシトシンへのメチル化は、DNAレベルで生じる。細胞内では、デシタビンは先ず初めにその活性型（リン酸化5 - アザ - デオキシシチジン）にデオキシシチジンキナーゼによって転換される（該キナーゼは主として細胞周期のS期に合成される）。デオキシシチジンキナーゼの触媒部位に対するデシタビンの親和性は、天然の基質（デオキシシチジン）に類似する。デオキシシチジンキナーゼによってそのトリホスフェート型に転換された後、デシタビンは、複製DNAに天然の基質（dCTP）の速度と類似の速度で取り込まれる（Bouchard and Mompalmer, (1983) Mol. Pharmacol. 24: 109 - 114）。

20

【0110】

デシタビンのDNA鎖への取り込みは、低メチル化効果を有する。分化細胞の各クラスは、それ自身の明確なメチル化パターンを有する。染色体の複製後に、このメチル化パターンを保存するために、親の鎖上の5 - メチルシトシンは、相補的な娘DNA鎖上での直接的メチル化に役立つ。シトシンの5位炭素の窒素による置換は、DNAメチル化のこの正常なプロセスを妨害する。メチル化の特定部位における5 - メチルシトシンのデシタビンによる置換は、おそらく酵素とデシタビンとの間の共有結合の形成のために、DNAメチル転移酵素の非可逆的不活化をもたらす。Juttermannら, Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1994) 91: 11797 - 11801。特異的にDNAメチル転移酵素（メチル化に必要な酵素）を阻害することによって、腫瘍抑制遺伝子の異常なメチル化を防ぐことができる。

30

40

【0111】

本発明の化合物または医薬製剤は、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）の阻害剤と組み合わせて使用して、遺伝子の転写をさらに調節する（例えば、相乗的様式でヒストンの過剰メチル化およびアセチル化によってサイレンシングされた遺伝子の転写を回復する）ことができる。

【0112】

本発明の化合物または医薬製剤は、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）の阻害剤と組み合わせて使用して、遺伝子の転写をさらに調節する（例えば、相乗的様式でヒストンの過剰メチル化およびアセチル化によってサイレンシングされた遺伝子の転写を回復する）ことができる。

50

【0113】

H D A C は、遺伝子の転写サイレンシングで重要な役割を果たす。ヒストン上のアセチル化量は、酵素の2つの型（ヒストンアセチルトランスフェラーゼ（H A T）およびヒストン脱アセチル化酵素（H D A C））の拮抗する活性によって調節される。これらの酵素の基質は、ヒストンH 3、H 4、H 2 A、およびH 2 Bのアミノ末端テール中に存在するリジン残基のε-アミノ基を含む。これらのアミノ酸残基は、H A Tによってアセチル化され、H D A Cによって脱アセチル化される。H D A Cによるヒストンリジンからのアセチル基の除去により、正電荷がリジン残基を回復し、それにより、ヌクレオソームの構造が凝縮し、ヌクレオソーム内に含まれる遺伝子がサイレンシングされる。したがって、ヒストンの脱アセチル化によってサイレンシングされたこれらの遺伝子を活性化するためには、H A D Cの活性を阻害する必要がある。H D A Cの阻害とともに、ヒストンがアセチル化され、脱アセチル化されたヒストンコア周囲に強く包まれたD N Aが弛緩する。D N Aの構造が開くことにより、特定の遺伝子が発現する。

10

【0114】

ヒストンの脱アセチル化に加えて、H D A Cは、また、p 5 3（腫瘍抑制遺伝子）、G A T A - 1、T F I I E、およびT F I I Fなどの転写因子の脱アセチル化によって遺伝子発現を調節することもできる。Gu and Roeder（1997）Cell 90：595 - 606（p 5 3）；およびBoyesらの（1998）Nature 396：594 - 598（G A T A - 1）。H D A Cは、また、例えば、H D A CをリクルートするR B腫瘍抑制タンパク質によって媒介される転写抑制により細胞周期の調節に参与する。Brehmら（1998）Nature 391：597 - 601。したがって、H D A Cの阻害は、p 5 3およびR Bなどの腫瘍抑制遺伝子の発現を活性化し、その結果として、これらの遺伝子によって誘導される細胞成長の停止、分化、およびアポトーシスを促進するであろう。

20

【0115】

上記のように、腫瘍抑制遺伝子などの多数の遺伝子の異常な転写サイレンシングは、癌および他の疾患の病因に直接関連する。D N A中のシトシン残基のメチル化およびヒストンからのアセチル基の脱離は、遺伝子サイレンシングのための2つの主な機構である。癌関連遺伝子のメチル化および/またはヒストン脱アセチル化酵素により、これらの遺伝子の発現が抑制され、または完全にサイレンシングされる。他方、これらの遺伝子の発現は、形質転換細胞の成長の停止、分化、および/またはアポトーシス細胞死の誘導に必要である。形質転換細胞中のこれらの遺伝子の不活動により、これらの細胞の増殖が抑制されず、最終的に癌になる。

30

【0116】

本発明の化合物/組成物とH D A C阻害剤との組み合わせにより、形質転換細胞の成長の停止、分化、および細胞死に必要な遺伝子は、効率的に再活性化することができる。本発明の化合物/組成物は、特に調節領域において、遺伝子のD N Aのメチル化を阻害し、したがって、遺伝子の転写が活性化される。一方で、H D A C阻害剤は、遺伝子のヌクレオソームコア中のヒストンの脱アセチル化酵素を阻害し、したがって、ヒストンの正味のアセチル化が増加し、それにより、今度は遺伝子の転写が活性化される。これら2つの相補的機構の活用により、併用療法は、遺伝子転写をより有効に、理想的には、相乗的様式で再構築することができる。相乗効果を有する併用療法は、各阻害剤の必要量が単独使用よりも少ないはずであり、したがって、高投薬量の阻害剤の全身投与に関連する潜在的副作用が軽減され、治療指数が改善される。

40

【0117】

多数の抗癌剤は、これらの腫瘍抑制遺伝子によってコードされたタンパク質を含むシグナル伝達カスケードの誘発によってその抗癌効果を発揮する。癌細胞中のこれらの細胞の不十分な発現により、これらの抗新生物薬の抗癌効果が非常に減少するか、完全に消される可能性がある。D N Aメチル化およびヒストン脱アセチル化酵素によってエピジェネティックにサイレンシングされるこれらの遺伝子の再活性化または再発現により、身体の内

50

因性防御機構が動員され、投与された抗癌剤によって送られたシグナルに応答した癌細胞に対する腫瘍抑制機能の修復によって疾患に対処する。このような身体の本質的な腫瘍抑制機構の刺激により、抗癌剤のより低い用量しか必要とせず、したがって、薬剤のより高い治療指数（すなわち、より大きな有効性およびより低い毒性）をもたらす。

【0118】

HDACの阻害には、以下の構造クラスが含まれるが、これらに限定されない：1) ヒドロキサム酸、2) 環状ペプチド、3) ベンズアミド、および4) 短鎖脂肪酸。

【0119】

ヒドロキサム酸およびヒドロキサム酸誘導体の例には、トリコスタチンA (TSA)、スベロイルアニリドヒドロキサム酸 (SAHA)、オキサムフラチン、スベリックビスヒドロキサム酸 (SBHA)、m-カルボキシ-桂皮酸ビスヒドロキサム酸 (CBHA)、およびピロキサミドが含まれるが、これらに限定されない。TSAは、抗真菌抗生物質として単離され (Tsujira, (1976) J. Antibiot (Tokyo) 29: 1-6)、哺乳動物HDACの強い阻害剤であることが見出された (Yoshidaら、(1990) J. Biol. Chem. 265: 17174-17179)。TSA耐性細胞株のHDACが変化しているという所見は、この酵素がTSAの重要な標的であることを証明している。他のヒドロキサム酸系HDAC阻害剤 (SAHA、SBHA、およびCBHA) は、 μmol 濃度またはそれ未満の濃度にてインビトロおよびインビボでHDACを阻害することができる合成化合物である。Glickら、(1999) Cancer Res. 59: 4392-4399。これらのヒドロキサム酸系HDAC阻害剤は全て、以下の不可欠な構造の特徴を有する：疎水性メチレンスパーサ（例えば、6炭素長）を介して、末端疎水性部分（例えば、ベンゼン環）に結合した別の極性部位に結合した極性ヒドロキサム酸末端。このような不可欠な性質を有し、開発された化合物もHDAC阻害剤として使用することができるヒドロキサム酸の範囲内に含まれる。

【0120】

HDAC阻害剤として使用される環状ペプチドは、主に環状テトラペプチドである。環状ペプチドの例には、トラボキシンA、アピシジンおよびFR901228が含まれるが、これらに限定されない。トラボキシンAは、2-アミノ-8-オキソ-9,10-エポキシ-デカノイル (AOE) 部分を含む環状テトラペプチドである。参照：Kijimaら、(1993) J. Biol. Chem. 268: 22429-22435。アピシジンは、強い広範な抗原虫活性を示し、ナノモル濃度でHDAC活性を阻害する真菌代謝産物である。Darkin-Rattrayら、(1996) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 93: 13143-13147。FR901228は、クロモバクテリウム・ビオラセウム (*Chromobacterium violaceum*) から単離され、マイクロモル濃度でHDAC活性を阻害することが示されているデブシペプチドである。

【0121】

ベンズアミドの例には、MS-27-275が含まれるが、これらに限定されない。Saitoら、(1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 96: 4592-4597。短鎖脂肪酸の例には、ブチラート（例えば、酪酸、アルギニンブチラートおよびフェニルブチラート (PB)）が含まれるが、これらに限定されない。Newmarkら、(1994) Cancer Lett. 78: 1-5およびCarducciら、(1997) Anticancer Res. 17: 3972-3973。さらに、マイクロモル濃度でHDACを阻害することが示されたデブデシン (Kwonら、(1998) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 95: 3356-3361) はまた、本発明のヒストン脱アセチル化酵素阻害剤の範囲内に含まれる。

【0122】

本発明の化合物または医薬製剤は、他の治療成分（抗新生物薬、アルキル化剤、レチノイドスーパーファミリーのメンバーである薬剤、抗生物質薬剤、ホルモン剤、植物由来薬剤、生物学的薬剤、インターロイキン、インターフェロン、サイトカイン、免疫調節剤、

10

20

30

40

50

およびモノクローナル抗体が含まれるが、これらに限定されない)と組み合わせて使用されてもよい。

【0123】

一実施形態では、アルキル化剤は、本発明の化合物/製剤と併用される、および/または本発明の化合物/製剤に添加される。アルキル化剤の例には、ビスクロロエチルアミン(ナイトロジェンマスタード(例えば、クロラムブシル、シクロホスファミド、イホスファミド、メクロレタミン、メルファラン、ウラシルマスタード))、アジリジン(例えば、チオテパ)、アルキルアルコンスルホネート(例えば、ブスルファン)、ニトロソ尿素(例えば、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾトシン)、非古典的アルキル化剤(アルトレタミン、ダカルバジン、およびプロカルバジン)、白金化合物(カルボプラスチン(carboplastin)およびシスプラチン)が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0124】

別の実施形態では、シスプラチン、カルボプラチン、またはシクロホスファミドが、本発明の化合物/製剤と併用される、および/または本発明の化合物/製剤に添加される。

【0125】

別の実施形態では、レチノイドスーパーファミリーのメンバーは、本発明の化合物/製剤と併用される、および/または本発明の化合物/製剤に添加される。レチノイドは、ビタミンA(オールトランスレチノール)に由来または関連する構造的および機能的に関連する分子のファミリーである。レチノイドの例には、オールトランスレチノール、オールトランスレチノイン酸(トレチノイン)、13-シスレチノイン酸(イソトレチノイン)および9-シス-レチノイン酸が含まれるが、これらに限定されない。

20

【0126】

さらに別の実施形態では、ホルモン剤が、本発明の化合物/製剤と併用される、および/または本発明の化合物/製剤に添加される。このようなホルモン剤の例は、合成エストロゲン(例えば、ジエチルスチベストロール)、抗エストロゲン(例えば、タモキシフェン、トレミフェン、フルオキシメステロールおよびラロキシフェン)、抗アンドロゲン(ピカルタミド、ニルタミド、フルタミド)、アロマターゼ阻害剤(例えば、アミノグルテチミド、アナストロゾールおよびテトラゾール)、ケトコナゾール、酢酸ゴセレリン、リユープロライド、酢酸メゲストロールおよびミフェプリストンである。

30

【0127】

さらに別の実施形態では、植物由来薬剤は、本発明の化合物/製剤と併用される、および/または本発明の化合物/製剤に添加される。植物由来薬剤の例には、ピンカアルカロイド(例えば、ピンクリスチン、ピンblasチン、ピンデシン、ピンゾリジンおよびピノレルピン)、カンプトテシン(20(S)-カンプトテシン、9-ニトロ-20(S)-カンプトテシン、および9-アミノ-20(S)-カンプトテシン)、ボドフィロトキシシン(例えば、エトポシド(VP-16)およびテニポシド(VM-26))、およびタキサン(例えば、パクリタキセルおよびドセタキセル)が含まれるが、これらに限定されない。

40

【0128】

さらに別の実施形態では、生物学的薬剤(例えば、免疫調節タンパク質(例えば、サイトカイン)、腫瘍抗原に対するモノクローナル抗体、腫瘍抑制遺伝子、および癌ワクチンなど)は、本発明の化合物/製剤と併用される、および/または本発明の化合物/製剤に添加される。

【0129】

本発明の化合物/製剤と併用される、および/または本発明の化合物/製剤に添加されることができるインターロイキンの例には、インターロイキン2(IL-2)、インターロイキン4(IL-4)、およびインターロイキン12(IL-12)が含まれるが、これらに限定されない。デシタピン-グリセリン製剤と併用することができるインターフェロンの例には、インターフェロンα、インターフェロンβ(線維芽細胞インターフェロン

50

）、およびインターフェロン γ （線維芽細胞インターフェロン）が含まれるが、これらに限定されない。そのようなサイトカインの例には、エリスロポエチン（エポエチン）、顆粒球 - C S F（フィルグラスチム）、および顆粒球、マクロファージ - C S F（サルグラモスチム）が含まれるが、これらに限定されない。サイトカイン以外の免疫調節剤には、カルメット・ゲラン桿菌（*b a c i l l u s C a l m e t t e - G u e r i n*）、レバミゾール、およびオクトレオチドが含まれるが、これらに限定されない。

【0130】

本発明の製剤中で使用することができる腫瘍抗原に対するモノクローナル抗体の例には、H E R C E P T I N（登録商標）（トラスツズマブ（*T r a s t r u z u m a b*））、R I T U X A N（登録商標）（リツキシマブ）、M Y L O T A R G（登録商標）（抗CD 33抗体）、およびC A M P A T H（登録商標）（抗CD52抗体）が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0131】

さらに別の実施形態では、キナーゼ阻害剤が、異常なキナーゼ活性と関連した疾患を治療するために、本発明の化合物／製剤と併用される、および／または本発明の化合物／製剤に添加される。

【0132】

1つの変形例では、チロシンキナーゼ阻害剤は、イマチニブメシラート（例えば、*G l e e v e c*（登録商標））である。イマチニブメシラートは、C M Lでのフィラデルフィア染色体異常によって生じるB c r - A b lチロシンキナーゼを阻害するタンパク質チロシンキナーゼ阻害剤である。イマチニブシラートは、B c r - A b lチロシンキナーゼ（基質のリン酸化および関連した悪性転換を防止する）のアデノシン三リン酸結合部位と結合することによってこの阻害効果を達成する。このキナーゼ阻害により、イマチニブメシラートが細胞増殖を阻害し、アポトーシスを誘導すると考えられている。参照：T . S c h i n d l e r ら、（2000）*S c i e n c e* 289：1938 - 1942。

20

【0133】

別の変形例では、キナーゼは、R a fキナーゼなどのセリン／スレオニンキナーゼである；そして、キナーゼ阻害剤は、B A Y 43 - 9006である。

【0134】

さらに別の変形例では、キナーゼは、R a f - マイトジェン活性化プロテインキナーゼ（M E K）およびプロテインキナーゼB（A k t）キナーゼなどのプロテインキナーゼである。

30

【0135】

さらに別の変形例では、キナーゼは、細胞外シグナル制御キナーゼ（E R K）である。E R Kの阻害剤の例としては、P D 98059、P D 184352、およびU 0126が挙げられるが、これらに限定されない。

【0136】

さらに別の変形例では、キナーゼは、ホスファチジルイノシトール3' - キナーゼ（P I 3 K）である。P I 3 Kの阻害剤の例としては、L Y 294002が挙げられるが、これに限定されない。

40

【0137】

特定の変形例では、キナーゼはチロシンキナーゼである。チロシンキナーゼは、受容体チロシンキナーゼおよび非受容体チロシンキナーゼであってもよい。

【0138】

受容体チロシンキナーゼの例としては、上皮細胞成長因子受容体ファミリー（E G F R）、血小板由来成長因子受容体（P D G F R）ファミリー、血管内皮成長因子受容体（V E G F R）ファミリー、神経成長因子受容体（N G F R）ファミリー、線維芽細胞成長因子受容体ファミリー（F G F R）インスリン受容体ファミリー、エフリン受容体ファミリー、M e tファミリー、およびR o rファミリーが挙げられるが、これらに限定されない。

50

【 0 1 3 9 】

上皮細胞成長因子受容体ファミリーの例としては、H E R 1、H E R 2 / n e u、H E R 3、およびH E R 4が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 1 4 0 】

上皮細胞成長因子受容体ファミリーの阻害剤の例としては、H E R C E P T I N（登録商標）、Z D 1 8 3 9（I R E S S A（登録商標））、P D 1 6 8 3 9 3、C I 1 0 3 3、I M C - C 2 2 5、E K B - 5 6 9、および受容体チロシンキナーゼのC y s残基に共有結合する阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 1 4 1 】

上皮細胞成長因子受容体ファミリーの異常な活性と関連した疾患の例には、上皮腫、癌腫、上気道消化管癌、肺癌、および非小細胞肺癌が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【 0 1 4 2 】

血管内皮成長因子受容体ファミリーの例には、V E G F R 1、V E G F R 2、およびV E G F R 3が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 1 4 3 】

血管内皮成長因子受容体ファミリーの阻害剤の一例は、S U 6 6 6 8が挙げられるが、これに限定されない。

【 0 1 4 4 】

血管内皮成長因子受容体ファミリーの異常な活性と関連した疾患の例には、固形の転移を起こしやすい腫瘍が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【 0 1 4 5 】

神経成長因子受容体ファミリーの例には、t r k、t r k Bおよびt r k Cが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 1 4 6 】

神経成長因子受容体ファミリーの阻害剤の例には、C E P - 7 0 1、C E P - 7 5 1、およびインドカルバゾール化合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 1 4 7 】

神経成長因子受容体ファミリーの異常な活性と関連した疾患の例には、前立腺癌、大腸癌、乳頭癌、甲状腺癌、神経腫および骨芽細胞腫が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【 0 1 4 8 】

M e tファミリーの例には、M e t、T P R - M e t、R o n、c - S e a、およびv - S e aが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 1 4 9 】

M e tファミリーからの受容体チロシンキナーゼの活性と関連した疾患の例には、侵襲性増殖癌、癌腫、甲状腺の乳頭癌、大腸癌、腎臓癌、膀胱癌、卵巣癌、頭頸部扁平上皮癌が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 1 5 0 】

非受容体チロシンキナーゼの例には、c - k i tファミリー、S r cファミリー、F e sファミリー、J A Kファミリー、F a kファミリー、B t kファミリー、S y k / Z A P - 7 0ファミリー、およびA b Iファミリーが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【 0 1 5 1 】

S r cファミリーからの非受容体チロシンキナーゼの例には、S r c、c - S r c、v - S r c、Y e s、c - Y e s、v - Y e s、F y n、L y n、L c k、B I k、H c k、F g r、c - F g r、v - F g r、p 5 6 1 c k、T k 1、C s k、およびC t kが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 1 5 2 】

S r cファミリーからの非受容体チロシンキナーゼの阻害剤の例には、S U 1 0 1およびC G P 5 7 4 1 8 Bが挙げられるが、これらに限定されない。

50

【 0 1 5 3 】

S r cファミリーからの非受容体チロシンキナーゼの活性と関連した疾患の例には、乳癌、癌腫、骨髄腫、白血病、および神経芽細胞腫が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 1 5 4 】

F e sファミリーからの非受容体チロシンキナーゼの例には、c - f e s / f p s、v - f p s / f e s、p 9 4 - c - f e s 関連タンパク質、およびF e rが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 1 5 5 】

F e sファミリーからの非受容体チロシンキナーゼの活性と関連した疾患の例には、間葉由来腫瘍および血液細胞由来腫瘍が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【 0 1 5 6 】

J A Kファミリーからの非受容体チロシンキナーゼの例には、J a k 1、J a k 2、T y k 2、およびJ a k 3が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 1 5 7 】

J A Kファミリーからの非受容体チロシンキナーゼの阻害剤の例には、チルホスチン、C I S / S O C S / J a bファミリーのメンバー、合成成分A G 4 9 0、ジメトキシキナゾリン化合物、4 - (フェニル) - アミノ - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン、4 - (4' - ヒドロキシフェニル) - アミノ - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン、4 - (3' - プロモ - 4' - ヒドロキシフェニル) - アミノ - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン、および4 - (3', 5' - ジプロモ - 4' - ヒドロキシフェニル) - アミノ - 6, 7 - ジメトキシキナゾリンが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【 0 1 5 8 】

J A Kファミリーからの非受容体チロシンキナーゼの活性と関連した疾患の例には、間葉由来腫瘍および血液細胞由来腫瘍が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 1 5 9 】

F a kファミリーからの非受容体チロシンキナーゼの例には、F a kおよびC A K、ベータ / P y k 2 / R A F T Kが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 1 6 0 】

F a kファミリーからの非受容体チロシンキナーゼの阻害剤の例には、ドミナントネガティブ変異体S 1 0 3 4 - F R N K；イサリア・シンクラリ（ツクツクボウシタケ：I s a r i a s i n c l a r i i）からの代謝物質F T Y 7 2 0、およびF A KアンチセンスオリゴヌクレオチドI S I S 1 5 4 2 1が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【 0 1 6 1 】

F a kファミリーからの非受容体チロシンキナーゼの異常な活性と関連した疾患の例には、ヒト癌腫、易転移性腫瘍、および血液細胞由来腫瘍が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 1 6 2 】

B t kファミリーからの非受容体チロシンキナーゼの例には、B t k / A t k、I t k / E m t / T s k、B m x / E t k、およびI t k、T e c、B m x、およびR 1 kが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【 0 1 6 3 】

B t kファミリーからの非受容体チロシンキナーゼの阻害剤の例には、 α - シアノ - β - ヒドロキシ - β - メチル - N - (2, 5 - ジプロモフェニル) プロペンアミドが挙げられるが、これに限定されない。

【 0 1 6 4 】

B t kファミリーからの非受容体チロシンキナーゼの異常な活性と関連した疾患の例には、B - 血統白血病およびリンパ腫が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 1 6 5 】

S y k / Z A P - 7 0ファミリーからの非受容体チロシンキナーゼの例には、S y kお

50

よび ZAP - 70 が挙げられるが、これらに限定されない。

【0166】

Syk / ZAP - 70 ファミリーからの非受容体チロシンキナーゼの阻害剤の例には、ピセアタノール、3, 4 - ジメチル - 10 - (3 - アミノプロピル) - 9 - アクリドンシユウ酸塩、アクリドン関連化合物、Lys - Leu - Ile - Leu - Phe - Leu - Leu - Leu [配列番号: 1] ペプチド、および Lys - Leu - Ile - Leu - Phe - Leu - Leu - Leu モチーフを含有するペプチドが挙げられるが、これらに限定されない。

【0167】

Syk / ZAP - 70 ファミリーからの非受容体チロシンキナーゼの異常な活性と関連した疾患の例には、良性乳癌、乳癌、および間葉由来腫瘍が挙げられるが、これらに限定されない。

【0168】

5. 本発明の化合物または医薬組成物の適応症

本発明による医薬製剤は、広範な種々の疾患、好ましくは、異常な DNA メチル化に関連した疾患の治療に使用することが可能である。

【0169】

本発明の医薬製剤を使用して治療することができる好ましい適応症には、望ましくない、または無制御の細胞増殖を含む適応症が含まれる。このような適応症には、良性腫瘍、癌の種々のタイプ（原発性腫瘍および腫瘍転移など）、再狭窄（例えば、冠状動脈、頸動脈、および脳の病変）、血液障害、内皮細胞の異常な刺激（アテローム性動脈硬化症）、手術に起因する体内組織の損傷、異常な創傷治癒、異常な血管新生、組織の線維化を引き起こす疾患、反復運動障害、高度に脈管化していない組織障害、および臓器移植に伴う増殖応答が含まれる。

【0170】

一般に、良性腫瘍中の細胞は、その分化した特徴を保持し、完全に無制御の様式での分裂はしない。良性腫瘍は、通常、局在化され、転移しない。本発明を使用して治療することができる特定の良性腫瘍型には、血管腫、肝細胞腺腫、海綿状血管腫、限局性結節性過形成、聴神経腫、神経線維腫、胆管腺腫、胆管嚢胞腺腫 (bile duct cyst anoma)、線維腫、脂肪腫、平滑筋腫、中皮腫、奇形腫、粘液腫、結節性再生性過形成、トラコーマおよび化膿性肉芽腫が含まれる。

【0171】

悪性腫瘍では、細胞は分化しないようになり、体の成長調節シグナルに応答せず、無制御様式で増殖する。悪性腫瘍は、浸潤性であり、離れた部位に拡大し得る（転移）。悪性腫瘍は、一般に、以下の2つのカテゴリーに分類される：原発性および二次性。原発性腫瘍は、この腫瘍が見出された組織から直接生じている。二次性腫瘍（すなわち、転移）は、体内の他の場所に由来するが、現時点で離れた器官に拡大している腫瘍である。一般的な転移経路は、隣接構造への直接的成長であり、血管またはリンパ系を介して拡大し、組織平面および体腔（腹水、脳脊髄液など）に沿って移動する。

【0172】

本発明を使用して治療することができる特定の癌または悪性腫瘍型（原発性または二次性のいずれか）には、乳癌、皮膚癌、骨癌、前立腺癌、肝臓癌、肺癌、脳腫瘍、喉頭癌、胆嚢癌、膵臓癌、直腸癌、副甲状腺癌、甲状腺癌、副腎癌、神経組織癌、頭頸部癌、大腸癌、胃癌、気管支癌、腎臓癌、基底細胞癌、潰瘍型および乳頭型の扁平上皮癌、転移性皮膚癌、骨肉種、ユーイング肉腫、ベチキュラム細胞肉腫、骨髓腫、巨細胞腫、小細胞肺腫瘍、胆石、小島細胞腫、原発性脳腫瘍、急性および慢性のリンパ球性腫および顆粒球性腫、毛様細胞腫、腺腫、過形成、髓様癌、黒色細胞腫、粘膜神経腫、腸神経節神経腫、過形成性角膜神経腫瘍、マルファン症候群様体質腫瘍、ウィルムス腫瘍、精上皮腫、卵巣腫瘍、平滑筋腫瘍、子宮頸部形成異常および非浸潤性癌腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、軟組織肉腫、悪性カルチノイド、局所皮膚病変、菌状息肉腫、横紋筋肉腫、カボジ肉腫、骨

10

20

30

40

50

原性肉腫および他の肉腫、悪性高カルシウム血症、腎細胞腫、真性赤血球増加症、腺癌、多形性膠芽細胞腫、白血病、リンパ腫、悪性黒色腫、類表皮癌、ならびに他の腺腫および肉腫が含まれる。

【0173】

血管疾患には、血球が異形成変化し得る血球の異常増殖および種々の白血病などの血液悪性腫瘍が含まれる。血液疾患の例には、急性骨髄性白血病、急性前骨髄急性白血病、急性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、および鎌状赤血球貧血が含まれるが、これらに限定されない。

【0174】

急性骨髄性白血病（AML）は、成人が発症する急性白血病の最も一般的な型である。いくつかの遺伝性障害および免疫不全状態は、AMLリスクの増加に関連する。これらには、DNA安定性が欠損し、無作為な染色体破壊が起こる障害（ブルーム（Bloom）症候群、ファンコニ（Fanconi）貧血、リ・フラウメニ（Li-Fraumeni）症候群、毛細管拡張性運動失調症、およびX連鎖無ガンマグロブリン血症など）が含まれる。

10

【0175】

急性前骨髄球性白血病（APML）は、AMLの異なるサブグループを表す。このサブタイプは、15；17染色体転座を含む骨髄球芽細胞によって特徴づけられる。この転座により、レチノイン酸受容体および配列PMLから構成される融合転写物が生成される。

【0176】

急性リンパ球性白血病（ALL）は、種々のサブタイプによって示される異なる臨床的特徴を有する異種疾患である。ALLにおいて、再発性細胞遺伝学的異常が証明されている。最も一般的な細胞遺伝学的異常は、9；22転座である。得られたフィラデルフィア染色体は、患者の不良な予後を示す。

20

【0177】

慢性骨髄性白血病（CML）は、多能性幹細胞のクローン性骨髄増殖性障害である。CMLは、フィラデルフィア染色体が作製される染色体9；22転座を含む特異的染色体異常によって特徴づけられる。電離放射線がCMLの発症に関与する。

【0178】

骨髄異形成症候群（MDS）は、1つ以上の造血系列の異形成変化（骨髄、赤血球、および巨核球系の異形成変化が含まれる）の存在によって分類された異種クローン性造血幹細胞障害である。これらの変化により、3つの系統のうちの1つ以上で血球減少が起こる。MDS患者は、典型的には、貧血、好中球減少症（感染症）、または血小板減少症（出血）に関連する合併症を発症する。一般に、MDS患者の約10％から約70％が急性白血病を発症する。

30

【0179】

手術の過程での体組織の損傷に起因する異常な細胞増殖の治療は、種々の外科的手順（関節手術、腸手術、およびケロイド瘢痕化が含まれる）が可能である。線維性組織が生成される疾患には、気腫が含まれる。本発明を使用して治療することができる反復運動障害には、手根管症候群が含まれる。本発明を使用して治療することができる細胞増殖性障害の例は、骨腫瘍である。

40

【0180】

本発明を使用して治療することができる臓器移植に関連する増殖応答には、潜在的な臓器拒絶または関連する合併症に寄与する増殖応答が含まれる。具体的には、これらの増殖応答は、心臓、肺、肝臓、腎臓、および他の体器官または臓器系の移植時に起こり得る。

【0181】

本発明を使用して治療することもできる異常な血管新生には、関節リウマチ、虚血性再灌流関連脳浮腫および脳損傷、皮質虚血、卵巣過形成および血管像過多、（多嚢胞性卵巣症候群）、子宮内膜症、乾癬、糖尿病性網膜症、および他の眼の血管新生疾患（例えば、未熟児の網膜症（水晶体後線維増殖）など）、筋肉変性、角膜移植片拒絶、血管新生緑内

50

障 (neurovascular glaucoma) および Oster Webber 症候群を伴う異常な血管新生が含まれる。

【0182】

異常な血管新生に関連する疾患は、血管成長が必要であるか血管成長を誘導する。例えば、角膜血管新生は、以下の3つの期を含む：血管潜伏期、活発な新血管形成、ならびに血管の成熟および後退。種々の血管新生因子（炎症応答の要素（白血球、血小板、サイトカイン、およびエイコサノイド）または未確認の血漿構成要素が含まれる）の同一性および機構は依然として明らかにされていない。

【0183】

別の実施形態では、本発明の医薬製剤は、望ましくないまたは異常な血管新生に関連する疾患の治療のために使用することができる。その方法は、望ましくないまたは異常な血管新生に罹患した患者に、本発明の医薬製剤を単独で投与するか、またはインビボにおける抗新生物薬としての活性が高レベルのDNAメチル化による悪影響を受ける抗新生物薬と組み合わせて投与することを含む。血管新生および/または血管新生疾患の阻害に必要な、特定の用量のこれらの薬剤は、状態の重症度、投与経路、および担当医によって決定することができる関連要因に依存し得る。一般に、許容される有効1日用量は、血管新生および/または血管新生疾患を有効に阻害するのに十分な量である。

【0184】

この実施形態によれば、本発明の医薬製剤は、望ましくない血管新生に関連する種々の疾患（網膜/脈絡膜の新血管形成および角膜新血管形成など）を治療するために使用することができる。網膜/脈絡膜の新血管形成の例には、ベスト (Best) 病、近視、視神経乳頭小窩、スターガルト (Stargardt) 病、ページェット (Paget) 病、静脈閉塞、動脈閉塞、鎌状赤血球貧血、サルコイド、梅毒、弾力線維性偽性黄色腫頸動脈非閉塞性疾患 (pseudoxanthoma elasticum carotid atherosclerotic diseases)、慢性ブドウ膜炎/硝子体炎 (vitritis)、マイコバクテリア感染、ライム (Lyme) 病、全身性エリテマトーデス、未熟児の網膜症、イールズ (Eales) 病、糖尿病性網膜症、黄斑変性、ベッチェット (Behcet) 病、網膜炎または脈絡膜炎を発症する感染、推定眼ヒストプラズマ症、毛様体扁平部炎、慢性網膜剥離、過粘稠度症候群、トキシプラズマ症、外傷およびレーザー後合併症、ルベオシス (rubeosis) に関連する疾患（隅角新生血管形成）および線維性血管組織または線維組織の異常な増殖によって生じる疾患（全ての増殖性硝子体網膜症型が含まれる）が含まれるが、これらに限定されない。角膜新生血管形成の例には、流行性角結膜炎、ビタミンA欠損症、コンタクトレンズ過装着、アトピー性角膜炎、上輪部角結膜炎、翼状片乾性角膜炎、シェーグレン (Sjogren) 病、紅斑性座瘡、フィレクテヌロシス (phlyctenulosis)、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、角膜移植片拒絶、Mooren潰瘍、テリエン (Terrien) 角膜辺縁変性、辺縁表皮剥脱、多発性動脈炎、ウェグナー (Wegener) サルコイドーシス、強膜炎、類天疱瘡 (periphthoid) 放射状角膜切除術、新生血管形成緑内障および水晶体後線維増殖、梅毒、マイコバクテリア感染、脂質変性、化学熱傷、細菌性潰瘍、真菌性潰瘍、単純ヘルペス感染、帯状ヘルペス感染、原虫感染、およびカポジ肉腫が含まれるが、これらに限定されない。

【0185】

さらに別の実施形態では、本発明の医薬製剤は、異常な血管新生に関連する慢性炎症性疾患の治療のために使用することができる。その方法は、異常な血管新生に関連する慢性炎症性疾患に罹患した患者に本発明の医薬製剤を単独で投与するか、インビボにおける抗新生物薬としての活性が高レベルのDNAメチル化による悪影響を受ける抗新生物薬と組み合わせて投与することを含む。慢性炎症は、炎症細胞の流入を維持する毛細管の芽の連続的形成による。炎症細胞の流入および存在によって肉芽腫を発症し、それにより、慢性炎症状態が維持される。本発明の医薬製剤を使用した血管新生の阻害により、肉芽腫の形成が防止され、それにより、疾患を寛解することができる。慢性炎症性疾患の例には、炎

10

20

30

40

50

症性腸疾患（例えば、クローン病および潰瘍性大腸炎など）、乾癬、サルコイドーシス、および関節リウマチが含まれるが、これらに限定されない。

【0186】

クローン病および潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患は、胃腸管中の種々の部位の慢性炎症および血管新生によって特徴づけられる。例えば、クローン病は、通常、遠位回腸に発症するが、口から肛門および周辺領域に至るまでの任意の胃腸管部分にも発症し得る慢性貫壁性炎症性疾患として発症する。クローン病患者は、一般に、腹痛を伴う下痢、発熱、食欲不振、体重減少、および腹部膨満を示す。潰瘍性大腸炎はまた、結腸粘膜に発症する慢性で非特異性の炎症性潰瘍性疾患であり、出血性下痢の存在によって特徴づけられる。これらの炎症性腸疾患は、一般に、胃腸管全体にわたる慢性肉芽腫性炎症によって発症し、この炎症は、炎症細胞の円柱によって取り囲まれた新規の毛細管の芽を含む。本発明の医薬製剤による血管新生の阻害により、芽の形成が阻害され、肉芽腫の形成が防止される。炎症性腸疾患はまた、皮膚病変などの腸外徴候を示す。このような病変は、炎症および血管新生によって特徴づけられ、他の胃腸管の多くの部位で発症し得る。本発明の医薬製剤による血管新生の阻害により、炎症細胞の流入が減少し、病変形成が防止されるはずである。

10

【0187】

サルコイドーシス（別の慢性炎症性疾患）は、多系肉芽腫性障害として特徴づけられる。この疾患の肉芽腫は、体のどこにでも形成され得るので、症状は、肉芽腫部位および疾患が活性であるかどうか依存する。肉芽腫は、炎症細胞を絶え間なく供給する血管新生性の毛細管の芽によって生成される。血管新生を阻害するための本発明の医薬製剤の使用により、そのような肉芽腫を阻害することができる。乾癬（慢性および再発性の炎症性疾患でもある）は、種々のサイズの丘疹およびプラークによって特徴づけられる。本発明の医薬製剤を使用する治療により、特徴的な病変の維持に必要な新規の血管の形成を防止し、そのような症状から患者を軽減するはずである。

20

【0188】

関節リウマチ（RA）はまた、末梢関節の非特異的炎症によって特徴づけられる慢性炎症性疾患である。それは、関節の滑膜表層中の血管が血管新生を受けると考えられる。新規の血管網の形成に加えて、内皮細胞は、パンヌス成長および軟骨破壊を引き越す因子および活性酸素種を放出する。血管新生に関与する因子は、関節リウマチの慢性炎症状態に能動的に寄与するか、その維持を補助し得る。本発明の医薬製剤は、単独で使用するか、他の抗RA薬剤と組み合わせて使用した治療により、慢性炎症の維持に必要な新規の血管の形成を防止し、RA患者のこの症状を軽減することができる。

30

【0189】

さらに別の実施形態では、本発明の医薬製剤は、異常なヘモグロビン合成に関連する疾患の治療のために使用することができる。その方法は、本発明の医薬製剤を異常なヘモグロビン合成に関連する疾患に罹患した患者に投与することを含む。DNAへの取り込み機構がDNA低メチル化に関連するので、デシタピン含有製剤は、胎児ヘモグロビン合成を刺激する。異常なヘモグロビン合成に関連する疾患の例には、鎌状赤血球貧血およびβ-サラセミアが含まれるが、これらに限定されない。

40

【0190】

さらに別の実施形態では、本発明の医薬製剤は、細胞内遺伝子発現を調節するために使用することができる。その方法は、本発明の医薬製剤を、異常な遺伝子発現レベルに関連する疾患に罹患した患者に投与することを含む。DNAメチル化は、遺伝子発現の調節に関連する。具体的には、プロモータ中またはプロモータ付近のメチル化によって転写が阻害される一方で、脱メチル化によって発現が回復される。記述された機構の可能な適用の例には、治療的に調節された成長阻害、アポトーシスの誘導、および細胞分化が含まれるが、これらに限定されない。

【0191】

本発明の医薬製剤によって促進される遺伝子活性化により、治療目的で細胞の分化を誘

50

導することができる。細胞分化は、低メチル化機構によって誘導される。形態学的および機能的分化の例には、筋肉細胞、筋管、赤血球およびリンパ球系統の細胞を形成する分化が含まれるが、これらに限定されない。

【0192】

本発明の例示的实施形態を説明および記載したが、本発明の精神から逸脱することなく、本明細書に記載された本発明に対する多数の変化、修正、または改変を得ることが当業者には明らかであろう。したがって、このような変化、修正、または改変の全てを、本発明の範囲内と見なすべきである。

【実施例】

【0193】

以下の実施例は本発明を代表して、本発明の化合物を製造するための詳細な方法を提供する。これらの実施例では、元素分析は、Microchemical Laboratory、University of Otago、Dunedin、NZで行った。融点は、Electrothermal 2300 Melting Point Apparatusで測定した。NMRスペクトルは、 ^1H に対して400MHzで、 ^{13}C スペクトルに対して100MHzで、そしてMe₄Siを基準としてBruker Avance-400分光計で得た。質量スペクトルは、1000の公称解像度で70eVのイオン化電位を用いてVG-70SE質量分析計で測定された。高解像度のスペクトルは、適宜3000、5000または10000の公称解像度で得た。すべてのスペクトルは、特に明記しない限り、標準としてPFKを用いる電子衝撃(EI)として得た。カラムクロマトグラフィは、特に明記しない限り、シリカゲル(Merck 230-400メッシュ)上で実施した。

10

20

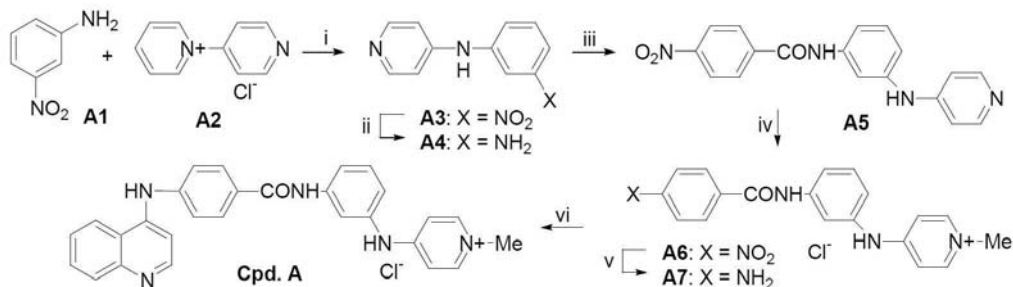
【0194】

実施例 A

1-メチル-4-(3-{[4-(4-キノリニルアミノ)ベンゾイル]アミノ}アニリノ)ピリジニウムクロリド(Cpd. A)の製造

【0195】

【化10】



30

(i) TsOH / 180 ; (ii) H₂ / Pd / C / MeOH ; (iii) 4-ニトロベンゾイルクロリド / ピリジン / ジオキサン ; (iv) DMF / MeOTs / 20、その後イオン交換 ; (v) Fe粉末 / EtOH / H₂O ; (vi) 4-クロロキノリン / MeOH / 触媒HCl / 還流

40

N-(3-ニトロフェニル)-4-ピリジンアミン(A3)。ベンゼン中、p-トルエンスルホン酸1水和物(17.4g、0.126mol)の懸濁液を10時間共沸した。フェノール(50g)を加え、混合物を2時間共沸し、次いで4-ピリジルピリジニウムクロリド(26.6g、0.138mmol)および3-ニトロアニリン(17.4g、0.126mmol)を加え、混合物を3時間共沸した。ベンゼンを減圧下で除去し、得られた黑色残渣を180で1時間加熱した。反応混合物を20まで冷却し、そして、4NのNaOH(150mL)を加えた。混合物を30分間攪拌し、次いで、水(2L)で希釈した。混合物をCH₂Cl₂(1L)中で攪拌し、得られた沈殿物を濾過し、さらにCH₂Cl₂で洗浄した。固体をMeOH/H₂Oから再結晶してA3(11.9g)を黄色の固体として得た：融点(MeOH/H₂O)182-184。Na₂SO₄で

50

乾燥し、蒸発乾固することにより、 CH_2Cl_2 洗浄液からさらに物質を回収した。残渣を CH_2Cl_2 (100 mL) に溶解し、ヘキサン (200 mL) を加え、混合物を 16 時間攪拌した。得られた沈殿物を濾過し、エーテルで洗浄してすべての未反応 3 - ニトロアニリンを除去し、固体を $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ から結晶化してさらに A3 (3.2 g; 合計収量 15.7 g、58%) を得た; ^1H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 9.28 (s, 1H, NH), 8.31 - 8.29 (m, 2H, H-2, 6), 7.95 (t, J = 2.1 Hz, 1H, H-2'), 7.82 - 7.79 (m, 1H, H-4'), 7.65 - 7.57 (m, 2H, H-5', H-6'), 7.03 - 7.02 (m, 2H, H-3, H-5), ^{13}C NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 150.5 ($2\times\text{C}$), 148.8, 148.6, 142.2, 130.8, 124.8, 116.2, 112.7, 110.2 ($2\times\text{C}$); 計算値: $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$: C, 61.4; H, 4.2; N, 19.5; 実測値: C, 64.5; H, 4.3; N, 19.7%。

10

【0196】

N¹ - (4 - ピリジニル) - 1, 3 - ベンゼンジアミン (A4)。MeOH 中、化合物 A3 (7.26 g、33.7 mmol) と 10% Pd/C との懸濁液を 2 時間水素化し、セライトパッドを通して濾過し、溶媒を蒸発させた。残渣を MeOH/ H_2O から再結晶して A4 を淡黄色粉末 (5.43 g、83%) として得た: 融点 (MeOH/ H_2O) 170 - 171。 ^1H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 8.48 (bs, 1H, NH), 8.14 - 8.12 (m, 2H, H-2' および 6'), 6.96 (t, J = 7.9 Hz, 1H, H-5), 6.86 - 6.84 (m, 2H, H-3' および 6'), 6.43 (t, J = 2.0 Hz, 1H, H-2), 6.32 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H, H-6), 6.26 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H, H-4) 5.07 (br s, 2H, NH_2); HRMS (EI⁺) 計算値: $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3$ (M⁺) m/z 185.0953, 実測値: 185.0945; 計算値: $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3 \cdot 0.125 \text{H}_2\text{O}$: C, 70.5; H, 6.1; N, 22.5; 実測値: C, 70.6; H, 6.0; N, 22.7%。

20

【0197】

N - (4 - ニトロフェニル) - 3 - (4 - ピリジニルアミノ) ベンズアミド (A5)。4 - ニトロ安息香酸 (4.3 g、16.36 mmol) を SOCl_2 (30 mL) 中に懸濁し、DMF を 2 滴加え、混合物を 1 時間 (透明な溶液が得られるまで) 還流した。反応混合物を室温に冷却し、過剰の SOCl_2 を減圧下で除去した。得られた残渣を 1, 4 - ジオキサンに溶解して、ピリジン (8 mL) を含む 1, 4 - ジオキサン (300 mL) 中の A4 (3.0 g、16.20 mmol) の懸濁液に加えた。反応混合物を 50 で 16 時間攪拌し、次いで、溶媒を蒸発させた。残渣を希アンモニア水中で攪拌し、得られた沈殿物を濾過し、MeOH から結晶化して A5 (5.3 g、79%) を得た: 融点 (MeOH) 219 - 222; ^1H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 10.63 (s, 1H, NH), 9.04 (s, 1H, NH), 8.37 (d, J = 8.9 Hz, 2H, ArH), 8.24 - 8.18 (m, 4H, ArH), 7.81 (bs, 1H, ArH), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H, ArH), 7.34 (t, J = 8.0 Hz, 1H, ArH), 6.99 - 6.95 (m, 3H, ArH), ^{13}C NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 166.9, 164.0, 150.3, 149.4 ($2\times\text{C}$), 149.1, 140.5, 139.6, 129.5 ($2\times\text{C}$), 129.2, 123.5 ($2\times\text{C}$), 123.4, 115.8, 114.6, 111.6, 109; HRMS (FAB⁺) 計算値: $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_3$ (M⁺) m/z 335.1144, 実測値: 335.1154。

30

40

【0198】

1 - メチル - 4 - { 3 - [(4 - ニトロアニリノ) カルボニル] アニリノ } ピリジニウムクロリド (A6)。A5 (507 mg、1.51 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、メチル - p - トルエンスルホネート (3 mL) を加え、反応混合物を室温で 20 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を MeOH に再溶解した。この溶液を蒸発乾固し、残渣を MeOH/EtOAc から結晶化して A6 をトシル酸塩 (530 mg、67%) と

50

して得た。これを、イオン - 交換（以下の通り）によって塩化物塩に転換した。A G^R
 1 - X₄樹脂 200 - 400クロリド型（7 g）を水洗して、カラムに充填した。トシラ
 ート A 6（530 mg）を前洗浄した樹脂（2 g）中で攪拌し、得られたスラリーをカラム
 に負荷した。次いで、カラムを水で溶出し、化合物を含むフラクションを合わせ、蒸発
 乾固した。残渣を MeOH（3 × 20 mL）で共沸し、最終的に MeOH / EtOAc から再沈殿させて A 6 を塩化物塩（317 mg 54 %）として得た：融点（MeOH / EtOAc）295 - 298 ; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 10.82 (s, 1 H, NH), 10.76 (s, 1 H, NH), 8.38 (d, J = 8.9 Hz, 2 H, ArH), 8.31 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, ArH), 8.21 (d, J = 8.9 Hz, 2 H, ArH), 7.96 (t, J = 1.9 Hz, 1 H, ArH), 7.64 (dd, J = 8.7, 1.1 Hz, 1 H, ArH), 7.50 (t, J = 5.4 Hz, 1 H, ArH), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 2 H, ArH), 7.11 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1 H, ArH), 3.97 (s, 3 H, N⁺CH₃); HRMS (FAB⁺) 計算値: C₁₉H₁₇N₄O₃ (M⁺) m/z 349.1301, 実測値: 349.1303。

10

20

30

【0199】

4 - { 3 - [(4 - アンモニオベンゾイル) アミノ] アニリノ } - 1 - メチルピリジニ
 ウムクロリド (A 7)。A 6 (1.57 g、4.08 mmol) を 5 : 1 の H₂O : EtOH (62 mL) に溶解し、Fe 粉末を加え (1.1 g)、得られた懸濁液を 5 時間、
 激しく攪拌しながら還流した。熱い反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、セライト
 パッドを熱 EtOH で洗浄した。合わせた EtOH フラクションを蒸発乾固し、残渣を
 温水で抽出した。この溶液を蒸発乾固し、残渣をメタノール (3 × 30 mL) と共沸して
 乾燥した。残渣を MeOH (20 mL) に溶解し、メタノール性 HCl (1.25 M、5
 mL) を加え、そして、溶液を 30 分間攪拌した。溶液を蒸発乾固し、そして、残渣を M
 eOH (3 × 30 mL) と共沸して乾燥した。残渣を最後に MeOH / EtOAc から結
 晶化して A 7 (913 mg、63 %) を白色固体として得た：融点 (MeOH / EtOAc) 269 - 273 ; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 10.76 (s, 1 H, NH), 10.05 (s, 1 H, NH), 8.29 (d, J = 7.4 Hz, 2 H, ArH), 7.95 (t, J = 1.9 Hz, 1 H, ArH), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 2 H, ArH), 7.60 (dd, J = 8.7, 1.1 Hz, 1 H, ArH), 7.60 (t, J = 8.1 Hz, 1 H, ArH), 7.20 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, ArH), 7.00 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1 H, ArH), 6.72 (d, J = 8.6 Hz, 2 H, ArH), 3.96 (s, 3 H, N⁺CH₃)、NH₂ のシグナルは観測されなかった；HRMS (FAB⁺) 計算値: C₁₉H₁₉N₄O (M⁺) m/z 319.1559, 実測値: 319.1562。CRL 11720 分析: C₁₉H₂₀N₄Cl₂O について CHN 計算: C, 58.3; H, 5.4; N, 14.3; 実測値: C, 58.7; H, 5.3; N, 14.5 %。

【0200】

1 - メチル - 4 - (3 - { [4 - (4 - キノリニルアミノ) ベンゾイル] アミノ } アニ
 リノ) ピリジニウムクロリド (Cpd. A)。A 7 (200 mg、0.51 mmol) の
 MeOH (20 mL) 懸濁液に、4 - クロロキノリン (100 mg、0.61 mmol)
 を加え、混合物を 1 時間 (透明な溶液が得られるまで) 加熱還流した。次いで、濃 HCl
 を 1 滴加え、還流をさらに 20 時間続けた。反応混合物を蒸発乾固し、残渣を MeOH (10 mL) に溶解した。次いで、EtOAc (50 mL) を加え、MeOH を沸騰させて除去した。得られた沈殿物を濾過し、EtOAc で洗浄し、MeOH / EtOAc から結晶化して Cpd. A (214 mg、81 %) を淡黄色固体として得た：融点 253 - 257 ; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 11.07 (br, 1 H, NH), 10.79 (s, 1 H, NH), 10.60 (s, 1 H, NH), 8.84 (d, J = 13.5 Hz, 1 H, ArH), 8.61 (d, J = 6.9 Hz, 1 H, ArH), 8.31 (d, J = 7.4 Hz, 2 H, ArH), 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 2 H, ArH), 8

40

50

. 12 - 8.04 (m, 2H, ArH), 7.99 (br s, 1H, ArH), 7.84 (t, J = 7.2 Hz, 1H, ArH), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH), 7.49 (t, J = 8.1 Hz, 1H, ArH), 7.23 (d, J = 7.5 Hz, 2H, ArH), 7.10 (br d, J = 7.8 Hz, 1H, ArH), 7.01 (d, J = 6.7 Hz, 1H, ArH), 3.98 (s, 3H, N⁺CH₃; ¹³C NMR [(CD₃)₂SO] δ 164.8, 154.6, 154.3, 144.2, 142.8, 140.5, 140.3, 138.3, 137.3, 133.8, 132.5, 129.8, 129.4 (2×C), 127.0, 124.4 (2×C), 124.1, 120.2, 118.0, 117.9, 117.5, 114.5, 109.2, 100.3, 44.6, 2つの炭素シグナルの強調は観測困難であった; HRMS (FAB⁺) 計算値: C₂₈H₂₄N₅O: 446.1981, 実測値: 446.1975; C₂₈H₂₅C₁₂N₅OについてCHNを分析計算. 2.25 H₂O: C, 60.2; H, 5.3; N, 12.5; 実測値: C, 60.1; H, 5.3; N, 12.5%.

