

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5225857号
(P5225857)

(45) 発行日 平成25年7月3日(2013.7.3)

(24) 登録日 平成25年3月22日(2013.3.22)

(51) Int. Cl.

F 1

C07D 213/82	(2006.01)	C07D 213/82	C S P
C07D 401/04	(2006.01)	C07D 401/04	
C07D 401/12	(2006.01)	C07D 401/12	
C07D 265/36	(2006.01)	C07D 265/36	
C07D 277/20	(2006.01)	C07D 277/56	

請求項の数 2 (全 61 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-541289 (P2008-541289)
(86) (22) 出願日	平成18年11月14日 (2006.11.14)
(65) 公表番号	特表2009-516685 (P2009-516685A)
(43) 公表日	平成21年4月23日 (2009.4.23)
(86) 國際出願番号	PCT/US2006/044240
(87) 國際公開番号	W02007/059157
(87) 國際公開日	平成19年5月24日 (2007.5.24)
審査請求日	平成21年11月16日 (2009.11.16)
(31) 優先権主張番号	60/735,861
(32) 優先日	平成17年11月14日 (2005.11.14)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

前置審査

(73) 特許権者	501443928 ジェネンテック, インコーポレイティド アメリカ合衆国, カリフォルニア 940 80, サウス サンフランシスコ, ワン ディーエヌエー ウエイ
(73) 特許権者	501188889 キュリス, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02 421 レキントン, マグアイア ロー ド 4
(74) 代理人	100098759 弁理士 青木 篤
(74) 代理人	100077517 弁理士 石田 敏

最終頁に続く

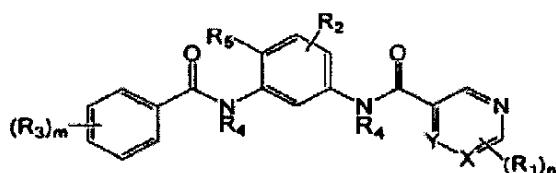
(54) 【発明の名称】ヘッジホッギングナル伝達のビスアミド阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式IIの化合物：

【化 1】



II

10

(式中、

X は、 C R₁ 又は N であり；Y は、 C R₁ 又は N であり；R₁ は、 ヒドロキシル、 ハロゲン、 アミノ、 ニトロ、 シアノ、 アルキル、 アシル、 スルホニル、 スルフィニル、 アルコキシ、 カルバモイル、 アシルアミン、 スルファモイル又はスルホンアミドであり；ここで、 前記アミノ、 アルキル、 アシル、 スルホニル、 スルフィニル、 アルコキシ、 カルバモイル、 アシルアミン、 スルファモイル及びスルホンアミド置換

20

基は、任意にアミノ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソで置換されていてもよく、又は任意にヒドロキシル、アミノ、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ又はアシルで置換されていてもよい、炭素環又は複素環で置換されていてもよく；又は

R_1 は、炭素環、及び任意にヒドロキシル、ハロゲン、アミノ、ニトロ、シアノ、アルキル、アシル、スルホニル、スルフィニル、アルコキシ、カルバモイル、アシルアミン、スルファモイル、スルホンアミド、炭素環又は複素環で置換されていてもよい、複素環であり；ここで、前記アミノ、アルキル、アシル、スルホニル、スルフィニル、アルコキシ、カルバモイル、アシルアミン、スルファモイル、スルホンアミド、炭素環及び複素環置換基は、任意にアミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソで置換されていてもよく、又は任意にヒドロキシル、アミノ、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ又はアシルで置換されていてもよい、炭素環又は複素環で置換されていてもよく；

R_2 は、水素原子であり；

R_3 は、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、アルキル、アシル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、炭素環又は複素環であり、ここで、各アルキル、アシル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、炭素環及び複素環は、任意にヒドロキシル、ハロゲン、アミノ、ニトロ、アルキル、アシル、スルホニル又はアルコキシで置換されていてもよく；

R_4 は、各々独立に、H 又はアルキルであり；

R_5 は、クロロであり；

ここで炭素環は、3 ~ 14 個の炭素原子を有する单環、2 環、又は3 環式の飽和又は不飽和の脂肪族又は芳香族環であり；

複素環は、5 ~ 14 個の環原子を有する单環、2 環、又は3 環式の飽和又は不飽和の脂肪族又は芳香族環であり、ここで環原子は、1 ~ 4 個の窒素、硫黄又は酸素を含むと共に、残りは炭素原子であり；

m は、0 ~ 3 であり；

n は、0 ~ 4 である)、

又はその塩若しくは溶媒和物。

【請求項 2】

N - (4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチンアミド；

N - (3 - アミノ - 4 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチンアミド；

N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 4 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチンアミド；

N - (4 - クロロ - 3 - (2 - クロロベンズアミド)フェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチンアミド；

N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド)フェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチンアミド；

N - (4 - クロロ - 3 - (4 - クロロベンズアミド)フェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチンアミド；

N - (4 - クロロ - 3 - (2 - フルオロベンズアミド)フェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチンアミド；

N - (4 - クロロ - 3 - (3 - フルオロベンズアミド)フェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチンアミド；

N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド)フェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチンアミド；

N - (4 - クロロ - 3 - (3, 4 - ジフルオロベンズアミド)フェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチンアミド；

N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンズアミド)フェニル) - 2 - メチル -

JP 5225857 B2 2013.7.3 10 20 30 40 50

チル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミド ;
 N - (4 - クロロ - 3 - (2 - モルホリノベンズアミド)フェニル) - 2 - メチル - 6 -
 (トリフルオロメチル)ニコチニアミド ;
 N - (4 - クロロ - 3 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)ベンズアミド)フェ
 ニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミド ;
 N - (4 - クロロ - 3 - (4 - メトキシベンズアミド)フェニル) - 2 - メチル - 6 - (ト
 トリフルオロメチル)ニコチニアミド ;
 N - (3 - (4 - (1, 2, 3 - チアジアゾール - 4 - イル)ベンズアミド) - 4 - クロ
 ロフェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミド ;
 N - (3 - (4 - (1H - イミダゾール - 1 - イル)ベンズアミド) - 4 - クロロフェニ
 ル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミド ;
 N - (3 - (4 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)ベンズアミド) - 4 -
 クロロフェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミド ;
 N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - モルホリノニコチニアミド ;
 N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 4 - フェニルピリミジン
 - 5 - カルボキサミド ;
 N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 4 -
 メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド ;
 N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 4 - メチル - 2 - フェニルピリミジン
 - 5 - カルボキサミド ;
 N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - クロロニコチニアミド ;
 N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメ
 チルピペラジン - 1 - イル)ニコチニアミド ;
 N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イ
 ル)ニコチニアミド ;
 N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル)
 ピペラジン - 1 - イル)ニコチニアミド ;
 N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - (2, 6 - ジメチルモルホリノ)
 ニコチニアミド ;
 6 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェ
 ニル)ニコチニアミド ;
 N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1
 - イル)ニコチニアミド ;
 N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - (3 - メチルピペラジン - 1 - イ
 ル)ニコチニアミド ;
 (R) - N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - (3 - メチルピペラジン
 - 1 - イル)ニコチニアミド ;
 (S) - N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - (3 - メチルピペラジン
 - 1 - イル)ニコチニアミド ;
 N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - (ピペラジン - 1 - イル)ニコチ
 ナミド ;
 N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - クロロ - 2 - メチルニコチニア
 ミド ;
 N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメ
 チルピペラジン - 1 - イル) - 2 - メチルニコチニアミド ;
 N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - (プロモメチル)ニコチニアミド
 ;
 N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - (モルホリノメチル)ニコチニア
 ミド ;
 N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) 50

ニコチニアミド；

N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ニコチニアミド；

N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 2 - フェニルチアゾール - 4 - カルボキサミド；

6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミド；

N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド) フェニル) - 6 - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミド；

N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド) フェニル) - 6 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) ニコチニアミド；

6 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミド；

6 - (4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル) - N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド) フェニルニコチニアミド；

N - (3 - (4 - フルオロベンズアミド) - 4 - クロロフェニル) - 6 - (4 - プロピオニルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - カルボキサミド；

6 - (4 - (3 - メチルブタノイル) ピペラジン - 1 - イル) - N - (3 - (4 - フルオロベンズアミド) - 4 - クロロフェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミド；

N - (3 - (4 - フルオロベンズアミド) - 4 - クロロフェニル) - 6 - (4 - シクロブロピルカルボニルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - カルボキサミド；

N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド) フェニル) - 6 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミド；

N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド) フェニル) - 6 - (ピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミド；

N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド) フェニル) - 6 - (3 - メチルピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミド；

(R) - N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド) フェニル) - 6 - (3 - メチルピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミド；

(S) - N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド) フェニル) - 6 - (3 - メチルピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミド；

6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド) フェニル) - 2 - メチルニコチニアミド；

N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド) フェニル) - 6 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチルニコチニアミド；

N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド) フェニル) - 6 - (3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - メチルニコチニアミド；

6 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド) フェニル) - 2 - メチルニコチニアミド；

6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミド；

N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) - 6 - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミド；

N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) - 6 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) ニコチニアミド；

6 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミド；

N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) - 6 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミド；

N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) - 6 - (ピペラジン - 1 50

- 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミド ;
 N - (4 - クロロ - 3 - (4 - クロロベンズアミド) フェニル) - 6 - (4 - ヒドロキシ
 ピペリジン - 1 - イル) ニコチニアミド ;
 6 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - N - (4 - クロロ - 3 - (4 - クロロベン
 ズアミド) フェニル) ニコチニアミド ;
 6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (2 - クロロベンズアミド) フェニル) ニコチニア
 ミド ;
 N - (4 - クロロ - 3 - (2 - クロロベンズアミド) フェニル) - 6 - ((3 S , 5 R)
 - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミド ;
 N - (4 - クロロ - 3 - (2 - クロロベンズアミド) フェニル) - 6 - (4 - ヒドロキシ
 ピペリジン - 1 - イル) ニコチニアミド ;
 6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (4 - メチルベンズアミド) フェニル) ニコチニア
 ミド ;
 N - (4 - クロロ - 3 - (4 - メチルベンズアミド) フェニル) - 6 - ((3 S , 5 R)
 - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミド ;
 N - (4 - クロロ - 3 - (4 - メチルベンズアミド) フェニル) - 6 - (4 - ヒドロキシ
 ピペリジン - 1 - イル) ニコチニアミド ;
 6 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - N - (4 - クロロ - 3 - (4 - メチルベン
 ズアミド) フェニル) ニコチニアミド ;
 6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (2 - メチルベンズアミド) フェニル) ニコチニア
 ミド ;
 N - (4 - クロロ - 3 - (2 - メチルベンズアミド) フェニル) - 6 - ((3 S , 5 R)
 - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミド ;
 N - (4 - クロロ - 3 - (2 - メチルベンズアミド) フェニル) - 6 - (4 - ヒドロキシ
 ピペリジン - 1 - イル) ニコチニアミド ;
 6 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - N - (4 - クロロ - 3 - (2 - メチルベン
 ズアミド) フェニル) ニコチニアミド ;
 6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (3 - メチルベンズアミド) フェニル) ニコチニア
 ミド ;
 N - (4 - クロロ - 3 - (3 - メチルベンズアミド) フェニル) - 6 - ((3 S , 5 R)
 - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミド ;
 N - (4 - クロロ - 3 - (3 - メチルベンズアミド) フェニル) - 6 - (4 - ヒドロキシ
 ピペリジン - 1 - イル) ニコチニアミド ; 及び
 6 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - N - (4 - クロロ - 3 - (3 - メチルベン
 ズアミド) フェニル) ニコチニアミド
 からなる群より選択される化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、哺乳動物における治療及び/又は予防に有用な有機化合物に関し、特に、ヘッジホッグ (hedgehog) シグナル伝達経路を阻害し、過剰増殖性疾患及び脈管形成媒介性疾患の治療に有用な化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

ヘッジホッグ (hedgehog : Hh) タンパク質は、最初はキイロショウジョウバエにおいて、胚のパターン形成に関与する体節極性遺伝子として同定された (Nusslein-Volhard et al., Roux. Arch. Dev. Biol. 193: 267-282 (1984))。後に、ショウジョウバエのヘッジホッグの3つのオルソログ (Sonic, Desert、及びIndian) が、魚類、鳥類及び哺乳動物を含む全ての脊椎動物内にも存在することが同定された。Desertヘッジホッグ (DHh) は、マウス胚生並びにげっ歯類成体及び成人の双方において、主に精巣内で発現され

る。Indian ヘッジホッグ (I H h) は、胚形成時期の骨の発達及び成体の骨形成に関与する。そして、Sonic ヘッジホッグ (S H h) は、発生中の脊椎動物の胚の脊索及び底板において、高レベルで発現する。インビトロ外植片アッセイ及びトランスジェニック動物におけるS H hの異所発現によれば、神経管のパターン形成において、S H hが主たる役割を果たしていることを示している (Echelard et al., 上述; Ericson et al., *Cell* 81: 747-56 (1995); Marti et al., *Nature* 375: 322-5 (1995); Krauss et al., *Cell* 75, 1432-44 (1993); Riddle et al., *Cell* 75: 1401-16 (1993); Roelink et al., *Cell* 81: 445-55 (1995); Hynes et al., *Neuron* 19: 15-26 (1997))。また、H hは四肢 (Krauss et al., *Cell* 75: 1431-44 (1993); Laufer et al., *Cell* 79, 993-1003 (1994))、
10 体節 (Fan and Tessier-Lavigne, *Cell* 79, 1 175-86 (1994); Johnson et al., *Cell* 79: 1165- 73 (1994))、肺 (Bellusci et al., *Develop.* 124: 53-63 (1997)) 及び皮膚 (Oro et al., *Science* 276: 817-21 (1997)) の発達にも関与している。同様に、I H h 及びD H hは、骨、腸及び生殖細胞の発達に関与する (Apelqvist et al., *Curr. Biol.* 7: 801-4 (1997); Bellusci et al., *Dev. Suppl.* 124: 53-63 (1997); Bitgood et al., *Curr. Biol.* 6: 298-304 (1996); Roberts et al., *Development* 121 : 3163-74 (1995))
。

【 0 0 0 3 】

ヒトS H hは4 5 k D aの前駆体タンパク質として合成され、自己触媒的切断によって、正常なヘッジホッグシグナル伝達活性に関与する2 0 k D aのN末端フラグメントと、
20 N末端フラグメントがコレステロール部分に抱合される自己プロセッシング活性に関与する2 5 k D aのC末端フラグメントとを生じる (Lee, J. J., et al. (1994) *Science* 266, 1528- 1536; Bumcrot, D.A., et al. (1995), *Mol. Cell Biol.* 15, 2294-2303; Porter, J.A., et al. (1995) *Nature* 374, 363-366)。N末端フラグメントは、完全長前駆体配列の2 4 ~ 1 9 7番目のアミノ酸残基からなる。これはC末端のコレステロールを介して膜結合性を保持する (Porter, J.A., et al. (1996) *Science* 274, 255- 258; Porter, J.A., et al. (1995) *Cell* 86, 21-34)。コレステロール抱合は、ヘッジホッグシグナル伝達の組織局在性に関与する。

【 0 0 0 4 】

細胞表面では、H hシグナルは、1 2回膜貫通ドメインタンパク質であるPatched (P t c) (Hooper and Scott, *Cell* 59: 751-65 (1989); Nakano et al., *Nature* 341 : 508- 13 (1989))と、Gタンパク質共役型レセプターであるSmoothened (S m o) (Alcedo et al., *Cell* 86: 221-232 (1996); van den Heuvel and Ingham, *Nature* 382: 547-551 (1996))とによって中継されると考えられている。遺伝子的及び生化学的証拠の双方が支持するレセプターモデルでは、P t c及びS m oは多成分レセプター複合体の一部となっている (Chen and Struhl, *Cell* 87: 553-63 (1996); Marigo et al., *Nature* 384: 176-9 (1996); Stone et al., *Nature* 384: 129-34 (1996))。H hがP t cに結合すると、P t cが通常有するS m oの阻害効果が低下し、S m oが細胞膜を通じてH hシグナルを伝達することが可能になる。但し、P t cがS m oの活性を制御する正確なメカニズムは、未だ解明されていない。

【 0 0 0 5 】

S m oによって開始されたシグナル伝達系は、結果としてG 1 i転写因子を活性化し、
40 G 1 i転写因子は核内に移行して、核内で標的遺伝子の転写を制御する。G 1 iは、P t c及びH i p 1等のH h経路阻害剤の転写に、負のフィードバック回路を通じて作用を及ぼすことが示されており、適切な細胞分化及び器官形成には、H h経路活性の正確な制御が必要であることが示唆される。H hシグナル伝達経路の無制御活性化は、悪性腫瘍、特に脳、皮膚及び筋肉の悪性腫瘍、並びに脈管形成と関連している。これに対する説明として、H h経路が、細胞周期の進行に関与する遺伝子 (例えば、G 1 - S期移行に関与するサイクリンD等) を活性化することで、成体内での細胞増殖を制御することが示されている点が挙げられる。また、S H hは、サイクリン依存性キナーゼの阻害剤p 2 1により媒介される細胞周期の停止を阻害する。更に、H hシグナル伝達は、増殖に関与するE G F

R経路の成分（EGF、Her2）、並びに、脈管形成に関与するPDGF経路の成分（PDGF）及びVEGF経路の成分を誘起することにより、癌にも関与していると考えられている。多発性基底細胞癌（BCC）を特徴とする遺伝的疾患である基底細胞母斑症候群（BCNS）を患う患者内に、PtC遺伝子の機能喪失性変異が同定された。PtC遺伝子の機能障害変異は、多くの割合の散発性の基底細胞癌腫瘍とも関連している（Chidambaram et al., Cancer Research 56: 4599-601 (1996); Gailani et al., Nature Genetics 14: 78-81 (1996); Hahn et al., Cell 85: 841-51 (1996); Johnson et al., Science 272: 1668-71 (1996); Unden et al., Cancer Res. 56: 4562-5; Wicking et al., American Journal of Human Genetics 60: 21-6 (1997)）。PtCの機能喪失は、基底細胞癌において非制御下でのSmooシグナル伝達を起こすものと考えられている。同様に、Smoo変異の活性化は、散発性のBCC腫瘍中でも同定されており（Xie et al., Nature 391: 90-2 (1998)）、SHhのレセプター複合体内でのシグナル伝達サブユニットとしてのSmooの役割が強調される。

【0006】

ヘッジホッグシグナル伝達の阻害剤は種々検討されている。例えばシクロパミン（Cyclopamine）はSCLCにおいて、細胞周期をG0-G1期で停止させ、アポトーシスを促進することが示された天然アルカロイドである。シクロパミンは、Smooの7本ヘリックス束に結合することにより、Smooを阻害すると考えられている。フォルスコリン（Forskolin）は、G1i転写因子を不活性に維持するプロテインキナーゼA（PKA）を活性化することにより、Smooの下流でHh経路を阻害することが示されている。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

上述の化合物やその他の化合物による前進はあったものの、ヘッジホッグシグナル伝達経路の強力な阻害剤は、依然として求められている。

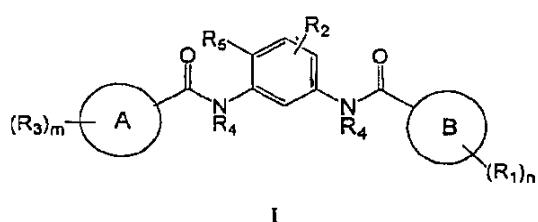
【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明の一態様によれば、細胞内のヘッジホッグ（hedgehog）シグナル伝達を阻害する方法であって、

前記細胞を、一般式Iの化合物：

【化1】



（式中、

環Aは、炭素環又は複素環であり；

環Bは、炭素環又は複素環であり；

R₁は、ヒドロキシル、ハロゲン、アミノ、ニトロ、シアノ、アルキル、アシル、スルホニル、スルフィニル、アルコキシ、カルバモイル、アシルアミン、スルファモイル又はスルホンアミドであり；ここで、前記アミノ、アルキル、アシル、スルホニル、スルフィニル、アルコキシ、カルバモイル、アシルアミン、スルファモイル及びスルホンアミド置換基は、任意にアミノ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソで置換されていてもよく、又は、任意にヒドロキシル、アミノ、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ又はアシ

10

20

30

40

50

ルで置換されていてもよい、炭素環又は複素環で置換されていてもよく；又はR₁は、任意にヒドロキシル、ハロゲン、アミノ、ニトロ、シアノ、アルキル、アシル、スルホニル、スルフィニル、アルコキシ、カルバモイル、アシルアミン、スルファモイル、スルホンアミド、炭素環又は複素環で置換されていてもよい、炭素環及び複素環であり；ここで、前記アミノ、アルキル、アシル、スルホニル、スルフィニル、アルコキシ、カルバモイル、アシルアミン、スルファモイル、スルホンアミド、炭素環及び複素環置換基は、任意にアミノ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソで置換されていてもよく、又は任意にヒドロキシル、アミノ、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ又はアシルで置換されていてもよい、炭素環又は複素環で置換されていてもよく；

R₂は、各々任意にヒドロキシル、ハロゲン、アミノ、ニトロ、アルキル、アシル、スルホニル又はアルコキシで置換されていてもよい、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、アシル又はアルコキシであり；

R₃は、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、アルキル、アシル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、炭素環又は複素環であり、ここで、各アルキル、アシル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、炭素環及び複素環は、任意にヒドロキシル、ハロゲン、アミノ、ニトロ、アルキル、アシル、スルホニル又はアルコキシで置換されていてもよく；

R₄は、H又はアルキルであり；

R₅は、ハロゲン、アルキル又はハロアルキルであり；

mは、0～3であり；

nは、0～4である)、

並びにその塩及び溶媒和物と接触させることを含んでなる方法が提供される。

【0009】

本発明の別の態様によれば、哺乳動物におけるヘッジホッグ (hedgehog) シグナル伝達と関連する疾患又は状態を治療する方法であって、有効量の一般式Iの化合物を、前記哺乳動物に投与することを含んでなる方法が提供される。

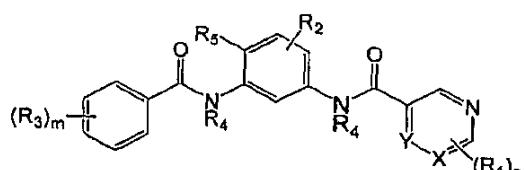
【0010】

本発明の別の態様によれば、癌を治療する方法であって、有効量の一般式Iの化合物を、それを必要とする哺乳動物に投与することを含んでなる方法が提供される。

【0011】

本発明の別の態様によれば、一般式(II)を有する新規化合物：

【化2】



II

(式中、

Xは、C R₁又はNであり；

Yは、C R₁又はNであり；

R₁は、ヒドロキシル、ハロゲン、アミノ、ニトロ、シアノ、アルキル、アシル、スルホニル、スルフィニル、アルコキシ、カルバモイル、アシルアミン、スルファモイル又はスルホンアミドであり；ここで、前記アミノ、アルキル、アシル、スルホニル、スルフィニル、アルコキシ、カルバモイル、アシルアミン、スルファモイル及びスルホンアミド置換

10

20

30

40

50

基は、任意にアミノ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソで置換されていてもよく、又は任意にヒドロキシル、アミノ、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ又はアシルで置換されていてもよい、炭素環又は複素環で置換されていてもよく；又は

R_1 は、炭素環、及び任意にヒドロキシル、ハロゲン、アミノ、ニトロ、シアノ、アルキル、アシル、スルホニル、スルフィニル、アルコキシ、カルバモイル、アシルアミン、スルファモイル、スルホンアミド、炭素環又は複素環で置換されていてもよい、複素環であり；ここで、前記アミノ、アルキル、アシル、スルホニル、スルフィニル、アルコキシ、カルバモイル、アシルアミン、スルファモイル、スルホンアミド、炭素環及び複素環置換基は、任意にアミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソで置換されていてもよく、又は任意にヒドロキシル、アミノ、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ又はアシルで置換されていてもよい、炭素環又は複素環で置換されていてもよく；

