

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4921485号
(P4921485)

(45) 発行日 平成24年4月25日 (2012. 4. 25)

(24) 登録日 平成24年2月10日 (2012. 2. 10)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/10 (2006. 01)

C O 7 D 471/10 1 O 1

C O 7 D 487/10 (2006. 01)

C O 7 D 471/10 1 O 3

C O 7 D 498/10 (2006. 01)

C O 7 D 487/10 C S P

C O 7 D 491/107 (2006. 01)

C O 7 D 498/10 A

A 6 1 K 31/438 (2006. 01)

C O 7 D 491/107

請求項の数 11 (全 138 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-542379 (P2008-542379)
 (86) (22) 出願日 平成18年11月17日 (2006. 11. 17)
 (65) 公表番号 特表2009-516743 (P2009-516743A)
 (43) 公表日 平成21年4月23日 (2009. 4. 23)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/044754
 (87) 国際公開番号 W02007/061880
 (87) 国際公開日 平成19年5月31日 (2007. 5. 31)
 審査請求日 平成20年5月22日 (2008. 5. 22)
 (31) 優先権主張番号 60/739, 324
 (32) 優先日 平成17年11月23日 (2005. 11. 23)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 390023526
 メルク・シャープ・エンド・ドーム・コー
 ポレイション
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・O
 7 0 6 5 - 0 9 0 7、ローウェイ、イース
 ト・リンカーン・アベニュー・1 2 6
 (74) 代理人 100137213
 弁理士 安藤 健司
 (74) 代理人 100116045
 弁理士 横山 勲
 (72) 発明者 バーク, スコット, シー
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・O
 7 0 6 5 - 0 9 0 7、ローウェイ、イース
 ト・リンカーン・アベニュー・1 2 6

最終頁に続く

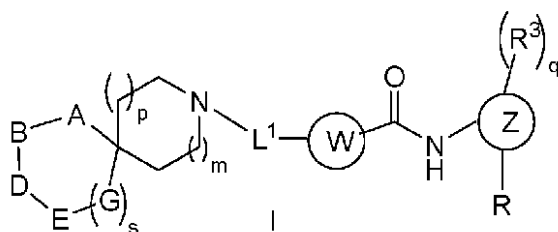
(54) 【発明の名称】 スピロ環状化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の構造式 I :

【化 1】



10

[式中、

A、B 及び D は独立して、C R ¹ ₂、N R ¹ _a、C (O) 及び O から選択され；E は、結合、C R ¹ ₂、N R ¹ _a、C (O) 及び O から選択され；ただし、A、B、D 又は E の少なくとも 1 つは C R ¹ ₂ であるが、A が O である場合、E は O ではなく；G は C R ¹ ₂ であり；

20

R は NH_2 及び OH から選択され ;
 【化 2】

(W)

はアリール又はヘテロアリールであって、 R^7 から選択される 1 ないし 3 個の置換基により任意に置換されていてもよく ;

【化 3】

(Z)

10

はアリール又はヘテロアリールであり ;

R^1 は独立して以下から選択され ;

- 1) 水素、
- 2) $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、
- 3) $(\text{CR}^6_2)_n \text{R}^{10}$ 、
- 4) $(\text{CR}^6_2)_n \text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、
- 5) $(\text{CR}^6_2)_n \text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、
- 6) $(\text{CR}^6_2)_n \text{C}(\text{O})\text{NR}^{52}$ 、
- 7) $(\text{CR}^6_2)_n \text{S}(\text{O})_2 \text{R}^4$ 、
- 8) $(\text{CR}^6_2)_n \text{OH}$ 、及び
- 9) ハロ ;

20

R^{1a} は独立して以下から選択され ;

- 1) 水素、
- 2) $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、
- 3) $(\text{CR}^6_2)_n \text{R}^{10}$ 、
- 4) $(\text{CR}^6_2)_n \text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、
- 5) $(\text{CR}^6_2)_n \text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、
- 6) $(\text{CR}^6_2)_n \text{C}(\text{O})\text{NR}^{52}$ 、及び
- 7) $(\text{CR}^6_2)_n \text{S}(\text{O})_2 \text{R}^4$;

30

L^1 は、結合、 $-(\text{CR}^{11}_2)_r-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5-$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})-$ 、及び $-\text{C}(\text{O})-$ から選択されるが ; ただし、 r は 1、2 又は 3 であり ;

R^3 は以下から選択され ;

- H、
 未置換又は置換 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、
 未置換又は置換アリール、
 未置換又は置換ヘテロアリール、
 ハロ、
 CN、
 アミド、
 カルボキシル、
 $\text{C}_1 - \text{C}_7$ アルコキシ、
 $\text{C}_1 - \text{C}_7$ ハロアルキル、
 $\text{C}_1 - \text{C}_7$ ハロアルキルオキシ、
 $\text{C}_1 - \text{C}_7$ ヒドロキシアリール、
 $\text{C}_1 - \text{C}_7$ アルケニル、
 $\text{C}_1 - \text{C}_7$ アルキニル
 $\text{C}_1 - \text{C}_7$ アルキル - $\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、
 $\text{C}_1 - \text{C}_7$ アルキル - $\text{C}(\text{O})-$ 、
 ヒドロキシアリール、

40

50

$C_1 - C_7$ アルキル - $NHSO_2 -$ 、
 $C_1 - C_7$ アルキル - $SO_2NH -$ 、
 $C_1 - C_7$ アルキルスルホニル、
 $C_1 - C_7$ アルキルアミノ、
 $ジ(C_1 - C_7)$ アルキルアミノ、及び
 $-L^2 - R^{12}$ ；

R^4 は独立して以下から選択され；

- 1) H、
- 2) $C_1 - C_6$ アルキル、
- 3) アリール、及び
- 3) ヘテロシクリル；

10

ただし、アルキル、アリール又はヘテロシクリルは任意に置換されていてもよく；

R^5 は独立して以下から選択され；

- 1) 水素、
- 2) $C_1 - C_6$ アルキル、及び
- 3) アリール；

ただし、これらは $C_1 - C_6$ アルキル、アリール、ヘテロアリール及びハロから選択される 1 ないし 3 個の置換基により任意に置換されていてもよく；

R^6 は独立して以下から選択され；

- 1) 水素、
- 2) $C_1 - C_6$ アルキル、
- 3) アリール、
- 4) OR^{11} 、
- 5) ハロ、及び
- 6) NR^{11} ；

20

ただし、該アルキル又はアリールは $C_1 - C_6$ アルキル、アリール、ヘテロアリール及びハロから選択される 1 ないし 3 個の置換基により任意に置換されていてもよく；

R^7 は独立して、水素、OH、 NR^{11}_2 、ニトロ、CN、カルボキシル、 $C_1 - C_7$ アルコキシ、 $C_1 - C_7$ アルキル、 $C_1 - C_7$ ハロアルキル、 $C_1 - C_7$ ハロアルキルオキシ、 $C_1 - C_7$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_7$ アルケニル、 $C_1 - C_7$ アルキル - C
 (=O)O -、 $C_1 - C_7$ アルキル - C (=O) -、 $C_1 - C_7$ アルキニル、ハロ基、アミド、ヒドロキシアルコキシ、 $C_1 - C_7$ アルキル - $NR^{11}SO_2 -$ 、 $C_1 - C_7$ アルキル - $SO_2NR^{11} -$ 、 $C_1 - C_7$ アルキルスルホニル、 $C_1 - C_7$ アルキルアミノ及び
 $ジ(C_1 - C_7)$ アルキルアミノから選択され；

30

R^{10} は独立して以下から選択され；

- 1) アリール、及び
- 2) ヘテロシクリル；

ただし、これらは任意に置換されていてもよく；

R^{11} は独立して、水素、未置換又は置換 $C_1 - C_6$ アルキル、及び未置換又は置換アリールから選択され；

40

L^2 は以下から選択され；

- 1) 結合、
- 2) $C_1 - C_4$ アルキレン、
- 3) $C_1 - C_4$ アルキニル、
- 4) $C_1 - C_4$ アルケニル、
- 5) - O -、
- 6) - S -、
- 7) - NH -、
- 8) - C (=O) NH -、
- 9) - NH C (=O) -、

50

10) -NH C(=O)NH-、

11) -SO₂NH-、

12) -NH SO₂-、

13) -SO₂-、

14) -C(=O)- 及び

15) -C(=O)O-；

R^{1 2} は以下から選択され；

1) 置換又は未置換ヘテロアリール、

2) 置換又は未置換ヘテロシクリル、

3) 置換又は未置換アリール、 及び

4) 置換又は未置換 C₃ - C₈ シクロアルキル；

m は 0、1 又は 2 であり；

n は独立して、0、1、2、3 及び 4 から選択され；

p は 0、1 又は 2 であるが、ただし、変数 m と p の合計は 2 を超えず；

q は 1、2、3、又は 4 であり；

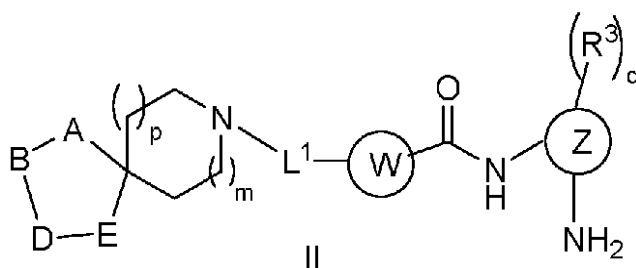
s は 0 又は 1 である]

で表される化合物、又はその立体異性体若しくは医薬的に許容され得る塩。

【請求項 2】

式 (II)：

【化 4】



[式中、

A、B 及び D は独立して、CR^{1 2}、NR^{1 a}、C(O) 及び O から選択され；

E は、結合、CR^{1 2}、NR^{1 a}、C(O) 及び O から選択され；

ただし、A、B、D 又は E の少なくとも 1 つは CR^{1 2} であるが、A が O である場合、E は O ではなく；

【化 5】



はアリール又はヘテロアリールであって、R⁷ から選択される 1 ないし 3 個の置換基により任意に置換されていてもよく；

【化 6】



はアリール又はヘテロアリールであり；

R¹ は独立して以下から選択され；

1) 水素、

2) C₁ - C₆ アルキル、

- 3) $(CR^6_2)_n R^{10}$ 、
 4) $(CR^6_2)_n C(O)R^4$ 、
 5) $(CR^6_2)_n C(O)OR^4$ 、
 6) $(CR^6_2)_n C(O)NR^{52}$ 、
 7) $(CR^6_2)_n S(O)_2 R^4$ 、
 8) $(CR^6_2)_n OH$ 、及び
 9) 八口；

R^{1a} は独立して以下から選択され；

- 1) 水素、
 2) $C_1 - C_6$ アルキル、
 3) $(CR^6_2)_n R^{10}$ 、
 4) $(CR^6_2)_n C(O)R^4$ 、
 5) $(CR^6_2)_n C(O)OR^4$ 、
 6) $(CR^6_2)_n C(O)NR^{52}$ 、及び
 7) $(CR^6_2)_n S(O)_2 R^4$ ；

L^1 は、結合、 $-CR^{11}_2-$ 、 $-C(O)NR^5-$ 、 $-NR^5C(O)-$ 、及び $-C(O)-$ から選択され；

R^3 は以下から選択され；

- H、
 未置換又は置換 $C_1 - C_6$ アルキル、
 未置換又は置換アリール、
 未置換又は置換ヘテロアリール、
 八口、

CN、

アミド、

カルボキシル、

$C_1 - C_7$ アルコキシ、

$C_1 - C_7$ 八口アルキル、

$C_1 - C_7$ 八口アルキルオキシ、

$C_1 - C_7$ ヒドロキシアルキル、

$C_1 - C_7$ アルケニル、

$C_1 - C_7$ アルキニル

$C_1 - C_7$ アルキル $-C(=O)O-$ 、

$C_1 - C_7$ アルキル $-C(=O)-$ 、

ヒドロキシアルコキシ、

$C_1 - C_7$ アルキル $-NH SO_2-$ 、

$C_1 - C_7$ アルキル $-SO_2 NH-$ 、

$C_1 - C_7$ アルキルスルホニル、

$C_1 - C_7$ アルキルアミノ、

ジ $(C_1 - C_7)$ アルキルアミノ、及び

$-L^2 - R^{12}$ ；

R^4 は独立して以下から選択され；

1) H、

2) $C_1 - C_6$ アルキル、

3) アリール、及び

3) ヘテロシクリル；

ただし、アルキル、アリール又はヘテロシクリルは任意に置換されていてもよく；

R^5 は独立して以下から選択され；

1) 水素、

2) $C_1 - C_6$ アルキル、及び

10

20

30

40

50

3) アリール；

ただし、これらは $C_1 - C_6$ アルキル、アリール、ヘテロアリール及びハロから選択される1ないし3個の置換基により任意に置換されていてもよく；

R^6 は独立して以下から選択され；

1) 水素、

2) $C_1 - C_6$ アルキル、

3) アリール、

4) OR^{11} 、

5) ハロ、及び

6) NR^{11} ；

10

ただし、該アルキル又はアリールは $C_1 - C_6$ アルキル、アリール、ヘテロアリール及びハロから選択される1ないし3個の置換基により任意に置換されていてもよく；

R^7 は独立して、水素、OH、 NR^{11}_2 、ニトロ、CN、カルボキシル、 $C_1 - C_7$ アルコキシ、 $C_1 - C_7$ アルキル、 $C_1 - C_7$ ハロアルキル、 $C_1 - C_7$ ハロアルキルオキシ、 $C_1 - C_7$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_7$ アルケニル、 $C_1 - C_7$ アルキル-C(=O)O-、 $C_1 - C_7$ アルキル-C(=O)-、 $C_1 - C_7$ アルキニル、ハロ基、アミド、ヒドロキシアルコキシ、 $C_1 - C_7$ アルキル- $NR^{11}SO_2$ -、 $C_1 - C_7$ アルキル- SO_2NR^{11} -、 $C_1 - C_7$ アルキルスルホニル、 $C_1 - C_7$ アルキルアミノ及びジ($C_1 - C_7$)アルキルアミノから選択され；

R^{10} は独立して以下から選択され；

20

1) アリール、及び

2) ヘテロシクリル；

ただし、これらは任意に置換されていてもよく；

R^{11} は独立して、水素、未置換又は置換 $C_1 - C_6$ アルキル、及び未置換又は置換アリールから選択され；

L^2 は以下から選択され；

1) 結合、

2) $C_1 - C_4$ アルキレン、

3) $C_1 - C_4$ アルキニル、

4) $C_1 - C_4$ アルケニル、

30

5) -O-、

6) -S-、

7) -NH-、

8) -C(=O)NH-、

9) -NHC(=O)-、

10) -NHC(=O)NH-、

11) - SO_2NH -、

12) - $NHSO_2$ -、

13) - SO_2 -、

14) -C(=O)-及び

40

15) -C(=O)O-；

R^{12} は以下から選択され；

1) 置換又は未置換ヘテロアリール、

2) 置換又は未置換ヘテロシクリル、

3) 置換又は未置換アリール、及び

4) 置換又は未置換 $C_3 - C_8$ シクロアルキル；

mは0、1又は2であり；

nは独立して、0、1、2、3及び4から選択され；

pは0、1又は2であるが、ただし、変数mとpの合計は2を超えず；

qは1、2、3、又は4である]

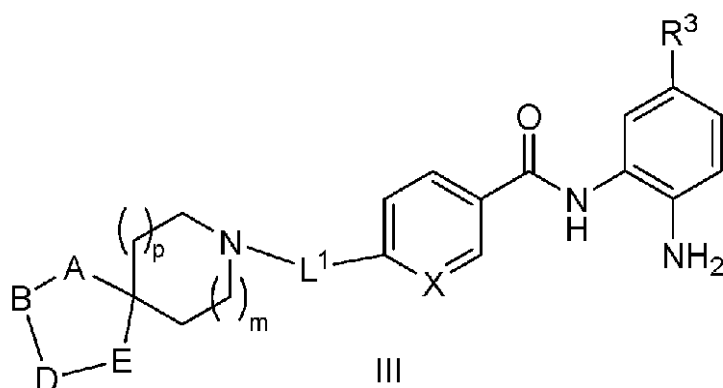
50

で表される請求項 1 記載の化合物、又はその立体異性体若しくは医薬的に許容され得る塩。

【請求項 3】

式 (I I I) :

【化 7】



10

[式中、

X は C H 又は N であり；

残りの置換基は請求項 2 に記載したとおりである]

で表される請求項 2 記載の化合物、又はその立体異性体若しくは医薬的に許容され得る塩。

20

【請求項 4】

A が CR^{12}_2 、C (O)、 NR^{1a} 又は O であり；

B が CR^{12}_2 、 NR^{1a} 、又は C (O) であり；

D が CR^{12}_2 、又は NR^{1a} であり；

E が、結合、 CR^{12}_2 、又は C (O) である、

請求項 3 記載の化合物、又はその立体異性体若しくは医薬的に許容され得る塩。

【請求項 5】

m が 1 であり；

p が 1 であり；

L^1 が結合である、

請求項 4 記載の化合物、又はその立体異性体若しくは医薬的に許容され得る塩。

30

【請求項 6】

R^3 が、H、未置換若しくは置換フェニル、又は未置換若しくは置換チエニルである、
請求項 5 記載の化合物、又はその立体異性体若しくは医薬的に許容され得る塩。

【請求項 7】

R^3 が、ハロにより任意に置換されていてもよい、フェニル又はチエニルである、
請求項 6 記載の化合物、又はその立体異性体若しくは医薬的に許容され得る塩。

【請求項 8】

以下から選択される化合物：

N - (2 - アミノフェニル) - 6 - (4 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ニコチンアミド；

N - (2 - アミノフェニル) - 6 - (7 - ベンジル - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル) ニコチンアミド；

N - (2 - アミノフェニル) - 6 - (7 - フェニル - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル) ニコチンアミド；

N - (2 - アミノフェニル) - 6 - [7 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル] ニコチンアミド；

N - (2 - アミノフェニル) - 6 - [7 - (3 - クロロフェニル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル] ニコチンアミド；

40

50

N - (2 - アミノフェニル) - 6 - [7 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル] ニコチンアミド ;

7 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - N - フェニル - 1 - オキサ - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - エン - 3 - カルボキサミド ;

N - (2 - アミノフェニル) - 6 - [1 - (3 - メチルフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル] ニコチンアミド ;

N - (2 - アミノフェニル) - 6 - { 3 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル } ニコチンアミド ;

N - (2 - アミノフェニル) - 6 - [3 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル] ニコチンアミド ;

N - (4 - アミノピフェニル - 3 - イル) - 6 - (4 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ニコチンアミド ;

7 - (5 - { [(4 - アミノピフェニル - 3 - イル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - N - (2 - フェニルエチル) - 1 - オキサ - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - エン - 3 - カルボキサミド ;

N - (4 - アミノピフェニル - 3 - イル) - 6 - (7 - ベンジル - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル) ニコチンアミド ;

N - (4 - アミノピフェニル - 3 - イル) - 6 - (7 - フェニル - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル) ニコチンアミド ;

6 - (7 - アセチル - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル) - N - (4 - アミノピフェニル - 3 - イル) ニコチンアミド ;

N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] - 6 - (2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ニコチンアミド ;

N - (2 - アミノフェニル) - 6 - (2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ニコチンアミド ;

N - [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] - 6 - (2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ニコチンアミド ;

6 - (2 - アセチル - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 7 - イル) - N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] - ニコチンアミド ;

7 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボン酸ベンジル ;

7 - (5 - { [(4 - アミノピフェニル - 3 - イル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボン酸ベンジル ;

N - (4 - アミノピフェニル - 3 - イル) - 6 - (2 - ベンゾイル - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 7 - イル) ニコチンアミド ;

N - (4 - アミノピフェニル - 3 - イル) - 6 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 7 - イル) ニコチンアミド ;

6 - (2 - アセチル - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 7 - イル) - N - (4 - アミノピフェニル - 3 - イル) ニコチンアミド ;

7 - (5 - { [(4 - アミノピフェニル - 3 - イル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボン酸エチル ;

7 - (5 - { [(4 - アミノピフェニル - 3 - イル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - N - エチル - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボキサミド ;

N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] - 6 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 7 - イル) ニコチンアミド ;

7 - [5 - ({ [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] アミノ } カルボニル) ピリジン - 2 - イル] - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボン酸エチル ;

7 - [5 - ({ [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] アミノ } カルボニル) ピリジン - 2 - イル] - N - エチル - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボ

10

20

30

40

50

キサミド；

N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] - 6 - (4 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ニコチンアミド；

6 - (7 - アセチル - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル) - N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] ニコチンアミド；

6 - (7 - アセチル - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル) - N - [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] ニコチンアミド；

N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] - 6 - (4 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ニコチンアミド；

N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] - 6 - (2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ニコチンアミド；

N - [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] - 6 - (2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ニコチンアミド；

N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] - 6 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ニコチンアミド；

N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 6 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ニコチンアミド；

N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 6 - (2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ニコチンアミド；

N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] - 6 - (1 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ニコチンアミド；

N - [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] - 6 - (1 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ニコチンアミド；

N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 6 - (1 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ニコチンアミド；

N - (4 - アミノ - 1 - フェニル - 1 - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (4 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ - [4 . 5] デカ - 8 - イル) ニコチンアミド；

6 - (7 - アセチル - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル) - N - (4 - アミノ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ニコチンアミド；

N - [4 - アミノ - 1 - (3 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 6 - (2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ニコチンアミド；

8 - (5 - { [(4 - アミノビフェニル - 3 - イル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - N³ - フェニル - N² - (2 - フェニルエチル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 , 3 - ジカルボキサミド；

8 - (5 - { [(4 - アミノビフェニル - 3 - イル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - N - (2 - フェニルエチル) - 1 - オキサ - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 2 - エン - 3 - カルボキサミド；

6 - (2 - アセチル - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) - N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] - ニコチンアミド；

N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 6 - (2 - ベンジル - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ニコチンアミド；

N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 6 - { 2 - [(2 , 4 - ジメチル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) スルホニル] - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル } ニコチンアミド；