10

【0201】

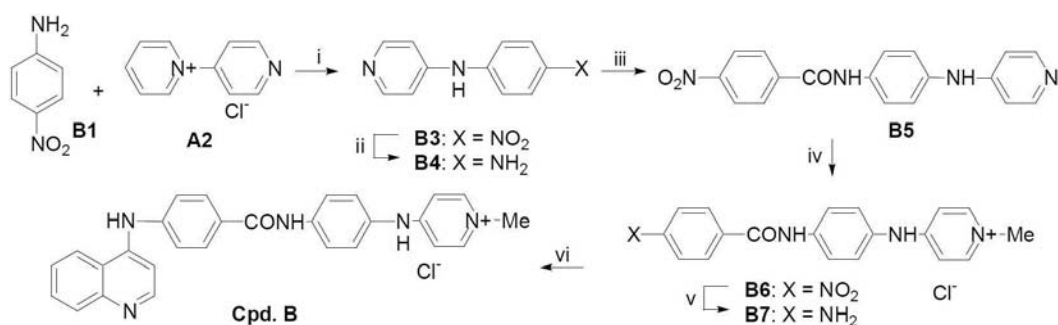
実施例 B

1 - メチル - 4 - (4 - (4 - (キノリン - 4 - イルアミノ) ベンズアミド) フェニルアミノ) ピリジニウムクロリド塩酸塩 (Cpd. B) の製造

【0202】

【化11】

20



(i) TsOH / 180 ; (ii) H₂ / Pd / C / MeOH ; (iii) 4 - ニトロベンゾイルクロリド / ピリジン / ジオキサン ; (iv) DMF / MeOTs / 20 、その後イオン交換 ; (v) Fe 粉末 / EtOH / H₂O ; (vi) 4 - クロロキノリン / MeOH / 触媒 HCl / 還流

30

N - 4 - ニトロフェニル) - 4 - ピリジンアミン (B3) 。 4 - トルエンスルホン酸 (53.80 g、0.28 mol) をベンゼン (200 mL) に溶解し、得られた溶液を、H₂Oの発生が止むまで約96時間、ディーン - スターク条件下で還流した。この溶液にフェノール (112.25 g、1.19 mol) を加え、得られた混合物をH₂Oの発生が止むまで約1時間、ディーン - スターク条件下で還流した。この後、1 - (4 - ピリジル) - ピリジニウムクロリド (59.95 g、0.31 mol) (A2) および4 - ニトロアニリン (B1) を加え、得られた混合物を、H₂Oの発生が止むまで約2時間、ディーン - スターク条件下で還流した。この後、ベンゼンを減圧下で除去し、そして、得られた黒色残渣を180 に2時間加熱した。次いで、残渣を室温に冷却して、4 NのNaOH水溶液で完全に塩基性にした。得られた溶液をH₂OとおよびCH₂Cl₂で希釈し、室温で2時間攪拌した。得られた懸濁液をセライトパッドで濾過してニトロアニリンB3 (0.22 g) の最初のバッチを純度の高い黄色固体として得た。濾液をMeOHで希釈し、4 NのNaOHで再び塩基性とし、次いでEtOAc (×4) で抽出した。合わせた有機抽出物をH₂O (×1) 、塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。溶媒を減圧下で除去してB3 (55 g) の第2バッチを得た; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] : δ 7.16 (dd, J = 4.76, 1.60 Hz, 2H, ArH), 7.33 (ddd, J = 10.37, 5.32, 3.23 Hz, 2H, ArH), 8.18 (ddd, J = 10.37, 5.32, 3.23 Hz, 2H, ArH), 8.38 (dd, J = 4.72, 1.5

40

50

6 Hz, 2H, ArH), 9.71 (br s, Ar-NH-Ar). LCMS (APCI⁺): 216 (100%).

【0203】

N¹-(4-ピリジニル)-1,4-ベンゼンジアミン(B4)。ニトロアニリンB3(約55.00g、約0.26mol)を2:1のEtOH:H₂O(500mL)中で還流させ、次いで、Fe粉末(56.96g、1.02mmol)および氷酢酸(10mL)を加えた。得られた混合物を30分間還流し、次いで、室温に冷却した。反応混合物にNH₃水を加えて塩基性とし、濾過して固体を取り除いた。溶媒を減圧下に除去して、B4を綿毛様の結晶性マゼンタ色固体(28.49g、B1から54%)として得た; ¹H NMR[(CD₃)₂SO]: δ 4.99 (br s, 2H, Ar-NH2), 6.58 (m, 4H, ArH), 6.86 (ddd, J = 9.66, 4.99, 3.04 Hz, 2H, ArH), 8.03 (d, J = 6.28 Hz, 2H, ArH), 8.24 (s, 1H, Ar-NH-Ar). LCMS (APCI⁺): 186 (100%).

10

【0204】

N-(4-ニトロフェニル)-4-(4-ピリジニルアミノ)ベンズアミド(B5)。B4(10.07g、54.37mmol)の乾燥ピリジン(21.90mL、271.82mmol)の溶液に、4-ニトロベンゾイルクロリド(10.09g、54.37mmol)の乾燥ジオキサン(100mL)溶液を加え、得られた混合物を50℃で2時間、加熱した。この後、反応混合物を室温に冷却し、NH₃水を加えて塩基性とした。得られた沈殿物を濾過して回収してアミドB5(3.47g、19%)の最初のバッチを無定形のオレンジ-黄色固体として得た。濾液をEtOAc(×4)で抽出し、合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、次いで蒸発乾固してB4とB5との混合物(¹H NMRにより約1:1)を得た。この混合物を4-ニトロベンゾイルクロリドで50℃において12時間、再処理してB5をさらに4g得た; ¹H NMR[(CD₃)₂SO]: δ 6.86 (dd, J = 4.82, 1.60 Hz, 2H, ArH), 7.21 (dt, J = 9.86, 5.02, 3.00 Hz, 2H, ArH), 7.76 (d, J = 8.84, 2H, ArH), 8.18 (m, 4H, ArH), 8.37 (ddd, J = 9, 2.3, 4.33, 2.34 Hz, 2H, ArH), 8.73 (s, 1H, ArNHAr), 10.52 (s, 1H, ArC(O)NHAr). LCMS (APCI⁺): 335 (100%).

20

【0205】

1-メチル-4-{4-[(4-ニトロアニリノ)カルボニル]アニリノ}ピリジニウムクロリド(B6)。アミドB5(5.62g、16.82mmol)の乾燥DMF(110mL)溶液に、メチルトシラート(33.00mL、218.68mmol)を加え、得られた混合物を室温で12時間攪拌した。この後、反応混合物をセライトパッドで濾過して11のトシル酸塩の最初のバッチを無定形の明るい黄色固体(7.57g、86%)として得た。濾液を沈殿物が生ずるまで減圧濃縮し、沈殿物をセライトパッドで濾過して回収してB6(0.72g、8%)のトシル酸塩の第2バッチを得た。¹H NMR[(CD₃)₂SO]: δ 2.29 (s, 3H, -O(O)2SPhCH3), 3.96 (s, 3H, R2N⁺-CH3), 7.10 (m, 4H, O(O)2SArHCH3), 7.35 (d, J = 8.84 Hz, 2H, ArH), 7.47 (d, J = 8.08 Hz, 2H, ArH), 7.91 (d, J = 8.86, 2H, ArH), 8.20 (dd, J = 6.94, 1.94, ArH), 8.26 (d, J = 7.45 Hz, 2H, ArH), 8.39 (m, 2H, ArH), 10.42 (s, 1H, ArNHAr), 10.70 (s, 1H, ArNHAr). (APCI⁺): 349 (100%).

30

40

【0206】

B6(8.30g、15.97mmol)のトシル酸塩のMeOH(約200mL)懸濁液に、イオン交換樹脂(67g、H₂Oで前洗浄)[1-X₄、BioRad AG、200-400クロリド型]を加えた。得られた懸濁液をさらにイオン交換樹脂(70g、H₂Oで前洗浄)のカラムに負荷し、カラムをMeOHで溶出した。溶媒を減圧下に除去してB6(6.47g、91%)のクロリド塩を無定形の黄色固体として得た; ¹H

50

NMR [(CD₃)₂SO] : δ 3.95 (s, 3H, R₂N⁺ - CH₃), 7.10 (m, 2H, ArH), 7.35 (d, J = 7.93 Hz, 2H, ArH), 7.91 (d, J = 8.52 Hz, 2H, ArH), 8.22 (m, 4H, ArH), 8.39 (d, J = 8.76 Hz, 2H, ArH), 10.50 (br s, 1H, ArNHAr), 10.72 (s, 1H, ArNHAr). LCMS (APCI⁺) : 349 (100%)

【0207】

4 - { 4 - [(4 - アンモニオベンゾイル) アミノ] アニリノ } - 1 - メチルピリジニウムジクロリド (B7)。アミドB6 (6.47 g、16.81 mmol) の2:1のEtOH:H₂O (600 mL) 還流懸濁液に、Fe粉末 (3.76 g、67.24 mmol) および氷酢酸 (12 mL) を順次加えた。得られた混合物を2時間還流し、次いで、熱い反応混合物をセライトパッドで濾過した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をMeOHに溶解し、溶媒を再び減圧下で除去した。この後者のプロセスをさらに2回繰り返し、最終的な再溶解の際に数滴のメタノール性HCl (約4 M) を加えた。溶媒を減圧下で除去し、残渣をMeOH:EtOAcから再結晶してアミンB8 (6.35 g) をカーキ色の緑 - 白色固体として得て、これを精製せずに使用した。¹H NMR [(CD₃)₂SO] : δ 3.94 (s, 3H, R₂N⁺ - CH₃), 6.85 (d, J = 8.26 Hz, 2H, ArH), 7.12 (d, J = 7.12 Hz, 2H, ArH), 7.29 (m, 2H, ArH), 7.83 (d, J = 8.64 Hz, 2H, ArH), 7.89 (m, 2H, ArH), 8.24 (d, J = 7.42 Hz, 2H, ArH), 10.10 (s, 1H, ArNHAr), 10.73 (s, 1H, ArH). LCMS (APCI⁺) : 319 (100%)。

【0208】

1 - メチル - 4 - [4 - ({ 4 - [(6 - ニトロ - 4 - キノリニル) アミノ] ベンゾイル } アミノ) アニリノ] ピリジニウムクロリド (Cpd. B)。4 - クロロキノリン (89 mg、0.55 mmol) および3滴の濃HClを順次アミンB7 (214 mg、0.55 mmol) の乾燥MeOH (19 mL) 溶液に加え、次いで、得られた混合物を31時間還流した。この後、溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣を2回のMeOH - 共沸混合物サイクルを経て乾燥した。残渣をMeOH:EtOAcから2回結晶化し、次いで、分取HPLCによってさらに精製してCpd. Bを無定形の黄色固体 (68 mg、24%) として得た。¹H NMR [(CD₃)₂SO] : 3.96 [s, 3H, ArN⁺CH₃], 7.00 [d, J = 6.92 Hz, 1H, ArH], 7.14 [d, J = 7.29 Hz, 2H, ArH], 7.35 [d, J = 8.86 Hz, 2H, ArH], 7.69 [d, J = 8.58 Hz, 2H, ArH], 7.85 [t, J = 15.42, 7.71 Hz, 1H, ArH], 7.96 [d, J = 8.86, 2H, ArH], 8.07 [t, J = 15.42, 7.71 Hz, 1H, ArH], 8.13 [d, J = 7.76 Hz, 1H, ArH], 8.20 [d, J = 8.58 Hz, 2H, ArH], 8.26 [d, J = 7.39 Hz, 2H, ArH], 8.61 [d, J = 6.92 Hz, 1H, ArH], 8.88 [d, J = 8.43 Hz, 1H, ArH], 10.58 [s, 1H, ArNHAr], 10.76 [s, 1H, ArNHAr], 11.16 [s, 1H, ArC(O)NHAr], 14.81 [br s, キノリン - N⁺H]。LCMS (APCI⁺) : 447 (100%)。HPLC : 99.7%。

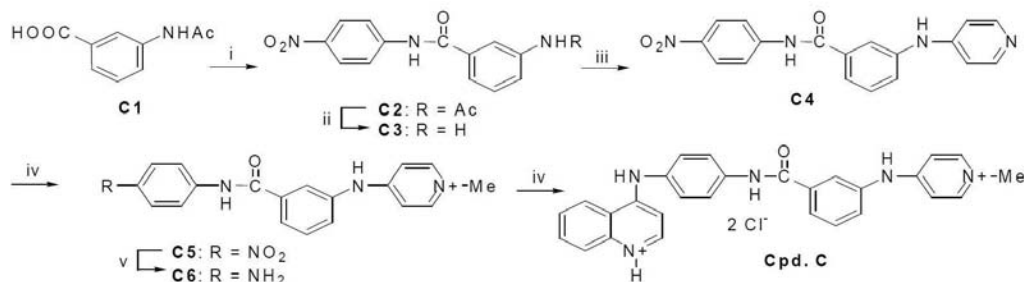
【0209】

実施例 C

4 - [4 - ({ 3 - [(1 - メチル - 4 - ピリジニウムイル) アミノ] ベンゾイル } アミノ) アニリノ] キノリニウムジクロリド (Cpd. C) の製造

【0210】

【化 1 2】



試薬 (i) CDI / DMF / 55 °C / 1 時間、その後 4 - ニトロアニリン / DMAP / 150 °C ; (ii) p - TsOH ; (iii) ピリジルピリジニウムクロリド / 180 °C ; (iv) DMF / MeOTs ; (v) Fe 粉末 / EtOH / H₂O / H⁺ / その後イオン交換 ; (vi) 4 - クロロキノリン / EtOH / H₂O / H⁺ / 還流

(アセチルアミノ) - N - (4 - ニトロフェニル) ベンズアミド (C2)。N - メチルピロリジノン (20 mL) 中、3 - アセトアミド安息香酸 (C1) (5.30 g、29.58 mmol) と CDI (5.75 g、35.50 mmol、1.2 当量) との混合物を 55 ~ 60 °C で 2 時間加熱した。その後、4 - ニトロアニリン (6.13 g、44.37 mmol、1.5 当量) を加え、混合物を 140 °C に 4 時間加熱し、次いで水 (400 mL) に注ぎ、18 時間攪拌した。得られた沈殿物を濾過し、水および CH₂Cl₂ で順次洗浄し、MeOH から結晶化して C2 (4.84 g; 55%) を黄色固体として得た; 融点 259 - 261 °C; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 10.80 (s, 1H, NH), 10.15 (s, 1H, NH), 8.29 (m, 2H, H - 3' および H - 5'), 8.12 (t, J = 1.8 Hz, 1H, H - 2), 7.84 (br dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H, H - 6), 7.65 (td, J = 7.8, 2.5 Hz, 1H, H - 4), 7.48 (t, J = 7.9 Hz, 1H, H - 5), 2.08 (s, 3H, COCH₃); 計算値: C₁₅H₁₃N₃O₄: C, 60.2; H, 4.4, N, 14.0; 実測値: C, 60.4; H, 4.6; N, 14.1%。

【0211】

3 - アミノ - N - (4 - ニトロフェニル) ベンズアミド (C3)。化合物 C2 (4.25 g、15.9 mmol) を 1, 4 - ジオキサン (100 mL) に懸濁し、希 HCl (15 mL の濃 HCl + 85 mL の H₂O) を加え、混合物を 6 時間 (6% の MeOH : CH₂Cl₂ の TLC が出発原料の完全な消費を示すまで) 還流した。次いで、反応混合物を 20 °C に冷却し、溶媒を蒸発乾固した。得られた残渣を希 NH₃ 水中で攪拌し、濾過し、水洗し、オープン乾燥し、MeOH から結晶化してアミン C3 (2.75 g、67%) を得た; 融点 (MeOH) 229 - 232 °C; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 10.63 (s, 1H, CONH), 8.27 - 8.22 (m, 2H, H - 3' および H - 5'), 8.06 - 8.02 (m, 2H, H - 2' および H - 6'), 7.18 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H - 5), 7.12 - 7.08 (m, 2H, H - 2 および H - 6), 6.80 - 6.78 (m, 1H, H - 4), 5.38 (s, 2H, NH₂); HRMS (FAB⁺) 計算値: C₁₃H₁₁N₃O₃ (M + 1) m/z 258.0879, 実測値: 258.0875; 計算値: C₁₃H₁₁N₃O₃: C, 60.7; H, 4.3; N, 16.3; 実測値: C, 60.7; H, 4.4; N, 16.6%。

【0212】

N - (4 - ニトロフェニル) - 3 - (4 - ピリジニルアミノ) ベンズアミド (C4)。パラ - トルエンスルホン酸 (2 g、10.49 mmol) をベンゼン (250 mL) と 2 時間共沸した。その後、ピリジルピリジニウムクロリド (3.3 g)、化合物 C3 (2.7 g、10.49 mmol) および N - メチルピロリジノン (10 mL) を加え、混合物を 130 °C で 2 時間共沸した。溶媒を沸騰させて除き、得られた黒褐色の混合物を 180 °C に 1 時間加熱し、次いで、50 °C に冷却し、水で希釈した。混合物を 2 時間、室温で攪拌し、得られた沈殿物を濾過し、水、希 NH₃ 水および CH₂Cl₂ で順次洗浄した。

その後、固体を MeOH から結晶化し、濾過し、MeOH および CH₂Cl₂ で洗浄して C4 (1.92 g、55%) を得た; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 10.79 (s, 1H, CONH), 9.00 (s, 1H, NH), 8.29 - 8.22 (m, 4H, H-3', 5' および py H-2, 6), 8.08 - 8.04 (m, 2H, H-2', 6'), 7.76 (t, J = 1.8 Hz, 1H, H-2), 7.63 (td, J = 8.0, 1.3 Hz, Hz, 1H, H-6), 7.52 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H-5), 7.46 - 7.43 (m, 1H, H-4), 6.98 - 6.97 (m, 2H, py H-3 および 5)。

【0213】

1 - メチル - 4 - { 3 - [(4 - ニトロアニリノ) カルボニル] アニリノ } ピリジニウム 4 - メチルベンゼンスルホネート (C5)。化合物 C4 (1.92 g、5.73 mmol) を DMF (10 mL) に懸濁し、メチル - p - トルエンスルホネート (15 mL) を加え、混合物を室温で 18 時間攪拌した。溶媒を減圧除去し、残渣を温 MeOH (10 mL) に溶解し、その後 EtOAc で希釈した。MeOH のいくらかを沸騰させて除き、溶液を 18 時間冷凍した。得られた沈殿物を濾過し、EtOAc で洗浄して本質的に純粋な C5 (2.90 g、97%) を得て、これをさらに精製することなく使用した。¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 10.85 (s, 1H, CONH), 10.60 (s, 1H, NH), 8.33 - 8.27 (m, 4H, H-3', 5' および py H-2, 6), 8.08 - 8.30 (m, 2H, H-2', 6'), 7.94 - 7.89 (m, 2H, H-2" 4"), 7.69 (t, J = 7.9 Hz, 1H, H-5"), 7.60 - 7.57 (m, 1H, H-6"), 7.48 - 7.45 (m, 2H, H-3, 5), 7.22 (d, J = 7.5 Hz, 2H, p - tol H-2, 6), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 2H, p - tol H-3, 5), 3.99 (s, 3H, N⁺CH₃), 1.99 (s, 3H, CH₃)。

10

20

30

40

【0214】

4 - { 3 - [(4 - アミノアニリノ) カルボニル] アニリノ } - 1 - メチルピリジニウムクロリド (C6)。化合物 C5 (1.59 g、3.06 mmol) を、およそ 6 : 1 の EtOH : H₂O (46 mL) 中に溶解し、Fe 粉末 (885 mg) を加え、得られた懸濁液を還流した。濃 HCl を 2 滴加え、還流を 1 時間 (n - BuOH : H₂O : CH₃CO₂H の 5 : 4 : 1 混合物の上相を用いての TLC が、出発原料の完全な消費を示すまで) 続けた。反応混合物を EtOH (100 mL) で希釈し、還流した。熱い反応混合物をセライトパッドで濾過し、セライトパッドの表層をさらに EtOH と沸騰させ、濾過した (この手順は、生成物の鉄の残渣からの完全な抽出を確実にするために 3 回、繰り返した)。合わせた EtOH 抽出物を蒸発乾固し、残渣を熱湯で抽出し、セライトパッドを通して濾過した。濾液を少量まで濃縮し、前洗浄処理されたイオン交換樹脂 (55 g) 中で攪拌した。得られたスラリーを前洗浄処理されたイオン交換樹脂を詰めたカラムに負荷し、水で溶出した。生成物を含むフラクションを合わせ、蒸発乾固し、残渣を EtOH と数回共沸した。残渣を MeOH の少量に溶解し、メタノール性 HCl (1.25 M、1 mL) を加え、溶液を 10 分間攪拌した。溶液を EtOAc で希釈し、得られた沈殿物を濾過し、次いで、MeOH / EtOAc から結晶化して C6 (873 mg、80%) を得た; 融点 (MeOH / EtOAc) > 300 ; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 10.77 (br s, 1H, NH), 9.95 (s, 1H, NH), 8.41 (br d, J = 5.5 Hz, 2H, Py H-2, 6), 7.87 - 7.84 (m, 2H, H-2, 4), 7.61 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H-5), 7.49 (br d, J = 7.8 Hz, 1H, H-6), 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-2', 6'), 7.21 (br d, J = 4.6 Hz, 2H, py H-3, 5), 6.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H-3', 5'), 4.93 (s, 2H, NH₂), 3.97 (s, 3H, N⁺CH₃)。

【0215】

4 - [4 - ({ 3 - [(1 - メチル - 4 - ピリジニウムイル) アミノ] ベンゾイル } ア

50

ミノ)アニリノ]キノリニウムジクロリド(Cpd.C)。化合物C6(100mg、0.28mmol)をEtOH(10mL)およびH₂O(5mL)に加熱しながら溶解した。4-クロロキノリン(60mg、0.36mmol)および3滴の濃HClを加え、混合物を18時間(n-BuOH:H₂O:CH₃CO₂Hの5:4:1混合物の上相を用いてのTLCが、原料アミンの完全な消費を示すまで)還流した。その後、反応混合物をEtOAcで希釈し、数分間沸騰させ、次いで、室温に冷却した。得られた沈殿物を濾過し、MeOH/EtOAcから結晶化してCpd.C(64mg、63%)を得た；融点(MeOH、EtOAc)>300；¹H NMR[(CD₃)₂SO] δ 14.49(br, 1H, N+H), 11.01(s, 1H, NH), 11.78(br, 1H, NH), 10.64(s, 1H, NH), 8.77(d, J=8.5Hz, 1H, ArH), 8.57(d, J=6.5Hz, 1H, ArH), 8.32(d, J=7.5Hz, 2H, ArH), 8.06-7.92(m, 6H, ArH), 7.53(t, J=7.7Hz, 1H, ArH), 7.70-7.65(m, 1H, ArH), 7.48(d, J=8.8Hz, 2H, ArH), 7.29(d, J=7.5Hz, 2H, ArH), 6.79(d, J=6.8Hz, 1H, ArH), 3.98(s, 3H, N⁺CH₃)。

10

【0216】

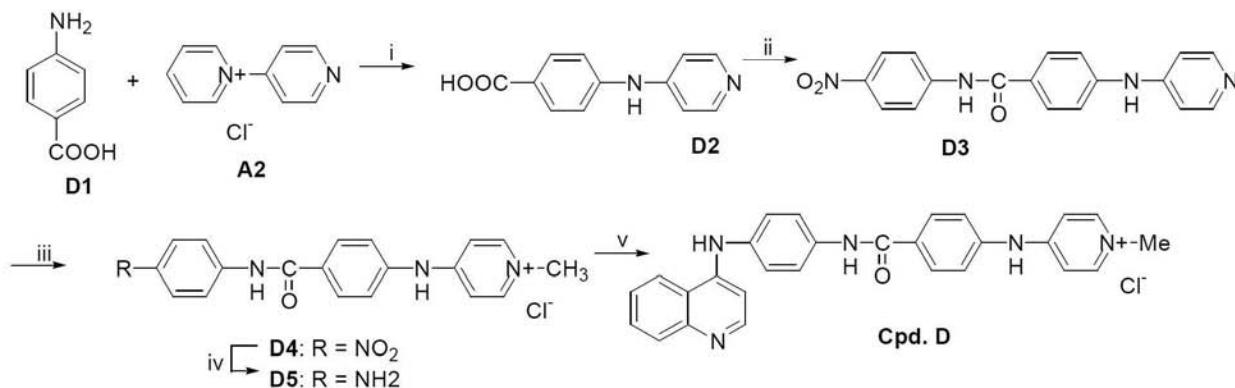
実施例D

4-[4-(4-(1-メチル-4-ピリジニウムイル)アミノ)ベンゾイル}アミノ)アニリノ]キノリニウムジクロリド(Cpd.D)の製造

20

【0217】

【化13】



30

(i) TsOH/180；(ii) SOCl₂、その後4-ニトロアニリン/ピリジン；(iii) EDMF/MeOTs/20、その後イオン交換；(iv) Fe粉末/EtOH/微量のHCl；(v) 4-クロロキノリン/EtOH/H₂O/H⁺/還流

4-(4-ピリジニルアミノ)安息香酸(D2)。パラ-トルエンスルホン酸(17.4g、0.126mol)をベンゼン(300mL)と5時間共沸した。次いで、4-ピリジルピリジニウムクロリド(26.6g、0.138mol)、4-アミノ安息香酸(D1)(17.3g、0.126mol)およびN-メチルピロリジノン(40mL)を加え、混合物を油浴中110で1時間共沸した。ベンゼンを130で蒸発させ、次いで、温度を1.5時間180に上げた。次いで反応混合物を室温に冷却し、塩水で希釈した。得られた混合物を加温して沈殿物を得て、これを濾過し、次いで110でオープン乾燥した。次に、固体を沸騰エタノール(5×150mL)中で抽出し、合わせたEtOH抽出物を蒸発乾固した。得られた残渣を希NH₃水中で攪拌し、そして、得られた沈殿物を濾過した。濾液を氷酢酸で中和し、得られた沈殿物を濾過することにより更に生成物を得た。粗生成物のパッチを合わせ、H₂Oから結晶化してD2(8.8g、32%)を得た；融点(H₂O)333-336；¹H NMR[(CD₃)₂SO] δ 12.05(br, 1H, COOH), 9.17(s, 1H, NH), 8.28-8.27(m, 2H, ArH), 7.90-7.86(m, 2H, ArH), 7.26-7.23(m, 2H, ArH), 7.05-7.03(m, 2H, ArH), ¹³C NMR[(C

40

50

$(\text{CD}_3\text{SO})_2]$ δ 166.8, 150.2 ($2 \times \text{C}$), 148.6, 145.0, 130.9 ($2 \times \text{C}$), 123.4, 117.32 ($(2 \times \text{C})$), 110.6 ($2 \times \text{C}$); LCMS 215 + ve。

【0218】

N-(4-ニトロフェニル)-4-(4-ピリジニルアミノ)ベンズアミド(D3)。化合物D2(172 mg、0.80 mmol)を、触媒量のDMFを含む SOCl_2 (5 mL)中で1時間(透明な溶液が得られるまで)還流した。反応混合物を室温に冷却し、そして、過剰な SOCl_2 を減圧下で除去した。ジオキサン(10 mL)を残渣に加え、次いで、減圧下で除去した。残渣をドライアイス-アセトン浴中で冷却し、p-ニトロアニリン(112 mg、0.81 mmol)およびピリジン(1.3 mL)を加え、次いで Et_3N (0.3 mL)を加え、混合物を室温で20分間攪拌し、次いで、1時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、 H_2O で希釈し、次いで、 NH_3 水で塩基性とし、30分間攪拌した。得られた沈殿物を濾過し、水、ヘキサンおよび CH_2Cl_2 で順次洗浄した。粗生成物をMeOHに溶解し、次いで、シリカゲルに吸着させ、得られた吸着物をシリカゲル上でクロマトグラフィ(0-10% MeOH: CH_2Cl_2 で溶出)を行ってD3(85 mg、32%)を得た；融点298-302 (MeOH)； ^1H NMR[(CD_3) $_2\text{SO}$] δ 10.64 (s, 1H, NH), 9.21 (s, 1H, NH), 8.30-8.24 (m, 4H, ArH), 8.09-8.05 (m, 2H, ArH), 8.00-7.98 (m, 2H, ArH), 7.34-7.31 (m, 2H, ArH), 7.07-7.05 (d, m, 2H, ArH)；LCMS 235 + ve。

10

20

【0219】

1-メチル-4-{4-[(4-ニトロアニリノ)カルボニル]アニリノ}ピリジニウムクロリド(D4)。化合物D3(80 mg、0.24 mmol)をDMF(0.8 mL)に溶解し、メチル-p-トルエンスルホネート(0.5 mL)を加え、そして混合物を室温で18時間、攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をMeOH(1 mL)に溶解し、次いで、 EtOAc (50 mL)で希釈した。冷却して形成する沈殿物を濾過し、次いで、MeOH/ EtOAc から結晶化してD5(119 mg)をトシル酸塩として得た。これをイオン交換(以下の通り)によって、クロリド塩に転換した。 AG^R 1- X_4 樹脂200-400クロリド型(3 g)を水洗し、カラムに充填した。トシラートD5(119 mg)を前洗浄した樹脂(1 g)中で攪拌し、得られたスラリーをカラムに負荷した。次いで、カラムを50% MeOH: H_2O で溶出し、化合物を含むフラクションを合わせ、蒸発乾固した。残渣をMeOH(3×20 mL)と共沸し、最終的にMeOH/ EtOAc から再沈殿させてD4を塩化物塩(82 mg、88%)として得た；融点(MeOH/ EtOAc)； ^1H NMR[(CD_3) $_2\text{SO}$] δ 11.00 (s, 1H, NH), 10.87 (s, 1H, NH), 8.37 (d, J = 7.3 Hz, 2H, ArH), 8.30-8.26 (m, 2H, ArH), 8.15-8.08 (m, 4H, ArH), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H, ArH), 7.33 (d, J = 7.2 Hz, 2H, ArH), 4.01 (s, 3H, N^+CH_3)；LCMS 349 + ve。

30

【0220】

4-{4-[(4-アミノアニリノ)カルボニル]アニリノ}-1-メチルピリジニウムクロリド(D5)。化合物D4(295 mg、0.77 mmol)を、およそ5:1の $\text{EtOH}:\text{H}_2\text{O}$ (12 mL)に溶解し、Fe粉末(209 mg)を加えた。混合物を激しく攪拌し、4時間還流し、次いでセライトパッドを通して熱いまま濾過した。セライトを沸騰 EtOH で洗浄し、 EtOH フラクションを合わせ、蒸発乾固した。残渣を熱湯に抽出し、セライトで濾過し、次いで蒸発乾固した。残渣をMeOH(3×20 mL)と共沸し、次いで、MeOH(10 mL)に溶解した。メタノール性HCl(1.25 M、5 mL)を加え、溶液を10分間、攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をMeOH/ EtOAc から結晶化してD5(218 mg、80%)を得た；融点(MeOH/ EtOAc)； ^1H NMR[(CD_3) $_2\text{SO}$] δ 11.13 (s, 1H, NH), 10.44 (s, 1H, NH), 9.88 (br, 2H, NH_2), 8.36 (d, J = 7.5 Hz

40

50

, 2 H, Ar H), 8.12 (d, J = 8.6 Hz, 2 H, Ar H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 2 H, Ar H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2 H, Ar H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 2 H, Ar H), 7.32 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, Ar H), 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 2 H, Ar H), 4.00 (s, 3 H, N⁺CH₃); LCMS 319 + ve

4 - [4 - ({ 4 - [1 - メチル - 4 - ピリジニウムイル) アミノ] ベンゾイル } アミノ) アニリノ] キノリニウムジクロリド (Cpd. D)。化合物 D 5 (100 mg、0.28 mmol) を EtOH (10 mL) および H₂O (5 mL) に加熱して溶解した。4 - クロロキノリン (60 mg、0.36 mmol) および濃 HCl (3 滴) を加え、反応混合物を 18 時間 (n - BuOH : H₂O : CH₃CO₂H の 5 : 4 : 1 混合物の上相を用いての TLC が、原料アミンの完全な消費を示すまで) 還流した。反応混合物を EtOAc で希釈し、数分間還流し、次いで、室温に冷却した。得られた沈殿物を濾過し、MeOH / EtOAc から結晶化して Cpd. D (88 mg、63%) を得た; 融点 (MeOH、EtOAc) > 300 ; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 14.38 (br, 1 H, N⁺H), 11.04 (s, 1 H, NH), 10.84 (br, 1 H, NH), 10.53 (s, 1 H, NH), 8.76 (d, J = 8.6 Hz, 1 H, Ar H), 8.58 (d, J = 6.7 Hz, 1 H, Ar H), 8.37 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, Ar H), 8.14 (d, J = 8.7 Hz, 2 H, Ar H), 8.06 - 8.01 (m, 4 H, Ar H), 7.83 - 7.79 (m, 1 H, Ar H), 7.53 - 7.48 (m, 4 H, Ar H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 2 H, Ar H), 6.79 (d, J = 6.9 Hz, 1 H, Ar H), 4.00 (s, 3 H, N⁺CH₃)。

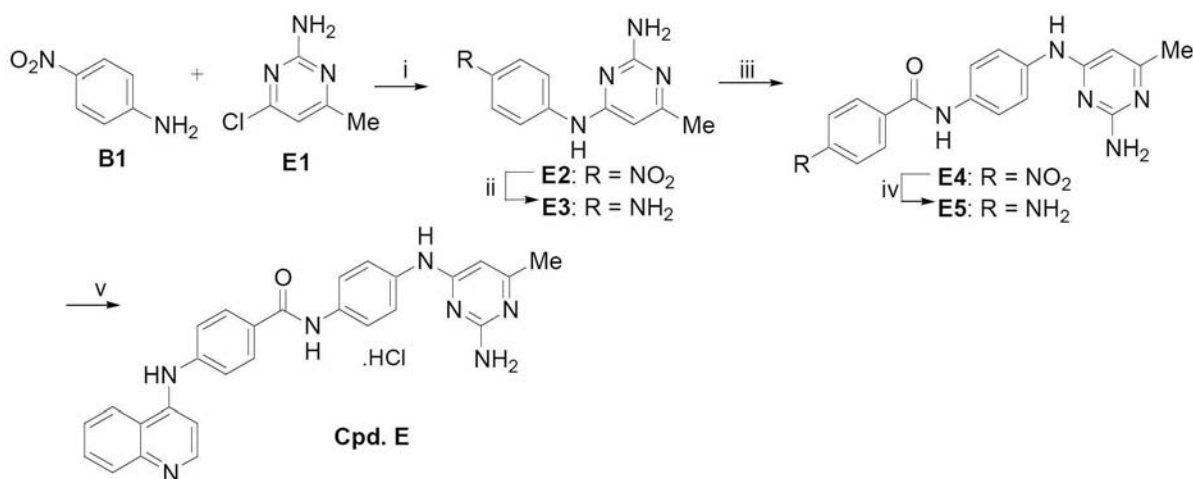
【0221】

実施例 E

N - (4 - (2 - アミノ - 6 - メチルピリミジン - 4 - イルアミノ) フェニル) - 4 - (キノリン - 4 - イルアミノ) ベンズアミド塩酸塩 (Cpd. E) の製造

【0222】

【化14】



(i) 2 - エトキシエタノール / 濃 HCl / 還流 / 14.5 時間; (ii) Fe、2 : 1 の EtOH / H₂O 2% v/v AcOH / 還流 / 1.5 時間; (iii) 4 - ニトロベンゾイルクロリド / ピリジン / ジオキサン / 50 / 5 日間; (iv) Fe / 2 : 1 EtOH / H₂O / 触媒の濃 HCl; (v) MeOH / 触媒の濃 HCl / 還流 / 30 時間
6 - メチル - N⁴ - (4 - ニトロフェニル) ピリミジン - 2, 4 - ジアミン (E2)。4 - ニトロアニリン (B1) [9.22 g、0.07 mol] および 2 - アミノ - 4 - クロロ - 6 - メチルピリミジン (E1) (9.30 g、0.07 mol) を 2 - エトキシエタノール (330 mL) に溶解した。得られた溶液に数滴の濃 HCl を加え、得られた混合物を 30 分間還流し、次いで、一晩中室温に冷却した。この後、反応混合物を濾過し、得られた固体をアンモニア水溶液の添加により塩基性とし、次いで、H₂O : EtOH か

ら結晶化してアミンE2を無定形の明るい黄色固体(7.33g)として得た。濾液を濃縮し、前述のように塩基性化および再沈殿を行い、さらなる量(0.78g、全収率51%)を得た。¹H NMR[(CD₃)₂SO]: 2.14[s, 3H, ArCH₃], 6.00[s, 1H, ArNHAr], 6.37[s, 2H, ArNH₂], 8.00[ddd, J=10.24, 5.05, 2.96Hz, 2H, ArH], 8.12[ddd, J=10.24, 4.95, 2.90Hz, 2H, ArH], 9.75[s, 1H, ArH]. LCMS(APCI⁺): 246(100%)。

【0223】

N⁴-(4-アミノフェニル)-6-メチルピリミジン-2,4-ジアミン(E3)。2:1のEtOH:H₂O(100mL)中、アミンE2(5.46g、0.02mol)の還流懸濁液に、Fe粉末(4.97g、0.09mol)およびAcOH(2mL、2%v/v)を順次加え、得られた黒褐色の懸濁液を約14時間還流した。この後、熱い反応混合物をセライトパッドで濾過し、溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣を熱湯で抽出し、得られた水性懸濁液を、セライトパッドを通して濾過した。溶媒を減圧下で除去し、そして、残渣を再び熱湯で抽出した。得られた水性懸濁液をセライトパッドで濾過した。溶媒を除去してアミンE3を褐色がかった白の結晶性固体(4.85g、定量的)を得た。¹H NMR[(CD₃)₂SO]: 2.01[s, 3H, ArCH₃], 5.68[s, 1H, ArNHAr], 5.88[br s, 2H, ArNH₂], 6.51[ddd, J=9.67, 4.85, 2.94Hz, 2H, ArH], 7.14[d, J=8.52Hz, 2H, ArH], 8.35[s, 1H, ArH]. LCMS(APCI⁺): 216(100%)。

【0224】

N-[4-(2-アミノ-6-メチルピリミジン-4-イルアミノ)フェニル]-4-ニトロベンズアミド(E4)。4-ニトロベンゾイルクロリド(11.00g、0.06mol)および乾燥ピリジン(9.08mL、0.11mol)を乾燥ジオキサン(200mL)中、アミンE3(4.85g、0.02mol)の溶液に順次加え、得られた溶液を約50℃で5時間加熱した。この後、反応混合物を室温に冷却して、次いで、アンモニア水溶液の添加により塩基性とした。得られた懸濁液をセライトパッドで濾過してアミドE4を無定形の黄色固体(3.40g、41%)として得た。¹H NMR[(CD₃)₂SO]: 2.09[s, 3H, ArCH₃], 5.87[s, 1H, ArNHAr], 6.08[br s, 6.08, ArNH₂], 7.68[m, 4H, ArH], 8.18[d, J=8.80Hz, 2H, ArH], 8.36[d, J=8.80Hz, 2H, ArH], 8.95[s, 1H, ArH], 10.45[s, 1H, ArC(O)NHAr]. LCMS(APCI⁺): 365(100%)。

【0225】

4-アミノ-N-[4-(2-アミノ-6-メチルピリミジン-4-イルアミノ)フェニル]ベンズアミド塩酸塩(E5)。2:1のEtOH:H₂O(100mL)中、アミドE4(2.10g、5.77mmol)の還流懸濁液に、Fe粉末(1.29g、23.09mol)および濃HCl(1-2mL)を順次加え、得られた混合物を24時間還流した。この後、熱い反応混合物をセライトパッドで濾過し、溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣をMeOH:EtOAcから結晶化してアミンE5(2つのバッチで)をクリーム色無定形固体(1.94g、90%)として得た。¹H NMR[(CD₃)₂SO]: 2.27[s, 3H, ArCH₃], 6.16[br s, 2H, ArNH₂], 6.75[d, J=8.36Hz, 2H, ArNH₂], 7.74[m, 8H, ArH], 9.90[br s, 1H, ArH], 10.55[br s, 1H, ArNHAr], 12.58[br s, 1H, ArC(O)NH]. LCMS(APCI⁺): 335(100%)。

【0226】

N-(4-(2-アミノ-6-メチルピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)-4-(キノリン-4-イルアミノ)ベンズアミド塩酸塩(Cpd.E)。およそ1:1:1の

MeOH:EtOH:H₂O中、アミンE5(267mg、0.720mmol)の溶液に、4-クロロキノリン(1.06g、6.48mmol)および3滴の濃HClを順次加え、得られた混合物を約24時間還流した。この後、溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣を2回のMeOH-共沸混合物サイクルにより乾燥した。残渣をMeOH/EtOAcから再沈殿し、次いで、分取HPLCによってさらに精製してCpd.Eを無定形の黄色固体(16mg、4%)として得た。¹H NMR[(CD₃)₂SO]: 1.91[s, 3H, ArCH₃], 6.11[s, 1H, ArH], 7.02[d, J=6.77Hz, 1H, ArH], 7.65[d, J=8.55Hz, 2H, ArH], 7.71[br s, 2H, ArNH₂], 7.84[m, 4H, ArH], 8.04[m, 2H, ArH], 8.15[d, J=8.55Hz, 2H, ArH], 8.63[d, J=6.77Hz, 1H, ArH], 8.70[d, J=8.50Hz, 1H, ArH], 10.38[s, 2H, ArNHArおよびArH], 10.77[br s, 1H, ArNHAr], 13.10[vv br s, 2H, ArC(O)NHArおよびキノリン-N⁺H]. LCMS(APCI⁺): 463(100%). HPLC: 95.7%。

10

【0227】

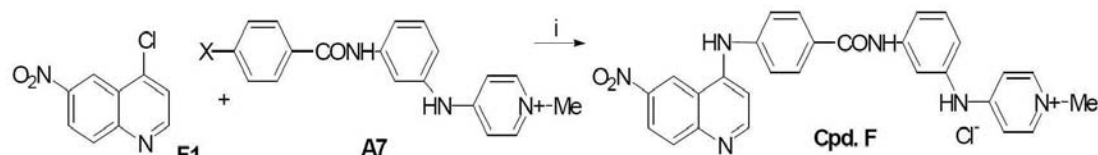
実施例F

1-メチル-4-(3-{[4-(6-ニトロ-4-キノリルアミノ)ベンゾイル]アミノ}アニリノ)ピリジニウムクロリド(Cpd.F)の製造

【0228】

【化15】

20



(i)MeOH/触媒HCl/還流

上記のA7と4-クロロ-6-ニトロキノリン(F1)[SimpsonおよびWright, J. Chem. Soc., 1948, 1707]とのカップリングにより、Cpd.Fを97%収率で得た: 融点273-277; ¹H NMR[(CD₃)₂SO] δ 11.33(br, 1H, NH), 10.70(s, 1H, NH), 10.60(s, 1H, NH), 8.72-8.69(m, 2H, ArH), 8.31(d, J=7.4Hz, 2H, ArH), 8.24(d, J=9.3Hz, 1H, ArH), 8.18(d, J=8.5Hz, 2H, ArH), 7.98(br s, 1H, ArH), 7.68-7.65(m, 3H, ArH), 7.49(t, J=8.1Hz, 1H, ArH), 7.21(d, J=7.5Hz, 2H, ArH), 7.12-7.01(m, 2H, ArH), 4.02(s, 3H, N⁺CH₃); HRMS(FAB)計算値: C₂₈H₂₃N₆O₃(M⁺)m/z 491.1832, 実測値: 491.1822。

30

【0229】

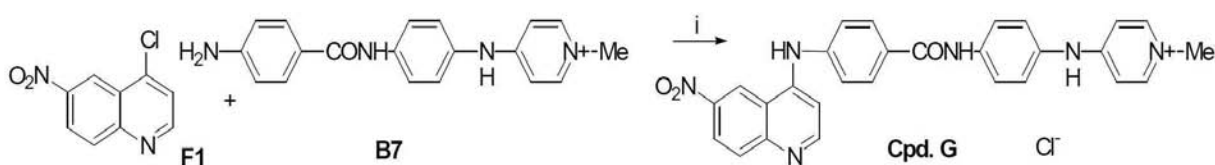
実施例G

1-メチル-4-(4-(4-(6-ニトロキノリン-4-イルアミノ)ベンズアミド)フェニルアミノ)ピリジニウムクロリド塩酸塩(Cpd.G)の製造

40

【0230】

【化16】



(i)MeOH/触媒HCl/還流

アミドB7(2.09g、5.32mmol)の乾燥MeOH(100mL)懸濁液に

50

4 - クロロ - 6 - ニトロキノリン (F1) [1 . 1 1 g、5 . 3 2 m m o l] および数滴の濃 H C l を順次添加し、得られた混合物を 1 2 時間還流した。この後、溶媒を減圧下で除去し、残渣を 1 : 1 の M e O H : E t O A c に再懸濁した。この混合物を加熱して M e O H を取り除き、次いで冷却し、得られた沈殿物を濾過して回収した。この固体を M e O H : E t O H から再結晶してニトロキノリン C p d . G (2 . 4 8 g、8 9 %) を無定形の黄色固体として得た； ^1H NMR [$\text{CD}_3)_2\text{SO}$] : δ 3 . 9 6 (s , 3 H , $\text{R}_2\text{N}^+ - \text{CH}_3$) , 7 . 1 2 (m , 3 H , A r H) , 7 . 3 5 (d , J = 8 . 8 1 \text{ Hz } , 2 \text{ H , A r H }) , 7 . 6 8 (d , J = 8 . 5 1 \text{ Hz } , 2 \text{ H , A r H }) , 7 . 9 6 (d , J = 8 . 8 1 \text{ Hz } , 2 \text{ H , A r H }) , 8 . 2 4 (m , 5 \text{ H , A r H }) , 8 . 7 2 (m , 2 \text{ H , A r H }) , 9 . 8 3 (d , J = 1 . 6 9 \text{ Hz } , 1 \text{ H , A r H }) , 1 0 . 5 6 (s , 1 \text{ H , A r N H A r }) , 1 0 . 6 7 (s , 1 \text{ H , A r N H A r }) , 1 1 . 4 8 (\text{br s} , 1 \text{ H , A r N H A r }) . \text{LCMS} (\text{APCI}^+) : 4 9 2 (2 0 \%) .