R_2 は、各々任意にヒドロキシル、ハロゲン、アミノ、ニトロ、アルキル、アシル、スルホニル又はアルコキシで置換されていてもよい、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、アシル又はアルコキシであり；

R_3 は、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、アルキル、アシル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、炭素環又は複素環であり、ここで、各アルキル、アシル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、炭素環及び複素環は、任意にヒドロキシル、ハロゲン、アミノ、ニトロ、アルキル、アシル、スルホニル又はアルコキシで置換されていてもよく；

R_4 は、H又はアルキルであり；

R_5 は、ハロゲン、アルキル又はハロアルキルであり；

m は、0～3であり；

n は、0～4である）、

並びにその溶媒和物及び溶媒和物が提供される。

【0012】

本発明の別の態様によれば、式IIの化合物と、担体、希釈剤又は賦形剤とを含んでなる組成物が提供される。

【0013】

本発明の他の態様によれば、本発明の化合物を調製する方法が提供される。

【発明を実施するための最良の形態】

【0014】

「アシル」は、式-C(=O)-Rで表わされるカルボニル含有置換基である。式中、Rは、H、アルキル、炭素環、複素環、炭素環置換アルキル又は複素環置換アルキルである。ここで、アルキル、アルコキシ、炭素環及び複素環は、本明細書に定義する通りである。アシル基には、アルカノイル（例：アセチル）、アロイル（例：ベンゾイル）及びヘテロアロイル（heteroaroyl）が含まれる。

【0015】

「アルキル」は、別途明示されない限り、12個以下の炭素原子を有する、分枝又は非分枝の、飽和又は不飽和（即ち、アルケニル、アルキニル）の脂肪族炭化水素基を意味する。例えば「アルキルアミノ」のように、別の用語の一部として用いられる場合、そのアルキル部分は、飽和炭化水素鎖であることが好ましいが、「アルケニルアミノ」や「アルキニルアミノ」のように不飽和炭化水素鎖も含まれる。「アルキルホスフィネート」は、-P(=O)R-アルキル基を意味し、ここで、Rは、H、アルキル、炭素環アルキル又は複素環アルキルである。好ましいアルキル基の例には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、2-メチルブチル、2,2-ジメチルプロピル、n-ヘキシル、2-メチルペンチル、2,2-ジメチルブチル、n-ヘプチル、3-ヘプチル、2-メチルヘキシル等が含まれる。「低級アルキル」、「炭素数1～4のアルキル」及び「1～4個の炭素原子を有するアルキル」という語は同義であり、メチル、エチル、1-プロピル、イソプロピル、

10

20

30

40

50

シクロプロピル、1-ブチル、sec-ブチル又はtert-ブチルを意味するものとして、相互交換可能に使用される。明示されない限り、置換アルキル基が有する置換基の数は、(好ましくは)1個でも、2個でも、3個でも、又は4個でもよく、これらの置換基は同じであっても異なっていてもよい。置換アルキル基の例としては、シアノメチル、ニトロメチル、ヒドロキシメチル、トリチルオキシメチル、プロピオニルオキシメチル、アミノメチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、カルボキシプロピル、アルキルオキシカルボニルメチル、アリルオキシカルボニルアミノメチル、カルバモイルオキシメチル、メトキシメチル、エトキシメチル、tert-ブトキシメチル、アセトキシメチル、クロロメチル、プロモメチル、ヨードメチル、トリフルオロメチル、6-ヒドロキシヘキシル、2,4-ジクロロ(n-ブチル)、2-アミノ(イソプロピル)、2-カルバモイルオキシエチル等が挙げられるが、これらに限定される訳ではない。また、アルキル基は炭素環基で置換されていてもよい。例としては、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、及びシクロヘキシルメチル基、並びに、これらに対応する-エチル、-ブロピル、-ブチル、-ペンチル、-ヘキシル基等が挙げられる。好ましい置換アルキルとしては、置換メチル(例えば、「置換C_n~C_mアルキル」基と同一の置換基で置換されたメチル基等)が挙げられる。置換メチル基の例としては、ヒドロキシメチル、保護されたヒドロキシメチル(例:テトラヒドロピラニルオキシメチル)、アセトキシメチル、カルバモイルオキシメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、カルボキシメチル、プロモメチル及びヨードメチル等の基が挙げられる。

【0016】

10

「アミジン」又は「アミジノ」は、-C(NH)-NRRの基を意味する。式中、各Rは独立に、H、OH、アルキル、アルコキシ、炭素環、複素環、炭素環置換アルキル又は複素環置換アルキルである。或いは、両R基が一緒になって複素環を形成する。好ましいアミジンとしては、-C(NH)-NH₂基が挙げられる。

【0017】

20

「アミノ」は、第1級アミン(即ち、-NH₂)、第2級アミン(即ち、-NRH)、及び第3級アミン(即ち、-NRR)を意味する。式中、Rは独立して、アルキル、炭素環(例:アリール)、複素環(例:ヘテロアリール)、炭素環置換アルキル(例:ベンジル)又は複素環置換アルキルである。或いは、2つのR基が、これらが結合する窒素原子と共に、複素環を形成する。具体的な第2級及び第3級アミンとしては、アルキルアミン、ジアルキルアミン、アリールアミン、ジアリールアミン、アラルキルアミン及びジアラルキルアミンが挙げられる。具体的な第2級及び第3級アミンとしては、メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、イソプロピルアミン、フェニルアミン、ベンジルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジプロピルアミン及びジイソプロピルアミンが挙げられる。

30

【0018】

本明細書で使用される「アミノ保護基」は、化合物の他の官能基に対して反応を行なう間、アミノ基をブロック又は保護するために通常用いられる基の誘導体を指す。かかる保護基の例としては、カルバメート、アミド、アルキル及びアリール基、イミン、並びに、かかる基を除去することで所望のアミン基を再生することが可能な、多数のN-ヘテロ原子誘導体が挙げられる。好ましいアミノ保護基としては、Boc、Fmoc及びCbzが挙げられる。これらの基の更なる例は、以下の文献に記載されている。T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991, chapter 7, E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, NY, 1973, Chapter 5, 及び、T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, NY, 1981。「保護されたアミノ」という語は、上記のアミノ保護基の1つによって置換されたアミノ基を指す。

40

【0019】

「アリール」は、単独でも、他の語の一部として用いられた場合も、指定された数の炭

50

素原子（炭素数が表示されていない場合は、14個以下の炭素原子）を有する、縮合又は非縮合の炭素環芳香族基を意味する。アリール基としては、フェニル、ナフチル、ビフェニル、フェナントレニル、ナフタセニル等が挙げられる（例として、Lang's Handbook of Chemistry (Dean, J. A., ed) 13th ed. Table 7-2 [1985] を参照）。特定の実施形態によれば、アリールはフェニルである。置換フェニル又は置換アリールは、別途明示されない限り、ハロゲン（F、Cl、Br、I）、ヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アルキル（例えば、炭素数1～6のアルキル）、アルコキシ（例えば、炭素数1～6のアルコキシ）、ベンジルオキシ、カルボキシ、保護されたカルボキシ、カルボキシメチル、保護されたカルボキシメチル、ヒドロキシメチル、保護されたヒドロキシメチル、アミノメチル、保護されたアミノメチル、トリフルオロメチル、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロシクリルスルホニルアミノ、ヘテロシクリル、アリール、又は他に特定される基から選択される、1、2、3、4又は5個の置換基（例えば、1～2個、1～3個、又は1～4個の置換基）で置換されたフェニル基又はアリール基を意味する。これらの置換基中、1又は2以上のメチル（CH）及び/又はメチレン（CH₂）基が、上に示す同様の基によって、更に置換されていてもよい。「置換されたフェニル」という語の例としては、2-クロロフェニル、2-プロモフェニル、4-クロロフェニル、2,6-ジクロロフェニル、2,5-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3-クロロフェニル、3-プロモフェニル、4-プロモフェニル、3,4-ジプロモフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-フルオロフェニル等のモノ-又はジ（ハロ）フェニル基；4-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、2,4-ジヒドロキシフェニル、これらの保護されたヒドロキシ誘導体等のモノ-又はジ（ヒドロキシ）フェニル基；3-又は4-ニトロフェニル等のニトロフェニル基；例えば4-シアノフェニル等のシアノフェニル基；4-メチルフェニル、2,4-ジメチルフェニル、2-メチルフェニル、4-（イソプロピル）フェニル、4-エチルフェニル、3-（n-プロピル）フェニル等のモノ-又はジ（低級アルキル）フェニル基；例えば3,4-ジメトキシフェニル、3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル、3-メトキシ-4-（1-クロロメチル）ベンジルオキシフェニル、3-エトキシフェニル、4-（イソプロポキシ）フェニル、4-（t-ブトキシ）フェニル、3-エトキシ-4-メトキシフェニル等のモノ-又はジ（アルコキシ）フェニル基；3-又は4-トリフルオロメチルフェニル；4-カルボキシフェニル等のモノ-又はジカルボキシフェニル又は（保護されたカルボキシ）フェニル基；3-（保護されたヒドロキシメチル）フェニル又は3,4-ジ（ヒドロキシメチル）フェニル等のモノ-又はジ（ヒドロキシメチル）フェニル又は（保護されたヒドロキシメチル）フェニル；2-（アミノメチル）フェニル又は2,4-（保護されたアミノメチル）フェニル等のモノ-又はジ（アミノメチル）フェニル又は（保護されたアミノメチル）フェニル；又は3-（N-メチルスルホニルアミノ））フェニル等のモノ-又はジ（N-（メチルスルホニルアミノ））フェニルが挙げられる。また、「置換されたフェニル」という語は、異なる置換基を有する2置換フェニル基（例えば、3-メチル-4-ヒドロキシフェニル、3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル、2-メトキシ-4-プロモフェニル、4-エチル-2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシ-4-ニトロフェニル、2-ヒドロキシ-4-クロロフェニル等）、異なる置換基を有する3置換フェニル基（例えば、3-メトキシ-4-ベンジルオキシ-6-メチルスルホニルアミノ、3-メトキシ-4-ベンジルオキシ-6-フェニルスルホニルアミノ等）、及び、異なる置換基を有する4置換フェニル基（例えば、3-メトキシ-4-ベンジルオキシ-5-メチル-6-フェニルスルホニルアミノ等）を表わす。置換フェニル基としては、2-クロロフェニル、2-アミノフェニル、2-プロモフェニル、3-メトキシフェニル、3-エトキシフェニル、4-ベンジルオキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-エトキシ-4-ベンジルオキシフェニル、3,4-ジエトキシフェニル、3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル、3-メトキシ-4-（1-クロロメチル）ベンジルオキシ-フェニル、3-メトキシ-4-（1-クロロメチル）ベンジルオキシ-6-メチルスルホニルアミノフェニル基が挙げられる。縮合アリール環は、置換アルキル基と同様、本明細書に記載さ

10

20

30

40

50

れる置換基の何れか（例えば、1、2又は3個）で置換されていてもよい。

【0020】

「カルバモイル」は、一般式 - C (O) N (R)₂ で表わされる置換基を有するアミノカルボニルを意味する。式中、Rは、H、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキル、炭素環、複素環、炭素環置換アルキル又はアルコキシ、又は複素環置換アルキル又はアルコキシである。ここで、アルキル、アルコキシ、炭素環及び複素環は、本明細書に定義する通りである。カルバモイル基としては、アルキルアミノカルボニル（例：エチルアミノカルボニル、Et - NH - CO -）、アリールアミノカルボニル（例：フェニルアミノカルボニル）、アラルキルアミノカルボニル（例：ベンゾイルアミノカルボニル）、複素環アミノカルボニル（例：ピペリジニルアミノカルボニル）、そして特にヘテロアリールアミノカルボニル（例：ピリジルアミノカルボニル）が挙げられる。
10

【0021】

「カルボシクリル（carbocyclic）」、「炭素環式の（carbocyclic）」、「炭素環（carbocycle）」、及び「カルボシクロ（carbocyclo）」は、単独でも、カルボシクロアルキル基等の複合基内の部分として用いられた場合でも、3～14個の炭素原子、好ましくは3～7個の炭素原子を有する、飽和又は不飽和の、芳香族又は非芳香族の、単環、2環、又は3環式の脂肪族環を指す。好ましい飽和炭素環基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル及びシクロヘキシル基が挙げられる。中でもシクロプロピル及びシクロヘキシルが好ましく、最も好ましくはシクロヘキシルである。好ましい不飽和炭素環の例としては、先に定義したようなアリール基等の芳香族基が挙げられ、最も好ましくはフェニルである。「置換カルボシクリル（substituted carbocyclic）」、「置換炭素環（substituted carbocycle）」及び「置換カルボシクロ（substituted carbocyclo）」という語は、別途明示されない限り、これらの基が「置換アルキル」基の場合と同じ置換基で置換されてなる基を意味する。
20

【0022】

本明細書で使用される「カルボキシ保護基」は、化合物の別の官能基に対して反応を行なう間、カルボン酸基をロック又は保護するために通常用いられるカルボン酸基のエステル誘導体の1つを指す。かかるカルボン酸保護基の例としては、4-ニトロベンジル、4-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、2,4-ジメトキシベンジル、2,4,6-トリメトキシベンジル、2,4,6-トリメチルベンジル、ペンタメチルベンジル、3,4-メチレンジオキシベンジル、ベンズヒドリル、4,4'-ジメトキシベンズヒドリル、2,2',4,4'-テトラメトキシベンズヒドリル、t-ブチル又はt-アミル等のアルキル、トリチル、4-メトキシトリチル、4,4'-ジメトキシトリチル、4,4',4"-トリメトキシトリチル、2-フェニルプロブ-2-イル、トリメチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、フェナシル、2,2,2-トリクロロエチル、-(トリメチルシリル)エチル、-(ジ(n-ブチル)メチルシリル)エチル、p-トルエンスルホニルエチル、4-ニトロベンジルスルホニルエチル、アリル、シンナミル、1-(トリメチルシリルメチル)プロブ-1-エン-3-イル、及び同様の部分が挙げられる。使用されるカルボキシ保護基の種類は特に重要ではなく、誘導体化されたカルボン酸が、その分子の他の部位に対するその後の反応条件に対して安定であるとともに、適切な時点で分子の他の部位を乱すことなく除去することが可能であればよい。特に、カルボキシ保護基を、強力な求核塩基（例えば水酸化リチウム又はNaOH等）や、高度に活性化された金属水素化物（例えばLiAlH₄等）を用いた還元条件に晒さないことが重要である。（かかる過酷な除去条件は、以下に述べるアミノ保護基やヒドロキシ保護基を除去する際にも避けるべきである。）好ましいカルボン酸保護基としては、アルキル（例：メチル、エチル、t-ブチル）、アリル、ベンジル及びp-ニトロベンジル基が挙げられる。セファロスボリン、ペニシリン及びペプチドの技術分野で用いられる同様のカルボキシ保護基を用いて、カルボキシ置換基を保護することもできる。これらの基の更なる例については、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, N.Y., 1991, chapter 5, E. Haslam
40

、 "Protective Groups in Organic Chemistry" , J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, N.Y., 1973, Chapter 5、及び T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis" , John Wiley and Sons, New York, NY, 1981, Chapter 5 に記載されている。「保護されたカルボキシ」という語は、上記のカルボキシ保護基の 1 つで置換されたカルボキシ置換基を指す。

【0023】

「グアニジン」は、 - NH - C (NH) - NH₂ の基を意味する。式中、 R は、 H 、アルキル、炭素環、複素環、炭素環置換アルキル又は複素環置換アルキルである。具体的なグアニジン基としては、 - NH - C (NH) - NH₂ が挙げられる。

【0024】

「複素環基 (heterocyclic group) 」、「複素環式の (heterocyclic) 」、「複素環 (heterocycle) 」、「ヘテロシクリル (heterocyclicl) 」又は「ヘテロシクロ (heterocyclo) 」は、単独でも、ヘテロシクロアルキル基等の複合基内の部分としても、相互交換可能に用いられ、指定された原子数、通常 5 ~ 約 14 個の環原子を有する、単環、2 環、又は 3 環式の、飽和又は不飽和の、芳香族 (ヘテロアリール) 又は非芳香族環を指す。ここで、環式原子は、炭素原子及び少なくとも 1 つのヘテロ原子 (窒素、硫黄又は酸素) であり、好ましくは 1 ~ 4 個のヘテロ原子である。「ヘテロシクロスルホニル」は、 - SO₂ - 複素環基を意味し; 「ヘテロシクロスルフィニル」は、 - SO - 複素環基を意味する。通常、5 員環は 0 ~ 2 個の二重結合を有し、6 員環又は 7 員環は 0 ~ 3 個の二重結合を有する。窒素又は硫黄のヘテロ原子は、任意に酸化されていてもよく (例: SO、SO₂) 、任意の窒素ヘテロ原子が、4 級化されていてもよい。好ましい非芳香族複素環としては、モルホリニル (モルホリノ) 、ピロリジニル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、2, 3 - ジヒドロフラニル、2H - ピラニル、テトラヒドロピラニル、チイラニル、チエタニル、テトラヒドロチエタニル、アジリジニル、アゼチジニル、1 - メチル - 2 - ピロリル、ピペラジニル及びピペリジニルが挙げられる。「ヘテロシクロアルキル」基は、上記定義のアルキル基に上記定義の複素環基が共有結合してなる基である。硫黄又は酸素原子と 1 ~ 3 個の窒素原子とを含有する、好ましい 5 員複素環としては、チアゾリル、特にチアゾール - 2 - イル及びチアゾール - 2 - イル N オキシド、チアジアゾリル、特に 1, 3, 4 - チアジアゾール - 5 - イル及び 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル、オキサゾリル、好ましくはオキサゾール - 2 - イル、並びにオキサジアゾリル、例えば 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル及び 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル等が挙げられる。2 ~ 4 個の窒素原子を含有する好ましい 5 員環式複素環としては、イミダゾリル、好ましくはイミダゾール - 2 - イル; トリアゾリル、好ましは 1, 3, 4 - トリアゾール - 5 - イル; 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル及びテトラゾリル、好ましくは 1H - テトラゾール - 5 - イルが挙げられる。好ましいベンゾ縮合 5 員複素環としては、ベンゾキサゾール - 2 - イル、ベンズチアゾール - 2 - イル及びベンズイミダゾール - 2 - イルが挙げられる。好ましい 6 員複素環としては、1 ~ 3 個の窒素原子を有するとともに、任意に硫黄又は酸素原子を含んでいてもよいものが挙げられ、例えば、ピリド - 2 - イル、ピリド - 3 - イル、及びピリド - 4 - イル等のピリジル; 好ましくはピリミド - 2 - イル及びピリミド - 4 - イル等のピリミジルであり; 好ましくは 1, 3, 4 - トリアジン - 2 - イル及び 1, 3, 5 - トリアジン - 4 - イル等のトリアジニル; 特にピリダジン - 3 - イル等のピリダジニル、並びにピラジニル等が挙げられる。ピリジン N - オキシド及びピリダジン N - オキシド及びピリジル、ピリミド - 2 - イル、ピリミド - 4 - イル、ピリダジニル及び 1, 3, 4 - トリアジン - 2 - イルが、好ましい基である。任意に置換されていてもよい複素環の置換基や、上に論じた 5 員環及び 6 員環系の更なる例は、W. Druckheimer 等の米国特許第 4, 278, 793 号に記載されている。

【0025】

「ヘテロアリール」は、単独でも、ヘテロアラルキル基等の複合基内の部分として用いられた場合でも、指定された原子数を有する単環、2 環、又は 3 環式の芳香族環系であつ

10

20

30

40

50

て、少なくとも 1 の環が、窒素、酸素、及び硫黄からなる群から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 5、6、又は 7 員環である基を指す。中でも、少なくとも 1 のヘテロ原子が窒素であることが好ましい (Lang's Handbook of Chemistry、上述)。この定義には、上記の何れかのヘテロアリール環がベンゼン環と縮合した、あらゆる 2 環式の基が含まれる。ヘテロ原子が窒素又は酸素であるヘテロアリールが好ましい。以下の環系は、「ヘテロアリール」という語によって示される (置換又は無置換の) ヘテロアリール基の例である: チエニル、フリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、チアトリアゾリル、オキサトリアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、チアジニル、オキサジニル、トリアジニル、チアジアジニル、オキサジアジニル、ジチアジニル、ジオキサジニル、オキサチアジニル、テトラジニル、チアトリアジニル、オキサトリアジニル、ジチアジアジニル、イミダゾリニル、ジヒドロピリミジル、テトラヒドロピリミジル、テトラゾロ [1, 5 - b] ピリダジニル及びブリニル、並びに、例えば、ベンゾキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイミダゾリル及びインドリル等のベンゾ縮合誘導体。特に好ましい「ヘテロアリール」の基には、以下が含まれる: 1, 3 - チアゾール - 2 - イル、4 - (カルボキシメチル) - 5 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル、4 - (カルボキシメチル) - 5 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イルナトリウム塩、1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル、3 - メチル - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル、1, 3, 4 - トリアゾール - 5 - イル、2 - メチル - 1, 3, 4 - トリアゾール - 5 - イル、2 - ヒドロキシ - 1, 3, 4 - トリアゾール - 5 - イル、2 - カルボキシ - 4 - メチル - 1, 3, 4 - トリアゾール - 5 - イル・ナトリウム塩、2 - カルボキシ - 4 - メチル - 1, 3, 4 - トリアゾール - 5 - イル、1, 3 - オキサゾール - 2 - イル、1, 3, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル、2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル、1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル、1, 3, 4 - チアジアゾール - 5 - イル、2 - チオール - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 5 - イル、2 - (メチルチオ) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 5 - イル、2 - アミノ - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 5 - イル、1H - テトラゾール - 5 - イル、1 - (1 - (ジメチルアミノ)エト - 2 - イル) - 1H - テトラゾール - 5 - イル、1 - (カルボキシメチル) - 1H - テトラゾール - 5 - イル、1 - (カルボキシメチル) - 1H - テトラゾール - 5 - イル・ナトリウム塩、1 - (メチルスルホン酸) - 1H - テトラゾール - 5 - イル、1 - (メチルスルホン酸) - 1H - テトラゾール - 5 - イル・ナトリウム塩、2 - メチル - 1H - テトラゾール - 5 - イル、1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル、1 - メチル - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル、2 - メチル - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル、ピリド - 2 - イルN - オキシド、6 - メトキシ - 2 - (n - オキシド) - ピリダズ - 3 - イル、6 - ヒドロキシピリダズ - 3 - イル、1 - メチルピリド - 2 - イル、1 - メチルピリド - 4 - イル、2 - ヒドロキシピリミド - 4 - イル、1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 5, 6 - ジオキソ - 4 - メチル - アズ - トリアジン - 3 - イル、1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 4 - (ホルミルメチル) - 5, 6 - ジオキソ - アズ - トリアジン - 3 - イル、2, 5 - ジヒドロ - 5 - オキソ - 6 - ヒドロキシ - アズ - トリアジン - 3 - イル、2, 5 - ジヒドロ - 5 - オキソ - 6 - ヒドロキシ - アズ - トリアジン - 3 - イル・ナトリウム塩、2, 5 - ジヒドロ - 5 - オキソ - 6 - ヒドロキシ - 2 - メチル - アズ - トリアジン - 3 - イル・ナトリウム塩、2, 5 - ジヒドロ - 5 - オキソ - 6 - ヒドロキシ - 2 - メチル - アズ - トリアジン - 3 - イル、2, 5 - ジヒドロ - 5 - オキソ - 2 - メチル - アズ - トリアジン - 3 - イル、2, 5 - ジヒドロ - 5 - オキソ - 2, 6 - ジメチルアズ - トリアジン - 3 - イル、テトラゾロ [1, 5 - b] ピリダジン - 6 - イル及び 8 - アミノテトラゾロ [1, 5 - b] ピリダジン - 6 - イル。