8 - [5 - ({ [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] アミノ } カルボニル) ピリジン - 2 - イル] - N - (2 - フェニルエチル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボキサミド；

8 - [5 - ({ [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] アミノ } カルボニル) ピリジン - 2 - イル] - N - エチル - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボ

10

20

30

40

50

キサミド；

8 - (5 - { [(4 - アミノビフェニル - 3 - イル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - N - エチル - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボキサミド；

6 - (2 - アセチル - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) - N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) ニコチンアミド；

6 - (2 - アセチル - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) - N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] ニコチンアミド；

8 - (5 - { [(4 - アミノビフェニル - 3 - イル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - N - エチル - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボキサミド；

6 - (2 - アセチル - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) - N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) ニコチンアミド；

6 - (2 - アセチル - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) - N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] ニコチンアミド；

6 - (2 - アセチル - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) - N - [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] ニコチンアミド；

8 - [5 - ({ [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] アミノ } カルボニル) ピリジン - 2 - イル] - N - エチル - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボキサミド；

N - (2 - アミノフェニル) - 6 - { 3 - [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 4 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル } ニコチンアミド；

N - (2 - アミノフェニル) - 6 - { 3 - [2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル] - 4 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル } ニコチンアミド；

N - (2 - アミノフェニル) - 6 - [3 - (2 - アニリノ - 2 - オキソエチル) - 4 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル] ニコチンアミド；

N - (2 - アミノフェニル) - 6 - [3 - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - 4 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル] ニコチンアミド；

N - (2 - アミノフェニル) - 6 - (3 - メチル - 4 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ニコチンアミド；

8 - [5 - ({ [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] アミノ } カルボニル) ピリジン - 2 - イル] - N - エチル - 1 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - カルボキサミド；

8 - [5 - ({ [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] アミノ } カルボニル) ピリジン - 2 - イル] - N - エチル - 1 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - カルボキサミド；

6 - (1 - アセチル - 1 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) - N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) ニコチンアミド；

6 - (1 - アセチル - 1 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) - N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] ニコチンアミド；

N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 6 - (7 - ピリミジン - 2 - イル - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル) ニコチンアミド；

N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 6 - [7 - (フェニルスルホニル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル] ニコチンアミド；

N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 6 - (7 - ベンゾイル - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル) ニコチンアミド；

7 - (5 - { [(4 - アミノビフェニル - 3 - イル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - N - [(1 S) - 1 - フェニルエチル] - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノ

10

20

30

40

50

- ナン - 2 - カルボキサミド ;
- 7 - (5 - { [(4 - アミノビフェニル - 3 - イル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - N - [(1 R) - 1 - フェニルエチル] - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナン - 2 - カルボキサミド ;
- 7 - (5 - { [(4 - アミノビフェニル - 3 - イル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - N - エチル - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナン - 2 - カルボキサミド ;
- 7 - (5 - { [(4 - アミノビフェニル - 3 - イル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - N - (2 - フェニルエチル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナン - 2 - カルボキサミド ;
- 7 - (5 - { [(4 - アミノビフェニル - 3 - イル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナン - 2 - カルボン酸エチル ;
- N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 6 - (2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 7 - イル) ニコチンアミド ;
- 7 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナン - 2 - カルボン酸ピリジン - 3 - イルメチル ;
- 7 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナン - 2 - カルボン酸ベンジル ;
- N - (2 - アミノフェニル) - 6 - (7 - ベンゾイル - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル) ニコチンアミド ;
- N - (2 - アミノフェニル) - 6 - (7 - (2 - フェニルエタノイル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル) ニコチンアミド ;
- N - (2 - アミノフェニル) - 6 - [7 - (3 - フェニルプロパノイル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル] ニコチンアミド ;
- N - (2 - アミノフェニル) - 6 - [7 - (フェニルスルホニル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル] ニコチンアミド ;
- N - (2 - アミノフェニル) - 6 - [7 - (4 - メトキシベンジル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル] ニコチンアミド ;
- 7 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル ;
- 8 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル ;
- 8 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ;
- 8 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - カルボン酸ベンジル ;
- N - (2 - アミノフェニル) - 6 - (2 - ベンジル - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ニコチンアミド ;
- 8 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボン酸ベンジル ;
- N - (2 - アミノフェニル) - 6 - [2 - (3 - フェニルプロパノイル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル] ニコチンアミド ;
- 8 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボン酸ピリジン - 3 - イルメチル ;
- 8 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - N - [(1 R) - 1 - フェニルエチル] - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボキサミド ;
- 8 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - N - [(1 S) - 1 - フェニルエチル] - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボキサミド ;
- 8 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - N

- (4 - フルオロフェニル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボキサミド ;
- 8 - (5 - { [(4 - アミノビフェニル - 3 - イル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - N - (2 - フェニルエチル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボキサミド ;
- N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 6 - [2 - (2 - フェニルエチル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル] ニコチンアミド ;
- N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 4 - (1, 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イルメチル) ベンズアミド ;
- N - (4 - { [(4 - アミノビフェニル - 3 - イル) アミノ] カルボニル } フェニル) - 7 - ベンジル - 2, 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナン - 2 - カルボキサミド ; 10
- N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 6 - (2, 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) - 1 - ベンゾチオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 4 - (1, 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ベンズアミド ;
- N - (2 - アミノ - 5 - チエン - 2 - イルフェニル) - 2 - (4 - オキソ - 1 - フェニル - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボキサミド ;
- N - (2 - アミノフェニル) - 6 - [7 - (キノリン - 8 - イルスルホニル) - 2, 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル] ニコチンアミド ; 20
- N - (2 - アミノフェニル) - 6 - { 7 - [(2, 4 - ジメチル 1, 3 - チアゾール - 5 - イル) スルホニル] - 2, 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル } ニコチンアミド ;
- N - (2 - アミノフェニル) - 6 - [7 - (ベンジルスルホニル) - 2, 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル] ニコチンアミド ;
- N - (2 - アミノフェニル) - 6 - [7 - (1 - ナフチルスルホニル) - 2, 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル] ニコチンアミド ;
- N - (2 - アミノフェニル) - 6 - [7 - (2 - ナフチルスルホニル) - 2, 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル] ニコチンアミド ;
- 7 - (5 - { [(4 - アミノビフェニル - 3 - イル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 2, 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナン - 2 - カルボン酸ベンジル ; 30
- N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 6 - (2, 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ニコチンアミド ;
- N - (4 - アミノ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (2, 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ニコチンアミド ;
- N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 4 - (2, 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ベンズアミド ;
- N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] - 4 - (1, 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ベンズアミド ;
- N - (4 - アミノ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - (4 - オキソ - 1 - フェニル - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボキサミド ; 40
- N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 4 - (2, 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イルメチル) ベンズアミド ;
- N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 4 - [(4 - オキソ - 1 - フェニル - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) メチル] ベンズアミド ;
- N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 4 - (1, 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イルメチル) ベンズアミド ;
- N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] - 4 - (1, 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イルメチル) ベンズアミド ; 50

N - [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] - 4 - (1 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イルメチル) ベンズアミド ;
 N - (4 - アミノピフェニル - 3 - イル) - 4 - (1 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イルカルボニル) ベンズアミド ;
 7 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチル ;
 N - (2 - アミノフェニル) - 6 - (2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナ - 7 - イル) ニコチンアミド ;
 7 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - カルボン酸ベンジル ;
 N - [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] - 6 - (2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナ - 7 - イル) ニコチンアミド ;
 N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] - 6 - (2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナ - 7 - イル) ニコチンアミド ;
 N - (4 - アミノピフェニル - 3 - イル) - 6 - (2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナ - 7 - イル) ニコチンアミド ;
 N - (4 - アミノピフェニル - 3 - イル) - 4 - (2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナ - 7 - イルカルボニル) ベンズアミド ;
 N - (4 - { [(4 - アミノピフェニル - 3 - イル) アミノ] カルボニル } フェニル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - カルボキサミド ;
 2 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - カルボン酸 t e r t - ブチル ;
 N - (2 - アミノフェニル) - 6 - (2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナ - 2 - イル) ニコチンアミド ;
 2 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - カルボン酸ベンジル ;
 N - (2 - アミノフェニル) - 6 - (2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 2 - イル) ニコチンアミド ;
 2 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - カルボン酸 t e r t - ブチル ;
 2 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 7 - カルボン酸 t e r t - ブチル ;
 2 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 7 - カルボン酸ベンジル ;
 2 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - カルボン酸ベンジル ;
 N - (2 - アミノフェニル) - 6 - [8 - (3 - フェニルプロパノイル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 2 - イル] ニコチンアミド ;
 9 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 3 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - カルボン酸 t e r t - ブチル ;
 N - (2 - アミノフェニル) - 6 - (3 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカ - 3 - イル) ニコチンアミド ;
 9 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 3 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - カルボン酸ベンジル ;
 N - (2 - アミノフェニル) - 6 - (8 - ベンジル - 2 , 8 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカ - 2 - イル) ニコチンアミド ;
 N - (4 - アミノピフェニル - 3 - イル) - 4 - (2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 2 - イルカルボニル) ベンズアミド ;
 N - (4 - { [(4 - アミノピフェニル - 3 - イル) アミノ] カルボニル } フェニル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

N - (4 - アミノピフェニル - 3 - イル) - 4 - (2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 2 - イルメチル) ベンズアミド ;

N - (4 - アミノピフェニル - 3 - イル) - 4 - (3 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカ - 3 - イルメチル) ベンズアミド ;

N - (4 - アミノピフェニル - 3 - イル) - 4 - (2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 2 - イルカルボニル) ベンズアミド ;

N - (4 - アミノピフェニル - 3 - イル) - 4 - [(9 - ベンジル - 2 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカ - 2 - イル) カルボニル] ベンズアミド ;

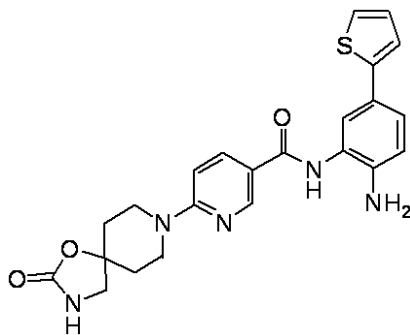
N - (4 - { [(4 - アミノピフェニル - 3 - イル) アミノ] カルボニル } フェニル) - 9 - ベンジル - 2 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 2 - カルボキサミド ; 及び

N - (4 - { [(4 - アミノピフェニル - 3 - イル) アミノ] カルボニル } フェニル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボキサミド ;

又はその立体異性体若しくは医薬的に許容され得る塩。

【請求項 9】

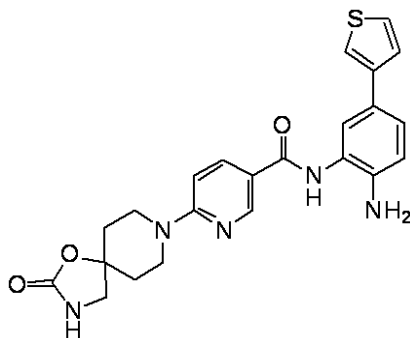
【化 8】



である、請求項 8 記載の化合物、又はその医薬的に許容され得る塩。

【請求項 10】

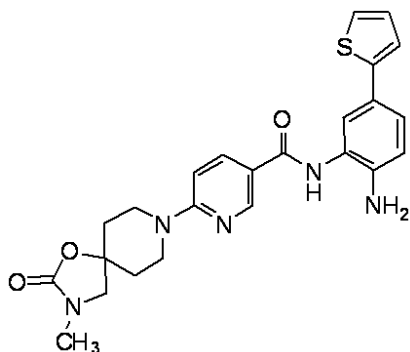
【化 9】



である、請求項 8 記載の化合物、又はその医薬的に許容され得る塩。

【請求項 11】

【化 10】



である、請求項 8 記載の化合物、又はその医薬的に許容され得る塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は新規分類の置換スピロ環状化合物に関する。これらの化合物は、ヒストン・デアセチラーゼを阻害することが可能であり、新生細胞の最終分化、細胞増殖の停止、及び／又はアポトーシスの選択的誘導に使用し、それによってかかる細胞の増殖を阻害するために有用である。したがって、本発明の化合物は新生細胞の増殖が特徴とされる腫瘍を有する患者の治療に有用である。本発明の化合物は、TRXが介在する疾患、例えば、自己免疫性、アレルギー性及び炎症性疾患の予防及び治療に、また中枢神経系(CNS)の疾患、例えば、神経変性疾患などの予防及び／又は治療に有用である。

10

【背景技術】

【0002】

HDACの阻害は、腫瘍抑制に関係する遺伝子の発現など、遺伝子の発現を抑制し得る。ヒストン・デアセチラーゼの阻害は、腫瘍抑制遺伝子の、ヒストン・デアセチラーゼが介在する転写の抑制に導き得る。例えば、ヒストン・デアセチラーゼの阻害は、がん、造血などの造血障害、及び遺伝子関連代謝障害の治療方法を提供し得る。より具体的には、転写調節が細胞分化、増殖、及びアポトーシスにおける主要な事象である。ヒストンのアセチル化と脱アセチル化が、細胞における転写調節を遂行するメカニズムであるとするいくつかの証明がある(Grunstein, M., Nature, 389: 349 - 52 (1997))。これらの作用はクロマチンの構造変化を介して起こると考えられているが、この変化はヌクレオソームのコイル状DNAに対するヒストンタンパク質の親和性の変化である。これまでに同定されてきたヒストンには5つのタイプがある。ヒストンH2A、H2B、H3及びH4がヌクレオソームに見出されており、H1はヌクレオソーム間に位置するリンカーである。各ヌクレオソームはそのコア内に各ヒストンのタイプ2つを含むが、H1だけはヌクレオソーム構造の外側部分に単独で存在する。ヒストンタンパク質が過少にアセチル化されている場合には、DNAリン酸骨格に対するヒストンの親和性がより強く存在すると信じられる。この親和性はDNAをヒストンに対ししっかりと結合するように仕向け、またDNAが転写調節要素及び機構に接近し得ないようにする。

20

【0003】

アセチル化状態の調節は、2つの酵素の複合体、ヒストン・アセチル・トランスフェラーゼ(HAT)及びヒストン・デアセチラーゼ(HDAC)間の活性のバランスを介して生じる。

30

過少アセチル化状態は結合されたDNAの転写を阻害すると考えられる。過少アセチル化状態はHDAC酵素を含む大きな多タンパク質により触媒される。とりわけ、HDACはクロマチン・コア・ヒストンからのアセチル基の除去を触媒することが示されてきた。

【0004】

いくつかの場合に、HAT又はHDAC活性の損壊が、悪性表現型の発生に関わっていることが示されてきた。例えば、急性の前骨髄細胞性白血病においては、PMLとRARアルファの融合によって生成する腫瘍性タンパク質が、HDACの加入を介して特異的な遺伝子転写を抑制すると思われる(Lin, R. J. et al., Nature 391: 811 - 14 (1998))。この様式において、新生細胞は分化を完結し得ず、白血病細胞株の過剰な増殖に導いてしまう。

40

【0005】

米国特許USP 5,369,108、5,932,616、5,700,811、6,087,367及び6,511,990(その内容を参照により本明細書の一部とする)は、新生細胞の最終分化、細胞増殖停止又はアポトーシスを選択的に誘発するために有用なヒドロキサム酸誘導体を開示している。抗腫瘍剤としてのそれらの生物活性に加えて、これらのヒドロキサム酸誘導体は、広範囲のチオレドキシン(TRX)が仲介する疾患及び症状、例えば、炎症性疾患、アレルギー性疾患、自己免疫性疾患、酸化ストレスと関連

50

する疾患、又は細胞過剰増殖を特徴とする疾患などの治療又は予防に有用であるとして最近確認された（米国出願番号 No. 10/369,094；2003年2月15日出願；本出願の全文を参照により本明細書の一部とする）。さらに、これらのヒドロキサム酸誘導体は、神経変性疾患などの中枢神経系（CNS）の疾患治療、又は脳がんの治療に有用であることが確認された（参照；米国出願番号 No. 10/273,401；2002年10月16日出願；本出願の全文を参照により本明細書の一部とする）。

【0006】

ヒドロキサム酸分子を含む化合物の多様な応用に鑑みて、改善された性質、例えば、増強された効力又は増強された生物利用能を有する新規インヒビターの開発が大いに望まれる。

【発明の開示】

【0007】

発明の要旨

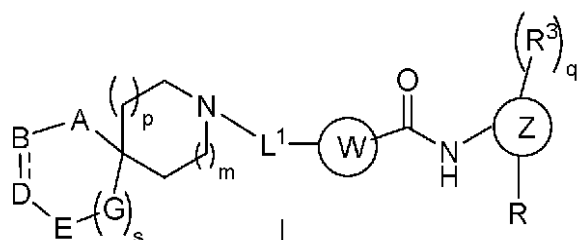
本発明は新規分類の置換スピロ環状化合物に関する。これらの化合物は、がんを治療するために使用することが可能であり、ヒストン・デアセチラーゼを阻害し、新生細胞の最終分化、細胞増殖の停止、及び／又はアポトーシスの選択的誘発に使用し、それによってかかる細胞の増殖を阻害するために適切である。したがって、本発明の化合物は新生細胞の増殖により特徴づけられる腫瘍を有する患者の治療に有用である。本発明の化合物は、TRXが仲介する疾患、例えば、自己免疫性、アレルギー性及び炎症性疾患の予防及び治療に、また中枢神経系（CNS）の疾患、例えば、神経変性疾患などの予防及び／又は治療にも有用である。本発明はさらに本発明化合物を含有してなる医薬組成物、及びその医薬組成物について、追跡が容易であり、これら化合物のインビボでの治療有効量に至らしめる安全な投薬レジメンをも提供する。

【0008】

本発明は、本明細書に詳述するように、式（I）で表される化合物並びに医薬的に許容され得るその塩、溶媒和物及び水和物に関する。

【0009】

【化1】



【0010】

本発明の前記並びにその他の目的、特徴及び長所は、本発明の実施態様についての以下のより具体的な説明から明らかであろう。

【0011】

発明の詳細な説明

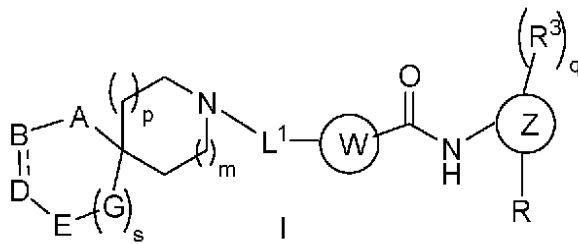
本発明は新規分類の置換スピロ環状化合物に関する。本発明化合物は、ヒストン・デアセチラーゼを阻害することが可能であり、新生細胞の最終分化、及び細胞増殖の停止、及び／又はアポトーシスの選択的誘発の使用に適しており、それによってかかる細胞の増殖を阻害する。したがって、本発明の化合物は患者のがんの治療に有用である。また、本発明化合物は、TRXが仲介する疾患、例えば、自己免疫性、アレルギー性及び炎症性疾患の予防及び治療に、また中枢神経系（CNS）の疾患、例えば、神経変性疾患などの予防及び／又は治療にも有用である。

【0012】

本発明は、式（I）：

【 0 0 1 3 】

【 化 2 】



10

【 0 0 1 4 】

[式中、

A、B及びDは独立して、 CR^{12} 、 NR^{1a} 、 $C(O)$ 及びOから選択され；Eは、結合、 CR^{12} 、 NR^{1a} 、 $C(O)$ 及びOから選択され；ただし、A、B、D又はEの少なくとも1つは CR^{12} であるが、AがOである場合、EはOではなく；Gは CR^{12} であり；Rは NH_2 及びOHから選択され；

- - - は任意の二重結合であり；

【 0 0 1 5 】

20

【 化 3 】



【 0 0 1 6 】

はアリール又はヘテロアリールであって、 R^7 から選択される1ないし3個の置換基により任意に置換されていてもよく；

【 0 0 1 7 】

【 化 4 】



30

【 0 0 1 8 】

はアリール又はヘテロアリールであり；

 R^1 は独立して以下から選択され；

1) 水素、

2) $C_1 - C_6$ アルキル、3) $(CR^{62})_n R^{10}$ 、4) $(CR^{62})_n C(O)R^4$ 、5) $(CR^{62})_n C(O)OR^4$ 、6) $(CR^{62})_n C(O)NR^{52}$ 、7) $(CR^{62})_n S(O)_2 R^4$ 、8) $(CR^{62})_n OH$ 、及び

9) 八口；

40

【 0 0 1 9 】

 R^{1a} は独立して以下から選択され；

1) 水素、

2) $C_1 - C_6$ アルキル、3) $(CR^{62})_n R^{10}$ 、4) $(CR^{62})_n C(O)R^4$ 、

50

- 5) $(CR^6_2)_n C(O)OR^4$ 、
 6) $(CR^6_2)_n C(O)NR^5_2$ 、及び
 7) $(CR^6_2)_n S(O)_2R^4$ ；

L^1 は、結合、 $-(CR^{11})_r-$ 、 $-C(O)NR^5-$ 、 $-NR^5C(O)-$ 、及び
 $-C(O)-$ から選択されるが；ただし、 r は 1、2 又は 3 であり；

【0020】

R^3 は以下から選択され；

- 1) H、
- 2) 未置換又は置換 $C_1 - C_6$ アルキル、
- 3) 未置換又は置換アリール、
- 4) 未置換又は置換ヘテロアリール、
- 5) ハロ、
- 6) CN、
- 7) アミド、
- 8) カルボキシル、
- 9) $C_1 - C_7$ アルコキシ、
- 10) $C_1 - C_7$ ハロアルキル、
- 11) $C_1 - C_7$ ハロアルキルオキシ、
- 12) $C_1 - C_7$ ヒドロキシアルキル、
- 13) $C_1 - C_7$ アルケニル、
- 14) $C_1 - C_7$ アルキニル
- 15) $C_1 - C_7$ アルキル - $C(=O)O-$ 、
- 16) $C_1 - C_7$ アルキル - $C(=O)-$ 、
- 17) ヒドロキシアлкоキシ、
- 18) $-NH SO_2$ 、
- 19) $-SO_2 NH$ 、
- 20) $C_1 - C_7$ アルキル - $NH SO_2-$ 、
- 21) $C_1 - C_7$ アルキル - $SO_2 NH-$ 、
- 22) $C_1 - C_7$ アルキルスルホニル、
- 23) $C_1 - C_7$ アルキルアミノ、
- 24) ジ($C_1 - C_7$) アルキルアミノ、及び
- 25) $L^2 - R^{12}$ ；