10

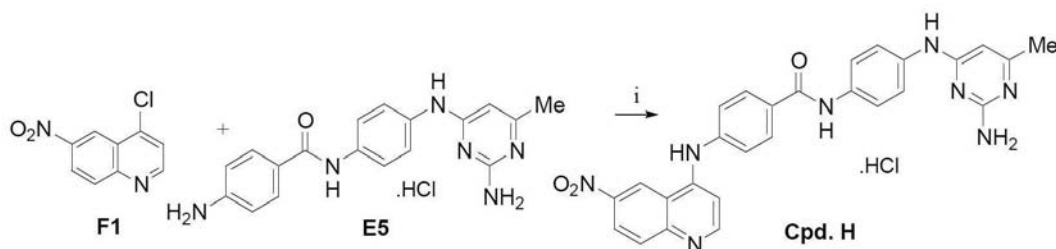
【 0 2 3 1 】

実施例 H

N - (4 - (2 - アミノ - 6 - メチルピリミジン - 4 - イルアミノ) フェニル) - 4 - (6 - ニトロキノリン - 4 - イルアミノ) ベンズアミド塩酸塩 (C p d . H) の製造

【 0 2 3 2 】

【 化 1 7 】



20

(i) M e O H , 触媒濃 H C l , 2 . 5 日 間

N - [4 - (2 - アミノ - 6 - メチルピリミジン - 4 - イルアミノ) フェニル] - 4 - (6 - ニトロキノリン - 4 - イルアミノ) ベンズアミド塩酸塩 (C p d . H) 。アミン E 5 (3 0 4 m g、0 . 8 2 m m o l) の乾燥 M e O H (3 0 m L) 溶液に、4 - クロロ - 6 - ニトロキノリン (1 7 1 m g、0 . 8 2 m m o l) および濃 H C l (1 から 2 滴) を順次加え、得られた混合物を約 1 2 時間還流した。この後の M S および T L C 分析により、いくつかの 6 が反応混合物中に依然として存在することが示されたので、E 5 のアリコート (1 7 1 m g、0 . 8 2 m m o l) および濃 H C l (1 から 2 滴) を 1 2 時間および 2 4 時間で加えた。次いで、溶媒を反応混合物から除去し、得られた残渣を M e O H に溶解し、次いで、減圧下、再濃縮した。残渣を更に M e O H 共沸混合物サイクルに付し、次いで得られた残渣を M e O H : E t ₂ O から再沈殿して C p d . H を無定形の黄色固体 (3 8 3 m g、8 6 %) として得た。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O) : 2 . 2 8 [s , 3 \text{ H , A r C H } _3] , 6 . 1 8 [\text{br s} , 1 \text{ H , A r H }] , 7 . 1 1 [d , J = 6 . 5 9 \text{ Hz } , 1 \text{ H , A r H }] , 7 . 6 5 \text{ Hz } [d , J = 8 . 5 2 \text{ Hz } , 2 \text{ H , A r H }] , 7 . 8 1 [m , 5 \text{ H , A r H および A r N H } _2] , 8 . 1 7 [d , J = 8 . 5 2 \text{ Hz } , 2 \text{ H , A r H }] , 8 . 2 5 [d , J = 9 . 3 0 \text{ Hz } , 1 \text{ H , A r H }] , 8 . 6 9 [m , 2 \text{ H , A r H }] , 9 . 7 7 [s , 1 \text{ H , A r H }] , 1 0 . 4 2 [s , 1 \text{ H , A r H }] , 1 0 . 6 2 [\text{br s} , 1 \text{ H , A r N H A r }] , 1 1 . 2 0 [\text{v br s} , 1 \text{ H , A r N H A r }] , 1 2 . 6 3 [\text{v br s} , 1 \text{ H , A r C (O) N H }] . \text{LCMS} (\text{APCI}^+) : 5 0 8 (1 0 0 \%) . \text{HPLC} : 9 8 . 5 \% .

30

40

【 0 2 3 3 】

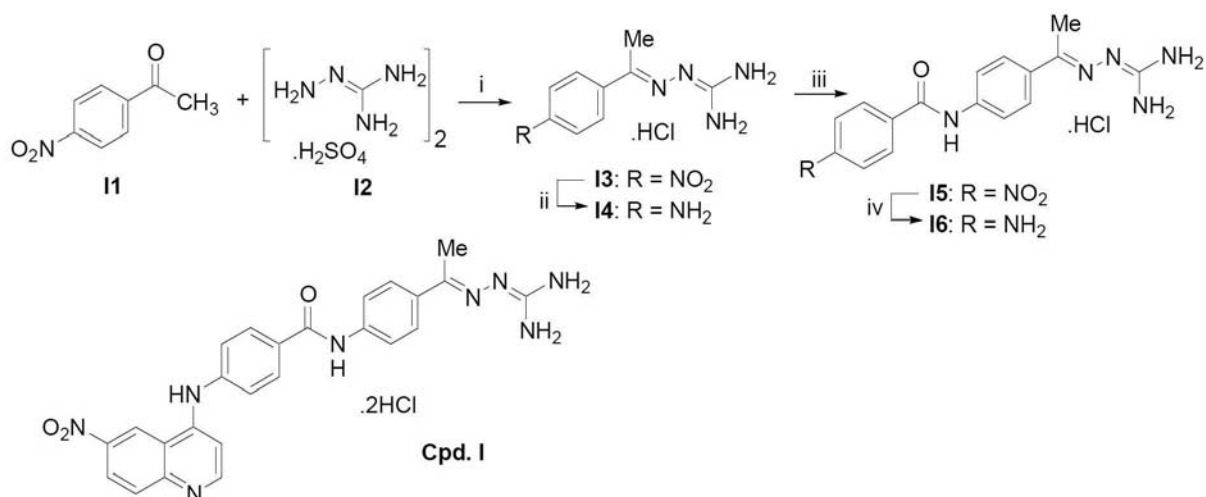
実施例 I

(E) - N - [4 - { 1 - ([ジアミノメチレン] ヒドラゾノ) エチル } フェニル] - 4 - (6 - ニトロキノリン - 4 - イルアミノ) ベンズアミド塩酸塩 (C p d . I) の製造

50

【 0 2 3 4 】

【 化 1 8 】



10

(i) Me O / 濃 H C l / 還流 1 ; (i i) F e 粉末 / 2 : 1 の E t O / : H₂ O / 触媒の濃 H C l / 還流 / 1 4 時間 ; (i i i) 4 - ニトロベンゾイルクロリド / ピリジン、ジオキサン、還流、2 時間 ; (i v) F e 粉末 / 2 : 1 の E t O H / H₂ O / 還流 / 1 . 5 時間 ; (v) 4 - クロロ - 6 - ニトロキノリンキノリン / E t O H / 触媒の濃 H C l / 還流 / 6 5 時間

20

(E) - N - [4 - (1 - { ジアミノメチレン } ヒドラゾノ) エチル] - 4 - ニトロベンゼン塩酸塩 (I 3) 。 4 - ニトロアセトフェノン (I 1) (4 9 . 9 5 g 、 0 . 3 0 m o l) 、 アミノグアニジン硫酸塩 (I 2) (5 1 . 7 7 g 、 0 . 2 0 m o l) 、 および濃 H C l (1 0 m L 、 0 . 3 3 m o l) を Me O H (6 0 0 m L) 中で混合し、得られた混合物を 1 時間還流し、次いで、一晩中室温に冷却した。この後、溶媒を減圧下で除去し、残渣を濾過して回収した。得られた固体を Me O H およびヘキサンで順次洗浄してジアミン I 3 を無定形の白色固体 (8 8 . 1 9 g 、 定量的) として得て、これをさらに精製することなく使用した。 ¹ H N M R [C D₃)₂ S O) : 2 . 3 6 [s , 3 H A r C (C H₃) = N -] , 7 . 7 2 [b r s , 4 H , = C (N H₂)₂] , 8 . 2 3 [m . 5 H , A r H] , 1 0 . 4 2 [v b r s , 1 . 5 H] . L C M S (A P C I⁺) : 2 2 2 (1 0 0 %) 。

30

【 0 2 3 5 】

(E) - N - [4 - (1 - { ジアミノメチレン } ヒドラゾノ) エチル] - 4 - ベンズアミン 2 塩酸塩 (I 4) 。 F e 粉末 (3 5 . 0 0 g 、 0 . 6 2 m o l) および濃 H C l (4 m L) をジアミン I 3 (4 0 . 0 0 g 、 0 . 1 6 m m o l) の 2 : 1 の E t O H : H₂ O (2 0 0 m L) 還流懸濁液に順次加え、得られた黄色の懸濁液を 1 4 時間還流した。この後、熱い反応混合物をセライトパッドで濾過し、溶媒を減圧下で除去してトリアミンに I 4 を暗い褐色の樹脂状ガラス物質 (3 4 . 9 3 g 、 8 5 %) として得た。この物質を、さらに精製することなく使用した。 ¹ H N M R [C D₃)₂ S O) : 2 . 2 0 [s , 3 H A r C (C H₃) = N -] , 5 . 4 8 [b r s , 2 H , A r N H₂] , 5 . 5 4 [d , J = 7 . 9 8 H z , 2 H , A r H] , 7 . 5 8 [v b r s , 4 H , = C (N H₂)₂] , 7 . 6 3 [d , J = 7 . 9 8 H z , A r H] , 1 0 . 8 3 [b r s , 1 H , = N⁺ (H) - N =] . L C M S (A P C I⁺) : 1 9 2 (1 0 0 %) 。

40

【 0 2 3 6 】

(E) - N - [4 - (1 - { [ジアミノメチレン] ヒドラゾノ } エチル) フェニル] - 4 - ニトロベンズアミド塩酸塩 (I 5) 。 4 - ニトロベンゾイルクロリド (1 6 . 0 1 g 、 8 6 . 2 6 m m o l) をトリアミン I 4 (8 . 5 9 g 、 3 2 . 5 1 m m o l) および乾燥ピリジン (1 3 . 0 9 m L 、 1 6 2 . 5 3 m m o l) の乾燥ジオキサン (3 0 0 m L) 溶液に加え、得られた懸濁液を 2 時間還流し、次いで、一晩中室温に冷却させた。この後

50

、反応混合物を濾過して固体を得て、これをMeOH-EtOAcから結晶化してアミドI5の3つのバッチを無定形のクリーム色の淡黄色固体(合計3.50g、29%)として得た。¹H NMR[CD₃)₂SO]: 2.34[s, 3H, ArC(CH₃)=N-], 7.73[br s, 4H, =C(NH₂)₂], 7.87[d, J=8.89Hz, 2H, ArH], 8.01[d, J=8.89Hz, 2H, ArH], 8.22[dd, J=2.28, 4.27, 9.19Hz, 2H, ArH], 8.38[ddd, J=2.28, 4.27, 9.19Hz, 2H, ArH], 10.73[s, 1H, =N⁺(H)-N=], 11.02[s, 1H, ArC(O)NHAr]. LCMS(APCI⁺): 341(100%)。

【0237】

(E)-N-[4-(1-{[ジアミノメチレン]ヒドラゾノ}エチル)フェニル]-4-アミノベンズアミド二塩酸塩(I6)。Fe粉末(0.06g、1.05mmol)をアミドI5(0.10g、0.26mmol)の2:1のEtOH/H₂O(100mL)還流懸濁液に加え、得られた黒色懸濁液を1.5時間還流した。この後、熱い反応混合物をセライトパッドで濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を2回のMeOH-共沸混合物サイクルを経て乾燥し、次いでMeOHに再溶解した。この溶液を数滴のメタノール性HClで酸性とし、次いで、EtOAcで希釈した。得られた懸濁剤を濾過して無定形の黄褐色固体を得て、これをMeOHに再溶解した。溶媒を減圧下で除去し、そして、残渣を熱湯に再溶解した。得られた懸濁液をセライトパッド(少量の冷MeOHを用いて)で濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をMeOH-EtOAcから再沈殿してアミンI6を無定形の黄色固体(0.36g、定量的)として得た。¹H NMR[CD₃)₂SO]: 2.25[s, 3H, ArC(CH₃)=N-], 5.74[s, 2H, ArNH₂], 6.40{v br s, 4H, =C(NH₂)₂}, 6.60[d, J=8.66Hz, 2H, ArH], 7.77[m, 6H, ArH], 9.81[s, 1H, ArC(O)NHAr]。

【0238】

(E)-N-[4-{1-(1-[ジアミノメチレン]ヒドラゾノ)エチル}フェニル]-4-(6-ニトロキノリン-4-イルアミノ)ベンズアミド塩酸塩(Cpd.I)。アミンI6(I5に基づき約100mg、約0.26mmol)の乾燥EtOH(60mL)懸濁液に、4-クロロ-6-ニトロキノリン(220mg、1.04mmol)および濃HCl(3滴)を順次添加し、得られた混合物を64時間還流した。この後、反応混合物を濾過して黄色固体を得て、これをMeOH-HCl:EtOAcから結晶化してCpd.Iを無定形の明るい黄色固体(113mg、84%)として得た。¹H NMR[CD₃)₂SO]: 2.36[s, 3H, ArC(CH₃)=N-], 7.09[d, J=6.95Hz, 1H, ArH], 7.69[d, J=8.62Hz, ArH], 7.77[br s, 4H, =C(NH₂)₂], 7.91[d, J=8.92Hz, 2H, ArH], 8.00[d, J=8.92Hz, 2H, ArH], 8.21[d, J=8.62Hz, 2H, ArH], 8.31[d, J=9.32Hz, 2H, ArH], 8.70[d, J=6.95Hz, 1H, ArH], 8.74[dd, J=9.32, 2.29Hz, 1H, ArH], 9.86[s, 1H, ArH], 10.55[s, 1H, ArNHAr], 11.41[s, 1H, ArC(O)NHAr], 11.60[br s, 1H, 1H, =N⁺(H)-N=]。LCMS(APCI⁺): 484(100%)。HPLC: 97.1%。

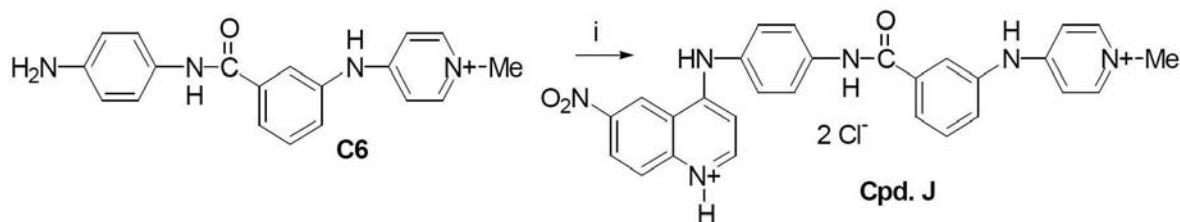
【0239】

実施例J

4-[4-(3-[(1-メチル-4-ピリジニウムイル)アミノ]ベンゾイル)アミノ)アニリノ]-6-ニトロキノリニウムジクロリド(Cpd.J)の製造

【0240】

【化 19】



(i) 4 - クロロ - 6 - ニトロキノリン / EtOH / H₂O / H⁺ / 還流

化合物 C6 (100 mg、0.28 mmol) を EtOH (10 mL) および H₂O (5 mL) に加熱して溶解した。4 - クロロ - 6 - ニトロキノリン (F1) (75 mg、0.36 mmol) および濃 HCl (3 滴) を加え、反応混合物を 18 時間 (n-BuOH : H₂O : AcOH の 5 : 4 : 1 混合物の上相を用いての TLC が、原料アミンの完全な消費を示すまで) 還流した。反応混合物を EtOAc で希釈し、数分間還流し、冷却した。得られた沈殿物を濾過し、MeOH / EtOAc から結晶化して Cpd. J (148 mg、94%) を得た；融点 (MeOH、EtOAc) > 300 °C；¹H NMR [(CD₃)₂SO] : δ 14.90 (br, 1H, N⁺H), 11.36 (br, 1H, NH), 10.93 (s, 1H, NH), 10.65 (s, 1H, NH), 9.81 (d, J = 2.2 Hz, 1H, H-5), 8.71 (dd, J = 9.3, 2.3 Hz, 1H, H-7), 8.60 (d, J = 7.0 Hz, 1H, H-8), 8.33 (d, J = 7.5 Hz, 2H, py H-2, 6), 8.22 (d, J = 9.5 Hz, 1H, H-2), 8.02 (d, J = 8.9 Hz, 2H, ArH), 7.81 - 7.92 (m, 2H, ArH), 7.68 (t, J = 7.8 Hz, 1H, ArH), 7.58 (dd, J = 8.6, 1.3 Hz, 1H, ArH), 7.50 (d, J = 7.0 Hz, 2H, ArH), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 2H, ArH), 6.91 (d, J = 7.0 Hz, 1H, ArH), 3.98 (s, 3H, N⁺CH₃)。

10

20

【0241】

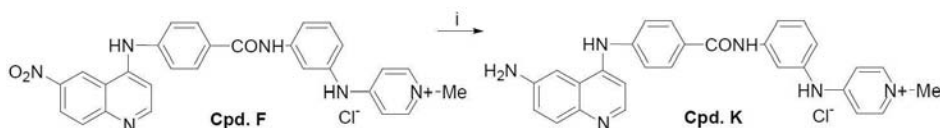
実施例 K

4 - [3 - (4 - [(6 - アンモニオ - 4 - キノリニル) アミノ] ベンゾイル) アミノ) アニリノ] - 1 - メチルピリジニウムジクロリド (Cpd. K) の製造

30

【0242】

【化 20】



(i) Fe 粉末 / EtOH / H₂O / 触媒 HCl / 還流

Cpd. F (200 mg、0.41 mmol) の EtOH : H₂O (約 6 : 1) (6 mL) 懸濁液に Fe 粉末 (200 mg) を加え、得られた懸濁液を 3 時間還流した。熱い反応混合物をセライトパッドで濾過し、セライトパッドを熱 EtOH で洗浄した。EtOH 抽出物を合わせ、蒸発乾固し、残渣を水に抽出した。溶液をセライトで濾過し、次いで、蒸発乾固した。残渣をメタノール (3 × 30 mL) と共沸して、次いで、MeOH (20 mL) に溶解した。メタノール性 HCl (1.25 M、1 mL) を加え、溶液を 30 分間攪拌した。この溶液を蒸発乾固し、残渣を MeOH / EtOAc から結晶化して Cpd. K (160 mg、80%) を得た；融点 (MeOH / EtOAc) 270 - 274 °C；¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 14.50 (br, 1H, N⁺H), 10.80 (s, 1H, NH), 10.57 (s, 1H, NH), 10.36 (s, 1H, NH), 8.31 (d, J = 7.5 Hz, 3H, ArH), 8.15 (d, J = 8.6 Hz, 2H, ArH), 7.99 (t, J = 1.9 Hz, 1H, ArH), 7.85 (d, J = 9.1 Hz, 1H, ArH), 7.68 (br d, J = 9.2 Hz, 1H, ArH), 7.62

40

50

(d, J = 8.6 Hz, 2H, ArH), 7.51 - 7.12 (m, 3H, ArH), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 2H, ArH), 7.09 (dd, J = 7.9, 2.8 Hz, 1H, ArH), 6.95 (d, J = 6.7 Hz, 1H, ArH), 3.96 (s, 3H, N⁺CH₃), NH₂のシグナルは観測されなかった。HRMS (FAB⁺) 計算値 C₂₈H₂₅N₆O (M⁺) m/z 461.2090, 実測値: 461.2108; C₂₈H₂₇N₆Cl₃O.0.25H₂OについてCHNを分析計算: C, 58.6; H, 4.8; N, 14.6; 実測値: C, 58.5; H, 4.8, N, 14.5%。

【0243】

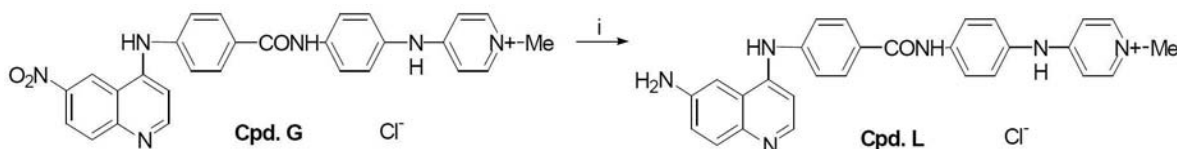
実施例 L

4 - [4 - ({ 4 - [(6 - アンモニオ - 4 - キノリニル) アミノ] ベンゾイル } アミノ) アニリノ] - 1 - メチルピリジニウムジクロリド (Cpd. L) の製造

10

【0244】

【化21】



(i) Fe 粉末 / EtOH / H₂O / 触媒の HCl / 還流

2 : 1 の EtOH : H₂O (50 ml) 中、Cpd. G (150 mg、0.28 mmol) の還流懸濁液に Fe 粉末 (60 mg、1.13 mmol) を加え、得られた混合物を一晩中還流した。この後、熱い反応混合物をセライトパッドで濾過し、溶媒を減圧下で再び除去した。残渣を MeOH に再溶解し、溶媒を減圧下で除去した。この後者のプロセスを、さらに 2 回繰り返し、次いで残渣を HCl - MeOH : Et₂O から再結晶して Cpd. L (33 mg、22%) を無定形の黄褐色固体として得た。¹H NMR [(CD₃)₂SO] : δ 3.95 (s, 3H, R₂N⁺CH₃), 6.94 (d, J = 6.6 Hz, 1H, ArH), 7.13 (d, J = 7.36 Hz, 2H, ArH), 7.34 (d, J = 8.85 Hz, 2H, ArH), 7.43 (dd, J = 9.06, 2.17 Hz, 1H, ArH), 7.45 (d, J = 1.97 Hz, 1H, ArH), 7.62 (d, J = 8.61 Hz, 2H, ArH), 7.85 (d, J = 9.06 Hz, 1H, ArH), 7.95 (d, J = 8.86 Hz, 1H, ArH), 8.15 (d, J = 8.59 Hz, 2H, ArH), 8.26 (d, J = 7.39 Hz, 2H, ArH), 8.32 (t, J = 6.11 Hz, 1H, ArH), 10.35 (s, 1H, ArNHAr), 10.51 (s, 1H, ArNHAr), 10.69 (s, 1H, ArNHAr), 14.49 (br s, 1H, キノリン - N⁺ - H) [NH₂ シグナルは観測されなかった]。LCMS (APCI⁺) : 462 (100%)。HPLC : 97%。

20

30

【0245】

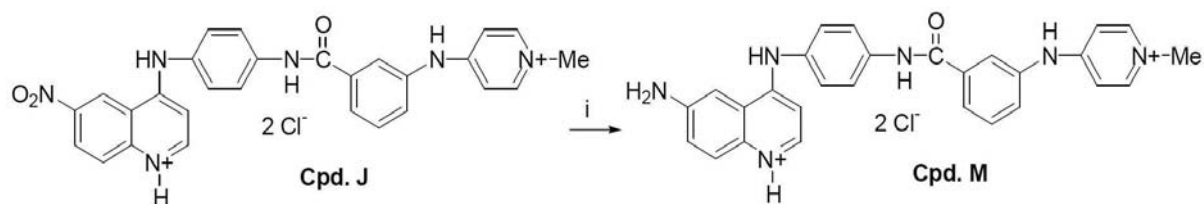
実施例 M

6 - アミノ - 4 - [4 - ({ 3 - [(1 - メチル - 4 - ピリジニウムイル) アミノ] ベンゾイル } アミノ) アニリノ] キノリニウムジクロリド (Cpd. M) の製造

40

【0246】

【化22】



(i) Fe 粉末 / EtOH / H₂O / 触媒の HCl / 還流

5 : 1 の EtOH / H₂O (5 mL) 中、Cpd. J (80 mg、0.15 mmol)

50

の激しく攪拌した懸濁液に、Fe粉末(43mg)を加え、混合物を還流した。その後、2滴の濃HClを加え、還流を更に2時間(n-BuOH:H₂O:AcOHの5:4:1混合物の上相を用いてのTLCが、出発原料の完全な消費を示すまで)継続した。反応混合物をEtOH(100mL)で希釈し、還流し、そして熱い混合物をセライトパッドで濾過した。セライトパッド上の残渣を熱EtOHで3回さらに抽出してアミンの完全な抽出を確実にした。EtOHフラクションを合わせ、蒸発乾固し、残渣を熱湯で抽出した。溶液を蒸発乾固し、EtOHで数回共沸した。得られた残渣を少量のMeOHに溶解し、メタノール性HCl(1.25M、1mL)を加え、溶液を10分間攪拌した。次いで、溶液をEtOAcで希釈し、次いでMeOHのいくらかを蒸発した。得られた沈殿物を濾過し、MeOH/EtOAcから結晶化してCpd.M(56mg、70%)を得た；

¹H NMR[(CD₃)₂SO] δ 14.5 (br, 1H, N⁺H), 11.22 (s, 1H, NH), 10.59 (s, 1H, NH), 9.55 (br, 1H, NH), 8.32 (d, J = 7.2 Hz, 2H, ArH), 8.18 (d, J = 6.1 Hz, 1H, ArH), 7.95 - 7.91 (m, 4H, ArH), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H, ArH), 7.66 (t, J = 5.6 Hz, 1H, ArH), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.40 - 7.37 (m, 3H, ArH), 7.33 - 7.29 (m, 3H, ArH), 6.71 (d, J = 6.2 Hz, 1H, ArH), 5.75 (br s, 2H, NH₂), 3.98 (s, 3H, N⁺CH₃)。

10

【0247】

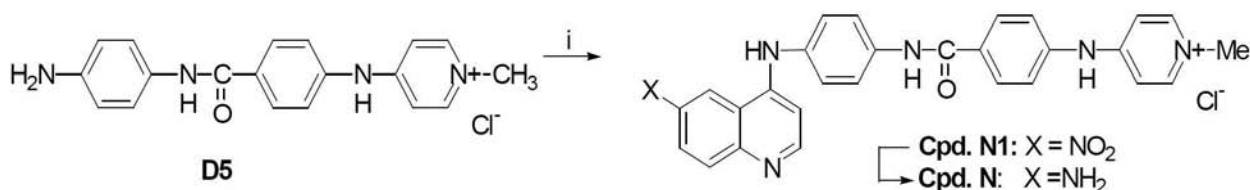
実施例 N

20

4-[4-(4-(6-アミノ-4-キノリニル)アミノ)アニリノ}カルボニル)アニリノ]-1-メチルピリジニウムクロリド(Cpd.N)の製造

【0248】

【化23】



30

(i) 4-クロロ-6-ニトロキノリン/EtOH/H₂O/H⁺/還流；(ii) Fe粉末/EtOH/H₂O/触媒HCl/還流

1-メチル-4-[4-(4-(6-ニトロ-4-キノリニル)アミノ)アニリノ}カルボニル)アニリノ]ピリジニウムクロリド(N1)。4-クロロ-6-ニトロキノリン(70mg、0.33mmol)のMeOH(10mL)懸濁液に、化合物D5(100mg、0.28mmol)を加え、混合物を20℃で1時間(透明な溶液が得られるまで)攪拌した。次いで濃HClを1滴加え、還流を更に20時間続けた。TLC分析(n-BuOH:H₂O:AcOHの5:4:1混合物の上相を用いての溶出)が、いくらかのD5の残存を示したので、さらに4-クロロ-6-ニトロキノリン(35mg、0.16mmol)を加え、還流を更に4時間続けた。次いで反応混合物をEtOAcで希釈し、得られた沈殿物を濾過し、EtOAc、CH₂Cl₂およびジイソプロピルエーテルで順次洗浄し、最後にMeOH/EtOAcから結晶化してCpd.N1(111mg、75%)を得た、融点(MeOH/EtOAc)>300℃；¹H NMR[(CD₃)₂SO] δ 14.50 (br, 1H, N⁺H)；11.42, (br s, 1H, NH), 11.10 (s, 1H, NH), 10.58 (s, 1H, NH), 9.82 (d, J = 2.1 Hz, 1H, ArH), 8.72 (dd, J = 9.3, 2.2 Hz, 1H, ArH), 8.60 (d, J = 7.0 Hz, 1H, ArH), 8.42 (d, J = 7.4 Hz, 2H, ArH), 8.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H, ArH), 8.15 (d, J = 8.6 Hz, 2H, ArH), 8.04 (d, J = 8.8 Hz, 2H, ArH), 7.51 (t, J = 8.3 Hz, 4H, ArH), 7.34 (d, J = 7.5 Hz, 2H, ArH)

40

50

H), 6.91 (d, J = 7.0 Hz, 1H, ArH), 4.01 (s, 3H, N⁺CH₃); LCMS 489 + ve。

【0249】

4-[4-({4-[(6-アミノ-4-キノリニル)アミノ]アニリノ}カルボニル)アニリノ]-1-メチルピリジニウムクロリド (Cpd. N)。化合物 N1 (102 mg、0.19 mmol) の EtOH : H₂O (約 5 : 1) (3 mL) 溶液に、Fe 粉末 (53 mg) および 1 滴の AcOH を加え、得られた懸濁液を激しく攪拌し、3 時間還流した。熱い反応混合物をセライトで濾過し、セライトパッドを熱 EtOH でさらに洗浄した。EtOH フラクションを合わせ、蒸発乾固し、残渣を熱湯に抽出した。この溶液をセライトで濾過し、次いで、蒸発乾固した。残渣を MeOH (3 × 20 mL) と共沸して、次いで、MeOH (10 mL) に溶解した。メタノール性 HCl (1.25 M、2 mL) を加え、溶液を 10 分間攪拌した。溶媒を蒸発乾固し、残渣を MeOH / EtOAc で結晶化して Cpd. N (92 mg、96%) を得た。融点 (MeOH / EtOAc) ¹H NMR (CD₃)₂SO] δ 14.17 (d, J = 5.8 Hz, 1H NH), 11.11 (s, 1H, NH), 10.52 (s, 1H, NH), 10.21 (s, 1H, NH), 8.37 (d, J = 7.5 Hz, 2H, ArH), 8.22 (t, J = 6.6 Hz, 1H, ArH), 8.14 (d, J = 8.6 Hz, 2H, ArH), 7.98 (d, J = 8.9 Hz, 2H, ArH), 7.79 (d, J = 9.1 Hz, 1H, ArH), 7.52 - 7.59 (m, 3H, ArH), 7.44 - 7.40 (m, 3H, ArH), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 2H, ArH), 6.67 (d, J = 6.8 Hz, 1H, ArH), 4.01 (s, 3H, N⁺CH₃) N⁺H₃ の部分シグナルが観測された。LCMS 461 + ve。

10

20

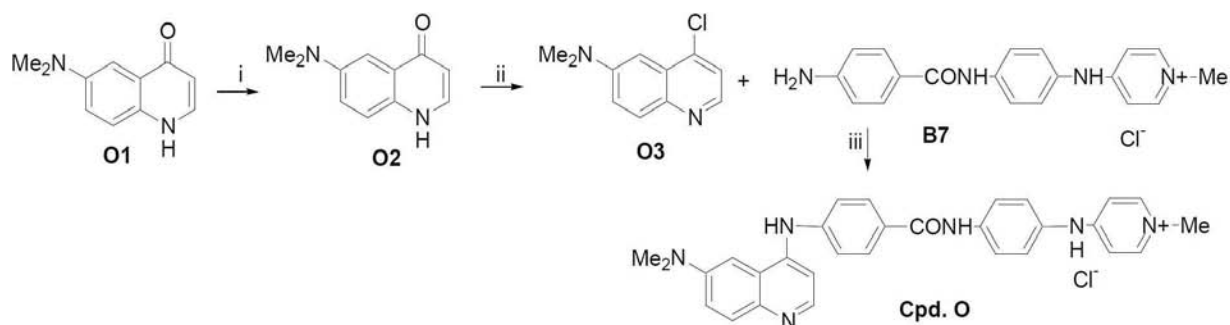
【0250】

実施例 O

4-[4-({4-[(6-ジメチルアンモニオ-4-キノリニル)アミノ]ベンゾイル}アミノ)-アニリノ]-1-メチルピリジニウムジクロリド (Cpd. O) の製造

【0251】

【化24】



30

(i) HCHO / NaBH₃CN / EtOH / HCl; (ii) POCl₃; (iii) MeOH / 触媒 HCl / 還流

6-アミノ-4-キノロン (O1) (112 mg、0.71 mmol) およびホルムアルデヒド水溶液 (40% w/v、1.6 mL、21.2 mmol) の EtOH (10 mL) 溶液に、NaBH₃CN (335 mg、5.67 mmol) および 1 N HCl (2.8 mL、2.8 mmol) を順次加え、得られた明るい黄色の懸濁液を室温で 15 分間攪拌した。この後、溶媒を減圧下で除去し、そして、残渣を 2 回の MeOH 共沸混合物サイクルにより乾燥した。残渣を MeOH 中に再懸濁し、セライトで濾過し、そして、溶媒を減圧下で除去した。残渣を MeOH : EtOAc から結晶化して 6-ジメチルアミノ-4-キノロン (O2) (80 mg、60%) を無定形の黄褐色固体として得た; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 2.93 [s, 6H, ArN(CH₃)₂], 5.90 [d, J = 7.00 Hz, 1H, ArH], 7.13 [br s, ArOH], 7.24 [m, 2H, ArH], 7.45 [dd, J = 7.41, 2.29 Hz, 1H, ArH], 7

40

50

. 74 [d, J = 7.00 Hz, 1H, ArH]. LCMS (APCI⁺): 189 (100%). R_f = 0.48 (10% MeOH:CH₂Cl₂).

【0252】

キノロンO2 (80 mg, 0.43 mmol)をPOCl₃ (10 mL)中で1時間還流した。この後、過剰のPOCl₃を減圧下で除去し、残渣をCH₂Cl₂に溶解し、0℃まで冷却して、アンモニア水で処理した。得られた混合物をCH₂Cl₂ (×3)で抽出した。合わせた有機抽出物をH₂O (×1)および塩水 (×1)で順次洗浄し、次いで、MgSO₄で乾燥した。溶媒を減圧下で除去して6-ジメチルアミノ-4-クロロキノリン(O3) (70 mg, 80%)を明るい黄色油として得た [Riegelら., J. Am. Chem. Soc., 1946, 68, 1264]。¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 3.10 [s, 6H, ArN(CH₃)₂], 6.96 [d, J = 2.85 Hz, 1H, ArH], 7.74 [dd, J = 9.36, 2.85 Hz, 1H, ArH], 7.57 [d, J = 4.69 Hz, 1H, ArH], 7.90 [d, J = 9.36 Hz, 1H, ArH], 8.46 Hz [d, J = 4.69 Hz, 1H, ArH]. LCMS (APCI⁺): 207 (100%), 209 (40%). R_f = 0.73 (10% MeOH:CH₂Cl₂).

10

【0253】

1:2のEtOH:H₂O (6 mL)に溶解されたアミンB7 (260 mg, 0.65 mmol)の溶液に、濃HCl (0.19 mL, 6.34 mmol)およびO3 (140 mg, 0.70 mmol)を順次加えた。得られた混合物を72時間 (n-BuOH:H₂O:AcOHの5:4:1混合物の上相による溶出のTLCを伴う反応の進行、R_f = 0.30 - 0.40、365 nmで明るい黄色のスポット) 還流した。この後、溶媒を減圧下で除去した。残渣をMeOHに再溶解し、溶媒を減圧下で再び除去した。この後者のプロセスを、さらに1回繰り返し、残渣をMeOH:EtOAcから2回結晶化してCpd. O (163 mg, 45%)を無定形の黄色固体として得た。¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 3.06 (s, 6H, Ar(CH₃)₂), 3.93 (s, 3H, R₂N⁺-CH₃), 7.07 (d, J = 6.58 Hz, 2H, ArH), 7.12 (d, J = 4.98 Hz, 1H, ArH), 7.22 (d, J = 2.43 Hz, 1H, ArH), 7.30 (d, J = 8.70 Hz, 2H, ArH), 7.42 (m, 3H, ArH), 7.78 (d, J = 9.28 Hz, ArH), 7.92 (d, J = 10.75 Hz, 2H, ArH), 8.01 (d, J = 8.64 Hz, 1H, ArH), 8.19 (d, J = 6.93 Hz, 2H, ArH), 8.32 (d, J = 4.90 Hz, 1H, ArH), 8.50 (br s, 1H, -NH-), 8.91 (s, 1H, -NH-), 10.28 (s, 1H, -NH-), 10.80 (v br s, 1H, -NH-). LCMS (APCI⁺): 490 (100%). HPLC: 95%.

20

30

【0254】

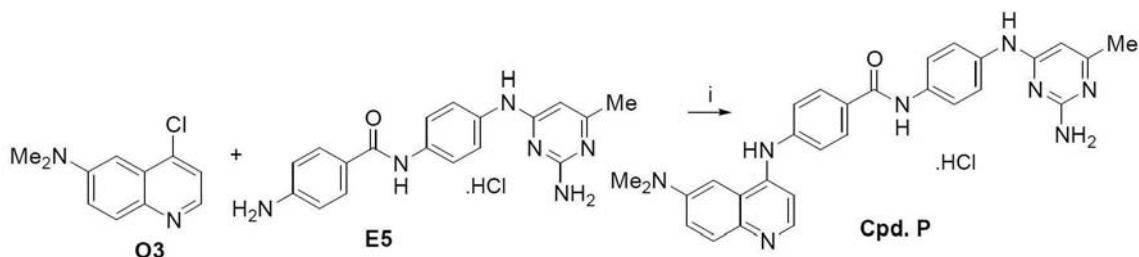
実施例 P

N-[4-(2-アミノ-6-メチルピリミジン-4-イルアミノ)フェニル]-4-(6-(ジメチルアミノ)キノリン-4-イルアミノ)ベンズアミド塩酸塩 (Cpd. P)の製造

40

【0255】

【化25】



(i) MeOH, 触媒濃HCl, 2.5日間

50

アミド E 5 (228 mg、0.62 mmol) の 1 : 2 の EtOH : H₂O (20 mL) 溶液に、濃 HCl (0.17 mL、5.61 mmol) および 4 - クロロ - 6 - ジメチルアミノキノリン (O3) (140 mg、0.68 mmol) を順次加え、得られた混合物を約 12 時間還流した。この後の MS および TLC 分析 (n-BuOH : H₂O : AcOH の 5 : 4 : 1 混合物の上相による溶出) は、反応混合物中にいくつかの出発原料が依然として存在することを示したので、さらに O3 (140 mg、0.68 mmol) を加えた。さらに数時間の還流後、TLC は反応が完了したことを示し、したがって、溶媒を減圧下で除去した。残渣を MeOH : EtOAc から結晶化して Cpd. P を (非常に微細な) 無定形の黄色固体 (170 mg、51%) として得た。¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 2.28 [s, 3H], 3.15 [s, 6H, ArN(CH₃)₂], 6.21 [br s, 1H, ArH], 6.89 [d, J = 6.71 Hz, 1H, ArH], 7.65 [m, 5H, ArH], 7.82 [m, 4H, ArH および ArNH₂], 7.96 [d, J = 9.39 Hz, 1H, ArH], 8.18 [d, J = 8.57 Hz, 2H, ArH], 8.35 [t, J = 12.38, 6.19 Hz, 1H, ArH], 10.44 [br s, 1H, ArH], 10.65 [br s, 1H, ArNHAr], 10.71 [s, 1H, ArNHAr], 12.75 [br s, 1H, ArC(O)NH], 14.56 [d, J = 4.10 Hz, 1H, キノリニル N⁺H]. LCMS (APCI⁺) : 506 (100%). HPLC : 97.6%。

10

【0256】

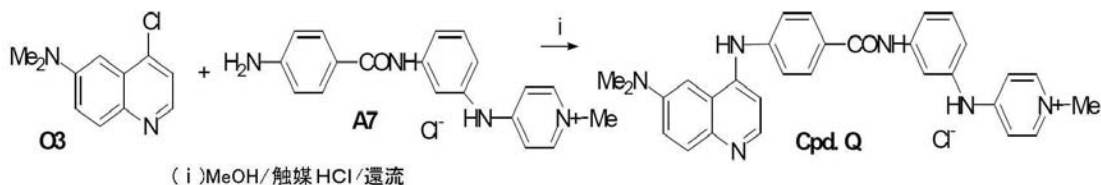
実施例 Q

20

6 - (ジメチルアミノ) - 4 - [4 - ({ 3 - [(1 - メチル - 4 - ピリジニウムイル) アミノ] アニリノ } カルボニル) アニリノ] キノリニウムジクロリド (Cpd. Q) の製造

【0257】

【化26】



30

アミン A 7 (100 mg、0.28 mmol) を EtOH (20 mL) および H₂O (10 mL) に加熱して溶解した。その後、4 - クロロ - 6 - ジメチルアミノキノリン (O3) (70 mg、0.33 mmol) および濃 HCl (3 滴) を加え、混合物を 3 日間 (n-BuOH : H₂O : AcOH の 5 : 4 : 1 混合物の上相を用いての TLC が、原料アミンの完全な消費を示すまで) 還流した。反応混合物を蒸発乾固し、残渣を EtOH と共沸した。残渣を少量の MeOH に溶解し、次いで、これを EtOAc で希釈した。得られた沈殿物を濾過し、MeOH / EtOAc から結晶化して粗生成物 163 mg を得て、これを分取 HPLC により精製して Cpd. Q (70 mg、45%) を得た；融点 (MeOH / EtOAc)、> 300 °C；¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 14.38 (br, 1H, N⁺H), 10.71 (s, 1H, NH), 10.56 (s, 1H, NH), 10.52 (s, 1H, NH), 8.36 (d, J = 6.7 Hz, 1H, ArH), 8.31 (d, J = 7.3 Hz, 2H, ArH), 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 2H, ArH), 7.99 (br s, 1H, ArH), 7.92 (d, J = 9.4 Hz, 1H, ArH), 7.69 - 7.64 (m, 4H, ArH), 7.54 (d, J = 2.3 Hz, 1H, ArH), 7.49 (t, J = 8.1 Hz, 1H, ArH), 7.21 (d, J = 7.4 Hz, 2H, ArH), 7.08 (d, J = 7.9 Hz, 1H, ArH), 6.91 (d, J = 6.7 Hz, 1H, ArH), 3.98 (s, 3H, N⁺CH₃), 3.14 [s, 6H, N(CH₃)₂]。

40

【0258】

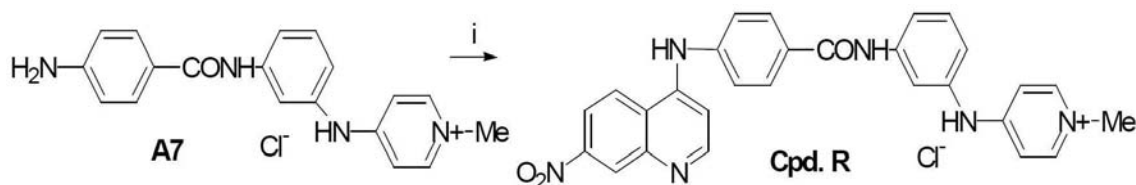
50

実施例 R

1 - メチル - 4 - [3 - ({ 4 - [(7 - ニトロ - 4 - キノリニル) アミノ] ベンゾイル } アミノ) アニリノ] ピリジニウムクロリド (C p d . R) の製造

【 0 2 5 9 】

【 化 2 7 】



10

(i) 4 - クロロ - 7 - ニトロキノリン / MeOH / 触媒 HCl / 還流

A7と4 - クロロ - 7 - ニトロキノリンとのカップリング (Ruchelmanら、Bior. Med. Chem. 2004, 12, 3731) により、Cpd. Rを89%の収率で得た；融点 (MeOH / EtOAc)、302 - 306 (分解)；¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 11.50 (br, 1H, NH), 10.74 (s, 1H, NH), 10.58 (s, 1H, NH), 9.04 (d, J = 9.3 Hz, 1H, ArH), 8.90 (d, J = 2.3 Hz, 1H, ArH), 8.77 (d, J = 6.7 Hz, 1H, ArH), 8.51 (dd, J = 9.3, 4.5 Hz, 1H, ArH), 8.31 (d, J = 7.4 Hz, 2H, ArH), 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 2H, ArH), 7.98 (t, J = 1.9 Hz, 1H, ArH), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 3H, ArH), 7.49 (t, J = 8.1 Hz, 1H, ArH), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 2H, ArH), 7.15 (d, J = 6.7 Hz, 1H, ArH), 7.09 (br d, J = 7.8 Hz, 1H, ArH), 3.96 (s, 3H, N⁺CH₃)；HRMS (FAB⁺) 計算値：C₂₈H₂₄N₆O₃ (M⁺) m/z 491.1832, 実測値：491.1825。

20

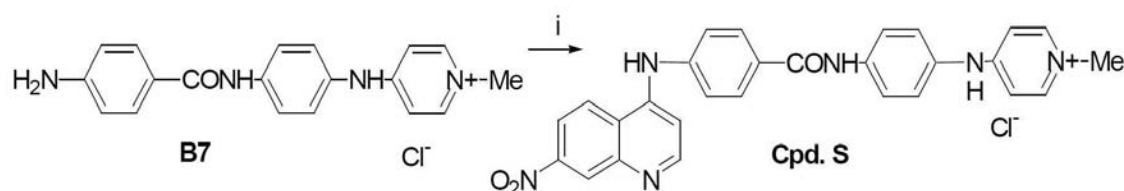
【 0 2 6 0 】

実施例 S

1 - メチル - 4 - [4 - (4 - { 7 - ニトロキノリン - 4 - イルアミノ } ベンズアミド) - フェニルアミノ] ピリジニウムジクロリド (C p d . S) の製造

【 0 2 6 1 】

【 化 2 8 】



30

(i) 4 - クロロ - 7 - ニトロキノリン / MeOH / 触媒 HCl / 還流

アミン B7 (1.46 g、3.73 mmol) の乾燥 MeOH (20 mL) 溶液に、4 - クロロ - 7 - ニトロキノリン (S1) (0.78 g、3.73 mmol) および 2 滴の濃 HCl を順次添加し、得られた混合物を 4 時間還流した。この後、温度を約 40 に下げて、加熱を更に 65 時間続けた。この後、溶媒を減圧下で除去した。残渣を MeOH に再溶解し、そして、溶媒を減圧下で再び除去した。この後者のプロセスをさらもう一度繰り返し、次いで残渣を MeOH : Et₂O から 2 回再沈殿した。最後に、こうして得られた固体の一部を MeOH : EtOAc から再沈殿して Cpd. S を無定形の黄色 - オレンジ色固体 (0.070 g、3%) として得た。¹H NMR [(CD₃)₂SO]：3.96 [s, 3H, R₂N⁺CH₃], 7.14 [m, 3H, ArH], 7.35 [d, J = 8.85 Hz, 2H, ArH], 7.68 [d, J = 8.57 Hz, 2H, ArH], 7.96 [d, J = 8.85 Hz, 2H, ArH], 8.18 [d, J = 8.57 Hz,

40

50

2 H, Ar H], 8.26 [d, J = 7.37 Hz, 2 H, Ar H], 8.50 [dd, J = 9.28, 2.23 Hz, 1 H, Ar H], 8.77 [d, J = 6.65 Hz, 1 H, Ar H], 8.94 [d, J = 2.23 Hz, 1 H, Ar H], 9.08 [d, J = 9.28 Hz, 1 H, Ar H], 10.55 [s, 1 H, Ar NH Ar], 10.71 [s, 1 H, Ar NH Ar], 11.21 [br s, 1 H, Ar C(O)NH Ar], 11.21 [v v br s, 1 H, キノリン - N⁺H]; LCMS (APCI⁺): 492 (100%), 493 (30%). HPLC: 98.1%.

【0262】

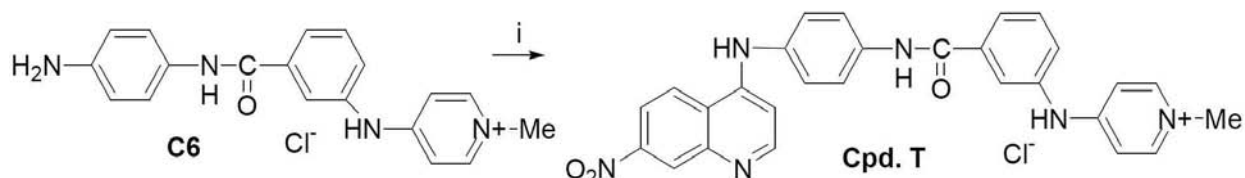
実施例 T

4 - [4 - ({ 3 - [(1 - メチル - 4 - ピリジニウムイル) アミノ] ベンゾイル } アミノ) アニリノ] - 7 - ニトロキノリニウムジクロリド (Cpd. T) の製造

10

【0263】

【化29】



(i) 4 - クロロ - 7 - ニトロキノリン / MeOH / 触媒 HCl / 還流

20

化合物 C6 (92 mg、0.25 mmol) を EtOH (10 mL) および H₂O (5 mL) に加熱して溶解した。次いで、4 - クロロ - 7 - ニトロキノリン (65 mg、0.31 mmol) および濃 HCl (3 滴) を加え、混合物を 18 時間 (n - BuOH : H₂O : AcOH の 5 : 4 : 1 混合物の上相を用いての TLC が、原料アミンの完全な消費を示すまで) 還流した。反応混合物を次いで EtOAc で希釈し、数分間還流し、冷却した。得られた沈殿物を濾過し、MeOH / EtOAc から 2 回結晶化して Cpd. T (104 mg、71%) を得た；融点 (MeOH、EtOAc) > 300 °C；¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 14.80 (br 1 H, N⁺H), 10.89 (br, 2 H, 2 × NH), 10.60 (s, 1 H, NH), 8.96 (d, J = 9.0 Hz, 1 H, Ar H), 8.84 (bs, 1 H, Ar H), 8.67 (d, J = 6.5 Hz, 1 H, Ar H), 8.32 (d, J = 7.3 Hz, 2 H, Ar H), 8.0 - 7.91 (m, 4 H, Ar H), 7.68 (t, J = 7.8 Hz, 1 H, Ar H), 7.57 (d, J = 9.4 Hz, 1 H, Ar H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 2 H, Ar H), 7.29 (d, J = 7.4 Hz, 2 H, Ar H), 6.94 (d, J = 6.6 Hz, 1 H, Ar H), 3.99 (s, 3 H, N⁺CH₃). HRMS (FAB⁺) 計算値 : C₂₈H₂₃N₆O₃ (M⁺) m/z 491.1832, 実測値 : 491.1830.