【0026】

本明細書で使用される「ヒドロキシ保護基」は、化合物の別の官能基に対して反応を行なう際に、ヒドロキシ基をブロック又は保護するために通常用いられるヒドロキシ基の誘導体を指す。かかる保護基の例としては、テトラヒドロピラニルオキシ、ベンゾイル、アセトキシ、カルバモイルオキシ、ベンジル、及びシリルエーテル（例：TBS、TBDPS）基が挙げられる。これらの基についての更なる例は、以下に記載されている。T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991, chapters 2-3, E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, NY, 1973, Chapter 5、及び、T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, NY, 1981。10 「保護されたヒドロキシ」という語は、上記のヒドロキシ保護基の1つで置換されたヒドロキシ基を指す。

【0027】

「任意に置換されていてもよい」とは、別途明示されない限り、ある基が、その基について列挙される1又は2以上（例えば、0、1、2、3又は4個）の置換基で置換されていてもよいことを意味する。ここで、前記置換基は、同じであっても異なっていてもよい。ある実施形態によれば、任意に置換されていてもよい基は、1個の置換基を有する。別の実施形態によれば、任意に置換されていてもよい基は、2個の置換基を有する。別の実施形態によれば、任意に置換されていてもよい基は、3個の置換基を有する。

【0028】

「医薬的に許容可能な塩」には、酸付加塩及び塩基付加塩の両方が含まれる。「医薬的に許容可能な酸付加塩」は、生物学的効果と遊離塩基の特性を保持するとともに、生物学的又は他の理由においても望ましからぬものではない塩を指す。かかる塩は、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、炭酸、リン酸等によって、或いは、有機酸、例えば脂肪族、脂環式、芳香族、アラリファティック(araliphatic)、複素環式、炭素環式、及びスルホン酸型から選択される有機塩、例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸(maloneic acid)、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、アスパラギン酸、アスコルビン酸、グルタミン酸、アントラニル酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、エンボン酸、フェニル酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸等によって形成される。30

【0029】

「医薬的に許容可能な塩基付加塩」としては、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムの塩等の無機塩基から得られるものが挙げられる。特に好ましいのは、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウム及びマグネシウムの塩である。医薬的に許容可能な非毒性の有機塩基から得られる塩としては、第1級、第2級、及び第3級アミン、天然の置換アミンを含む置換アミン、環式アミン、並びにイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、TEA、トリプロピルアミン、エタノールアミン、2-ジエチルアミノエタノール、トリメタミン、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン(hydramine)、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、ブリン、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂等の塩基性イオン交換樹脂の塩が挙げられる。特に好ましい非毒性の有機塩基としては、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメタミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン、及びカフェインが挙げられる。

【0030】

「ホスフィネート」は、-P(=O)R-O-Rを意味する。式中、各Rは独立して、H、アルキル、炭素環、複素環、カルボシクロアルキル又はヘテロシクロアルキルである。具体的なホスフィネート基としては、例えば、-P(=O)Me-OEt等のアルキルホスフ50

イネート(即ち、-P(0)R-O-アルキル)が挙げられる。

【0031】

「スルファモイル」は、-SO₂-N(R)₂を意味する。式中、各Rは独立して、H、アルキル、炭素環、複素環、カルボシクロアルキル又はヘテロシクロアルキルである。具体的なスルファモイル基としては、例えば、メチルスルファモイル(-SO₂-NHMe)等のアルキルスルファモイル；フェニルスルファモイル等のアリールスルファモイル；ベンジルスルファモイル等のアラルキルスルファモイルが挙げられる。

【0032】

「スルフィド」は、-S-Rを意味する。式中、Rは、H、アルキル、炭素環、複素環、カルボシクロアルキル又はヘテロシクロアルキルである。具体的なスルフィド基としては、例えば、メルカプト；メチルスルフィド(-S-Me)等のアルキルスルフィド；フェニルスルフィド等のアリールスルフィド；ベンジルスルフィド等のアラルキルスルフィドが挙げられる。

【0033】

「スルフィニル」は、-SO-R基を意味する。式中、Rは、H、アルキル、炭素環、複素環、カルボシクロアルキル又はヘテロシクロアルキルである。具体的なスルフィニル基としては、例えば、メチルスルフィニル等のアルキルスルフィニル(即ち、-SO-アルキル)；フェニルスルフィニル等のアリールスルフィニル(即ち、-SO-アリール)；ベンジルスルフィニル等のアラルキルスルフィニルが挙げられる。

【0034】

「スルホンアミド」は、-NR-SO₂-Rを意味する。式中、各Rは独立して、H、アルキル、炭素環、複素環、カルボシクロアルキル又はヘテロシクロアルキルであり、炭素環又は複素環である。具体的なスルホンアミド基としては、例えば、メチルスルホンアミド等のアルキルスルホンアミド(例えば、-NH-SO₂-アルキル)；フェニルスルホンアミド等のアリールスルホンアミド(即ち、-NH-SO₂-アリール)；ベンジルスルホンアミド等のアラルキルスルホンアミドが挙げられる。

【0035】

「スルホニル」は、-SO₂-Rを意味する。式中、Rは、アルキル、炭素環、複素環、カルボシクロアルキル又はヘテロシクロアルキルである。具体的なスルホニル基としては、例えば、メチルスルホニル等のアルキルスルホニル(即ち、-SO₂-アルキル)；フェニルスルホニル等のアリールスルホニル；ベンジルスルホニル等のアラルキルスルホニルが挙げられる。

【0036】

本明細書で使用される「及びその塩及び溶媒和物」という表現は、本発明の化合物が、塩及び溶媒和物の形態のうちの1種、又は複数種の混合物として存在してもよいことを意味する。例えば、本発明の化合物は、特定の1種類の塩又は溶媒和物の形態として、実質的に純粋であってもよく、2種類以上の塩又は溶媒和物の形態の混合物であってもよい。

【0037】

本発明は、細胞内でのヘッジホッギナル伝達を阻害する方法であって、前記細胞を、一般式Iに示す化合物：

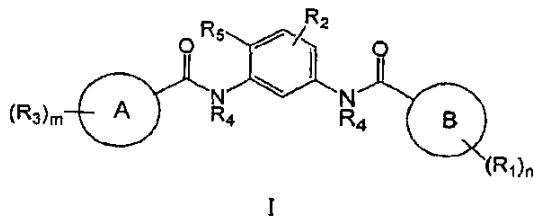
10

20

30

40

【化3】



10

(式中、環 A、環 B、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、m 及び n は、ここに定義される通り) と接触させることを含んでなる方法を提供する。

【0038】

本発明の別の態様によれば、一般式(I)を有する新規な化合物が提供される。

【0039】

環 A は、0～3 個の R₃ で(即ち、m は 0～3)置換された炭素環又は複素環であり、R₃ は独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、アルキル、アシル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、炭素環又は複素環である。ここで、各アルキル、アシル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、炭素環及び複素環は、任意にヒドロキシル、ハロゲン、アミノ、ニトロ、アルキル、アシル、スルホニル又はアルコキシで置換されていてもよい。特定の実施形態によれば、A は、任意にアリール又はヘテロアリールで置換されていてもよい。特定の実施形態によれば、環 A は、任意に、ベンゼン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、チオフェン、チアゾール、イミダゾール、ピロール又はピラゾールで置換されていてもよい。特定の実施形態によれば、環 A は、ベンゼンである。

20

【0040】

環 B は、0～4 個の R₁ で(即ち、n は 0～4)置換された炭素環又は複素環であり、R₁ は独立して、ヒドロキシル、ハロゲン、アミノ、ニトロ、シアノ、アルキル、アシル、スルホニル、スルフィニル、アルコキシ、カルバモイル、アシルアミン、スルファモイル又はスルホンアミドである。ここで、前記アミノ、アルキル、アシル、スルホニル、スルフィニル、アルコキシ、カルバモイル、アシルアミン、スルファモイル及びスルホンアミド置換基は、任意にアミノ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ(=O)で置換されていてもよく、或いは、任意にヒドロキシル、アミノ、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ又はアシルで置換されていてもよい、炭素環又は複素環で置換されていてもよい。

30

【0041】

或いは、R₁ は、任意にヒドロキシル、ハロゲン、アミノ、ニトロ、シアノ、アルキル、アシル、スルホニル、スルフィニル、アルコキシ、カルバモイル、アシルアミン、スルファモイル、スルホンアミド、炭素環又は複素環で置換されていてもよい、炭素環及び複素環である。ここで、前記アミノ、アルキル、アシル、スルホニル、スルフィニル、アルコキシ、カルバモイル、アシルアミン、スルファモイル、スルホンアミド、炭素環及び複素環置換基は、任意にアミノ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソで置換されていてもよく、又は任意にヒドロキシル、アミノ、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ又はアシルで置換されていてもよい、炭素環又は複素環で置換されていてもよい。

40

【0042】

ある実施形態によれば、環 B は、アリール又はヘテロアリールである。特定の実施形態によれば、環 B はベンゼンである。特定の実施形態によれば、環 B は、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピラジン、1,2,4-トリアジン、チオフェン、チアゾール、イミダ

50

ゾール、ピロール又はピラゾールである。特定の実施形態によれば、環Bは、ピリジン-2-イルである。特定の実施形態によれば、環Bは、1,2,4-トリアジン-3-イルである。特定の実施形態によれば、環Bは、ピリミジン-3-イルである。特定の実施形態によれば、環Bは、ピラジン-2-イルである。特定の実施形態によれば、環Bは、1H-ピラゾール-3-イルである。特定の実施形態によれば、環Bは、チアゾール-4-イルである。

【0043】

特定の実施形態によれば、複素環は（あらゆる場合、例えば、A、B、R₁、R₃である場合、及び、置換基である場合に）、ヘテロ原子Nのみ、ヘテロ原子Oのみ又はヘテロ原子Sのみを有していてもよく、ヘテロ原子の組み合わせ（例えば、N及びS原子、N及びO原子、O及びS原子、又は、N、O及びS原子等）を有していてもよい。

10

【0044】

R₁は、ヒドロキシル、ハロゲン、アミノ、ニトロ、シアノ、アルキル、スルホニル、スルフィニル、アルコキシ、カルバモイル、アシルアミン、スルファモイル又はスルホンアミドである。ここで、前記アミノ、アルキル、アシル、スルホニル、スルフィニル、アルコキシ、カルバモイル、アシルアミン、スルファモイル及びスルホンアミド置換基は、任意にアミノ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソで置換されていてもよく、又は任意にヒドロキシル、アミノ、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ又はアシルで置換されていてもよい、炭素環又は複素環で置換されていてもよい。ある実施形態によれば、R₁は、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アルキルスルホニル、ハロアルキル又はアルキルスルホニルアルキルである。特定の実施形態によれば、R₁は、C₁、メチル、メトキシ、メチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、C_{F₃}、プロモメチル、メチルスルホニルメチルである。別の実施形態によれば、R₁は、複素環アルキル、複素環アミノアルキルである。特定の実施形態によれば、R₁は、任意にメチル又はエチルで置換されていてもよい、ピペラジニルメチル、ピペリジニルメチル、モルホリノメチルである。別の特定の実施形態によれば、R₁は、4-メチルピペリジン-4-イルアミノメチルである。

20

【0045】

或いは、R₁は、任意にヒドロキシル、ハロゲン、アミノ、ニトロ、シアノ、アルキル、アシル、スルホニル、スルフィニル、アルコキシ、カルバモイル、アシルアミン、スルファモイル、スルホンアミド、炭素環又は複素環で置換されていてもよい、炭素環及び複素環である。ここで、前記アミノ、アルキル、アシル、スルホニル、スルフィニル、アルコキシ、カルバモイル、アシルアミン、スルファモイル、スルホンアミド、炭素環及び複素環置換基は、任意にアミノ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソで置換されていてもよく、又は、任意にヒドロキシル、アミノ、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ又はアシルで置換されていてもよい、炭素環又は複素環で置換されていてもよい。ある実施形態によれば、R₁は、任意にアルキル、アシル又はヒドロキシアルキルで置換されていてもよい、ピペラジンである。特定の実施形態によれば、R₁は、メチル、エチル、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、3-メチルブタノイル、シクロプロピルカルボニル又はヒドロキシエチルである。別の実施形態によれば、R₁は、1,2,4-トリアゾール-1-イルである。別の実施形態によれば、R₁は、任意にヒドロキシルで置換されていてもよい、ピペリジンである。特定の実施形態によれば、R₁は、4-ヒドロキシピペリジン-1-イルである。別の実施形態によれば、R₁は、モルホリノである。別の実施形態によれば、R₁は、フェニルである。

30

【0046】

ある実施形態によれば、R₁は、アルキル、ハロアルキル、アリール、複素環又はヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記アリール、複素環又はヘテロシクロアルキルは、任意に、ヒドロキシル、ハロゲン、アルキル、アルカノイル又はヒドロキシアルキルで置換されていてもよい。ある実施形態によれば、R₁は、任意にアルキル又はアルカノイルで置換されていてもよい、複素環である。ある実施形態によれば、R₁は、M_e、C_{F₃}、

40

50

P h、4 - F - フェニル、ピペラジン - 1 - イル、4 - メチルピペラジン - 1 - イル、4 - エチルピペラジン - 1 - イル、4 - アセチルピペラジン - 1 - イル、3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル、4 - (2 - ヒドロキシエチル) - ピペラジン - 1 - イル、(4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル、(4 - エチルピペラジン - 1 - イル)メチル、(4 - アセチルピペラジン - 1 - イル)メチル、(3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル、4 - ヒドロキシペリジン - 1 - イル、(ペリジン - 1 - イル)メチル、(1 - メチルピペリジン - 4 - イルアミノ)メチル、モルホリノ、(3 , 5 - ジメチル)モルホリノ、モルホリノメチル又は1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イルである。

【0047】

R₂は、各々任意にヒドロキシル、ハロゲン、アミノ、ニトロ、アルキル、アシル、スルホニル又はアルコキシで置換されていてもよい、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、アシル又はアルコキシである。特定の実施形態によれば、R₂はHである。

【0048】

R₃は、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、アルキル、アシル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、炭素環又は複素環である。ここで、各アルキル、アシル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、炭素環及び複素環は、任意にヒドロキシル、ハロゲン、アミノ、ニトロ、アルキル、アシル、スルホニル又はアルコキシで置換されていてもよい。特定の実施形態によれば、R₃は、ハロゲン(例えば、F又はCl)、アルキル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアルキル又は複素環である。特定の実施形態によれば、R₃は、Me、F、Cl、-CH₂-SO₂-Me、-SO₂-Me、1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル、1 H - イミダゾール - 1 - イル、モルホリノ、チオモルホリノメチル(Sが酸化型SO₂である)、1 , 2 , 3 - チアジアゾール - 4 - イル又はN - メチル - ピペリジニルである。特定の実施形態によれば、環Aは、以下のR₃基で置換されている。o - Me、m - Me、p - Me、p - F、o - F、m - F、m - F及びp - F、o - Cl、m - Cl、p - Cl、p - F及びm - Cl、p - CH₂-SO₂-Me、P - SO₂-Me、o - Cl、p - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル、p - 1 H - イミダゾール - 1 - イル、o - モルホリノ、p - チオモルホリノメチル(Sが酸化型SO₂である)、p - 1 , 2 , 3 - チアジアゾール - 4 - イル又はp - N - メチル - ピペリジニル。

【0049】

特定の実施形態によれば、mは0である。即ち、R₃が存在しない。別の実施形態によれば、mは1~3である。特定の実施形態によれば、R₃は1である。

【0050】

R₄は何れの場合も、独立にH又はアルキルである。ある実施形態において、R₄は独立に、H又はメチルである。ある実施形態によれば、R₄は何れの場合もHである。別の実施形態によれば、R₄は何れの場合もメチルである。

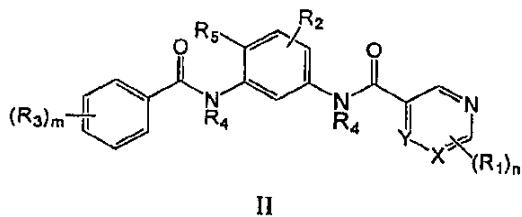
【0051】

R₅は、ハロゲン、アルキル又はハロアルキルである。特定の実施形態において、R₅はクロロである。別の実施形態によれば、R₅はフルオロである。別の実施形態によれば、R₅はメチルである。別の実施形態によれば、R₅はトリフルオロメチルである。

【0052】

本発明の別の態様では、一般式IIを有する化合物：

【化4】



10

(式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、m及びnは、本明細書に定義される通りであり、Xは、C R₁又はNであり；Yは、C R₁又はNである)、
並びに、その溶媒和物及び溶媒和物が提供される。

【0053】

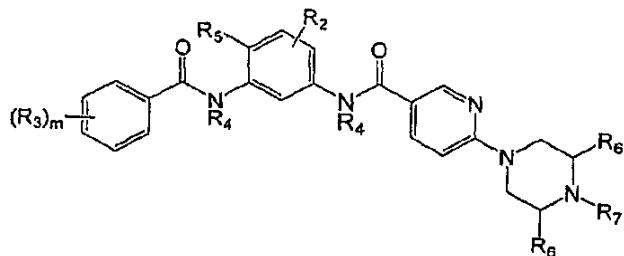
特定の実施形態によれば、X及びYは両方ともC R₁である。特定の実施形態によれば、XがNであり、YがC R₁である。特定の実施形態によれば、XがC R₁であり、YがNである。別の特定実施形態によれば、X及びYは両方ともNである。

【0054】

20

特定の実施形態によれば、本発明の化合物は、一般式IIaを有する：

【化5】



30

(式中、R₂、R₃、R₄、R₅及びmは、本明細書に定義される通りであり；R₆は、独立してH又はアルキルであり；R₇は、H、アルキル、ヒドロキシ置換されたアルキル又はアルカノイルである)。

【0055】

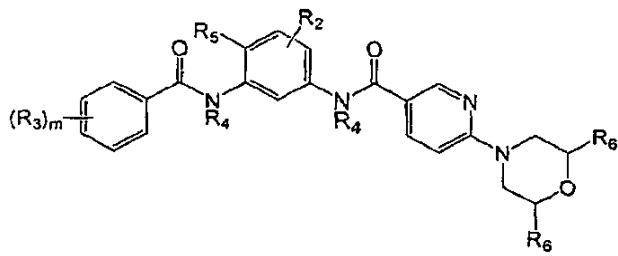
特定の実施形態によれば、両方のR₆が、Hである。特定の実施形態によれば、両方のR₆が、メチルである。特定の実施形態によれば、R₇は、Hである。特定の実施形態によれば、R₇は、アセチルである。

40

【0056】

特定の実施形態によれば、本発明の化合物は、一般式IIbを有する：

【化6】



IIb

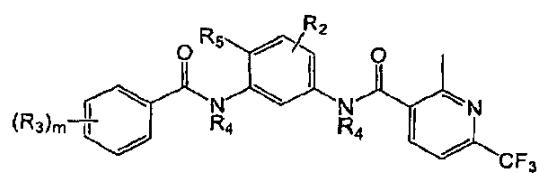
10

(式中、R₂、R₃、R₄、R₅及びmは、本明細書に定義される通りであり、R₆は、独立してH又はアルキルである)。特定の実施形態によれば、R₆は何れもHである。特定の実施形態によれば、R₆は何れもメチルである。

【0057】

特定の実施形態によれば、本発明の化合物は、一般式IIcを有する：

【化7】



IIc

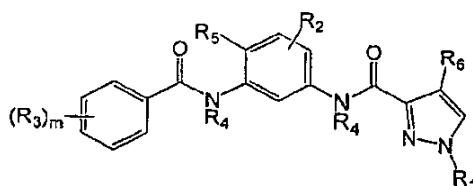
20

(式中、R₂、R₃、R₄、R₅及びmは、本明細書に定義される通りである)。

【0058】

特定の実施形態によれば、本発明の化合物は、一般式IIIを有する：

【化8】



III

30

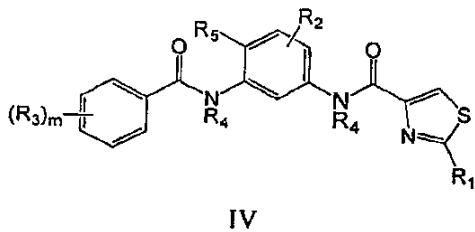
(式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅及びmは、本明細書に定義される通りであり、R₆は、H又はアルキルである)。特定の実施形態によれば、R₆はHである。特定の実施形態によれば、R₆は何れもメチルである。

【0059】

特定の実施形態によれば、本発明の化合物は、一般式IVを有する：

40

【化9】



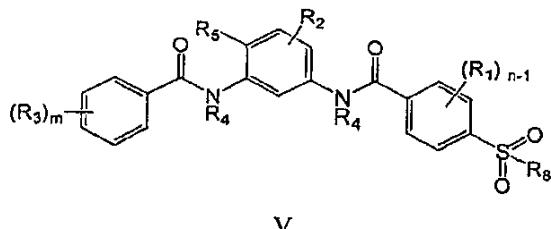
10

(式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅及びmは、本明細書に定義される通りである)。特定の実施形態によれば、R₁はアリールである。特定の実施形態によれば、R₁はフェニルである。

【0060】

特定の実施形態によれば、本発明の化合物は、一般式Vを有する：

【化10】



20

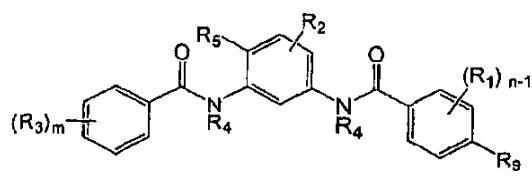
(式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、m及びnは、本明細書に定義される通りであり；R₈は、H、アルキル又はハロアルキルである)。特定の実施形態によれば、R₈はメチル又はC₂F₅である。特定の実施形態によれば、nは2であり、R₁はH又はC₁である。

30

【0061】

特定の実施形態によれば、本発明の化合物は、一般式VIを有する：

【化11】



40

(式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、m及びnは、本明細書に定義される通りであり；R₉は、ヘテロアリールである)。特定の実施形態によれば、R₉は、1H-イミダゾール-1-イルである。特定の実施形態によれば、R₉は、1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルである。

【0062】

本発明の別の態様によれば、細胞内のヘッジホッグシグナル伝達を阻害する方法であつて、前記細胞を、一般式I、II、IIa～IIc及びIII～VIの何れか1つに示す化合物と接触させることを含んでなる方法が提供される。

50

【0063】

本発明の別の態様によれば、癌を治療する方法であって、有効量の一般式I、II、IIa～IIc及びIII～VIの何れか1つの化合物を、これを必要とする哺乳動物に投与することを含んでなる方法が提供される。

【0064】

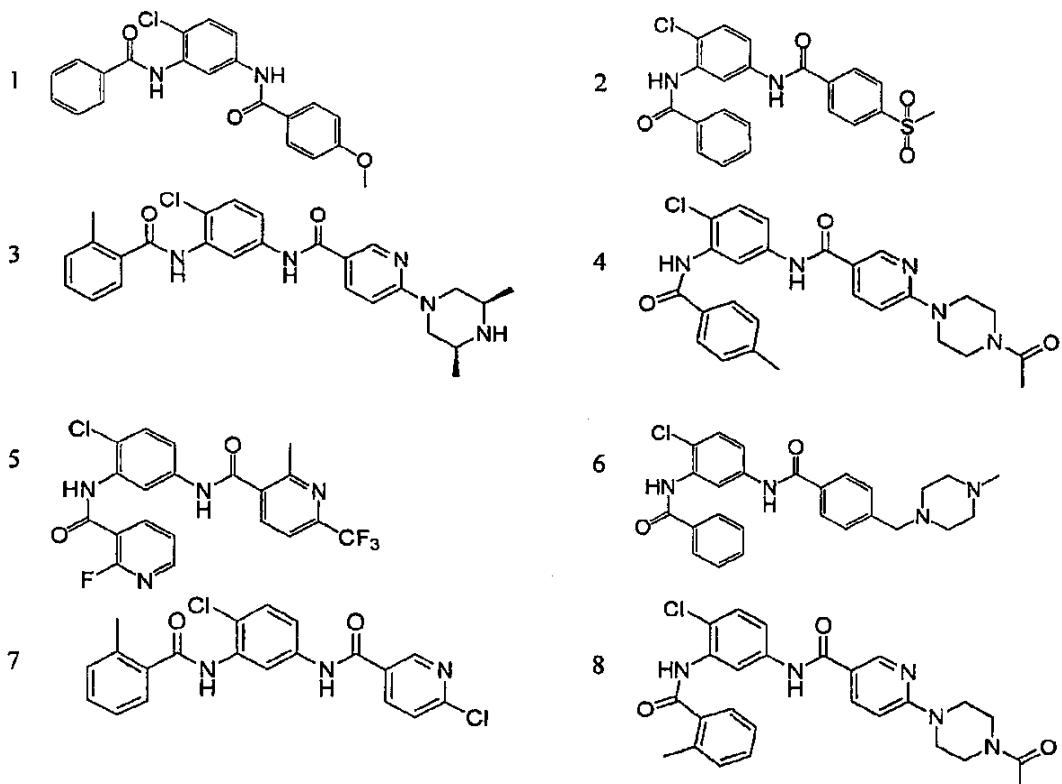
本発明の別の態様によれば、哺乳動物のヘッジホッグシグナル伝達と関連する疾患又は状態を治療する方法であって、有効量の一般式I、II、IIa～IIc及びIII～VIの何れか1つの化合物を、哺乳動物に投与することを含んでなる方法が提供される。