10

20

30

【0021】

R^4 は独立して以下から選択され；

- 1) H、
- 2) $C_1 - C_6$ アルキル、
- 3) アリール、及び
- 3) ヘテロシクリル；

ただし、アルキル、アリール又はヘテロシクリルは任意に置換されていてもよく；

【0022】

R^5 は独立して以下から選択され；

- 1) 水素、
- 2) $C_1 - C_6$ アルキル、及び
- 3) アリール；

ただし、これらは $C_1 - C_6$ アルキル、アリール、ヘテロアリール又はハロから選択
 される 1 ないし 3 個の置換基により任意に置換されていてもよく；

40

【0023】

R^6 は独立して以下から選択され；

- 1) 水素、
- 2) $C_1 - C_6$ アルキル、

50

- 3) アリール、
- 4) OR^{11} 、
- 5) ハロ、及び
- 6) NR^{11} ；

ただし、該アルキル又はアリールは $C_1 - C_6$ アルキル、アリール、ヘテロアリール又はハロから選択される 1 ないし 3 個の置換基により任意に置換されていてもよく；

【0024】

R^7 は独立して、水素、OH、 NR^{11}_2 、ニトロ、CN、アミド、カルボキシル、 $C_1 - C_7$ アルコキシ、 $C_1 - C_7$ アルキル、 $C_1 - C_7$ ハロアルキル、 $C_1 - C_7$ ハロアルキルオキシ、 $C_1 - C_7$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_7$ アルケニル、 $C_1 - C_7$ アルキル - $C(=O)O-$ 、 $C_1 - C_7$ アルキル - $C(=O)-$ 、 $C_1 - C_7$ アルキニル、ハロ基、アミド、ヒドロキシアルコキシ、 $-NR^{11}SO_2$ 、 $-SO_2NR^{11}$ 、 $C_1 - C_7$ アルキル - $NR^{11}SO_2-$ 、 $C_1 - C_7$ アルキル - $SO_2NR^{11}-$ 、 $C_1 - C_7$ アルキルスルホニル、 $C_1 - C_7$ アルキルアミノ及びジ($C_1 - C_7$) アルキルアミノから選択され；

【0025】

R^{10} は独立して以下から選択され；

- 1) アリール、及び
- 2) ヘテロシクリル；

ただし、これらは任意に置換されていてもよく；

R^{11} は独立して、水素、未置換又は置換 $C_1 - C_6$ アルキル、及び未置換又は置換アリールから選択され；

【0026】

L^2 は以下から選択され；

- 1) 結合、
- 2) $C_1 - C_4$ アルキレン、
- 3) $C_1 - C_4$ アルキニル、
- 4) $C_1 - C_4$ アルケニル、
- 5) $-O-$ 、
- 6) $-S-$ 、
- 7) $-NH-$ 、
- 8) $-C(=O)NH-$ 、
- 9) $-NHC(=O)-$ 、
- 10) $-NHC(=O)NH-$ 、
- 11) $-SO_2NH-$ 、
- 12) $-NH SO_2-$ 、
- 13) $-SO_2-$ 、
- 14) $-C(=O)-$ 及び
- 15) $-C(=O)O-$ ；

【0027】

R^{12} は以下から選択され；

- 1) 置換又は未置換ヘテロアリール、
- 2) 置換又は未置換ヘテロシクリル、
- 3) 置換又は未置換アリール、及び
- 4) 置換又は未置換 $C_3 - C_8$ シクロアルキル；

m は 0、1 又は 2 であり；

n は独立して、0、1、2、3 及び 4 から選択され；

p は 0、1 又は 2 であるが、ただし、変数 m と p の合計は 2 を超えず；

q は 1、2、3、又は 4 であり；

s は 0 又は 1 である]

10

20

30

40

50

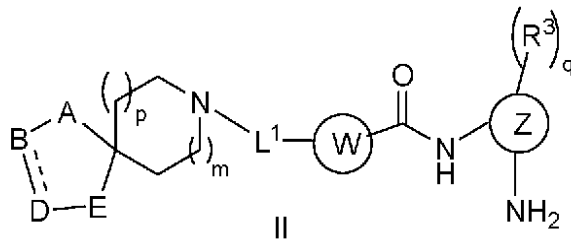
で表される化合物、又はその立体異性体若しくは医薬的に許容され得る塩に関する。

【0028】

別の実施態様において、本発明は式(II)：

【0029】

【化5】



10

【0030】

[式中、

A、B及びDは独立して、 CR^{1}_{2} 、 NR^{1a} 、 $C(O)$ 及びOから選択され；

Eは、結合、 CR^{1}_{2} 、 NR^{1a} 、 $C(O)$ 及びOから選択され；

ただし、A、B、D又はEの少なくとも1つは CR^{1}_{2} であるが、AがOである場合、EはOではなく；

- - - は任意の二重結合であり；

20

【0031】

【化6】



【0032】

はアリール又はヘテロアリールであって、 R^7 から選択される1ないし3個の置換基により任意に置換されていてもよく；

【0033】

【化7】

30



【0034】

はアリール又はヘテロアリールであり；

R^1 は独立して以下から選択され；

1) 水素、

2) $C_1 - C_6$ アルキル、

3) $(CR^{6}_{2})_n R^{10}$ 、

4) $(CR^{6}_{2})_n C(O)R^4$ 、

5) $(CR^{6}_{2})_n C(O)OR^4$ 、

6) $(CR^{6}_{2})_n C(O)NR^{5}_{2}$ 、

7) $(CR^{6}_{2})_n S(O)_2 R^4$ 、

8) $(CR^{6}_{2})_n OH$ 、及び

9) 八口；

40

【0035】

R^{1a} は独立して以下から選択され；

1) 水素、

2) $C_1 - C_6$ アルキル、

3) $(CR^{6}_{2})_n R^{10}$ 、

50

- 4) $(CR^6_2)_n C(O)R^4$ 、
 5) $(CR^6_2)_n C(O)OR^4$ 、
 6) $(CR^6_2)_n C(O)NR^5_2$ 、又は
 7) $(CR^6_2)_n S(O)_2R^4$ ；

L^1 は、結合、 $-CR^{11}_2-$ 、 $-C(O)NR^5-$ 、 $-NR^5C(O)-$ 、及び $-C(O)-$ から選択され；

【0036】

R^3 は以下から選択され；

- 1) H、
- 2) 未置換又は置換 $C_1 - C_6$ アルキル、
- 3) 未置換又は置換アリール、
- 4) 未置換又は置換ヘテロアリール、
- 5) ハロ、
- 6) CN、
- 7) アミド、
- 8) カルボキシル、
- 9) $C_1 - C_7$ アルコキシ、
- 10) $C_1 - C_7$ ハロアルキル、
- 11) $C_1 - C_7$ ハロアルキルオキシ、
- 12) $C_1 - C_7$ ヒドロキシアルキル、
- 13) $C_1 - C_7$ アルケニル、
- 14) $C_1 - C_7$ アルキニル
- 15) $C_1 - C_7$ アルキル - $C(=O)O-$ 、
- 16) $C_1 - C_7$ アルキル - $C(=O)-$ 、
- 17) ヒドロキシアルコキシ、
- 18) $-NH SO_2$ 、
- 19) $-SO_2 NH$ 、
- 20) $C_1 - C_7$ アルキル - $NH SO_2-$ 、
- 21) $C_1 - C_7$ アルキル - $SO_2 NH-$ 、
- 22) $C_1 - C_7$ アルキルスルホニル、
- 23) $C_1 - C_7$ アルキルアミノ、
- 24) ジ $(C_1 - C_7)$ アルキルアミノ、及び
- 25) $L^2 - R^{12}$ ；

10

20

30

【0037】

R^4 は独立して以下から選択され；

- 1) H、
- 2) $C_1 - C_6$ アルキル、
- 3) アリール、及び
- 3) ヘテロシクリル；

ただし、アルキル、アリール又はヘテロシクリルは任意に置換されていてもよく；

40

【0038】

R^5 は独立して以下から選択され；

- 1) 水素、
- 2) $C_1 - C_6$ アルキル、及び
- 3) アリール；

ただし、これらは $C_1 - C_6$ アルキル、アリール、ヘテロアリール又はハロから選択される 1 ないし 3 個の置換基により任意に置換されていてもよく；

【0039】

R^6 は独立して以下から選択され；

- 1) 水素、

50

- 2) $C_1 - C_6$ アルキル、
- 3) アリール、
- 4) OR^{11} 、
- 5) ハロ、及び
- 6) NR^{11} ；

ただし、該アルキル又はアリールは $C_1 - C_6$ アルキル、アリール、ヘテロアリール又はハロから選択される 1 ないし 3 個の置換基により任意に置換されていてもよく；

【0040】

R^7 は独立して、水素、OH、 NR^{11}_2 、ニトロ、CN、アミド、カルボキシル、 $C_1 - C_7$ アルコキシ、 $C_1 - C_7$ アルキル、 $C_1 - C_7$ ハロアルキル、 $C_1 - C_7$ ハロアルキルオキシ、 $C_1 - C_7$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_7$ アルケニル、 $C_1 - C_7$ アルキル - $C(=O)O-$ 、 $C_1 - C_7$ アルキル - $C(=O)-$ 、 $C_1 - C_7$ アルキニル、ハロ基、アミド、ヒドロキシアルコキシ、 $-NR^{11}SO_2$ 、 $-SO_2NR^{11}$ 、 $C_1 - C_7$ アルキル - $NR^{11}SO_2-$ 、 $C_1 - C_7$ アルキル - $SO_2NR^{11}-$ 、 $C_1 - C_7$ アルキルスルホニル、 $C_1 - C_7$ アルキルアミノ及びジ($C_1 - C_7$) アルキルアミノから選択され；

10

【0041】

R^{10} は独立して以下から選択され；

- 1) アリール、及び
- 2) ヘテロシクリル；

20

ただし、これらは任意に置換されていてもよく；

R^{11} は独立して、水素、未置換又は置換 $C_1 - C_6$ アルキル、及び未置換又は置換アリールから選択され；

【0042】

L^2 は以下から選択され；

- 1) 結合、
- 2) $C_1 - C_4$ アルキレン、
- 3) $C_1 - C_4$ アルキニル、
- 4) $C_1 - C_4$ アルケニル、
- 5) $-O-$ 、
- 6) $-S-$ 、
- 7) $-NH-$ 、
- 8) $-C(=O)NH-$ 、
- 9) $-NHC(=O)-$ 、
- 10) $-NHC(=O)NH-$ 、
- 11) $-SO_2NH-$ 、
- 12) $-NH SO_2-$ 、
- 13) $-SO_2-$ 、
- 14) $-C(=O)-$ 及び
- 15) $-C(=O)O-$ ；

30

【0043】

R^{12} は以下から選択され；

- 1) 置換又は未置換ヘテロアリール、
- 2) 置換又は未置換ヘテロシクリル、
- 3) 置換又は未置換アリール、及び
- 4) 置換又は未置換 $C_3 - C_8$ シクロアルキル；

m は 0、1 又は 2 であり；

n は独立して、0、1、2、3 及び 4 から選択され；

p は 0、1 又は 2 であるが、ただし、変数 m と p の合計は 2 を超えず；

q は 1、2、3、又は 4 である]

40

50

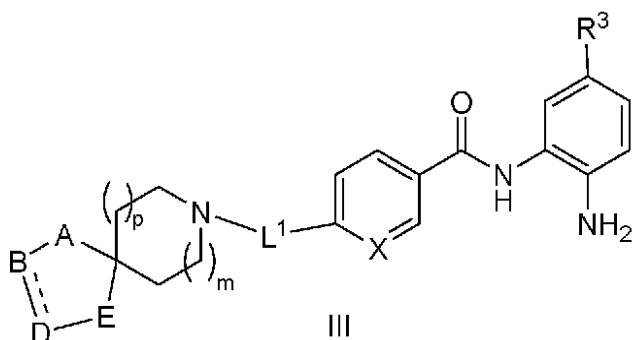
で表される化合物、又はその立体異性体若しくは医薬的に許容され得る塩に関する。

【 0 0 4 4 】

さらなる実施態様は、式 (I I I) :

【 0 0 4 5 】

【 化 8 】



10

【 0 0 4 6 】

[式中、

X は C H 又は N であり ;

また、他のすべての置換基及び変数については式 (I I I) の上記定義のとおりである]

で表される化合物、又はその立体異性体若しくは医薬的に許容され得る塩に関する。

20

【 0 0 4 7 】

本発明のさらなる実施態様は、式 (I I I)、ここで、

A が CR^{1_2} 、C (O)、 NR^{1_a} 又は O であり ;

B が CR^{1_2} 、 NR^{1_a} 、又は C (O) であり ;

D が CR^{1_2} 、又は NR^{1_a} であり ;

E が、結合、 CR^{1_2} 、又は C (O) であり ;

また、他のすべての置換基及び変数については式 (I I I) の上記定義のとおりである化合物、又はその立体異性体若しくは医薬的に許容され得る塩に関する。

【 0 0 4 8 】

本発明化合物の非限定的例示を描出する具体的実施態様は、本明細書の下記の実験の部に提供する。

30

本発明化合物の具体例は、以下のとおりである :

N - (2 - アミノフェニル) - 6 - (4 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ニコチンアミド ;

N - (2 - アミノフェニル) - 6 - (7 - ベンジル - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル) ニコチンアミド ;

N - (2 - アミノフェニル) - 6 - (7 - フェニル - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル) ニコチンアミド ;

N - (2 - アミノフェニル) - 6 - [7 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル] ニコチンアミド ;

40

N - (2 - アミノフェニル) - 6 - [7 - (3 - クロロフェニル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル] ニコチンアミド ;

N - (2 - アミノフェニル) - 6 - [7 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル] ニコチンアミド ;

7 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - N - フェニル - 1 - オキサ - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - エン - 3 - カルボキサミド ;

N - (2 - アミノフェニル) - 6 - [1 - (3 - メチルフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル] ニコチンアミド ;

N - (2 - アミノフェニル) - 6 - { 3 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 1

50

- オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル } ニコチンアミド ;

N - (2 - アミノフェニル) - 6 - [3 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - 1 -
オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル] ニコチンアミド ;

【 0 0 4 9 】

N - (4 - アミノピフェニル - 3 - イル) - 6 - (4 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 3 ,
8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ニコチンアミド ;

7 - (5 - { [(4 - アミノピフェニル - 3 - イル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2
- イル) - N - (2 - フェニルエチル) - 1 - オキサ - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4]
ノナ - 2 - エン - 3 - カルボキサミド ;

N - (4 - アミノピフェニル - 3 - イル) - 6 - (7 - ベンジル - 2 , 7 - ジアザスピロ
[4 . 4] ノナ - 2 - イル) ニコチンアミド ;

N - (4 - アミノピフェニル - 3 - イル) - 6 - (7 - フェニル - 2 , 7 - ジアザスピロ
[4 . 4] ノナ - 2 - イル) ニコチンアミド ;

6 - (7 - アセチル - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル) - N - (4 - ア
ミノピフェニル - 3 - イル) ニコチンアミド ;

N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] - 6 - (2 , 8 - ジアザスピロ [4
. 5] デカ - 8 - イル) ニコチンアミド ;

N - (2 - アミノフェニル) - 6 - (2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル)
ニコチンアミド ;

N - [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] - 6 - (2 , 8 - ジアザスピロ [4
. 5] デカ - 8 - イル) ニコチンアミド ;

6 - (2 - アセチル - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 7 - イル) - N - [2 - ア
ミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] - ニコチンアミド ;

7 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 2
, 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボン酸ベンジル ;

【 0 0 5 0 】

7 - (5 - { [(4 - アミノピフェニル - 3 - イル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2
- イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボン酸ベンジル ;

N - (4 - アミノピフェニル - 3 - イル) - 6 - (2 - ベンゾイル - 2 , 7 - ジアザスピ
ロ [4 . 5] デカ - 7 - イル) ニコチンアミド ;

N - (4 - アミノピフェニル - 3 - イル) - 6 - (2 - ピリミジン - 2 - イル - 2 , 7 -
ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 7 - イル) ニコチンアミド ;

6 - (2 - アセチル - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 7 - イル) - N - (4 - ア
ミノピフェニル - 3 - イル) ニコチンアミド ;

7 - (5 - { [(4 - アミノピフェニル - 3 - イル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2
- イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボン酸エチル ;

7 - (5 - { [(4 - アミノピフェニル - 3 - イル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2
- イル) - N - エチル - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボキサミド ;

N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] - 6 - (2 - ピリミジン - 2 - イル
- 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 7 - イル) ニコチンアミド ;

7 - [5 - ({ [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] アミノ } カルボニル) ピ
リジン - 2 - イル] - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボン酸エチル ;

7 - [5 - ({ [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] アミノ } カルボニル) ピ
リジン - 2 - イル] - N - エチル - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボ
キサミド ;

N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] - 6 - (4 - オキソ - 1 - フェニル
- 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ニコチンアミド ;

【 0 0 5 1 】

6 - (7 - アセチル - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル) - N - [2 - ア
ミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] ニコチンアミド ;

10

20

30

40

50

- 6 - (7 - アセチル - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル) - N - [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] ニコチンアミド ;
- N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] - 6 - (4 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ニコチンアミド ;
- N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] - 6 - (2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ニコチンアミド ;
- N - [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] - 6 - (2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ニコチンアミド ;
- N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] - 6 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ニコチンアミド ;
- N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 6 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ニコチンアミド ;
- N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 6 - (2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ニコチンアミド ;
- N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] - 6 - (1 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ニコチンアミド ;
- N - [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] - 6 - (1 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ニコチンアミド ;
- 【 0 0 5 2 】
- N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 6 - (1 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ニコチンアミド ;
- N - (4 - アミノ - 1 - フェニル - 1 - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (4 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ - [4 . 5] デカ - 8 - イル) ニコチンアミド ;
- 6 - (7 - アセチル - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル) - N - (4 - アミノ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ニコチンアミド ;
- N - [4 - アミノ - 1 - (3 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 6 - (2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ニコチンアミド ;
- 8 - (5 - { [(4 - アミノビフェニル - 3 - イル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - N³ - フェニル - N² - (2 - フェニルエチル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 , 3 - ジカルボキサミド ;
- 8 - (5 - { [(4 - アミノビフェニル - 3 - イル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - N - (2 - フェニルエチル) - 1 - オキサ - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 2 - エン - 3 - カルボキサミド ;
- 6 - (2 - アセチル - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) - N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] - ニコチンアミド ;
- N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 6 - (2 - ベンジル - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ニコチンアミド ;
- N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 6 - { 2 - [(2 , 4 - ジメチル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) スルホニル] - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル } ニコチンアミド ;
- 8 - [5 - ({ [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] アミノ } カルボニル) ピリジン - 2 - イル] - N - (2 - フェニルエチル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボキサミド ;
- 【 0 0 5 3 】
- 8 - [5 - ({ [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] アミノ } カルボニル) ピリジン - 2 - イル] - N - エチル - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボキサミド ;
- 8 - (5 - { [(4 - アミノビフェニル - 3 - イル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - N - エチル - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボキサミド ;

6 - (2 - アセチル - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) - N - (4 - アミノピフェニル - 3 - イル) ニコチンアミド ;

6 - (2 - アセチル - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) - N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] ニコチンアミド ;

8 - (5 - { [(4 - アミノピフェニル - 3 - イル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - N - エチル - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボキサミド ;

6 - (2 - アセチル - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) - N - (4 - アミノピフェニル - 3 - イル) ニコチンアミド ;

6 - (2 - アセチル - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) - N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] ニコチンアミド ;

6 - (2 - アセチル - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) - N - [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] ニコチンアミド ;

8 - [5 - ({ [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] アミノ } カルボニル) ピリジン - 2 - イル] - N - エチル - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボキサミド ;

N - (2 - アミノフェニル) - 6 - { 3 - [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 4 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル } ニコチンアミド ;

【 0 0 5 4 】

N - (2 - アミノフェニル) - 6 - { 3 - [2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル] - 4 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル } ニコチンアミド ;

N - (2 - アミノフェニル) - 6 - [3 - (2 - アニリノ - 2 - オキソエチル) - 4 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル] ニコチンアミド ;

N - (2 - アミノフェニル) - 6 - [3 - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - 4 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル] ニコチンアミド ;

N - (2 - アミノフェニル) - 6 - (3 - メチル - 4 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ニコチンアミド ;

8 - [5 - ({ [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] アミノ } カルボニル) ピリジン - 2 - イル] - N - エチル - 1 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - カルボキサミド ;

8 - [5 - ({ [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] アミノ } カルボニル) ピリジン - 2 - イル] - N - エチル - 1 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - カルボキサミド ;

6 - (1 - アセチル - 1 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) - N - (4 - アミノピフェニル - 3 - イル) ニコチンアミド ;

6 - (1 - アセチル - 1 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) - N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] ニコチンアミド ;

N - (4 - アミノピフェニル - 3 - イル) - 6 - (7 - ピリミジン - 2 - イル - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル) ニコチンアミド ;

N - (4 - アミノピフェニル - 3 - イル) - 6 - [7 - (フェニルスルホニル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル] ニコチンアミド ;

【 0 0 5 5 】

N - (4 - アミノピフェニル - 3 - イル) - 6 - (7 - ベンゾイル - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル) ニコチンアミド ;

7 - (5 - { [(4 - アミノピフェニル - 3 - イル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - N - [(1 S) - 1 - フェニルエチル] - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナン - 2 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

7 - (5 - { [(4 - アミノビフェニル - 3 - イル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - N - [(1 R) - 1 - フェニルエチル] - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナン - 2 - カルボキサミド ;