30

【0264】

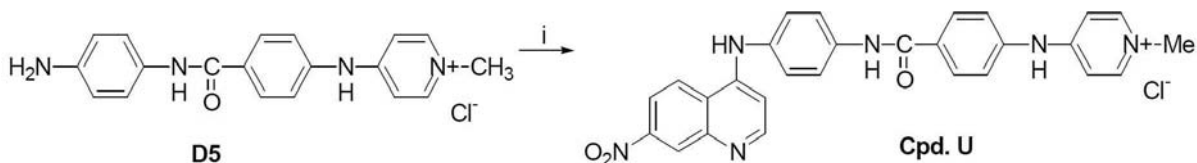
実施例 U

4 - [4 - ({ 4 - [(1 - メチル - 4 - ピリジニウムイル) アミノ] ベンゾイル } アミノ) アニリノ] - 7 - ニトロキノリニウムジクロリド (Cpd. U) の製造

40

【0265】

【化30】



(i) 4 - クロロ - 7 - ニトロキノリン / EtOH / H₂O / H⁺ / 還流

化合物 D5 (100 mg、0.28 mmol) を EtOH (20 mL) および H₂O (10 mL) に加熱して溶解した。次いで、4 - クロロ - 7 - ニトロキノリン (70 mg、

50

0.33 mmol) および濃 HCl (3 滴) を加え、反応混合物を 18 時間 (n-BuOH : H₂O : AcOH の 5 : 4 : 1 混合物の上相を用いての TLC が、原料アミンの完全な消費を示すまで) 還流した。次いで反応混合物を EtOAc で希釈し、数分間還流し、冷却した。得られた沈殿物を濾過し、MeOH / EtOAc から 2 回結晶化して Cpd. U (99 mg、63%) を得た；融点 (MeOH / EtOAc) 268 (分解)；¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 10.93 (br s, 2H, 2 × NH), 10.53 (s, 1H, NH), 8.94 (d, J = 9.2 Hz, 1H, ArH), 8.85 (bs, 1H, ArH), 8.67 (d, J = 6.7 Hz, 1H, ArH), 8.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H, ArH), 8.37 (d, J = 7.5 Hz, 2H, ArH), 8.13 (d, J = 8.6 Hz, 2H, ArH), 8.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H, ArH), 7.50 (t, J = 8.7 Hz, 4H, ArH), 7.31 (d, J = 7.5 Hz, 2H, ArH), 6.94 (d, J = 6.8 Hz, 1H, ArH), 4.02 (s, 3H, N⁺CH₃)。APCI⁺ve 461。

10

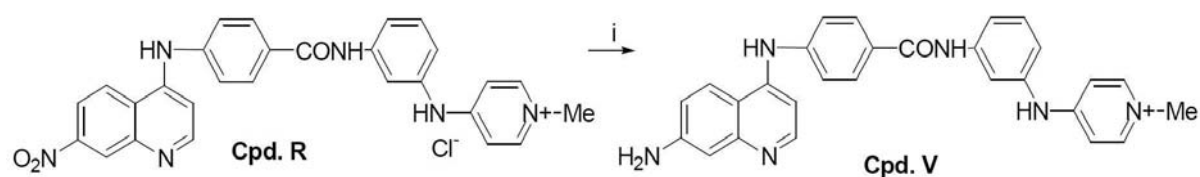
【0266】

実施例 V

4 - [3 - ({ 4 - [(7 - アンモニオ - 4 - キノリニル) アミノ] ベンゾイル } アミノ) アニリノ] - 1 - メチルピリジニウムジクロリド (Cpd. V) の製造

【0267】

【化31】



20

(i) Fe 粉末 / EtOH / H₂O / 還流

上記の Cpd. R の Fe 粉末による還元は、Cpd. V を 83% の収率で与えた：融点 281 - 285；¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 13.73 (br, 1H, NH), 10.79 (s, 1H, NH), 10.56 (s, 1H, NH), 10.53 (br s, 1H, NH), 8.41 (d, J = 9.3 Hz, 1H, ArH), 8.31 (d, J = 7.4 Hz, 2H, ArH), 8.24 (d, J = 7.0 Hz, 1H, ArH), 8.14 (d, J = 8.6 Hz, 2H, ArH), 7.98 (t, J = 1.9 Hz, 1H, ArH), 7.67 (br d, J = 9.2 Hz, 1H, ArH), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 2H, ArH), 7.48 (t, J = 8.1 Hz, 1H, ArH), 7.23 (d, J = 7.5 Hz, 2H, ArH), 7.10 - 7.06 (m, 2H, ArH), 6.86 (d, J = 2.1 Hz, 1H, ArH), 6.76 (br s, 2H, NH₂), 6.68 (d, J = 7.0 Hz, 1H, ArH), 3.98 (s, 3H, N⁺CH₃)；HRMS (FAB⁺) 計算値：C₂₈H₂₅N₆O (M⁺) m/z 461.2090, 実測値：461.2108；計算値：C₂₈H₂₆N₆ClO₃ · 1.25H₂O : C, 60.5；H, 5.2；N, 15.1；Cl, 12.8；実測値：C, 60.6；H, 5.2；N, 15.0；Cl, 13.0%。

30

40

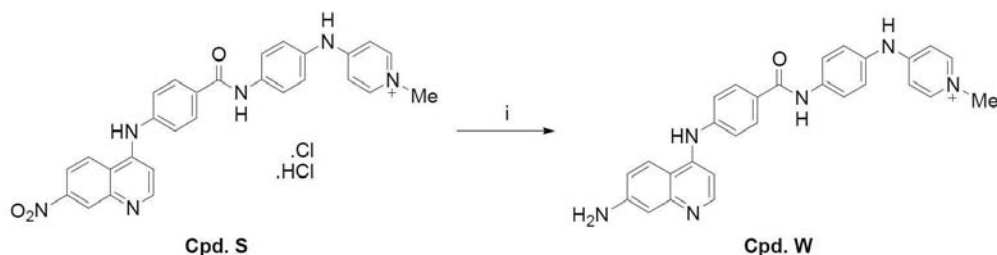
【0268】

実施例 W

1 - メチル - 4 - [4 - (4 - { 7 - アミノキノリン - 4 - イルアミノ } ベンズアミド) - フェニルアミノ] ピリジニウムジクロリド (Cpd. W) の製造

【0269】

【化 3 2】



(i) F e 粉 末、 2 : 1 の E t O H : H₂ O、 還 流

C p d . S (4 0 m g、 0 . 0 7 m m o l) の E t O H : H₂ O (2 : 1) (5 0 m L) 還 流 懸 濁 液 に、 F e 粉 末 (1 5 m g、 0 . 2 8 m m o l) を 加 え、 得 ら れ た 混 合 物 を 反 応 が 完 了 す る ま で 数 時 間 還 流 し た。 こ の 後、 熱 い 反 応 混 合 物 を セ ラ イ ト パ ッ ド で 濾 過 し、 溶 媒 を 減 圧 下 で 除 去 し た。 残 渣 を 3 回 の M e O H - 共 沸 混 合 物 サ イ ク ル に よ り 乾 燥 し、 最 後 に H C l - M e O H : E t O A c か ら 再 結 晶 し て C p d . W (3 4 m g、 9 0 %) を 無 定 形 の 黄 色 固 体 と し て 得 た； 融 点 (M e O H、 E t O A c) > 2 8 0 ； ¹ H N M R [(C D₃)₂ S O] δ 1 3 . 7 3 (b r , 1 H , N H) , 1 0 , 7 9 (s , 1 H , N H) , 1 0 . 5 6 (s , 1 H , N H) , 1 0 . 5 3 (b r s , 1 H , N H) , 8 . 4 1 (d , J = 9 . 3 H z , 1 H , A r H) , 8 . 3 1 (d , J = 7 . 4 H z , 2 H , A r H) , 8 . 2 4 (d , J = 7 . 0 H z , 1 H , A r H) , 8 . 1 4 (d , J = 8 . 6 H z , 2 H , A r H) , 7 . 9 8 (t , J = 1 . 9 H z , 1 H , A r H) , 7 . 6 7 (b r d , J = 9 . 2 H z , 1 H , A r H) , 7 . 5 9 (d , J = 8 . 6 H z , 2 H , A r H) , 7 . 4 8 (t , J = 8 . 1 H z , 1 H , A r H) , 7 . 2 3 (d , J = 7 . 5 H z , 2 H , A r H) , 7 . 1 0 - 7 . 0 6 (m , 2 H , A r H) , 6 . 8 6 (d , J = 2 . 1 H z , 1 H , A r H) , 6 . 7 6 (b r s , 2 H , N H₂) , 6 . 6 8 (d , J = 7 . 0 H z , 1 H , A r H) , 3 . 9 8 (s , 3 H , N⁺ C H₃) ; H R M S (F A B⁺) 計 算 値 : C₂₈ H₂₅ N₆ O (M⁺) m / z 4 6 1 . 2 0 9 0 , 実 測 値 : 4 6 1 . 2 1 0 8 ; 計 算 値 : C₂₈ H₂₆ N₆ C l O₃ . 1 . 2 5 H₂ O : C , 6 0 . 5 ; H , 5 . 2 ; N , 1 5 . 1 ; C l , 1 2 . 8 ; 実 測 値 : C , 6 0 . 6 ; H , 5 . 2 ; N , 1 5 . 0 ; C l , 1 3 . 0 %。

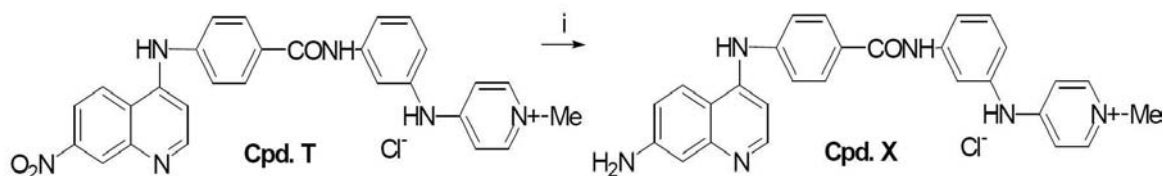
【 0 2 7 0 】

実 施 例 X

7 - ア ミ ノ - 4 - [4 - ({ 3 - [(1 - メ チ ル - 4 - ピ リ ジ ニ ウ ム イ ル) ア ミ ノ] ベ ン ゴ イ ル } ア ミ ノ) ア ニ リ ノ] キ ノ リ ニ ウ ム ジ ク ロ リ ド (C p d . X) の 製 造

【 0 2 7 1 】

【 化 3 3 】



(i) F e 粉 末 / E t O H / H₂ O / 還 流

5 : 1 の E t O H : H₂ O (5 m L) 中、 C p d . T (1 0 7 m g、 0 . 1 9 m m o l) の 激 し く 攪 拌 し た 懸 濁 液 に、 F e 粉 末 (4 3 m g) を 加 え、 混 合 物 を 還 流 し た。 濃 H C l を 2 滴 加 え、 還 流 を 2 時 間 (n - B u O H : H₂ O : A c O H の 5 : 4 : 1 混 合 物 の 上 相 を 用 い て の T L C が、 出 発 原 料 の 完 全 な 消 費 を 示 す ま で) 続 け た。 次 い で、 反 応 混 合 物 を E t O H (1 0 0 m L) で 希 釈 し、 還 流 し た。 熱 い 混 合 物 を セ ラ イ ト パ ッ ド で 濾 過 し、 そ し て、 セ ラ イ ト パ ッ ド の 表 層 を 熱 い E t O H で 3 回 抽 出 し て ア ミ ン の 完 全 な 抽 出 を 確 実 に し た。 合 わ せ た エ タ ノ ール 抽 出 物 を 蒸 発 乾 固 し、 残 渣 を 熱 H₂ O で 抽 出 し た。 溶 液 を 蒸 発 乾 固 し、 E t O H で 数 回 共 沸 し た。 得 ら れ た 残 渣 を M e O H の 少 量 に 溶 解 し、 メ タ ノ ー

ル性HClを加え(1.25M、1mL)、溶液を10分間攪拌した。溶液をEtOAcで希釈し、MeOHのいくらかを蒸発した。得られた沈殿物を濾過し、MeOH/EtOAcから結晶化してCpd. X(99mg、98%)を得た；融点(MeOH/EtOAc > 300)；¹H NMR[(CD₃)₂SO] δ 13.48(s, 1H, N⁺H), 10.98(s, 1H, NH), 10.59(s, 1H, NH), 10.32(s, 1H, NH), 8.36-8.31(m, 3H, ArH), 8.14(d, J = 7.0 Hz, 1H, ArH), 8.00-7.91(m, 4H, ArH), 7.67(t, J = 7.7 Hz, 1H, ArH), 7.57(d, J = 7.4 Hz, 1H, ArH), 7.40(d, J = 8.6 Hz, 2H, ArH), 7.02(d, J = 9.2 Hz, 1H, ArH), 6.82(bs, 1H, ArH), 6.66(brs, 2H, NH₂), 6.43(d, J = 6.9 Hz, 1H, ArH), 3.99(s, 3H, N⁺CH₃)。HRMS(FAB⁺)計算値：C₂₈H₂₅N₆O(M⁺1)m/z 461.2090, 実測値：461.2085。

10

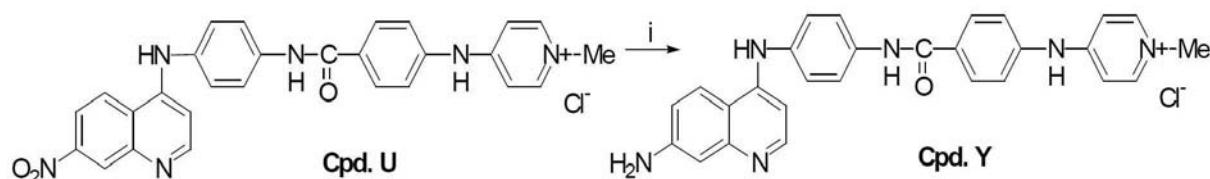
【0272】

実施例 Y

4-[4-({ 4-[(7-アミノ-4-キノリニル) アミノ] アニリノ } カルボニル) アニリノ] - 1-メチルピリジニウムクロリド(Cpd. Y)の製造

【0273】

【化34】



20

(i) Fe粉末/EtOH/H₂O/還流

Cpd. U(101mg、0.19mmol)のEtOH:H₂O(約5:1)(3mL)懸濁液にFe粉末(53mg)を加え、次いでAcOHを1滴加えた。得られた懸濁液を激しく攪拌し、3時間還流した。熱い反応混合物をセライトで濾過し、セライトパッドを熱EtOHで洗浄した。合わせたEtOH抽出物を蒸発乾固し、残渣を熱湯に抽出した。溶液をセライトで濾過して、次いで蒸発乾固した。残渣をMeOH(3×20mL)と共沸し、次いで、MeOH(10mL)に溶解した。メタノール性HCl(1.25M、2mL)を加え、溶液を10分間攪拌した。次いで、溶液を蒸発乾固し、残渣をMeOH/EtOAcから結晶化してCpd. Y(55mg、58%)を得た。融点(MeOH/EtOAc)290-295；¹H NMR[(CD₃)₂SO] δ 13.44(br, 1H, N⁺H), 11.04(s, 1H, NH), 10.50(s, 1H, NH), 10.31(s, 1H, NH), 8.38-8.33(m, 3H, ArH), 8.15-8.11(m, 3H, ArH), 7.97(d, J = 8.9 Hz, 2H, ArH), 7.51(d, J = 8.7 Hz, 2H, ArH), 7.41(d, J = 9.9 Hz, 2H, ArH), 7.33(d, J = 7.5 Hz, 2H, ArH), 7.03(dd, J = 9.2, 2.1 Hz, 1H, ArH), 6.81(d, J = 2.2 Hz, 1H, ArH), 6.67(bs, 2H, NH₂), 6.44(d, J = 7.1 Hz, 1H, ArH), 4.01(s, 3H, N⁺CH₃)；LCMS 461 + ve。

30

40

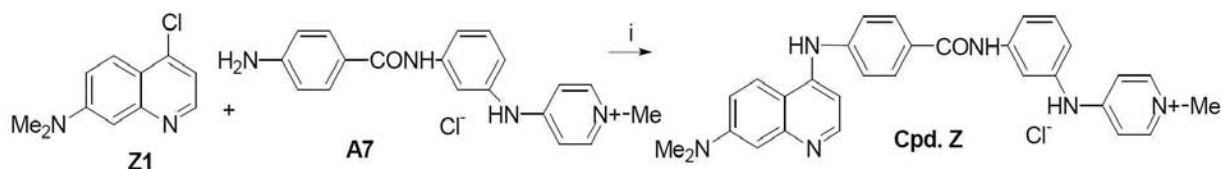
【0274】

実施例 Z

7-(ジメチルアミノ)-4-[4-({ 3-[(1-メチル-4-ピリジニウムイル) アミノ] アニリノ } カルボニル) アニリノ] キノリニウムジクロリド(Cpd. Z)の製造

【0275】

【化 3 5】



(i) EtOH / H₂O / 触媒 HCl / 還流

4 - クロロ - 7 - ジメチルアミノキノリン (Z1) [Konishiら、WO9611187A1] (70 mg、0.34 mmol) を A7 (100 mg、0.28 mmol) の EtOH (20 mL) および H₂O (10 mL) の溶液に加え、次いで、濃 HCl (0.25 mL、9 当量) を加え、2 日間還流した。反応混合物のサンプルの質量スペクトルは、A7 が依然として存在することを示したので、さらに 4 - クロロ - 7 - ジメチルアミノキノリン (35 mg、0.17 mmol) を加え、更に 5 日間還流を続けた。次いで反応混合物を蒸発乾固した。残渣を MeOH の少量に溶解し、EtOAc で希釈した。得られた沈殿物を濾過し、MeOH / EtOAc から結晶化して粗生成物 (160 mg) を得、これを分取 HPLC (489 + ve の質量を有するフラクションを蒸発乾固し、残渣を EtOH / H₂O (2 : 1) (5 mL) に溶解し、EtOAc で希釈し、得られた沈殿物を濾過した) により精製して Cpd. Z (20 mg 13%) を得た。これは、HPLC で 90% 純粋であった；融点 (MeOH / EtOAc) 285 - 289 (分解)；¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 13.47 (br, 1H, N⁺H) 10.54 (s, 1H, NH), 10.51 (s, 1H, NH), 10.49 (s, 1H, NH), 8.44 (d, J = 9.7 Hz, 1H, ArH), 8.35 - 8.30 (m, 3H, ArH) 8.13 (d, J = 8.6 Hz, 2H, ArH), 7.98 (t, J = 1.9 Hz, 1H, ArH), 7.63 - 7.58 (m, 3H, ArH), 7.49 (t, J = 8.1 Hz, 1H, ArH), 7.40 (dd, J = 9.6, 2.5 Hz, 1H, ArH), 7.18 (d, J = 7.5 Hz, 2H, ArH), 7.09 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H, ArH), 6.81 (d, J = 2.5 Hz, 1H, ArH), 6.71 (d, J = 7.0 Hz, 1H, ArH), 3.98 (s, 3H, N⁺CH₃), 3.16 (s, 6H, NMe₂)；質量分析 APCI + ve 489。

【0276】

実施例 A A

4 - [4 - ({ 4 - [(7 - ジメチルアミノ) キノリン - 4 - イルアミノ) ベンズアミド] - フェニルアミノ) - 1 - メチルピリジニウムジクロリド (Cpd. AA) の製造

【0277】

【化 3 6】



(i) EtOH / H₂O / 触媒 HCl / 還流

アミン B7 (311 mg、0.79 mmol) を 1 : 2 の EtOH : H₂O (3 mL) に溶解した溶液に、濃 HCl (0.22 mL、0.72 mmol) および 4 - クロロ - 7 - ジメチルアミノキノリン (Z1) (175 mg、0.85 mmol) を順次加えた。得られた混合物を 30 時間 (n-BuOH : H₂O : AcOH の 5 : 4 : 1 混合物の上相による溶出の TLC を伴う反応の進行、R_f = 0.30 - 0.40、365 nm で明るい黄色のスポット) 還流した。この後、溶媒を減圧下で除去した。残渣を MeOH に再溶解し、溶媒を減圧下で再び除去した。この後者のプロセスをさらに 1 回繰り返し、残渣を MeOH : EtOAc から 3 回、結晶化して Cpd. AA を無定形の黄色固体 (93 mg、21%) として得た。¹H NMR [(CD₃)₂SO] : 3.15 [s, 6H, ArN(C

$H_3)_2]$, 3.96 [s, 3H, $ArN^+ - CH_3$], 6.72 [d, $J = 7.00$ Hz, 1H, ArH], 6.91 [d, $J = 2.36$ Hz, 1H, ArH], 7.14 [d, $J = 7.40$ Hz, 2H, ArH], 7.36 [m, 3H, ArH], 7.62 [d, $J = 8.53$ Hz, 2H, ArH], 7.95 [d, $J = 8.89$ Hz, 2H, ArH], 8.16 [d, $J = 8.53$ Hz, 2H, ArH], 8.26 [d, $J = 7.40$ Hz, 2H, ArH], 8.32 [d, $J = 7.00$ Hz, 1H, ArH], 8.57 [d, $J = 9.59$ Hz, 1H, ArH], 10.53 [s, 1H, -NH-], 10.70 [s, 1H, -NH-], 10.75 [s, 1H, -NH-], 13.85 [br s, 1H, Ar-N⁺H]. LCMS (APCI⁺): 490 (100%), 491 (20%). HPLC: 96.7%。

10

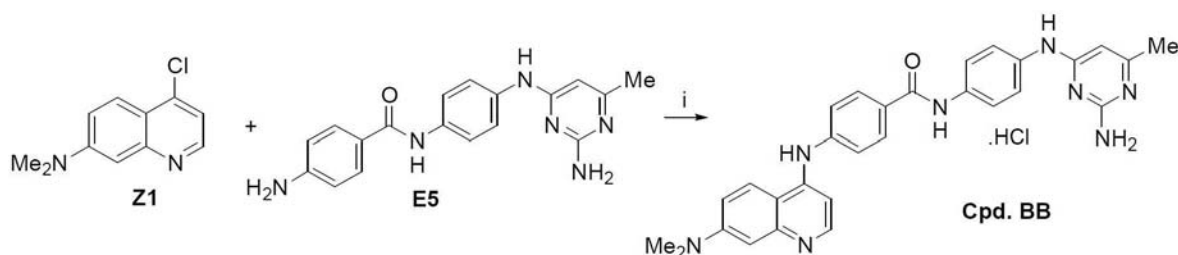
【0278】

実施例 B B

N-[4-(2-アミノ-6-メチルピリミジン-4-イルアミノ)フェニル]-4-(7-(ジメチルアミノ)キノリン-4-イルアミノ)ベンズアミド塩酸塩 (Cpd. BB) の製造

【0279】

【化37】



20

(i) EtOH/H₂O/触媒HCl/還流

アミドE5 (306 mg、0.83 mmol) のEtOH:H₂O (1:2) (10 mL) の溶液に、濃HCl (0.23 mL) および4-クロロ-7-ジメチルアミノキノリン (Z1) (188 mg、0.91 mmol) を順次加え、得られた混合物を20時間還流した。この後 [反応混合物のMSおよびTLC分析 (5:4:1のn-BuOH:H₂O:CH₃CO₂H) により、残存する少量のE5が分解していることを示唆したとき]、反応混合物を濾過し、得られた固体をEtOAcおよびヘキサンで順次洗浄してCpd. BBを無定形のレモン色-黄色固体 (199 mg、45%) として得た。¹H NMR [CD₃)₂SO]: 2.28 [s, 3H, ArCH₃], 3.15 [s, 6H, ArN(CH₃)₂], 6.18 [br s, 1H, ArH], 6.70 [d, $J = 7.02$ Hz, 1H, ArH], 6.88 [d, $J = 2.46$ Hz, 1H, ArH], 7.38 [d, $J = 9.62$, 2.46 Hz, 1H, ArH], 7.61 [d, $J = 8.60$, 2H, ArH], 7.81 [m, 5H, ArHおよびArNH₂], 8.14 [d, $J = 8.60$ Hz, 2H, ArH], 8.31 [d, $J = 7.02$ Hz, 1H, ArH], 8.55 [d, $J = 9.71$ Hz, 1H, ArH], 10.41 [br s, 1H, ArH], 10.65 [m, 2H, ArNHArおよびArNHAr], 12.68 [v br s, 1H, ArC(O)NH], 13.77 [v br s, 1H, キノリニルN⁺H]. LCMS (APCI⁺): 506 (100%). HPLC: 96.6%。

30

40

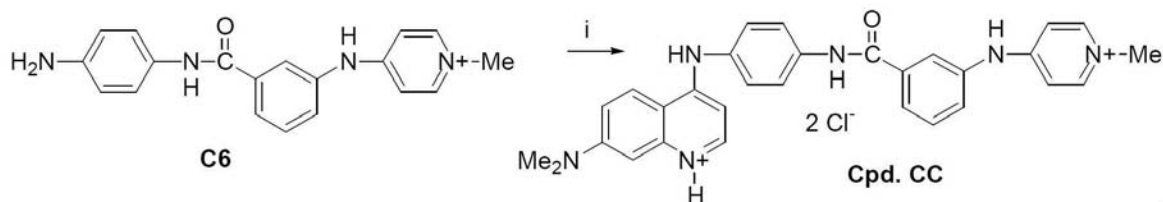
【0280】

実施例 C C

7-(ジメチルアミノ)-4-[4-({ 3-[(1-メチル-4-ピリジニウムイル) アミノ]ベンゾイル } アミノ)アニリン]キノリニウムジクロリド (Cpd. CC) の製造

【0281】

【化 3 8】



(i) 4 - クロロ - 7 - (ジメチルアミノ)キノリン / EtOH / H₂O / H⁺ / 還流
 4 - クロロ - 7 - ジメチルアミノキノリン (Z1) (71 mg、0.34 mmol) および濃 HCl (0.3 mL、9 当量) を、EtOH (10 mL) および H₂O (5 mL) 中の C6 (104 mg、0.029 mmol) の溶液に順次加え、混合物を 4 日間還流した。次いで反応混合物を EtOAc (150 mL) で希釈し、還流し、次いで、室温に冷却した。得られた沈殿物を濾過し、次いで、少量の MeOH に溶解した。溶液を EtOAc で希釈し、得られた沈殿物を濾過し、次いで分取 HPLC により精製して Cpd. CC (13 mg、8%) を得た：融点 (MeOH / EtOAc) 188 (分解)；¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 13.22 (bd, J = 5.7 Hz, 1H, N⁺H), 10.61 (s, 1H, NH), 10.51 (s, 1H, NH), 10.38 (s, 1H, NH), 8.42 (d, J = 9.7 Hz, 1H, ArH), 8.32 (d, J = 7.5 Hz, 2H, ArH), 8.23 (t, J = 6.7 Hz, 1H, ArH), 7.96 - 7.92 (m, 3H, ArH), 7.88 (t, J = 1.8 Hz, 1H, ArH), 7.69 (t, J = 7.9 Hz, 1H, ArH), 7.58 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H, ArH), 7.43 (d, J = 8.9 Hz, 2H, ArH), 7.34 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H, ArH), 7.21 (d, J = 7.5 Hz, 2H, ArH), 6.77 (d, J = 2.5 Hz, 1H, ArH), 6.48 (d, J = 7.1 Hz, 1H, ArH), 3.99 (s, 3H, N⁺CH₃), 3.15 [s, 6H, N(CH₃)₂]。質量分析 APCI⁺ve 489。

10

20

【0282】

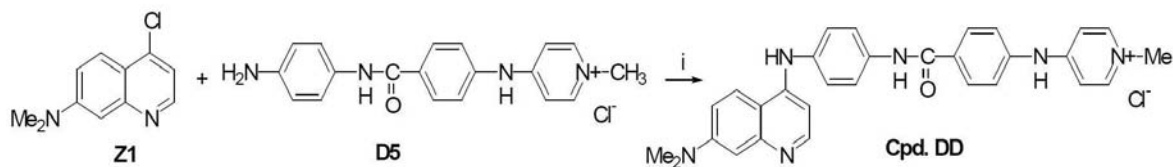
実施例 D D

7 - (ジメチルアミノ) - 4 - [4 - (4 - (1 - メチル - 4 - ピリジニウムイル)アミノ)ベンゾイル}アミノ)アニリン]キノリニウムジクロリド (Cpd. DD) の製造

30

【0283】

【化 3 9】



(i) EtOH / H₂O / 触媒 HCl / 還流

4 - クロロ - 7 - ジメチルアミノキノリン (Z1) (140 mg、0.62 mmol) および濃 HCl (0.3 mL、9 当量) を、D5 (110 mg、0.31 mmol) の EtOH (20 mL) および H₂O (10 mL) の溶液に順次加え、混合物を 4 日間還流した。反応混合物を EtOAc (150 mL) で希釈し、還流し、次いで、室温に冷却した。得られた沈殿物を濾過し、次いで、少量の MeOH に溶解し、その溶液を EtOAc で希釈した。得られた沈殿物を濾過して粗生成物を得て、これを分取 HPLC により精製して Cpd. DD (47 mg、27%) を得た。HPLC 99.9%；融点 (MeOH / EtOAc) 198 - 200；¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 13.26 (br, 1H, N⁺H), 10.71 (s, 1H, NH), 10.46 (s, 1H, NH), 10.37 (brs, 1H, NH), 8.43 (d, J = 9.6 Hz, 1H, ArH), 8.37 (d, J = 7.4 Hz, 2H, ArH), 8.23 (d, J = 7.0 Hz, 1H, A

40

50

r H), 8.11 (d, J = 8.6 Hz, 2 H, Ar H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 2 H, Ar H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 2 H, Ar H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 2 H, Ar H), 7.34 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1 H, Ar H), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, Ar H), 6.78 (d, J = 2.4 Hz, 1 H, Ar H), 6.49 (d, J = 7.0 Hz, 1 H, Ar H), 4.01 (s, 3 H, N⁺CH₃), 3.14 [s, 6 H, N(CH₃)₂]. 質量分析 APCI⁺ve 489。

【0284】

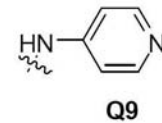
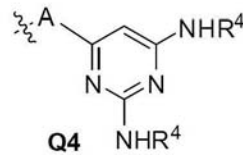
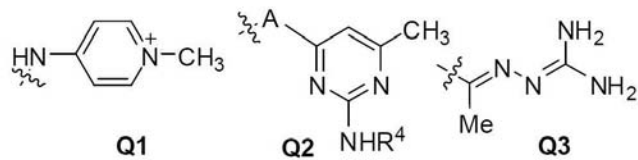
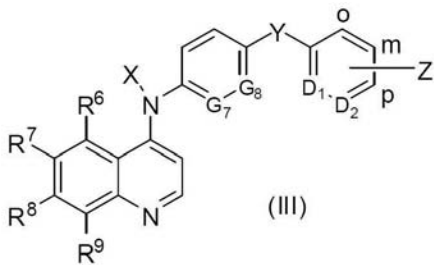
表 2

本発明の例示的な化合物

10

【0285】

【化39-2】



20

表 2 のエントリに対して、R⁴ は H であり、A は NH であり、X は H である。明示しない限り、R⁶ - R⁹ は H である。明示しない限り、G⁷、G⁸、D¹、および D² は CH である。

【0286】

【表 2 - 1】

Cpd.	R ⁶ -R ⁹	Y	結合位置	Z	mp	式	HPLC (%)	分析
A	--	CONH	m	Q1	253-257	C ₂₈ H ₂₇ N ₅ OCl ₂	99.7	C,H,N
V	R ⁸ =NH ₂	CONH	m	Q1	281-285	C ₂₈ H ₂₆ N ₆ OCl ₂	99.9	C,H,N
K	R ⁷ =NH ₂	CONH	m	Q1	270-274	C ₂₈ H ₂₆ N ₆ OCl ₂	97.9	C,H,N
L	R ⁷ =NH ₂	CONH	p	Q1	262-266	C ₂₈ H ₂₆ N ₆ OCl ₂	99.3	LRMS
O	R ⁷ =NMe ₂	CONH	p	Q1	242-246	C ₃₀ H ₃₀ N ₆ OCl ₂	96.4	LRMS
N	R ⁷ =NH ₂	NHCO	p	Q1	>300	C ₂₈ H ₂₆ N ₆ OCl ₂	97.6	LRMS
F	R ⁷ =NO ₂	CONH	m	Q1	273-277	C ₂₈ H ₂₄ Cl ₂ N ₆ O ₃	97.0	HRMS
R	R ⁸ =NO ₂	CONH	m	Q1	303(dec.)	C ₂₈ H ₂₄ Cl ₂ N ₆ O ₃	96.0	HRMS
Y	R ⁸ =NH ₂	NHCO	p	Q1	290-295	C ₂₈ H ₂₆ N ₆ OCl ₂	97.0	HRMS
S	R ⁸ =NO ₂	CONH	p	Q1	265(dec.)	C ₂₈ H ₂₄ Cl ₂ N ₆ O ₃	98.1	LRMS
AA	R ⁸ =NMe ₂	CONH	p	Q1	242-245	C ₃₀ H ₃₀ Cl ₂ N ₆ O	97.6	LRMS
J	R ⁷ =NO ₂	NHCO	m	Q1	>300	C ₂₈ H ₂₄ N ₆ Cl ₂ O ₃	98.5	HRMS
T	R ⁸ =NO ₂	NHCO	m	Q1	>300	C ₂₈ H ₂₄ N ₆ Cl ₂ O ₃	97.7	HRMS
D	--	NHCO	p	Q1	>300	C ₂₈ H ₂₅ NCl ₂ N ₅ O	96.6	HRMS
C	--	NHCO	m	Q1	>300	C ₂₈ H ₂₅ NCl ₂ N ₅ O	97.5	HRMS
U	R ⁸ =NO ₂	NHCO	p	Q1	268 dec	C ₂₈ H ₂₄ N ₆ Cl ₂ O ₃	96.6	LRMS
M	R ⁷ =NH ₂	NHCO	m	Q1	>310	C ₂₈ H ₂₆ N ₆ OCl ₂	96.0	HRMS
X	R ⁸ =NH ₂	NHCO	m	Q1	>300	C ₂₈ H ₂₆ N ₆ OCl ₂	95.8	HRMS
BB	R ⁸ =NMe ₂	CONH	p	Q2	272-275	C ₂₉ H ₂₉ ClN ₈ O	96.6	HRMS
EEE7	R ⁷ =NMe ₂	CONH	p	Q2	260-265	C ₂₉ H ₂₉ ClN ₈ O	97.6	LRMS
H	R ⁷ =NO ₂	CONH	p	Q2	301-305	C ₂₇ H ₂₃ ClN ₈ O ₃	98.5	LRMS
Q	R ⁷ =NMe ₂	CONH	m	Q1	>300	C ₃₀ H ₃₀ Cl ₂ N ₆ O	97.8	LRMS

10

20

【 0 2 8 7 】

30

【表 2 - 2】

Cpd.	R ⁶ -R ⁹	Y	結合位置	Z	mp	式	HPLC (%)	分析
Z	R ⁸ =NMe ₂	CONH	m	Q1	285-289	C ₃₀ H ₃₀ Cl ₂ N ₆ O	90.0	HRMS
B	--	CONH	p	Q1	>300	C ₂₈ H ₂₅ Cl ₂ N ₅ O	99.7	LRMS
DD	R ⁸ =NMe ₂	NHCO	p	Q1	198-200	C ₃₀ H ₃₀ Cl ₂ N ₆ O	99.9	HRMS
CC	R ⁸ =NMe ₂	NHCO	m	Q1	188 dec	C ₃₀ H ₃₀ Cl ₂ N ₆ O	98.5	HRMS
E	--	CONH	p	Q2	189-192	C ₂₇ H ₂₄ ClN ₇ O	95.7	LRMS
I	R ⁷ =NO ₂	CONH	p	Q3	>300	C ₂₅ H ₂₃ ClN ₈ O	97.1	LRMS
G	R ⁷ =NO ₂	CONH	p	Q1	183-187	C ₂₈ H ₂₄ Cl ₂ N ₆ O ₃	99.9	LRMS
EE	R ⁷ =NMe ₂	NHCO	m	Q2	>300	C ₂₉ H ₂₉ ClN ₈ O	96.0	HRMS
W	R ⁸ =NH ₂	CONH	p	Q1	242-245	C ₂₈ H ₂₆ Cl ₂ N ₆ O	96.1	LRMS
OO2	R ⁷ =NMe ₂	NHCO	p	Q1	156	C ₃₀ H ₃₀ Cl ₂ N ₆ O	97.0	HRMS
NN	R ⁷ =NMe ₂	CONH	p	Q3	>280	C ₂₇ H ₃₀ Cl ₂ N ₈ O	98.7	LRMS
OO1	R ⁷ =NMe ₂	NHCO	m	Q1	170-173	C ₃₀ H ₃₀ Cl ₂ N ₆ O	98.0	HRMS
QQ	R ⁷ =NMe ₂	NHCO	m	Q3	>280	C ₂₇ H ₃₀ Cl ₂ N ₈ O	96.0	HRMS
EEE2	--	CONH	p	Q9	171-174	C ₂₇ H ₂₃ Cl ₂ N ₅ O	100.0	LRMS
PP	R ⁷ =NMe ₂	NHCO	p	Q3	>300	C ₂₇ H ₃₀ Cl ₂ N ₈ O	97.9	HRMS
GG1	--	NHCO	p	Q2	>300	C ₂₇ H ₂₅ Cl ₂ N ₇ O	97.7	HRMS
GG2	R ⁸ =NH ₂	NHCO	p	Q2	257-261	C ₂₇ H ₂₆ Cl ₂ N ₈ O	97.8	HRMS
JJ1	R ⁷ =NMe ₂	CONH	m	Q3	278-282	C ₂₇ H ₃₀ Cl ₂ N ₈ O	95.8	LRMS
JJ2	--	NHCO	m	Q3	264-268	C ₂₅ H ₂₅ Cl ₂ N ₇ O	96.4	LRMS
GG3	R ⁷ =NH ₂	NHCO	p	Q2	>300	C ₂₇ H ₂₆ Cl ₂ N ₈ O	96.4	HRMS
II	--	CONH	m	Q2	251-255	C ₂₇ H ₂₅ Cl ₂ N ₇ O	95.4	LRMS
FF1	--	NHCO	m	Q2	>300	C ₂₇ H ₂₅ Cl ₂ N ₇ O	99.5	HRMS
FF2	--	NHCO	m	Q4	>300	C ₂₆ H ₂₄ Cl ₂ N ₈ O	99.2	HRMS
LL	R ⁷ =Cl	CONH	p	Q2	250-254	C ₂₇ H ₂₄ Cl ₃ N ₇ O	99.7	LRMS
KK	R ⁷ , R ⁸ , R ⁹ =F	CONH	p	Q2	>280	C ₂₇ H ₂₂ Cl ₂ F ₃ N ₇ O	98.9	LRMS
HH	R ⁷ =NMe ₂	NHCO	p	Q2	>300	C ₂₉ H ₃₀ Cl ₂ N ₈ O	96.7	HRMS
GG4	R ⁷ =NO ₂	NHCO	p	Q2	295-300	C ₂₇ H ₂₄ Cl ₂ N ₈ O ₃	96.4	HRMS
GG5	R ⁸ =NO ₂	NHCO	p	Q2	>300	C ₂₇ H ₂₄ Cl ₂ N ₈ O ₃	96.6	HRMS
RR1	R ⁷ =NO ₂	NHCO	m	Q4	>300	C ₂₆ H ₂₃ Cl ₂ N ₉ O ₃	96.0	HRMS
RR2	R ⁷ =NO ₂	NHCO	m	Q2	>300	C ₂₇ H ₂₄ Cl ₂ N ₈ O ₃	99.0	HRMS
RR3	R ⁷ =NH ₂	NHCO	m	Q2	280-284	C ₂₇ H ₂₆ Cl ₂ N ₈ O	98.0	LRMS
N1	R ⁷ =NO ₂	NHCO	p	Q1	>300	C ₂₈ H ₂₄ Cl ₂ N ₆ O ₃	97.0	LRMS
SS	R ⁷ =NMe ₂	NHCO	p	Q4	283-287	C ₂₈ H ₂₉ Cl ₂ N ₉ O	99.2	LRMS
TT	--	NHCO	p	Q4	263-267	C ₂₆ H ₂₄ Cl ₂ N ₈ O	98.3	LRMS
UU	R ⁷ =NH ₂	NHCO	m	Q4	250-255	C ₂₆ H ₂₅ Cl ₂ N ₉ O	99.5	HRMS
VV1	R ⁷ =NO ₂	NHCO	p	Q4	260-265	C ₂₆ H ₂₃ Cl ₂ N ₉ O ₃	100.0	HRMS
VV2	R ⁷ =NH ₂	NHCO	p	Q4	262-266	C ₂₆ H ₂₅ Cl ₂ N ₉ O	99.7	HRMS
WW	--	CONMe	p	Q9	287-292	C ₂₈ H ₂₅ Cl ₂ N ₅ O	96.3	HRMS
XX*	--	NHCO	p	Q2	>290	C ₂₆ H ₂₄ Cl ₂ N ₈ O	99.2	C,H,N
YY**	--	NHCO	p	Q2	>290	C ₂₆ H ₂₄ Cl ₂ N ₈ O	98.9	C,H,N

10

20

30

40

【表 2 - 3】

Cpd.	R ⁶ -R ⁹	Y	結合位置	Z	mp	式	HPLC (%)	分析
ZZ***	--	NHCO	p	Q2	>295	C ₂₆ H ₂₄ Cl ₂ N ₈ O	100.0	C,H,N

*G₈ = N; ** D₂ = N; ***D₁ = N

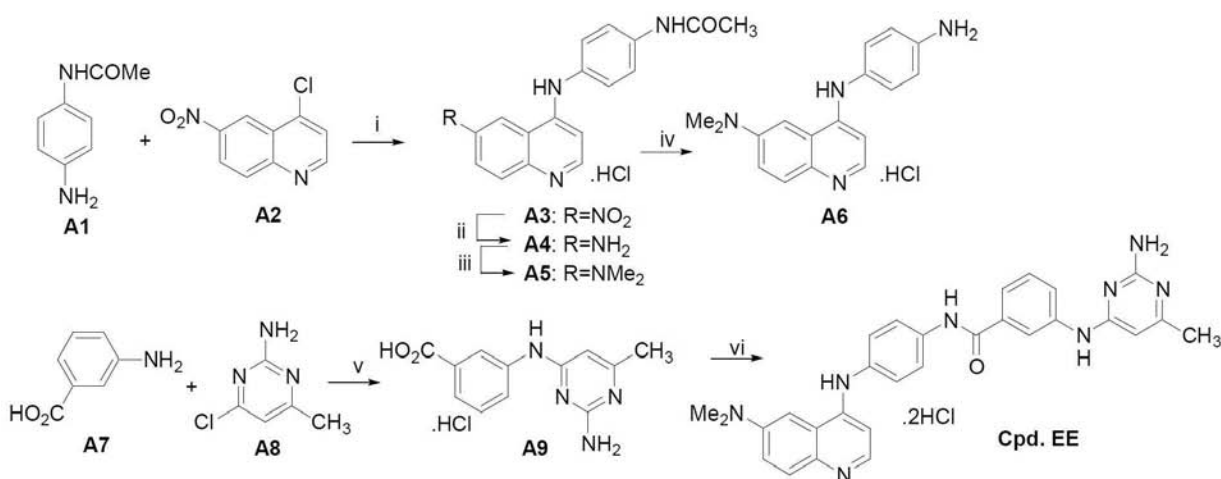
【 0 2 8 9 】

実施例 E E

4 - [4 - ({ 3 - [(2 - アミノ - 6 - メチル - 4 - ピリミジニル) アミノ] ベンゾイル } アミノ) アニリノ] - 6 - (ジメチルアミノ) キノリニウムクロリド (C p d . E E) の合成

【 0 2 9 0 】

【 化 4 0 】



(i) E t O H / 無水 H C l / 還流 ; (i i) H₂ / 10 % P d / C / M e O H ; (i i i) N a B H₃ C N / H C H O / N a O A c / M e O H / H C l / 室温 ; (i v) 2 N H C l / E t O H 還流 ; (v) 2 - エトキシエタノール / H C l / 還流 ; (v i) 化合物 A 6 / E D C I / D M A P / D M F / 室温

4 - [4 - (アセチルアミノ) アニリノ] - 6 - ニトロキノリニウムクロリド (A 3) 。 N - (4 - アミノフェニル) アセトアミド (A 1) (933 mg、6.2 mmol) のエタノール (30 mL) 溶液に、エタノール (10 mL) 中、6 - ニトロ - 4 - クロロキノリン (A 2) (1.08 g、5.18 mmol) を加え、次いで、4 N H C l の 1 , 4 - ジオキサン (1.5 mL) 溶液を加えた。反応混合物を 30 分間還流し、この時までに T L C (S i O₂ / 8 % M e O H / D C M) が反応の完了を示した。反応混合物を E t O A c で希釈し、沸騰させ、20 に冷却した。得られた沈殿物を濾過し、E t O A c で洗浄し、M e O H から再結晶して A 3 (1.79 g、96 %) を得た；融点 (M e O H) > 280 ; ¹ H N M R [(C D₃)₂ S O] δ 14.59 (b r , 1 H , N⁺ H) , 11.36 (b r , 1 H , N H) , 10.24 (s , 1 H , N H) , 9.78 (d , J = 2.3 H z , 1 H , A r H) , 8.71 (d d , J = 9.3 , 2.3 H z , 1 H , A r H) , 8.57 (d , J = 7.0 H z , 1 H , A r H) , 8.21 (d , J = 9.3 H z , 1 H , A r H) , 7.80 (d , J = 8.8 H z , 2 H , A r H) , 7.42 (d , J = 8.8 H z , 2 H , A r H) , 6.86 (d , J = 7.0 H z , 1 H , A r H) , 2.09 (s , 3 H , C O C H₃) , A P C I⁺ v e 323。

【 0 2 9 1 】

4 - [4 - (アセチルアミノ) アニリノ] - 6 - アミノキノリニウムクロリド (A 4)

【 0 2 9 2 】

(A3 (1.75 g、4.88 mmol) の MeOH (10 mL) 懸濁液に 10% Pd/C (0.1 g) を加え、水素化 (40 psi 下) を 2 時間行った。反応混合物を濾過し、さらに MeOH で洗浄した。濾液を半分の容量に濃縮し、EtOAc で希釈し、残りの MeOH を蒸発させた。得られた沈殿物を濾過し、さらに EtOAc で洗浄し、乾燥して本質的に純粋な (9) (1.255 g、78%) を得た；融点 (MeOH/EtOAc) > 280 ; ^1H NMR [(CD₃)₂SO] δ 13.95 (br, 1H, N⁺H), 10.14 (s, 1H, NH), 10.01 (s, 1H, NH), 8.10 (d, J = 6.7 Hz, 1H, ArH), 7.74 (d, J = 8.9 Hz, 3H, ArH), 7.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H, ArH), 7.38 - 7.32 (m, 3H, ArH), 6.61 (d, J = 6.7 Hz, 1H, ArH), 5.94 (s, 2H, NH₂), 2.08 (s, 3H, COCH₃) ; APCI +ve 293。

10

【0293】

N - (4 - { [6 - (ジメチルアミノ) - 4 - キノリニル] アミノ } フェニル) アセトアミド (A5)。A4 (1.237 g、3.76 mmol) の MeOH (50 mL) 溶液に、38% ホルムアルデヒド水溶液 (8.4 mL、112.8 mmol、30 当量)、NaBH₃CN (2.134 g、30.08 mmol、8 当量)、NaOAc (526 mg、6.41 mmol) および 2 滴の濃 HCl を添加した。反応混合物を 20 で 2 時間攪拌し、この時点までに、TLC (SiO₂ / 8% MeOH / DCM / NH₃ 水) および質量スペクトルは、反応の完了を示した。次いで、反応混合物を濃 HCl で酸性化し、20 で 1 時間攪拌した。この後、反応混合物を NH₃ 水で慎重に中和した。MeOH を減圧下で蒸発させ、水性残渣を NH₃ 水とともに攪拌した。得られた沈殿物を濾過し、水洗して本質的に純粋な A5 (1.22 g、91%) を得た；これをさらに精製することなく使用した；融点 (MeOH) > 280 ; ^1H NMR [(CD₃)₂SO] δ 9.95 (s, 1H, NH), 8.85 (bs, 1H, NH), 8.18 (d, J = 5, 5 Hz, 1H, ArH), 7.72 (d, J = 9.3 Hz, 1H, ArH), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 2H, ArH), 7.41 (dd, J = 9.3, 2.6 Hz, 1H, ArH), 7.29 - 7.26 (m, 3H, ArH), 6.67 (d, J = 5.5 Hz, 1H, ArH), 3.06 [s, 6H, N(CH₃)₂], 2.06 (s, 3H, COCH₃) ; APCI +ve 321。

20

【0294】

4 - (4 - アミノアニリノ) - 6 - (ジメチルアミノ) キノリニウムクロリド (A6) A5 の 1, 4 - ジオキサン (20 mL) 懸濁液に、1.5 M の HCl 水溶液 (5 mL) を加え、反応混合物を 2 時間還流した。次いで反応混合物を MeOH/EtOAc で希釈し、沸騰させ、20 まで冷却した。得られた沈殿物を濾過し、EtOAc で洗浄し、乾燥して本質的に純粋な A6 を淡黄色固体 (1.20 g、100%) として得た；融点 (MeOH/EtOAc) 152 - 155 ; ^1H NMR [(CD₃)₂SO] δ 14.35 (br, 1H, N⁺H), 10.50 (br, 2H, NH₂), 8.27 (d, J = 6.6 Hz, 1H, ArH), 7.92 (d, J = 9.4 Hz, 1H, ArH), 7.65 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H, ArH), 7.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H, ArH), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 2H, ArH), 6.68 (d, J = 6.7 Hz, 1H, ArH), 3.12 (s, 6H, [N(CH₃)₂]) ; APCI +ve 279。

30

40

【0295】

3 - [(2 - アミノ - 6 - メチル - 4 - ピリミジニル) アミノ] 安息香酸塩酸塩 (A9)

3 - アミノ安息香酸 (A7) (1.02 g、7.42 mmol) および 2 - アミノ - 6 - クロロ - 4 - メチルピリミジン (A8) (1.08 g、7.42 mmol) を加熱して 2 - エトキシエタノールに溶解し、1 滴の濃 HCl を加え、1 時間還流し、20 に冷却した。得られた沈殿物を濾過し、さらに 2 - エトキシエタノール、続いて EtOAc で洗浄した。固体を MeOH/EtOAc から再結晶して A9 (1.98 g、95%) をオフ

50

ホワイト色固体として得た；融点 > 300 ； ^1H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 12.97 (bs, 2H, NH, および COOH), 10.81 (s, 1H, NH), 8.22 (bs, 1H, ArH), 8.03 (s, 1H, ArH), 7.82 (br, 2H, NH_2), 7.72 (bd, $J = 7.7\text{ Hz}$, 1H, ArH), 7.50 (t, $J = 7.9\text{ Hz}$, 1H, ArH), 6.22 (s, 1H, ArH)；APCI $^+$ ve 245。

【0296】

4 - [4 - ({ 3 - [(2 - アミノ - 6 - メチル - 4 - ピリミジニル) アミノ] ベンゾイル } アミノ) アニリノ] - 6 - (ジメチルアミノ) キノリニウムクロリド (15) (Cp d . EE)。DMF (5 mL) 中、4 - (4 - アミノアニリノ) - 6 - (ジメチルアミノ) キノリニウムクロリド (A6) (102 mg、0.32 mmol)、A9 (111 mg、0.32 mmol)、および EDCI (151 mg、0.64 mmol) の混合物を 20 で 5 分間攪拌した。次いで、DMA P (96 mg、0.64 mmol) を加え、反応混合物を 20 で 72 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を H_2O で希釈し、 NH_3 水で塩基性にした。得られた沈殿物を濾過し、水洗し、 SiO_2 のクロマトグラフィ (0 - 5 % の DCM / MeOH と 1 % の NH_3 水との勾配で溶出) により精製して 102 mg (62 %) を得た。このサンプル (98 mg、0.19 mmol) を MeOH (5 mL) に溶解し、1, 4 - ジオキサン (0.3 mL) 中の 4 N HCl を加え、30 分間攪拌した。次いで、これを EtOAc で希釈し、得られた沈殿物を濾過し、MeOH / EtOAc から再結晶して Cp d . EE (107 mg) を得た； ^1H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ (13.9 br 1H, N^+H), 12.9 (br (1H, N^+H), 10.58 (s, 2H, $2 \times \text{NH}$), 10.40 (s, 1H, NH), 8.26 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 1H, ArH), 8.38 (br 1H, ArH), 8.06 (bs, 1H, ArH), 8.00 (d, $J = 8.9\text{ Hz}$, 2H, ArH), 7.89 (d, $J = 9.4\text{ Hz}$, 1H, ArH), 7.75 (bd, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H, ArH), 7.56 - 7.52 (m, 2H, ArH), 7.46 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 2H, ArH), 6.67 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 1H), 6.19 (s, 1H, ArH), 3.12 [s, 6H, (NCH_3) $_2$], 2.28 (s, 3H, CH_3), NH_2 のシグナルは観測されなかった, APCI $^+$ ve 505。