【0065】

具体的な本発明の化合物を以下に挙げるが、これらに限定されるものではない。 10

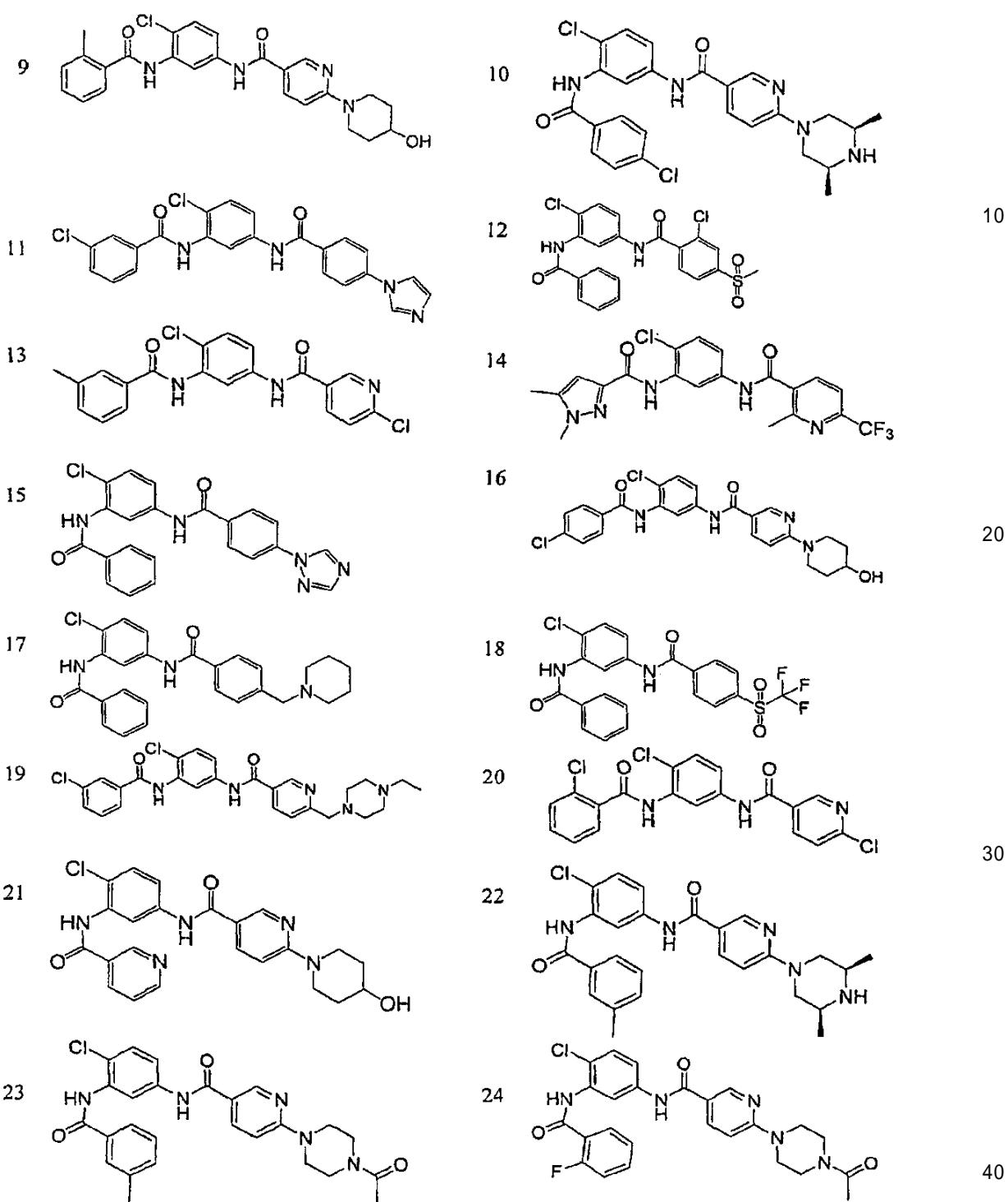
【0066】

【化12】



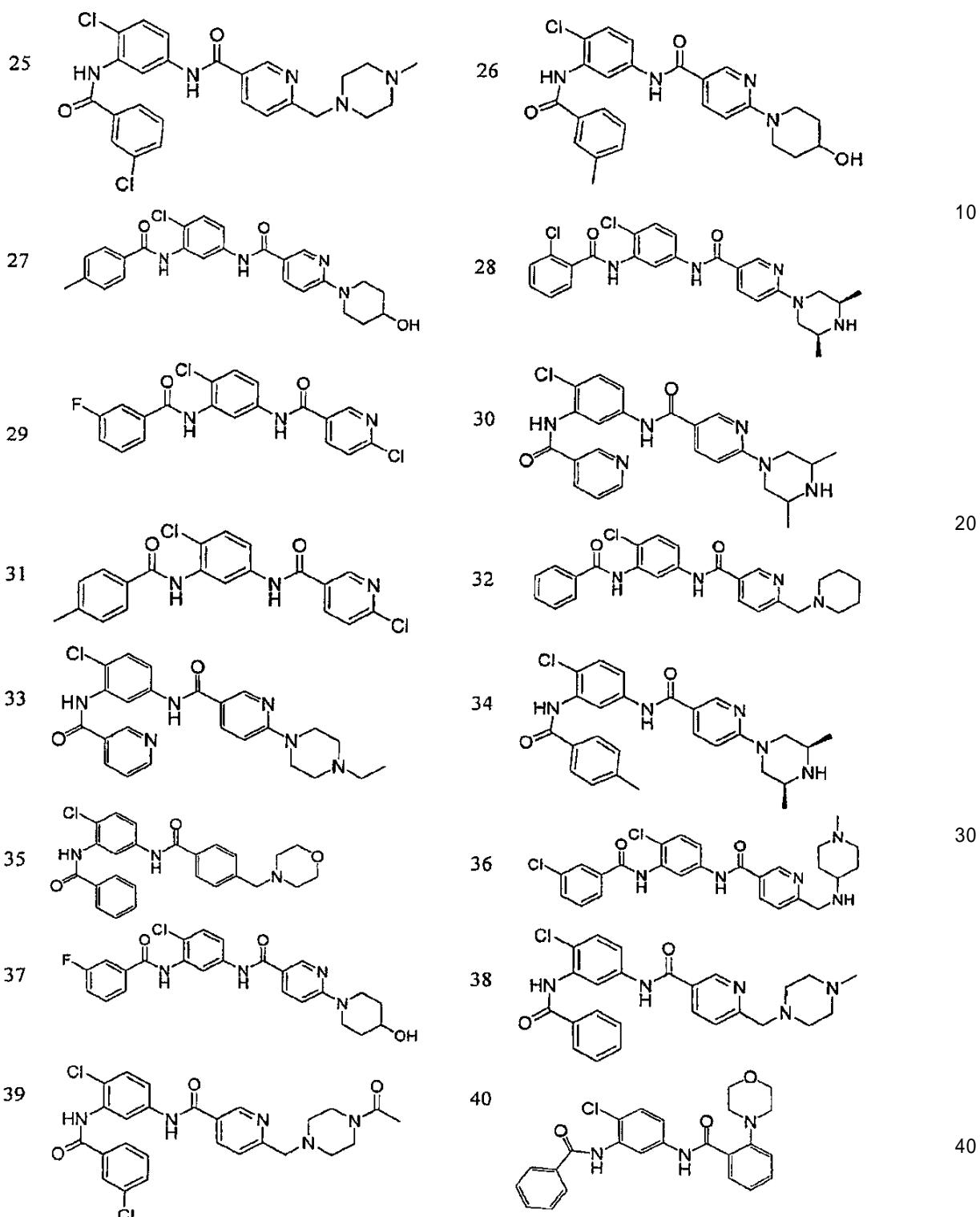
【0067】

【化 1 3】



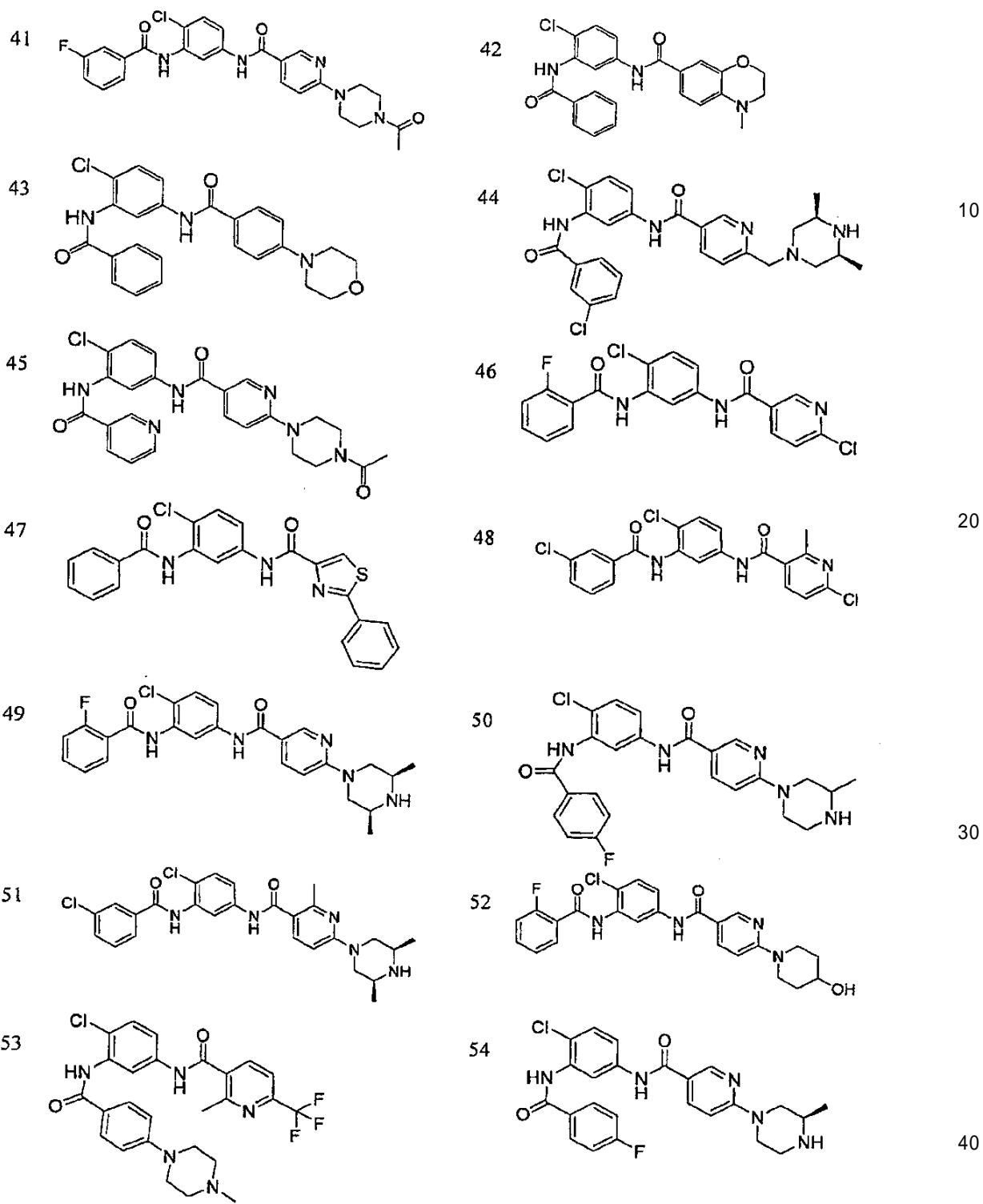
【0068】

【化14】



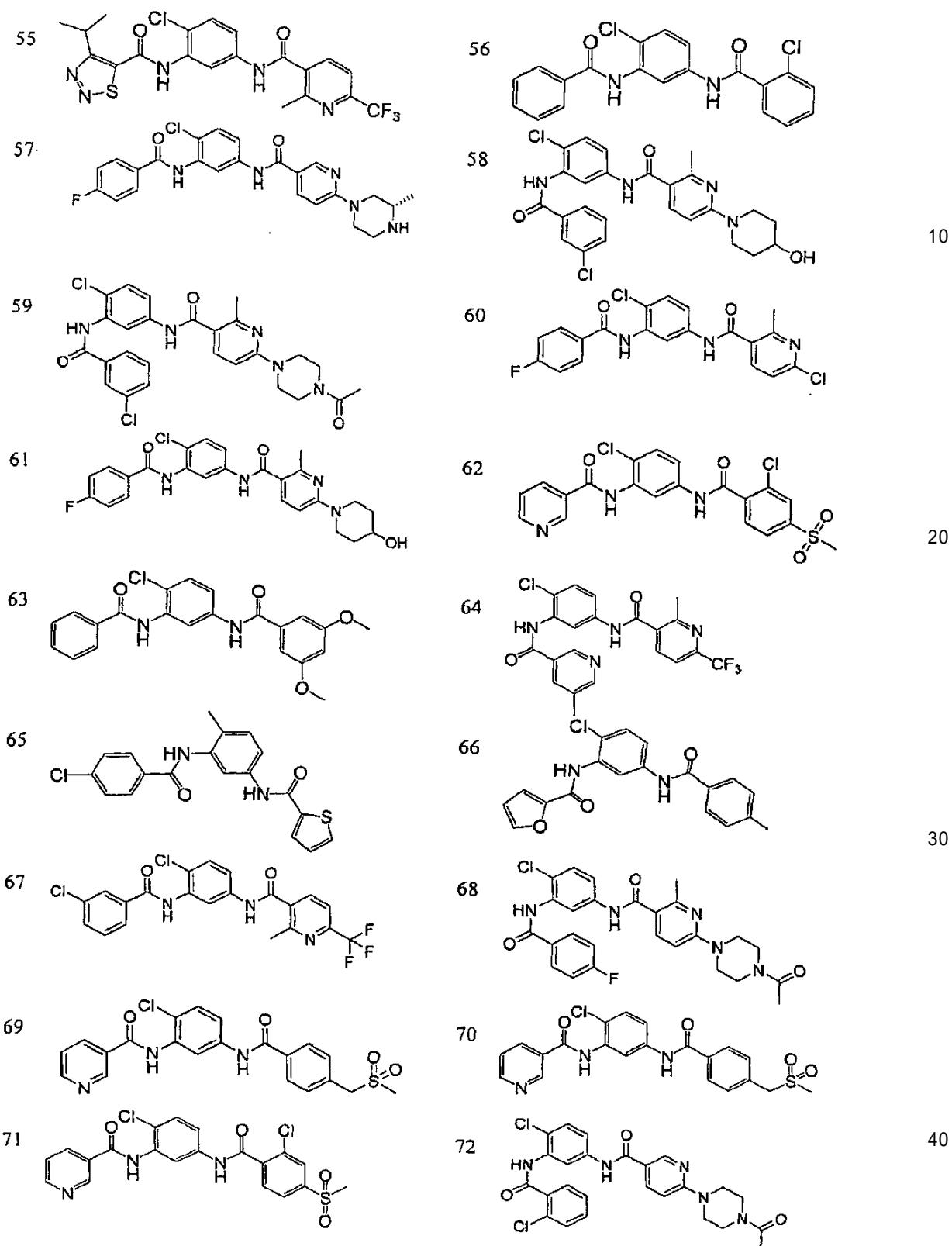
【0069】

【化 1 5 】



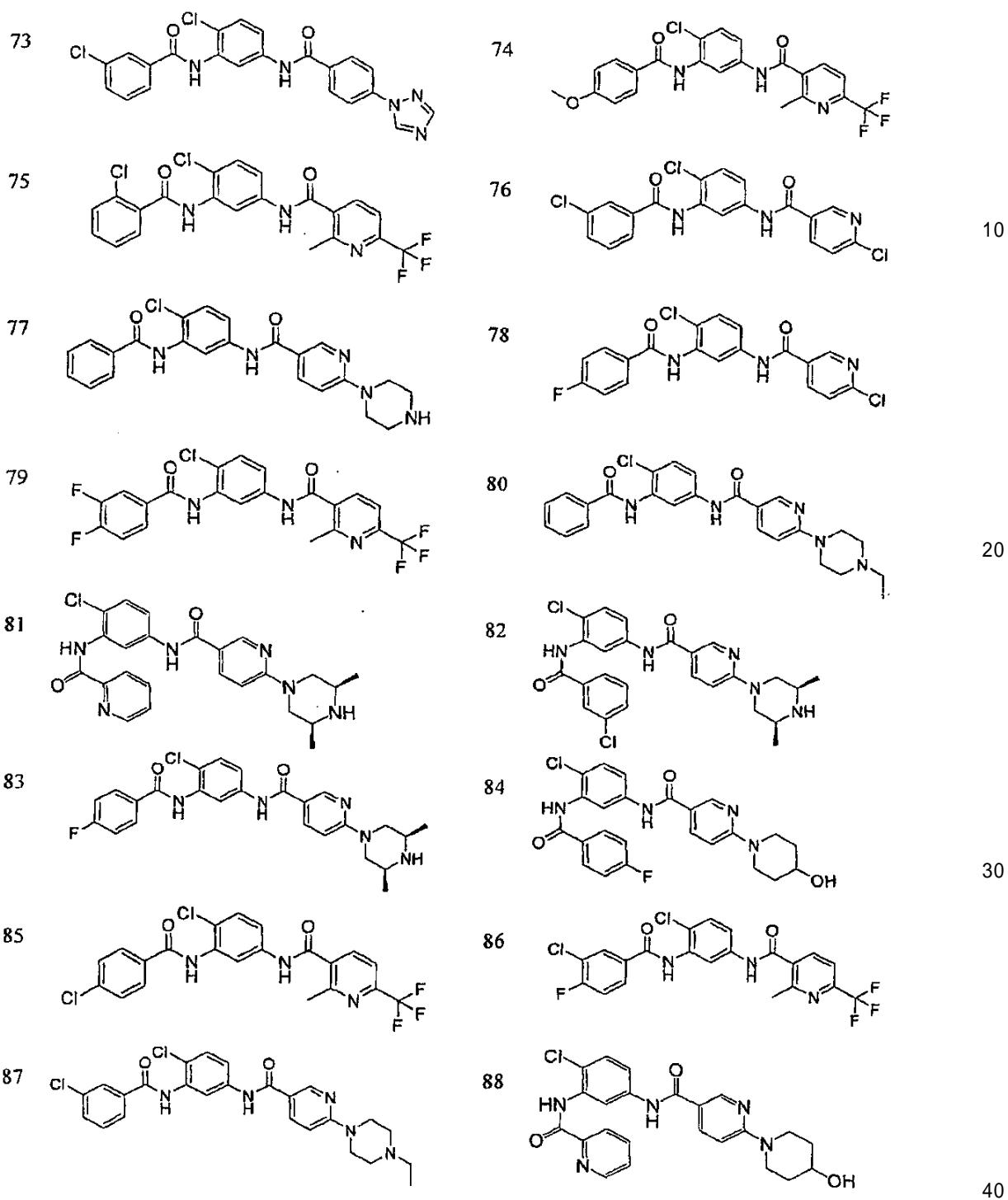
【 0 0 7 0 】

【化 1 6】



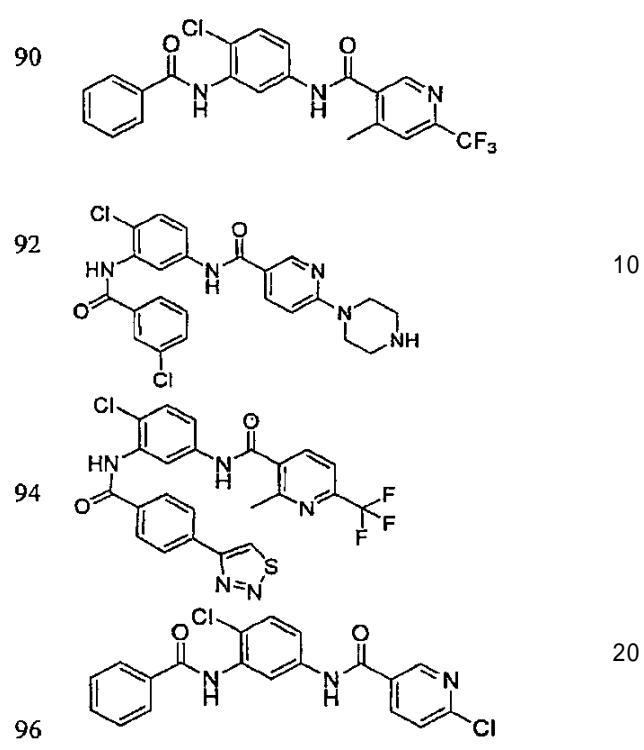
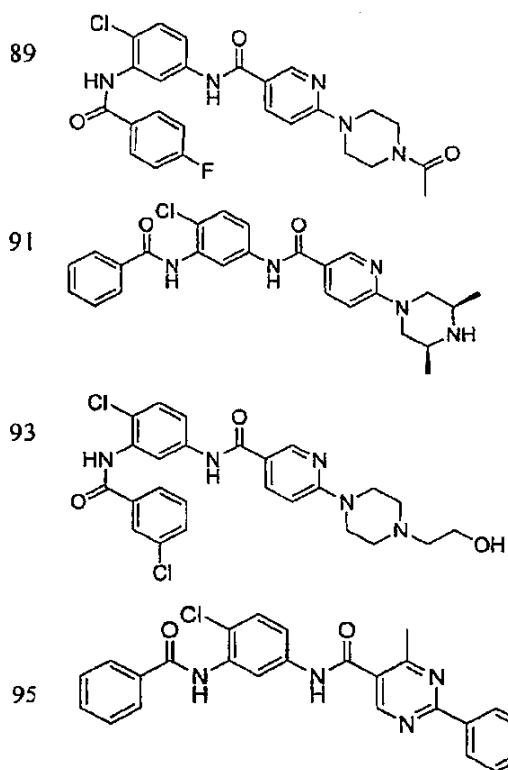
【 0 0 7 1 】