7 - (5 - { [(4 - アミノビフェニル - 3 - イル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - N - エチル - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナン - 2 - カルボキサミド ;

7 - (5 - { [(4 - アミノビフェニル - 3 - イル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - N - (2 - フェニルエチル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナン - 2 - カルボキサミド ;

7 - (5 - { [(4 - アミノビフェニル - 3 - イル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナン - 2 - カルボン酸エチル ;

N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 6 - (2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 7 - イル) ニコチンアミド ;

7 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナン - 2 - カルボン酸ピリジン - 3 - イルメチル ;

7 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナン - 2 - カルボン酸ベンジル ;

N - (2 - アミノフェニル) - 6 - (7 - ベンゾイル - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル) ニコチンアミド ;

【 0 0 5 6 】

N - (2 - アミノフェニル) - 6 - (7 - (2 - フェニルエタノイル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル) ニコチンアミド ;

N - (2 - アミノフェニル) - 6 - [7 - (3 - フェニルプロパノイル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル] ニコチンアミド ;

N - (2 - アミノフェニル) - 6 - [7 - (フェニルスルホニル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル] ニコチンアミド ;

N - (2 - アミノフェニル) - 6 - [7 - (4 - メトキシベンジル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル] ニコチンアミド ;

7 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル ;

8 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル ;

8 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ;

8 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - カルボン酸ベンジル ;

N - (2 - アミノフェニル) - 6 - (2 - ベンジル - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ニコチンアミド ;

8 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボン酸ベンジル ;

【 0 0 5 7 】

N - (2 - アミノフェニル) - 6 - [2 - (3 - フェニルプロパノイル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル] ニコチンアミド ;

8 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボン酸ピリジン - 3 - イルメチル ;

8 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - N - [(1 R) - 1 - フェニルエチル] - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボキサミド ;

8 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - N - [(1 S) - 1 - フェニルエチル] - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

8 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - N - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボキサミド ;

8 - (5 - { [(4 - アミノビフェニル - 3 - イル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - N - (2 - フェニルエチル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボキサミド ;

N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 6 - [2 - (2 - フェニルエチル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル] ニコチンアミド ;

N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 4 - (1 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イルメチル) ベンズアミド ;

N - (4 - { [(4 - アミノビフェニル - 3 - イル) アミノ] カルボニル } フェニル) - 7 - ベンジル - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナン - 2 - カルボキサミド ;

N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 6 - (2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) - 1 - ベンゾチオフェン - 2 - カルボキサミド ;

【 0 0 5 8 】

N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 4 - (1 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ベンズアミド ;

N - (2 - アミノ - 5 - チエン - 2 - イルフェニル) - 2 - (4 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキサミド ;

N - (2 - アミノフェニル) - 6 - [7 - (キノリン - 8 - イルスルホニル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル] ニコチンアミド ;

N - (2 - アミノフェニル) - 6 - { 7 - [(2 , 4 - ジメチル 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) スルホニル] - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル } ニコチンアミド ;

N - (2 - アミノフェニル) - 6 - [7 - (ベンジルスルホニル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル] ニコチンアミド ;

N - (2 - アミノフェニル) - 6 - [7 - (1 - ナフチルスルホニル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル] ニコチンアミド ;

N - (2 - アミノフェニル) - 6 - [7 - (2 - ナフチルスルホニル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル] ニコチンアミド ;

7 - (5 - { [(4 - アミノビフェニル - 3 - イル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナン - 2 - カルボン酸ベンジル ;

N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 6 - (2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ニコチンアミド ;

N - (4 - アミノ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ニコチンアミド ;

【 0 0 5 9 】

N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 4 - (2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ベンズアミド ;

N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] - 4 - (1 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ベンズアミド ;

N - (4 - アミノ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - (4 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキサミド ;

N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 4 - (2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イルメチル) ベンズアミド ;

N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 4 - [(4 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) メチル] ベンズアミド ;

N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 4 - (1 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ

10

20

30

40

50

- 8 - イルメチル) ベンズアミド ;
 N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] - 4 - (1 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イルメチル) ベンズアミド ;
 N - [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] - 4 - (1 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イルメチル) ベンズアミド ;
 N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 4 - (1 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イルカルボニル) ベンズアミド ;
 7 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチル ;
【 0 0 6 0 】
 N - (2 - アミノフェニル) - 6 - (2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナ - 7 - イル) ニコチンアミド ;
 7 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - カルボン酸ベンジル ;
 N - [2 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) フェニル] - 6 - (2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナ - 7 - イル) ニコチンアミド ;
 N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] - 6 - (2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナ - 7 - イル) ニコチンアミド ;
 N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 6 - (2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナ - 7 - イル) ニコチンアミド ;
 N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 4 - (2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナ - 7 - イルカルボニル) ベンズアミド ;
 N - (4 - { [(4 - アミノビフェニル - 3 - イル) アミノ] カルボニル } フェニル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - カルボキサミド ;
 2 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - カルボン酸 t e r t - ブチル ;
 N - (2 - アミノフェニル) - 6 - (2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナ - 2 - イル) ニコチンアミド ;
 2 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - カルボン酸ベンジル ;
【 0 0 6 1 】
 N - (2 - アミノフェニル) - 6 - (2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 2 - イル) ニコチンアミド ;
 2 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - カルボン酸 t e r t - ブチル ;
 2 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 7 - カルボン酸 t e r t - ブチル ;
 2 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 7 - カルボン酸ベンジル ;
 2 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - カルボン酸ベンジル ;
 N - (2 - アミノフェニル) - 6 - [8 - (3 - フェニルプロパノイル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 2 - イル] ニコチンアミド ;
 9 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 3 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - カルボン酸 t e r t - ブチル ;
 N - (2 - アミノフェニル) - 6 - (3 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカ - 3 - イル) ニコチンアミド ;
 9 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 3 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - カルボン酸ベンジル ;
 N - (2 - アミノフェニル) - 6 - (8 - ベンジル - 2 , 8 - ジアザスピロ [5 . 5] ウ

10

20

30

40

50

ンデカ - 2 - イル)ニコチンアミド;

【0062】

N - (4 - アミノピフェニル - 3 - イル) - 4 - (2, 8 - ジアザスピロ [4.5] デカ - 2 - イルカルボニル)ベンズアミド;

N - (4 - { [(4 - アミノピフェニル - 3 - イル)アミノ]カルボニル}フェニル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4.5] デカン - 2 - カルボキサミド;

N - (4 - アミノピフェニル - 3 - イル) - 4 - (2, 7 - ジアザスピロ [4.5] デカ - 2 - イルメチル)ベンズアミド;

N - (4 - アミノピフェニル - 3 - イル) - 4 - (3, 9 - ジアザスピロ [5.5] ウンデカ - 3 - イルメチル)ベンズアミド;

N - (4 - アミノピフェニル - 3 - イル) - 4 - (2, 7 - ジアザスピロ [4.5] デカ - 2 - イルカルボニル)ベンズアミド;

N - (4 - アミノピフェニル - 3 - イル) - 4 - [(9 - ベンジル - 2, 9 - ジアザスピロ [5.5] ウンデカ - 2 - イル)カルボニル]ベンズアミド;

N - (4 - { [(4 - アミノピフェニル - 3 - イル)アミノ]カルボニル}フェニル) - 9 - ベンジル - 2, 9 - ジアザスピロ [5.5] ウンデカン - 2 - カルボキサミド;

N - (4 - { [(4 - アミノピフェニル - 3 - イル)アミノ]カルボニル}フェニル) - 2, 7 - ジアザスピロ [4.5] デカン - 2 - カルボキサミド;

又はその立体異性体若しくは医薬的に許容され得る塩。

【0063】

化学上の定義

本明細書にて使用する場合、「アルキル」は特定数の炭素原子を有する分枝及び直鎖の飽和脂肪族炭化水素基を含むものとする。例えば、「 $C_1 - C_{10}$ アルキル」における $C_1 - C_{10}$ は、直線状又は分枝状の配列の1、2、3、4、5、6、7、8、9又は10個の炭素を有する基を包含すると定義する。例えば、「 $C_1 - C_{10}$ アルキル」は、具体的には、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、n - ブチル、t - ブチル、i - ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどである。用語「シクロアルキル」は特定数の炭素原子を有する単環式の飽和脂肪族炭化水素基を意味する。シクロアルキルは任意に、例えば、メチレン、エチレン又はプロピレン架橋による架橋を有していてもよい(すなわち、二環式基を形成する)。該架橋は任意に置換されていてもよいし、又は分枝していてもよい。シクロアルキルはフェニルなどのアリール基と縮合していてもよく、またシクロアルキルの置換基はシクロアルキル基を介して結合すると理解される。例えば、「シクロアルキル」はシクロプロピル、メチル - シクロプロピル、2, 2 - ジメチル - シクロブチル、2 - エチル - シクロペンチル、シクロヘキシルなどを包含する。本発明の一実施態様において、「シクロアルキル」は上に記載した基を含み、さらに単環式不飽和の脂肪族炭化水素基を含む。例えば、本実施態様に定義した「シクロアルキル」は、シクロプロピル、メチル - シクロプロピル、2, 2 - ジメチル - シクロブチル、2 - エチル - シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンテニル、シクロブテニルなどを包含する。一実施態様において、炭素数が特定されていない場合、「アルキル」は $C_1 - C_{12}$ アルキルをいい、さらなる実施態様において、「アルキル」とは $C_1 - C_6$ アルキルをいう。一実施態様において、炭素数が特定されていない場合、「シクロアルキル」は $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルをいい、さらなる実施態様において、「シクロアルキル」とは $C_3 - C_7$ シクロアルキルをいう。一実施態様において、「アルキル」の例はメチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、n - ブチル、t - ブチル及びi - ブチルである。

【0064】

用語「アルキレン」は、特定数の炭素原子を有する炭化水素二価基を意味する。例えば、「アルキレン」は $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ などを包含する。一実施態様において、炭素数が特定されていない場合、「アルキレン」は $C_1 - C_{12}$ アルキレンをいい、さらなる実施態様において、「アルキレン」とは $C_1 - C_6$ アルキレンをいう。

【 0 0 6 5 】

「アルキル」という用語は、「アルキルアリール」、「アルキルシクロアルキル」及び「アルキルヘテロシクリル」という成句の中で使用される場合、当該基のアルキル部分を行い、当該基のアリール及びヘテロアリール部分の炭素数は記載しない。一実施態様において、炭素数が特定されていない場合、「アルキルアリール」、「アルキルシクロアルキル」及び「アルキルヘテロシクリル」の「アルキル」は、 $C_1 - C_{12}$ アルキルを行い、さらなる実施態様において、その用語は $C_1 - C_6$ アルキルをいう。

【 0 0 6 6 】

炭素原子数が特定されていない場合、「アルケニル」という用語は、2 ないし 10 個の炭素原子と少なくとも 1 つの炭素 - 炭素二重結合を含む直鎖、分枝又は環状の非芳香族炭化水素基をいう。好ましくは、1 つの炭素 - 炭素二重結合が存在し、また 4 つまでの非芳香族炭素 - 炭素二重結合が存在してもよい。したがって、「 $C_2 - C_6$ アルケニル」とは、2 ないし 6 個の炭素原子を有するアルケニル基を意味する。アルケニル基は、エテニル、プロベニル、ブテニル、2 - メチルブテニル及びシクロヘキセニルである。アルケニル基の直鎖、分枝又は環状部分は、二重結合を含んでもよく、また置換基を有するアルケニル基が指示されている場合には、置換されていてもよい。

【 0 0 6 7 】

「アルキニル」という用語は、2 ないし 10 個の炭素原子と、少なくとも 1 個の炭素 - 炭素三重結合を含む直鎖、分枝若しくは環状の炭化水素基をいう。3 個までの炭素 - 炭素三重結合が存在し得る。したがって、「 $C_2 - C_6$ アルキニル」とは 2 ないし 6 個の炭素原子を有するアルキニル基を意味する。アルキニル基はエチニル、プロピニル、ブチニル、3 - メチルブチニルなどを包含する。アルキニル基の直鎖、分枝若しくは環状の部分は三重結合を含み得るし、また置換アルキニル基が指示されているならば、置換されていてもよい。

【 0 0 6 8 】

場合によっては、置換基は例えば ($C_0 - C_6$) アルキレン - アリールなどのように、ゼロを含む炭素範囲で定義し得る。もしアリールがフェニルであるとするならば、この定義にはフェニルそれ自体、並びに $-CH_2Ph$ 、 $-CH_2CH_2Ph$ 、 $CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)Ph$ などを包含する。

【 0 0 6 9 】

一実施態様において、本明細書にて使用する場合、「アリール」は安定な単環式又は二環式の炭素環であって、各環 7 個までの原子を有し、少なくとも 1 つの環が芳香族である環を意味するものとする。かかるアリール基の例は、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル及びビフェニルなどである。アリール置換基が二環式であり、1 つの環が非芳香族である場合、その結合は芳香環を介するものと理解される。

【 0 0 7 0 】

別の実施態様において、「アリール」は 5 ないし 14 個の炭素原子の芳香環であり、インダンなどの 5 員又は 6 員のシクロアルキル基と縮合した炭素環状芳香族基を包含する。炭素環状芳香族基の例は、限定されるものではないが、フェニル、ナフチル（例：1 - ナフチル及び 2 - ナフチル）、アントラセニル（例：1 - アントラセニル、2 - アントラセニル）、フェナントレニル、フルオレノニル（例：9 - フルオレノニル）、インダニルなどである。炭素環状芳香族基は以下に記載の指定数の置換基により任意に置換されていてもよい。

【 0 0 7 1 】

ヘテロアリールという用語は、本明細書にて使用する場合、安定な単環式又は二環式の環であって、各環 7 個までの原子を有し、少なくとも 1 つの環が芳香族であり、かつ O、N 及び S からなる群より選択される 1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む環を表す。別の実施態様において、ヘテロアリールという用語は、5 - ないし 14 - 環炭素原子と、O、N 又は S から選択される 1 ないし 4 個のヘテロ原子からなる単環状、二環状又は三環状の芳香族環をいう。この定義の範囲内のヘテロアリール基は、限定されるものではないが、アク

10

20

30

40

50

リジニル、カルバゾリル、シンノリニル、キノキサリニル、ピラゾリル、インドリル、ベンゾトリアゾリル、フラニル、チエニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、インドリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、テトラヒドロキノリンなどである。下記ヘテロ環の定義に従うと、「ヘテロアリール」とはまた含窒素ヘテロアリールのN - オキシド誘導体も包含すると理解される。ヘテロアリール置換基が二環式であり、環の1つが非芳香族であるか又はヘテロ原子を含まない場合、結合はそれぞれ芳香環又はヘテロ原子含有環を介するものと理解される。

【0072】

別の実施態様において、「ヘテロアリール」は5ないし14個の環炭素原子と、O、N又はSから選択される1ないし4個のヘテロ原子からなる単環式、二環式又は三環式の芳香族環をいう。ヘテロアリールの例は、限定されるものではないが、ピリジル、例、2 - ピリジル（ - ピリジルともいう）、3 - ピリジル（ - ピリジルともいう）及び4 - ピリジル（ - ピリジルともいう）；チエニル、例、2 - チエニル及び3 - チエニル；フラニル、例、2 - フラニル及び3 - フラニル；ピリミジル、例、2 - ピリミジル及び4 - ピリミジル；イミダゾリル、例、2 - イミダゾリル；ピラニル、例、2 - ピラニル及び3 - ピラニル；ピラゾリル、例、4 - ピラゾリル及び5 - ピラゾリル；チアゾリル、例、2 - チアゾリル、4 - チアゾリル及び5 - チアゾリル；チアジアゾリル；イソチアゾリル；オキサゾリル、例、2 - オキサゾリル、4 - オキサゾリル及び5 - オキサゾリル；イソキサゾリル；ピロリル；ピリダジニル；ピラジニルなどである。上に定義したヘテロ環状芳香族（又はヘテロアリール）は芳香族基について下に記載した指定数の置換基により任意に置換されていてもよい。

【0073】

一実施態様において、「ヘテロアリール」は1つ以上の他のヘテロアリール又は非芳香族ヘテロ環状環と縮合したヘテロアリールである「縮合多環式芳香族」をも包含する。例示としては、キノリニル及びイソキノリニル、例えば、2 - キノリニル、3 - キノリニル、4 - キノリニル、5 - キノリニル、6 - キノリニル、7 - キノリニル及び8 - キノリニル、1 - イソキノリニル、3 - キノリニル、4 - イソキノリニル、5 - イソキノリニル、6 - イソキノリニル、7 - イソキノリニル及び8 - イソキノリニル；ベンゾフラニル、例えば、2 - ベンゾフラニル及び3 - ベンゾフラニル；ジベンゾフラニル、例えば、2, 3 - ジヒドロベンゾフラニル；ジベンゾチオフェニル；ベンゾチエニル、例えば、2 - ベンゾチエニル及び3 - ベンゾチエニル；インドリル、例えば、2 - インドリル及び3 - インドリル；ベンゾチアゾリル、例えば、2 - ベンゾチアゾリル；ベンゾオキサゾリル、例えば、2 - ベンゾオキサゾリル；ベンゾイミダゾリル、例えば、2 - ベンゾイミダゾリル；イソインドリル、例えば、1 - イソインドリル及び3 - イソインドリル；ベンゾトリアゾリル；プリニル；チアナフテニル、ピラジニルなどである。縮合多環状芳香族環系は、本明細書に記載するように、指定した数の置換基により任意に置換されていてもよい。

【0074】

用語「ヘテロ環（ヘテロサイクル）」又は「ヘテロシクリル」とは、本明細書にて使用する場合、O、N及びSからなる群より選択される1ないし4個のヘテロ原子を含む3員ないし10員の芳香族又は非芳香族ヘテロ環を意味するものとし、二環式基を包含する。非芳香族ヘテロ環はフェニル又は芳香族ヘテロ環などの芳香族アリール基と縮合していてもよい。

【0075】

したがって、「ヘテロシクリル」は、上記のヘテロアリール、並びにそのジヒドロ及びテトラヒドロ類似体を包含する。さらに、「ヘテロシクリル」の例は、限定されるものではないが、以下のものを包含する：アゼチジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、インドラジニル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、

イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフトピリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、オキサゾリン、イソキサゾリン、オキセタニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドピリジニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラゾリル、テトラゾロピリジル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、アゼチジニル、1, 4 - ジオキサニル、ヘキサヒドロアゼピニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピリジン - 2 - オニル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソオキサゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロテトラゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチエニル、ジヒドロトリアゾリル、ジヒドロアゼチジニル、メチレンジオキシベンゾイル、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロチエニル、並びにその N - オキシド。ヘテロシクリル置換基の結合は炭素原子を介して、又はヘテロ原子を介して起こり得る。

【 0 0 7 6 】

一実施態様において、「ヘテロ環」（本明細書においては「ヘテロシクリル」ともいう）は、5 個ないし 14 個の環炭素原子と、O、N、S 又は P からなる群より選択される 1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む単環式、二環式又は三環式の飽和又は不飽和の環である。ヘテロ環状環の例は、限定されるものではないが、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロイソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ジヒドロピラジニル、テトラヒドロピラジニル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジルなどである。

【 0 0 7 7 】

「アルキルアリール基」（アリールアルキル）とは、芳香族基、好ましくはフェニル基が置換するアルキル基である。好適なアルキルアリール基はベンジル基である。適切な芳香族基については本明細書に記載されており、適切なアルキル基についても本明細書に記載されている。アルキルアリール基の適切な置換基は本明細書に記載されている。

【 0 0 7 8 】

「アルキルヘテロシクリル」基はヘテロシクリル基が置換するアルキル基である。適切なヘテロシクリル基は本明細書に記載されており、適切なアルキル基についても本明細書に記載されている。アルキルヘテロシクリル基の適切な置換基は本明細書に記載されている。

【 0 0 7 9 】

「アルキルシクロアルキル基」とは、シクロアルキル基が置換するアルキル基である。適切なシクロアルキル基は本明細書に記載されており、適切なアルキル基についても本明細書に記載されている。アルキルシクロアルキル基の適切な置換基は本明細書に記載されている。

【 0 0 8 0 】

「アリールオキシ基」とは、酸素を介して化合物に結合するアリール基である（例えば、フェノキシ）。

【 0 0 8 1 】

本明細書にて使用する場合、「アルコキシ基」（アルキルオキシ）とは、酸素原子を介して化合物に結合する直鎖又は分枝の $C_1 - C_{12}$ 又は環状の $C_3 - C_{12}$ アルキル基である。アルコキシ基の例は、限定されるものではないが、メトキシ、エトキシ及びプロポキシである。

【 0 0 8 2 】

10

20

30

40

50

「アリアルアルコキシ基」(アリアルアルキルオキシ)は、アリアルアルキルのアルキル部上の酸素を介して化合物に結合するアリアルアルキル基である(例えば、フェニルメトキシ)。