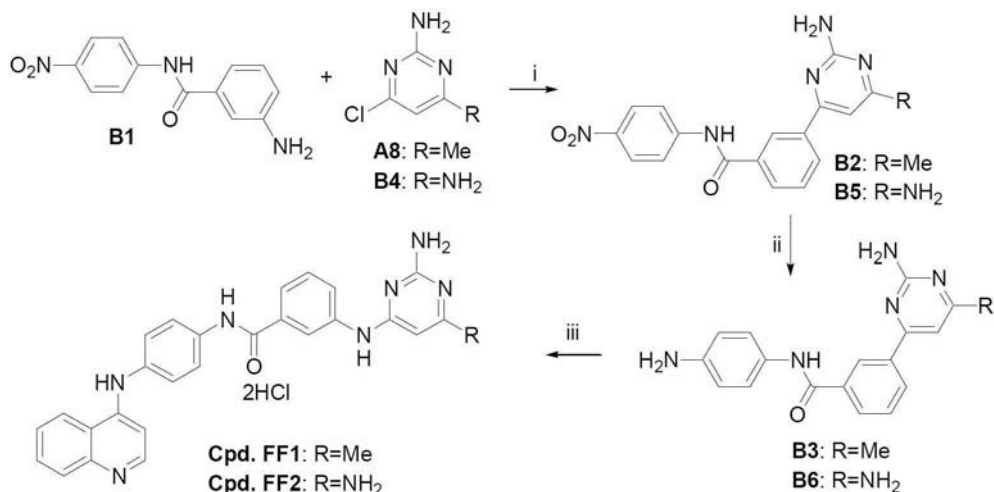
【0297】

実施例 F F

3 - [(2 - アミノ - 6 - メチル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - N - [4 - (4 - キノリニルアミノ) フェニル] ベンズアミド二塩酸塩 (Cp d . FF 1) および関連化合物 (Cp d . FF 2) の製造

【0298】

【化 4 1】



試薬：(i) 2 - エトキシエタノール / H^+ / 還流；(i i) H_2 / 10 % Pd / C / M

eOH) ; (iii) 4 - クロロキノリン / EtOH / H₂O / 還流

3 - [(2 - アミノ - 6 - メチル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - N - (4 - ニトロフェニル) ベンズアミド塩酸塩 (B2)。3 - アミノ - N - (4 - ニトロフェニル) ベンズアミド (B1) (1.0 g、3.89 mmol) および 4 - クロロ - 6 - メチル - 2 - ピリミジニルアミン (A8) (569 mg、3.89 mmol) を温かい 2 - エトキシエタノール (20 mL) に溶解した。次いで 2 滴の濃 HCl を反応混合物に加え、1 時間還流し、この時間までに TLC および質量スペクトルは反応の完了を示した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、20 まで冷却した。得られた沈殿物を濾過し、さらに EtOAc で洗浄し、MeOH / EtOAc / 木炭 / セライトから再結晶して B2 (1.531 g、98%) を得た；融点 (MeOH / EtOAc) > 300 ; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 12.86 (br s, 1H, N⁺H), 10.90 (s, 1H, NH), 10.80 (br s, 1H, NH), 8.30 - 8.26 (m, 2H, ArH), 8.11 - 8.08 (m, 4H, ArH), 7.80 - 7.78 (br m, 3H, ArH および NH₂), 7.56 (t, J = 7.8 Hz, 1H, ArH), 2.30 (s, 3H, CH₃) ; 質量分析 APCI⁺ 365。

10

【0299】

3 - [(2 - アミノ - 6 - メチル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - N - (4 - アミノフェニル) ベンズアミド塩酸塩 (B3)。化合物 B2 (1.41 g、3.51 mmol) の (MeOH) 30 (mL) 懸濁液に、10% Pd/C (20 mg) を加え、45 Hg mm 下で 5 時間水素化した。反応混合物をセライトパッドで濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣を少量の MeOH に溶解し、次いで、MeOH 中 1.25 M の HCl の 1 mL を添加し、10 分間攪拌し、蒸発乾固した。残渣を MeOH / EtOAc から再結晶して B3 (758 mg、58%) を得た；融点 (MeOH / EtOAc) ; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 12.70 (br, 1H, NH), 10.83 (br s, 1H, NH), 10.43 (s, 1H, NH), 9.70 (v br, 2H, NH₂), 8.05 - 7.84 (br m, 2H, ArH), 7.85 - 7.75 (m, 4H, ArH および NH₂), 7.55 (t, J = 7.9 Hz, 1H, ArH), 7.28 (d, J = 8.7 Hz, 2H, ArH), 6.24 (s, 1H, ArH), 2.30 (s, 3H, CH₃) ; 質量分析 APCI⁺ 335。

20

【0300】

3 - [(2 - アミノ - 6 - メチル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - N - [4 - (4 - キノリニルアミノ) フェニル] ベンズアミド二塩酸塩 (Cpd. FF1)。EtOH (15 mL) および H₂O (7.5 mL) 中の化合物 B3 (150 mg、0.37 mmol) 溶液に、4 - クロロキノリン (73 mg、0.45 mmol) を加え、溶解するまで攪拌し、2 滴の濃 HCl を添加した。反応混合物を 20 時間還流し、EtOAc で希釈し、沸騰させ、20 に冷却した。得られた沈殿物を濾過し、MeOH / EtOAc / 木炭 / セライトから再結晶して SN30962 (195 mg、96%) を黄色固体として得た；融点 (MeOH / EtOAc) > 300 ; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 13.72 (v br, 2H, 2 × N⁺H), 10.91 (br s, 1H, NH), 10.96 (br s, 1H, NH), 10.56 (s, 1H, HN), 8.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H, ArH), 7.50 (d, J = 6.9 Hz, 1H, ArH), 8.14 - 7.99 (m, 6H, ArH および NH₂), 7.83 (m, 3H, ArH), 7.55 (t, J = 7.9 Hz, 1H, ArH), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 2H, ArH), 6.78 (d, J = 6.9 Hz, 1H, ArH), 6.24 (s, 1H, ArH), 2.30 (s, 3H, ArH), 質量分析 APCI⁺ 476。

30

40

【0301】

3 - [(2, 6 - ジアミノ - 4 - ピリミジニル) アミノ] - N - (4 - ニトロフェニル) ベンズアミド塩酸塩 (B5)。3 - アミノ - N - (4 - ニトロフェニル) ベンズアミド (B1) (1.07 g、4.14 mmol) および 4 - クロロ - 2, 6 - ジアミノピリミジン (B4) (569 mg、3.89 mmol) を温かい 2 - エトキシエタノール (20

50

mL)に溶解した。次いで、2滴の濃HClを反応混合物に添加し、20時間還流し、この時点までに、TLCおよび質量スペクトルは、反応の完了を示した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、20℃に冷却した。得られた沈殿物を濾過し、さらにEtOAcで洗浄し、MeOH/EtOAc/木炭/セライトから再結晶して化合物B5(824mg、50%)を得た、融点(MeOH/EtOAc)>300℃; ^1H NMR[(CD₃)₂SO] δ 11.57(br, 1H, N⁺H), 10.84(s, 1H, NH), 9.98(s, 1H, NH), 8.30-8.26(m, 2H, Ar), 8.10-8.07(m, 2H, ArH), 8.06(br s, 2H, NH₂), 7.70(d, J=7.2Hz, 1H, ArH), 7.53-7.49(m, 3H, ArH), 7.38(br s, 2H, NH₂), 質量分析 APCI⁺ 366。

10

【0302】

N-(4-アミノフェニル)-3-[(2,6-ジアミノ-4-ピリミジニル)アミノ]ベンズアミド塩酸塩(B6)。化合物B5(567mg、1.41mmol)の(MeOH)(30mL)懸濁液に、10%Pd/C(20mg)を加え、40Hgmm下で6時間水素化した。反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣を少量のMeOHに溶解し、次いで、MeOH中1.25MのHClの1mLを添加し、10分間攪拌し、蒸発乾固した。残渣をMeOH/EtOAcから再結晶してB6(398mg、76%)を得た; 融点(MeOH/EtOAc)>300℃; ^1H NMR[(CD₃)₂SO] δ 10.37(s, 1H, NH), 9.93(s, 1H, NH), 7.92-7.80(m, 4H, ArHおよびNH₂), 7.68(d, J=7.7Hz, 1H, ArH), 7.61(br s, 2H, NH₂), 7.49-7.45(m, 3H, ArH), 7.24(br d, J=8.7Hz, 2H, ArH), 5.45(s, 1H, ArH), 質量分析 APCI⁺ 336。

20

【0303】

3-[(2,6-ジアミノ-4-ピリミジニル)アミノ]-N-[4-(4-キノリルアミノ)フェニル]ベンズアミド二塩酸塩(Cpd.FF2)。EtOH(15mL)およびH₂O(7.5mL)中、化合物B6(150mg、0.37mmol)の溶液に、4-クロロキノリン(73mg、0.45mmol)を加え、溶解するまで攪拌し、次いで2滴の濃HClを加えた。反応混合物を20時間還流し、EtOAcで希釈し、沸騰させ、そして、20℃に冷却した。得られた沈殿物を濾過し、NH₃水(20mL)で攪拌して遊離塩基に転換した。この新しい沈殿物を濾過し、クロマトグラフィ(中性Al₂O₃、0-7%DCM/MeOH)を行い生成物の純粋な遊離塩基を得た。次に、これをMeOH中1.25MのHClを用いてHCl塩に転換してCpd.FF2(139mg、70%)を得た; 融点(MeOH/EtOAc)>300℃; ^1H NMR[(CD₃)₂SO] δ 14.25(br, 1H, N⁺H), 12.00(br, 1H, N⁺H), 10.95(s, 1H, NH), 10.53(s, 1H, NH), 9.93(s, 1H, NH), 9.05(d, J=8.5Hz, 1H, ArH), 7.51(d, J=7.0Hz, 1H, ArH), 8.06-8.00(m, 5H, ArH), 7.95-7.91(br m, 2H, NH₂), 7.81(dd, J=7.6, 1.4Hz, 1H, ArH), 7.71(d, J=7.6Hz, 1H, ArH), 7.58(s, 2H, NH₂), 7.57-7.47(m, 5H, ArH), 6.78(d, J=7.0Hz, 1H, ArH), 6.78(d, J=7.0Hz, 1H, ArH), 5.46(s, 1H, ArH); HRMS(FAB⁺)計算値: C₂₆H₂₃N₈O(M⁺1)m/z 463.1995, 実測値: 463.1992。

30

40

【0304】

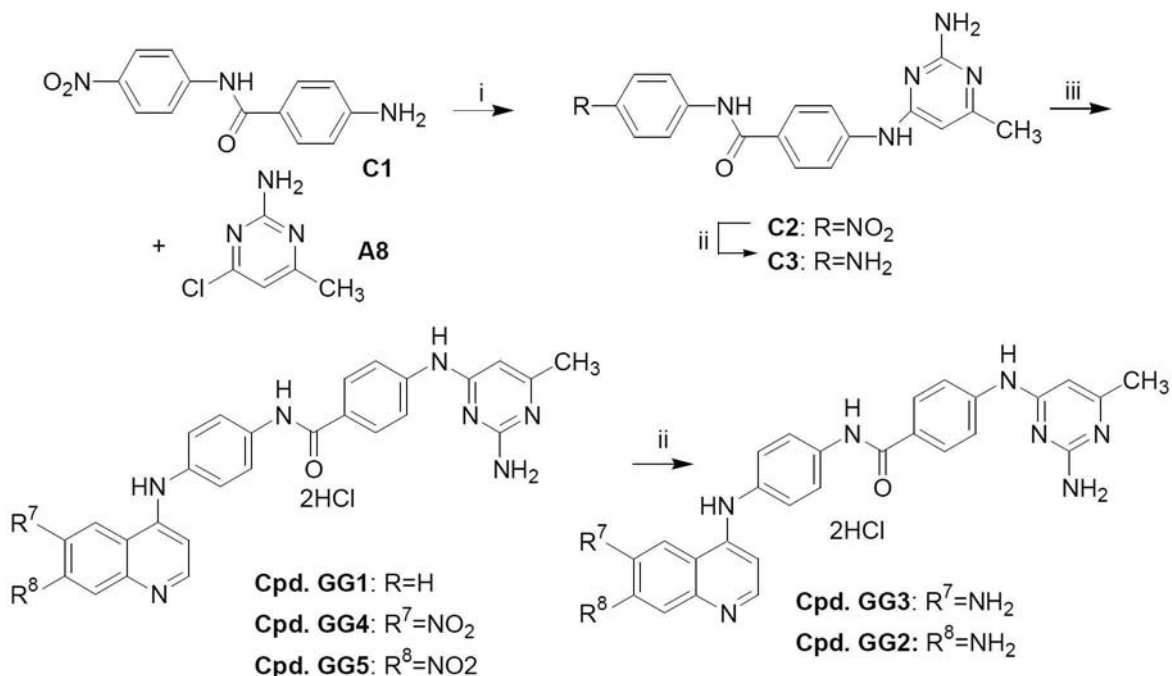
実施例GG

4-[(2-アミノ-6-メチル-4-ピリミジニル)アミノ]-N-[4-(4-キノリルアミノ)フェニル]ベンズアミド二塩酸塩(Cpd.GG1)および関連化合物(Cpd.GG2、Cpd.GG3、Cpd.GG4、Cpd.GG5)の製造

【0305】

50

【化 4 2】



10

20

30

40

50

(i) 2-エトキシエタノール / H⁺ / 還流 ; (ii) H₂ / 10% Pd / C / MeOH ; (iii) 置換 4-クロロキノリン / EtOH / H₂O / 還流

4-[(2-アミノ-6-メチル-4-ピリミジニル)アミノ]-N-(4-ニトロフェニル)ベンズアミド(5)。4-アミノ-N-(4-ニトロフェニル)ベンズアミド(C1)(730mg、2.84mmol)および4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニルアミン(A8)(416mg、2.84mmol)を温かい2-エトキシエタノール(20mL)中に溶解し、次いで2滴の濃HClを反応混合物に添加し、40分間還流し、その時点までにTLCおよびMSが反応の完了を示した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、20℃に冷却した。得られた沈殿物を濾過し、さらにEtOAcで洗浄して固体の生成物を得た。これをMeOHに懸濁し、NH₃水で塩基性とし、水で希釈した。得られた沈殿物を濾過し、乾燥してC2(671mg)を得た。濾液を濃縮してさらに276mg(全収率92%)のC2を得た：融点(MeOH)>300℃; ¹H NMR[(CD₃)₂SO] δ 10.59(s, 1H, NH), 9.37(s, 1H, NH), 8.27-8.24(m, 2H, ArH), 8.09-8.06(m, 2H, ArH), 8.05-7.90(m, 4H, ArH), 6.25(s, 2H, NH₂), 5.96(s, 1H, ArH), 2.16(s, 3H, CH₃); 質量分析 APCI⁺ 365。

【0306】

4-[(2-アミノ-6-メチル-4-ピリミジニル)アミノ]-N-(4-アミノフェニル)ベンズアミド(C3)。C2(671mg、1.84mmol)のMeOH(50mL)懸濁液を40Hgmmで3時間水素化(10% Pd/C 50mg)した。生成物が白色固体として沈殿した。反応混合物を(MeOH/HCl/H₂O)(100mL/2mL/50mL)中で攪拌し、濾過してPd/C残渣を除去した。濾液を蒸発乾固し、MeOH/EtOAcから結晶化してC3(740mg、99%)を得た；融点(MeOH/EtOAc)>300℃; ¹H NMR[(CD₃)₂SO] δ 10.96(bs, 1H, NH), 10.38(s, 1H, NH), 8.02-7.97(m, 4H, ArH), 7.86(d, J=8.8Hz, 2H, ArH), 7.30(d, J=8.8Hz, 2H, ArH), 6.30(d, J=0.6Hz, 1H, ArH), 2.33(s, 3H, CH₃)。2×NH₂基のシグナルは観測されなかった；質量スペクトルAPCI⁺ 335。

【0307】

4-[(2-アミノ-6-メチル-4-ピリミジニル)アミノ]-N-[4-(4-キ

ノリニルアミノ)フェニル]ベンズアミド二塩酸塩(Cpd. GG1)。EtOH(20 mL)およびH₂O(10 mL)中、C3(218 mg、0.54 mmol)の溶液に、4-クロロキノリン(96 mg、0.59 mmol)を加え、溶解するまで攪拌し、次いで2滴の濃HClを加えた。反応混合物を3時間還流し、EtOAcで希釈し、沸騰させ、そして、20℃に冷却した。得られた沈殿物を濾過し、MeOH/EtOAc/木炭/セライトから再結晶してCpd. GG1(259 mg、98%)を黄色固体として得た；融点(MeOH/EtOAc) > 300℃；¹H NMR[(CD₃)₂SO] δ 13.75 (br, 2H, 2 × N⁺H), 11.07 (s, 1H, NH), 10.99 (s, 1H, NH), 10.52 (s, 1H, NH), 8.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H, ArH), 8.50 (d, J = 7.0 Hz, 1H, ArH), 8.11 - 7.99 (m, 10H, ArHおよびNH₂), 7.80 (dt, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H, ArH), 7.48 (d, J = 8.9 Hz, 2H, ArH), 6.78 (d, J = 7.0 Hz, 1H, ArH), 6.35 (s, 1H, ArH), 2.31 (s, 3H, CH₃)；¹³C NMR[(CD₃)₂SO] δ 164.8, 161.6, 155.9, 155.0, 153.3, 142.5, 141.4, 138.4, 138.1, 133.7, 132.1, 129.6, 128.5 (2 × C), 126.8, 125.8 (2 × C), 123.5, 121.4 (2 × C), 120.2, 120.1, 116.9, 99.6, 94.3, 18.4, 1つの四級炭素は観測が困難であった；HRMS FAB⁺ 計算値：C₂₇H₂₅N₇O (M⁺ 1) m/z, 462, 2042；実測値：462.2047。

10

20

【0308】

4-[(2-アミノ-6-メチル-4-ピリミジニル)アミノ]-N-{4-[(6-ニトロ-4-キノリニル)アミノ]フェニル}ベンズアミド二塩酸塩(Cpd. GG4)。EtOH(20 mL)およびH₂O(10 mL)中、化合物C3(200 mg、0.49 mmol)の溶液に、4-クロロ-6-ニトロキノリン(113 mg、0.54 mmol)を加え、溶解するまで攪拌し、次いで2滴の濃HClを加えた。反応混合物を3時間還流し、EtOAcで希釈し、沸騰させ、そして、20℃に冷却した。得られた沈殿物を濾過し、MeOH/EtOAc/木炭/セライトから再結晶してCpd. GG4(247 mg、87%)を黄色固体として得た；融点(MeOH/EtOAc) 295 - 300℃；¹H NMR[(CD₃)₂SO] δ 13.50 (br, 2H, 2 × N⁺H), 11.32 (br, 1H, NH), 11.00 (br s, 1H, NH), 10.51 (s, 1H, NH), 9.81 (d, J = 2.2 Hz, 1H, ArH), 8.69 (dd, J = 9.3, 2.2 Hz, 1H, ArH), 8.59 (d, J = 6.9 Hz, 1H, ArH), 8.24 (d, J = 9.3 Hz, 1H, ArH), 8.06 - 7.98 (m, 7H, ArHおよびNH₂), 7.48 (d, J = 8.9 Hz, 2H, ArH), 6.90 (d, J = 6.9 Hz, 1H, ArH), 6.32 (s, 1H, ArH), 2.32 (d, J = 0.4 Hz, 3H, CH₃)；HRMS (FAB⁺) 計算値：C₂₇H₂₃N₈O₃ (M⁺ 1) m/z 507.1893, 実測値：507.1896。

30

40

【0309】

4-[(2-アミノ-6-メチル-4-ピリミジニル)アミノ]-N-{4-[(6-アミノ-4-キノリニル)アミノ]フェニル}ベンズアミド二塩酸塩(Cpd. GG3)。SN 31001(140 mg、0.24 mmol)の(MeOH)30 (mL)懸濁液に、10% Pd/Cを加え、45 Hg mm下で1時間水素化した。反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣を少量のMeOHに溶解し、次いで、MeOH中1.25 MのHClの1 mLを添加し、10分間攪拌し、蒸発乾固した。残渣をMeOH/EtOAcから再結晶してCpd. GG3(107 mg、81%)を得た；融点(MeOH/EtOAc) > 300℃；¹H NMR[(CD₃)₂SO] δ 14.13 (d, J = 5.6 Hz, 1H, N⁺H), 12.95 (s, 1H, N⁺H), 10.97 (s, 1H, NH), 10.44 (s, 1H, NH), 10.20 (s, 1H, NH), 8.22 (t, J = 6.5 Hz, 1H, ArH), 8.05 - 7.96 (m, 7H, ArH), 7.79 (d, J = 9.1 Hz, 1H, ArH), 7.49 (d, J = 1

50

. 9 Hz, 1H, ArH), 7.43 - 7.38 (m, 3H, ArH), 6.66 (d, J = 6.8 Hz, ArH), 6.30 (s, 1H, ArH), 2.24 (d, J = 0.6 Hz, 3H, CH₃); HRMS (FAB⁺) 計算値: C₂₇H₂₅N₈O (M⁺ 1) m/z 477.2151, 実測値: 477.2153。

【0310】

4 - [(2 - アミノ - 6 - メチル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - N - { 4 - [(7 - ニトロ - 4 - キノリニル) アミノ] フェニル } ベンズアミド二塩酸塩 (Cpd. GG5)。EtOH (20 mL) および H₂O (10 mL) 中、C3 (235 mg、0.58 mmol) の溶液に、4 - クロロ - 7 - ニトロキノリン (132 mg、0.63 mmol) を加え、溶解するまで攪拌し、次いで2滴の濃HClを加えた。反応混合物を5時間還流し、EtOAcで希釈し、沸騰させ、そして、20℃に冷却した。得られた沈殿物を濾過し、MeOH/EtOAc/木炭/セライトから再結晶してCpd. GG5 (317 mg, 94%) を黄色の固体として得た；融点 (MeOH/EtOAc) > 300℃；¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 12.9 (br, 1H, N⁺H), 10.81 (br s, 2H, 2 × NH), 10.44 (s, 1H, NH), 8.93 (d, J = 9.3 Hz, 1H, ArH), 8.81 (d, J = 1.9 Hz, 1H, ArH), 8.66 (d, J = 6.6 Hz, 1H, ArH), 8.46 (d, J = 8.9 Hz, 1H, ArH), 8.05 - 7.98 (m, 8H, ArHおよびNH₂), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H, ArH), 6.94 (d, J = 6.6 Hz, 1H, ArH), 6.26 (s, 1H, ArH), 2.32 (s, 3H, CH₃); HRMS (FAB⁺) 計算値: C₂₇H₂₃N₈O₃ (M⁺ 1) m/z 507.1893, 実測値: 507.1885。

10

20

【0311】

4 - [(2 - アミノ - 6 - メチル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - N - { 4 - [(7 - アミノ - 4 - キノリニル) アミノ] フェニル } ベンズアミド二塩酸塩 (Cpd. GG2)。SN 31002 (150 mg、0.25 mmol) の (MeOH) 30 (mL) 懸濁液に、10% Pd/C (20 mg) を加え、45 Hg mm 下で1時間水素化した。反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣を少量のMeOHに溶解し、次いで、MeOH中1.25 MのHClの1 mLを添加し、10分間攪拌し、蒸発乾固した。残渣をMeOH/EtOAcから再結晶してCpd. GG2 (141 mg、100%) を得た；融点 (MeOH/EtOAc) 257 - 262℃；¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 13.45 (br, 2H, 2 × N⁺H), 10.33 (s, 1H, NH), 10.30 (s, 1H, NH), 10.00 (br, 1H, NH), 8.33 (d, J = 9.4 Hz, 1H, ArH), 8.14 (d, J = 7.0 Hz, 1H, ArH), 3.19 - 7.92 (m, 6H, ArH), 7.39 (d, J = 8.9 Hz, 2H, ArH), 7.04 - 7.01 (br m, 3H, ArH), 6.86 (d, J = 2.2 Hz, 1H, ArH), 6.67 (br s, 2H, NH₂), 6.43 (d, J = 7.0 Hz, 1H, ArHおよびNH₂), 6.13 (s, 1H, ArH), 2.22 (s, 3H, CH₃); HRMS (FAB⁺) 計算値: C₂₇H₂₅N₈O (M⁺ 1) m/z 477.2151, 実測値: 477.2153。

30

【0312】

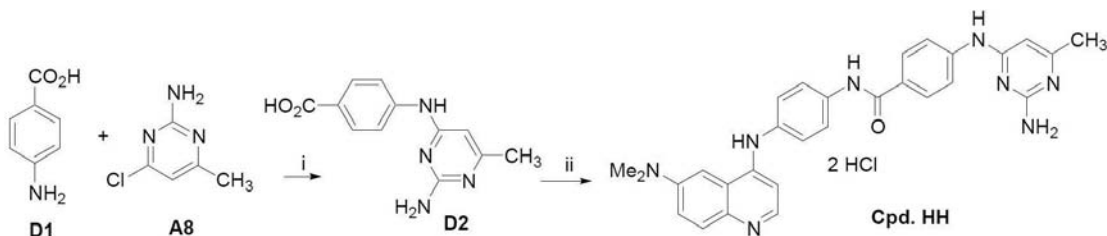
実施例 HH

4 - [(2 - アミノ - 6 - メチル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - N - (4 - { [6 - (ジメチルアミノ) - 4 - キノリニル] アミノ } フェニル) ベンズアミド二塩酸塩 (Cpd. HH) の製造

【0313】

40

【化 4 3】



(i) 2 - エトキシエタノール / H^+ / 還流 ; (i i) A 3 / E D C I / D M A P / N -

10

メチルピロリジノン
4 - [(2 - アミノ - 6 - メチル - 4 - ピリミジニル) アミノ] 安息香酸塩酸塩 (D 2) 。 p - アミノ安息香酸 (1 . 4 8 g 、 1 0 . 8 m m o l) および 4 - クロロ - 6 - メチル - 2 - ピリミジンアミン (A 8) (1 . 6 0 g 、 1 1 . 9 m m o l) を温かい 2 - エトキシエタノール (2 0 m L) に溶解し、次いで 2 滴の濃 H C l を添加し、1 時間還流した。反応混合物を 2 0 まで冷却し、得られた沈殿物を濾過し、さらに 2 - エトキシエタノールおよび E t O A c で洗浄した。固体を M e O H 中で沸騰させ、冷却して、濾過し、さらに M e O H で洗浄し、乾燥して D 2 (2 . 8 9 g 、 9 5 %) を得た ; 融点 (M e O H) $> 3 0 0$; 1H N M R [(C D ₃) ₂ S O] δ 1 2 . 9 3 (b r , 1 H , N^+H または C O O H) , 1 2 . 8 0 (b r , 1 H , N^+H または C O O H) , 1 0 . 8 7 (s , 1 H , N H) , 7 . 9 2 (s , 6 H , A r H および N H ₂) , 6 . 2 7 (s , 1 H , A r H) , 2 . 3 2 (s , 3 H , C H ₃) ; 質量分析 A P C I $^+ 2 4 5$ 。

20

【 0 3 1 4 】

4 - [(2 - アミノ - 6 - メチル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - N - (4 - { [6 - (ジメチルアミノ) - 4 - キノリニル] アミノ } フェニル) ベンズアミド二塩酸塩 (C p d . H H) 。 N - メチルピロリジノン (5 m L) 中、化合物 D 2 (1 1 1 m g 、 0 . 4 m m o l) 、 E D C I (1 5 5 m g 、 0 . 7 2 m m o l) および D M A P (1 7 4 m g 、 1 . 4 4 m m o l) を 2 0 で 5 分間攪拌した。次いで、N⁴ - (4 - アミノフェニル) - N⁶ , N⁶ - ジメチル - 4 , 6 - キノリンジアミン (1 0 0 m g 、 0 . 3 6 m m o l) を加え、反応混合物を 2 0 で 2 0 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、攪拌した。得られた沈殿物を濾過し、水洗し、風乾した。この固体を熱 M e O H に溶解し、木炭と一緒に沸騰させ、セライトパッドで濾過した。濾液を蒸発乾固し、得られた残渣を M e O H (1 0 m L) に溶解し、M e O H (1 m L) 中 1 . 2 5 M の H C l を加え、1 0 分間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を M e O H / E t O A c から再結晶して C p d . H H (1 3 5 m g 、 6 5 %) を黄色固体として得た ; 融点 (M e O H / E t O A c) $> 3 0 0$; 1H N M R [(C D ₃) ₂ S O] δ 1 4 . 1 0 (b r , 1 H , N^+H) , 1 2 . 7 5 (b r , 1 H , N^+H) , 1 0 . 8 5 (b r , 1 H , N H) , 1 0 . 4 5 (s , 1 H , N H) , 1 0 . 4 0 (s , 1 H , N H) , 8 . 2 7 (d , J = 6 . 8 H z , 1 H , A r H) , 8 . 0 8 - 7 . 9 9 (m , 6 H , A r H) , 7 . 8 8 (d , J = 9 . 4 H z , 1 H , A r H) , 7 . 6 5 (d d , J = 9 . 4 , 2 . 5 H z , 1 H , A r H) , 7 . 5 4 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H , A r H) , 7 . 4 5 (d , J = 8 . 9 H z , 2 H , A r H) , 6 . 6 7 (d , J = 6 . 8 H z , 1 H , A r H) , 6 . 2 7 (s , 1 H , A r H) , 3 . 1 2 [s , 6 H , N (C H ₃) ₂] , 2 . 3 2 (s , 3 H , C H ₃) ; 質量分析 A P C I $^+ 5 0 5$ 。

30

40

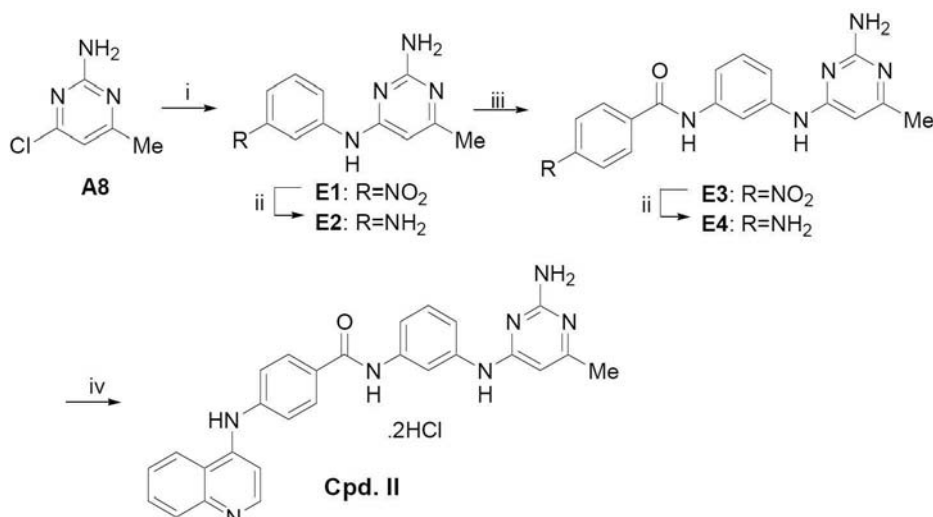
【 0 3 1 5 】

実施例 I I

N - [3 - (2 - アミノ - 6 - メチルピリミジン - 4 - イルアミノ) フェニル] - 4 - (キノリン - 4 - イルアミノ) ベンズアミド塩酸塩 (C p d . I I) の製造

【 0 3 1 6 】

【化 4 4】



10

(i) 3-ニトロアニリン / 2-エトキシエタノール / 濃 HCl / 還流; (ii) Fe 粉末 / (2:1) EtOH / H₂O、2% v/v HCl / 還流; (iii) 4-ニトロベンゾイルクロリド / ピリジン / EtOH / 還流; (iv) 2:1 の EtOH / H₂O / 濃 HCl / 還流

6-メチル-N⁴-ニトロフェニルピリミジン-2,4-ジアミン(E1)。2-エトキシエタノール(300 mL)中、2-アミノ-4-クロロ-6-メチル-ピリミジン(A8)[10.04 g、69.93 mmol]および3-ニトロアニリン99.95 g、72.02 mmol)の懸濁液に、濃 HCl(30 mL)を加え、得られた溶液を約16時間還流した。この後、反応混合物を室温に冷却し、次いで、塩水およびH₂Oで希釈した。得られた懸濁液をセライトパッドで濾過し、こうして集めた固体物質をMeOHに再溶解し、セライトパッドを通して濾過した。溶媒を減圧下で除去し、ジアミンE1を無定形のベージュ色固体として得て、これをさらに精製することなく使用した:¹H NMR(400 MHz, DMSO): δ 12.97(br s, 1H, ピリミジニル-N⁺-H), 11.03(s, 1H, ArNHAr), 8.52(s, 1H, ArH), 8.31(d, J=7.83 Hz, 1H, ArH), 7.97(ddd, J=8.20, 2.19, 0.72 Hz, 1H, ArH), 7.83(v br s, 2H, ArNH₂), 7.66(t, J=8.21 Hz, 1H, ArH), 6.25(s, 1H, ArH), 2.31(s, 3H, ArCH₃); LCMS(APCI⁺): 246(100%)。

20

30

【0317】

N⁴-(3-アミノフェニル)-6-メチルピリミジン-2,4-ジアミン(E2)。ジアミンE1の2:1のEtOH:H₂O(500 mL)還流懸濁液に、Fe粉末(15.6 g、1に関して4モル当量)および濃 HCl(10 mL)を順次添加し、得られた混合物を一晩中還流した。この後、熱い反応混合物をセライトパッドで濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を熱H₂Oに再溶解し、得られた懸濁液をセライトパッドで濾過した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を3回のMeOH-共沸混合物サイクルを経て乾燥した。得られた残渣を、酸性化されたMeOH:EtOAcから再沈殿してジアミンE2(5.36 g、A8から30%)を無定形の黄褐色固体として得た;¹H NMR(400 MHz, DMSO): δ 12.90(vv br s, 1H, ピリミジニル-N⁺-H), 11.00(br s, 1H, ArH), 9.75(vv br s, 2H, ArNH₂), 8.20-7.50(m, 4H, ArHおよびArNH₂), 7.37(t, J=8.05 Hz, 1H, ArH), 6.98(d, J=7.82 Hz, ArH, 1H), 6.26(s, 1H, ArH), 2.29(s, 3H, ArCH₃); LCMS(APCI⁺): 216(100%), 217(40%)。

40

【0318】

N-[3-(2-アミノ-6-メチルピリミジン-4-イルアミノ)フェニル]-4-

50

ニトロベンズアミド (E3)。乾燥ジオキサソ (200 mL) 中、ジアミン E2 (5.25 g、20.85 mmol) および乾燥ピリジン (8.40 mL、104.26 mmol) の懸濁液に、4-ニトロベンゾイルクロリド (10.79 g、58.13 mmol) を加え、得られた溶液を約 14 時間還流した。この後、反応混合物を室温に冷却し、次いで、アンモニア水溶液を添加して塩基性にした。得られた溶液を H₂O で希釈し、得られた沈殿物を濾過して回収してアミン E3 を無定形の黄褐色固体 (7.89 g、94%) [この粗製物質の少量サンプルを同定のために酸性化された MeOH : EtOAc から再沈殿し、一方、そのバルクはさらに精製することなく使用した] を得た；¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 12.99 (br s, 1H, ピリミジニル - N⁺ - H), 10.82 (s, 1H, ArNHAr), 10.76 (br s, 1H, ArC(O)NHAr), 8.35 (dd, J = 6.92, 1.99 Hz, 2H, ArH), 8.27 (d, J = 6.92, 1.99 Hz, 2H, ArH), 7.90 (vvv br s, 2H, ArNH₂), 8.20 - 7.50 (m, 4H, ArH および ArNH₂), 7.45 - 7.10 (m, 2H, ArH), 6.25 (s, 1H, ArH), 2.28 (s, 3H, ArCH₃) ; LCMS (APCI⁺) : 365 (100%)。

10

【0319】

4-アミノ-N-[3-(2-アミノ-6-メチルピリミジン-4-イルアミノ)フェニル]ベンズアミド (E4)。2:1 の EtOH : H₂O (500 mL) 中、アミド E3 (7.89 g、20.00 mmol) の還流懸濁液に、Fe 粉末 (4.40 g、79 mmol) および濃 HCl (2% v/v、10 mL) を順次添加し、得られた混合物を約 14 時間還流した。この後、熱い反応混合物をセライトパッドで濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を熱 H₂O に再溶解し、得られた懸濁液をセライトパッドで濾過した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を 3 回の MeOH 共沸混合物サイクルを経て乾燥した。得られた残渣を酸性化された MeOH から再沈殿してアミン E4 を無定形の黄褐色固体 (0.95 g、12%) として得た；¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 12.71 (br s, 1H, ピリミジニル - N⁺ - H), 10.55 (br s, 1H, ArC(O)NHAr), 9.95 (s, 1H, ArNHAr), 8.10 - 7.40 (m, 7H, ArH および ArNH₂), 7.32 (m, 1H, ArH), 6.77 (d, J = 8.30 Hz, 2H, ArH), 6.18 (s, 1H, ArH), 2.28 (s, 3H, ArCH₃) ; LCMS (APCI⁺) : 335 (100%)。

20

30

【0320】

N-[3-(2-アミノ-6-メチルピリミジン-4-イルアミノ)フェニル]-4-(キノリン-4-イルアミノ)ベンズアミド塩酸塩 (Cpd. II)。アミン E4 (0.26 g、0.63 mmol) の 1:2 の EtOH : H₂O (30 mL) 溶液に、4-クロロキノリン (0.62 g、3.78 mmol) および濃 HCl (0.17 mL、5.67 mmol) を順次加え、得られた混合物を 3 時間 (n-BuOH : H₂O : 酢酸の 5:4:1 混合物の上相による溶出の TLC を伴う反応の進行、R_f = 0.43、KMnO₄ による染色後の黄色のスポット) 還流した。この後、溶媒を減圧下で除去し、残渣を 3 回の MeOH 共沸混合物サイクルを経て乾燥した。残渣を MeOH : EtOAc から再沈殿して Cpd. II を無定形のレモン色 - 黄色の固体 (0.27 g、79%) として得た；融点 251 - 255 (粉末 - 膠質)；¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 14.78 (v br s, 1H, キノリニル - N⁺ - H), 12.79 (v br s, 1H, ピリミジニル - N⁺ - H), 11.14 (s, 1H, ArNHAr), 10.64 (br s, 1H, ArC(O)NHAr), 10.52 (s, 1H, ArNHAr), 8.87 (d, J = 8.44 Hz, 1H, ArH), 8.61 (d, J = 6.94 Hz, 1H, ArH), 8.30 - 7.45 (m, 12H, ArH および ArNH₂), 7.38 (t, J = 8.07 Hz, 1H, ArH), 7.00 (d, J = 6.94 Hz, 1H, ArH), 6.22 (s, 1H, ArH), 2.29 (s, 3H, ArCH₃) ; LCMS (APCI⁺) : 463 (100%) ; HPLC : 95.4%。

40

【0321】

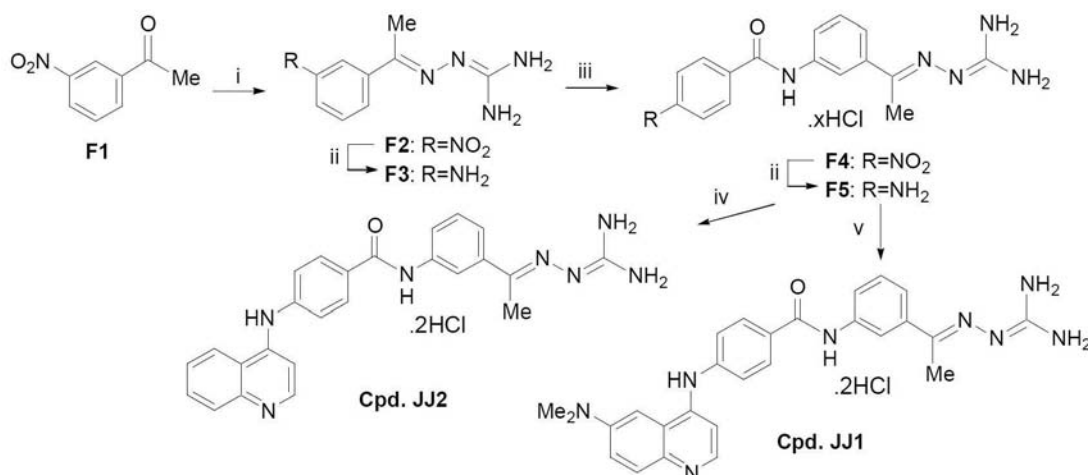
50

実施例 J J

(E) - N - [3 - (1 - { (ジアミノメチレン) ヒドラゾノ } エチル) フェニル] - 4 - [6 - (ジメチルアミノ) キノリン - 4 - イルアミノ] ベンズアミド二塩酸塩 (C p d . J J 1) および関連化合物 (C p d . J J 2) の合成

【 0 3 2 2 】

【 化 4 5 】



10

(i) グアニジン硫酸塩 / MeOH / 濃 HCl / 還流 / 14 時間 ; (i i) Fe 粉末、触媒の濃 HCl、2 : 1 の EtOH : H₂O、還流、14 時間 ; (i i i) ピリジン、ジオキサン、還流、17 時間 ; (i v) 4 - クロロキノリン / 1 : 2 EtOH / H₂O / 濃 HCl / 還流 / 20 時間 ; (v i) 4 - クロロ - 6 - (ジメチルアミノ) キノリン / 1 : 2 EtOH / H₂O / 濃 HCl / 還流、40 時間

20

(E) - N - [4 - (1 - { ジアミノメチレン } ヒドラゾノ) エチル] - 3 - ニトロベンゼン塩酸塩 (F 2) 。アミノグアニジン硫酸塩 (21 . 25 g、80 . 41 mmol) および 3 - ニトロアセトフェノン (F 1) (13 . 53 g、81 . 93 mmol) の MeOH (400 mL) 溶液に、濃 HCl (2 . 44 mL、80 . 42 mmol) を加え、得られた混合物を約 14 時間還流した。溶媒を得られた白色懸濁液から除去してジアミン F 2 を無定形の白色固体として得て、これは更に精製することなく使用された ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 11 . 00 (v v b r s, 1 H, ヒドラゾニル - N⁺ - H), 8 . 59 (t, J = 1 . 94 Hz, 1 H, Ar H), 8 . 39 (d, J = 7 . 87 Hz, 1 H, Ar H), 8 . 19 (d d d, J = 8 . 14, 2 . 18, 0 . 82 Hz, 1 H, Ar H), 7 . 83 (b r s, 4 H, = C (NH₂)₂), 7 . 66 (t, J = 8 . 05 Hz, 1 H, Ar H), 2 . 40 (s, 3 H, Ar (CH₃) = N -) ; LCMS (APCI⁺) : 222 (100 %) 。

30

【 0 3 2 3 】

(E) - N - [4 - (1 - { ジアミノメチレン } ヒドラゾノ) エチル] - 3 - ベンズアミン二塩酸塩 (F 3) 。 2 : 1 の EtOH : H₂O (500 mL) 中、ジアミン F 2 の還流懸濁液に Fe 粉末 (17 . 87 g、320 . 00 mmol、4 モル当量) および濃 HCl (10 mL) を順次添加し、得られた混合物を 14 時間還流した。この後、熱い反応混合物をセライトパッドで濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を熱 H₂O に再溶解し、得られた懸濁液をセライトパッドで濾過した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を 3 回の MeOH - 共沸混合物サイクルを経由して乾燥した。得られた残渣を、酸性化された MeOH / EtOAc から再沈殿してトリアミンに F 3 (10 . 78 g、2 工程に対して 51 %) を無定形の白色固体として得た ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 11 . 35 (s, 1 H, ヒドラゾニル - N⁺ - H), 9 . 40 (v v b r s, 3 H, Ar NH₃⁺), 7 . 84 (b r m, 5 H, Ar H および = C (NH₂)₂), 7 . 75 (s, 1 H, Ar H), 7 . 43 (t, J = 7 . 91 Hz, 1 H, Ar H), 7 . 27 (d, J = 8 . 27 Hz, 1 H, Ar H), 2 . 34 (s, 3 H, Ar (CH₃) = N -) ; L

40

50

CMS (APCI⁺) : 192 (100%)。

【0324】

(E) - N - [3 - (1 - { (ジアミノメチレン) ヒドラゾノ } エチル) フェニル] - 4 - ニトロベンズアミド二塩酸塩 (F4)。トリアミンF3 (5.15 g、19.49 mmol) および乾燥ピリジン (7.85 mL、97.45 mmol) の乾燥ジオキサン (300 mL) 懸濁液に、4 - ニトロベンゾイルクロリド (10.52 g、56.69 mmol) を加え、得られた混合物を17時間還流した。この後、反応混合物を室温に冷却し、次いでアンモニア水溶液を加えて塩基性にした。得られた溶液をH₂Oで希釈し、得られた沈殿物を濾過して集めてアミドF4 (4.21 g、51%) を無定形のクリーム状の黄色固体として得た；¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 11.09 (s, 1 H, ヒドラゾニル - N⁺ - H), 10.68 (s, 1 H, ArC(O)NHAr), 8.39 (d, J = 9.22 Hz, 1 H, ArH), 8.29 (m, 3 H, ArH), 7.89 (d, J = 8.07 Hz, 1 H, ArH), 7.82 (d, J = 7.89 Hz, 1 H, ArH), 7.73 (br s, 4 H, =C(NH₂)₂), 7.44 (t, J = 7.98 Hz, 1 H, ArH), 2.34 (s, 3 H, Ar(CH₃) = N-) ; LCMS (APCI⁺) : 341 (100%)。

10

【0325】

(E) - 4 - アミノ - N - [3 - (1 - { (ジアミノメチレン) ヒドラゾノ } エチル) フェニル] ベンズアミド二塩酸塩 (F5)。アミドF4 (2.02 g、5.36 mmol) のEtOH : H₂O (2 : 1) (100 mL) 還流懸濁液に、Fe粉末 (1.20 g、21.44 mmol) および濃HCl (2 mL) を順次添加し、得られた懸濁液を14時間還流した。この後、熱い反応混合物をセライトパッドで濾過し溶媒を減圧下で除去した。残渣を熱H₂Oに再溶解し、得られた懸濁液をセライトパッドで濾過した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を3回のMeOH - 共沸混合物サイクルを経由して乾燥した。得られた残渣を、酸性化されたMeOHから再沈殿してトリアミンF5 (2.18 g、定量的) を無定形のクリーム色固体として得た；¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 11.30 (s, 1 H, ヒドラゾニル - N⁺ - H), 10.05 (s, 1 H, ArC(O)NHAr), 8.21 (s, 1 H, ArH), 8.20 - 7.55 (m, 8 H, ArHおよび=C(NH₂)₂), 7.36 (t, J = 7.90 Hz, 1 H, ArH), 6.91 (d, J = 7.96 Hz, 1 H, ArH), 5.30 (v br s, 3 H, ArNH₃⁺), 2.35 (s, 3 H, Ar(CH₃) = N-) ; LCMS (APCI⁺) : 311 (100%)。

20

30

【0326】

(E) - N - [3 - (1 - { (ジアミノメチレン) ヒドラゾノ } エチル) フェニル] - 4 - [6 - (ジメチルアミノ) キノリン - 4 - イルアミノ] ベンズアミド二塩酸塩 (Cpd. JJ1)。トリアミンF5 (0.22 g、0.59 mmol) のEtOH : H₂O (2 : 1) (60 mL) 溶液に、6 - ジメチルアミノ - 4 - クロロキノリン (0.13 g、0.64 mmol) および濃HCl (0.16 mL、5.32 mmol) を順次加え、得られた溶液を20時間 (n-BuOH : H₂O : 酢酸の5 : 4 : 1混合物の上相による溶出のTLCを伴う反応の進行) 還流した。この後、溶媒を減圧下で除去し、残渣を2回のMeOH - 共沸混合物サイクルを経て乾燥した。残渣をMeOH : EtOAcから再沈殿してCpd. JJ1 (61 mg、19%) を無定形の暗い褐色固体 (0.27 g、79%) として得た；融点 239 - 243 (粉末→膠質)、278 - 282 (膠質→液体) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 14.44 (s, 1 H, キノリニル - N⁺ - H), 11.20 (s, 1 H, ヒドラゾニル - N⁺ - H), 10.58 (s, 1 H, ArC(O)NHAr), 10.46 (s, 1 H, ArNHAr), 8.35 (d, J = 6.71 Hz, 1 H, ArH), 8.26 (t, J = 1.73 Hz, 1 H, ArH), 8.22 (d, J = 8.61 Hz, 3 H, ArH), 7.95 (m, 2 H, ArH), 7.79 (m, 5 H, ArHおよび=C(NH₂)₂), 7.69 (d, J = 2.52 Hz, 1 H, ArH), 7.66 (d, J = 8.61 Hz, 2 H, ArH), 7.58 (d, J

40

50

= 2.43 Hz, 1H, ArH), 7.43 (t, J = 7.98 Hz, 1H, ArH), 6.95 (d, J = 6.71 Hz, 1H, ArH), 3.15 (s, 6H, ArN(CH₃)₂), 2.37 (s, 3H, Ar(CH₃) = N-); LCMS (APCI⁺): 482 (100%); HPLC: 95.8%。