【化 1 7】



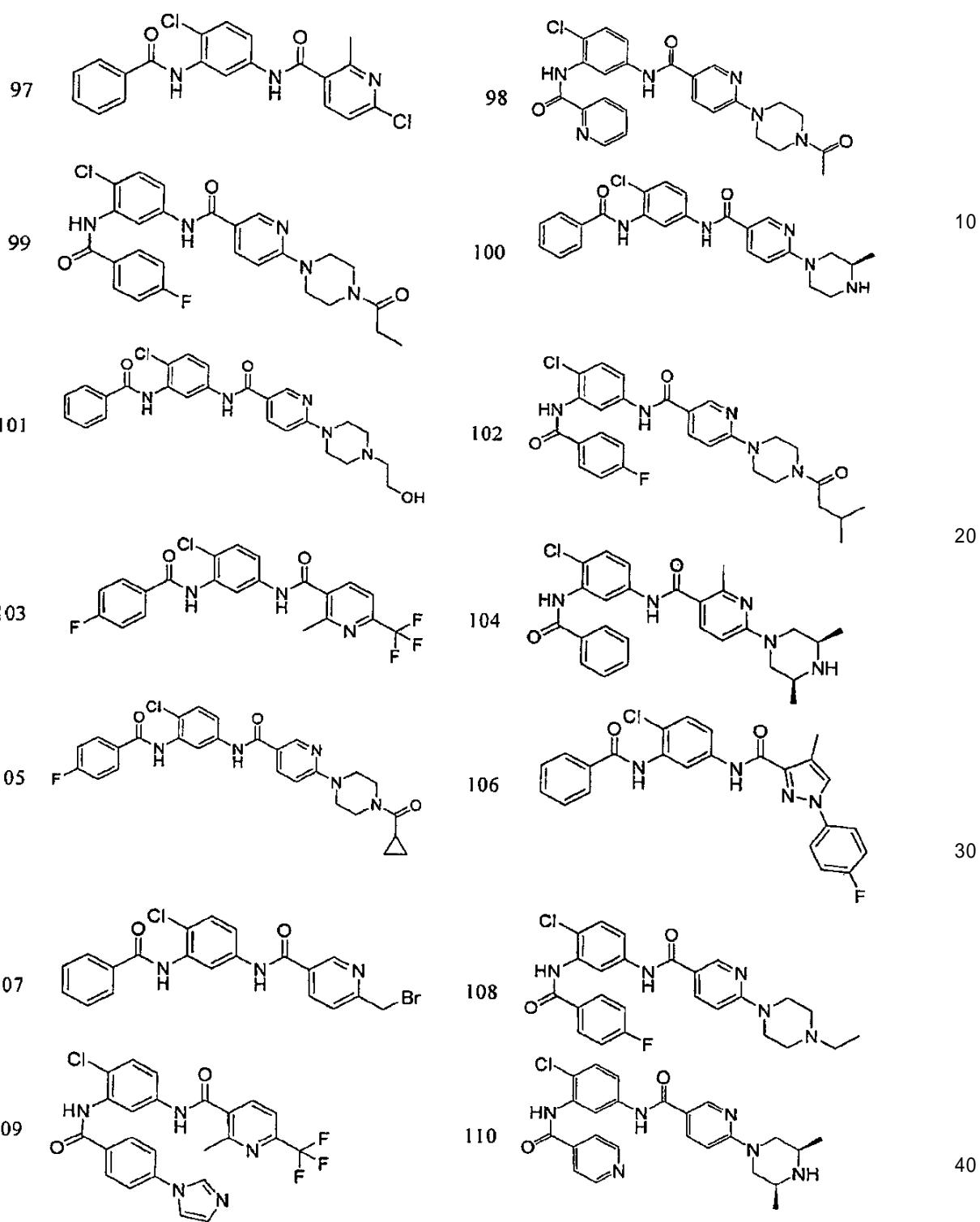
【 0 0 7 2 】

【化 1 8】



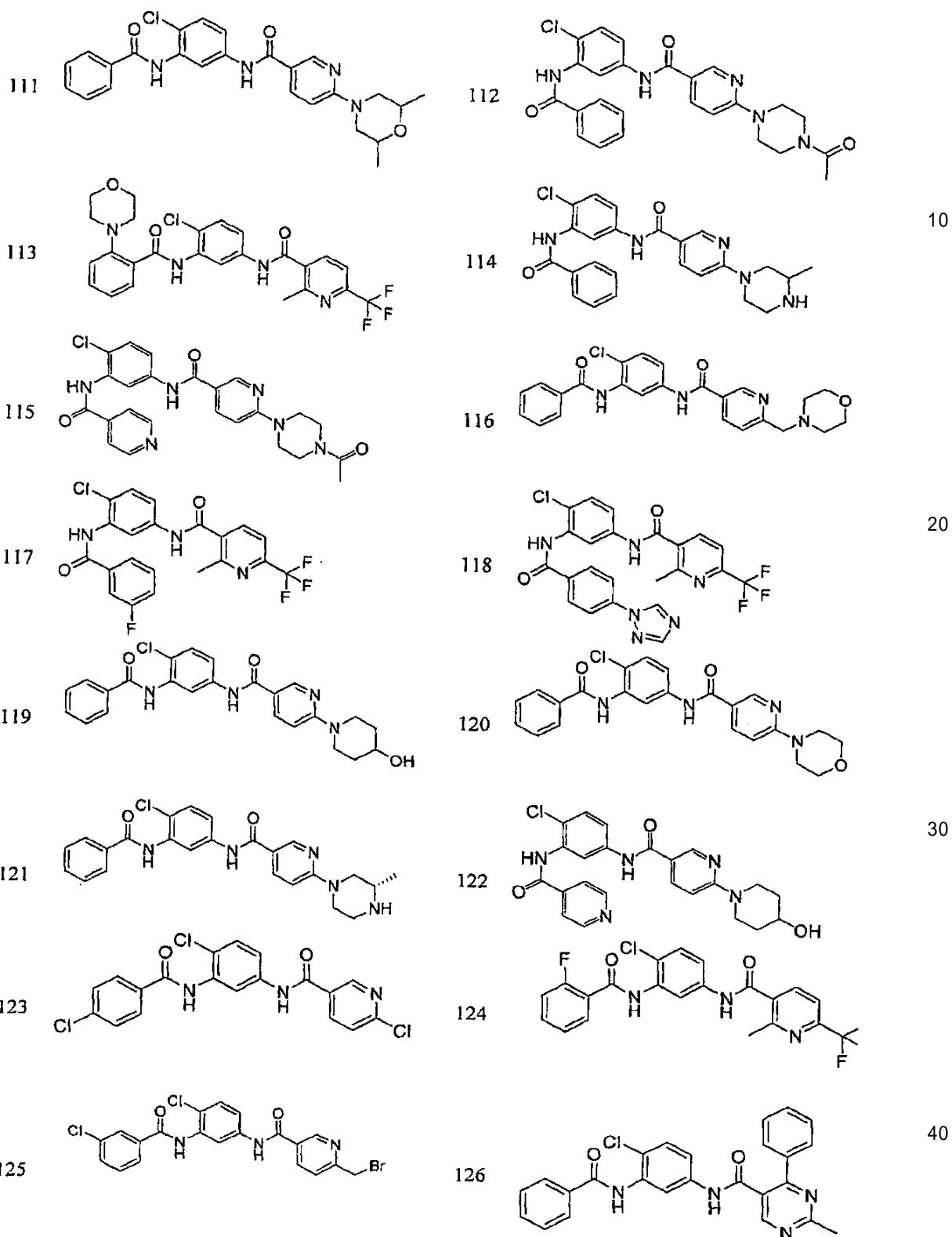
【 0 0 7 3 】

【化 1 9 】



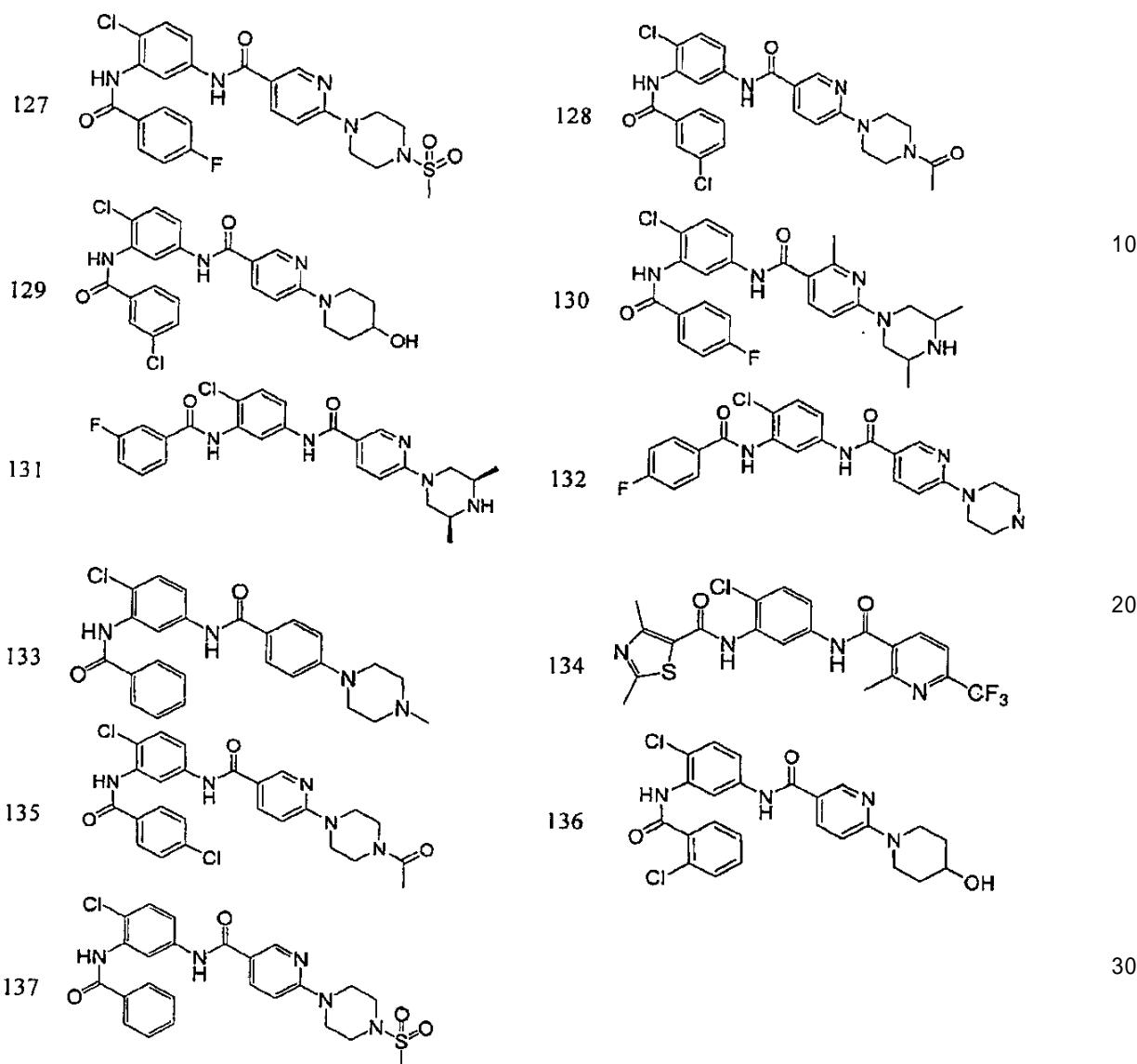
【 0 0 7 4 】

【化 2 0】



【 0 0 7 5 】

【化 2 1】

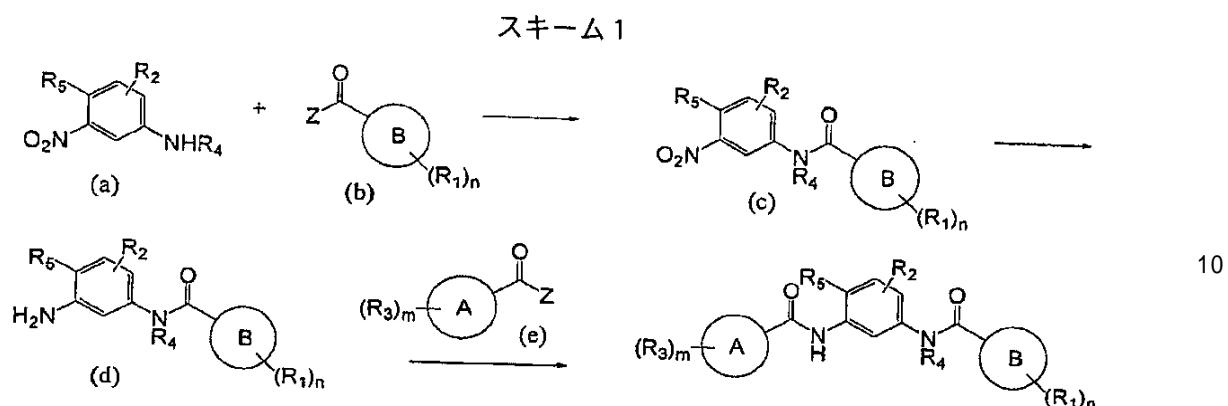


【 0 0 7 6 】

本発明の化合物は、市販の出発物質及び試薬から、標準的な有機合成技術を用いて調製される。当然ながら、本発明の化合物の調製に用いられる合成方法は、化合物が有する具体的な置換基に応じて異なり、また、有機合成では通例であるが、種々の保護及び脱保護処理が必要となる場合がある。本発明の化合物は、以下の一般スキーム1に従って、確立されたアミド結合形成法により、A、B及び中心環をカップリングして調製することができる。

【 0 0 7 7 】

【化22】



【0078】

スキーム中、Zは、ハロゲン化物(クロロ等)又はヒドロキシルである。ニトロアニリン(a)が酸ハロゲン化物又はカルボン酸(b)とカップリングして中間体(c)を生じ、続いて中間体(c)が還元されてアミン(d)を生じる。次いでアミン(d)が酸ハロゲン化物又はカルボン酸(e)とカップリングして最終化合物を生じる。

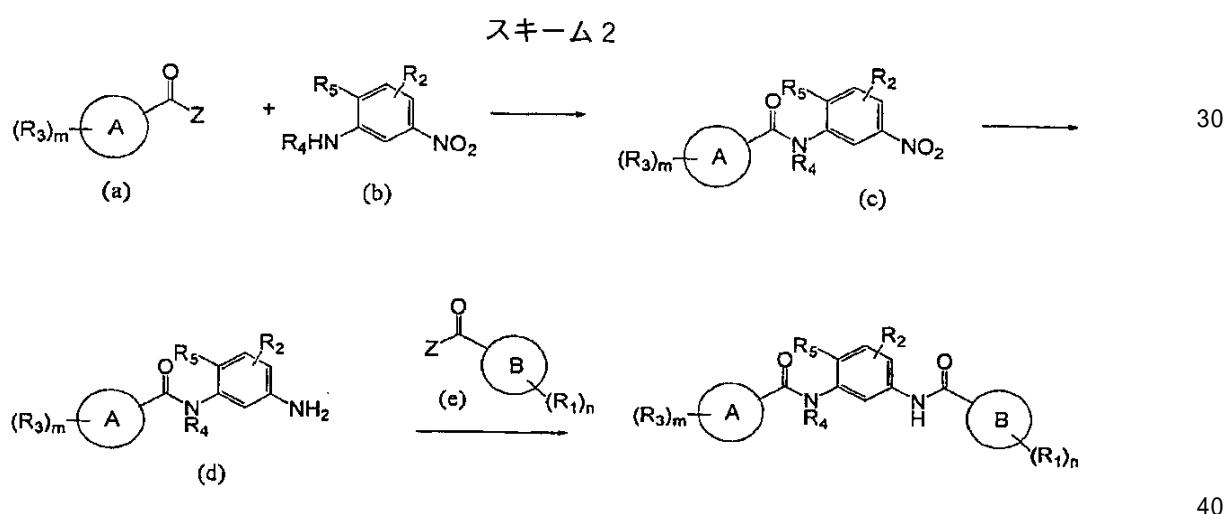
20

【0079】

本発明の化合物は、一般的手法2に従って、別の順序で環をカップリングさせることによっても調製することができる。

【0080】

【化23】



【0081】

スキームにおいて、ニトロアニリン(b)が酸ハロゲン化物又はカルボン酸(a)とカップリングして中間体(c)を生じ、続いて中間体(c)が還元されてアミン(d)を生じる。次いでアミン(d)が酸ハロゲン化物又はカルボン酸(e)とカップリングして、最終化合物を生じる。

【0082】

本発明の化合物は、1又は2以上の不斉炭素原子を含んでいてもよい。従って、本化合物はジアステレオマー、エナンチオマー又はこれらの混合物として存在していてもよい。化合物の合成においては、ラセミ化合物、ジアステレオマー又はエナンチオマーの何れも

50

、出発物質又は中間体として用いることができる。ジアステレオマー化合物は、クロマトグラフィー又は晶析法により分離することができる。同様に、エナンチオマー混合物は、同様の技術や、本技術分野で公知の他の技術を用いて分離することができる。不斉炭素原子は各々、R又はSの何れかの立体配置を取り得るが、これらの立体配置は何れも、本発明の範囲内にある。

【0083】

本発明には、上記化合物のプロドラッグも包含される。適切なプロドラッグとしては、公知のアミノ保護基やカルボキシ保護基等が生理学的条件下で（例えば加水分解等により）遊離して親化合物を生じるものが挙げられる。具体的なプロドラッグ群としては、アミノ、アミジノ、アミノアルキレンアミノ、イミノアルキレンアミノ又はグアニジノ基中の窒素原子が、ヒドロキシ(OH)基、アルキルカルボニル(-CO-R)基、アルコキシカルボニル(-CO-OR)基、アシルオキシアルキルアルコキシカルボニル(-CO-O-R-CO-R)基で置換された化合物が挙げられる。ここで、Rは、1価又は2価の基で、上記に定義される通りであるか、或いは、-C(O)-O-CP1P2-ハロアルキルの一般式を有する基である。ここで、P1及びP2は、同じであっても異なっていてもよく、H、低級アルキル、低級アルコキシ、シアノ、ハロ低級アルキル(halo lower alkyl)又はアリールである。プロドラッグ化合物は、上記の本発明の化合物を、活性化したアシル化合物と反応させて、本発明の化合物が有する窒素原子を、活性化アシル化合物のカルボニルと結合させることにより、調製することができる。適切な活性化カルボニル化合物は、好適な脱離基がカルボニル炭素に結合してなる化合物であり、例えばハロゲン化アシル、アシルアミン、アシルピリジニウム塩、アルコキシドアシル(acyl alkoxide)、そして特にアシルフェノキシド(acyl phenoxyde)（例えば、p-ニトロフェノキシアシル、ジニトロフェノキシアシル、フルオロフェノキシアシル、及びジフルオロフェノキシアシル等）が含まれる。反応は通常、発熱反応であり、不活性溶媒中にて - 78 ~ 約 50 の低温で行なわれる。また、反応は通常、炭酸カリウム又は炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、或いはピリジン、TEA等のアミン等の有機塩基の存在下で行われる。プロドラッグの調製法の一例が、1997年4月15日に出願されたUSSN 08/843,369（国際公開公報WO 98 46576に相当）に記載されている。この文献の内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0084】

本発明の化合物は、ヘッジホッグシグナル伝達を阻害するので、ヘッジホッグシグナル伝達の異常を伴う癌の治療に有用である。かかる異常としては、例えば、PatchedがSmoothedを抑制せず、或いは抑制が不十分である場合（Ptc機能喪失表現型）、及び/又は、Patchedによる抑制に関係なくSmoothedが活性である場合（Smoo機能獲得表現型）等が挙げられる。かかる癌の種類の例には、基底細胞癌、髄芽腫等の神経外胚葉腫瘍、髄膜腫、血管腫、膠芽腫、膀胱腺癌、扁平上皮肺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、軟骨肉腫、乳癌、横紋筋肉腫、食道癌、胃癌、胆道癌、腎癌、甲状腺癌等が含まれる。本発明の化合物の投与は、他の抗ガン治療（例えば放射線療法や化学療法等）の実施の前、実施と同時、又は実施の後の何れであってもよい。適切な細胞増殖抑制(cytostatic)化学療法化合物としては以下のものが挙げられるが、これらに限定されるものではない。（i）シタラビン、フルダラビン、5-フルオロ-2'-デオキシリジン、ゲムシタビン、ヒドロキシ尿素又はメトトレキセート等の抗体謝剤；（ii）ブレオマイシン等のDNA断片化剤(DNA-fragmenting agent)、（iii）クロラムブシル、シスプラチン、シクロホスファミド又はナイトロジエンマスター等のDNA架橋剤；（iv）アドリアマイシン(ドキソルビシン)又はミトキサントロン等のインターラーコレート剤；（v）L-アスパラギナーゼ、シクロヘキシミド、ピューロマイシン又はジフテリア毒素等のタンパク質合成阻害剤；（vi）カンプトテシン又はトポテカン等のトポイソメラーゼI毒；（vii）エトポシド(VP-16)又はテニポシド等のトポイソメラーゼII毒；（viii）コルセミド、コルヒチン、パクリタキセル、ビンプラスチン又はビンクリスチン等の微小管標的剤(microtubule-directed agent)；（ix）フラボピリドール、スタウロスボリン、ST1571(CP50

G 57148B) 又はUCN-O1(7-ヒドロキシスタウロスボリン)等のキナーゼ阻害剤; (x)チオプラチン(thioplatin)、PS-341、フェニルブチレート、ET-18-OCH₃、又はファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤(L-739749、L-744832)等の種々の治験薬; ケルセチン、レスベラトロール、ピセアタンノール(piceatannol)、エピガロカテキンガレート(epigallocatechine gallate)、テアフラビン(theaflavin)、フラバノール、プロシアニジン、ベツリシン酸及びこれらの誘導体等のポリフェノール; (xi)グルココルチコイド又はフェンレチニド(fenretinide)等のホルモン; (xii)タモキシフェン、フィナステリド又はLHRHアンタゴニスト等のホルオニアンタゴニスト。特定の実施形態によれば、本発明の化合物は、シスプラチン、ドキソルビシン、タキソール、タキソテール及びマイトイシンCからなる群から選択される増殖抑制化合物と共に投与される。

10

【0085】

本発明で使用可能な別の種類の活性化合物としては、デスレセプターと結合して、アポトーシスに対する感受性を増加させ、或いはアポトーシスを誘導する化合物が挙げられる(「デスレセプターアゴニスト」)。かかるデスレセプターのアゴニストとしては、腫瘍壞死因子(TNF-)、腫瘍壞死因子(TNF-、リンフォトキシン-)、LT-(リンフォトキシン-)、TRAIL(Apo2L、DR4リガンド)、CD95(Fas、APO-1)リガンド、TRAMP(DR3、Apo-3)リガンド、DR6リガンド等のデスレセプターリガンド、並びに前記リガンドの何れかの断片及び誘導体が挙げられる。特定の実施形態によれば、デスレセプターリガンドはTNF-である。別の特定の実施形態によれば、デスレセプターアゴニストはApo2L/TRAILである。更に、デスレセプターリガンドとしては、抗CD95抗体、抗TRAIL-R1(DR4)抗体、抗TRAIL-R2(DR5)抗体、抗TRAIL-R3抗体、抗TRAIL-R4抗体、抗DR6抗体、抗TNF-R1抗体及び抗TRAMP(DR3)抗体等の、デスレセプターに対するアゴニストとなる抗体、並びに前記抗体の断片及び誘導体が挙げられる。

20

【0086】

細胞のアポトーシスに対する感受性を増加させる目的で、本発明の化合物を放射線療法と併用することもできる。「放射線療法」という表現は、新形成の治療における電磁波照射又は粒子放射の使用を指す。放射線療法は、標的領域に送達された高線量放射線が、腫瘍及び正常組織の双方において再生細胞を死滅させるという原理に基づく。放射線照射計画は、通常は放射線吸収線量(rad)、時間及び分割(fractionation)によって定義されるが、この定義は癌専門医が慎重に行なう必要がある。患者が受ける放射線量は、身体の他の器官に対する腫瘍の相対的な位置や、腫瘍の拡散範囲等、種々の検討事項に応じて変化する。放射線療法剤の例は、これに限定されるものではないが、放射線療法において提供されており、本技術分野では公知である(Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles I and Practice of Oncology, 24875 (Devita et al., 4th ed., vol 1, 1993))。放射線療法における近年の進歩として、三次元原体外照射(three-dimensional conformal external beam radiation)、強度変調放射線治療(IMRT)、定位的放射線治療及び近接照射療法(組織内放射線治療)が挙げられる。近接照射療法では、放射線源をインプラント「シード(seed)」として、腫瘍の内部に直接配置する。これらの新しい治療方法によれば、より多くの放射線量を腫瘍に送達することができ、ひいては標準的な外照射による放射線治療に比べ、より高い効果が得られる。