【0083】

本明細書にて使用する場合、「アリアルアミノ基」とは、窒素を介して化合物に結合するアリアル基である。

【0084】

本明細書にて使用する場合、「アリアルアルキルアミノ基」とは、アリアルアルキルのアルキル部上の窒素を介して化合物に結合するアリアルアルキル基である。

「アルキルスルホニル基」とは、本明細書にて使用する場合、スルホニル基のイオウを介して化合物に結合するアルキル基である。

【0085】

本明細書にて使用する場合、多くの部分又は基は、「置換又は未置換」であるものについていう。ある部分が置換されているという場合、置換のために利用し得ると当業者によって知られている部分のいずれかの部分が置換され得るものであることを意味する。「1個以上の置換基により任意に置換されていてもよい」という文言は、1個の置換基、2個の置換基、3個の置換基、4個の置換基又は5個の置換基を意味する。例えば、置換し得る基は、水素以外の基(すなわち、置換基)と置換わる水素原子であり得る。複数の置換基が存在し得る。複数の置換基が存在する場合、その置換基は同一であっても、異なってもよく、置換は置換され得る部位のいずれであってもよい。置換のためのかかる手段は当該技術分野でよく知られている。例示を目的とするものであって、本発明の範囲を限定するものと解釈すべきではないものとして、置換基である基の一部の例は以下のとおりである: アルキル基(1個以上の置換基により置換されていてもよい)、アルコキシ基(置換されていてもよい)、ハロゲン又はハロ基(F、Cl、Br、I)、ヒドロキシ、ニトロ、オキソ、-CN、-COH、-COOH、アミノ、アジド、N-アルキルアミノ又はN,N-ジアルキルアミノ(ただし、アルキル基は置換されていてもよい)、N-アリアルアミノ又はN,N-ジアリアルアミノ(ただし、アリアル基は置換されていてもよい)、エステル(-C(O)OR; ただし、Rはアルキル、アリアルなどの基であり、置換されていてもよい)、尿素(-NH-C(=O)-NHR; ただし、Rはアルキル、アリアルなどの基であり、置換されていてもよい)、カルバミン酸エステル(-NH-C(=O)-OR; ただし、Rはアルキル、アリアルなどの基であり、置換されていてもよい)、スルホンアミド(-NH-S(=O)₂R; ただし、Rはアルキル、アリアルなどの基であり、置換されていてもよい)、アルキルスルホニル(置換されていてもよい)、アリアル(置換されていてもよい)、シクロアルキル(置換されていてもよい)アルキルアリアル(置換されていてもよい)、アルキルヘテロシクリル(置換されていてもよい)、アルキルシクロアルキル(置換されていてもよい)、及びアリアルオキシ。

【0086】

一実施態様において、Aは CR^{1}_{2} 、 NR^{1a} 又はOである。一実施態様において、Bは CR^{1}_{2} 、 NR^{1a} 又はC(O)である。一実施態様において、Dは CR^{1}_{2} 又は NR^{1a} である。一実施態様において、Eは結合、 CR^{1}_{2} 又はC(O)である。さらなる実施態様において、Eは CR^{1}_{2} 又はC(O)である。

【0087】

式(I)又は(II)の一実施態様において、A、B及びDの一つは NR^{1} であり、他の2つは共に CR^{1}_{2} である; Eは CR^{1}_{2} 又は結合である。

【0088】

本発明の一実施態様において、

【0089】

【化 9】

(W)

【0090】

は、ピリジル、フェニル、ベンゾチオフェン又はチアゾリルである。

【0091】

本発明の一実施態様において、

【0092】

【化 10】

10

(Z)

【0093】

は、フェニル又はピラゾリルである。

【0094】

一実施態様において、R は NH_2 である。

一実施態様において、X は CH である。一実施態様において、X は N である。

一実施態様において、 L^1 は結合、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-C(O)-$ 、 $-NR^5C(O)-$ 、又は $-C(O)NR^5-$ である。別の実施態様において、 L^1 は結合又は $C_1 - C_6$ アルキルである。別の実施態様において、 L^1 は結合である。

20

【0095】

一実施態様において、 R^3 は H、未置換若しくは置換 $C_1 - C_6$ アルキル、未置換若しくは置換アリール、又は未置換若しくは置換ヘテロアリールである。一実施態様において、 R^3 は H、未置換若しくは置換フェニル又は未置換若しくは置換チエニルである。一実施態様において、 R^3 はフェニル又はチエニルであり、八口により任意に置換されていてもよい。

【0096】

一実施態様において、 R^4 は独立して、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、アリール、及びヘテロシクリルから選択され、この場合、アルキル、アリール又はヘテロシクリルは 1 個以上の R^{10} により任意に置換されていてもよい。

30

【0097】

一実施態様において、 R^{10} は独立して、アリール及びヘテロシクリルから選択され、これらは $C_1 - C_6$ アルキル、 CF_3 、八口又は OR^{11} により任意に置換されていてもよい。別の実施態様において、 R^{10} は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、キノリニル、チアゾリル、ナフチル又はベンズイミダゾリルであり、当該フェニル、ピリジル、ピリミジニル、キノリニル、チアゾリル、ナフチル又はベンズイミダゾリルは $C_1 - C_6$ アルキル、 CF_3 、八口又は OR^{11} により任意に置換されていてもよい。

一実施態様において、変数 q は 1 である。

【0098】

式 (I) の一実施態様において、A は CR^{12}_2 、 NR^{1a} 又は O であり；B は CR^{12}_2 、 NR^{1a} 又は $C(O)$ であり；D は CR^{12}_2 又は NR^{1a} であり；E は結合、 CR^{12}_2 又は $C(O)$ である；

40

【0099】

【化 11】

(W)

【0100】

は、ピリジル、フェニル、ベンゾチオフェン又はチアゾリルであり；

50

【 0 1 0 1 】

【 化 1 2 】

(Z)

【 0 1 0 2 】

は、フェニル又はピラゾリルであり；また、変数 s は 0 である。

【 0 1 0 3 】

式 (I) の一実施態様において、 A は CR^1_2 、 NR^{1a} 又は O であり； B は CR^1_2 、 NR^{1a} 又は $C(O)$ であり； D は CR^1_2 又は NR^{1a} であり； E は結合、 CR^1_2 又は $C(O)$ である；

【 0 1 0 4 】

【 化 1 3 】

(W)

【 0 1 0 5 】

は、ピリジル、フェニル、ベンゾチオフェン又はチアゾリルであり；

【 0 1 0 6 】

【 化 1 4 】

20

(Z)

【 0 1 0 7 】

は、フェニル又はピラゾリルであり；また、変数 s は 1 である。

【 0 1 0 8 】

式 (I) の一実施態様において、 A は CR^1_2 、 NR^{1a} 又は O であり； B は CR^1_2 、 NR^{1a} 又は $C(O)$ であり； D は CR^1_2 又は NR^{1a} であり； E は結合であり；

【 0 1 0 9 】

【 化 1 5 】

30

(W)

【 0 1 1 0 】

は、ピリジル、フェニル、ベンゾチオフェン又はチアゾリルであり；

【 0 1 1 1 】

【 化 1 6 】

(Z)

40

【 0 1 1 2 】

は、フェニル又はピラゾリルであり；また、変数 s は 0 である。

【 0 1 1 3 】

式 (I) の一実施態様において、 A は CR^1_2 、 NR^{1a} 又は O であり； B は CR^1_2 、 NR^{1a} 又は $C(O)$ であり； D は CR^1_2 又は NR^{1a} であり； E は CR^1_2 又は $C(O)$ であり；

【 0 1 1 4 】

【化 17】

(W)

【0115】

は、ピリジル、フェニル、ベンゾチオフェン又はチアゾリルであり；

【0116】

【化 18】

(Z)

10

【0117】

は、フェニル又はピラゾリルであり；また、変数 s は 1 である。

【0118】

式 (II) の一実施態様において、 A は CR^1_2 、 NR^{1a} 又は O であり； B は CR^1_2 、 NR^{1a} 又は $C(O)$ であり； D は CR^1_2 又は NR^{1a} であり； E は結合、 CR^1_2 又は $C(O)$ であり；

【0119】

【化 19】

(W)

20

【0120】

は、ピリジル、フェニル、ベンゾチオフェン又はチアゾリルであり；

【0121】

【化 20】

(Z)

【0122】

は、フェニル又はピラゾリルである。

【0123】

式 (II) の一実施態様において、 A は NR^{1a}_2 又は O であり、 B は $C(O)$ 又は CR^1_2 であり、 D は NR^{1a}_2 又は CR^1_2 であり、また E は CR^1_2 である。

式 (II) の別の実施態様において、 A は NR^{1a}_2 であり、 B は $C(O)$ であり、 D は NR^{1a}_2 であり、また E は CR^1_2 である。

【0124】

式 (II) の一実施態様において、 A は O であり、 B は NR^{1a}_2 であり、 D は CR^1_2 であり、 B と D の間には二重結合が存在し、また E は CR^1_2 である。

式 (II) のさらに別の実施態様において、 A は O であり、 B は $C(O)$ 又は CR^1_2 であり、 D は CR^1_2 であり、また E は CR^1_2 である。

40

【0125】

さらなる実施態様において、 A は O であり、 B は $C(O)$ であり、 D は NR^{1a}_2 であり、また E は CR^1_2 である。

式 (I) 又は (II) の一実施態様において、 $p = 0$ 、及び $m = 1$ 。

式 (I) 又は (II) の一実施態様において、 $p = 1$ 、及び $m = 1$ 。

式 (I) 又は (II) の一実施態様において、 $p = 0$ 、及び $m = 2$ 。

式 (I) 又は (II) の一実施態様において、 E は結合である。

【0126】

立体化学

50

多くの有機化合物は、平面偏光の平面を回転する能力をもつ光学的に活性な形状で存在する。光学的に活性な化合物を記載する際には、接頭語 D 及び L 又は R 及び S を用いて、そのキラル中心についてのその分子の絶対配置を示す。化合物による平面偏光の回転の記号を指定するために、接頭語 d 及び l 又は (+) 及び (-) を使用し、(-) の場合、該化合物が左旋性であることを意味する。(+) 又は d の接頭語をもつ化合物は右旋性である。所与の化学構造の場合、これらの化合物は立体異性体と呼称し、互いに重ね合わせることでない鏡像体であることを除き、一致する。特定の立体異性体はまたエナンチオマー（鏡像体）ということもでき、かかる異性体の混合物はしばしばエナンチオマー混合物と呼称する。エナンチオマーの 50 : 50 混合物をラセミ混合物という。本明細書に記載した化合物の多くは 1 つ以上のキラル中心をもつことが可能であり、したがって、異なるエナンチオマーの形状で存在し得る。所望により、キラル炭素はアスタリスク (*) で示すことができる。本発明の式において、キラル炭素につながる結合が直線で描かれている場合、キラル炭素の (R) 及び (S) 配置の両方、したがって、エナンチオマーの両方とその混合物がこの式内に包含される。当該技術分野で使用されるように、キラル炭素について絶対配置を特定したい場合、キラル炭素につながる結合の一つを楔型に描き（平面の上部の原子につながる結合）、他方は一続きの又は楔型の短い平行線として描くことができる（平面の下部の原子につながる結合）。カーン - イングロッド - プレローグのシステムを用いて、キラル炭素に対して (R) 又は (S) 配置を指定することができる。

【 0 1 2 7 】

本発明の H D A C インヒビターが 1 つのキラル中心を含む場合、該化合物は 2 つのエナンチオマーの形状で存在し、本発明はその両方のエナンチオマー及びラセミ混合物と呼ぶ特定の 50 : 50 混合物などのエナンチオマー混合物を包含する。エナンチオマーは当業者周知の方法、例えば、結晶化により分離し得るジアステレオマー塩の形成（参照：CRC Handbook of Optical Resolutions via Diastereomeric Salt Formation（ジアステレオマー塩形成による光学分割便覧）by David Kozma（CRC Press, 2001））；例えば、結晶化、ガス - 液体又は液体クロマトグラフィーにより分離し得るジアステレオマー誘導体又は複合体の形成；一方のエナンチオマーとエナンチオマー特異的試薬との選択的反応、例えば、酵素的エステル化；又はキラル環境でのガス - 液体又は液体クロマトグラフィー、例えば、キラルリガンドと結合したシリカなどのキラル支持体上又はキラル溶媒の存在下でのクロマトグラフィーなどにより分割することができる。所望のエナンチオマーが上記の分離手法の一つにより別の化学的実体に変換される場合、所望のエナンチオマー形状を遊離させるためにさらなる工程が必要となることは認識されよう。あるいは、特定のエナンチオマーは、光学活性の試薬、基質、触媒又は溶媒を用いる不斉合成により、又は一方のエナンチオマーを不斉転換により他のエナンチオマーに変換することにより合成してもよい。

【 0 1 2 8 】

本発明化合物のキラル炭素における特定の絶対配置の呼称は、該化合物の命名したエナンチオマー形状がエナンチオマー過剰 (e e) にあるか、又は換言すると、実質的に他のエナンチオマーを含まないことを意味すると理解される。例えば、化合物の「 R 」型は該化合物の「 S 」型を実質的に含まず、したがって、「 S 」型のエナンチオマー過剰にある。逆に、化合物の「 S 」型は該化合物の「 R 」型を含まず、したがって、「 R 」型のエナンチオマー過剰にある。本明細書にて使用する場合、エナンチオマー過剰とは、特定のエナンチオマーが 50 % を超えて存在することである。特定の実施態様において、特定の立体配置が示されている場合、描出した化合物のエナンチオマー過剰は、少なくとも約 90 % である。

【 0 1 2 9 】

本発明化合物が 2 つ以上のキラル炭素を有する場合、その化合物は 2 種を超える光学異性体を有することが可能であり、ジアステレオマーの形状で存在し得る。例えば、2 つのキラル炭素が存在する場合、該化合物は 4 種までの光学異性体を有し得、2 対のエナンチ

オマー（（S，S）／（R，R）及び（R，S）／（S，R））を有し得る。対のエナンチオマー（例えば、（S，S）／（R，R））は互いに鏡像体の立体異性体である。鏡像体ではない立体異性体（例えば、（S，S）及び（R，S））はジアステレオマーである。ジアステレオマー対は当業者周知の方法、例えば、クロマトグラフィー又は結晶化により分離することができ、また各対内の個々のエナンチオマーは上記のように分離し得る。本発明はかかる化合物の各ジアステレオマー及びその混合物を包含する。

【0130】

本明細書にて使用する場合、「冠詞」及び「不定冠詞」は、この文脈において他の意味を明瞭に示さない限り、単数及び複数の対象を含む。したがって、「活性剤」又は「薬理的に活性な薬剤」と不定冠詞を付している場合、単一の活性剤並びに2種以上の異なる活性剤を組合せたものを包含し、「担体」と不定冠詞を付している場合、2種以上の担体並びに単一の担体を包含するなどである。

10

【0131】

本発明は、本明細書に開示した本発明化合物のプロドラッグを包含するものとする。該化合物のいずれかのプロドラッグは、周知の薬理学的技術を用いて作製し得る。

本発明は、上に一覧提示した化合物に加えて、かかる化合物の同族体及び類似体の使用を包含するものとする。この関係において、同族体とは上記の化合物に実質的な構造類似性を有する分子であり、類似体とは構造的類似性にかかわらず、実質的な生物学的類似性を有する分子である。

【0132】

20

医薬的に許容され得る塩

本明細書に記載した本発明化合物は、上記のように、医薬的に許容され得る塩の形状で調製することができる。医薬的に許容され得る塩は、親化合物の所望の生物活性を保持し、不所望の毒物学的作用を付与しない塩である。かかる塩の例は、有機酸及び無機酸の酸付加塩、例えば、酸付加塩は、例えば、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酢酸、安息香酸、シュウ酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸、リン酸などであり得る塩である。医薬的に許容され得る塩は、無機塩基、例えば、ナトリウム、カリウム、アンモニア、カルシウム、若しくは第二鉄の水酸化物、及び有機塩基、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、2-エチルアミノエタノール、ヒスチジン、プロカインなどにより処理することによっても調製し得る。医薬的に許容され得る塩は、塩素、臭素及びヨウ素などの元素アニオンから形成される塩であってもよい。

30

【0133】

開示された活性化合物は、上記のように、その水和物の形状でも調製し得る。「水和物」という用語は、限定されるものではないが、半水和物、一水和物、二水和物、三水和物、四水和物などを包含する。

【0134】

開示された活性化合物は、上記のように、有機若しくは無機の溶媒、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール及びイソプロパノールなどのアルコール類、アセトンなどのケトン、芳香族溶媒などとの溶媒和物の形状でも調製し得る。

40

【0135】

開示された活性化合物は、固体又は液体の物理的形状でも調製し得る。例えば、該化合物は結晶性形状、無定形形状であってもよく、いずれもの粒子径を有し得る。さらに、該化合物粒子は微粉化してもよいし、又は塊状化するか、微小顆粒、粉末、油、油状懸濁液若しくはその他の固体若しくは液体の物理形状などの形状とし得る。

【0136】

本発明化合物は多形性も示し得る。本発明はさらに本発明化合物の異なる多形を包含する。「多形体」という用語は、物質の特定の結晶状態をいい、X線回折、IRスペクトル、融点などの特定の物理的性質を有する。

【0137】

50

本明細書にて使用する場合、「冠詞」及び「不定冠詞」は、この文脈において他の意味を明瞭に示さない限り、単数及び複数の対象を含む。したがって、「活性剤」又は「薬理的に活性な薬剤」と不定冠詞を付している場合、単一の活性剤並びに2種以上の異なる活性剤を組合せたものを包含し、「担体」と不定冠詞を付している場合、2種以上の担体並びに単一の担体を包含するなどである。

【0138】

治療方法

本発明は本発明化合物の使用方法にも関する。本明細書にて説明するように、本発明化合物はがんの治療に有用である。さらに、置換ニコチンアミドが有用であり得る広範囲の他の疾患が存在する。限定するものではないがその例示は、本明細書に記載したチオレドキシン(TRX)介在の疾患、及び本明細書に記載した中枢神経系(CNS)の疾患である。

10

【0139】

1. がんの治療

本明細書に説明するように、本発明化合物はがんの治療に有用である。したがって、一実施態様において、本発明は治療を必要とする患者におけるがんの治療方法であって、当該患者に治療有効量の本発明化合物を投与することを特徴とする方法に関する。

【0140】

「がん」という用語は、新生細胞の増殖を原因とするがん、例えば、固形腫瘍、新生物、癌腫、肉腫、白血病、リンパ腫などをいう。特に、本発明の化合物、組成物及び方法により治療し得るがんは、限定されるものではないが、以下のとおりである：心臓系：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫及び奇形腫；肺：気管支癌（扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、肺胞（細気管支）癌、気管支腺癌、肉腫、リンパ腫、軟骨腫性過誤腫、中皮腫；胃腸：食道（扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌、リンパ腫、平滑筋肉腫）、脾臓（管腺癌、脾島細胞腫、グルカゴン産生腫瘍、ガストリン産生腫瘍、類癌腫瘍、VIP線腫）、小腸（腺癌、リンパ腫、類癌腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋肉腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）；泌尿生殖器管：腎臓（腺癌、ウイルムス腫瘍[腎芽細胞腫]、リンパ腫、白血病）、膀胱及び尿道（扁平上皮癌、移行細胞癌、腺癌）、前立腺（腺癌、肉腫）、睾丸（精上皮腫、奇形腫、胎生期癌、奇形癌、絨毛癌、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、脂肪腫）；肝臓：肝癌（肝細胞癌）、肝内胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺癌、血管腫；骨：骨肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨大細胞腫瘍脊索腫、骨軟骨腫（骨軟骨外骨症）、良性軟骨腫、軟骨芽腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫及び巨大細胞腫瘍；神経系：頭骨（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳（星状細胞腫、髄芽腫、グリオーマ、上皮細胞腫、胚細胞腫[松果体腫]、多形性グリオ細胞芽腫、希突起グリオーマ、神経鞘腫、網膜芽腫、先天性腫瘍）、脊髓（神経線維腫、髄膜腫、グリオーマ、肉腫）；婦人科：子宮（子宮内膜癌）、子宮頸部（子宮頸部癌、前腫瘍子宮頸部異形性）、卵巣（卵巣癌[漿膜性のう胞腺癌、ムチン性のう胞腺癌、未分類癌]顆粒膜-卵胞膜細胞腫瘍、セルトリ-ライディッヒ細胞腫瘍、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、陰門（扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、メラノーマ）、膣（明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫（胎児横紋筋肉腫））、卵管（癌腫）；血液学的：血液（骨髄性白血病[急性及び慢性]、急性リンパ芽球白血病、慢性リンパ性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫[悪性リンパ腫]；皮膚：悪性メラノーマ、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、奇胎形成異常母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬；及び副腎：神経芽細胞腫。したがって、本明細書にて提示される用語の「がん性細胞」は、上記の症状のいずれか一つに罹患する細胞である。

20

30

40

【0141】

50

一実施態様において、本発明の化合物は、限定されるものではないが、以下のがんの治療に有用である：急性白血病及び慢性白血病を含む白血病、例えば、急性リンパ性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）及び毛髪細胞白血病；リンパ腫、例えば、皮膚浸潤性T細胞リンパ腫（CTCL）、非皮膚浸潤性末梢T細胞リンパ腫、ヒトT細胞リンパ趨向性ウイルス（HTLV）（例えば、成人T細胞白血病／リンパ種（ATLL）など）と関連するリンパ腫、ホジキン病及び非ホジキンリンパ腫、大細胞型リンパ腫、びまん性大型B細胞リンパ腫（DLBCL）；バーキットリンパ腫；中皮腫、原発性中枢神経系（CNS）リンパ腫；多発性骨髄腫；小児期充実性腫瘍、例えば、脳腫瘍、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、ウィルムス腫瘍、骨腫瘍、及び軟組織肉腫、頭頸部がんなどの成人の一般的充実性腫瘍（例えば、口腔、喉頭及び食道）、泌尿器がん（例えば、前立腺、膀胱、腎臓、子宮、卵巣、睾丸、直腸及び結腸）、肺がん、乳がん、すい臓がん、メラノーマ及び他の皮膚がん、胃がん、脳腫瘍、肝臓がん及び甲状腺がん。

10

【0142】

2. チオレドキシン（TRX）介在疾患の治療

別の実施態様において、本発明化合物はチオレドキシン（TRX）介在疾患又は障害の治療方法であって、その治療を必要とする患者において、1種以上の本発明化合物の治療有効量を該患者に投与することを特徴とする方法に使用される。

【0143】

TRX介在疾患の例は、限定されるものではないが、急性及び慢性の炎症性疾患、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、酸化ストレスと関連する疾患、及び細胞過剰増殖を特徴とする疾患である。