【0327】

(E)-N-[3-(1-{(ジアミノメチレン)ヒドラゾノ}エチル)フェニル]-4-(キノリン-4-イルアミノ)ベンズアミド二塩酸塩 (Cpd. JJ2)。トリアミンF5 (0.35 g、0.91 mmol) の EtOH:H₂O (1:2) (30 mL) 溶液に、4-クロロキノリン (0.64 g、3.90 mmol) および濃 HCl (0.25 mL、8.24 mmol) を順次加え、得られた混合物を 20 時間 (n-BuOH:H₂O:酢酸の 5:4:1 混合物の上相による溶出の TLC を伴う反応の進行、生成物の R_f = 0.51、KMnO₄ による染色後の黄色のスポット) 還流した。この後、溶媒を減圧下で除去し、残渣を 2 回の MeOH-共沸混合物サイクルを経て乾燥した。残渣を MeOH:EtOAc から再沈殿して Cpd. JJ2 (91 mg、20%) を淡黄色の無定形の固体として得た；融点 240 - 244 (粉末-膠質)、264 - 268 (膠質→液体)；¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 14.67 (br s, 1H, キノリニル-N⁺-H), 11.19 (s, 1H, ヒドラゾニル-N⁺-H), 11.07 (s, 1H, ArC(O)NHAr), 10.48 (s, 1H, ArNHAr), 8.72 (d, J = 8.52 Hz, 1H, ArH), 8.61 (d, J = 6.90 Hz, 1H, ArH), 8.24 (m, 3H, ArH), 8.08 (m, 2H, ArH), 7.95 (d, J = 8.10 Hz, 1H, ArH), 7.82 (m, 6H, ArH および =C(NH₂)₂), 7.68 (d, J = 8.38 Hz, 2H, ArH), 7.43 (t, J = 7.97 Hz, 1H, ArH), 7.01 (d, J = 6.90 Hz, 1H, ArH), 2.37 (s, 3H, Ar(CH₃)₂ = N-); LCMS (APCI⁺): 438 (100%); HPLC: 96.4%。

10

20

【0328】

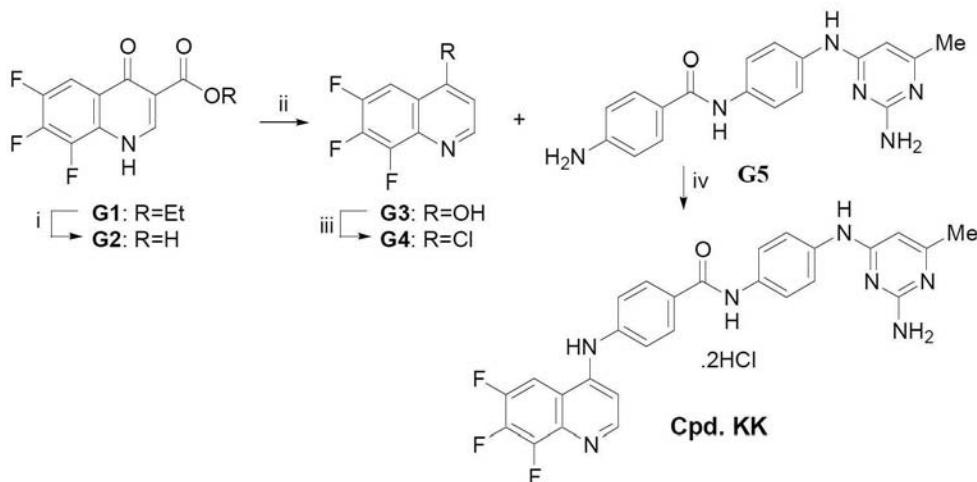
実施例 KK

N-[4-(2-アミノ-6-メチルピリミジン-4-イルアミノ)フェニル]-4-(6,7,8-トリフルオロキノリン-4-イルアミノ)ベンズアミド二塩酸塩 (Cpd. KK) の合成

30

【0329】

【化46】



40

(i) 1 M NaOH / 還流；(ii) Ph₂O / 還流；(iii) POCl₃ / 還流；E4 / 触媒の濃 HCl / 還流

6,7,8-トリフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (G2)。トリフルオロキノロンエステル G1 (3.82 g、14.09 mmol) の溶液を、1 M の NaOH 中で 14 時間還流し、次いで室温にまで冷却した。溶液を 1 M の N

50

aOHで酸性にし、得られた懸濁剤を濾過してトリフルオロキノロン酸G2(3.31g、97%)を無定形の白色固体として得て、これをさらに精製することなく使用した；融点264-268；¹H NMR(400MHz, DMSO)：δ14.20(v br s, 2H, キノリニル-N⁺-HおよびArCO₂H), 8.71(s, 1H, ArH), 8.08(ddd, J_{H-F} = 10.17, 7.77, 2.23 Hz, 1H, ArH)；LCMS(APCI⁺)：244(100%)。

【0330】

6, 7, 8-トリフルオロキノリン-4(1H)-オン(G3)。トリフルオロキノロン酸G2(1.32g、5.43mmol)の溶液をピフェニルエーテル(100mL)中で30分間還流した、この後、熱い反応混合物を慎重にヘキサン中へ注ぎ、得られた懸濁液を室温にまで冷却した。懸濁液を濾過してトリフルオロキノロンG3(2つのバッチ、合計1.32g、定量的)を非常に微細な無定形の灰白色固体として得て、これをさらに精製することなく使用した；¹H NMR(400MHz, DMSO)：δ12.14(s, 1H, ArOH), 7.91(ddd, J = 6.73, 6.36 Hz, 1H, ArH), 7.80(ddd, J_{H-F} = 10.46, 8.11, 2.14 Hz, 1H, ArH), 6.10(d, J = 7.43 Hz, 1H, ArH)；LCMS(APCI⁺)：200(100%)。

10

【0331】

4-クロロ-6, 7, 8-トリフルオロキノリン(G4)。キノロンG3(1.30g、6.53mmol)の溶液をPOCl₃(50mL)中で1.3時間還流し、次いで、過剰のPOCl₃を減圧下で徐去した。残渣をCH₂Cl₂に再溶解し、得られた溶液をアンモニア水溶液の添加により塩基性とした。得られた溶液をCH₂Cl₂で抽出し、合わせた有機抽出物をH₂Oおよび塩水で順次洗浄し、MgSO₄で乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィ(100%CH₂Cl₂→1%MeOH：CH₂Cl₂→10%MeOH：CH₂Cl₂)により精製してトリフルオロキノリンG4(0.76g、54%)を白色の結晶性固体として得た；融点119-121；¹H NMR(400MHz, DMSO)：δ8.93(d, J = 4.73 Hz, 1H, ArH), 8.08(ddd, J_{H-F} = 10.23, 7.92, 2.30 Hz, 1H, ArH), 7.95(d, J = 4.73 Hz, 1H, ArH)；LCMS(APCI⁺)：218(100%), 220(100%)。

20

30

【0332】

N-[4-(2-アミノ-6-メチルピリミジン-4-イルアミノ)フェニル]-4-(6, 7, 8-トリフルオロキノリン-4-イルアミノ)ベンズアミド二塩酸塩(Cpd.KK)。アミンG5(0.19g、0.46mmol)の乾燥MeOH(20mL)溶液に、トリフルオロキノリンG4(0.22g、1.03mmol)および濃HCl(約3滴)を順次加え、得られた溶液を24時間還流した(n-BuOH：H₂O：酢酸の5：4：1混合物の上相による溶出のTLCを伴う反応の進行、生成物のR_f = 0.56、KMnO₄による染色後の黄色スポット。これはG5のR_fと同じであるが、G5の消費がLCMS分析により確認された)。この後、溶媒を減圧下で除去し、残渣を3回のMeOH-共沸混合物サイクルを経て乾燥した。残渣をMeOH、EtOAcおよびヘキサンで順次粉末化し、次いで、高減圧下で乾燥してCpd.KK(2つのバッチ、合計214mg、79%)を無定形の淡い/レモン色-黄色固体として得た；融点>280；¹H NMR(400MHz, DMSO)：δ12.70(br s, 1H, ピリミジニル-N-H⁺), 10.77(br s, 1H, ArC(O)NHAr), 10.66(s, 1H, ArNHAr), 10.39(s, 1H, ArNHAr), 8.84(m, 1H, ArH), 8.59(d, J = 6.35 Hz, 1H, ArH), 8.14(d, J = 8.62 Hz, 2H, ArH), 8.06-7.64(m, 6H, ArHおよびArNH₂), 7.61(d, J = 8.62 Hz, 2H, ArH), 7.11(d, J = 6.35 Hz, 1H, ArH), 6.19(s, 1H, ArH), 2.28(s, 3H, ArCH₃) [キノリニル-N⁺-Hは見られなかった]；LCMS(APCI⁺)：517(100)

40

50

%) , 518 (40%) ; HPLC : 98.9%。

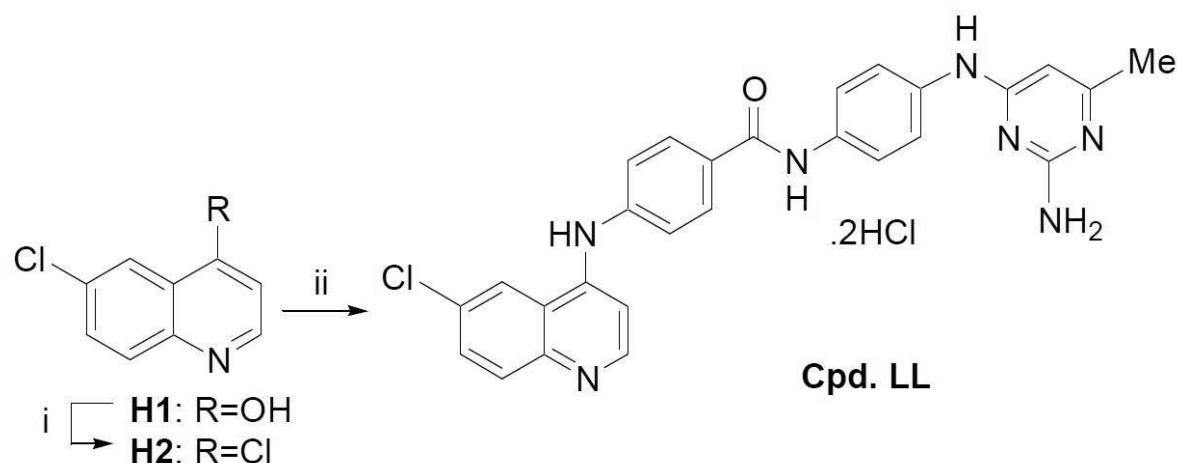
【0333】

実施例 LL

N - [4 - (2 - アミノ - 6 - メチルピリミジン - 4 - イルアミノ) フェニル] - 4 - (6 - クロロキノリン - 4 - イルアミノ) ベンズアミド (Cpd. LL) の合成

【0334】

【化47】



10

20

4, 6 - ジクロロキノリン (H 2)。6 - クロロ - 4 - キノロン (H 1) (1.48 g、8.22 mmol) の POCl_3 (50 mL) 溶液を 3.5 時間還流し、次いで、過剰の POCl_3 を減圧下で徐去した。残渣を CH_2Cl_2 に再溶解し、得られた溶液をアンモニア水溶液の添加により塩基性にした。得られた溶液を CH_2Cl_2 で抽出し、合わせた有機抽出物を H_2O および塩水で順次洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。溶媒を減圧下で除去してジクロロキノリン H 2 (1.54 g、95%) を無定形のクリーム状の白色固体として得た；融点 101 - 103 ; $R_f = 0.83$ (5% MeOH : CH_2Cl_2) ; ^1H NMR (400 MHz , DMSO) : δ 8.88 (d , $J = 4.73$ Hz , 1 H , Ar H) , 8.21 (d , $J = 2.33$ Hz , 1 H , Ar H) , 8.14 (d , $J = 8.99$ Hz , 1 H , Ar H) , 7.91 (dd , $J = 8.99$, 2.33 Hz , 1 H , Ar H) , 7.84 (d , $J = 4.73$ Hz , 1 H , Ar H) ; LCMS (APCI⁺) : 198 (100%) , 200 (80%) 。

30

【0335】

N - [4 - (2 - アミノ - 6 - メチルピリミジン - 4 - イルアミノ) フェニル] - 4 - (6 - クロロキノリン - 4 - イルアミノ) ベンズアミド (Cpd. LL)。アミン G 5 (0.18 g、0.44 mmol) の乾燥 MeOH (40 mL) 溶液に、ジクロロキノリン H 2 (0.17 g、0.88 mmol) および濃 HCl (数滴) を順次加え、得られた混合物を 2 時間還流した。この後の TLC 分析 (n - BuOH : H_2O : 酢酸の 5 : 4 : 1 混合物の上相による溶出) は、H 2 が消費されたが、いくらかの E 4 は残存していることを示したので、さらに H 2 (0.17 g、0.88 mmol) を 3 時間で加えた。得られた混合物を 14 時間還流し、TLC 分析では変化がなかったので、溶媒を減圧下で除去し、残渣を 3 回の MeOH - 共沸混合物サイクルを経由して乾燥した。残渣を MeOH で粉末にして、次いで、高減圧下で Cpd. LL (2 つのパッチ、合計 0.21 g、83%) を無定形の黄色固体として得た；融点 250 - 254 ; ^1H NMR (400 MHz , DMSO) : δ 14.80 (v br s , 1 H , ピリミジニル - N - H⁺) , 12.62 (br s , 1 H , キノリニル - N⁺ - H) , 11.07 (s , 1 H , Ar C (O) NH Ar) , 10.62 (s , 1 H , Ar NH Ar) , 10.44 (s , 1 H , Ar NH Ar) , 9.01 (d , $J = 1.50$ Hz , 1 H , Ar H) , 8.63 (d , $J = 6.90$ Hz , 1 H , Ar H) , 8.13 (m , 4 H , Ar H) , 8.05 - 7.45 (m , 8 H , Ar H および Ar NH₂) , 7.04 (d , $J = 6.90$ Hz , 1 H , Ar H) , 6.

40

50

1.8 (s, 1H, ArH), 2.28 (s, 3H, ArCH₃); LCMS (APCI⁺): 497 (100%), 499 (60%); HPLC: 99.7%。

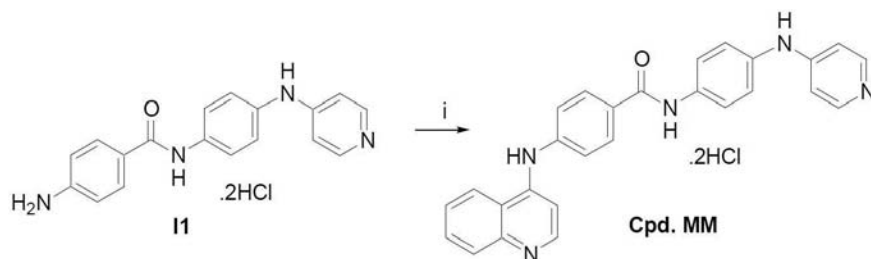
【0336】

実施例 MM

N-[4-(ピリジン-4-イルアミノ)フェニル]-4-(キノリン-4-イルアミノ)ベンズアミド二塩酸塩 (Cpd. MM) の合成

【0337】

【化48】



10

(i) 4-クロロキノリン/濃HCl、1:10のMeOH:EtOH、還流

N-[4-(ピリジン-4-イルアミノ)フェニル]-4-(キノリン-4-イルアミノ)ベンズアミド二塩酸塩 (Cpd. MM)。1:10のMeOH:EtOH中、アミン I1 (0.45 g、1.18 mmol) の懸濁液に、4-クロロキノリン (0.97 g、5.91 mmol)、濃HCl (3 mL) および H₂O (10 mL) を順次加え、得られた混合物を約14時間 (n-BuOH:H₂O:酢酸の5:4:1混合物の上相による溶出の TLC を伴う反応の進行、生成物の R_f = 0.30、KMnO₄ による染色後の黄色スポット) 還流した。この後、溶媒を減圧下で除去し、残渣を3回のMeOH-共沸混合物サイクルを経て乾燥した。残渣をMeOH:EtOAcから再沈殿し、分取HPLCにより精製してCpd. MM (0.14 g、32% brsm) を無定形のレモン色-黄色固体として得た; 融点 148 - 151 (粉末-膠質)、171 - 174 (膠質→液体); ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 13.97 (br s, 2H, ピリジニル-N⁺-H および キノリニル-N⁺-H), 10.83 (br s, 1H, ArC(O)NHAr), 10.49 (s, 1H, ArNHAr), 10.44 (s, 1H, ArNHAr), 8.71 (d, J = 8.47 Hz, 1H, ArH), 8.63 (d, J = 6.81 Hz, 1H, ArH), 8.27 (d, J = 7.14 Hz, 2H, ArH), 8.17 (d, J = 8.51 Hz, 2H, ArH), 8.05 (m, 2H, ArH), 7.94 (d, J = 8.82 Hz, 2H, ArH), 7.85 (dddd, J = 8.32, 5.64, 2.51 Hz, 1H, ArH), 7.67 (d, J = 8.51 Hz, 2H, ArH), 7.36 (d, J = 8.80 Hz, 2H, ArH), 7.08 (d, J = 7.27 Hz, 2H, ArH), 7.03 (d, J = 6.81 Hz, 1H, ArH); LCMS (APCI⁺): 431 (50%), 433 (100%); HPLC: 100%。

20

30

【0338】

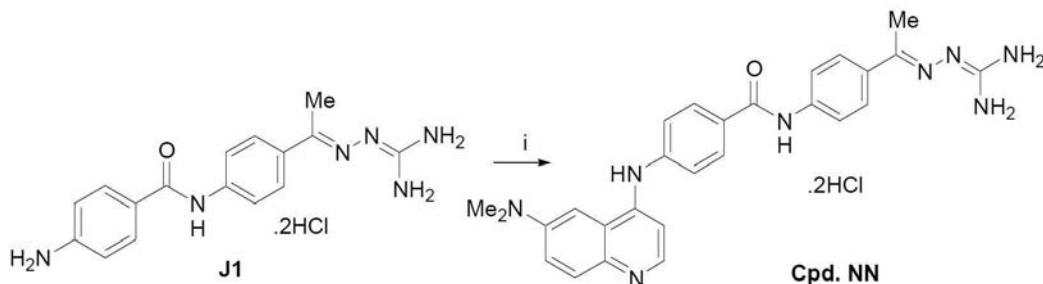
実施例 NN

(E)-N-(4-(1-((ジアミノメチレン)ヒドラゾノ)エチル)フェニル)-4-(6-(ジメチルアミノ)キノリン-4-イルアミノ)ベンズアミド二塩酸塩 (Cpd. NN) の合成

【0339】

40

【化 4 9】



(i) 6 - (ジメチルアミノ) - 4 - クロロキノリン / 1 : 2 の EtOH : H₂O、濃 HCl、還流、32 時間

(E) - N - (4 - (1 - ((ジアミノメチレン)ヒドラゾノ)エチル)フェニル) - 4 - (6 - (ジメチルアミノ)キノリン - 4 - イルアミノ)ベンズアミド二塩酸塩 (Cpd. NN)。1 : 2 の EtOH : H₂O (20 mL) 中、アミン J1 (0.22 g、0.56 mmol) の溶液に、6 - (ジメチルアミノ) - 4 - クロロキノリン (0.13 g、0.61 mmol) の 1 : 2 の EtOH : H₂O (10 mL) 溶液および濃 HCl (0.17 mL、5.5 mmol) を順次加えた。得られた混合物を数時間の間還流し、次いで、一晩中室温に加温した。この時間 (16 時間) の後、TLC 分析 (n-BuOH : H₂O : CH₃CO₂H の 5 : 4 : 1 混合物の上相による溶出) が、いくつかの 6 の反応混合物中での残存を示したので、J1 (0.22 g、0.56 mmol) の別の当量を加え、混合物を更に 16 時間還流した。この後、TLC 分析は、キノリンのほとんどが完全に消費されたことを示したので、溶媒を減圧下で除去し、残渣を 3 回の MeOH - 共沸混合物サイクルを経由して乾燥した。残渣を MeOH (1.25 のメタノール性 HCl で酸性化された) から再沈殿し、分取 HPLC によってさらに精製して Cpd. NN を無定形の黄褐色固体 (18 mg、6%) として得た：融点 (MeOH : EtOAc) > 280 ; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] : δ 2.33 [s, 3H, ArC(CH₃) = N-], 3.11 [s, 6H, ArN(CH₃)₂], 7.00 (s, 1H, ArH), 7.41 [s, 1H, ArH], 7.57 - 7.90 [m, 8H, ArH および =C(NH₂)₂], 7.99 [d, J = 8.45 Hz, 2H, ArH], 8.12 [d, J = 7.01 Hz, 2H, ArH], 8.35 [br s, 1H, ArH], 9.86 [br s, 1H, ArH], 10.40 [s, 1H, ArH], 10.86 [br s, 1H, ArNHAr] { 3 つの残存する互換可能な H シグナルは見られなかった } ; LCMS (APCI⁺) : 482 (100%) ; HPLC : 98.7%。

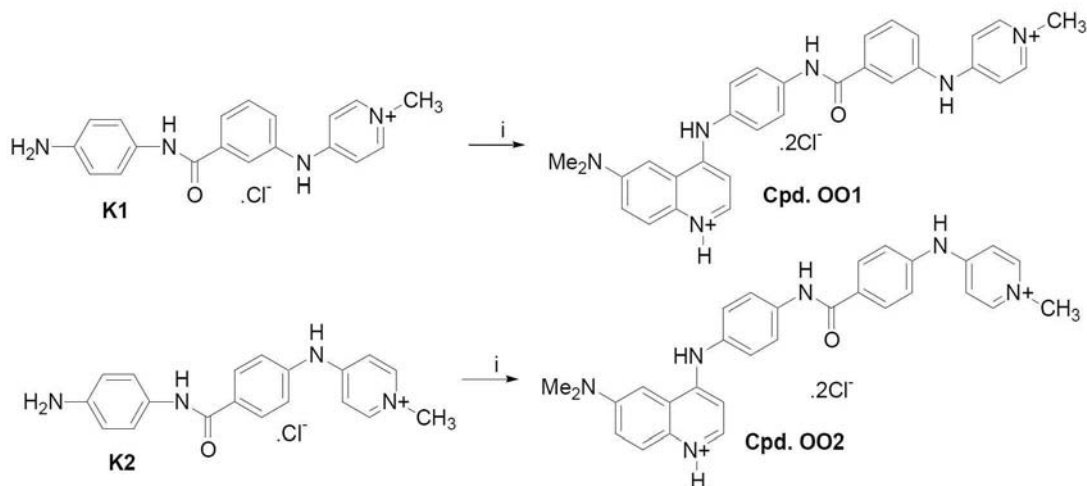
【0340】

実施例 00

6 - (ジメチルアミノ) - 4 - [4 - ({3 - [(1 - メチル - 4 - ピリジニウムイル)アミノ]ベンゾイル}アミノ)アニリノ] - キノリニウムジクロリド (Cpd. 001) および関連化合物 (Cpd. 002) の合成

【0341】

【化 5 0】



10

20

30

40

50

(i) 6 - (ジメチルアミノ) - 4 - クロロキノリン / EtOH / H₂O (2 : 1) / 濃
HCl / 還流

6 - (ジメチルアミノ) - 4 - [4 - ({ 3 - [(1 - メチル - 4 - ピリジニウムイル) アミノ] ベンゾイル } アミノ) アニリノ] - キノリニウムジクロリド S g E P G 1 3 3 (C p d . O O 1) 。 アミン K 1 (1 5 1 m g 、 0 . 4 3 m m o l) のエタノール (2 8 m L) および水 (1 4 m L) の溶液に、エタノール (5 m L) 中の 6 - (ジメチルアミノ) - 4 - クロロキノリン (1 0 7 m g 、 0 . 5 2 m m o l) と 2 滴の濃 H C l を添加した。反応混合物を 3 日間、還流し、E t O A c (1 5 0 m L) で希釈し、沸騰させ、2 0 に冷却した。得られた沈殿物を濾過し、さらに E t O A c で洗浄し、乾燥して黄色固体 1 9 4 m g を得て、これを分取 H P L C (T F A / C H ₃ C N) により精製し、次いで M e O H / E t O A c から再結晶して (3) (8 0 m g 、 3 3 %) を得た；融点 (M e O H / E t O A c) 1 7 - 1 7 3 (分解) ； ¹ H N M R [(C D ₃) ₃ S O] δ 1 3 . 8 8 (b s , 1 H , N ⁺ H) , 1 0 . 6 4 (s , 1 H , N H) , 1 0 . 5 3 (s , 1 H , N H) , 1 0 . 2 5 (b s , 1 H , N H) , 8 . 3 2 (d , J = d , J = 7 . 5 H z , 2 H , A r H) , 8 . 2 7 (d , J = 6 . 5 H z , 1 H , A r H) , 7 . 9 8 (d , J = 8 . 9 H z , 2 H , A r H) , 7 . 9 4 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H , A r H) , 7 . 9 0 (b s , 1 H , A r H) , 7 . 8 4 (d , J = 9 . 4 H z , 1 H , A r H) , 7 . 6 9 (t , J = 7 . 9 H z , 1 H , A r H) , 7 . 6 4 (d d , J = 9 . 4 , 2 . 6 H z , 1 H , A r H) , 7 . 5 8 (d d , J = 8 . 0 , 1 . 3 H z , 1 H , A r H) , 7 . 4 8 - 7 . 4 5 (m , 3 H , A r H) , 7 . 2 2 (d , J = 7 . 5 H z , 2 H , A r H) , 6 . 6 8 (s , 1 H , A r H) , 3 . 9 9 (s , 3 H , N ⁺ C H ₃) , 3 . 1 2 [s , 6 H , N (C H ₃) ₂] ； A P C I v e ⁺ 4 8 9 。

【 0 3 4 2 】

6 - (ジメチルアミノ) - 4 - [4 - ({ 4 - [(1 - メチル - 4 - ピリジニウムイル) アミノ] ベンゾイル } アミノ) - アニリノ] キノリニウムジクロリド S G E P G 1 3 4 (C p d . O O 2) 。アミン K 2 (1 6 2 m g 、 0 . 4 6 m m o l) のエタノール (2 8 m L) および水 (1 4 m L) の溶液に、エタノール (5 m L) 中の 6 - (ジメチルアミノ) - 4 - クロロキノリン (1 1 4 m g 、 0 . 5 5 m m o l) および 2 滴の濃 H C l を添加した。反応混合物を 2 日間、還流し、E t O A c (1 5 0 m L) で希釈し、沸騰させ、2 0 に冷却した。得られた沈殿物を濾過し、さらに E t O A c で洗浄し、乾燥して黄色固体 1 6 1 m g を得て、これを分取 H P L C (T F A / C H ₃ C N) により精製し、次いで M e O H / E t O A c から再結晶して (5) (8 0 m g 、 3 1 %) を得た；融点 (M e O H / E t O A c) 1 5 6 (分解) ； ¹ H N M R [(C D ₃) ₂ S O] δ 1 3 . 9 0 (b s , 1 H , N ⁺ H) , 1 0 . 7 3 (s , 1 H , N H) , 1 0 . 4 8 (s , 1 H , N H) , 1 0 . 2 9 (b s , 1 H , N H) , 8 . 3 6 (d , J = 7 . 5 H z , 2 H , A r

H), 8.28 (d, J = 6.7 Hz, 1H, ArH), 8.11 (d, J = 8.6 Hz, 2H, ArH), 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H, ArH), 7.84 (d, J = 9.4 Hz, 1H, ArH), 7.65 (dd, J = 9.4, 2.2 Hz, 1H, ArH), 7.52 - 7.45 (m, 5H, ArH), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 2H, ArH), 6.68 (d, J = 6.8 Hz, 1H, ArH), 4.01 (s, 3H, N⁺CH₃), 3.12 [s, 6H, N(CH₃)₂] APCIve⁺ 489.

【0343】

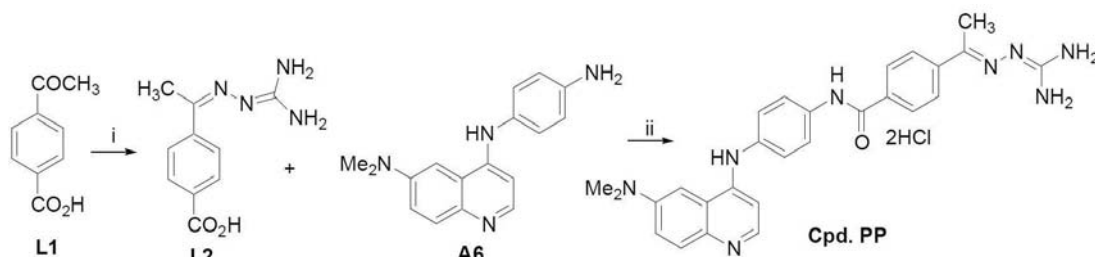
実施例 P P

4 - [(1E) - N - (ジアミノメチレン)エタンヒドラゾノイル] - N - (4 - { [6 - (ジメチルアミノ) - 4 - キノリニル] アミノ} フェニル) ベンズアミド二塩酸塩 (Cpd. PP) の製造

10

【0344】

【化51】



20

(i) 濃 HCl / MeOH / 還流 / H₂NN=C(NH₂)₂; (ii) EDCI / DMAP / DMF / 室温

4 - [(1E) - N - (ジアミノメチレン)エタンヒドラゾノイル]安息香酸塩酸塩 (L2)。4 - アセチル安息香酸 (L1) (1.041 g、6.34 mmol)、アミノグアニジン重炭酸塩 (1.12 g、8.2 mmol、1.3 当量)、および濃 HCl (0.7 ml、7.0 mmol) を MeOH (30 mL) 中で 1 時間還流した。反応混合物を EtOAc で希釈し、20℃ まで冷却し、得られた沈殿物を濾過し、MeOH / EtOAc から再結晶して L2 (887 mg、55%) を得た、融点 (MeOH / EtOAc) > 300℃; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 7.97 - 7.89 (m, 4H, ArH), 6.75 (br, 4H, 2 × NH₂), 2.25 (s, 3H, CH₃), 質量分析 APCI⁺ 221。

30

【0345】

4 - [(1E) - N - (ジアミノメチレン)エタンヒドラゾノイル] - N - (4 - { [6 - (ジメチルアミノ) - 4 - キノリニル] アミノ} フェニル) ベンズアミド二塩酸塩 (Cpd. PP)。DMF (10 mL) 中で、N⁴ - (4 - アミノフェニル) - N⁶, N⁶ - ジメチル - 4, 6 - キノリンジアミン (A6) (108 mg、0.34 mmol)、L2 (107 mg、0.34 mmol)、EDCI (160 mg、0.68 mmol) および DMAP (101 mg、0.68 mmol) を 20℃ で 72 時間攪拌した。溶媒を 55℃ で減圧下、蒸発させた。残渣を水で希釈し、NH₃ 水で塩基性にした。得られた沈殿物を濾過し、水洗し、風乾し、クロマトグラフィ (SiO₂ / DCM / MeOH / NH₃ 水

40

0 - 7% 2% NH₃)。正確な質量を含むフラクションを合わせ、蒸発乾固して黄色固体 120 mg を得た。これを、1, 4 - ジオキサン中の数滴の 4N HCl を MeOH の懸濁液に加えることによって HCl 塩に転換し、溶媒を蒸発乾固した。得られた残渣を MeOH / EtOAc から再結晶して、HPLC による 2 つの主な化合物を含む粗生成物 (107 mg) を得た。これを分取 HPLC (HCOO⁻ N⁺ H₄) により精製して Cpd. PP (52 mg、27%) を得た; 融点 (MeOH / EtOAc) > 300℃; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 14.09 (br s, 1H, N⁺H), 11.21 (s, 1H, NH), 10.56 (s, 1H, NH), 10.40 (s, 1H, NH), 8.27 (d, J = 6.8 Hz, 1H, ArH), 8.13 (d, J = 8.6 Hz, 2H, ArH), 8.06 - 8.01 (m, 4H, ArH), 7.88 (d, J = 9.4 Hz,

50

^1H , Ar H), 7.83 (br, 4H, $2 \times \text{NH}_2$), 7.65 (dd, $J = 9.4$, 2.3 Hz, 1H, Ar H), 7.53 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, Ar H), 7.47 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, Ar H), 6.67 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, Ar H), 3.13 [s, 6H, $[\text{N}(\text{CH}_3)_2]$], 2.41 (s, 3H, CH_3); 質量分析 $\text{APCI}^+ 481$.

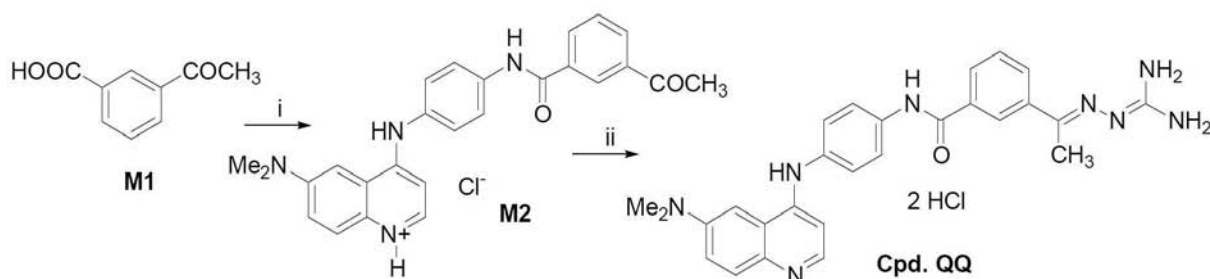
【0346】

実施例 Q Q

4 - [4 - ({ 3 - [(1 E) - N - (ジアミノメチレン) エタンヒドラゾノイル] - ベンゾイル } アミノ) アニリノ] - 6 - (ジメチルアミノ) キノリニウムクロリド (C p d . Q Q) の製造

【0347】

【化52】



(i) EDCI/DMAP/DMF/20°C; (ii) MeOH/HCl/還流

4 - { 4 - [(3 - アセチルベンゾイル) アミノ] アニリノ } - 6 - (ジメチルアミノ) キノリニウムクロリド (M 2)。A 3 (181 mg、0.58 mmol)、3 - アセチル安息香酸 (M 1) (97 mg、0.58 mmol) および EDCI (220 mg、0.116 mmol) の混合物を DMF (5 mL) 中で 20 において 5 分間攪拌した。次いで、DMAP (140 mg、1.16 mmol) を加え、反応混合物を 20 で 24 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を NaHCO_3 水溶液中で 1 時間攪拌した。得られた沈殿物を濾過し、 SiO_2 のクロマトグラフィ (MeOH / DCM の勾配 (0 - 7.5 %) で溶出) により M 2 (113 mg、42 %) を得た；融点 (DCM / MeOH) > 280 ; ^1H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 14.02 (br, 1H, N^+H), 10.66 (s, 1H, NH), 10.31 (s, 1H, NH), 8.53 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H, Ar H), 8.28 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, Ar H), 8.24 (td, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H, Ar H), 8.19 (td, $J = 7.8, 2.8$ Hz, 1H, Ar H), 8.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, Ar H), 7.87 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, Ar H), 7.78 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, Ar H), 7.64 (dd, $J = 9.4, 2.6$ Hz, 1H, Ar H), 7.51 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, Ar H), 7.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, Ar H), 6.69 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, Ar H), 3.09 [s, 6H, $(\text{NCH}_3)_2$], 2.68 (s, 3H, COCH_3); $\text{APCI}^+ \text{ve } 425$.

【0348】

4 - [4 - ({ 3 - [(1 E) - N - (ジアミノメチレン) エタンヒドラゾノイル] ベンゾイル } アミノ) アニリノ] - 6 - (ジメチルアミノ) キノリニウムクロリド (C p d . Q Q)。M 2 (94 mg、0.20 mmol)、アミノグアニジン重炭酸塩 (42 mg、0.3 mmol) および濃 HCl (0.02 mL、0.022 mmol) の MeOH (10 mL) 中の混合物を 2 時間還流し、EtOAc で希釈し、MeOH のいくらかを沸騰させて除き、20 に冷却した。得られた沈殿物を濾過し、さらに EtOAc で洗浄し、MeOH / EtOAc から再結晶して C p d . Q Q (109 mg 100 %) を黄色固体として得た；融点 (MeOH / EtOAc) > 280 ; ^1H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 14.13 (br, 1H, N^+H), 11.25 (s, 1H, NH), 10.67 (

s, 1H, NH), 10.42 (s, 1H, NH), 8.48 (t, J = 1.5 Hz, 1H, ArH), 8.27 (d, J = 6.8 Hz, 1H, ArH), 8.22 (t, d, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H, ArH), 8.05 - 8.01 (m, 3H, ArH), 7.89 (d, J = 9.6 Hz, 1H, ArH), 7.85 (br, 4H, 2 × NH₂), 7.66 - 7.59 (m, 2H, ArH), 7.54 (d, J = 2.3 Hz, 1H, ArH), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 2H, ArH), 6.67 (d, J = 6.8 Hz, 1H, ArH), 3.13 [s, 3, 6H, (NCH₃)₂], 2.45 (s, 3H, CH₃); APCI⁺ve 481。

【0349】

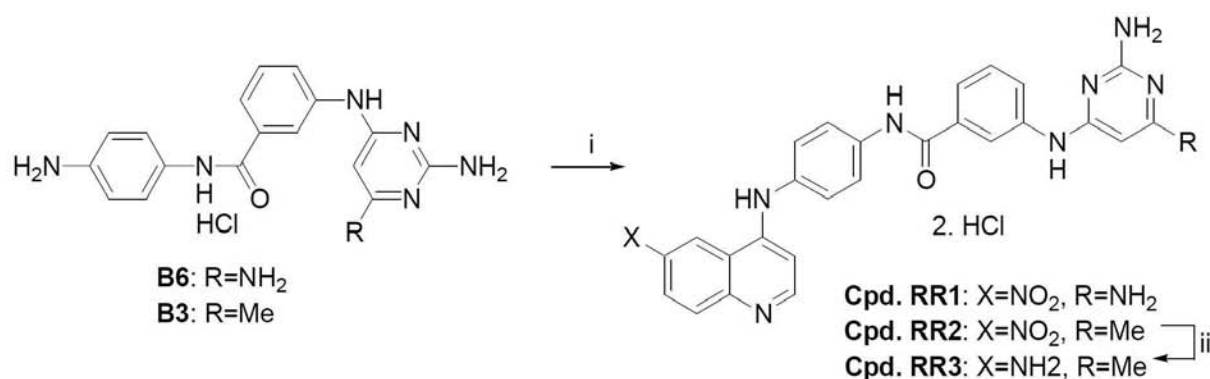
実施例 RR

10

3 - [(2, 6 - ジアミノ - 4 - ピリミジニル) アミノ] - N - {4 - [(6 - ニトロ - 4 - キノリニル) アミノ] フェニル} ベンズアミド二塩酸塩 (Cpd. RR1) および関連化合物 (Cpd. RR2 および Cpd. RR3) の製造

【0350】

【化53】



20

(i) 4 - クロロキノリン / EtOH / H₂O / H⁺ / 還流; (ii) H₂ / Pd / C / MeOH

3 - [(2, 6 - ジアミノ - 4 - ピリミジニル) アミノ] - N - {4 - [(6 - ニトロ - 4 - キノリニル) アミノ] フェニル} ベンズアミド二塩酸塩 (Cpd. RR1)。アミン B6 (204 mg、0.55 mmol) の EtOH (20 mL) および H₂O (10 mL) の溶液に、4 - クロロ - 6 - ニトロキノリン (126 mg、0.61 mmol) を加え、それが溶けるまで攪拌し、次いで、2 滴の濃 HCl を添加した。反応混合物を 4 時間還流し、EtOAc で希釈し、沸騰させ、20 に冷却した。得られた沈殿物を濾過し、MeOH / EtOAc から再結晶して Cpd. RR1 (224 mg 70%) を得た; 融点 (MeOH / EtOAc) > 300; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 14.75 (br, 1H, N⁺H), 11.50 (br, 1H, N⁺H), 11.10 (br, 1H, NH), 10.50 (s, 1H, NH), 9.88 (s, 1H, NH), 9.77 (s, 1H, NH), 9.76 (s, 1H, ArH), 8.66 (d, J = 9.3 Hz, 1H, ArH), 8.60 (d, J = 6.8 Hz, 1H, ArH), 8.19 (d, J = 9.3 Hz, 1H, ArH), 8.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H, ArH), 7.94 (br s, 2H, NH₂), 7.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H, ArH), 7.56 - 7.42 (m, 6H, NH₂ および 4 × ArH), 6.91 (d, J = 6.8 Hz, 1H, ArH), 5.44 (s, 1H, ArH)。HRMS (FAB⁺) 計算値 C₂₆H₂₂N₉O₃ (M⁺) m/z 508.1846, 実測値: 508.1841。

30

40

【0351】

3 - [(2 - アミノ - 6 - メチル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - N - {4 - [(6 - ニトロ - 4 - キノリニル) アミノ] フェニル} ベンズアミド二塩酸塩 (Cpd. RR2)。アミン B3 (205 mg、0.55 mmol) の EtOH (20 mL) および H₂O (10 mL) の溶液に、4 - クロロ - 6 - ニトロキノリン (135 mg、0.64 mmol) を加え、それが溶けるまで攪拌し、次いで、2 滴の濃 HCl を添加した。反応混合物を

50

5時間還流し、EtOAcで希釈し、沸騰させ、20℃に冷却した。得られた沈殿物を濾過し、MeOH/EtOAcから再結晶してCpd. RR2 (217mg, 68%)を得た；融点 (MeOH/EtOAc) > 300℃；¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 13.00 (br, 2H, 2 × N⁺H), 10.99 (br, 1H, NH), 10.75 (br s, 1H, NH), 10.53 (s, 1H, NH), 9.75 (d, J = 1.9 Hz, 1H, ArH), 8.64 (br d, J = 7.4 Hz, 1H, ArH), 8.60 (d, J = 6.7 Hz, 1H, ArH), 8.17 (d, J = 9.3 Hz, 1H, ArH), 8.15 (br, 1H, NH), 8.07 (br s, 1H, NH), 7.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H, ArH), 7.79 (br d, J = 7.5 Hz, 3H, ArH), 7.57 (t, J = 7.9 Hz, 1H, ArH), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 2H, ArH), 6.91 (d, J = 6.7 Hz, 1H, ArH), 6.22 (d, J = 0.6 Hz, 1H, ArH), 2.30 (s, 3H, CH₃)；HRMS (FAB⁺) 計算値 C₂₇H₂₃N₈O₃ (M⁺) m/z 507.1893, 実測値: 507.1888。

10

【0352】

3 - [(2 - アミノ - 6 - メチル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - N - {4 - [(6 - アミノ - 4 - キノリニル) アミノ] フェニル} ベンズアミド二塩酸塩 (Cpd. RR3)。Cpd. RR2 (146mg, 146mg, 0.25mmol) を MeOH (30mL) に溶解し、30Hz mmにおいて10% Pd/C (20mg) で3時間水素化した。反応混合物をセライトパッドに通して濾過した。濾液を蒸発乾固した。得られた残渣を MeOH (10mL) に溶解し、MeOH (0.5mL) 中、1.25MのHClと一緒に攪拌し、次いで、EtOAcを加えて沈殿させ、濾過し、乾燥して化合物7の120mgを得た。これはHPLCで90%純粋であった。これを、NH₃水溶液中で攪拌し、濾過し、風乾し、中性アルミナ上でのクロマトグラフィ (1% NH₃水溶液を含むMeOH/DCMの勾配 (0 - 10%) で溶出) を行い83mgの純粋な遊離塩基を得ることにより遊離塩基に転換した。次に、これを、MeOHに溶解し、MeOH中1.25MのHClを加えることによってHCl塩に転換した。蒸発乾固し、残渣をMeOH/EtOAcから再結晶してCpd. RR3 (88mg, 64%)を得た、融点 (MeOH/EtOAc) 280 - 284℃；¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 14.0 (d, J = 5.4 Hz, 1H, N⁺H), 12.78 (br s, 1H, N⁺H), 10.79 (br s, 1H, NH), 10.50 (s, 1H, NH), 10.19 (s, 1H, NH), 8.22 (t, J = 6.4 Hz, 2H, ArH), 8.16 - 8.07 (br, 2H, NH₂) 7.96 (d, J = 8.9 Hz, 2H, ArH), 7.80 (br s, 1H, ArH), 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH), 7.56 (t, J = 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.47 (br d, J = 2.1 Hz, 1H, ArH), 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 2H, ArH), 7.39 (dd, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H, ArH), 6.67 (d, J = 6.8 Hz, 1H, ArH), 6.23 (s, 1H, ArH), 5.9 (v. br, 2H, NH₂), 2.31 (s, 3H, CH₃)。

20

30

【0353】

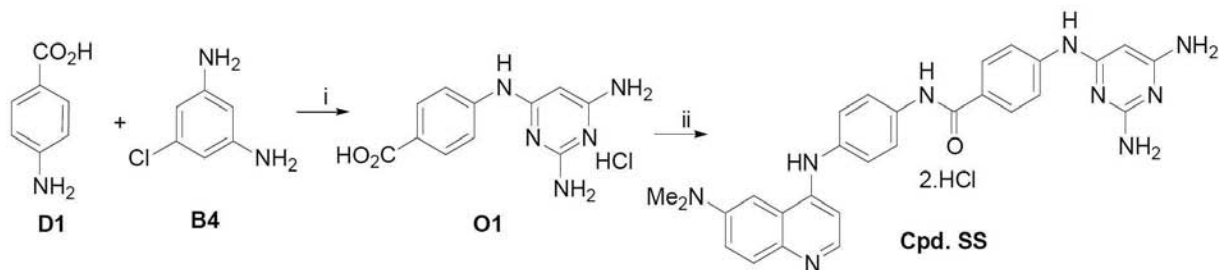
実施例SS

4 - [(2, 6 - ジアミノ - 4 - ピリミジニル) アミノ] - N - (4 - { [6 - (ジメチルアミノ) - 4 - キノリニル] アミノ} フェニル} ベンズアミド二塩酸塩 (Cpd. SS) の製造

40

【0354】

【化 5 4】



(i) エタノール / H^+ / 還流 ; (i i) A 3 / E D C I / D M A P / N - メチルピロリジノン

10

4 - [(2 , 6 - ジアミノ - 4 - ピリミジニル) アミノ] 安息香酸 (O 1) 。 4 - アミノ安息香酸 (D 1) (2 . 0 g 、 1 4 . 5 5 m m o l) 、 および 2 , 6 - ジアミノ - 4 - クロロピリミジン (B 4) (2 . 0 1 3 g 、 1 4 . 5 5 m m o l) を 2 - エトキシエタノール (2 0 m L) に溶解した。 2 滴の濃 HCl をこの混合物に加え、 2 0 時間還流した。反応混合物を 2 0 まで冷却し、得られた沈殿物を濾過し、 $MeOH/EtOAc$ から再結晶して化合物 O 1 (3 . 1 2 g 、 5 6 %) を得た、融点 ($MeOH/EtOAc$) ; 1H NMR [(CD_3) $_2SO$] δ 1 2 . 6 5 (b r , 1 H , $COOH$ または N^+H) , 1 1 . 8 4 (b r s , 1 H , N^+H または $COOH$) , 1 0 . 0 7 (s , 1 H , NH) , 7 . 8 6 (b r d , $J = 8 . 7 Hz$, 2 H , ArH) , 7 . 7 5 (v . b r d , $J = 7 . 8$, 2 H , ArH) , 7 . 6 4 (b r , 2 H , NH_2) , 7 . 5 1 (b r , 2 H , NH_2) , 5 . 5 0 (s , 1 H , ArH) 。

20

【 0 3 5 5 】

4 - [(2 , 6 - ジアミノ - 4 - ピリミジニル) アミノ] - N - (4 - { [6 - (ジメチルアミノ) - 4 - キノリニル] アミノ } フェニル) ベンズアミド二塩酸塩 (C p d . S S) 。 化合物 O 1 (1 0 1 . 4 m g 、 0 . 3 6 m m o l) 、 E D C I (1 3 8 m g 、 0 . 7 2 m m o l) および D M A P (8 8 m g 、 0 . 3 6 m m o l) を N - メチルピロリジノン (5 m L) 中、 2 0 で 5 分間攪拌した。次に、化合物 1 1 (1 0 0 m g 、 0 . 3 6 m m o l) および Et_3N (0 . 2 m L 、 1 . 4 4 m m o l) を加えて、 2 0 時間攪拌した。 TLC の少量サンプル ($Al_2O_3/DCM/MeOH$ 5 % および / NH_3 水) は、化合物 1 1 の存在を依然として示したので、さらに E D C I (1 3 8 m g 0 . 7 2 m m o l) を加え、 7 2 時間攪拌した。次いで、反応混合物を H_2O で希釈し、 1 時間攪拌した。得られた沈殿物を濾過し、水洗し、風乾し、中性のアルミナ上でクロマトグラフィ ($DCM/MeOH$ の 0 - 5 % の勾配で溶出) を行って未反応の 1 1 の不純物を除き、次いで、 1 % NH_3 水溶液を加えて生成物 1 2 を溶出した。生成物を含むフラクションを蒸発させ、化合物 1 2 (7 5 m g) を得た。これを少量の $MeOH$ に溶解し、 $MeOH$ (0 . 5 m L) 中、 1 . 2 5 M の HCl と共に攪拌し、溶媒を蒸発させ、残渣を $MeOH/EtOAc$ から再結晶して C p d . S S (8 4 m g 、 4 0 %) を得た、融点 ($MeOH/EtOAc$) 2 8 3 - 2 8 7 ; 1H NMR [(CD_3) $_2SO$] δ 1 4 . 1 4 (d , $J = 4 . 7 Hz$, 1 H , N^+H) , 1 1 . 8 1 (b r , 1 H , N^+H) , 1 0 . 4 2 (s , 1 H , NH) , 1 0 . 3 9 (s , 1 H , NH) , 1 0 . 0 9 (s , 1 H , NH) , 8 . 2 6 (t , $J = 6 . 4 Hz$ 1 H , ArH) , 8 . 0 2 - 7 . 9 8 (m , 4 H , ArH) , 7 . 8 9 (d , $J = 8 . 7 Hz$, 1 H , ArH) , 7 . 8 0 (b r d , 2 H , ArH) , 7 . 6 8 (b r , 2 H , NH_2) , 7 . 6 4 (d d , $J = 9 . 4$, 2 . 5 Hz , 1 H , ArH) , 7 . 5 3 (d d , $J = 9 . 3$, 2 . 5 Hz , 1 H , ArH) , 7 . 5 2 (b r s , 2 H , NH_2) , 7 . 4 5 (d , $J = 8 . 9 Hz$, 2 H , ArH) , 6 . 6 6 (d , $J = 6 . 8 Hz$, 1 H , ArH) , 5 . 5 1 (s , 1 H , ArH) , 3 . 1 2 [s , 6 H , $N(CH_3)_3$] 。

30

40

【 0 3 5 6 】

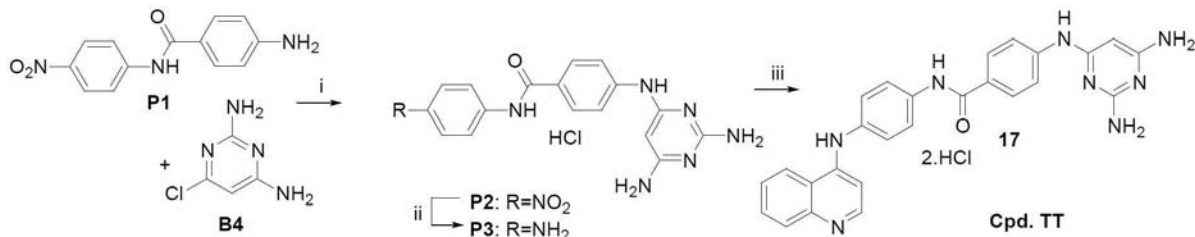
実施例 T T

50

4 - [(2 , 6 - ジアミノ - 4 - ピリミジニル) アミノ] - N - [4 - (4 - キノリニルアミノ) フェニル] ベンズアミド二塩酸塩 (C p d . T T) の製造