30

【0087】

線放射性核種を用いた電離放射線は、電離粒子(電子)の線エネルギー付与(LET)が穏やかでその距離も中程度(通常は組織内で数ミリメートル)であることから、放射線療法用途に最も有用であると考えられている。ガンマ線は線量が少ないが、より遠距離まで送達される。粒子はその正反対であり、LET線量は非常に高いものの、送達距離は極端に短いことから、治療対象となる組織の細胞と密接していなければならない。更に、放出体は通常は重金属であるので、その採り得る化学的性質には制限があり、また、

40

50

治療領域からの放射性核種の漏出による危険が極めて大きい。治療する腫瘍にもよるが、本発明ではあらゆる種類の放出体を、本発明の範囲内のものとして企図する。更に、本発明には、例えば紫外線(UV)照射、高エネルギー可視光、マイクロ波放射(温熱療法)、赤外線(IR)照射及びレーザー等の種々の非電離放射線が含まれる。本発明の特定の実施形態によれば、UV照射が用いられる。

【0088】

本発明の化合物は、脈管形成を阻害することから、腫瘍等の脈管形成、特に、大腸、肺、脾臓、卵巣、乳房及び神経膠腫等の固形腫瘍により媒介される疾患又は状態の治療に有用である。更に、本発明の化合物は、湿潤型加齢黄斑変性等の黄斑変性の治療に有用である。また、本発明の化合物は、クローン病、炎症性腸疾患、シェーグレン症候群、喘息、器官移植拒絶、全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、乾癬性関節炎、乾癬及び多発性硬化症等の炎症性/免疫疾患の治療に有用である。また、本発明の化合物は、脱毛剤としても有用である。

10

【0089】

本発明の化合物と、治療上不活性な担体、希釈剤又は賦形剤とを含有する医薬組成物又は薬物、並びに、本発明の化合物を用いて、かかる組成物及び薬物を調製する方法も、本発明に包含される。通常は、本発明の方法に用いられる本発明の化合物を、環境温度で、適切なpHで、所望の純度において、生理学的に許容可能な担体(即ち、用いられる投与量及び濃度において患者に毒性を有しない担体)と共に混合することにより、薬剤投与剤型へと製剤される。製剤のpHは、主として化合物の特定の用途及び濃度に応じて異なるが、例えば約3～約8の間とすればよい。具体的な剤型としては、pH5の酢酸バッファーが挙げられる。本明細書で使用される化合物を、無菌剤型に製剤してもよい。前記化合物は固体組成物として保存することができるが、凍結乾燥製剤や水溶液も許容される。

20

【0090】

本発明の組成物は、適正な医療行為に合致する方法で製剤され、服薬され、そして投与される。これに関連して考慮すべき因子としては、治療対象となる具体的な障害、治療対象となる具体的な哺乳動物、個々の患者の臨床症状、障害の原因、薬剤の送達部位、投与方法、投与計画、及び、医療従事者に公知のその他の因子が挙げられる。投与される化合物の「有効量」は、かかる検討事項によって規制されるが、ヘッジホッグ経路のシグナル伝達を低下させるのに必要な最小限の量であるか、さもなくば、ヘッジホッグシグナル伝達応答性の腫瘍のサイズ、体積又は質量を低下させるのに必要な最低限の量、又は本発明の化合物を投与しない場合の腫瘍のサイズ、体積又は質量の増大と比較して、腫瘍のサイズ、体積又は質量の増大を減少させるのに必要な最低限の量である。或いは、化合物の「有効量」は、悪性細胞の数を減少させるか、悪性細胞の数の増加速度を低下させるのに必要な量を意味する。或いは、「有効量」とは、抗ヘッジホッグ経路シグナル伝達感受性腫瘍を患う患者の生存率を増大させるのに必要な本発明の化合物の量をいう。かかる量は通常、正常細胞に対して、或いは哺乳動物の身体に対して、毒性を示す量よりも少ない量である。非悪性腫瘍の兆候に関して「有効量」とは、その非悪性腫瘍の特定の兆候又は症状の重症度を軽減するのに必要な本発明の化合物の量を意味する。

30

【0091】

一般的に、本発明の化合物を非経口投与する場合における、初回の医薬的有効量は、1回の投与当たり約0.01～約100mg/kgの範囲、例えば、1日に患者の体重1kg当たり約0.1～約20mg、例えば約0.3～約15mg/kg/日である。錠剤及びカプセル等の経口の単位剤形は、本発明の化合物を、例えば約25～約1000mg含有する。

40

【0092】

本発明の化合物は、経口、局所、経皮、非経口、皮下、直腸、腹腔内、肺内及び鼻腔内等、適切な手段で投与すればよい。局所的治療が所望される場合には、病巣内投与してもよい。非経口的な注入としては、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内又は皮下投与が挙げられる。適切な経口剤形の例としては、約25mg、50mg、100mg、250mg、

50

又は 500 mg の本発明の化合物と、約 90 ~ 30 mg の無水ラクトース、約 5 ~ 40 mg のクロスカルメロースナトリウム (sodium croscarmellose)、約 5 ~ 30 mg のポリビニルピロリドン (PVP) K30、及び約 1 ~ 10 mg のステアリン酸マグネシウムとを含有する錠剤が挙げられる。まず粉末成分を混合し、次いでこれを PVP の溶液と混合する。得られた組成物を乾燥させて顆粒化し、ステアリン酸マグネシウムと混合し、通常の装置を用いて錠剤の形態へと圧縮する。エアロゾル製剤は、例えば、5 ~ 400 mg の本発明の化合物を、リン酸バッファー等の適切な緩衝溶液に溶解し、所望の場合には塩化ナトリウム等の塩等の等張化剤を添加して調製することができる。通常は溶液を (例えば 0.2 ミクロンフィルターを用いて) 濾過し、不純物や混入物質を除去する。局所用製剤としては、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、散剤、溶液剤、ペッサリー、スプレー、エアゾール剤及びカプセル剤が挙げられる。軟膏剤及びクリーム剤は、水性又は油性の基剤を用いて、適切な増粘剤及び / 又はゲル化剤及び / 又は溶媒を加えて製剤することができる。かかる基剤としては、水及び / 又は油 (例えば、流動パラフィン、又はラッカセイ油、又はひまし油等の植物油、又はポリエチレングリコール等の溶媒等) が挙げられる。使用可能な増粘剤としては、ワセリン、ステアリン酸アルミニウム、セトステアリルアルコール、ポリエチレングリコール、ミクロクリスタリンワックス、及び蜜ろう等が挙げられる。ローション剤は、水性又は油性の基剤を用いて製剤することができ、1 又は 2 種類以上の乳化剤、安定剤、分散剤、懸濁剤又は増粘剤を含んでいてもよい。外部から塗布する散剤は、滑石、ラクトース又はデンプン等の任意の適切な粉末基剤を用いて製剤することができる。ドロップ剤は、1 又は 2 種類以上の分散剤、安定剤又は懸濁剤を含んでなる水性又は非水性基剤を用いて製剤することができる。10

【実施例】

【0093】

本発明は、以下の実施例を参照することで、より完全に理解されるであろう。但し、これらの実施例は、本発明の範囲を限定するものと理解すべきではない。ここで用いる略語は以下の通りである：20

【0094】

BuOH : ブタノール ;
 DIPEA : ジイソプロピルエチルアミン ;
 DMA : NN - ジメチルアセトアミド ;
 DMAP : 4 - ジメチルアミノピリジン ;
 DME : 1, 2 - ジメトキシエタン ;
 DMF : ジメチルホルムアミド ;
 EDC : 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド ;
 HATU : O - (7 - アゾベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート ;
 HPLC : 高圧液体クロマトグラフィー ;
 MPLC : 中圧液体クロマトグラフィー

NBS : N - ブロモスクシンイミド ;
 TEA : トリエチルアミン ;
 TASF : トリス (ジメチルアミノ) スルホニウムジフルオロトリメチルシリケート ;
 THF : テトラヒドロフラン ;

EtOH : エタノール ;
 MeOH : メタノール ;
 μL : マイクロリットル
 【0095】

試薬は何れも、別途記した場合を除き、市販のものを使用した。反応は、オープンで乾燥させたガラス器具を用いて、窒素雰囲気下で行なった。空気及び水分に対して感受性を示す液体及び溶液は、シリング又はステンレス製のカニューレを用いて移送した。有機溶液は、ロータリー蒸発によって、減圧下 (約 15 mmHg) で濃縮した。別途記した場合40

を除き、溶媒は何れも、市販のものを使用した。生成物のクロマトグラフィーによる精製は、Isco CombiFlash Companionと培養液を用いて達成した。反応時間はあくまでも例として提示する。反応過程は、薄層クロマトグラフィー（TLC）及び液体クロマトグラフィー・質量分析（LC-MS）で追跡した。薄層クロマトグラフィー（TLC）は、EM Scienceシリカゲル60F₂₅₄プレート（250 μm）で行なった。展開されたクロマトグラムの視覚化は、蛍光クエンチングにより行なった。LC-MSは、Phenomenexカラム（50 × 4.6 mm、5 μm）及びShimadzu 10AD LCを用い、3 mL/分で操作して用いて取得した。Shimadzu SPD-10A検出器を用い、214及び254 nmでモニタリングした。シングル四重極型質量スペクトル分析は、Applied Biosystems製の質量分析器を用いて行なった。核磁気共鳴（NMR）スペクトルは、Varian Inovaスペクトロメーターを用い、¹Hの場合は400 MHzで操作して取得し、百万分率（ppm）でテトラメチルシラン（TMS）と内部参照した。¹H NMRのデータは以下のように記録する。化学シフト（δ, ppm），多重度（s, 一重線；b s, ブロードな一重線；d, 二重線；t, 三重線；q, 四重線；quint, 五重線； sext, 六重線；hept, 七重線；m, 多重線；；bm, ブロードな多重線），及び積分。全ての最終生成物の構造と純度は、LC-MS、NMR、TLCのうち、少なくとも1つの手法により評価した。

【0096】

実施例1 基本手順

【0097】

1. 酸塩化物とのアミド結合の形成

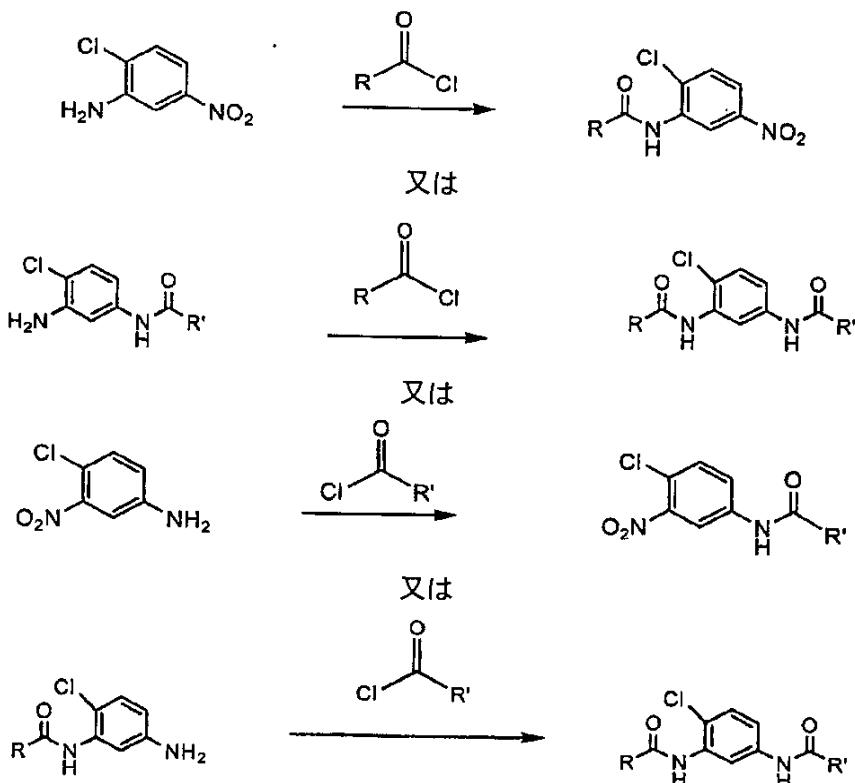
【化24】

10

20

30

40



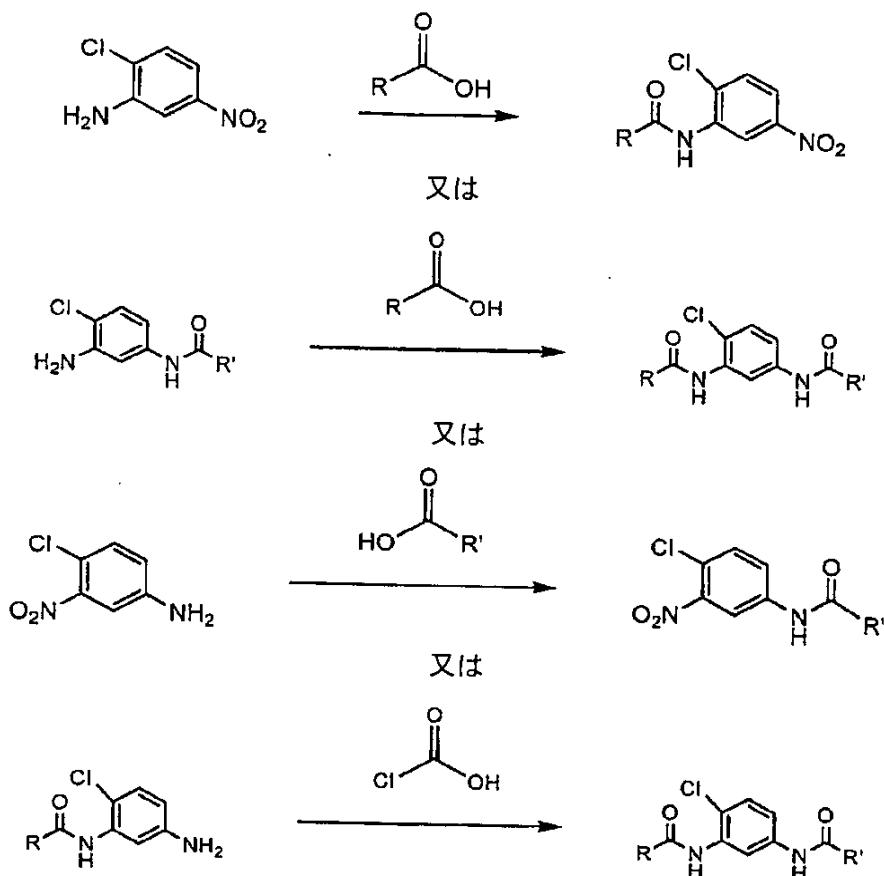
アニリン（1.0当量）及びTEA又はピリジン（1.5～2.0当量）の何れかのDMF溶液に、表記の温度において、酸塩化物（1.1当量）を加えた。この溶液を0.5～1.5時間攪拌した。室温で、反応混合物を大量のEtOAcで希釈した。この混合物をNaHCO₃水溶液で、次いでNaCl水溶液で洗浄し、乾燥させて（Na₂SO₄）、濃縮した。

50

【0098】

2. HATUとのアミド結合の形成

【化25】



10

20

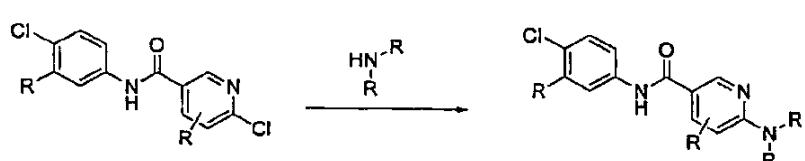
30

カルボン酸（1.1当量）、HATU（1.1当量）及びDIPPEA（2.0当量）のDMF中の攪拌混合物（0.25～0.5M）に、アニリン（1.0当量）を加えた。この反応物を室温で攪拌し（2～15時間）、次いで大量のEtOAcで希釈した。この反応混合物をNaHCO₃水溶液で、次いでNaCl水溶液で洗浄し、乾燥させて（Na₂SO₄）、濃縮した。

【0099】

3. 2-クロロピリジン又は2-クロロ-6-メチルピリジンへのアミンの付加

【化26】



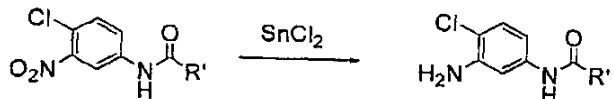
40

適切なピリジン（1.0当量）のn-BuOH溶液に、第2級アミン（3～5当量）を加えた。反応混合物を密封したチューブ内で、165～170℃で10分間から2時間加熱した。減圧下でBuOHを除去した。逆相HPLCで粗残渣を精製し、目的物を得た。

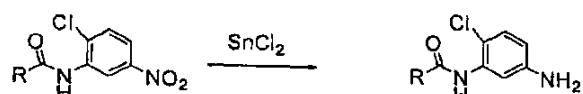
【0100】

50

4. ニトロベンゼン中間体の塩化スズ(II)還元
【化27】



又は



10

適切なニトロベンゼン中間体 (1 mmol) の EtOH 又は EtOAc 中の攪拌溶液 (0.25 M) に、塩化スズ(II) (3.0 当量) を数回に分けて加えた。反応物を 78 で 1 ~ 3 時間加熱し、次いで室温に平衡化させた。続いて、TEA (1.0 当量) を反応物に加えた。得られたスラリーをロータリーエバポレータで濃縮して有機溶媒を除去し、次いで大量の EtOAc に倍散させた。真空濾過により固液分離し、濾液を NaHCO₃ 水溶液で、次いで NaCl 水溶液で洗浄し、乾燥させて (Na₂SO₄)、濃縮した。

20

【0101】

5. N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - (プロモメチル)ニコチニアミドへのアミンと環状アミンの付加

【化28】



30

200 μL の N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - (プロモメチル)ニコチニアミド (0.11 mmol, 1.0 当量) の DMSO 中の攪拌溶液に、環状アミン (1.1 当量) を加えた。反応物を室温で一晩攪拌し、目的物を得た。

【0102】

実施例 2 N - (4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミド

3 - ニトロ - 4 - クロロアニリン (Aldrich 社) (11.6 mmol) を、基本手順 1 において、2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニルクロライド (12.7 mmol) と共に用いた。生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (40% EtOAc / ヘキサン) で精製し、N - (4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミドを黄褐色の固体として得た。MS (Q1) 360 (M) +

40

【0103】

実施例 3 N - (3 - アミノ - 4 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミド

N - (4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミド (11.42 mmol) を基本手順 4 において用い、N - (3 - アミノ - 4 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミドを白色の固体として得た。MS (Q1) 330.0 (M) +

50

【0104】

実施例4 N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 4 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミド

N - (3 - アミノ - 4 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミド(0.376 mmol)を、基本手順1において、塩化ベンゾイル(0.30 mmol)と共に用いた。生成物をR P - H P L Cで精製し、N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 4 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミドを得た。M S (Q1) 433.1 (M) +

【0105】

実施例5 N - (4 - クロロ - 3 - (2 - クロロベンズアミド)フェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミド 10

N - (3 - アミノ - 4 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミド(0.182 mmol)を、基本手順1において、2 - クロロベンゾイルクロライド(0.228 mmol)と共に用いた。生成物をR P - H P L Cで精製し、N - (4 - クロロ - 3 - (2 - クロロベンズアミド)フェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミドを得た。M S (Q1) 469 (M) +

【0106】

実施例6 N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド)フェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミド

N - (3 - アミノ - 4 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミド(0.182 mmol)を、基本手順1において、3 - クロロベンゾイルクロライド(0.228 mmol)と共に用いた。生成物をR P - H P L Cで精製し、N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド)フェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミドを得た。M S (Q1) 469 (M) + 20

【0107】

実施例7 N - (4 - クロロ - 3 - (4 - クロロベンズアミド)フェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミド

N - (3 - アミノ - 4 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミド(0.182 mmol)を、基本手順1において、4 - クロロベンゾイルクロライド(0.228 mmol)と共に用いた。生成物をR P - H P L Cで精製し、N - (4 - クロロ - 3 - (4 - クロロベンズアミド)フェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミドを得た。M S (Q1) 469 (M) + 30

【0108】

実施例8 N - (4 - クロロ - 3 - (2 - フルオロベンズアミド)フェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミド

N - (3 - アミノ - 4 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミド(0.15 mmol)を、基本手順2において、2 - フルオロ安息香酸(0.167 mmol)と共に用いた。生成物をR P - H P L Cで精製し、N - (4 - クロロ - 3 - (2 - フルオロベンズアミド)フェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミドを得た。M S (Q1) 452.3 (M) + 40

【0109】

実施例9 N - (4 - クロロ - 3 - (3 - フルオロベンズアミド)フェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミド

N - (3 - アミノ - 4 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミド(0.15 mmol)を、基本手順2において、3 - フルオロ安息香酸(0.167 mmol)と共に用いた。生成物をR P - H P L Cで精製し、N - (4 - クロロ - 3 - (3 - フルオロベンズアミド)フェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミドを得た。M S (Q1) 452.1 (M) +

【0110】

実施例10 N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド)フェニル) - 2 - メ 50

チル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミド

N - (3 - アミノ - 4 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミド (0.15 mmol) を、基本手順 2 において、4 - フルオロ安息香酸 (0.167 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド)フェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミドを得た。MS (Q1) 452.0 (M) +

【0111】

実施例 11 N - (4 - クロロ - 3 - (3, 4 -ジフルオロベンズアミド)フェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミド

N - (3 - アミノ - 4 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミド (0.15 mmol) を、基本手順 2 において、3, 4 -ジフルオロ安息香酸 (0.167 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、N - (4 - クロロ - 3 - (3, 4 -ジフルオロベンズアミド)フェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミドを得た。MS (Q1) 470.3 (M) +

【0112】

実施例 12 N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンズアミド)フェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミド

N - (3 - アミノ - 4 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミド (0.15 mmol) を、基本手順 2 において、3 - クロロ - 4 - フルオロ安息香酸 (0.167 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンズアミド)フェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミドを得た。MS (Q1) 486.1 (M) +

【0113】

実施例 13 N - (4 - クロロ - 3 - (2 - モルホリノベンズアミド)フェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミド

N - (3 - アミノ - 4 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミド (0.15 mmol) を、基本手順 2 において、2 - モルホリノ安息香酸 (0.167 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、N - (4 - クロロ - 3 - (2 - モルホリノベンズアミド)フェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミドを得た。MS (Q1) 519.3 (M) +

【0114】

実施例 14 N - (4 - クロロ - 3 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)ベンズアミド)フェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミド

N - (3 - アミノ - 4 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミド (0.15 mmol) を、基本手順 2 において、4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)安息香酸 (0.167 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、N - (4 - クロロ - 3 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)ベンズアミド)フェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミドを得た。MS (Q1) 532.0 (M) +

【0115】

実施例 15 N - (4 - クロロ - 3 - (4 - メトキシベンズアミド)フェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミド

N - (3 - アミノ - 4 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミド (0.15 mmol) を、基本手順 2 において、4 - メトキシ安息香酸 (0.167 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、N - (4 - クロロ - 3 - (4 - メトキシベンズアミド)フェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミドを得た。MS (Q1) 464.1 (M) +

【0116】

実施例 16 N - (3 - (4 - (1, 2, 3 - チアジアゾール - 4 - イル)ベンズアミド)

10

20

30

40

50

) - 4 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミド
N - (3 - アミノ - 4 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミド(0.15mmol)を、基本手順2において、4 - (1, 2, 3 - チアジアゾ - 4 - イル)安息香酸(0.167mmol)と共に用いた。生成物をRP-HPLCで精製し、N - (3 - (4 - (1, 2, 3 - チアジアゾール - 4 - イル)ベンズアミド) - 4 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミドを得た。MS(Q1)518.1(M)+

【0117】

実施例17 N - (3 - (4 - (1H - イミダゾール - 1 - イル)ベンズアミド) - 4 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミド

10

N - (3 - アミノ - 4 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミド(0.15mmol)を、基本手順2において、4 - (1H - イミダゾール - 1 - イル)安息香酸(0.167mmol)と共に用いた。生成物をRP-HPLCで精製し、N - (3 - (4 - (1H - イミダゾール - イル)ベンズアミド) - 4 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミドを得た。MS(Q1)500.0(M)+