20

【0144】

限定するものではない例としては、関節の炎症症状、例えば、リウマチ様関節炎（RA）及び乾癬性関節炎；炎症性腸疾患、例えば、クローン病及び潰瘍性大腸炎；脊椎関節症；強皮症；乾癬（T細胞介在乾癬を含む）及び皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー接触皮膚炎、蕁麻疹などの炎症性皮膚病；脈管炎（例えば、壊死性、皮膚性、及び過敏性脈管炎）；好酸性筋炎、好酸性筋膜炎；皮膚又は臓器の白血球浸潤性のがん、虚血性傷害、例えば、脳虚血（例えば、外傷、てんかん、出血又は発作の結果の脳障害；それぞれが神経変性に導き得る）；HIV、心不全、慢性、急性又は悪性肝臓疾患、自己免疫甲状腺炎；全身性紅斑性狼瘡、シェーグレン症候群、肺疾患（例えば、ARDS）；急性膵臓炎；筋萎縮性側索硬化症（ALS）；アルツハイマー病；悪液質／食欲不振；喘息；アテローム性動脈硬化症；慢性疲労症候群、発熱；糖尿病（例えば、インスリン性糖尿病又は若年性発症糖尿病）；糸球体腎炎；移植片対宿主拒絶反応（例えば、移植において）；出血性ショック；痛覚過敏；炎症性腸疾患；多発性硬化症；筋障害（例えば、筋肉タンパク質代謝、とりわけ、敗血症において）；骨粗そう症；パーキンソン病；疼痛；早産；乾癬；再灌流傷害；サイトカイン誘導毒性（例えば、敗血症ショック、内毒素ショック）；放射線療法の副作用、一過性下顎骨関節病；腫瘍転移；又はひずみ、捻挫、軟骨損傷、火傷などの外傷、整形外科手術、感染症又は他の疾患過程などから生じる炎症性症状である。アレルギー性疾患及び症状は、限定されるものではないが、呼吸器アレルギー疾患、例えば、喘息、アレルギー性鼻炎、過敏性肺疾患、過敏性肺臓炎、好酸性肺炎（例えば、レップラー症候群、慢性好酸性肺炎）、遅延型過敏症、間質性肺疾患（ILD）（例えば、特発性肺線維症、又はリウマチ様関節炎、全身性紅斑性狼瘡、強直性脊椎炎、全身性硬化症、シェーグレン症候群、多発性筋炎若しくは皮膚筋炎と関連するILD）；全身性アナフィラキシー又は過敏性応答、薬物アレルギー（例えば、ペニシリン、セファロスポリンに対し）、昆虫刺傷アレルギーなどを含む。

30

40

【0145】

3. 中枢神経系（CNS）の疾患の治療

別の実施態様において、本発明化合物は中枢神経系の疾患を治療する方法であって、その治療を必要とする患者において、1種以上の本発明化合物の治療有効量を該患者に投与

50

することを特徴とする方法に使用される。

【0146】

特定の実施態様において、CNS疾患とは神経変性疾患である。さらなる実施態様において、神経変性疾患とは遺伝性の神経変性疾患であり、例えば、ポリグルタミン拡大疾患である遺伝性の神経変性疾患である。一般に、神経変性疾患は以下のように分類することができる：

【0147】

I．アルツハイマー病など、他の顕著な神経学的兆候のない進行性痴呆；アルツハイマー型の老人性痴呆；及びピック病（脳葉萎縮）などを特徴とする障害。

【0148】

II．進行性痴呆と他の顕著な神経学的異常とが組合わさった症候群、例えば、A）主として成人に現れる症候群（例：ハンチントン病、痴呆と運動失調症及び／又はパーキンソン病の発症と組合わさった多系統萎縮症、進行性核上性麻痺（スチール-リチャードソン-オルスゼウスキー）、びまん性レーヴィー小体疾患、及び皮質性歯状黒質変性）；及びB）小児又は青年に主として現れる症候群（例：ハレルボードン-シュパッツ病及び進行性家族性ミオクロヌス痙攣）。

【0149】

III．姿勢及び動きの異常が次第に進行する症候群、例えば、震顫麻痺（パーキンソン病）、線条体黒質変性症、進行性核上性麻痺、捻転筋緊張異常（捻転ジストニア；変形性筋緊張症）、痙攣性斜頸及び他の運動異常、家族性震顫、及びジルドラツォレット症候群。

【0150】

IV．進行性運動失調の症候群、例えば、小脳変性（例えば、小脳皮質変性及びオリブ橋小脳萎縮症（OPCA））；及び脊髄小脳変性症（フリードライヒ家族性遺伝性運動失調症及び関連障害）。

【0151】

V．中枢自律神経系失調の症候群（シャイ-ドレイガー症候群）。

【0152】

VI．感覚器の変化のない筋力減弱及び衰弱の症候群（運動ニューロン疾患、例えば、筋萎縮性側索硬化症、脊椎性筋萎縮症（例えば、乳児性脊椎筋萎縮症（ウエルドニッヒ-ホフマン）、若年性脊椎筋萎縮症（ウォールファート-キューゲルベルグ-ウィーランダー）及び家族性脊椎筋萎縮症の他の形態）、原発性側索硬化症、及び遺伝性痙攣性対麻痺）。

【0153】

VII．感覚器の変化を伴う筋力減弱及び衰弱の組合わさった症候群（進行性神経性筋萎縮症；慢性家族性多発末梢ニューロパシー）、例えば、腓骨部筋萎縮症（チャーコット-マリー-ツース）、肥大型間質性ポリニューロパシー（ドジェーリン-ソータス）、及び慢性進行性ニューロパシーの多面的形態。

【0154】

VIII．進行性視力喪失の症候群、例えば、網膜の色素変性（色素性網膜炎）、及び遺伝性視神経萎縮（レーバー病）。

【0155】

定義：

種々の文法的形態にある「治療する」という用語は、本発明に関連しては、疾患状態、疾患の進行、疾患の原因となる作用因子（例えば、細菌又はウイルス）又はその他の異常な状況の有害な影響を、予防すること（すなわち、化学的予防）、治癒すること、転換すること、減弱すること、軽減すること、最小化すること、抑制すること、又は停止させることをいう。例えば、治療するとは、病気の一つの症候（すなわち、必ずしもすべての症候ではない）を軽減すること、又は病気の進行を減弱することを意味する。本発明の一部の方法が病因となる因子の物理的除去をも意味するために、専門家は本発明化合物が病因となる因子との接触の以前に、又はそれと同時に投与される場合の状況に（予防的治療）

10

20

30

40

50

、及び本発明化合物が病因となる因子との接触の後（かなり後であっても）に投与される場合の状況に、それらが同様に有効であると認識するであろう。

【 0 1 5 6 】

がんの治療とは、本明細書にて使用する場合、がんの転移を含むがんの進行を部分的又は完全に阻害、遅延又は予防すること；がんの転移を含むがんの再発を阻害、遅延又は予防すること；又は哺乳動物、例えば、ヒトにおけるがんの発生又は発症を予防する（化学的に予防）ことをいう。

【 0 1 5 7 】

本明細書にて使用する場合、「治療有効量」という用語とは所望の治療的又は生物学的効果を達成するいずれもの量を包含するものとする。治療効果は治療すべき疾患若しくは障害又は所望の生物学的効果に左右される。治療効果はそれ自体で疾患もしくは障害と関連する症候の重篤度の低下、及び／又は疾患進行の（部分的又は完全な）阻害であり得る。治療応答を惹き出すために必要な量は、患者の年齢、健康状態、大きさ及び性別にもとづき決定し得る。最適な量は患者の治療に対する応答のモニターにもとづいても決定し得る。

10

【 0 1 5 8 】

本発明においては、化合物ががんの治療又は予防に使用される場合、所望の生物学的応答は、がんの転移を含むがんの進行を部分的又は完全に阻害、遅延又は予防すること；がんの転移を含むがんの再発を阻害、遅延又は予防すること；又は哺乳動物、例えば、ヒトにおけるがんの発生又は発症を予防する（化学的に予防）ことである。

20

【 0 1 5 9 】

さらに、本発明において、該化合物がチオレドキシン（TRX）介在疾患及び症状の治療及び／又は予防に使用される場合、その治療有効量とは所望の治療効果を惹起するために、治療を必要とする患者においてTRXの生理的に適当なレベルを調節する量、例えば、上昇、低下又は維持する量である。その治療効果は、治療される具体的なTRX介在疾患又は症状に左右される。治療効果はそれ自体で疾患若しくは障害と関連する症候の重篤度の低下、及び／又は疾患進行の（部分的又は完全な）阻害であり得る。

【 0 1 6 0 】

さらに、本発明において、該化合物が中枢神経系（CNS）の疾患又は障害の治療及び／又は予防に使用される場合、その治療有効量は、治療される具体的な疾患又は障害に左右される。治療効果はそれ自体で疾患若しくは障害と関連する症候の重篤度の低下、及び／又は疾患若しくは障害の進行の（部分的又は完全な）阻害であり得る。

30

【 0 1 6 1 】

さらに、治療有効量はヒストンデアセチラーゼを阻害する量でもある。

さらに、治療有効量は、新生細胞の最終分化、細胞増殖停止及び／又はアポトーシスを選択的に誘発する量であるか、又は腫瘍細胞の最終分化を誘発する量であり得る。

【 0 1 6 2 】

本発明の方法は、ヒトがん患者の治療又は化学的予防を企図するものである。しかし、本方法は他の患者のがんの治療においても有効であると思われる。「患者」とは、本明細書にて使用する場合、哺乳動物、例えば、限定されるものではないが、霊長類（例えば、ヒト）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、ブタ、イヌ、ネコ、ウサギ、モルモット、ラット、マウス又は他のウシの種、ヒツジの種、ウマの種、イヌの種、ネコの種、げっ歯類若しくはマウスの種である。

40

【 0 1 6 3 】

ヒストンデアセチラーゼ及びヒストンデアセチラーゼ・インヒビター

本明細書にて説明するように、本発明化合物は、ヒストンデアセチラーゼ（HDAC）インヒビターとして改良された活性を示す。したがって、一実施態様において、本発明はヒストンデアセチラーゼの活性を阻害する方法であって、ヒストンデアセチラーゼと、1種以上の本発明化合物の有効量とを接触させることを特徴とする方法に関する。

【 0 1 6 4 】

50

ヒストンデアセチラーゼ (H D A C) は、その用語を本明細書にて使用する場合、ヌクレオソーム・コア・ヒストンのアミノ末端尾部のリジン残基からのアセチル基の除去を触媒する酵素である。H D A C はそれ自体、ヒストンアセチルトランスフェラーゼ (H A T) と一緒になって、ヒストンのアセチル化状態を調節する。ヒストンアセチル化は遺伝子発現に影響を与え、H D A C のインヒビター、例えば、ヒドロキサム酸をベースとするハイブリッド極性化合物スベロイルアニリド・ヒドロキサム酸 (S A H A) は、インビトロで形質転換された細胞の増殖停止、分化及び/又はアポトーシスを誘発し、インビボで腫瘍の増殖を阻害する。H D A C はその構造相同性にもとづいて3つのクラスに分類することができる。クラスIのH D A C (H D A C 1、2、3及び8) は酵母R P D 3タンパク質に類似性を有し、核内に位置して、転写コリプレッサーと会合した複合体中に見出される。クラスIIのH D A C (H D A C 4、5、6、7及び9) は酵母H D A 1タンパク質に類似しており、核及び細胞質両方の細胞下に局在している。クラスI及びII両方のH D A C は、S A H A などのヒドロキサム酸ベースのH D A C インヒビターにより阻害される。クラスIIIのH D A C は構造的に離れたクラスのN A D 依存性酵素であり、酵母S I R 2タンパク質に関係しているが、ヒドロキサム酸ベースのH D A C インヒビターによって阻害されない。

【0165】

ヒストンデアセチラーゼ・インヒビター又はH D A C インヒビターは、その用語を本明細書にて使用する場合、インビボ、インビトロ又はその両方で、ヒストンの脱アシル化を阻害することができる化合物である。H D A C インヒビターはそれ自体、少なくとも1種のヒストンデアセチラーゼの活性を阻害する。少なくとも1種のヒストンの脱アセチル化を阻害する結果として、アセチル化されたヒストンの増加が起こり、アセチル化されたヒストンの蓄積がH D A C インヒビターの活性を評価するための、適切な生物マーカーとなる。したがって、アセチル化されたヒストンの蓄積をアッセイし得る手法は、対象化合物のH D A C 阻害活性を定量するために使用することができる。理解されることは、ヒストンデアセチラーゼ活性を阻害し得る化合物が、他の基質にも結合可能であり、それ自体、酵素などの他の生物活性分子を阻害することができるということである。さらに理解すべきことは、本発明の化合物が上に示したヒストンデアセチラーゼのいずれをも、又は他のヒストンデアセチラーゼを阻害することができるということである。

【0166】

例えば、H D A C インヒビターを受ける患者においては、末梢単核細胞における、並びにH D A C インヒビターで処理した組織におけるアセチル化されたヒストンの蓄積を、適切な対照に対して定量することができ得る。

【0167】

特定化合物のH D A C 阻害活性は、例えば、少なくとも1種のヒストンデアセチラーゼの阻害を示す酵素アッセイ法を用いて、インビトロで定量することができる。さらに、特定の組成物により処理した細胞中のアセチル化されたヒストン蓄積の定量は、化合物のH D A C 阻害活性の決定因子であり得る。

【0168】

アセチル化されたヒストン蓄積のアッセイは文献上、よく知られている。参照例：M a r k s , P . A . ら , J . N a t l . C a n c e r I n s t . , 92 : 1210 - 1215 , 2000 , B u t l e r , L . M . ら , C a n c e r R e s . 60 : 5165 - 5170 (2000) , R i c h o n , V . M . ら , P r o c . N a t l . A c a d . S c i . , U S A , 95 : 3003 - 3007 , 1998 , 及びY o s h i d a , M . ら , J . B i o l . C h e m . , 265 : 17174 - 17179 , 1990。

【0169】

例えば、H D A C インヒビター化合物の活性を定量するための酵素アッセイは、以下のように実施し得る。簡単に説明すると、アフィニティ精製したヒトのエピトープ標識 (F l a g) H D A C 1 に対するH D A C インヒビター化合物の作用は、酵素標品を指定された量のインヒビター化合物と共に、基質の不在下に、氷上、約20分間インキュベートす

ることによりアッセイすることができる。基質（ $[^3\text{H}]$ アセチル標識マウス赤白血球細胞由来ヒストン）を加えることができ、サンプルは全容量 $30\ \mu\text{L}$ 中、 20 分間 37 でインキュベートすることができる。次いで、反応を停止させ、遊離した酢酸を抽出し、遊離放射エネルギーをシンチレーション計測により定量することができる。HDAC 阻害剤化合物の活性を定量するために有用な代替りとなるアッセイ法は、「HDAC 蛍光活性アッセイ；ドラッグディスカバリーキット - AK - 500」（バイオモル・リサーチ・ラボラトリーズ・インク；プリマウスミーティング、ペンシルバニアから入手可能）である。

【0170】

インビボの検討は以下のように実施し得る。動物、例えば、マウスに HDAC 阻害剤化合物を腹腔内注射することができる。選択した組織、例えば、脳、脾臓、肝臓などを、投与後の予め決めた時間に摘出する。ヒストンは本質的に文献（Yoshida ら, J. Biol. Chem. 265: 17174 - 17179, 1990）記載どおりに組織から単離し得る。等量のヒストン（約 $1\ \mu\text{g}$ ）を 15% SDS - ポリアクリルアミドゲル上で電気泳動し、ハイボンド - P フィルター（アマーシャムから入手可能）に転写することができる。フィルターを 3% ミルクでブロックし、ウサギの精製ポリクローナル抗アセチル化ヒストン H4 抗体（Ac - H4）及び抗アセチル化ヒストン H3 抗体（Ac - H3）（アップステート・バイオテクノロジー・インク）によりプローブすることができる。アセチル化ヒストンのレベルは、西洋わさびペルオキシダーゼ結合ヤギ抗ウサギ抗体（ $1:5000$ ）とスーパーシグナル化学発光基質（ピアース）により可視化することができる。ヒストンタンパク質の負荷対照として、平行ゲルを走行させ、クマシーブルー（CB）にて染色することができる。

【0171】

さらに、ヒドロキサム酸ベースの HDAC 阻害剤は、 $p21^{WAF1}$ 遺伝子の発現を上方制御することが示されている。 $p21^{WAF1}$ タンパク質は様々な形質転換細胞において、標準的方法により HDAC 阻害剤と培養して、 2 時間以内に誘発される。 $p21^{WAF1}$ 遺伝子の誘発は、この遺伝子のクロマチン領域におけるアセチル化されたヒストンの蓄積と関連する。したがって、 $p21^{WAF1}$ の誘発は、形質転換細胞において HDAC 阻害剤が惹き起こす G1 細胞周期の停止に関与していると認められる。

【0172】

併用療法

本発明化合物は単独で、又は治療すべき疾患若しくは障害に適する他の治療法と組合わせて投与することができる。別個の投与剤形で使用する場合、本発明化合物及び他の治療剤は実質的に同じ時間に（同時に）、又は別個にずらした時間に（連続的に）投与することができる。医薬的組合わせはこれらの投与計画をすべて包含すると理解される。これら種々の方式による投与は、本発明化合物と他の治療剤の有益な治療効果が実質的に同時に患者によって実現される限り、本発明にとって適切である。一実施態様において、かかる有益な効果は、各活性薬物の目標とする血液レベル濃度が実質的に同時に維持される場合に達成される。

【0173】

本発明化合物は既知の治療剤及び抗がん剤との組合わせにおいても有用であり得る。例えば、本発明化合物は既知の抗がん剤との組合わせにおいて有用である。現在開示されている化合物と他の抗がん剤又は化学療法剤との組合わせは、本発明の範囲内である。かかる薬剤の例は文献に見出し得る（Cancer Principles and Practice of Oncology（癌の原理と腫瘍学の実践）by V. T. Devita and S. Hellman（editors）, 6th edition（February 15, 2001）, Lippincott Williams & Wilkins Publishers）。当業者は薬剤のどの組合わせが有用であるか、関与する薬物とがんの特性にもとづいて確認し得よう。かかる抗がん剤は、限定されるものではないが、以下のとおりである：エストロゲン受容体モジュレーター、アンドロゲン

受容体モジュレーター、レチノイド受容体モジュレーター、細胞傷害剤／細胞増殖抑制剤、抗増殖剤、プレニル-タンパク質トランスフェラーゼインヒビター、HMG-CoAリダクターゼインヒビター、及びその他、血管新生インヒビター、細胞増殖と生存シグナル伝達のインヒビター、アポトーシス誘発剤、細胞周期チェックポイントに干渉する薬剤、受容体チロシンキナーゼ(RTK)に干渉する薬剤、及びがんワクチン。本発明化合物は放射線療法と同時投与するときに、特に有用である。

【0174】

一実施態様において、本発明化合物は以下のものを包含する既知抗がん剤との組合わせでも有用である：エストロゲン受容体モジュレーター、アンドロゲン受容体モジュレーター、レチノイド受容体モジュレーター、細胞傷害剤、抗増殖剤、プレニル-タンパク質トランスフェラーゼインヒビター、HMG-CoAリダクターゼインヒビター、HIVプロテアーゼインヒビター、逆転写酵素インヒビター、及び他の血管新生インヒビター。

10

【0175】

「エストロゲン受容体モジュレーター」とは、メカニズムの如何を問わず、その受容体に対するエストロゲンの結合を干渉又は阻害する化合物をいう。エストロゲン受容体モジュレーターの例は、限定されるものではないが、ジエチルスチルベストラル、タモキシフェン、ラロキシフェン、イドキシフェン、LY353381、LY117081、トレミフェン(toremifene)、フルオキシメステロール、(fluoxymesterone)、フルベストラント(fulvestrant)、4-[7-(2,2-ジメチル-1-オキソプロボキシ-4-メチル-2-[4-[2-(1-ピペリジニル)エトキシ]フェニル]-2H-1-ベンゾピラン-3-イル]-フェニル-2,2-ジメチルプロパノエート、4,4'-ジヒドロキシベンゾフェノン-2,4-ジニトロフェニル-ヒドラゾン、及びSH646などである。

20

【0176】

他のホルモン剤は以下のとおりである：アロマターゼインヒビター（例えば、アミノグルテチミド、アナストロゾル及びテトラゾル）、黄体形成ホルモン放出ホルモン(LHRH)類似体、ケトコナゾール、酢酸ゴセレリン、ロイプロリド、酢酸メゲストロール及びミフェプリストン。

【0177】

「アンドロゲン受容体モジュレーター」とは、メカニズムの如何を問わず、その受容体に対するアンドロゲンの結合を干渉又は阻害する化合物をいう。アンドロゲン受容体モジュレーターの例は、フィナステリドと他の5-リダクターゼ・インヒビター、ニルタミド(nilutamide)、フルタミド(flutamide)、ビカルタミド(bicalutamide)、リアロゾール(liarozole)及び酢酸アピラテロン(abiraterone acetate)などである。

30

【0178】

「レチノイド受容体モジュレーター」とは、メカニズムの如何を問わず、その受容体に対するレチノイドの結合を干渉又は阻害する化合物をいう。かかるレチノイド受容体モジュレーターの例は、ベキサロテン(bexarotene)、トレチノイン(tretinoin)、13-シス-レチノイン酸、9-シス-レチノイン酸、-ジフルオロメチルオルニチン、ILX23-7553、トランス-N-(4'-ヒドロキシフェニル)レチナミド、及びN-4-カルボキシフェニルレチナミドなどである。

40

【0179】

「細胞傷害剤／細胞増殖抑制剤」とは、細胞死を惹き起こすか、又は細胞の機能化に直接干渉して細胞増殖を主として阻害するか、又は細胞の減数分裂を阻害又は干渉する化合物をいい、アルキル化剤、腫瘍壊死因子、インターカレート剤、低酸素症活性化化合物、微小管インヒビター／微小管安定化剤、有糸分裂キネシンインヒビター、ヒストンデアセチラーゼインヒビター、有糸分裂進行に関与するキナーゼのインヒビター、代謝拮抗剤、生物応答修飾因子、ホルモン／抗ホルモン治療剤、造血成長因子、モノクローナル抗体標的化治療剤、トポイソメラーゼインヒビター、プロテアソームインヒビター及びユビキチ