【 0 3 5 7 】

【 化 5 5 】



10

(i) M e O H / H C l / 還流 ; (i i) H ₂ / P d / C / M e O H) ; (i i i) 4 - クロロキノリン / 2 : 1 E t O H / H ₂ O / H ⁺ 還流

4 - [(2 , 6 - ジアミノ - 4 - ピリミジニル) アミノ] - N - (4 - ニトロフェニル) ベンズアミド塩酸塩 (P 2) 。 アミン P 1 (1 . 0 g 、 3 . 8 9 m m o l) およびクロロピリミジン B 4 (1 . 1 2 g 、 7 . 7 8 m m o l) を加熱により M e O H (2 0 0 m L) に溶解し、次いで、濃 H C l (3 滴) を加え、5 日間還流した。反応混合物を 2 0 まで冷却し、沈殿物を濾過し、さらに M e O H で洗浄し、乾燥して本質的に純粋な化合物 P 2 (8 1 4 m g 5 2 %) を得た、¹ H N M R [(C D ₃) ₂ S O] δ 1 1 . 8 4 (s , 1 H , N ⁺ H) , 1 0 . 7 5 (s , 1 H , N H) , 1 0 . 1 2 (s , 1 H , N H) , 8 . 2 8 - 8 . 2 4 (m , 2 H , A r H) , 8 . 1 1 - 8 . 0 7 (m , 2 H , A r H) , 8 . 2 4 (b r d , J = 8 . 7 H z , 2 H , A r H) , 7 . 8 3 (b r , 2 H , A r H) , 7 . 6 8 (b r , 2 H , N H ₂) , 7 . 5 4 (b r , 2 H , N H ₂) , 5 . 5 1 (s , 1 H , A r H) . H R M S (F A B ⁺) 計算値 C ₁₅ H ₁₆ N ₇ O ₃ (M ⁺ 1) m / z 3 6 6 . 1 3 1 5 , 実測値 : 3 6 6 . 1 3 0 6 。

20

【 0 3 5 8 】

N - (4 - アミノフェニル) - 4 - [(2 , 6 - ジアミノ - 4 - ピリミジニル) アミノ] ベンズアミド二塩酸塩 (P 3) 。 化合物 P 2 (8 1 1 m g 、 2 . 0 1 m m o l) の M e O H 1 0 0 (m L) 懸濁液を 4 0 H g m m の H ₂ 圧で 1 0 % P d / C (1 0 0 m g) を用いて水素化した。得られた新しい懸濁液を M e O H (5 m L) 中 1 . 2 5 M の H C l と共に攪拌して生成物を溶解し、次いで、これをセライトパッドで濾過して P d 残渣を除去した。濾液を蒸発乾固し、残渣を M e O H / E t O A c から再結晶して化合物 P 3 (7 8 5 m g 、 1 0 0 %) を得た、¹ H N M R [(C D ₃) ₂ S O] δ 1 0 . 0 2 (s , 1 H , N H) , 9 . 8 8 (s , 1 H , N H) , 7 . 9 1 (d , J = 8 . 7 H z , 2 H , A r H) , 7 . 7 4 (d , J = 8 . 5 H z , 2 H , A r H) , 7 . 6 2 (b r , 2 H , N H ₂) , 7 . 6 8 (b r s , 2 H , N H ₂) , 7 . 4 7 (d , J = 8 . 8 H z , 2 H , A r H) , 6 . 7 1 (d , J = 8 . 7 H z , 2 H , A r H) , 5 . 4 5 (s , 1 H , A r H) 。

30

【 0 3 5 9 】

4 - [(2 , 6 - ジアミノ - 4 - ピリミジニル) アミノ] - N - [4 - (4 - キノリニルアミノ) フェニル] ベンズアミド二塩酸塩 (C p d . T T) 。 化合物 P 3 (1 2 8 m g 、 0 . 3 4 m m o l) の E t O H (2 0 m L) および H ₂ O (1 0 m L) の溶液に、4 - クロロキノリン (1 2 7 m g 、 0 . 5 1 m m o l) を加え、溶解するまで攪拌し、次いで、2 滴の濃 H C l を加えた。反応混合物を 4 時間還流し、E t O A c で希釈し、沸騰させ、そして、2 0 まで冷却した。得られた沈殿物を濾過し、M e O H / E t O A c から再結晶して C p d . T T (1 5 1 m g 、 8 3 %) を得た；融点 (M e O H / E t O A c) 2 6 3 - 2 6 7 ; ¹ H N M R [(C D ₃) ₂ S O] δ 1 4 . 1 0 (b r , 1 H , N ⁺ H) , 1 1 . 9 0 (b r , 1 H , N ⁺ H) , 1 0 . 8 9 (s , 1 H , N H) , 1 0 . 4 0 (s , 1 H , N H) , 1 0 . 0 4 (s , 1 H , N H) , 8 . 7 7 (d , J = 8 . 7 H z , 1 H , A r H) , 8 . 5 1 (d , J = 7 . 0 H z , 1 H , A r H) , 8 . 0 6 - 7 . 9 8 (m , 6 H , A r H) , 7 . 8 3 - 7 . 7 9 (m , 3 H , A r H および N H ₂) , 7 . 6 1

40

50

(br, 2H, NH₂), 7.47 (d, J = 8.9 Hz, m, 2H, ArH), 6.78 (d, J = 7.0 Hz, 1H, ArH), 5.45 (s, 1H, ArH)。

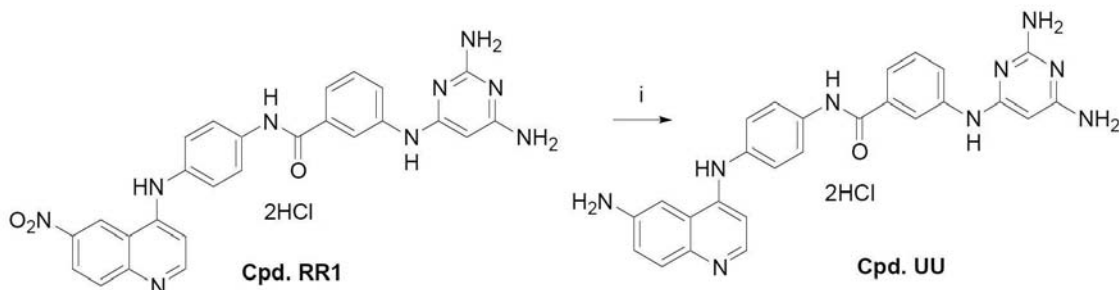
【0360】

実施例 UU

N - { 4 - [(6 - アミノ - 4 - キノリニル) アミノ] フェニル } - 3 - [(2 , 6 - ジアミノ - 4 - ピリミジニル) アミノ] ベンズアミド二塩酸塩 (Cpd . UU)

【0361】

【化56】



10

(i) H₂/Pd/C/MeOH

N - { 4 - [(6 - アミノ - 4 - キノリニル) アミノ] フェニル } - 3 - [(2 , 6 - ジアミノ - 4 - ピリミジニル) アミノ] ベンズアミド二塩酸塩 (Cpd . UU)。3 - [(2 , 6 - ジアミノ - 4 - ピリミジニル) アミノ] - N - { 4 - [(6 - ニトロ - 4 - キノリニル) アミノ] フェニル } ベンズアミド二塩酸塩 (Cpd . RR1) (148 mg、0.25 mmol) を MeOH (30 mL) に溶解し、30 Hgmm で 10 % Pd / C (20 mg) を用いて 20 時間水素化した。反応混合物をセライトパッドで濾過した。濾液を蒸発乾固した。得られた残渣を MeOH (10 mL) に溶解し、MeOH (0.5 mL) 中 1.25 M の HCl と共に攪拌し、次いで、EtOAc を加えて沈殿させ、濾過し、乾燥して化合物 1 の 90 mg を得た。これは、HPLC により 78 % 純粋であった。次いで、これを NH₃ 水溶液中で攪拌し、濾過し、風乾し、中性アルミナ上でのクロマトグラフィ (1.5 % NH₃ 水溶液を含む MeOH / DCM の勾配 (0 - 7 %) で溶出) を行い SN31043 (51 mg、43 %) の純粋な遊離塩基 51 mg を得ることにより遊離塩基に転換した。次に、これを、MeOH に溶解し、MeOH 中 1.25 M の HCl を加えることによって HCl 塩に転換した。蒸発乾固し、残渣を MeOH / EtOAc から再結晶して Cpd . UU を得た、融点 (MeOH / EtOAc) 250 - 255 ; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 14.15 (d , J = 6.1 Hz , 1 H , N⁺H) , 11.70 (br 1 H , N⁺H) , 10.48 (s , 1 H , NH) , 10.46 (s , 1 H , NH) , 10.21 (s , 1 H , NH) , 8.22 (t , J = 6.5 Hz , 1 H , ArH) , 8.05 - 7.89 (m , 4 H , ArH) , 7.79 (d , J = 9.1 Hz , 1 H , ArH) , 7.71 (br d , J = 7.5 Hz , 1 H , ArH) , 7.59 (br , 2 H , NH₂) , 7.53 - 7.38 (m , 8 H , ArH および NH₂) , 6.67 (d , J = 6.7 Hz , 1 H , ArH) , 5.45 (s , 1 H , ArH) 。 HPLC 純度 % . HRMS (FAB⁺) , 計算値 C₂₆H₂₃N₉O (M⁺) m/z 478.2104 , 実測値 : 478.2103。

20

30

40

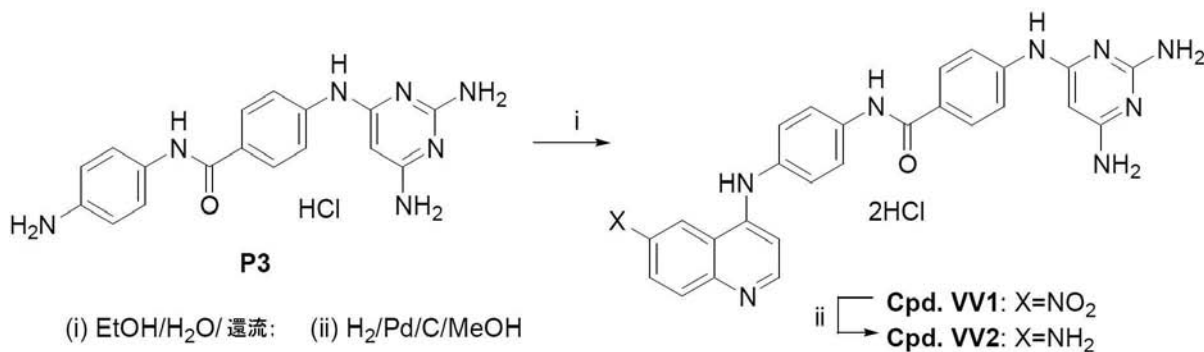
【0362】

実施例 VV

D [(2 , 6 - ジアミノ - 4 - ピリミジニル) アミノ] - N - { 4 - [(6 - ニトロ - 4 - キノリニル) アミノ] フェニル } ベンズアミド二塩酸塩 (Cpd . VV1) および関連化合物 (Cpd . VV2) の製造

【0363】

【化 5 7】



10

4 - [(2 , 6 - ジアミノ - 4 - ピリミジニル) アミノ] - N - { 4 - [(6 - ニトロ - 4 - キノリニル) アミノ] フェニル } ベンズアミド二塩酸塩 (C p d . V V 1) 。 化合物 P 3 (2 8 8 m g 、 0 . 7 6 m m o l) の E t O H (2 0 m L) および H ₂ O (1 0 m L) の溶液に、4 - クロロ - 6 - ニトロキノリン (1 9 6 m g 、 0 . 9 4 m m o l) を加え、溶けるまで攪拌し、次いで、2 滴の濃 H C l を添加した。反応混合物を 4 時間還流し、E t O A c で希釈し、沸騰させ、そして、2 0 まで冷却した。得られた沈殿物を濾過し、M e O H / E t O A c から再結晶して C p d . V V 1 (4 4 5 m g 9 9 %) を得た；融点 (M e O H / E t O A c) 2 6 0 - 2 6 5 ；¹ H N M R [(C D ₃) ₂ S O] δ 1 1 . 3 8 (b r s , 1 H , N ⁺ H) , 1 0 . 4 3 (s , 1 H , N H) , 1 0 . 1 0 (s , 1 H , N H) , 9 . 8 1 (d , J = 2 . 1 H z , 1 H , N H) , 8 . 7 8 (d d , J = 9 . 3 , 2 . 2 H z , 1 H , A r H) , 8 . 8 4 (d , J = 7 . 2 H z , 1 H , A r H) , 8 . 2 4 (d , J = 9 . 3 H z , 1 H , N H) , 8 . 0 4 - 7 . 9 8 (m , 4 H , A r H) , 7 . 8 1 (b r d , J = 7 . 4 H z , 2 H , A r H) , 7 . 6 8 (b r s , 2 H , N H ₂) , 7 . 5 3 (b r s , 2 H , N H ₂) , 7 . 4 8 (d , J = 8 . 9 H z , 2 H , A r H) , 6 . 9 0 (d , J = 7 . 0 H z , 1 H , A r H) , 5 . 5 2 (s , 1 H , A r H) 。 H P L C 純度 1 0 0 % ； H R M S (F A B ⁺) 計算値 C ₂₆ H ₂₁ N ₉ O ₃ (M ⁺) m / z 5 0 8 . 1 8 4 6 , 実測値 : 5 0 8 . 1 8 4 4 ；計算値 : C ₂₆ H ₂₃ C l ₂ N ₉ O ₃ . 4 H ₂ O : C , 4 7 . 9 ； H , 4 . 2 ； N , 1 9 . 3 ； C l , 1 0 . 9 ；実測値 : C , 4 8 . 0 ； H , 4 . 4 ； N , 1 9 . 2 ； C l , 1 1 . 1 % 。

20

30

【 0 3 6 4 】

N - { 4 - [(6 - アミノ - 4 - キノリニル) アミノ] フェニル } - 4 - [(2 , 6 - ジアミノ - 4 - ピリミジニル) アミノ] ベンズアミド二塩酸塩 (C p d . V V 2) 。 C p d . V V 1 (2 1 1 m g 、 0 . 3 6 m m o l) の溶液を M e O H (3 0 m l) に溶解し、3 0 H g m m で 1 0 % P d / C (2 0 m g) を用いて 5 時間水素化した。反応混合物をセライトパッドで濾過した。濾液を蒸発乾固した。得られた残渣を M e O H (1 0 m L) に溶解し、M e O H (0 . 5 m L) 中の 1 . 2 5 M の H C l と共に攪拌し、次いで、M e O H を蒸発乾固した。残渣を M e O H に再溶解し、蒸発乾固し、次に M e O H / E t O A c から再結晶して生成物の 1 7 8 m g を得た；これは、H P L C によりわずに 9 3 % の純粋であった。次いで、これを、N H ₃ 水溶液中で攪拌し、濾過し、風乾し、中性アルミナ上でのクロマトグラフィ (1 . 5 % N H ₃ 水溶液を含む M e O H / D C M の勾配 (0 - 7 . 5 %) で溶出) を行い、C p d . V V 2 の純粋な遊離塩基を得ることにより遊離塩基に転換した。次に、これを、M e O H に溶解し、M e O H 中の 1 . 2 5 M の H C l を加えることによって H C l 塩に転換した。蒸発乾固し、残渣を M e O H / E t O A c から再結晶して C p d . V V 2 (1 3 8 m g 、 7 0 %) を得た、融点 (M e O H / E t O A c) 2 6 2 - 2 6 6 ；¹ H N M R [(C D ₃) ₂ S O] δ 1 4 . 1 1 (b r s , 1 H , N ⁺ H) , 1 1 . 8 1 (b r , 1 H , N ⁺ H) , 1 0 . 3 6 (s , 1 H , N H) , 1 0 . 1 9 (s , 1 H , N H) , 1 0 . 0 8 (s , 1 H , N H) , 8 . 2 1 (t , J = 6 . 0 H z , 1 H , A r H) , 8 . 0 0 - 7 . 9 6 (m , 4 H , A r H) , 7 . 7 9 (b r s , 2 H , N H ₂) , 7 . 7 8 (d , J = 9 . 1 H z , 1 H , A r H) , 7 . 6 7 (b r s , 2 H

40

50

, NH₂), 7.53 (br s, 2H, NH₂), 7.48 (br s, 1H, ArH), 7.42 - 7.38 (m, 3H, ArH), 6.66 (d, J = 6.7 Hz, 1H, ArH), 6.00 (v. br, 2H, NH₂), 5.51 (s, 1H, ArH). HPLC 純度 99.7%; HRMS (FAB⁺) 計算値 C₂₆H₂₄N₉O (M⁺ + 1) m/z 478.2104 実測値: 478.2107。

【0365】

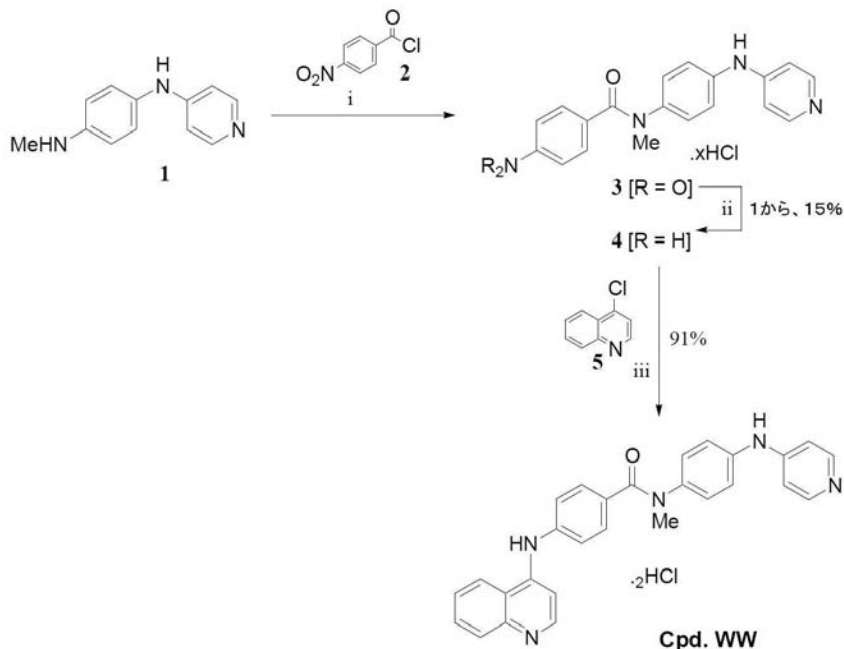
実施例 WW

N - メチル - N - [4 - (ピリジン - 4 - イルアミノ) フェニル] - 4 - (キノリン - 4 - イルアミノ) ベンズアミド塩酸塩 (Cpd. WW) の製造

【0366】

10

【化58】



20

試薬および条件: (i) ピリジン、ジオキサン、還流、60時間; (ii) 10% Pd/C、H₂、MeOH、室温、24時間; (iii) 20% EtOH水溶液、濃HCl、還流、16時間

30

N - メチル - 4 - ニトロ - N - [4 - (ピリジン - 4 - イルアミノ) フェニル] ベンズアミド塩酸塩 (3)。アミン1 (0.82 g、4.10 mmol) の乾燥ジオキサン (70 mL) 溶液に、乾燥ピリジン (1.65 mL、20.50 mmol) および酸クロリド2 (2.08 g、11.19 mmol) を順次添加し、得られた混合物を ~ 60 時間還流した。この後、反応混合物を室温に冷却し、得られた固体を濾過して回収した。濾液にNH₃水の添加によって塩基性にし、得られた固体の第2バッチを濾過して集めた。固体のバッチを合わせてアミド3を無定形の黄色固体 (3.46 g) として得て、これを¹H NMRおよびMSによって分析し、さらに精製することなく使用した。¹H NMR: 8.88 (dd, J = 6.32, 1.32 Hz, 4H, ArC(O)N(CH₃)ArおよびArNHAr), 8.32 (dddd, J = 9.17, 4.31, 2.27 Hz, 4H, ArH), 8.17 (dddd, J = 9.17, 4.31, 2.28), 7.98 (dd, J = 7.59, 6.50 Hz, 4H, ArH) [ピリジル - N⁺ - Hは見られなかった]; LCMS (APCI⁺): 349 (100%)。

40

【0367】

4 - アミノ - N - メチル - N - [4 - (ピリジン - 4 - イルアミノ) フェニル] ベンズアミド塩酸塩 (4)。MeOH (約 40 mL) 中のアミド3 (3.46 g、8.99 mmol) 溶液に、10% Pd/Cのスパチュラチップ1杯 (spatula tip) を加え、得られた懸濁液を40 psiで16時間水素化した。この後、反応混合物をセライトパッドで濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をMeOH - EtOAcから再沈殿して

50

アミン 4 を無定形のクリーム色固体 (0 . 2 5 g 、 1 から、 1 5 %) として得た ; 融点 2 3 5 - 2 3 8 (粉 - タール) 、 2 4 5 - 2 4 9 (ガスが発生) ; ^1H NMR : 1 3 . 8 5 (v b r s , 1 H , ピリジン - N^+ - H) , 1 0 . 7 5 (s , 1 H , ArNHAr) , 8 . 2 8 (d , $J = 7 . 2 3 \text{ Hz}$, 2 H , ArH) , 7 . 2 5 (s , 4 H , ArH) , 7 . 1 6 (d , $J = 8 . 4 4 \text{ Hz}$, 2 H , ArH) , 7 . 0 7 (d , $J = 7 . 0 3 \text{ Hz}$, 2 H , ArH) , 6 . 7 3 (d , $J = 7 . 7 9 \text{ Hz}$, 2 H , ArH) , 3 . 3 6 (s , $\text{ArC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{Ar}$) [ArN^+H_3 は見られなかった] ; HRMS (EI) 計算値 $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$ m/z 3 1 8 . 1 4 8 1 , 実測値 : 3 1 8 . 1 4 8 1 。

【 0 3 6 8 】

N - メチル - N - [4 - (ピリジン - 4 - イルアミノ) フェニル] - 4 - (キノリン - 4 - イルアミノ) ベンズアミド塩酸塩 C p d . WW 。 アミン 4 (0 . 2 3 g 、 0 . 5 8 mmol) の 2 0 % EtOH 水溶液 (4 0 mL) に、キノリン 5 (0 . 2 2 g 、 1 . 3 6 mmol) および濃 HCl (0 . 1 7 mL 、 5 . 6 0 mmol) を順次添加し、得られた混合物を約 1 6 時間還流した。この後、溶媒を減圧下で除去し、そして、残渣を MeOH : EtOAc から再沈殿して C p d . WW を淡黄色の無定形固体 (0 . 2 7 g 、 9 1 %) として得た、融点 2 8 7 - 2 9 2 (タール - 液体) ; ^1H NMR : 1 4 . 6 (v b r s , 1 H , キノリニル - N^+ - H) , 1 3 . 8 4 (v b r s , 1 H , ピリジニル - N^+ - H , 1 H) , 1 1 . 0 2 (s , 1 H , ArNHAr) , 1 0 . 9 5 (s , 1 H , ArNHAr) , 8 . 8 0 (d , $J = 8 . 4 9 \text{ Hz}$, 1 H , ArH) , 8 . 5 8 (d , $J = 6 . 9 5 \text{ Hz}$, 1 H , ArH) , 8 . 2 8 (d , $J = 7 . 2 8 \text{ Hz}$, 2 H , ArH) , 8 . 0 6 (m , 2 H , ArH) , 7 . 7 9 (d d d , $J = 8 . 3 1$, 6 . 8 0 , 1 . 3 0 Hz , 1 H , ArH) , 7 . 4 9 (d , $J = 8 . 5 0 \text{ Hz}$, 1 H , ArH) , 7 . 4 0 (d , $J = 8 . 5 3 \text{ Hz}$, 1 H , ArH) , 7 . 3 6 (d , $J = 8 . 7 8 \text{ Hz}$, 1 H , ArH) , 7 . 3 1 (m , 4 H) , 7 . 1 3 (d , $J = 7 . 1 0 \text{ Hz}$, 2 H , ArH) , 6 . 7 6 (d , $J = 6 . 9 4 \text{ Hz}$, 1 H , ArH) , 3 . 4 4 (s , 3 H , $\text{ArC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{Ar}$) ; HRMS (FAB $^+$) : 計算値 $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}$ (MH^+) m/z 4 4 6 . 1 9 8 1 , 実測値 : 4 4 6 . 1 9 8 5 ; HPLC : 9 6 . 3 % 。

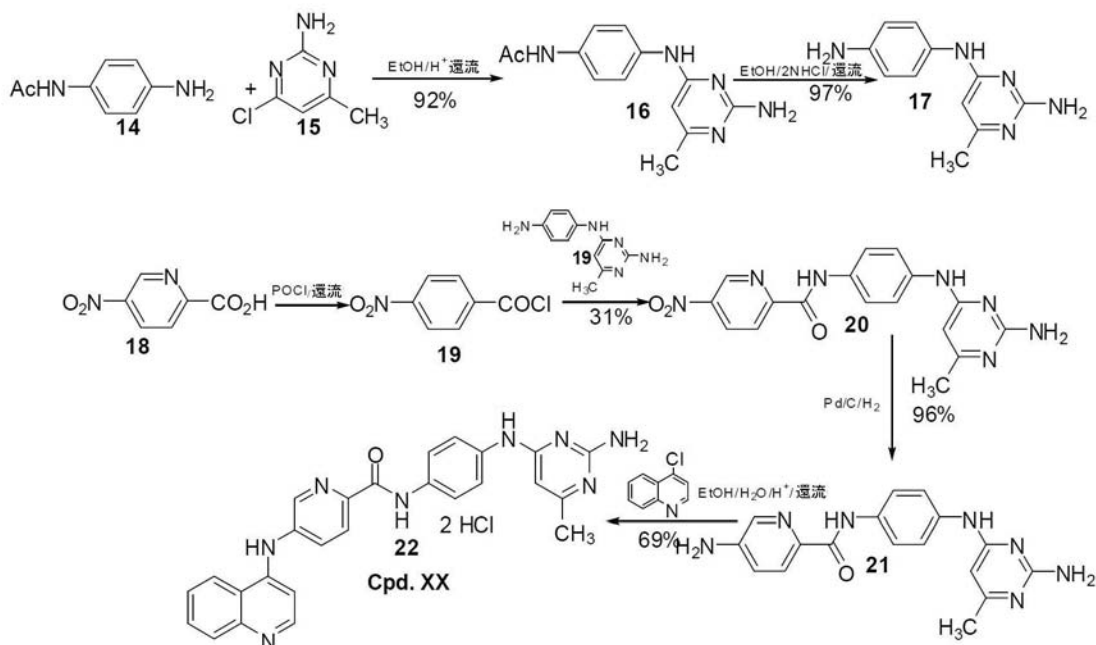
【 0 3 6 9 】

実施例 X X

N - { 4 - [(2 - アミノ - 6 - メチル - 4 - ピリミジニル) アミノ] フェニル } - 5 - (4 - キノリニルアミノ) - 2 - ピリジニカルボキサミド二塩酸塩 (C p d . X X) の製造

【 0 3 7 0 】

【化 5 9】



10

20

30

40

50

N - { 4 - { [2 - アミノ - 6 - メチル - 4 - ピリミジニル) アミノ] フェニル } アセトアミド塩酸塩 (16) : 4 - アミノアセトアニリド 14 (3 . 55 g、23 . 64 mmol) および 2 - アミノ - 4 - クロロ - 6 - メチルピリミジン 15 (3 . 73 g、26 mmol) のエタノール (50 mL) 中での混合物に、濃 HCl (2 滴) を加えた。反応混合物を還流条件下で 2 時間攪拌し、20 に冷却し、生成物を濾過し、さらにエタノールで洗浄し、乾燥して本質的に純粋な 16 (6 . 38 g、92 %) を得た；融点 (EtOH) 203 - 207 ; ^1H NMR [(CD_3) $_2$ SO] δ 12 . 60 (br , 1 H , N^+H) , 10 . 50 (br 1 H , NH) , 10 . 02 (s , 1 H , NH) , 7 . 60 - 7 . 58 (br m , 6 H , NH_2 および ArH) , 6 . 13 (s , 1 H , H - 5'') , 2 . 26 (s , 3 H , CH_3) , 2 . 04 (s , 3 H , CH_3) ; HRMS (FAB $^+$) , 計算値 $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}$ ($\text{M}^+ - 1$) m/z 258 . 1355 , 実測値 : 258 . 1346 .

【 0 3 7 1 】

N^4 - (4 - アミノフェニル) - 6 - メチル - 2 , 4 - ピリミジンジアミン塩酸塩 (17) : 16 (6 . 0 g、20 mmol) の懸濁液に、2 N の HCl (40 mL) を加え、混合物を 20 時間還流した。溶媒を蒸発乾固し、残渣を MeOH 中で沸騰させ、EtOAc で希釈した。得られた沈殿物を濾過し、EtOAc で洗浄し、乾燥して本質的に純粋な 17 (5 . 0 g、97 %) を得た；融点 (MeOH / EtOAc) 275 - 280 ; ^1H NMR [(CD_3) $_2$ SO] δ 12 . 50 (br , 1 H , N^+H) , 10 . 75 (br s , 1 H , NH) , 9 . 75 (br s , 2 H , NH_2) , 7 . 85 (br s , 4 H , NH_2 および ArH) , 7 . 34 (d , J = 8 . 6 Hz , 2 H , ArH) , 6 . 24 (br s , 1 H , ArH) , 2 . 79 (s , 3 H , CH_3) , HRMS (FAB $^+$) 計算値 $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_5$ ($\text{M}^+ - 1$) m/z 216 . 1249 , 実測値 : 216 . 1247 .

【 0 3 7 2 】

N - { 4 - [(2 - アミノ - 6 - メチル - 4 - ピリミジニル) アミノ] フェニル } - 5 - ニトロ - 2 - ピリジンカルボキサミド 20 . 5 - ニトロピリジン - 2 - カルボン酸 18 (1 . 06 g、6 . 31 mmol) を POCl $_3$ (10 mL) 中で 1 時間 (透明な溶液が得られた) 還流し、20 まで冷却し、過剰な POCl $_3$ を減圧下で徐去した。得られた残渣を 1 , 4 - ジオキサン (20 mL) に溶解し、17 (1 . 44 g、5 . 72 mmol) および N , N - ジエチルアニリン (2 . 0 mL、12 . 62 mmol) の 1 , 4 - ジオキサン (20 mL) 懸濁液にゆっくりと加えた。反応混合物を 20 で 3 日間攪拌した。

得られた白い沈殿物を濾過し、さらに1, 4 - ジオキサンで洗浄した。固体をNH₃水溶液(20 mL)中で攪拌し、得られた赤い沈殿物を濾過し、水洗し、MeOHから再結晶して20(708 mg、31%)を得た；融点(MeOH) > 290 ; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 10.74 (1H, NH), 9.43 (dd, J = 2.6, 0.5 Hz, 1H, H-6), 8.96 (s, 1H, NH), 8.81 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H, H-4), 8.38 (dd, J = 8.6, 0.6 Hz, 1H, H-3), 7.81 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H-2', H-6'), 7.70 (d, J = 9.1 Hz, 2H, H-3', 5'), 6.09 (s, 2H, NH₂), 5.87 (s, 1H, H-5"), 2.09 (s, 3H, CH₃); HRMS (FAB⁺) 計算値 C₁₇H₁₆N₇O₃ (M⁺) m/z 366.1315, 実測値: 366.1314; 計算値: C₁₇H₁₅N₇O₃ . 0.25 MeOH: C, 55.5; H, 4.4; N, 26.3; 実測値: C, 55.7; H, 4.5; N, 26.2%。

【0373】

5 - アミノ - N - { 4 - [(2 - アミノ - 6 - メチル - 4 - ピリミジニル) アミノ] フェニル } - 2 - ピリジンカルボキサミド (21) : 20 (523 mg、1.43 mmol) の 1 : 1 の MeOH / THF (100 mL) 懸濁液に、10% Pd / C (100 mg) を加え、55 Hg mm で 5 時間水素化した。反応混合物を濾過し、蒸発乾固し、DCM / 石油エーテルから再結晶して21(649 mg、96%)を得た；融点(DCM / 石油エーテル) > 290 ; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 10.05 (s, 1H, NH), 8.85 (s, 1H, NH), 8.25 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H-6), 7.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H-3), 7.73 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H-2', 6'), 7.60 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H-3', 5'), 7.03 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H, H-4), 6.04 (brs, 2H, NH₂), 6.03 (brs, 2H, NH₂), 5.85 (s, 1H, H-5"), 2.08 (s, 3H, CH₃); 計算値: C₁₇H₁₇N₇ . 0.25 H₂O C, 60.1; H, 5.2; N, 28.9; 実測値: C, 60.0; H, 5.2; N, 28.7%。

【0374】

N - { 4 - [(2 - アミノ - 6 - メチル - 4 - ピリミジニル) アミノ] フェニル } - 5 - (4 - キノリニルアミノ) - 2 - ピリジンカルボキサミド二塩酸塩 (22) (Cp d . XX) 。 21 (270 mg、0.81 mmol) の EtOH (30 mL) および H₂O (15 mL) の溶液に、数滴の濃 HCl、次いで、4 - クロロキノリン (264 mg、1.62 mmol、2 当量) を加え、それらが溶けるまで 20 で攪拌した。反応混合物を 2 時間還流し、さらに 4 - クロロキノリン (264 mg、1.62 mmol) を加え、20 時間還流した。反応混合物を EtOAc で希釈し、沸騰させ、20 まで冷却した。得られた沈殿物を濾過して淡黄色固体 (HPLC により 95% 純粋) を得た。この固体を NH₃ 水溶液中で攪拌した。得られた沈殿物を濾過し、水洗し、乾燥し、MeOH から再結晶して生成物 (300 mg) の遊離塩基を得た。(これは、HPLC により 98% 純粋であった。) 次いで、遊離塩基を、MeOH (2.5 mL) 中、1.25 M の HCl を加え、30 分間攪拌し、蒸発乾固することにより HCl 塩に転換した。残渣を MeOH / EtOAc から再結晶して 22 (SN31319) (297 mg 69%) を得た；HPLC 99.2%；融点 (MeOH / EtOAc) > 290 ; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 15.00 (br, 1H, N⁺H), 12.50 (br, 1H, N⁺H), 11.23 (brs, 1H, NH), 10.74 (s, 1H, NH), 10.65 (brs, 1H, NH), 8.92 (d, J = 2.3 Hz, 1H, ArH), 8.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H, ArH), 8.66 (d, J = 6.8 Hz, 1H, ArH), 8.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H, ArH), 8.22 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H, ArH), 8.15 (d, J = 7.9 Hz, 1H, ArH), 8.08 (t, J = 7.9 Hz, 1H, ArH), 7.96 (d, J = 8.9 Hz, 2H, ArH), 7.87 (t, J = 7.6 Hz, 1H, ArH), 7.77 (br, 3H, ArH および NH₂), 7.13 (d, J = 6.8 Hz, 1H, ArH), 6.18 (s, 1H, ArH), 2.

28 (s, 3H, CH₃) 芳香族CHシグナルの1つは観測されなかった; 計算値: C₂₆H₂₄Cl₂N₈O₂・0.5 H₂O: C, 57.4; H, 4.6; N, 20.6; Cl, 13.0; 実測値: C, 57.3; H, 4.8; N, 20.7; Cl, 12.7%。

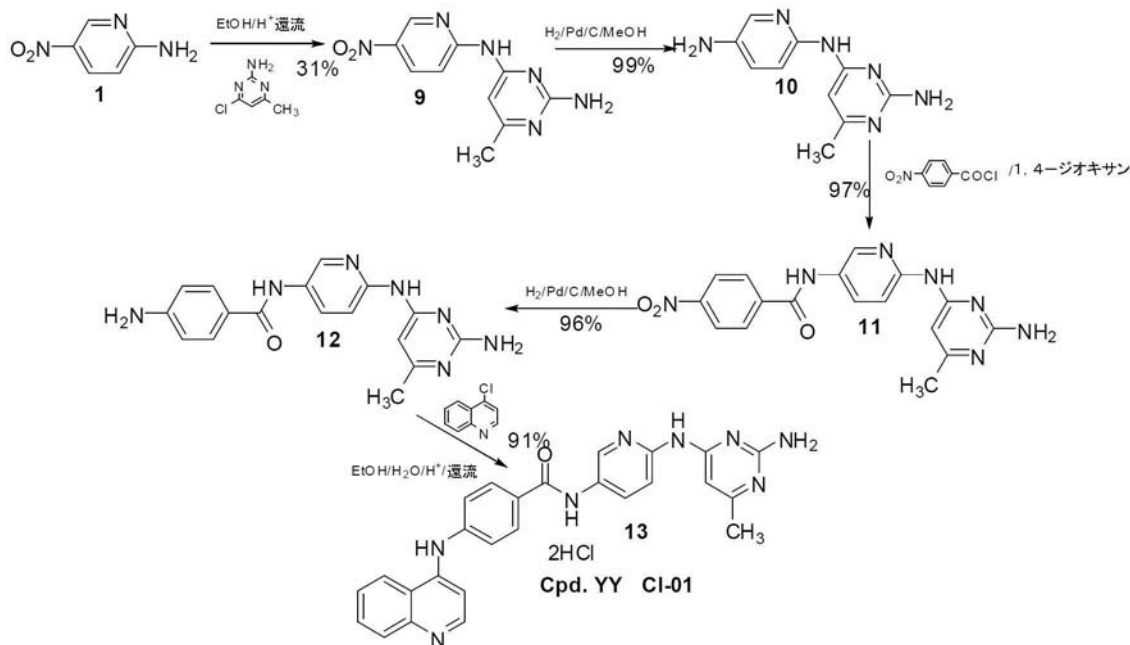
【0375】

実施例 Y Y

N - { 6 - [(2 - アミノ - 6 - メチル - 4 - ピリジニル) アミノ] - 3 - ピリジニル } - 4 - (4 - キノリニルアミノ) ベンズアミド二塩酸塩 (C p d . Y Y) の製造

【0376】

【化60】



10

20

6 - メチル - N⁴ - (5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) - 2 , 4 - ピリミジンジアミン (9) 。 2 - アミノ - 5 - ニトロピリジン 1 (1 . 23 g 、 8 . 84 mmol) および 2 - アミノ - 4 - クロロ - 6 - メチルピリミジン (1 . 40 g 、 9 . 72 mmol) のエタノール (30 mL) 溶液に、数滴の濃 HCl を加えた。反応混合物を 2 日間還流し、20

30

まで冷却し、エタノールを蒸発乾固した。得られた茶色の膠質物質を MeOH 中で攪拌して濾過可能な沈殿物を得た。これを濾過し、さらに MeOH で洗浄して生成物を塩酸塩として得た。¹H NMR は、これが完全に純粋でないことを示した。この物質を NH₃ 水溶液中で攪拌し、濾過し、再結晶して遊離塩基に転換して 9 (682 mg 、 31%) を得た; 融点 (MeO) > 300 ; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 10 . 47 (s , 1 H , NH) , 9 . 10 (dd , J = 2 . 8 , 0 . 4 Hz , 1 H , H - 6 ') , 8 . 39 (dd , J = 9 . 4 , 2 . 8 Hz , 1 H , H - 4 ') , 8 . 28 (dd , J = 9 . 3 , 0 . 3 Hz , 1 H , H - 3 ') , 6 . 63 (s , 1 H , H - 5) , 6 . 39 (s , 2 H , NH₂) , 2 . 18 (s , 3 H , CH₃) ; HRMS (EI⁺) 計算値 C₁₀H₁₀N₆O₂ (M⁺) m / z 246 . 0865 , 実測値 : 246 . 0866 ; 計算値 : C₁₀H₁₀N₆O₂ : C , 48 . 8 ; H , 4 . 1 ; N , 34 . 1 ; 実測値 : C , 48 . 7 ; H , 4 . 2 ; N , 34 . 1 % 。

40

【0377】

N⁴ - (5 - アミノ - 2 - ピリジニル) - 6 - メチル - 2 , 4 - ピリミジンジアミン (10) 。 化合物 9 (634 mg 、 246 mmol) を MeOH (50 mL) 中で 10% Pd / C (100 mg) を用いて 45 Hgmm で 20 時間水素化した。反応混合物を濾過し、蒸発乾固して 10 (550 mg 、 99%) を得た; 融点 (MeOH) 230 - 233 ; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8 . 96 (s , 1 H , NH) , 7 . 70 (d , J = 8 . 7 Hz , 1 H , H - 3 ') , 7 . 65 (d , J = 2 . 5 Hz , 1 H , H - 6 ') , 6 . 95 (dd , J = 8 . 8 , 2 . 9 Hz , H - 4 ') , 6 . 30 (s , 1 H , H - 5)

50

, 5.94 (s, 2H, NH₂), 4.84 (s, 2H, NH₂), 2.07 (s, 3H, CH₃); HRMS (FAB⁺) 計算値 C₁₀H₁₃N₆ (M⁺¹) m/z 217.1202, 実測値: 217.1202; 計算値: C₁₀H₁₂N₆; C, 55.5; H, 5.6; N, 38.9; 実測値: C, 55.3; H, 5.7; N, 38.6%。

【0378】

N - { 6 - [(2 - アミノ - 6 - メチル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - 3 - ピリジニル } - 4 - ニトロベンズアミド (11)。10 (500 mg、2.31 mmol) および N, N - ジエチルアニリン (1 ml、1.5 当量) の 1, 4 - ジオキサソ (20 mL) 中の懸濁液に、20 において、p - ニトロベンゾイルクロリド (429 mg、12.31 mmol) の溶液を滴加した。反応混合物を 20 で 2 時間攪拌した。TLC および質量スペクトルは、10 の存在を依然として示した。したがって、さらに p - ニトロベンゾイルクロリド (43 mg、0.1 当量) を加え、20 時間攪拌した。得られた沈殿物を濾過し、さらに 1, 4 - ジオキサソで洗浄した。集めた固体を NH₃ 水溶液中で攪拌し、濾過し、水洗し、乾燥して本質的に純粋な 11 (821 mg、97%) を得た; 融点 (MeOH) > 300 ; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 10.58 (s, 1H, NH), 9.56 (s, 1H, NH), 8.65 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H - 2'), 8.38 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H - 3, 5), 8.20 (d, J = 9.2 Hz, 2H, H - 2, 6), 8.17 (d, J = 9.1 Hz, 1H, H - 5'), 8.02 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H, H - 4'), 6.45 (s, 1H, H - 5"), 6.15 (s, 2H, NH₂), 2.12 (s, 3H, CH₃); HRMS (FAB⁺) (M⁺¹) m/z 計算値 C₁₇H₁₆N₇O₃ (M⁺¹) m/z, 366.1315, 実測値: 366.1314; 計算値: C₁₇H₁₅N₇O₃; C, 55.9; H, 4.1, N, 26.8, 実測値: C, 55.6; H, 4.2; N, 26.8%。

【0379】

4 - アミノ - N - { 6 - [(2 - アミノ - 6 - メチル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - 3 - ピリジニル } ベンズアミド 12。11 (790 mg、2.16 mmol) の MeOH / THF (1 : 1) (100 mL) 懸濁液に、10% Pd / C (100 mg) を加え、45 Hg mm で 20 時間水素化した。反応混合物を濾過し、蒸発乾固し、DCM / 石油エーテルから再結晶して 12 (695 mg、96%) を得た; 融点 (DCM / 石油エーテル) > 300 ; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 9.78 (s, 1H, NH), 9.45 (s, 1H, NH), 8.63 (dd, J = 2.4, 0.3 Hz, 1H, H - 2'), 8.09 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H - 5'), 7.98 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H, H - 4'), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H - 2, 6), 6.61 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H - 3, 5), 6.43 (s, 1H, H - 5"), 6.13 (s, 2H, NH₂), 5.73 (s, 2H, NH₂), 2.12 (s, 3H, CH₃); HRMS (FAB⁺) 計算値 C₁₇H₁₈N₇O (M⁺¹) m/z 336.1573, 実測値: 336.1578; 計算値: C₁₇H₁₇N₇O.0.25 H₂O: C, 60.1; H, 5.2; N, 28.9; C, 60.2; N, 5.3; N, 29.0%。

【0380】

N - { 6 - [(2 - アミノ - 6 - メチル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - 3 - ピリジニル } - 4 - (4 - キノリニルアミノ) ベンズアミド二塩酸塩 (13) (Cp d . YY)。12 (250 mg、0.75 mmol) の EtOH (40 mL) および H₂O (20 mL) 中の溶液に、数滴の濃 HCl、次いで 4 - クロロキノリン (159 mg、0.98 mmol、1.3 当量) を加え、溶解するまで 20 で攪拌した。反応混合物を 4 時間還流し、さらに 4 - クロロキノリン (100 mg) を加え、20 時間還流した。反応混合物を EtOAc で希釈し、沸騰させ、20 まで冷却した。得られた沈殿物を濾過して淡黄色固体 (HPLC により 75% 純粋) を得た。この固体を NH₃ 水溶液中で攪拌した。得られた沈殿物を濾過し、水洗し、乾燥して生成物の遊離塩基を得た。これは、HPLC で 96% 純粋であった。次いで、遊離塩基を、MeOH (2.5 mL) 中 1.25 M の HCl を加え、30 分間攪拌し、蒸発乾固することにより HCl 塩に転換した。残渣を MeOH (

10

20

30

40

50

10 mL) 中で攪拌し、濾過し、乾燥して13 (Cpd. YY) (365 mg 91%) を得た; HPLC 98.9%; 融点 (MeOH) > 290; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 14.70 (br 1H, N⁺H), 12.98 (br, 1H, N⁺H), 11.12 (s, 1H, NH), 11.01 (s, 1H, NH), 10.68 (s, 1H, NH), 8.88 (d, J = 3.0 Hz, 1H, ArH), 8.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H, ArH), 8.62 (d, J = 6.9 Hz, 1H, ArH), 8.26 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H, ArH), 8.22 (d, J = 8.6 Hz, 2H, ArH), 8.15 - 8.05 (m, 2H, ArH), 7.86 (ddd, J = 7.6, 6.8, 1.5 Hz, 1H, ArH), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 2H, ArH), 7.01 (d, J = 6.9 Hz, 1H, ArH), 7.02 (v. br, 1H, ArH), 2.32 (s, 3H, CH₃), NH₂ のシグナルおよび芳香族の1つは観測されなかった; HRMS (FAB⁺) 計算値 C₂₆H₂₃N₈O (M⁺) m/z 463.1995, 実測値: 463.1996; 計算値 C₂₆H₂₄N₈Cl₂O · HCl 0.25H₂O: C, 54.2; H, 4.5; N, 19.4; Cl, 18.5; 実測値: C, 54.2; H, 4.5; N, 19.3; Cl, 17.7%。

10

20

30

40

50

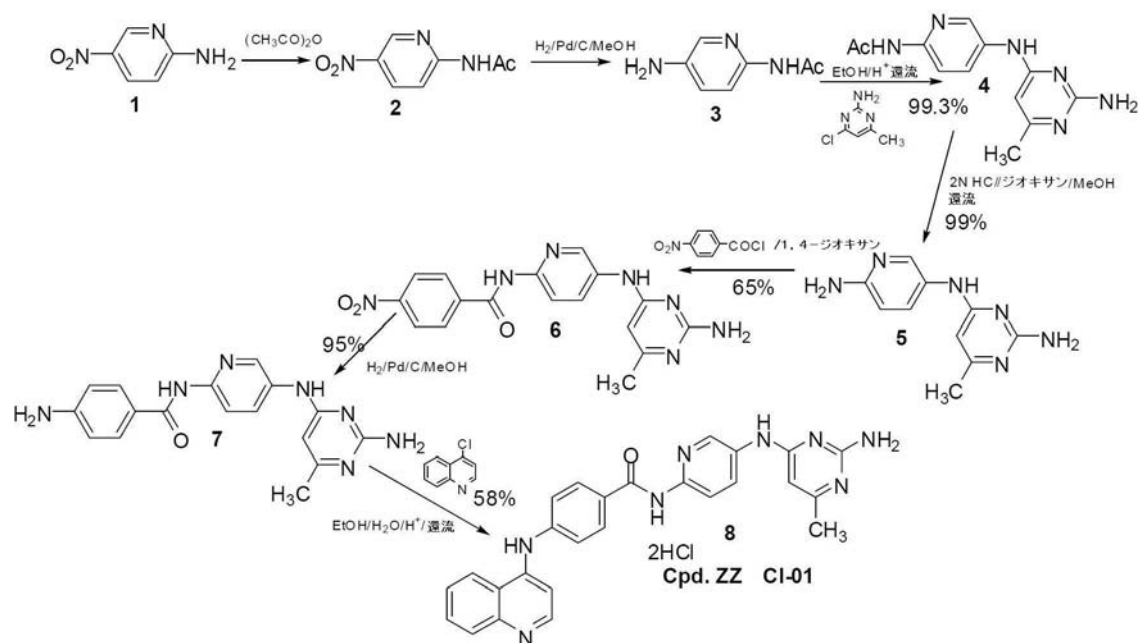
【0381】

実施例ZZ

N - { 5 - [(2 - アミノ - 6 - メチル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - 2 - ピリジニル } - 4 - (4 - キノリニルアミノ) ベンズアミド二塩酸塩 (Cpd. ZZ) の製造

【0382】

【化61】



N - { 5 - [(2 - アミノ - 6 - メチル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - 2 - ピリジニル } アセトアミド 4。N - (5 - アミノ - 2 - ピリジニル) アセトアミド 2 (1.04 g、6.88 mmol) および 2 - アミノ - 4 - クロロ - 6 - メチルピリミジン (1.09 g、7.57 mmol) の EtOH (30 mL) 溶液に、2 滴の濃 HCl を加えた。反応混合物を 2 時間還流し、20 まで冷却した。得られた沈殿物を濾過し、さらにエタノールで洗浄し、乾燥して (1.85 g、) を得て、更に (165 mg) の物質を母液の濃縮から単離した。4 の全収率 99.3%。融点 (MeOH / EtOAc) > 300。 ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 12.77 (br, 1H, NH), 10.72 (br, 1H, NH), 10.44 (s, 1H, NH), 8.63 (br s, 1H, ArH), 8.13 - 8.06 (m, 2H, ArH), 7.79 (v. br, 2H, NH₂), 6.18 (s, 1H, ArH), 2.30 (s, 3H, COCH₃), 2.09 (s, 3H, CH₃); HRMS (FAB⁺) 計算値 C₁₂H₁₅N₆O (M⁺) m/z 259