【0118】

実施例18 N - (3 - (4 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)ベンズアミド) - 4 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミド

20

N - (3 - アミノ - 4 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミド(0.15mmol)を、基本手順2において、1H - (1, 2, 4 - トリアゾ - 1 - イル)安息香酸(0.167mmol)と共に用いた。生成物をRP-HPLCで精製し、N - (3 - (4 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)ベンズアミド) - 4 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチニアミドを得た。MS(Q1)501.0(M)+

【0119】

実施例19 N - (2 - クロロ - 5 - ニトロフェニル)ベンズアミド

2 - クロロ - 5 - ニトロアニリン(Aldrich)、(10.0mmol)を、基本手順1において、塩化ベンゾイル(12.2mmol)と共に用いた。生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(40%EtOAc/ヘキサン)で精製し、N - (2 - クロロ - 5 - ニトロフェニル)ベンズアミドを褐色の固体として得た。MS(Q1)276.1(M)+

30

【0120】

実施例20 N - (5 - アミノ - 2 - クロロフェニル)ベンズアミド

N - (2 - クロロ - 5 - ニトロフェニル)ベンズアミジン(11.42mmol)を基本手順4において用い、N - (5 - アミノ - 2 - クロロフェニル)ベンズアミドを白色の固体として得た。MS(Q1)247.1(M)+

【0121】

実施例21 N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - モルホリノニコチニアミド

40

N - (5 - アミノ - 2 - クロロフェニル)ベンズアミド(0.24mmol)を、基本手順2において、6 - モルホリノニコチニ酸(0.30mmol)と共に用いた。生成物をRP-HPLCで精製し、N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - モルホリノニコチニアミドを得た。MS(Q1)437.0(M)+

【0122】

実施例22 N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 4 - フェニルピリミジン - 5 - カルボキサミド

N - (5 - アミノ - 2 - クロロフェニル)ベンズアミド(0.24mmol)を、基本手順2において、2 - メチル - 4 - フェニルピリミジン - 5 - カルボン酸(0.30mmol)と共に用いた。生成物をRP-HPLCで精製し、N - (3 - ベンズアミド - 4 -

50

クロロフェニル) - 2 - メチル - 4 - フェニルピリミジン - 5 - カルボキサミドを得た。
MS (Q1) 443.1 (M) +

【0123】

実施例23 N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

N - (5 - アミノ - 2 - クロロフェニル) ベンズアミド (0.24mmol) を、基本手順2において、1 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (0.30mmol) と共に用いた。生成物をRP - HPLCで精製し、N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミドを得た。MS (Q1) 449.1 (M) + 10

【0124】

実施例24 N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 4 - メチル - 2 - フェニルピリミジン - 5 - カルボキサミド

N - (5 - アミノ - 2 - クロロフェニル) ベンズアミド (0.24mmol) を、基本手順2において、4 - メチル - 2 - フェニルピリミジン - 5 - カルボン酸 (0.30mmol) と共に用いた。生成物をRP - HPLCで精製し、N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 4 - メチル - 2 - フェニルピリミジン - 5 - カルボキサミドを得た。

MS (Q1) 443.9 (M) +

【0125】

実施例25 N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - クロロニコチニアミド

N - (5 - アミノ - 2 - クロロフェニル) ベンズアミド (2.0mmol) を、基本手順1において、6 - クロロニコチニルクロライド (2.2mmol) と共に用いた。生成物をRP - HPLCで精製し、N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - クロロニコチニアミドを得た。MS (Q1) 386.0 (M) + 20

【0126】

実施例26 N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - ((3S,5R) - 3,5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミド

N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - クロロニコチニアミド (0.15mmol) を、基本手順3において、2,6 - ジメチルピペラジン (0.77mmol) と共に用いた。生成物をRP - HPLCで精製し、N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - ((3S,5R) - 3,5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミドを得た。MS (Q1) 464.0 (M) + 30

【0127】

実施例27 N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミド

N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - クロロニコチニアミド (0.15mmol) を、基本手順3において、1 - エチルピペラジン (0.77mmol) と共に用いた。生成物をRP - HPLCで精製し、N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミドを得た。MS (Q1) 464.0 (M) + 40

【0128】

実施例28 N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミド

N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - クロロニコチニアミド (0.15mmol) を、基本手順3において、2 - ピペラジン - 1 - イル) エタノール (0.77mmol) と共に用いた。生成物をRP - HPLCで精製し、N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミドを得た。MS (Q1) 480.1 (M) +

【0129】

実施例 29 N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - (2, 6 - ジメチルモルホリノ)ニコチニアミド

N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - クロロニコチニアミド (0.15 mmol) を、基本手順 3において、シス - 2, 6 - ジメチルモルホリン (0.77 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - (2, 6 - ジメチルモルホリノ)ニコチニアミドを得た。MS (Q1) 465.0 (M) +

【0130】

実施例 30 6 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル)ニコチニアミド

N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - クロロニコチニアミド (0.15 mmol) を、基本手順 3において、1 - アセチルピペラジン (0.77 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、6 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル)ニコチニアミドを得た。MS (Q1) 478.0 (M) +

【0131】

実施例 31 N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル)ニコチニアミド

N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - クロロニコチニアミド (0.15 mmol) を、基本手順 3において、ピペリジン - 4 - オール (0.77 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル)ニコチニアミドを得た。MS (Q1) 451.2 (M) +

【0132】

実施例 32 N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - (3 - メチルピペラジン - 1 - イル)ニコチニアミド

N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - クロロニコチニアミド (0.18 mmol) を、基本手順 3において、2 - メチルピペラジン (0.54 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - (3 - メチルピペラジン - 1 - イル)ニコチニアミドを得た。MS (Q1) 450.1 (M) +

【0133】

実施例 33 (R) - N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - (3 - メチルピペラジン - 1 - イル)ニコチニアミド

N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - クロロニコチニアミド (0.18 mmol) を、基本手順 3において、(R) - 2 - メチルピペラジン (0.54 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、(R) - N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - (3 - メチルピペラジン - 1 - イル)ニコチニアミドを得た。MS (Q1) 450.4 (M) +

【0134】

実施例 34 (S) - N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - (3 - メチルピペラジン - 1 - イル)ニコチニアミド

N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - クロロニコチニアミド (0.18 mmol) を、基本手順 3において、(S) - 2 - メチルピペラジン (0.54 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、(S) - N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - (3 - メチルピペラジン - 1 - イル)ニコチニアミドを得た。MS (Q1) 450.4 (M) +

【0135】

実施例 35 N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - (ピペラジン - 1 - イル)ニコチニアミド

10

20

30

40

50

N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - クロロニコチニアミド (0 . 1 5 mmol) を、基本手順 3 において、 Boc - ピペラジン (0 . 77 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、 TFA で脱保護して、 N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - (ピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミドを得た。 MS (Q1) 451 . 2 (M) +

【 0136 】

実施例 36 N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - クロロ - 2 - メチルニコチニアミド

N - (5 - アミノ - 2 - クロロフェニル) ベンズアミド (2 . 0 mmol) を、基本手順 1 において、 6 - クロロ - 2 - メチルニコチニルクロライド (2 . 2 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、 N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - クロロ - 2 - メチルニコチニアミドを得た。 MS (Q1) 401 . 0 (M) +

【 0137 】

実施例 37 N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - ((3S , 5R) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - メチルニコチニアミド

N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - クロロ - 2 - メチルニコチニアミド (0 . 15 mmol) を、基本手順 3 において、 (3S , 5R) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン (0 . 77 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、 N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - ((3S , 5R) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - メチルニコチニアミドを得た。 MS (Q1) 464 . 0 (M) +

【 0138 】

実施例 38 N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - (プロモメチル) ニコチニアミド

N - (5 - アミノ - 2 - クロロフェニル) ベンズアミド (1 . 0 mmol) を、基本手順 2 において、 6 - (プロモメチル) ニコチニ酸 (21 . 1 mmol) と共に用い、 N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - (プロモメチル) ニコチニアミドを得た。 MS (Q1) 444 . 0 (M) +

【 0139 】

実施例 39 N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - (モルホリノメチル) ニコチニアミド

N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - (プロモメチル) ニコチニアミド (0 . 11 mmol) を、基本手順 5 において、 モルホリン (0 . 12 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、 N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - (モルホリノメチル) ニコチニアミドを得た。 MS (Q1) 450 . 0 (M) +

【 0140 】

実施例 40 N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) ニコチニアミド

N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - (プロモメチル) ニコチニアミド (0 . 11 mmol) を、基本手順 5 において、 ピペリジン (0 . 12 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、 N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) ニコチニアミドを得た。 MS (Q1) 448 . 1 (M) +

【 0141 】

実施例 41 N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ニコチニアミド

N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - (プロモメチル) ニコチニアミド (0 . 11 mmol) を、基本手順 5 において、 1 - メチルピペラジン (0 . 12 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、 N - (3 - ベンズアミド - 4 - クロロフェニル) - 6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) ニコチニアミドを得

10

20

30

40

50

た。MS (Q1) 464.0 (M) +

【0142】

実施例42 N - (3-ベンズアミド-4-クロロフェニル)-2-フェニルチアゾール-4-カルボキサミド

N - (5-アミノ-2-クロロフェニル)ベンズアミド (0.20mmol) を、基本手順2において、2-フェニルチアゾール-4-カルボン酸 (0.25mmol) と共に用いた。生成物をRP-HPLCで精製し、N - (3-ベンズアミド-4-クロロフェニル)-2-フェニルチアゾール-4-カルボキサミドを得た。MS (Q1) 434.0 (M) +

【0143】

実施例43 N - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)ニコチニアミド

ニコチニルクロライド (31.87mmol) と共に2-クロロ-5-ニトロアニリン (Aldrich, 28.97mmol) を、基本手順1において、用いた。生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (40% EtOAc/ヘキサン) で精製し、N - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)ニコチニアミドが褐色の固体として得た。MS (Q1) 278.1 (M) +

【0144】

実施例44 N - (5-アミノ-2-クロロフェニル)ニコチニアミド

N - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)ニコチニアミド (18.0mmol) を基本手順4において用い、N - (5-アミノ-2-クロロフェニル)ニコチニアミドを白色の固体として得た。MS (Q1) 248.1 (M) +

【0145】

実施例45 N - (2-クロロ-5-(2-クロロ-4-(メチルスルホニル)ベンズアミド)フェニル)ニコチニアミド

N - (5-アミノ-2-クロロフェニル)ニコチニアミド (0.40mmol) を、基本手順2において、2-クロロ-4-(メチルスルホニル)安息香酸 (0.48mmol) と共に用いた。生成物をRP-HPLCで精製し、N - (2-クロロ-4-(メチルスルホニル)ベンズアミド)フェニル)ニコチニアミドを得た。MS (Q1) 464.0 (M) +

【0146】

実施例46 N - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)-4-フルオロベンズアミド

2-クロロ-5-ニトロアニリン (Aldrich, 28.97mmol) を、基本手順1において、4-フルオロベンゾイルクロライド (31.87mmol) と共に用いた。生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (40% EtOAc/ヘキサン) で精製し、N - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)フルオロベンズアミドを褐色の固体として得た。MS (Q1) 294.0 (M) +

【0147】

実施例47 N - (5-アミノ-2-クロロフェニル)-4-フルオロベンズアミド

N - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)フルオロベンズアミド (18.0mmol) を基本手順4において用い、N - (5-アミノ-2-クロロフェニル)-4-フルオロベンズアミドを白色の固体として得た。MS (Q1) 265.0 (M) +

【0148】

実施例48 6-クロロ-N-(4-クロロ-3-(4-フルオロベンズアミド)フェニル)ニコチニアミド

N - (5-アミノ-2-クロロフェニル)-4-フルオロベンズアミド (1.5mmol) を、基本手順1において、6-クロロニコチニルクロライド (1.6mmol) と共に用いた。生成物をRP-HPLCで精製し、6-クロロ-N-(4-クロロ-3-(4-フルオロベンズアミド)フェニル)ニコチニアミドを得た。MS (Q1) 404.0 (M) +

【0149】

10

20

30

40

50

実施例 49 N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド) フェニル) - 6 - (3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミド

6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミド (0.15 mmol) を、基本手順 3 において、シス - 2, 6 - ジメチルピペラジン (0.77 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、N - (4 - フルオロベンズアミド) フェニル) - 6 - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミドを得た。MS (Q1) 482.3 (M) +

【0150】

実施例 50 N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド) フェニル) - 6 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) ニコチニアミド

6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミド (0.17 mmol) を、基本手順 3 において、1 - ヒドロキシピペリジン (0.868 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド) フェニル) - 6 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) ニコチニアミドを得た。MS (Q1) 469.1 (M) +

【0151】

実施例 51 6 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミド

6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミド (0.17 mmol) を、基本手順 3 において、1 - アセチルピペラジン (0.868 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、6 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミドを得た。MS (Q1) 495.0 (M) +

【0152】

実施例 52 6 - (4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル) - N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド) フェニルニコチニアミド

N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド) フェニル) - 6 - (ピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミド (0.182 mmol) を、基本手順 1 において、メタンスルホニルクロライド (0.20 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、6 - (4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル) - N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド) フェニルニコチニアミドを得た。MS (Q1) 532.3 (M) +

【0153】

実施例 53 N - (3 - (4 - フルオロベンズアミド) - 4 - クロロフェニル) - 6 - (4 - プロピオニルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - カルボキサミド

N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド) フェニル) - 6 - (ピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミド (0.182 mmol) を、基本手順 1 において、プロピオニ酸クロライド (0.20 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、N - (3 - (4 - フルオロベンズアミド) - 4 - クロロフェニル) - 6 - (4 - プロピオニルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - カルボキサミドを得た。MS (Q1) 510.3 (M) +

【0154】

実施例 54 6 - (4 - (3 - メチルブタノイル) ピペラジン - 1 - イル) - N - (3 - (4 - フルオロベンズアミド) - 4 - クロロフェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミド

N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド) フェニル) - 6 - (ピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミド (0.182 mmol) を、基本手順 1 において、イソバレリルクロライド (0.20 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、6 - (4 - (3 - メチルブタノイル) ピペラジン - 1 - イル) - N - (3 - (4 - フルオロベンズアミド) - 4 - クロロフェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミドを得た。MS (Q1) 538.5 (M) +

【0155】

実施例 55 N - (3 - (4 - フルオロベンズアミド) - 4 - クロロフェニル) - 6 - (4 - シクロプロピルカルボニルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - カルボキサミド N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド) フェニル) - 6 - (ピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミド (0.182 mmol) を、基本手順 1 において、塩化シクロプロピル (0.20 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、N - (3 - (4 - フルオロベンズアミド) - 4 - クロロフェニル) - 6 - (4 - シクロプロピルカルボニルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - カルボキサミドを得た。MS (Q1) 522.3 (M) +

【0156】

実施例 56 N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド) フェニル) - 6 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミド 6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミド (0.17 mmol) を、基本手順 3 において、1 - エチルピペラジン (0.868 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド) フェニル) - 6 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミドを得た。MS (Q1) 482.3 (M) +

【0157】

実施例 57 N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド) フェニル) - 6 - (ピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミド 6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミド (0.17 mmol) を、基本手順 3 において、Boc - ピペラジン (0.868 mmol) と共に用いた。生成物を TFA 处理で脱保護して、RP - HPLC で精製し、N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド) フェニル) - 6 - (ピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミドを得た。MS (Q1) 554.0 (M) +

【0158】

実施例 58 N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド) フェニル) - 6 - (3 - メチルピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミド 6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミド (0.18 mmol) を、基本手順 3 において、2 - メチルピペラジン (0.54 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド) フェニル) - 6 - (3 - メチルピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミドを得た。MS (Q1) 468.3 (M) +

【0159】

実施例 59 (R) - N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド) フェニル) - 6 - (3 - メチルピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミド 6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミド (0.18 mmol) を、基本手順 3 において、(R) - 2 - メチルピペラジン (0.54 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、(R) - N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド) フェニル) - 6 - (3 - メチルピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミドを得た。MS (Q1) 468.0 (M) +

【0160】

実施例 60 (S) - N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド) フェニル) - 6 - (3 - メチルピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミド 6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミド (0.18 mmol) を、基本手順 3 において、(S) - 2 - メチルピペラジン (0.54 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、(S) - N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド) フェニル) - 6 - (3 - メチルピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミドを得た。MS (Q1) 468.3 (M) +

【0161】

10

20

30

40

50

実施例 6 1 6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド) フェニル) - 2 - メチルニコチニアミド

N - (5 - アミノ - 2 - クロロフェニル) - 4 - フルオロベンズアミド (0 . 29 mmol) を、基本手順 1 において、6 - クロロ - 2 - メチルニコチニルクロライド (0 . 29 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド) フェニル) - 2 - メチルニコチニアミドを得た。MS (Q1) 418.0 (M) +

【 0162 】

実施例 6 2 N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド) フェニル) - 6 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチルニコチニアミド

6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド) フェニル) - 2 - メチルニコチニアミド (0 . 17 mmol) を、基本手順 3 において、1 - ヒドロキシピペリジン (0 . 868 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド) フェニル) - 6 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチルニコチニアミドを得た。MS (Q1) 500.0 (M) +

【 0163 】

実施例 6 3 N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド) フェニル) - 6 - (3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - メチルニコチニアミド

6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド) フェニル) - 2 - メチルニコチニアミド (0 . 15 mmol) を、基本手順 3 において、シス - 2 , 6 - ジメチルピペラジン (0 . 77 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、N - (4 - フルオロベンズアミド) フェニル) - 6 - (3S - , 5R) - 3 - 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - メチルニコチニアミドを得た。MS (Q1) 496.0 (M) +

【 0164 】

実施例 6 4 6 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド) フェニル) - 2 - メチルニコチニアミド

6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド) フェニル) - 2 - メチルニコチニアミド (0 . 17 mmol) を、基本手順 3 において、1 - アセチルピペラジン (0 . 868 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、6 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - N - (4 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンズアミド) フェニル) - 2 - メチルニコチニアミドを得た。MS (Q1) 510.1 (M) +

【 0165 】

実施例 6 5 N - (2 - クロロ - 5 - (4 - (メチルスルホニルメチル) ベンズアミド) フェニル) ニコチニアミド

N - (5 - アミノ - 2 - クロロフェニル) ニコチニアミド (0 . 36 mmol) を、基本手順 2 において、4 - (メチルスルホニルメチル) 安息香酸 (0 . 36 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、N - (2 - クロロ - 5 - (4 - (メチルスルホニル) ベンズアミド) フェニル) ニコチニアミドを得た。MS (Q1) 464.0 (M) +

【 0166 】

実施例 6 6 3 - クロロ - N - (2 - クロロ - 5 - ニトロフェニル) ベンズアミド

2 - クロロ - 5 - ニトロアニリン (Aldrich, 25 . 7 mmol) を、基本手順 1 において、3 - クロロベンゾイルクロライド (26 . 5 mmol) と共に用いた。生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (40 % EtOAc / ヘキサン) で精製し、3 - クロロ - N - (2 - クロロ - 5 - ニトロフェニル) ベンズアミドが褐色の固体として得た。MS (Q1) 294.0 (M) +

【 0167 】

実施例 6 7 N - (5 - アミノ - 2 - クロロフェニル) - 3 - クロロベンズアミド

10

20

30

40

50

3 - クロロ - N - (2 - クロロ - 5 - ニトロフェニル) ベンズアミド (18.0 mmol) を基本手順 4 において用い、 N - (5 - アミノ - 2 - クロロフェニル) - 3 - クロロベンズアミドを白色の固体として得た。 MS (Q1) 281.0 (M) +

【 0168 】

実施例 68 N - (5 - (4 - (1H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) ベンズアミド) - 2 - クロロフェニル) - 3 - クロロベンズアミド

N - (5 - アミノ - 2 - クロロフェニル) - 3 - クロロベンズアミド (0.25 mmol) を、 基本手順 2 において、 4 - (1H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) 安息香酸 (0.29 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、 N - (5 - (4 - (1H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) ベンズアミド) - 2 - クロロフェニル) - 3 - クロロベンズアミドを得た。 MS (Q1) 453.3 (M) +

【 0169 】

実施例 69 6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミド

N - (5 - アミノ - 2 - クロロフェニル) - 3 - クロロベンズアミド (1.15 mmol) を、 基本手順 1 において、 6 - クロロニコチニルクロライド (1.26 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、 6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミドを得た。 MS (Q1) 420.0 (M) +

【 0170 】

実施例 70 N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) - 6 - ((3S , 5R) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミド

6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミド (0.16 mmol) を、 基本手順 3 において、 シス - 2 , 6 - ジメチルピペラジン (0.83 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、 N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) - 6 - ((3S , 5R) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミドを得た。 MS (Q1) 498.0 (M) +

【 0171 】

実施例 71 N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) - 6 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) ニコチニアミド

6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミド (0.16 mmol) を、 基本手順 3 において、 1 - ヒドロキシピペリジン (0.83 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、 N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) - 6 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) ニコチニアミドを得た。 MS (Q1) 485.4 (M) +

【 0172 】

実施例 72 6 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミド

6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミド (0.16 mmol) を、 基本手順 3 において、 1 - アセチルピペラジン (0.83 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、 6 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミドを得た。 MS (Q1) 512.0 (M) +

【 0173 】

実施例 73 N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) - 6 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミド

6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミド (0.16 mmol) を、 基本手順 3 において、 1 - エチルピペラジン (0.83 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、 N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) - 6 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) ニコチ

10

20

30

40

50

ンアミドを得た。MS (Q1) 498.1 (M) +

【0174】

実施例74 N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) - 6 - (ピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミド

6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミド (0.16 mmol) を、基本手順3において、Boc - ピペラジン (0.868 mmol) と共に用いた。生成物をTFA処理により脱保護して、RP - HPLCで精製し、N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) - 6 - (ピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミドを得た。MS (Q1) 470.1 (M) +

【0175】

実施例75 N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) - 6 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミド

6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミド (0.143 mmol) を、基本手順3において、2 - (ピペラジン - 1 - イル) エタノール (0.71 mmol) と共に用いた。生成物をRP - HPLCで精製し、N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) - 6 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミドを得た。MS (Q1) 498.0 (M) +

【0176】

実施例76 6 - (プロモメチル) - N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミド

N - (5 - アミノ - 2 - クロロフェニル) - 3 - クロロベンズアミド (1.0 mmol) を、基本手順2において、6 - (プロモメチル) ニコチン酸 (2.1 mmol) と共に用い、6 - (プロモメチル) - N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミドを得た。MS (Q1) 478.1 (M) +

【0177】

実施例77 N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) - 6 - ((4 - エチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ニコチニアミド

6 - (プロモメチル) - N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミド (0.2 mmol) を、基本手順5において、1 - エチルピペラジン (0.4 mmol) と共に用いた。生成物をRP - HPLCで精製し、N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) - 6 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) メチルニコチニアミドを得た。MS (Q1) 512.2 (M) +

【0178】

実施例78 N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) - 6 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ニコチニアミド

6 - (プロモメチル) - N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミド (0.2 mmol) を、基本手順5において、1 - メチルピペラジン (0.4 mmol) と共に用いた。生成物をRP - HPLCで精製し、N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) - 6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチルニコチニアミドを得た。MS (Q1) 498.1 (M) +

【0179】

実施例79 N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) - 6 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イルアミノ) メチル) ニコチニアミド

6 - (プロモメチル) - N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミド (0.2 mmol) を、基本手順5において、1 - メチルピペリジン - 4 - アミン (0.4 mmol) と共に用いた。生成物をRP - HPLCで精製し、N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) - 6 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イルアミノ) メチル) ニコチニアミドを得た。MS (Q1) 512.3 (M) +