50

ンリガーゼインヒビターを包含する。

【0180】

細胞傷害剤の例は、限定されるものではないが、セルテネフ (sertenef)、カケクチン、クロランブシル、シクロホスファミド、イホスファミド、メクロレタミン、メルファラン、ウラシル マスタード、チオテパ、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、タソネルミン、ロニダミン、カルボプラチン、アルトレタミン (altretamine)、ダカルバジン、プロカルバジン、プレドニムスチン (prednimustine)、ジブロモズルシトール、ラニムスチン、フォテムスチン (fotemustine)、ネダプラチン、オキサリプラチン、テモゾロミド (temozolomide)、ヘプタプラチン、エストラムスチン (estramustine)、イムプロスルファン・トシレート (improsulfan tosilate)、トロホスファミド、ニムスチン、塩化ジブロスピジウム、プミテパ (pumitepa)、ロバプラチン、サトラプラチン、プロフィロマイシン、シスプラチン、イロフルベン、デキシフォスファミド、シス - アミンジクロロ (2 - メチル - ピリジン) 白金、ベンジルグアニン、グルホスファミド、GPX100、(トランス、トランス、トランス) - ビス - mu - (ヘキサ - 1, 6 - ジアミン) - mu - [ジアミン - 白金 (II)] ビス [ジアミン (クロロ) 白金 (II)] テトラクロリド、ジアリジジニルスベルミン (diarizidinylspermine)、三酸化砒素、1 - (11 - ドデシルアミノ - 10 - ヒドロキシウンデシル) - 3, 7 - ジメチルキサンチン、ゾルピシン、ドキシゾルピシン、ダウノルピシン、イダルピシン、アンスラセンジオン、ブレオマイシン、マイトマイシン C、ダクチノマイシン、プリカトマシン、ピサントレン、ミトキサントロン、ピラルピシン、ピナフィド、バルルピシン、アムルピシン、アンチネオプラストン、3' - デアミノ - 3' - モルホリノ - 13 - デオキソ - 10 - ヒドロキシカルミノマイシン、アンナマイシン、ガラルピシン、エリナフィド、MEN10755、及び 4 - デメトキシ - 3 - デアミノ - 3 - アジリジニル - 4 - メチルスルホニル - ダウノルピシン (参照 WO 00 / 50032) などである。

【0181】

低酸素症活性化化合物の例は、チラパザミン (tirapazamine) である。

プロテアソームインヒビターの例は、限定されるものではないが、ラクタシスチン (lactacystin) 及びボルテゾミブ (bortezomib) である。

微小管インヒビター / 微小管安定化剤の例は、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ピンデシン、ピンゾリジン、ピノレルピン、硫酸ピンデシン、3', 4' - ジデヒドロ - 4' - デオキシ - 8' - ノルピンカロイコブラスチン、ボドフィロトキシ (例えば、エトボシド (VP - 16) 及び テニボシド (VM - 26))、パクリタキセル、ドセタキソール、リゾキシ、ドラスタチン、ミボブリンイセチオネート (mivobulin isethionate)、オーリスタチン (auristatin)、セマドチン (cemadotin)、RPR109881、BMS184476、ピンフルニン、クリプトフィシン、2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオロ - N - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) ベンゼンスルホンアミド、アンヒドロピンブラスチン、N, N - ジメチル - L - バリル - L - バリル - N - メチル - L - バリル - L - プロリル - L - プロリン - t - プチルアミド、TDX258、エポチロン類 (epothilones) (参照例: USP 6, 284, 781 及び 6, 288, 237) 及び BMS188797 などである。

【0182】

トポイソメラーゼインヒビターのいくつかの例は、トポテカン、ハイカプタミン (hycaptamine)、イリノテカン、ルビテカン、6 - エトキシプロピオニル - 3', 4' - O - エキソ - ベンジリデン - チャートロイシン、9 - メトキシ - N, N - ジメチル - 5 - ニトロピラゾロ [3, 4, 5 - k1] アクリジン - 2 - (6H) プロパナミン、1 - アミノ - 9 - エチル - 5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 9 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 1H, 12H - ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : b, 7] - インドリジノ [1, 2b] キノリン - 10, 13 (9H, 15H) ジオン、ラートテカン (lurtotecan)

n)、7-[2-(N-イソプロピルアミノ)エチル]-(20S)カンプトテシン、BNP1350、BNPI1100、BN80915、BN80942、リン酸エトボシド、テニボシド、ソブゾキサン、2'-ジメチルアミノ-2'-デオキシ-エトボシド、GL331、N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-9-ヒドロキシ-5,6-ジメチル-6H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-1-カルボキサミド、アスラクリン、(5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-メチルアミノ]エチル]-5-[4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシフェニル]-5,5a,6,8,8a,9-ヘキサヒドロフロ(3',4':6,7)ナフト(2,3-d)-1,3-ジオキサール-6-オン、2,3-(メチレンジオキシ)-5-メチル-7-ヒドロキシ-8-メトキシベンゾ[c]-フェナンスリジニウム、6,9-ビス[(2-アミノエチル)アミノ]ベンゾ[g]イソキノリン-5,10-ジオン、5-(3-アミノプロピルアミノ)-7,10-ジヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシエチルアミノメチル)-6H-ピラゾロ[4,5,1-de]アクリジン-6-オン、N-[1-[2(ジエチルアミノ)エチルアミノ]-7-メトキシ-9-オキソ-9H-チオキサンテン-4-イルメチル]ホルムアミド、N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)アクリジン-4-カルボキサミド、6-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-3-ヒドロキシ-7H-インデノ[2,1-c]キノリン-7-オン、及びジメスナ(dimesna)などである。

【0183】

有糸分裂キネシン、とりわけヒトの有糸分裂キネシンKSPのインヒビターの例は、PCT公開WO01/30768、WO01/98278、WO03/050,064、WO03/050,122、WO03/049,527、WO03/049,679、WO03/049,678及びWO03/39460及び係属中のPCT出願番号US03/06403(2003年3月4日出願)、US03/15861(2003年5月19日出願)、US03/15810(2003年5月19日出願)、US03/18482(2003年6月12日出願)及びUS03/18694(2003年6月12日出願)に記載されている。一態様において、有糸分裂キネシンのインヒビターは、限定されるものではないが、KSPのインヒビター、MKLP1のインヒビター、CENP-Eのインヒビター、MCAKのインヒビター、Kif14のインヒビター、Mphosph1のインヒビター及びRab6-KIFLのインヒビターである。

【0184】

「ヒストン・デアセチラーゼ・インヒビター」の例は、限定されるものではないが、SAHA、TSA、オキサムフラチン(oxamflatin)、PXD101、MG98、バロブロン酸及びスクリプタイド(scriptaid)である。その他のヒストン・デアセチラーゼ・インヒビターに関しては、さらに、以下の文献:Miller,T.A.ら,J.Med.Chem.46(24):5097-5116(2003)に見出し得る。

【0185】

「有糸分裂の進行に関わるキナーゼのインヒビター」は、限定されるものではないが、オーロラ・キナーゼのインヒビター、ポロ様キナーゼ(PLK)のインヒビター(とりわけPLK-1のインヒビター)、バブ-1のインヒビター及びバブ-R1のインヒビターを包含する。「オーロラ・キナーゼのインヒビター」の例はVX-680である。

【0186】

「抗増殖剤」は、アンチセンスRNA及びDNAオリゴヌクレオチド、例えば、G3139、ODN698、RVASKRAS、GEM231、及びINX3001、及び代謝拮抗剤、例えば、エノシタピン、カルモフル、テガフル、ペントスタチン、ドキシフルリジン、トリメトレキセート(trimetrexate)、フルダラビン(fludarabine)、カペシタピン(capecitabine)、ガロシタピン(galocitabine)、シタラビン・オクホスフェート(cytarabine ocfosfate)、ホステアピン(fosteabine)ナトリウム水和物、ラルチトレキセ

10

20

30

40

50

ド、パルチトレキシド、エミテフル、チアゾフリン、デシタピン、ノラトレキセド、ペメトレキセド、ネルザラピン (nelzarabine)、2'-デオキシ-2'-メチリデンシチジン、2'-フルオロメチレン-2'-デオキシシチジン、N-[5-(2,3-ジヒドロ-ベンゾフリル)スルホニル]-N'-(3,4-ジクロロフェニル)尿素、N6-[4-デオキシ-4-[N2-[2(E),4(E)-テトラデカジエノイル]グリシルアミノ]-L-グリセロ-B-L-マンノ-ヘプトピラノシル]アデニン、アブリジン、エクティナシジン (ecteinascidin)、トロキサシタピン (troxacitabine)、4-[2-アミノ-4-オキソ-4,6,7,8-テトラヒドロ-3H-ピリミジノ[5,4-b][1,4]チアジン-6-イル-(S)-エチル]-2,5-チエノイル-L-グルタミン酸、アミノプテリン、5-フルオロウラシル、フロクスウリジン、メトトレキセート、ロイコバリン、ヒドロキシ尿素、チオグアニン (6-TG)、メルカプトプリン (6-MP)、シタラピン、ペントスタチン、リン酸フルダラビン、クラドリピン (2-CDA)、アスパラギナーゼ、ゲムシタピン、アラノシン、11-アセチル-8-(カルバモイルオキシメチル)-4-ホルミル-6-メトキシ-14-オキサ-1,11-ジアザテトラシクロ(7.4.1.0.0)-テトラデカ-2,4,6-トリエン-9-イル酢酸エステル、スワインソニン (swainsonine)、ロメトレキソール、デクスラゾキサン (dexrazoxane)、メチオニナーゼ、2'-シアノ-2'-デオキシ-N4-パルミトイル-1-B-D-アラビノフラノシルシトシン及び3-アミノピリジン-2-カルボキサルデヒド・チオセミカルバゾンなどである。

10

20

【0187】

モノクローナル抗体標的化治療剤の例は、がん細胞特異的又は標的細胞特異的モノクローナル抗体に結合した細胞毒性剤又は放射性同位体を有する治療薬である。その例はベクスール (Bexxar) である。

【0188】

「HMG-CoAリダクターゼインヒビター」は、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoAリダクターゼのインヒビターをいう。使用し得るHMG-CoAリダクターゼインヒビターの例は、限定されるものではないが、ロバスタチン (メバコール (MEVACOR; 登録商標); 参照USP 4,231,938、4,294,926及び4,319,039)、シンバスタチン (ゾコール (ZOCOR; 登録商標); 参照USP 4,444,784、4,820,850及び4,916,239)、プラバスタチン (プラバコール (PRAVACHOL; 登録商標); 参照USP 4,346,227、4,537,859、4,410,629、5,030,447及び5,180,589)、フルバスタチン (レスコール (LESCOL; 登録商標); 参照USP 5,354,772、4,911,165、4,929,437、5,189,164、5,118,853、5,290,946及び5,356,896) 及びアトルバスタチン (リピトール (LIPITOR; 登録商標); 参照USP 5,273,995、4,681,893、5,489,691及び5,342,952) を包含する。本方法に使用し得るこれらのHMG-CoAリダクターゼインヒビター及びさらなるインヒビターの構造式については、文献 (M. Yalpani, "Cholesterol Lowering Drugs (コレステロール低下剤)", Chemistry & Industry, pp. 85-89 (1996年2月5日)) の87ページ及びUSP 4,782,084及び4,885,314に記載がある。本明細書にて使用する場合の用語HMG-CoAリダクターゼインヒビターとは、HMG-CoAリダクターゼ阻害活性を有する化合物の医薬的に許容され得るラクトン及び開環酸型 (すなわち、ラクトン環が開いて遊離の酸を形成する場合) のもの、並びに塩及びエステル型のものをすべて包含し、したがって、かかる塩、エステル、開環酸及びラクトン型の使用が本発明の範囲に包含される。

30

40

【0189】

「プレニル-タンパク質トランスフェラーゼインヒビター」は、1種類の又は組合わせたプレニル-タンパク質トランスフェラーゼ酵素を阻害する化合物をいい、該酵素はファ

50

ルネシル - タンパク質トランスフェラーゼ (FPTアーゼ)、ゲラニルゲラニル - タンパク質トランスフェラーゼ I 型 (GGPTアーゼ - I)、及びゲラニルゲラニル - タンパク質トランスフェラーゼ II 型 (GGPTアーゼ - II、ラブ GGPTアーゼともいう) などである。

【0190】

プレニル - タンパク質トランスフェラーゼインヒビターの例は、以下の公開出願及び特許に見出し得る：WO 96 / 30343、WO 97 / 18813、WO 97 / 21701、WO 97 / 23478、WO 97 / 38665、WO 98 / 28980、WO 98 / 29119、WO 95 / 32987、USP 5, 420, 245、USP 5, 523, 430、USP 5, 532, 359、USP 5, 510, 510、USP 5, 589, 485、USP 5, 602, 098、欧州特許公開 0 618 221、欧州特許公開 0 675 112、欧州特許公開 0 604 181、欧州特許公開 0 696 593、WO 94 / 19357、WO 95 / 08542、WO 95 / 11917、WO 95 / 12612、WO 95 / 12572、WO 95 / 10514、USP 5, 661, 152、WO 95 / 10515、WO 95 / 10516、WO 95 / 24612、WO 95 / 34535、WO 95 / 25086、WO 96 / 05529、WO 96 / 06138、WO 96 / 06193、WO 96 / 16443、WO 96 / 21701、WO 96 / 21456、WO 96 / 22278、WO 96 / 24611、WO 96 / 24612、WO 96 / 05168、WO 96 / 05169、WO 96 / 00736、USP 5, 571, 792、WO 96 / 17861、WO 96 / 33159、WO 96 / 34850、WO 96 / 34851、WO 96 / 30017、WO 96 / 30018、WO 96 / 30362、WO 96 / 30363、WO 96 / 31111、WO 96 / 31477、WO 96 / 31478、WO 96 / 31501、WO 97 / 00252、WO 97 / 03047、WO 97 / 03050、WO 97 / 04785、WO 97 / 02920、WO 97 / 17070、WO 97 / 23478、WO 97 / 26246、WO 97 / 30053、WO 97 / 44350、WO 98 / 02436、及び USP 5, 532, 359。血管新生に対するプレニル - タンパク質トランスフェラーゼインヒビターの役割の例については、文献 (European J. of Cancer, Vol. 35, No. 9, pp. 1394 - 1401 (1999)) を参照されたい。

【0191】

「血管新生インヒビター」とは、メカニズムに関係なく、新しい血管の新生を阻害する化合物をいう。血管新生インヒビターの例は、限定されるものではないが、チロシンキナーゼインヒビター、例えば、チロシンキナーゼ受容体 Flt - 1 (VEGFR1) 及び Flk - 1 / KDR (VEGFR2) のインヒビター、表皮由来、線維芽細胞由来若しくは血小板由来増殖因子のインヒビター、MMP (マトリックス・メタロプロテアーゼ) インヒビター、インテグリン・ブロッカー、インターフェロン - 、インターロイキン - 12、エリスロポイエチン (エポイエチン -)、顆粒球 - CSF (フィルグラスチン)、顆粒球、マクロファージ - CSF (サルグラモスチン)、ペントサンボリ硫酸、シクロオキシゲナーゼインヒビター (アスピリン及びイブプロフェンなどの非ステロイド系抗炎症剤 (NSAID) 並びにセレコキシブ及びロフェコキシブなどの選択的シクロオキシゲナーゼ - 2 インヒビター (PNAS, Vol. 89, p. 7384 (1992); JNCI, Vol. 69, p. 475 (1982); Arch. Ophthalmol., Vol. 108, p. 573 (1990); Anat. Rec., Vol. 238, p. 68 (1994); FEBS Letters, Vol. 372, p. 83 (1995); Clin. Orthop., Vol. 313, p. 76 (1995); J. Mol. Endocrinol., Vol. 16, p. 107 (1996); Jpn. J. Pharmacol., Vol. 75, p. 105 (1997); Cancer Res., Vol. 57, p. 1625 (1997); Cell, Vol. 93, p. 705 (1998); Intl. J. Mol. Med., Vol. 2, p. 715 (1998); J. Biol. Chem., Vol. 274, p. 9116 (1999))、ステロイド系抗炎症剤 (コルチコ

ステロイド、ミネラルコルチコイド、デキサメタゾン、プレドニソン、プレドニソロン、メチルプレッド、ベタメサゾン)、カルボキシアミドトリアゾール、コンプレタスタチン A - 4、スクアラミン、6 - O - クロロアセチル - カルボニル) - フマギロール、サリドマイド、アンギオスタチン、トロポニン - 1、アンギオテンシン II アンタゴニスト (参照 Fernandez ら, J. Lab. Clin. Med. 105: 141 - 145 (1985))、及び VEGF に対する抗体 (参照 Nature Biotechnology, Vol. 17, pp. 963 - 968 (1999 年 10 月); Kim ら, Nature, 362, 841 - 844 (1993); WO 00 / 44777; 及び WO 00 / 61186) である。

【0192】

血管新生を調節又は阻害し、本発明化合物と組合わせて使用し得る他の治療薬は、凝固系及び繊維素溶解系を調節又は阻害する薬剤である (参照概説: Clin. Chem. Lab. Med. 38: 679 - 692 (2000))。凝固及び繊維素溶解経路を調節又は阻害するかかる薬剤の例は、限定されるものではないが、ヘパリン (参照: Thromb. Haemost. 80: 10 - 23 (1998))、低分子量ヘパリン及びカルボキシペプチダーゼ U インヒビター (活性トロンピンを活性化し得る繊維素溶解インヒビター (TAFIa) のインヒビターとしても知られる) (参照: Thrombosis Res. 101: 329 - 354 (2001)) などを包含する。TAFIa インヒビターは PCT 公開 WO 03 / 013, 526 及び US 出願番号 60 / 349, 925 (2002 年 1 月 18 日出願) に記載されている。

【0193】

「細胞周期チェックポイントに干渉する薬剤」とは、細胞周期チェックポイントシグナルを伝達するタンパク質キナーゼを阻害し、それによって DNA 傷害剤に対しがん細胞を増感する化合物をいう。かかる薬剤は、ATR、ATM、Chk1 及び Chk2 キナーゼのインヒビター、及び cdk と cdc キナーゼインヒビターであり、具体的には 7 - ヒドロキシスタウロスポリン、フラボピリドール、CYC202 (シクラセル (Cyclacel)) 及び BMS - 387032 などである。

【0194】

「受容体チロシンキナーゼ (RTK) に干渉する薬剤」とは、RTK を阻害し、したがって、発がんや腫瘍進行に関与するメカニズムを阻害する化合物をいう。かかる薬剤は c - Kit、Eph、PDGF、Flt3 及び c - Met のインヒビターを包含する。さらなる薬剤は文献 (Bume-Jensen and Hunter, Nature, 411: 355 - 365, 2001) に記載開示された RTK のインヒビターである。

【0195】

「細胞増殖と生存シグナル伝達経路のインヒビター」とは、細胞表面受容体及び細胞表面受容体の下流にあるシグナル伝達カスケードを阻害する薬剤をいう。かかる薬剤は、EGFR インヒビターのインヒビター (例えば、ゲフィチニブ及びエルロチニブ)、ERB - 2 のインヒビター (例えば、トラスツズマブ)、IGFR のインヒビター、CD20 のインヒビター (リツキシマブ)、サイトカイン受容体のインヒビター、MET のインヒビター、P13K のインヒビター (例えば、LY294002)、セリン/スレオニンキナーゼ (限定されるものではないが、下記に記載されている Akt インヒビターを含む: WO 03 / 086404、WO 03 / 086403、WO 03 / 086394、WO 03 / 086279、WO 02 / 083675、WO 02 / 083139、WO 02 / 083140 及び WO 02 / 083138)、Raf キナーゼのインヒビター (例えば、BAY - 43 - 9006)、MEK のインヒビター (例えば、CI - 1040 及び PD - 098059) 及び mTOR のインヒビター (例えば、ワイス CCI - 779) 及びアリアド AP23573 である。かかる薬剤は、小分子インヒビター化合物及び抗体アンタゴニストを含む。

【0196】

「アポトーシス誘発剤」は TNF 受容体ファミリーメンバーの活性化因子である (TR

10

20

30

40

50

AIL受容体を包含する)。

また本発明は選択的COX-2インヒビターであるNSAIDとの組合わせをも包含する。本明細書の目的上、選択的COX-2インヒビターであるNSAIDは、細胞又はミクロソームアッセイにより評価されるCOX-2のIC₅₀のCOX-1のIC₅₀に対する比で測定して、COX-1よりもCOX-2を少なくとも100倍阻害する特異性を有するものと定義される。かかる化合物は、限定されるものではないが、USP5,474,995、USP5,861,419、USP6,001,843、USP6,020,343、USP5,409,944、USP5,436,265、USP5,536,752、USP5,550,142、USP5,604,260、U.S.5,698,584、USP5,710,140、WO94/15932、USP5,344,991、USP5,134,142、USP5,380,738、USP5,393,790、USP5,466,823、USP5,633,272及びUSP5,932,598(これらはすべて参照により本明細書の一部とする)に開示された化合物である。

【0197】

本治療方法において特に有用なCOX-2インヒビターは：3-フェニル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-2-(5H)-フラノン；及び5-クロロ-3-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-2-(2-メチル-5-ピリジニル)ピリジン；又はその医薬的に許容され得る塩；である。

COX-2の特異的インヒビターとして記載されており、したがって、本発明において有用である化合物は、限定されるものではないが、以下のものである：パレコキシブ(parecoxib)、セレブレックス(CELEBREX；登録商標)及びベクストラ(BEXTRA；登録商標)又は医薬的に許容され得るその塩。

【0198】

血管新生インヒビターのその他の例は、限定されるものではないが、エンドスタチン、ウクライン(ukrain)、ランピルナーゼ(ranpirnase)、IM862、5-メトキシ-4-[2-メチル-3-(3-メチル-2-ブテニル)オキシラニル]-1-オキサスピロ[2,5]オクタ-6-イル(クロロアセチル)カルバメート、アセチルジナナリン、5-アミノ-1-[[3,5-ジクロロ-4-(4-クロロベンゾイル)フェニル]メチル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、CM101、スクアラミン(squalamine)、コンブレタスタチン(combretastatin)、RPI4610、NX31838、硫酸化マンノペンタオースリン酸、7,7-(カルボニル-ビス[イミノ-N-メチル-4,2-ピロロカルボニルイミノ[N-メチル-4,2-ピロール]-カルボニルイミノ]-ビス-(1,3-ナフタレンジスルホネート)、及び3-[(2,4-ジメチルピロール-5-イル)メチレン]-2-インドリノン(SU5416)である。