. 1307, 実測値: 259.1304; 計算値: $C_{12}H_{15}ClN_6O \cdot H_2O$: C, 46.1; H, 5.5; N, 26.9; Cl, 11.3; 実測値: C, 45.9; H, 5.5; N, 26.4; Cl, 11.45%。

【0383】

N^4 - (6 - アミノ - 3 - ピリジニル) - 6 - メチル - 2, 4 - ピリミジンジアミン 5。4 (1.53 g、5.19 mmol) の 1, 4 - ジオキサン / MeOH (1:1、100 mL) および 2 N HCl [10 mL、 H_2O mL + 濃 HCl 2 mL] の懸濁液を 24 時間還流した。溶媒を蒸発乾固し、残渣を NH_3 水溶液で塩基性にした。得られた溶液を EtOAc (10 × 50 mL) で抽出し、乾燥 (Na_2SO_4) し、溶媒を蒸発して 5 (1.11 g、99%) を得た。少量のサンプルを DCM / 石油エーテルから再結晶した; 融点 (DCM / 石油エーテル) 183 - 186; 1H NMR [(CD_3)₂SO] δ 8.41 (s, 1H, NH), 8.01 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H - 2'), 7.56 (dd, J = 8.7, '), 6.42 (d, ' 2.6 Hz, 1H, H - 4 J = 8.8 Hz, 1H, H - 5'), 5.90 (s, 2H, NH_2), 5.67 (s, 1H, H - 5), 5.59 (s, 2H, NH_2 H, CH), 2.03 (s, 3₃) HRMS (EI⁺) 計算値 $C_{10}H_{12}N_6$ (M⁺) m/z 216.1123, 実測値: 216.1124; 計算値: $C_{10}H_{12}N_6 \cdot 0.25 H_2O$: C, 54.4; H, 5.7; N, 38.1; 実測値: C, 54.4; H, 5.7; N, 37.9%。

10

【0384】

N - {5 - [(2 - アミノ - 6 - メチル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - 2 - ピリジニル} - 4 - ニトロベンズアミド 6。5 (830 mg、3.84 mmol) および N - ジエチルアニリン (1.0 mL、5.76 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (20 mL) 懸濁液に、0 で 4 - ニトロベンゾイルクロリド (720 mg、3.88 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (20 mL) 溶液を滴加した。添加が終了した後、反応混合物を 20 で 1 時間攪拌し、次いで、ジオキサンを減圧下で除去した。残渣を H_2O (50 mL) 中で攪拌し、得られた沈殿物を濾過し、 NH_3 水、 H_2O 、および石油エーテルで洗浄した。残渣を MeOH 中で沸騰させ、不溶性の赤色固体を回収した。このプロセスをさらに 3 回繰り返して本質的に純粋な 6 (903 mg、65%) [繰り返す場合、生成物はジオキサンから濾去して余分の工程を回避する必要がある] を得た; 融点 (MeOH) 294 - 297; 1H NMR [(CD_3)₂SO] 10.99 (s, 1H, NH), 9.14 (s, 1H, NH), 8.68 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H - 6'), 8.32 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H - 3 および 5), 8.27 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H, H - 4'), 8.23 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H - 2 および H - 6), 8.08 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H - 3'), 6.18 (s, 2H, NH_2), 5.88 (s, 1H, H - 5"), 2.11 (s, 3H, CH_3); HRMS (FAB⁺) , 計算値 $C_{17}H_{16}N_7O_3$ (M⁺ + 1) m/z 366.1315, 実測値: 366.1312; 計算値: $C_{17}H_{15}N_7O_3 \cdot CH_3OH$: C, 54.4; H, 4.8; N, 24.7; 実測値: C, 54.5; H, 4.8; N, 24.7%。

20

30

【0385】

4 - アミノ - N - {5 - [(2 - アミノ - 6 - メチル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - 2 - ピリジニル} ベンズアミド 7。6 (802 mg、2.19 mmol) の MeOH / THF (1:1) (100 mL) 懸濁液に、10% Pd / C (100 mg) を加え、45 Hg mm で 20 時間水素化した。反応混合物を濾過し、蒸発乾固し、DCM / 石油エーテルから再結晶して 7 (697 mg、95%) を得た; 融点 (DCM / 石油エーテル) 157 - 161; 1H NMR [(CD_3)₂SO] δ 9.98 (s, 1H, NH), 9.03 (s, 1H, NH), 8.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H - 6'), 8.16 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H, H - 4'), 8.04 (d, J = 8.9 Hz, 1H, H - 3'), 7.77 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H - 2, 6), 6.57 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H - 3, 5), 6.13 (s, 2H, NH_2), 5.13 (s, 1H, H - 5"), 5.74 (s, 2H, NH_2), 2.10 (s, 3H, CH_3); H

40

50

RMS (FAB⁺) 計算値 C₁₇H₁₈N₇O (M⁺ 1) m/z 336.1573, 実測値: 366.1574; 計算値: C₁₇H₁₇N₇O · 2H₂O: C, 55.0; H, 5.7; N, 26.4; 実測値: C, 55.2; H, 5.7; N, 26.3%。

【0386】

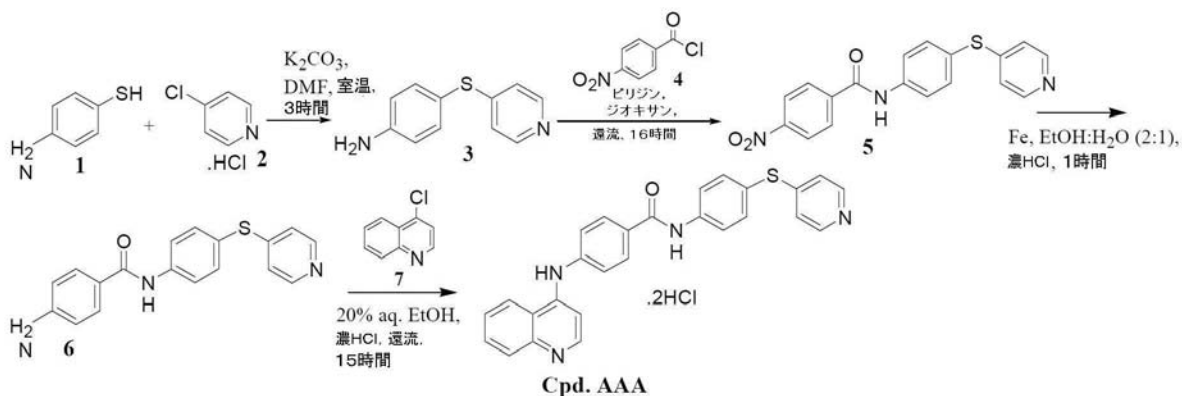
N - { 5 - [(2 - アミノ - 6 - メチル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - 2 - ピリジニル } - 4 - (4 - キノリニルアミノ) ベンズアミド二塩酸塩 8 (Cpd. ZZ)。7 (241 mg、0.72 mmol) の EtOH (20 mL) および H₂O (10 mL) の溶液に、4 - クロロキノリン (153 mg、0.94 mmol、1.3 当量) を加え、溶解するまで 20 で攪拌した。次いで、数滴の濃 HCl を加え、24 時間還流した。反応混合物を EtOAc で希釈し、沸騰させ、20 まで冷却した。得られた沈殿物を濾過して淡黄色固体を得て、これを MeOH / EtOAc から再結晶して 350 mg の生成物を得たが、これは HPLC で 84 % の純度であった。この固体を NH₃ 水溶液中で攪拌して生成物の遊離塩基に転換し、得られた沈殿物を濾過し、水洗し、乾燥して、204 mg を得た。これは HPLC で 98 % の純度であった。遊離塩基を、MeOH (1 mL) 中 1.25 M の HCl を加え、30 分間攪拌し、濾過し、乾燥して HCl 塩に転換して 8 (Cpd. ZZ) (224 mg 58 %) を得た; HPLC 100 %; 融点 (MeOH) > 295 ; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 14.75 (br, 1H, N⁺H), 12.89 (bs, 1H, N⁺H), 11.14 (s, 1H, NH), 10.99 (bs, 1H, NH), 10.94 (s, 1H, NH), 8.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H, ArH), 8.77 (br 1H, ArH), 8.61 (d, J = 6.9 Hz, 1H, ArH), 8.31 (br, 1H, ArH), 8.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H, ArH), 8.13 (dd, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H, ArH), 8.07 (td, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H, ArH), 7.85 (td, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H, ArH), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 2H, ArH), 7.02 (d, J = 6.9 Hz, 1H, ArH), 6.26 (s, 1H, ArH), 2.31 (s, 3H, CH₃); HRMS (FAB⁺), 計算値 C₂₆H₂₃N₈O (M⁺ 1) m/z 463.1995, 実測値: 463.1994; 計算値: C₂₆H₂₄Cl₂N₈O · HCl · H₂O: C, % 2.9; H, 4.6; N, 19.0; Cl, 18.0; 実測値: C, 53.1; H, 4.6; N, 19.2; Cl, 17.9 %

実施例 A A A

スキーム 1

【0387】

【化 6 2】



4 - (ピリジン - 4 - イルチオ) アニリン (3)。4 - アミノベンゼンチオール [1] (5.10 g、40.74 mmol) の乾燥 DMF (90 mL) 溶液に、4 - クロロピリジン塩酸塩 [2] (6.41 g、42.68 mmol) および無水 K₂CO₃ (14.70 g、106.34 mmol) を順次添加し、得られた懸濁液を室温で約 3 時間、激しく攪拌した。この後、反応混合物を EtOAc (100 mL) および H₂O (100 mL) で希釈し、有機層を分離した。水層を EtOAc (100 mL × 2) でさらに抽出し、次

いで、有機抽出物を合わせ、塩水で洗浄し、最後に無水 MgSO_4 で乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣を 1 : 1 の Et_2O : ヘキサン (300 mL) で洗浄してアミン 3 を微細な灰白色結晶性固体 (4.64 g、56%) として得た；融点 (MeOH : EtOAc) 171 - 173 ; ^1H NMR [(CD_3) $_2\text{SO}$] : δ 5.64 (s, 2H, NH_2) , 6.67 (ddd, J = 9.40, 4.78, 2.81 Hz, 2H, ArH) , 6.90 (dd, J = 4.61, 1.59 Hz, 2H, ArH) , 7.20 (ddd, J = 9.40, 4.78, 2.81 Hz, 2H, ArH) , 8.29 (dd, J = 4.61, 1.59 Hz, 2H, ArH) ; HRMS : 計算値 $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{S}$ (M^+) 203.0643 , 実測値 : 203.0641。

【0388】

4 - ニトロ - N - [4 - (ピリジン - 4 - イルチオ)フェニル]ベンズアミド (5) 。アミン 3 (2.03 g、10.06 mmol) の乾燥ジオキサン (70 mL) 溶液に、乾燥ピリジン (4.05 mL、50.28 mmol) および 4 - ニトロベンゾイルクロリド (4) (3.19 g、17.18 mmol、乾燥ジオキサン 30 mL の溶液として) を順次添加し、得られた混合物を約 50 で 14 時間攪拌した。この後、得られた黄色固体を濾過により分離し、ジオキサン、 EtOAc およびヘキサンで順次洗浄した。得られた固体を MeOH (約 5 L) に再溶解し、この溶液をセライトで濾過して不溶性不純物を除き、減圧下で少量に濃縮した。得られた固体を濾過して回収し、再懸濁し、 EtOH 、 MeOH および EtOAc で順次洗浄し、最終的に濾過して再び集めた。得られた物質をヘキサンで洗浄し、高減圧下で乾燥してアミド 5 を無定形の黄色粉末状固体として得た、融点 295 - 298 ; ^1H NMR [(CD_3) $_2\text{SO}$] : δ 7.38 (d, J = 6.15 Hz, 2H, ArH) , 7.55 (ddd, J = 9.42, 4.45, 2.59 Hz, 2H, ArH) , 8.07 (m, 2H, ArH) , 8.24 (ddd, J = 9.21, 4.32, 2.31 Hz, 2H, ArH) , 8.39 (dd, J = 6.92, 1.97 Hz, 2H, ArH) , 8.53 (d, J = 6.6 Hz, 2H, ArH) , 10.97 (s, 1H, -C(O)NH-) ; HRMS : 計算値 $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (M^+) 352.0756 , 実測値 : 352.0755。

【0389】

4 - アミノ - N - [(4 - (ピリジン - 4 - イルチオ)フェニル)ベンズアミド (6) 。ニトロ化合物 5 (0.54 g、1.53 mmol) の EtOH : H_2O (2 : 1) (100 mL) 還流溶液に、Fe 粉末 (0.54 g、9.72 mmol) および濃 HCl (2 mL) を順次添加し、得られた懸濁液を 1 時間還流した。この後、熱い反応混合物をセライトパッドで濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を MeOH に再溶解し、得られた溶液をセライトと共に一晩中攪拌した。得られた懸濁液をセライトパッドで濾過し、濾液を 1.25 M のメタノール性 HCl で酸性にした。溶液を少量に減圧濃縮し、得られた固体をセライトパッドを通す濾過によって除去した。濾液を再び酸性とし、上記のように処理 (2 回) し、最終的に無定形の黄土色固体 (0.38 g、77%) を得て、これを更に精製することなく使用した ; ^1H NMR [(CD_3) $_2\text{SO}$] : δ 5.79 (s, 2H, - NH_2) , 6.62 (d, J = 8.58 Hz, 2H, ArH) , 6.98 (d, J = 5.96 Hz, 2H, ArH) , 7.53 (d, J = 8.61 Hz, 2H, ArH) , 7.74 (d, J = 8.58 Hz, 2H, ArH) , 7.96 (d, J = 8.61 Hz, 2H, ArH) , 8.34 (d, J = 5.35 Hz, 2H, ArH) , 10.02 (s, 1H, -C(O)NH-) ; LCMS (APCI $^+$) : 322 (100%)。

【0390】

N - [4 - (ピリジン - 4 - イルチオ)フェニル] - 4 - (キノリン - 4 - イルアミノ)ベンズアミド塩酸塩 (Cpd. AAA) 。アミン 5 (0.31 g、0.97 mmol) の 20% EtOH 水溶液 (100 mL) に、4 - クロロキノリン [7] (0.33 g、2.02 mmol) および濃 HCl (0.20 mL、8.71 mmol) を順次加え、得られた懸濁液を 15 時間還流した。この後、溶媒を減圧下で除去し、残渣を 2 回の MeOH - 共沸混合物サイクルを経由して乾燥した。得られた固体をシリカゲル上のカラムクロマ

10

20

30

40

50

トグラフィ (2 回) (5 % → 10 % → 20 % で MeOH : CH₂Cl₂ で溶出) により固体残渣を得て、これを MeOH : メタノール性 HCl : EtOAc から再沈殿して Cpd. AAA を無定形の黄色固体 (0.15 g、29 %) として得た、融点 (EtOAc : MeOH) 306 - 310 ; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] : δ 7.01 (d, J = 6.94 Hz, 1H, ArH), 7.45 (d, J = 6.77 Hz, 2H, ArH), 7.70 (m, 4H), 7.86 (m, 1H), 8.11 (m, 4H), 8.22 (dd, J = 6.82, 1.79 Hz, 2H, ArH), 8.55 (d, J = 6.77 Hz, 2H, ArH), 8.62 (d, J = 6.94 Hz, 1H, ArH), 8.89 (d, J = 8.35 Hz, 1H, ArH), 10.78 (s, 1H, ArNHAr), 11.19 (s, 1H, -C(O)NH-), 14.72 (br s, 1H, ピリジニウム - N⁺ - H) [キニリニウムの N⁺ - H は見られなかった]; HRMS : 計算値 C₂₇H₂₁N₄OS (M⁺) 449.1436, 実測値 : 449.1441; HPLC : 99.3 %.

10

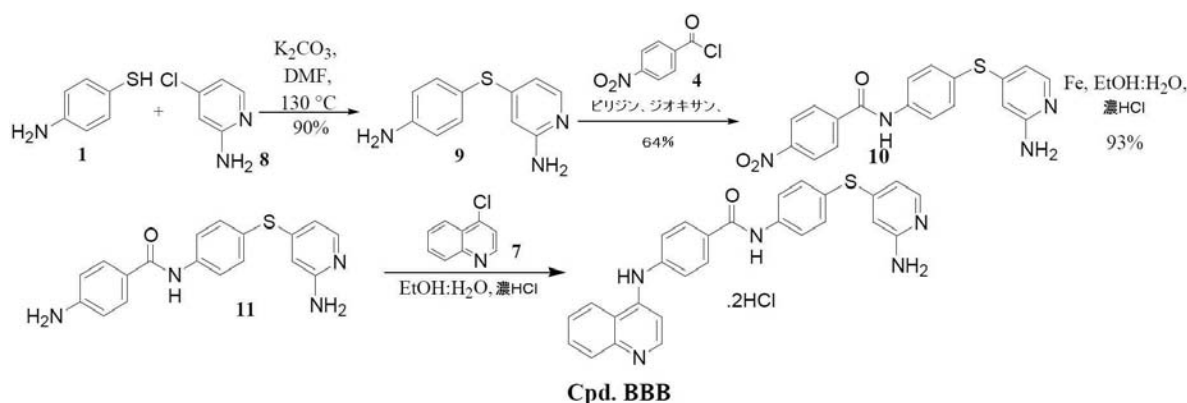
【0391】

実施例 B B B

スキーム 2

【0392】

【化 6 3】



20

4 - (4 - アミノフェニルチオ)ピリジン - 2 - アミン (9)。4 - アミノベンゼンチオール (1) (9.49 g、75.77 mmol) の乾燥 DMF (54 mL) 溶液に、4 - クロロ - 2 - アミノピリジン (8) (3.70 g、28.80 mmol) および乾燥 K₂CO₃ (10.70 g、107.97 mmol) を順次加え、得られた黄色の懸濁液を約 120 (浴温) で約 45 分間攪拌した。この後、得られた褐色 - 黒色懸濁液を室温に冷却し、次いで、H₂O および EtOAc で希釈した。得られた混合物を EtOAc (×2) で抽出し、有機のフラクションを合わせ、塩水で洗浄し、次いで、MgSO₄ で乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、次いで残渣を少量の MeOH に再溶解し、シリカゲルパッドで濾過した。溶媒を減圧下で除去してアミン 9 (5.66 g、90 %) を無定形のクリーム状の紫色固体として得た、融点 141 - 143 ; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] : δ 5.56 (br s, 2H, NH₂), 5.76 (br s, 2H, NH₂), 5.94 (d, J = 1.22 Hz, 1H, ArH), 6.10 (dd, J = 5.46, 1.68 Hz, 1H, ArH), 6.64 (ddd, J = 9.37, 4.78, 2.79 Hz, 2H, ArH), 7.17 (ddd, J = 9.38, 4.74, 2.79 Hz, 2H, ArH), 7.65 (d, J = 5.44 Hz, 1H, ArH); HRMS : 計算値 C₁₁H₁₂N₃S (MH⁺) m/z 218.0753, 実測値 : 218.0750.

30

40

【0393】

N - [4 - (2 - アミノピリジン - 4 - イルチオ)フェニル] - 4 - ニトロベンズアミド (10)。アミン 9 (1.09 g、5.01 mmol) の乾燥ジオキサン (30 mL) 溶液に、乾燥ピリジン (2.08 mL、25.04 mmol) および 4 - ニトロベンゾイルクロリド (4) (1.60 g、8.60 mmol; 乾燥 DMF 20 mL 中の溶液として添加した) を順次添加し、得られた混合物を 55 ~ 60 (浴温) で約 4 時間攪拌した。

50

この後、得られた固体を濾過して集め、ジオキサン、EtOAcおよびヘキサンで順次洗浄した。粗生成物をMeOH：メタノール性HCl：EtOAcから再沈殿してニトロ化合物10を無定形の黄色固体（1.19 g、64%）として得た、融点>300；¹H NMR[(CD₃)₂SO]：δ 13.35 (br s, 1H, キノリン-N⁺-H), 10.97 (s, 1H, ArC(O)NHAr), 8.39 (ddd, J = 9.25, 4.40, 2.37 Hz, 2H, ArH), 8.23 (ddd, J = 9.20, 4.34, 2.31 Hz, 2H, ArH), 8.06 (ddd, J = 9.43, 4.53, 2.62 Hz, 2H, ArH), 7.81 (m, 3H, ArHおよびArNH₂), 7.66 (ddd, J = 9.41, 4.52, 2.61 Hz, 2H, ArH), 6.65 (dd, J = 6.87, 1.91 Hz, 1H, ArH), 6.29 (d, J = 1.73 Hz, 1H, ArH); HRMS: 計算値C₁₈H₁₅N₄O₃S (MH⁺) m/z 367.0865, 実測値: 367.0865。

10

【0394】

4-アミノ-N-[4-(2-アミノピリジン-4-イルチオ)フェニル]ベンズアミド塩酸塩(11)。ニトロ化合物10(0.83 g、2.07 mmol)をH₂O：EtOH(2：1)(100 mL)に懸濁し、得られた懸濁液を還流した。この混合物にFe粉末(0.54 g、9.59 mmol)および濃HCl(2 mL)を順次添加し、得られた暗いオレンジ色懸濁液を1時間還流した。この後、得られた黄色懸濁液を熱いままセライトパッドで濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をH₂Oに再懸濁し、それに多量のセライトを加え、得られた懸濁液を一晩中攪拌した。この後、懸濁液をセライトパッドで濾過し、溶媒を減圧下で除去して粗製アミン11を無定形のオフホワイト色固体(0.65 g、93%)として得て、これを精製することなく使用した。¹H NMR[(CD₃)₂SO]：δ 9.98 (s, 1H, ArC(O)NHAr), 7.91 (ddd, J = 9.40, 4.48, 2.58 Hz, 2H, ArH), 7.72 (m, 3H, ArH), 7.48 (ddd, J = 9.37, 4.39, 2.55 Hz, 2H, ArH), 6.61 (d, J = 7.85 Hz, 2H, ArH), 6.18 (dd, J = 5.46, 1.68 Hz, 1H, ArH), 5.82 (d, J = 1.36 Hz, 1H, ArH), 6.01 (br s, 2H, ArNH₂), 5.82 (br s, 2H, ArNH₂); HRMS: 計算値C₁₈H₁₇N₄OS (MH⁺) m/z 337.1123, 実測値: 337.1126。

20

30

【0395】

N-[4-(2-アミノピリジン-4-イルチオ)フェニル]-4-(キノリン-4-イルアミノ)ベンズアミド塩酸塩(Cpd. BBB)。4-クロロキノリン(7)(0.66 g、4.01 mmol)および濃HCl(0.52 mL、17.13 mmol)を、アミン11(0.63 g、1.88 mmol)の20% EtOH水溶液(100 mL)に順次加え、得られた混合物を3時間還流した。この後、溶媒を減圧下で除去し、残渣を2回のMeOH共沸混合物サイクルを経て乾燥した。次いで、残渣をMeOH：メタノール性HCl：EtOAcから2回、再沈殿してCpd. BBB(0.55 g、54%)を無定形の黄色固体として得た、融点225-239；¹H NMR[(CD₃)₂SO]：δ 14.10 (vv br s, 2H, キノリニル-N⁺-Hおよびピリジニル-N⁺-H), 11.14 (s, 1H, ArNHAr), 10.75 (s, 1H, ArC(O)NHAr), 8.87 (d, J = 8.48 Hz, 1H, ArH), 8.62 (d, J = 6.92 Hz, 1H, ArH), 8.20 (d, J = 8.61 Hz, 2H, ArH), 8.09 (m, 4H, ArH), 7.82 (m, 4H, ArHおよびArNH₂), 7.68 (m, 4H, ArH), 7.01 (d, J = 6.91 Hz, 1H, ArH), 6.66 (dd, J = 6.88, 1.87 Hz, 1H, ArH), 6.31 (d, J = 1.74 Hz, 1H, ArH); HRMS: 計算値C₂₇H₂₂N₅OS (MH⁺) m/z 464.1541, 実測値: 464.1541; HPLC: 97.4%。

40

【0396】

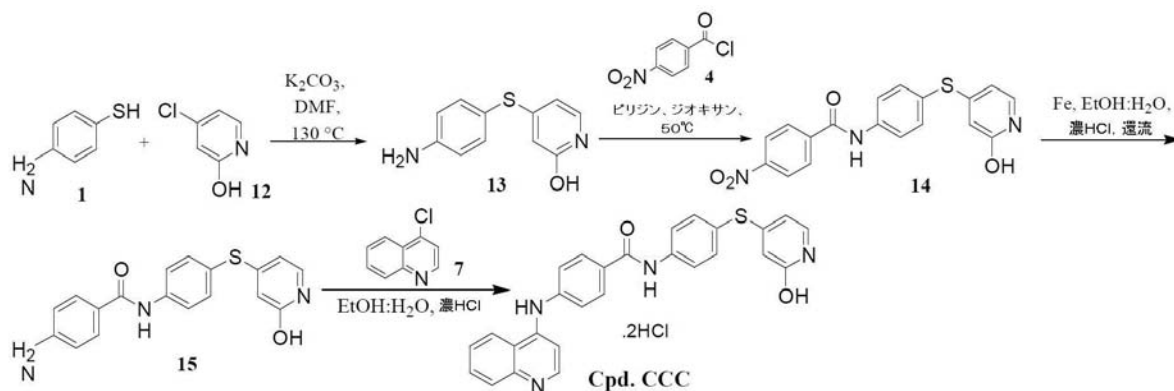
実施例CCC

50

スキーム 3

【0397】

【化64】



10

4 - (4 - アミノフェニルチオ) ピリジン - 2 - オール (13) 。 4 - アミノベンゼンチオール [1] (3 . 68 g、29 . 40 mmol) の乾燥 DMF (54 mL) 溶液に、4 - クロロ - 2 - ヒドロキシピリジン (12) (0 . 49 g、3 . 81 mmol) および乾燥 K_2CO_3 (10 . 70 g、107 . 97 mmol) を順次加え、得られた黄色懸濁液を約 120 (浴温) で約 1 時間攪拌した。この後の反応混合物の LCMS 分析が、多くの 12 が依然として存在していたことを示したので、更なる量の 1 (1 . 28 g、10 . 22 mmol) (乾燥 DMF 10 mL の溶液として) を加えた。1 時間後、LCMS および TLC 分析が、反応が完了したことを示したので、反応混合物を室温に冷却し、 H_2O で希釈し、EtOAc ($\times 3$) で抽出した。合わせた有機抽出液を塩水で洗浄し、無水 $MgSO_4$ で乾燥し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィ (1 % $\rightarrow$ 10 % の MeOH : CH_2Cl_2 で溶出) で精製してアミン 13 を無定形のオフホワイト色固体 (0 . 47 g、56 %) として得、これを更に精製することなく使用した。 1H NMR [(CD_3) $_2SO$] : δ 11 . 20 (br s , 1 H , Ar OH) , 7 . 18 (m , 3 H , Ar H) , 6 . 66 (ddd , $J = 9 . 38$, 4 . 76 , 2 . 80 Hz , 2 H , Ar H) , 5 . 89 (dd , $J = 6 . 95$, 1 . 92 Hz) , 5 . 64 (br s , 2 H , Ar NH_2) , 5 . 55 (d , $J = 1 . 79$ Hz , 1 H , Ar H) ; HRMS : 計算値 $C_{11}H_{11}N_2OS$ (MH^+) m/z 219 . 0592 , 実測値 : 219 . 0591 。

20

30

【0398】

N - [4 - (2 - ヒドロキシピリジン - 4 - イルチオ) フェニル] - 4 - ニトロベンズアミド (14) 。 アミン 13 (0 . 47 g、2 . 13 mmol) の乾燥ジオキサン (120 mL) 溶液に、乾燥ピリジン (0 . 86 mL、10 . 65 mmol) および 4 - ニトロベンゾイルクロリド (4) (0 . 70 g、3 . 76 mmol、乾燥 DMF 20 mL の溶液として添加) を順次加え、得られた混合物を約 50 (浴温) で一晩中攪拌した。この後、反応混合物を室温に冷却し、次いで多量のシリカと混合した。溶媒を減圧下で除去し、得られたシリカ吸着質をシリカゲルのカラムクロマトグラフィ (1 % $\rightarrow$ 20 % の MeOH : CH_2Cl_2 (0 . 5 % NH_3 水溶液を含む) で溶出) で精製してより純度の高い 14 を得た。この物質を MeOH で洗浄し、不溶性固体を濾去し、乾燥してニトロ化合物 14 (0 . 27 g) の最初のバッチを得た。濾液を減圧濃縮し、残渣を少量の MeOH で洗浄し、次いで、乾燥して更なる量の 14 (0 . 30 g、全収率 68 %) を得た。融点 255 - 260 (黒い粉末 $\rightarrow$ タール) ; 1H NMR [(CD_3) $_2SO$] : δ 10 . 86 (s , 1 H , Ar C (O) NH Ar) , 8 . 38 (ddd , $J = 9 . 22$, 4 . 34 , 2 . 33 Hz , 2 H , Ar H) , 8 . 22 (ddd , $J = 9 . 24$, 4 . 32 , 2 . 31 Hz , 2 H , Ar H) , 7 . 98 (ddd , $J = 9 . 40$, 4 . 48 , 2 . 57 Hz , 2 H , Ar H) , 7 . 61 (ddd , $J = 9 . 33$, 4 . 46 , 2 . 56 Hz , 2 H , Ar H) , 7 . 38 (d , $J = 6 . 95$ Hz , 1 H , Ar H) , 6 . 05 (dd , $J = 6 . 94$,

40

50

1.93 Hz, 1H, ArH), 5.73 (d, J = 1.78 Hz, 1H, ArH) [-OHシグナルは5.6 ppm付近で非常に幅広い]; HRMS: 計算値 $C_{18}H_{14}N_3O_4S$ (MH^+) m/z 368.0705, 実測値: 368.0711。

【0399】

4 - アミノ - N - [4 - (2 - ヒドロキシピリジン - 4 - イルチオ)フェニル]ベンズアミド (15)。ニトロ化合物 14 (0.48 g、1.18 mmol) を 2 : 1 の EtOH : H_2O (100 mL) に懸濁し、得られた懸濁液を還流した。この混合物に Fe 粉末 (0.30 g、9.59 mmol) および濃 HCl (2 mL) を順次加え、得られた懸濁液を 15 分間、還流した。この時点での TLC および LCMS 分析は、反応が不完全であることを示したので、更なる量の Fe 粉末 (0.80 g、14.29 mmol) および濃 HCl (10 mL) を加え、混合物を更に 50 分間、還流した。この後で反応は完了したので、反応混合物を熱いままセライトパッドで濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を 2 回の MeOH - 共沸混合物サイクルを経て乾燥し、次いで、MeOH に再溶解し、セライトおよび活性炭と共に一晩中攪拌した。得られたスラリーをセライトパッドで濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を MeOH に再溶解して、多量のシリカゲルに吸着させ、得られたシリカ吸着質をシリカゲルのカラムクロマトグラフィ (1% → 20% の MeOH : CH_2Cl_2 (0.5% NH_3 水溶液を含む) で溶出) で精製して粗製 15 を得た。この物質を MeOH : メタノール性 HCl : EtOAc からの再沈殿により更に精製してアミン 15 を無定形のクリーム状固体として得た (15 mg、3% - おそらく活性炭への吸着により多くの物質が失われた; 後者は、数回抽出したが、少ししか入手できなかった) ; 1H NMR [$(CD_3)_2SO$] : δ 11.40 (v v br s, 1H, キノリニル - N^+ - H), 10.08 (s, 1H, ArH), 7.94 (ddd, J = 9.40, 4.51, 2.59 Hz, 2H, ArH), 7.78 (d, J = 8.67 Hz, 2H, ArH), 7.52 (ddd, J = 9.40, 4.49, 2.61 Hz, 2H, ArH), 7.27 (d, J = 6.95 Hz, 1H, ArH), 6.71 (d, J = 8.52 Hz, 2H, ArH), 5.96 (dd, J = 6.96, 1.93 Hz, 1H, ArH) [ArOH および $ArNH_2$ は見られなかった]; LCMS ($APCI^+$) : 338 (100%), 423 (60%), 169 (40%)。

【0400】

N - 4 - (2 - ヒドロキシピリジン - 4 - イルチオ)フェニル] - 4 - (キノリン - 4 - イルアミノ)ベンズアミド塩酸塩 (Cpd. CCC)。4 - クロロキノリン (7) (12 mg、0.07 mmol) および濃 HCl (30 μ L、17.13 mmol) をアミン 15 (13 mg、0.032 mmol) の 20% EtOH 水溶液 (6 mL) に順次加え、得られた混合物を 18 時間還流した。この後、溶媒を減圧下で除去し、残渣を 2 回の MeOH - 共沸混合物サイクルを経て乾燥した。得られた物質を MeOH に再溶解して、多量のシリカゲルに吸着させ、得られたシリカ吸着質をシリカゲルのカラムクロマトグラフィ (1% → 10% の MeOH : CH_2Cl_2 (0.5% NH_3 水溶液を含む) で溶出) で精製してより純度の高い物質を得た。この物質を MeOH : メタノール性 HCl : EtOAc からの再沈殿により更に精製して Cpd. CCC を無定形の黄色固体として得た (7 mg、41%)、融点 209 - 214 ; 1H NMR [$(CD_3)_2SO$] : δ 14.42 (br s, 1H, 1H, キノリニル - N^+ - H), 11.34 (br s, 1H, ピリジニル - N^+ - H), 10.99 (s, 1H, $ArNHAr$), 10.61 (s, 1H, $ArC(O)NHAr$), 8.77 (d, J = 8.60 Hz, 1H, ArH), 8.62 (d, J = 6.90 Hz, 1H, ArH), 8.19 (d, J = 8.60 Hz, 2H, ArH), 8.07 (m, 2H), 8.00 (dd, J = 6.88, 1.83 Hz, 2H, ArH), 7.87 (7 重線, J = 11.29, 8.36, 5.40, 2.76 Hz, 1H, ArH), 7.69 (d, J = 8.55 Hz, 2H, ArH), 7.60 (d, J = 8.60 Hz, 2H, ArH), 7.27 (d, J = 6.97 Hz, 1H, ArH), 7.06 (d, J = 6.94 Hz, 1H, ArH), 5.97 (d, J = 6.96, 1.88 Hz), 1H, ArH), 5.63 (d, J = 1.76 Hz, 1H, ArH) [Ar

OHは見られなかった] ; HRMS : 計算値 $C_{27}H_{21}N_4O_2S(MH^+)$ m/z 465.1385 , 実測値 : 465.1389 ; HPLC : 93.5%。

【0401】

実施例DDD

本発明の化合物の生物学的活性

4 - アニリノキノリン類によるDNMT1の選択的欠損に関する試験を、Ghoshalら[Mol. Cell. Biol. 2005, 4727-41]に記載されたように、3つの酵素すべてに対する非常に特異的な抗体を用いて実施した。DNMT1に関して、Santa CruzまたはNew England Biolabsからの商業的に入手可能な抗体を使用した。DNMT3aおよび3bに対して高い力価を有する抗体(ウェスタンブロット分析法または免疫沈降分析法において互いに交差反応しなかった)を新たに調製した。タンパク質抽出物(100 μ gに相当)は、5、10および100 μ Mの濃度で4 - アニリノキノリン類で処理されたHCT116細胞(比較的高いレベルで3つのDNMTの全てを発現する結腸癌細胞)から分離した。表3に示されるように、スクリーニングされた化合物のうち、100 μ Mで9個の化合物、10 μ Mで13個の化合物、および5 μ Mで11個の化合物は、60%超のDNMT1の分解(40%未満のDNMT1レベル)を誘発することができた。4個の化合物(Cpd. DDD1、Cpd. DDD2、Cpd. DDD3、およびCpd. DDD4)は、10 μ Mで94%超のDNMT1の分解(6%未満のDNMT1レベル)を誘発することができ、デシタピンによって達成された効力と似通った効力のレベルを示した。

10

20

【0402】

非ビス - 四級化4 - アニリノキノリン類の脱メチル化活性を、細胞系GFP(緑色蛍光タンパク質)アッセイで試験した。このアッセイは、CMVプロモータにより制御されたGFP遺伝子を有し、プロモータ内のCpG部位のメチル化に対して感受性である。メチル化阻害剤への曝露から生じるメチル化の減少は、GFP発現をもたらす、容易スコアリングされる。具体的には、エピジェネティックにサイレンシングされたGFP導入遺伝子を含むCMV - EE210細胞株は、フローサイトメトリによるGFP発現の再活性化をアッセイするために使用した。CMV - EE210は、NIH3T3細胞をpTR - UF / UF1 / UF2プラスミド(Zolotuhinら、1996)によりトランスフェクトすることにより調製し、該プラスミドは、哺乳類細胞での発現に適合させたヒト化GFP遺伝子をドライブするサイトメガロウイルス(CMV)プロモータを含むpBS(+)(Stratagene Inc.)から成る。トランスフェクション後、高レベルのGFP発現細胞を、初めに、FACS分析およびMoFloサイトメータ(Cytomat ion Inc.)を使用する選別により選択した。デシタピン(哺乳類DNMT1の強力な阻害剤)を陽性対照として使用した。CMV - EE210の再活性化に関してスクリーニングするために、デシタピン(1 μ M)または試験化合物(30 ~ 50 μ Mの濃度における)を、完全培地(10%ウシ胎児血清(Hyclone)が補充された、フェノールレッドを含まないDMEM(Gibco、Life Technologies))に添加した。次いで、細胞を、試験化合物を含む96ウェルプレートに30%コンフルエント(約5000細胞/ウェル)となるように播種し、37、5%CO₂で3日間、増殖させた。プレートを、450 ~ 490 nm励起フィルタ(I3フィルタキューブ、Leica、Deerfield IL)を使用する蛍光顕微鏡下で検討した。ウェルは、生細胞の10%がGFPを発現する場合、G1陽性とスコアリングし、生細胞の30%がGFPを発現する場合、G2陽性とスコアリングし、生細胞の75%超がGFPを発現する場合、G3陽性とスコアリングした。GFP IC₅₀は、(IC₅₀のように)GFP発現レベルがg3からg1/2となる用量である阻害剤の濃度である。表3に示されるように、試験された化合物のうち、6個の化合物(Cpd. DDD5、Cpd. DDD6、Cpd. DDD7、Cpd. DDD8、Cpd. DDD9、およびCpd. DDD10)は、75%超のレベルでGFP遺伝子の転写を再活性化した。さらに、それらは、デシタピンの毒性の半分より少ない。

30

40

50

【 0 4 0 3 】

表 3

本発明の選択化合物の脱メチル化活性およびDNMT1分解の誘導の概要

【 0 4 0 4 】

【表 3 - 1】

化合物	% DNMT1 レベル			GFP発現レベル	IC ₅₀ (μ M)	TD ₅₀ (μ M)
	5 μ M	10 μ M	100 μ M			
未処理対照	100	--	--	--	--	--
デシタピン	0-5	--	--	g3	0.39	12.5
A	99	117	119	ND	--	12.5
V	112	110	124	ND	--	12.5
K	98	92	37	ND	--	12.5
L	144	145	128	g2	50	50
O	84	150	142	g3	12.5	50

10

【 0 4 0 5 】

20

【表 3 - 2】

化合物	% DNMT1 レベル			GFP発現レベル	IC ₅₀ (μ M)	TD ₅₀ (μ M)
	5 μ M	10 μ M	100 μ M			
N	160	152	130	g2	100	50
F	145	210	155	ND	--	25
R	160	170	165	ND	--	25
Y	93	63	77	g1	100	25
S	87	101	69	ND	--	25
AA	136	101	32	g2	100	25
J	101	89	59	ND	--	12.5
T	64	69	85	ND	--	25
D	131	103	74	g1	--	12.5
C	31	33	34	g1	50	25
U	97	53	32	ND	--	25
M	30	40	43	ND	--	25
X	49	98	73	g2	50	25
BB	106	76	32	g3	100	25
P	57	91	11	g3	50	25
H	132	25	24	ND	--	12.5
Q	219	93	10	g3	12.5	25
Z	83	115	87	g3	1.0	25
B	102	98	81	ND	--	25
DD	90	74	52	ND	--	25
CC	65	81	26	g3	6.0	25
E	11	0.5	--	g1	12.0	25
I	27	80	48	ND	--	25
G	95	95	100		--	--
EE	30	10	--		--	--
W	45	75	--		--	--
OO2	50	95	--		--	--
NN	70	70	--		--	--
OO1	25	15	--		--	--
QQ	60	50	--		--	--
EEE2	3	0	--		--	--
PP	60	70	--		--	--
GG1	25	20	--		--	--
GG2	85	52	--		--	--
JJ1	75	70	--		--	--
JJ2	147	130	--		--	--
GG3	110	10	--		--	--
II	25	0	--		--	--
FF1	15	5	--		--	--
FF2	85	83	--		--	--

【 0 4 0 6 】

10

20

30

40

【表 3 - 3】

化合物	% DNMT1 レベル			GFP発現レベル	IC ₅₀ (μ M)	TD ₅₀ (μ M)
	5 μ M	10 μ M	100 μ M			
LL	70	15	--		--	--
KK	82	20	--		--	--
HH	--	90	--		--	--
GG4	--	90	--		--	--
GG5	--	90	--		--	--
RR1	--	100	--		--	--
RR2	--	100	--		--	--
RR3	--	100	--		--	--

10

N D - 活性未検出 ; T D ₅₀ - 細胞が > 50 % 生存している用量 ; T B T - 試験予定。

【0407】

遺伝子発現に対するRT-PCRアッセイ

RKOおよびHCT-116細胞を、異なる濃度において、SN31439・CI、SN31486・CI、およびSN31575・CLで処理した。48時間のインキュベーションの後に、細胞を、RNA単離のためにQiagen RNeasy Miniキットを使用して採取した。RNAを、分光光度計を使用して定量化し、1 μ gのRNAは、Bio-Rad iScript cDNA合成キットを使用してcDNA合成に使用した。RT-PCRは、製造業者のプロトコルに従って、iCycler用のSYBER GreenER qPCR SuperMixを使用して行った。使用したプライマー配列は、以下の通りである：p16の5' - atgttcctgcctttttaacgta - 3' および5' - gtgctcactccagaaaactc - 3'、MLH-1の5' - tgagggaagggaacctgattg - 3' および5' - tccttcggtcccaattcacctc - 3'、p15の5' - caccatgaagcgaaacacag - 3' および5' - tccatcggaagattcgtagc - 3'、GAPDHの5' - attgccctcaacgaccactt - 3' および5' - ggtccaccaacctgttg - 3'、ならびにB-アクチンの5' - ctggaacggtgaaagggtgaca - 3' および5' - aagggaacttcctgtaacaacgca - 3'。サンプルを、Bio-RadからのiQ5 Multicolor Real-Time PCR Detection Systemで分析した。データ分析は、iQ5 Optical System Softwareバージョン2.0を使用することにより実行して、閾値サイクル(CT)およびCT平均値は、このソフトウェアから決定した。各サンプルに対して、少なくとも4つの反応：p16のための2つおよびGAPDH(ハウスキーピングコントロール)のための2つ；がある。GAPDH反応からの平均CT値は、デルタCTと呼ばれる値を与えるそれぞれの対応するp16サンプルCTから引き算した。次に、未処理p16サンプルに対するデルタCTは、処理されたすべてのデルタCT値から引き算されてデルタデルタCTと呼ばれる別の値を与える。相対発現値は、-デルタデルタCT値の2の累乗に相当する(= 2^{-デルタデルタCT})。重複サンプルは、各処理に対する平均相対的発現を得るために一緒に平均化し、標準誤差を算出する。p15およびMLH-1に対する相対的な発現値は、同じ方法を用いて計算した。

20

30

40

【0408】

図1で見られるように、Cpd・AAA、Cpd・BBB、およびCpd・CCCは、p16のRNA発現レベルを増加させることができる。濃度0.1 μ MにおけるSN31439は、未処理に対してp16の最大の再発現をもたらした。p16のより高レベルがp16の再発現を引き起こす際に、より少ない効果を有しているように見えたので、試験された高濃度での薬物溶解性または毒性にいくつかの問題がある場合がある。

50

【0409】

細胞系増殖アッセイ

細胞培養系アッセイは、本発明の化合物が1つ以上の細胞活性（例えば、癌細胞増殖および/または生存など）を抑制する能力を評価するのに使用することができる。多数の癌細胞株は、アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション（ATCC）および他の供給源から入手できる。簡潔に述べると、細胞を、96ウェルの、組織培養処理された、不透明な白いプレート（Thermo Electron、Vantaa、Finland）中に、1ウェルあたり5000～10000個の細胞（適切な増殖培地（ATCCにより決定）の100μl中）の割合で細胞増殖の速度に依存して播種する。次に、細胞を、適切な濃度の薬物または等量のDMSO（薬物の希釈剤）に曝露して、その存在下で96時間増殖させた。これに続いて、100μlのCell-Titer-Glo（CTG）試薬（Promega Inc., Madison, WI）を各ウェルに添加する。プレートを、次に、室温で2分間振盪させて細胞溶解を可能にし、室温で10分間インキュベーションして発光シグナルを安定化させた。PromegaからのKinase-Gloアッセイ試薬と同様に、本試薬はルシフェラーゼ酵素およびその基質ルシフェリンの両方を含んでいる。細胞溶解物のATPによって活性化されたルシフェラーゼは、ルシフェリンのオキシルシフェリンへの変換（光を生み出す反応）を触媒する。生じた光の量は、細胞溶解物中のATPの量に比例し、それはそれ自体で細胞数に比例し、細胞増殖指数を与える。代表的な化合物のIC₅₀値を下記の表4に記載する。

10

20

【0410】

表4

【0411】

【表4】

IC ₅₀ 値CTG			
細胞株	Cpd. AAA.Cl	Cpd. BBB.Cl	Cpd. CCC.Cl
HCT-116	6.15μM	0.67μM	ND
RKO	1.22μM	0.74μM	6.60μM
Panc-1	1.80μM	1.00μM	ND

30

本発明を、いくつかの実施形態および実施例を参照して説明したが、本発明の精神または範囲から逸脱することなく、更なる修正および変更を実施形態および実施例になし得ることが理解されるべきである。

【図 1】

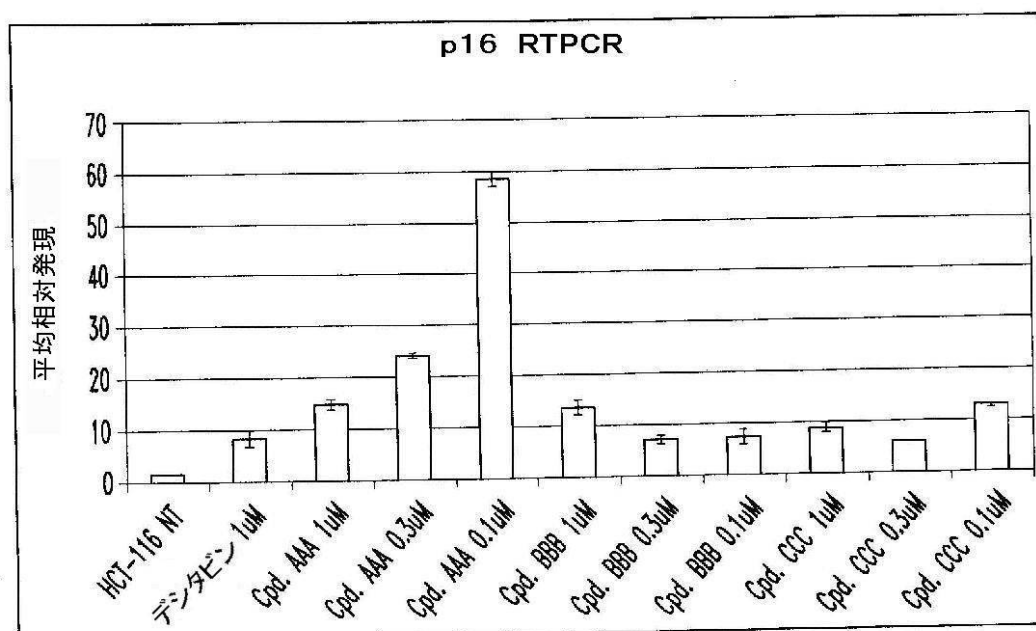


FIG. 1

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/081321

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/12

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)
C07D

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, 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.
A	WO 2005/118572 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BRADBURY ROBERT HUGH [GB] 15 December 2005 (2005-12-15) page 6, line 10 - page 7, line 7 -----	1, 13

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier 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

26 March 2008

Date of mailing of the International search report

04/04/2008

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

Bader, Karl Günther

International Application No. PCT/US2007/081321

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claims 18-35 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.

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: -

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/081321

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

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

1. ☒ Claims Nos.: —
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
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(e).

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

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

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

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/081321

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005118572 A	15-12-2005	AR 049294 A1	12-07-2006
		AU 2005250224 A1	15-12-2005
		BR PI0511741 A	02-01-2008
		CA 2567832 A1	15-12-2005
		CN 1993349 A	04-07-2007
		JP 2008501675 T	24-01-2008
		KR 20070038500 A	10-04-2007
		US 2007232607 A1	04-10-2007
		UY 28940 A1	31-01-2006

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 401/14 (2006.01)		C 0 7 D 401/14	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)		A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 7/06 (2006.01)		A 6 1 P 7/06	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 0 5
		A 6 1 P 1/16	1 0 5

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

(72) 発明者 レッドカー, サンジューブ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 4 5, ハイワード, ブレイカー レーン 2 7 4 0

(72) 発明者 ガメージュ, スワルナ
ニュージーランド国 1 0 4 1, オークランド, マウント ロスキル, オークデール ロード 1 1 4 ビー

(72) 発明者 ブルック, ダービー
ニュージーランド国 1 0 2 6, オークランド, ウォータービュー, アルバーストン ストリート 3

(72) 発明者 デニー, ウィリアム
ニュージーランド国 2 0 1 0, オークランド, パ克蘭ガ, ゴッサマー ドライブ 1 6 5

(72) 発明者 ベアス, デイビッド ジェイ.
アメリカ合衆国 ユタ 8 4 0 6 2, シーダー ヒルズ, アイロンウッド ドライブ 4 0 0 1

(72) 発明者 バンカヤラパティ, ハリブラサド
アメリカ合衆国 ユタ 8 4 0 2 0, ドレーパー, サウス シュガー ベリー ロード 1 1 5 5 8

F ターム(参考) 4C031 LA08

4C063 AA01 AA03 BB09 CC14 CC29 DD12 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC28 BC42 GA07 GA08 MA01 MA04 MA34

MA52 MA66 NA14 NA15 ZA55 ZA77 ZB21 ZB26 ZB27 ZC02