【0180】

10

20

30

40

50

実施例 8 0 6 - ((4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミド

6 - (ブロモメチル) - N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミド (0 . 2 mmol) を、基本手順 5 において、 1 - アセチルピペラジン (0 . 4 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、 6 - ((4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミドを得た。 MS (Q1) 526.0 (M) +

【 0181 】

実施例 8 1 N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) - 6 - ((3S , 5R) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ニコチニアミド

6 - (ブロモメチル) - N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミド (0 . 2 mmol) を、基本手順 5 において、シス - 2 , 6 - ジメチルピペラジン (0 . 4 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、 N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) - 6 - ((3S , 5R) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ニコチニアミドを得た。 MS (Q1) 512.3 (M) +

【 0182 】

実施例 8 2 6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) - 2 - メチルニコチニアミド

N - (5 - アミノ - 2 - クロロフェニル) - 3 - クロロベンズアミド (0 . 29 mmol) を、基本手順 2 において、 6 - クロロ - 2 - メチルニコチニ酸 (0 . 29 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、 6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) - 2 - メチルニコチニアミドを得た。 MS (Q1) 434.0 (M) +

【 0183 】

実施例 8 3 N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) - 6 - ((3S , 5R) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - メチルニコチニアミド

6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) - 2 - メチルニコチニアミド (0 . 14 mmol) を、基本手順 3 において、シス - 2 , 6 - ジメチルピペラジン (0 . 70 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、 N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) - 6 - ((3S , 5R) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - メチルニコチニアミドを得た。 MS (Q1) 512.0 (M) +

【 0184 】

実施例 8 4 N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) - 6 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチルニコチニアミド

6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) - 2 - メチルニコチニアミド (0 . 16 mmol) を、基本手順 3 において、 1 - ヒドロキシピペリジン (0 . 83 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、 N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) - 6 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチルニコチニアミドを得た。 MS (Q1) 499.1 (M) +

【 0185 】

実施例 8 5 6 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) - 2 - メチルニコチニアミド

6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) - 2 - メチルニコチニアミド (0 . 16 mmol) を、基本手順 3 において、 1 - アセチルピペラジン (0 . 83 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、 6 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - N - (4 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) - 2 - メチルニコチニアミドを得た。 MS (Q1) 526.1 (M) +

【 0186 】

10

20

30

40

50

実施例 8 6 6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル) ニコチニアミド
3 - ニトロ - 4 - クロロアニリン (Aldrich, 23.18 mmol) を、基本手順 1 において、6 - クロロニコチニルクロライド (46.36 mmol) と共に用いた。生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (40% EtOAc / ヘキサン) で精製し、6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル) ニコチニアミドが黄褐色の固体として得た。
MS (Q1) 312.0 (M) +

【 0187 】

実施例 8 7 6 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - N - (4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル) ニコチニアミド
6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル) ニコチニアミド (1.6 mmol) を、基本手順 3 において、1 - アセチルピペラジン (4.8 mmol) と共に用い、6 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - N - (4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル) ニコチニアミドを得た。MS (Q1) 404.4 (M) +

【 0188 】

実施例 8 8 6 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - N - (3 - アミノ - 4 - クロロフェニル) ニコチニアミド
6 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - N - (4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル) ニコチニアミド (2.47 mmol) を基本手順 4 において用い、6 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - N - (3 - アミノ - 4 - クロロフェニル) ニコチニアミドが白色の固体として得た。MS (Q1) 374.1 (M) +

【 0189 】

実施例 8 9 6 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - N - (4 - クロロ - 3 - (2 - クロロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミド
6 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - N - (3 - アミノ - 4 - クロロフェニル) ニコチニアミド (0.18 mmol) を、基本手順 2 において、2 - クロロ安息香酸 (0.26 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、6 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - N - (4 - クロロ - 3 - (2 - クロロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミドを得た。MS (Q1) 512.3 (M) +

【 0190 】

実施例 9 0 6 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - N - (4 - クロロ - 3 - (2 - フルオロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミド
6 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - N - (3 - アミノ - 4 - クロロフェニル) ニコチニアミド (0.18 mmol) を、基本手順 2 において、2 - フルオロ安息香酸 (0.26 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、6 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - N - (4 - クロロ - 3 - (2 - フルオロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミドを得た。MS (Q1) 496.1 (M) +

【 0191 】

実施例 9 1 N - (3 - アミノ - 4 - クロロフェニル) - 6 - クロロニコチニアミド
6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル) ニコチニアミド (0.18 mmol) を基本手順 4 において用い、N - (3 - アミノ - 4 - クロロフェニル) - 6 - クロロニコチニアミドが白色の固体として得た。MS (Q1) 282.1 (M) +

【 0192 】

実施例 9 2 6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (3 - フルオロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミド
N - (3 - アミノ - 4 - クロロフェニル) - 6 - クロロニコチニアミド (0.16 mmol) を、基本手順 2 において、3 - フルオロ安息香酸 (0.83 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (3 - フルオロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミドを得た。MS (Q1) 404.3 (M) +

【 0193 】

実施例 9 3 N - (4 - クロロ - 3 - (3 - フルオロベンズアミド) フェニル) - 6 - (50

(3 S , 5 R) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミド

6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (3 - フルオロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミド (0 . 1 1 7 m m o l) を、基本手順 3 において、 2 , 6 - ジメチルピペラジン (0 . 3 5 m m o l) と共に用いた。生成物を R P - H P L C で精製し、 N - (4 - クロロ - 3 - (3 - フルオロベンズアミド) フェニル) - 6 - ((3 S , 5 R) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミドを得た。 M S (Q 1) 4 8 2 . 1 (M) +

【 0 1 9 4 】

実施例 9 4 N - (4 - クロロ - 3 - (3 - フルオロベンズアミド) フェニル) - 6 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) ニコチニアミド

6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (3 - フルオロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミド (0 . 1 1 7 m m o l) を、基本手順 3 において、 1 - ヒドロキシピペリジン (0 . 3 5 m m o l) と共に用いた。生成物を R P - H P L C で精製し、 N - (4 - クロロ - 3 - (3 - フルオロベンズアミド) フェニル) - 6 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) ニコチニアミドを得た。 M S (Q 1) 4 6 9 . 0 (M) +

【 0 1 9 5 】

実施例 9 5 6 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - N - (4 - クロロ - 3 - (3 - フルオロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミド

6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (3 - フルオロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミド (0 . 1 1 7 m m o l) を、基本手順 3 において、 1 - アセチルピペラジン (0 . 3 5 m m o l) と共に用いた。生成物を R P - H P L C で精製し、 6 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - N - (3 - フルオロ - 3 - (3 - クロロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミドを得た。 M S (Q 1) 4 9 6 . 1 (M) +

【 0 1 9 6 】

実施例 9 6 6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (2 - フルオロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミド

N - (3 - アミノ - 4 - クロロフェニル) - 6 - クロロニコチニアミド (0 . 1 6 m m o l) を、基本手順 2 において、 2 - フルオロ安息香酸 (0 . 8 3 m m o l) と共に用いた。生成物を R P - H P L C で精製し、 6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (2 - フルオロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミドを得た。 M S (Q 1) 4 0 4 . 3 (M) +

【 0 1 9 7 】

実施例 9 7 N - (4 - クロロ - 3 - (2 - フルオロベンズアミド) フェニル) - 6 - ((3 S , 5 R) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミド

6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (2 - フルオロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミド (0 . 1 7 7 m m o l) を、基本手順 3 において、 2 , 6 - ジメチルピペラジン (0 . 7 0 m m o l) と共に用いた。生成物を R P - H P L C で精製し、 N - (4 - クロロ - 3 - (2 - フルオロベンズアミド) フェニル) - 6 - ((3 S , 5 R) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミドを得た。 M S (Q 1) 4 8 2 . 1 (M) +

【 0 1 9 8 】

実施例 9 8 N - (4 - クロロ - 3 - (2 - フルオロベンズアミド) フェニル) - 6 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) ニコチニアミド

6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (2 - フルオロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミド (0 . 1 7 7 m m o l) を、基本手順 3 において、 1 - ヒドロキシピペリジン (0 . 7 0 m m o l) と共に用いた。生成物を R P - H P L C で精製し、 N - (4 - クロロ - 3 - (3 - フルオロベンズアミド) フェニル) - 6 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) ニコチニアミドを得た。 M S (Q 1) 4 6 9 . 0 (M) +

【 0 1 9 9 】

実施例 9 9 6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (4 - クロロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミド

N - (3 - アミノ - 4 - クロロフェニル) - 6 - クロロニコチニアミド (0 . 7 1 m m o l) を、基本手順 2 において、 4 - クロロ安息香酸 (0 . 7 8 m m o l) と共に用いた

10

20

30

40

50

。生成物をR P - H P L Cで精製し、6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (4 - クロロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミドを得た。MS (Q1) 419.8 (M) +

【0200】

実施例100 N - (4 - クロロ - 3 - (4 - クロロベンズアミド) フェニル) - 6 - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミド

6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (4 - クロロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミド (0.19mmol) を、基本手順3において、シス - 2, 6 - ジメチルピペラジン (0.57mmol) と共に用いた。生成物をR P - H P L Cで精製し、N - (4 - クロロ - 3 - (4 - クロロベンズアミド) フェニル) - 6 - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミドを得た。MS (Q1) 498.0 (M) +

10

【0201】

実施例101 N - (4 - クロロ - 3 - (4 - クロロベンズアミド) フェニル) - 6 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - ニコチニアミド

6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (4 - クロロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミド (0.19mmol) を、基本手順3において、1 - ヒドロキシピペリジン (0.57mmol) と共に用いた。生成物をR P - H P L Cで精製し、N - (4 - クロロ - 3 - (4 - クロロベンズアミド) フェニル) - 6 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - ニコチニアミドを得た。MS (Q1) 485.4 (M) +

【0202】

実施例102 6 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - N - (4 - クロロ - 3 - (4 - クロロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミド

20

6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (4 - クロロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミド (0.16mmol) を、基本手順3において、1 - アセチルピペラジン (0.83mmol) と共に用いた。生成物をR P - H P L Cで精製し、6 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - N - (4 - クロロ - 3 - (4 - クロロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミドを得た。MS (Q1) 512.3 (M) +

【0203】

実施例103 6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (2 - クロロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミド

N - (3 - アミノ - 4 - クロロフェニル) - 6 - クロロニコチニアミド (0.2mmol) を、基本手順2において、2 - クロロ安息香酸 (0.8mmol) と共に用いた。生成物をR P - H P L Cで精製し、6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (2 - クロロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミドを得た。MS (Q1) 419.8 (M) +

30

【0204】

実施例104 N - (4 - クロロ - 3 - (2 - クロロベンズアミド) フェニル) - 6 - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミド

6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (2 - クロロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミド (0.2mmol) を、基本手順3において、シス - 2, 6 - ジメチルピペラジン (0.8mmol) と共に用いた。生成物をR P - H P L Cで精製し、N - (4 - クロロ - 3 - (2 - クロロベンズアミド) フェニル) - 6 - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミドを得た。MS (Q1) 498.1 (M) +

40

【0205】

実施例105 N - (4 - クロロ - 3 - (2 - クロロベンズアミド) フェニル) - 6 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) ニコチニアミド

6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (2 - クロロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミド (0.2mmol) を、基本手順3において、1 - ヒドロキシピペリジン (0.8mmol) と共に用いた。生成物をR P - H P L Cで精製し、N - (4 - クロロ - 3 - (2 - クロロベンズアミド) フェニル) - 6 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) ニコチニアミドを得た。MS (Q1) 485.1 (M) +

【0206】

50

実施例 106 6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (4 - メチルベンズアミド) フェニル) ニコチニアミド

N - (3 - アミノ - 4 - クロロフェニル) - 6 - クロロニコチニアミド (0.71 mmol) を、基本手順 2 において、4 - メチル安息香酸 (0.78 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (4 - メチルベンズアミド) フェニル) ニコチニアミドを得た。MS (Q1) 400.1 (M) +

【0207】

実施例 107 N - (4 - クロロ - 3 - (4 - メチルベンズアミド) フェニル) - 6 - ((3S,5R) - 3,5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミド

6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (4 - メチルベンズアミド) フェニル) ニコチニアミド (0.19 mmol) を、基本手順 3 において、シス - 2,6 - ジメチルピペラジン (0.57 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、N - (4 - クロロ - 3 - (4 - メチルベンズアミド) フェニル) - 6 - ((3S,5R) - 3,5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミドを得た。MS (Q1) 478.3 (M) +

【0208】

実施例 108 N - (4 - クロロ - 3 - (4 - メチルベンズアミド) フェニル) - 6 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - ニコチニアミド

6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (4 - クロロベンズアミド) フェニル) ニコチニアミド (0.18 mmol) を、基本手順 3 において、1 - ヒドロキシピペリジン (0.54 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、N - (4 - クロロ - 3 - (4 - メチルベンズアミド) フェニル) - 6 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - ニコチニアミドを得た。MS (Q1) 465.3 (M) +

【0209】

実施例 109 6 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - N - (4 - クロロ - 3 - (4 - メチルベンズアミド) フェニル) ニコチニアミド

6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (4 - メチルベンズアミド) フェニル) ニコチニアミド (0.16 mmol) を、基本手順 3 において、1 - アセチルピペラジン (0.83 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、6 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - N - (4 - クロロ - 3 - (4 - メチルベンズアミド) フェニル) ニコチニアミドを得た。MS (Q1) 492.3 (M) +

【0210】

実施例 110 6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (2 - メチルベンズアミド) フェニル) ニコチニアミド

N - (3 - アミノ - 4 - クロロフェニル) - 6 - クロロニコチニアミド (0.71 mmol) を、基本手順 2 において、2 - メチル安息香酸 (0.78 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (2 - メチルベンズアミド) フェニル) ニコチニアミドを得た。MS (Q1) 400.1 (M) +

【0211】

実施例 111 N - (4 - クロロ - 3 - (2 - メチルベンズアミド) フェニル) - 6 - ((3S,5R) - 3,5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミド

6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (2 - メチルベンズアミド) フェニル) ニコチニアミド (0.186 mmol) を、基本手順 3 において、シス - 2,6 - ジメチルピペラジン (0.744 mmol) と共に用いた。生成物を RP - HPLC で精製し、N - (4 - クロロ - 3 - (2 - メチルベンズアミド) フェニル) - 6 - ((3S,5R) - 3,5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ニコチニアミドを得た。MS (Q1) 478.3 (M) +

【0212】

実施例 112 N - (4 - クロロ - 3 - (2 - メチルベンズアミド) フェニル) - 6 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) ニコチニアミド

6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (2 - メチルベンズアミド) フェニル) ニコチ

10

20

30

40

50

アミド (0.18 mmol) を、基本手順3において、1-ヒドロキシピペリジン (0.54 mmol) と共に用いた。生成物をRP-HPLCで精製し、N-(4-クロロ-3-(2-メチルベンズアミド)フェニル)-6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ニコチニアミドを得た。MS (Q1) 465.3 (M) +

【0213】

実施例113 6-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-N-(4-クロロ-3-(2-メチルベンズアミド)フェニル)ニコチニアミド

6-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-N-(3-アミノ-4-クロロフェニル)ニコチニアミド (0.18 mmol) を、基本手順2において、2-メチル安息香酸 (0.26 mmol) と共に用いた。生成物をRP-HPLCで精製し、N-(3-(2-メチルベンズアミド)-4-クロロフェニル)-6-(4-アセチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-カルボキサミドを得た。MS (Q1) 492.0 (M) +

【0214】

実施例114 6-クロロ-N-(4-クロロ-3-(3-メチルベンズアミド)フェニル)ニコチニアミド

N-(3-アミノ-4-クロロフェニル)-6-クロロニコチニアミド (0.71 mmol) を、基本手順2において、3-メチル安息香酸 (0.78 mmol) と共に用いた。生成物をRP-HPLCで精製し、6-クロロ-N-(4-クロロ-3-(3-メチルベンズアミド)フェニル)ニコチニアミドを得た。MS (Q1) 400.1 (M) +

【0215】

実施例115 N-(4-クロロ-3-(3-メチルベンズアミド)フェニル)-6-(3S,5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)ニコチニアミド

6-クロロ-N-(4-クロロ-3-(3-メチルベンズアミド)フェニル)ニコチニアミド (0.186 mmol) を、基本手順3において、シス-2,6-ジメチルピペラジン (0.744 mmol) と共に用いた。生成物をRP-HPLCで精製し、N-(4-クロロ-3-(3-メチルベンズアミド)フェニル)-6-((3S,5R)-3-5-ジメチルピペラジン-1-イル)ニコチニアミドを得た。MS (Q1) 478.3 (M) +

【0216】

実施例116 N-(4-クロロ-3-(3-メチルベンズアミド)フェニル)-6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ニコチニアミド

6-クロロ-N-(4-クロロ-3-(3-クロロベンズアミド)フェニル)ニコチニアミド (0.18 mmol) を、基本手順3において、1-ヒドロキシピペリジン (0.54 mmol) と共に用いた。生成物をRP-HPLCで精製し、N-(4-クロロ-3-(3-メチルベンズアミド)フェニル)-6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ニコチニアミドを得た。MS (Q1) 465.3 (M) +

【0217】

実施例117 6-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-N-(4-クロロ-3-(3-メチルベンズアミド)フェニル)ニコチニアミド

6-クロロ-N-(4-クロロ-3-(3-メチルベンズアミド)フェニル)ニコチニアミド (0.16 mmol) を、基本手順3において、1-アセチルピペラジン (0.83 mmol) と共に用いた。生成物をRP-HPLCで精製し、6-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-N-(4-クロロ-3-(3-メチルベンズアミド)フェニル)ニコチニアミドを得た。MS (Q1) 492.3 (M) +

【0218】

実施例118 ヘッジホッグシグナル伝達の阻害アッセイ

マウスレポーターセルライン - 10T1/2-G1iLuc [S12] 細胞 (セルライン C3H10T1/2 ATCC # CCL-226 から誘導) ; マウス胚性線維芽細胞) ; 増殖培地 : 10%ウシ胎児血清 (FBS) 、10 units/mL のペニシリン、100 μg/mL のストレプトマイシン、2 mM のグルタミン、及び 10 mM のHEPES を

10

20

40

50

補充したダルベッコ変法イーグル培地 (D M E M)。

【0219】

ヒトレポーターセルライン - H E P M - G 1 i L u c [M Z 2 4] 細胞 (H E P M、ヒト胚性口蓋間葉 A T C C # C R L - 1 4 8 6 から誘導) ; 増殖培地 : 1 0 ~ 2 0 % ウシ胎児血清 (F B S) 、 1 0 u n i t s / m L のペニシリン、 1 0 0 μ g / m L のストレプトマイシン、 2 m M のグルタミン、 及び 1 0 m M の H E P E S を補充した p H 7 . 2 の最小基本培地 (M E M ; Earle 塩含有)。

【0220】

Sonic ヘッジホッグ - N 末端にオクチル基が付加した組換えヒト S H h の抱合体。

【0221】

マイクロタイタープレート (M T P) - ルシフェラーゼアッセイの場合、細胞を 9 6 ウェルの M T P (無色、平坦底、透明) に播種する。

【0222】

ルシフェラーゼアッセイ用培地 - 0 . 5 % F B S 、 1 0 u n i t s / m L のペニシリン、 1 0 0 μ g / m L のストレプトマイシン、 2 m M のグルタミン、 及び 1 0 m M の H E P E S を補充した p H 7 . 2 の D M E M。

【0223】

P B S / C a / M g ミックス - 0 . 5 m M の C a C l _ 2 及び 1 m M の M g C l _ 2 を補充したリン酸緩衝食塩水 (P B S)。

【0224】

アッセイの手順

ヘッジホッグ応答性 G 1 i プロモーターにより駆動されるルシフェラーゼレポーター遺伝子を遺伝子操作により導入した S 1 2 及び M Z 2 4 細胞を、組織培養ディッシュ上で、増殖培地中にて 3 7 、 5 % C O _ 2 で維持した。細胞培養は 3 ~ 4 日毎に、ほぼコンフルエントになった時点で継代した。(S 1 2 は 1 : 2 0 ~ 1 : 4 0 ; M Z 2 4 は 1 : 3 ~ 1 : 1 0)。細胞を回収して増殖培地で希釈し、1 ウェル当たり、 1 0 0 μ l 当たり 1 0 , 0 0 0 ~ 2 0 , 0 0 0 個の細胞 (S 1 2) 、又は 2 0 , 0 0 0 ~ 3 0 , 0 0 0 個の細胞 (M Z 2 4) がマイクロタイタープレートに播種できるようにした。細胞を 3 7 、 5 % C O _ 2 で更に 2 4 ~ 4 8 時間インキュベートした。

【0225】

2 4 ~ 4 8 時間のインキュベーション後、マイクロタイタープレート中の増殖培地を、 0 . 1 ~ 0 . 3 μ g / m l の (S 1 2) 又は 0 . 5 ~ 1 . 0 μ g / m l (M Z 2 4) の Sonic ヘッジホッグ - オクチル抱合体、及び、試験化合物含有又は不含のルシフェラーゼアッセイ用培地 (1 ウェル当たり 1 0 0 μ l) と交換した。細胞を更に 2 4 時間インキュベートした。

【0226】

次いで、マイクロタイタープレートをルシフェラーゼレポーター遺伝子アッセイ用キット (LucLite (商標)) に供したが、製造元の手順に対して以下の変更を加えた。即ち、培地を除去し、純粋な溶解バッファーの代わりに P B S / C a / M g : 溶解バッファーを 1 : 1 で用いて基質を再構築した。簡潔に述べると、P B S / C a / M g を溶解バッファーと 1 : 1 で混合し、 1 0 m L を (1 0 0 0 アッセイキットの) 各基質バイアルに加えた。次いで、マイクロタイタープレートからアッセイ用培地を捨て、この基質ミックスのうち 1 0 0 μ l を各ウェルに加えた。プレートを室温で 2 0 ~ 3 0 分間インキュベートし、次いでルシフェラーゼレポーター遺伝子の相対発現レベルを表す相対発光量 (Relative L i g h t U n i t s) (R L U S) を、Topcount reader (Packard) 又は Analyst reader (Molecular Devices) を用いて測定した。本アッセイで試験した本発明の化合物は、レポーターセルラインにて G 1 i 発現の低下を示し、ヘッジホッグ経路のシグナル伝達の阻害が示された。

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
C 0 7 D 277/56 (2006.01)	C 0 7 D 333/40
C 0 7 D 333/40 (2006.01)	C 0 7 D 239/28
C 0 7 D 239/28 (2006.01)	C 0 7 D 231/14
C 0 7 D 231/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/04
C 0 7 D 413/04 (2006.01)	C 0 7 D 233/61
C 0 7 D 233/61 (2006.01)	C 0 7 D 401/14
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/12
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	

(74)代理人 100087871

弁理士 福本 積

(74)代理人 100087413

弁理士 古賀 哲次

(74)代理人 100117019

弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100150810

弁理士 武居 良太郎

(74)代理人 100141977

弁理士 中島 勝

(72)発明者 ゴールドスミス, リチャード エー.

アメリカ合衆国, カリフォルニア 94002, ベルモント, コロネット ブールバード 210

8

(72)発明者 サザーリン, ダニエル ピー.

アメリカ合衆国, カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, メープル アベニュー
820

(72)発明者 ロバージ, カーク ディー.

アメリカ合衆国, カリフォルニア 94117, サンフランシスコ, ヘイト ストリート 126
0, # 4

(72)発明者 オリベロ, アラン ジー.

アメリカ合衆国, カリフォルニア 94019, ハーフ ムーン ベイ, ハイランド アベニュー
680

審査官 池上 京子

(56)参考文献 特表2002-525358 (JP, A)

特表2002-522421 (JP, A)

特表2001-504478 (JP, A)

特表2008-505166 (JP, A)

特表2008-511600 (JP, A)

特表2008-516939 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 K 31 / 00 - 31 / 80

C 0 7 D

C a p l u s / R E G I S T R Y (S T N)