【0199】

上記で使用される「インテグリン・ブロッカー」とは、生理的リガンドが α_3 インテグリンに結合するのを選択的に拮抗、阻害又は反作用する化合物、生理的リガンドが α_5 インテグリンに結合するのを選択的に拮抗、阻害又は反作用する化合物、生理的リガンドが α_3 インテグリンと α_5 インテグリンの両方に結合するのを拮抗、阻害又は反作用する化合物、及び毛細血管内皮細胞で発現される特定インテグリンの活性を拮抗、阻害又は反作用する化合物をいう。この用語はまた α_6 、 α_8 、 α_11 、 α_21 、 α_51 、 α_61 及び α_64 インテグリンのアンタゴニストをいう。この用語はまた α_3 、 α_5 、 α_6 、 α_8 、 α_11 、 α_21 、 α_51 、 α_61 及び α_64 インテグリンのいずれかの組合わせのアンタゴニストをいう。

【0200】

チロシン・キナーゼインヒビターのいくつかの具体例は、N-(トリフルオロメチルフェニル)-5-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド、3-[(2,4-ジメチルピロール-5-イル)メチリデニル]インドリン-2-オン、17-(アリルアミノ)-17-デメトキシゲルダナマイシン、4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ

) - 7 - メトキシ - 6 - [3 - (4 - モルホリニル) プロポキシ] キナゾリン、N - (3 - エチニルフェニル) - 6 , 7 - ビス (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キナゾリナミン、BIBX1382、2, 3, 9, 10, 11, 12 - ヘキサヒドロ - 10 - (ヒドロキシメチル) - 10 - ヒドロキシ - 9 - メチル - 9, 12 - エポキシ - 1H - ジインドロ [1, 2, 3 - fg : 3', 2', 1' - kl] ピロロ [3, 4 - i] [1, 6] ベンゾジアゾシン - 1 - オン、SH268、ゲニステイン (genistein)、イマチニブ (imatinib) (STI571)、CEP2563、4 - (3 - クロロフェニルアミノ) - 5, 6 - ジメチル - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジンメタンスルホネート、4 - (3 - プロモ - 4 - ヒドロキシフェニル) アミノ - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン、4 - (4' - ヒドロキシフェニル) アミノ - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン、SU6668、STI571A、N - 4 - クロロフェニル - 4 - (4 - ピリジルメチル) - 1 - フタラジナミン、及びEMD121974である。

【0201】

抗がん化合物以外の化合物との組み合わせもまた本方法に包含される。例えば、本出願の請求項に記載された化合物とPPAR- (すなわち、PPAR-ガンマ) アゴニスト及びPPAR- (すなわち、PPAR-デルタ) アゴニストとの組み合わせは、特定の悪性腫瘍の治療に有用である。PPAR- 及びPPAR- は核ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 及び である。PPAR- の内皮細胞における発現及び血管新生におけるその関与については文献 (参照 : J . Cardiovasc . Pharmacol . 1998 ; 31 : 909 - 913 ; J . Biol . Chem . 1999 ; 274 : 9116 - 9121 ; Invest . Ophthalmol Vis . Sci . 2000 ; 41 : 2309 - 2317) に報告されている。つい最近、PPAR- アゴニストがインビトロでVEGFに対する血管新生応答を阻害することが示されている ; トログリタゾン (troglitazone) 及びマレイン酸ロシグリタゾン (rosiglitazone maleate) 両方が、マウスにおいて網膜新生血管新生の進展を阻害する (Arch . Ophthalmol . 2001 ; 119 : 709 - 717) 。 PPAR- アゴニスト及びPPAR- / アゴニストの例は、限定されるものではないが、チアゾリジンジオン類 (例えば、DRF2725、CS-011、トログリタゾン (troglitazone)、ロシグリタゾン (rosiglitazone)、及びピオグリタゾン (pioglitazone))、フェノフィブレート、ゲムフィブロジル (gemfibrozil)、クロフィブレート、GW2570、SB219994、AR-H039242、JTT-501、MCC-555、GW2331、GW409544、NN2344、KRP297、NP0110、DRF4158、NN622、GI262570、PNU182716、DRF552926、2 - [(5, 7 - ジブロピル - 3 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ベンズイソオキサゾール - 6 - イル) オキシ] - 2 - メチルプロピオン酸 (USSN09/782, 856に開示)、及び2(R) - 7 - (3 - (2 - クロロ - 4 - (4 - フルオロフェノキシ) フェノキシ) プロポキシ) - 2 - エチルクロマン - 2 - カルボン酸 (USSN60/235, 708及び60/244, 697に開示)などを包含する。

【0202】

本発明のもう一つの実施態様は、がん治療のための遺伝子療法と組合わせて、本明細書に開示した化合物を使用することである。がん治療の遺伝子戦略の概観については : Hallら (Am . J . Hum . Genet . 61 : 785 - 789, 1997) 及びKufeら (Cancer Medicine, 5th Ed, pp876 - 889, BC Decker, Hamilton 2000) を参照。遺伝子療法は腫瘍抑制遺伝子を送達するために使用することができる。かかる遺伝子の例は、限定されるものではないが、p53 (この遺伝子は組換えウイルス媒介遺伝子伝達を介して送達される) (例えば、USP6, 069, 134参照)、Duc-4、NF-1、NF-2、RB、WT1、BRCA1、BRCA2、uPA/uPARアンタゴニスト (“ uPA/uPARアンタゴニストのアデノウイルス媒介送達は、マウスにおいて血管新生依存性腫瘍増殖及び拡散を

10

20

30

40

50

抑制する " Gene Therapy , August 1998 ; 5 (8) : 1105 - 13) 、及びインターフェロン - ガンマ (J . Immunol . 2000 ; 164 : 217 - 222) などを包含する。

【 0203 】

本発明化合物はまた生来多剤耐性 (MDR) であるインヒビター、とりわけ輸送体タンパク質の高レベル発現と関係するMDRのインヒビターと組合わせて投与し得る。かかるMDRインヒビターはp - 糖タンパク質 (P - gp) のインヒビター、例えば、LY335979、XR9576、OC144 - 093、R101922、VX853及びPSC833 (バルスポダール (valspodar)) を包含する。

【 0204 】

本発明化合物は、本発明化合物の単独使用又は放射線療法との併用から生じ得る急性、遅延型、後期、及び予測性の嘔吐などの悪心又は嘔吐を治療するために、抗嘔吐剤とともに使用し得る。嘔吐の予防又は治療のために、本発明化合物は他の抗嘔吐剤、とりわけ、ニューロキニン - 1 受容体アンタゴニスト、5HT3 受容体アンタゴニスト、例えば、オンダンセトロン (ondansetron)、グラニセトロン (granisetron)、トロピセトロン (tropisetron)、及びザチセトロン (zatisetron) など、GABAB 受容体アゴニスト、例えば、バクロフェンなど、コルチコステロイド、例えば、デカドロン (デキサメタゾン) など、ケナログ (Kenalog)、アリストコルト (Aristocort)、ナサリド (Nasalide)、プレフェリド (Preferid)、ベネコルテン (Benecorten)、又はUSP2,789,118、2,990,401、3,048,581、3,126,375、3,929,768、3,996,359、3,928,326及び3,749,712に開示されたその他のもの、抗ドーパミン作動性薬、例えば、フェノチアジン類 (例：プロクロルペラジン、フルフェナジン、チオリダジン及びメソリダジン)、メトクロプラミド又はドロナビノールなどと共に使用し得る。一実施態様においては、ニューロキニン - 1 受容体アンタゴニスト、5HT3 受容体アンタゴニスト、及びコルチコステロイドから選択される抗嘔吐剤が、本発明化合物の投与により生じ得る嘔吐の治療又は予防のために、アジュバントとして投与される。

【 0205 】

本発明化合物と組合わせて使用するニューロキニン - 1 受容体アンタゴニストについては、例えば、以下に詳しく記載されている：米国特許USP5,162,339、5,232,929、5,242,930、5,373,003、5,387,595、5,459,270、5,494,926、5,496,833、5,637,699、5,719,147；欧州特許公開番号EP0360390、0394989、0428434、0429366、0430771、0436334、0443132、0482539、0498069、0499313、0512901、0512902、0514273、0514274、0514275、0514276、0515681、0517589、0520555、0522808、0528495、0532456、0533280、0536817、0545478、0558156、0577394、0585913、0590152、0599538、0610793、0634402、0686629、0693489、0694535、0699655、0699674、0707006、0708101、0709375、0709376、0714891、0723959、0733632及び0776893；PCT国際特許公開番号WO90/05525、90/05729、91/09844、91/18899、92/01688、92/06079、92/12151、92/15585、92/17449、92/20661、92/20676、92/21677、92/22569、93/00330、93/00331、93/01159、93/01165、93/01169、93/01170、93/06099、93/09116、93/10073、

10

20

30

40

50

93/14084、93/14113、93/18023、93/19064、93/21155、93/21181、93/23380、93/24465、94/00440、94/01402、94/02461、94/02595、94/03429、94/03445、94/04494、94/04496、94/05625、94/07843、94/08997、94/10165、94/10167、94/10168、94/10170、94/11368、94/13639、94/13663、94/14767、94/15903、94/19320、94/19323、94/20500、94/26735、94/26740、94/29309、95/02595、95/04040、95/04042、95/06645、95/07886、95/07908、95/08549、95/11880、95/14017、95/15311、95/16679、95/17382、95/18124、95/18129、95/19344、95/20575、95/21819、95/22525、95/23798、95/26338、95/28418、95/30674、95/30687、95/33744、96/05181、96/05193、96/05203、96/06094、96/07649、96/10562、96/16939、96/18643、96/20197、96/21661、96/29304、96/29317、96/29326、96/29328、96/31214、96/32385、96/37489、97/01553、97/01554、97/03066、97/08144、97/14671、97/17362、97/18206、97/19084、97/19942及び97/21702；及び英国特許公開PB-A2 266 529、2 268 931、2 269 170、2 269 590、2 271 774、2 292 144、2 293 168、2 293 169、及び 2 302 689。かかる化合物の調製については、上記の特許及び出願公開に詳しく記載されている；これらを参照により本明細書の一部とする。

【0206】

一実施態様において、本発明化合物と組合わせて使用されるニューロキニン-1受容体アンタゴニストは、USP5,719,147に開示されている2-(R)-(1-(R)-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)-3-(S)-(4-フルオロフェニル)-4-(3-(5-オキソ-1H,4H-1,2,4-トリアゾロ)メチル)モルホリン、又はその医薬的に許容され得る塩から選択される。

【0207】

本発明化合物は貧血の治療に有用な薬剤と共に投与し得る。かかる貧血治療の薬剤は、例えば、連続的赤血球形成受容体活性化因子(エポエチンアルファなど)である。

本発明化合物は好中球減少症の治療に有用な薬剤と共に投与し得る。かかる好中球減少症治療の薬剤は、例えば、ヒト顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)などの好中球の産生と機能を調節する造血成長因子である。G-CSFの例はフィルグラスチム(filgrastim)である。

本発明化合物はまた免疫増強剤、例えば、レバミゾール、バシルス・カルメッテ-グエリン(bacillus Calmette-Guerin)、オクトレオチド(octreotide)、イソプリノシン(isoprinosine)及びザダキシン(Zadaxin)などと共に投与し得る。

【0208】

本発明化合物はまたビスホスホネート(ビスホスホネート、ジホスホネート、ビスホスホン酸及びジホスホン酸などを含むと理解される)と組合わせて、骨がんなどのがんの治療又は予防に有用であり得る。ビスホスホネートの例は、限定されるものではないが、エチドロネート(ダイドロネル(Didronel))、パミドロネート(アレジア(Aredia))、アレンドロネート(フォサマックス(Fosamax))、リセンドロネート(アクトネル(Actonel))、ゾレドロネート(ゾメタ(Zometa))、イバンドロネート(ボニバ(Boniva))、インカドロネート(incadronate)若しくはシマドロネート(cimadronate)、クロドロネート(clod

ronate)、EB-1053、ミノドロネート(minodronate)、ネリドロネート(neridronate)、ピリドロネート(piridronate)及びチルドロネート(tiludronate)並びにそのいずれかの、及びすべての医薬的に許容され得る塩、誘導体、水和物及びその混合物である。

【0209】

また、本発明化合物はアロマターゼインヒビターと組合わせて、乳がんの治療又は予防にも有用であり得る。アロマターゼインヒビターの例は、限定されるものではないが、アナストロゾール、レトロゾール及びエクゼメスタンである。

また、本発明化合物はsiRNA療法と組合わせたがんの治療又は予防にも有用であり得る。

10

【0210】

また、本発明化合物は新生細胞の最終分化を誘発する化合物と組合わせてがんを治療又は予防するためにも有用であり得る。適当な分化剤は以下の文献(その内容を参照により本明細書の一部とする)の1つ以上に開示された化合物である。

【0211】

a) 極性化合物(Marks ら(1987); Friend, C., Scher, W., Holland, J. W., and Sato, T. (1971) Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 68: 378-382; Tanaka, M., Levy, J., Terada, M., Breslow, R., Rifkind, R. A., and Marks, P. A. (1975) Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 72: 1003-1006; Reuben, R. C., Wife, R. L., Breslow, R., Rifkind, R. A., and Marks, P. A. (1976) Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 73: 862-866);

20

【0212】

b) ビタミンD及びレチノイン酸の誘導体(Abe, E., Miyaura, C., Sakagami, H., Takeda, M., Konno, K., Yamazaki, T., Yoshika, S., and Suda, T. (1981) Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 78: 4990-4994; Schwartz, E. L., Snoddy, J. R., Kreutter, D., Rasmussen, H., and Sartorelli, A. C. (1983) Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 24: 18; Tanenaga, K., Hozumi, M., and Sakagami, Y. (1980) Cancer Res. 40: 914-919);

30

【0213】

c) ステロイド・ホルモン(Lotem, J. and Sachs, L. (1975) Int. J. Cancer 15: 731-740);

【0214】

d) 増殖因子(Sachs, L. (1978) Nature (Lond.) 274: 535, Metcalf, D. (1985) Science, 229: 16-22);

【0215】

e) プロテアーゼ(Scher, W., Scher, B. M., and Waxman, S. (1983) Exp. Hematol. 11: 490-498; Scher, W., Scher, B. M., and Waxman, S. (1982) Biochem. & Biophys. Res. Comm. 109: 348-354);

40

【0216】

f) 腫瘍促進因子(Huberman, E. and Callahan, M. F. (1979) Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 76: 1293-1297; Lottem, J. and Sachs, L. (1979) Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 76: 5158-5162); 及び

【0217】

g) DNA又はRNA合成のインヒビター(Schwartz, E. L. and Sa

50

rtorelli, A. C. (1982) Cancer Res. 42: 2651 - 2655, Terada, M., Epner, E., Nudel, U., Salmon, J., Fibach, E., Rifkind, R. A., and Marks, P. A. (1978) Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 75: 2795 - 2799; Morin, M. J. and Sartorelli, A. C. (1984) Cancer Res. 44: 2807 - 2812; Schwartz, E. L., Brown, B. J., Nierenberg, M., Marsh, J. C., and Sartorelli, A. C. (1983) Cancer Res. 43: 2725 - 2730; Sugano, H., Furusawa, M., Kawaguchi, T., and Ikawa, Y. (1973) Bibl. Hematol. 39: 943 - 954; Ebert, P. S., Wars, I., and Buell, D. N. (1976) Cancer Res. 36: 1809 - 1813; Hayashi, M., Okabe, J., and Hozumi, M. (1979) Gann 70: 235 - 238).

10

【0218】

本発明化合物は、 α -セクレターゼインヒビターとの組合せで、がんを治療又は予防するために有用であり得る。

【0219】

本願請求項の範囲には、がんの治療法であって、式(I)で示される化合物の治療有効量を、放射線療法と組合わせて、及び/又は以下から選択される第二の化合物と組合わせて投与することを特徴とする方法も包含される：エストロゲン受容体モジュレーター、アンドロゲン受容体モジュレーター、レチノイド受容体モジュレーター、細胞傷害細胞増殖抑制剤、抗増殖剤、プレニル-タンパク質トランスフェラーゼインヒビター、HMG-CoAリダクターゼインヒビター、HIVプロテアーゼインヒビター、逆転写酵素インヒビター、血管新生インヒビター、PPAR- α アゴニスト、PPAR- γ アゴニスト、遺伝的多剤耐性のインヒビター、抗嘔吐剤、貧血の治療に有用な薬剤、好中球減少症の治療に有用な薬剤、免疫増強剤、細胞増殖と生存シグナル伝達のインヒビター、ビスホスホネート、アロマターゼインヒビター、siRNA治療剤、 α -セクレターゼインヒビター、受容体チロシンキナーゼ(RTK)に干渉する薬剤、及び細胞周期チェックポイントに干渉する薬剤。

20

【0220】

式(I)及び(II)で示される化合物と組合わせてのこれらの方法のすべての使用が、本明細書に記載するように、本発明の範囲内にある。

30

【0221】

投与量及び投与スケジュール

本発明化合物を利用する投薬レジメンは、種々の因子、例えば、タイプ、種、年齢、体重、性別及び治療されるがんのタイプ；治療すべき疾患の重篤度（すなわち、病期）；投与経路；患者の腎と肝臓の機能；及び使用される特定の化合物又はその塩などに従って選択し得る。通常知識を有する医師又は獣医師は、疾患を治療、例えば、予防、阻害（完全に又は部分的に）又は進行を停止するために必要な薬物の有効量を容易に決定し、処方することができる。

40

【0222】

経口投与のために適当な一日投与量は、例えば、約5 ~ 4000 mg / m²とし、1日1回、1日2回又は1日3回、連続して（毎日）又は間欠的に（例えば、週に3 ~ 5日）経口投与する。例えば、所望の疾患の治療に使用する場合、本発明化合物の用量は、1日あたり約2 mg ないし約2000 mgである。

【0223】

本発明化合物は1日1回(QD)、又は複数回の日用量、例えば、1日2回(BID)及び1日3回(TID)に分割して、投与し得る。1日1回投与の場合、適切に調製された医薬は、それゆえ必要な1日用量のすべてを含有することとなる。1日2回投与の場合、適切に調製された医薬は、それゆえ必要な1日用量の半量を含有することとなる。1日

50

3 回投与の場合、したがって、適切に調製された医薬は、必要な 1 日用量の 1 / 3 を含有することとなる。

【 0 2 2 4 】

さらに、投与は連続的であってもよい、すなわち、毎日、又は間欠的であってもよい。「間欠的」又は「間欠的に」という用語は、本明細書にて使用する場合、定期的又は不定期的な中止と開始を意味する。例えば、H D A C インヒビターの間欠的投与とは、1 週間あたり 1 日ないし 6 日の投与を意味するか、又は循環投与を意味する（例えば、2 週間ないし 8 週間連続して毎日投与し、次いで 1 週間までの残りの期間投与しない）か、又は 1 日おきに投与することを意味し得る。

【 0 2 2 5 】

一般的に、静脈内用製剤は約 1 . 0 m g / m L ないし約 1 0 m g / m L の濃度の本発明化合物を含有する製剤に調製し得る。一例において、十分な容量の静脈内用の製剤は、1 日の合計容量が約 1 0 ないし 1 5 0 0 m g / m² であるように患者に投与し得る。

【 0 2 2 6 】

皮下用製剤は、好ましくは p H 約 5 ないし 1 2 の範囲で、当該技術分野において周知の手法に従って調製されるが、以下に記載のように、適当な緩衝剤及び等張剤をも含む。それらは H D A C インヒビターの日用量を、1 日 1 回以上の皮下投与、例えば、各日 1 回、2 回又は 3 回の投与で送達するように製剤化し得る。

【 0 2 2 7 】

該化合物は鼻腔内形態で、適当な鼻腔内媒体の局所使用を介して、又は当業者周知の皮膚透過皮膚パッチの形態を用いて、皮膚透過経路により投与することもできる。皮膚透過送達システムの形態で投与するためには、用法・用量は、勿論、薬剤投薬レジメン全般で、間欠的よりもむしろ継続的とする。

【 0 2 2 8 】

当業者に明らかであるべきことは、本明細書に記載した種々の投与様式、用法・用量スケジュールが単に具体的な実施態様を示したにすぎないことであり、本発明の広い範囲を限定するものと見なすべきではない。用法と用量スケジュールの順列、変動及び組み合わせは、本発明の範囲内に包含される。

【 0 2 2 9 】

本発明化合物に関連して、用語「投与」及びその変化（例えば、化合物を「投与する」）は、治療を必要とする動物の系に該化合物又は該化合物のプロドラッグを導入することを意味する。本発明化合物又はそのプロドラッグを 1 種以上の他の活性剤（例えば、細胞傷害剤など）との組合せで提供する場合、「投与」又はその変化は、それぞれ該化合物又はそのプロドラッグ及び他の薬剤の同時及び連続的導入を含むものと理解される。

【 0 2 3 0 】

本明細書にて使用される場合、「組成物」という用語は、特定量の特定した成分並びに特定量の特定した成分の組合わせから直接又は間接に生じる産物を含有してなる産物を包含するものとする。

【 0 2 3 1 】

「治療有効量」という用語は、本明細書にて使用される場合、研究者、獣医師、医師又はその他の臨床医が求める組織、系、動物又はヒトにおいて、生物学的又は医学的応答を引き出す活性化合物又は医薬品のその量を意味する。

【 0 2 3 2 】

医薬組成物

本発明化合物、及びその誘導体、フラグメント、類似体、相同体、医薬的に許容され得る塩又は水和物は、経口投与に適する医薬組成物に、医薬的に許容され得る担体又は賦形剤と共に取り込ませることができる。かかる組成物は一般に、治療有効量の上記いずれかの化合物、及び医薬的に許容され得る担体を含有してなる。一実施態様において、有効量は適当な新生細胞の最終分化を選択的に誘発する量であって、患者に毒性をもたらす量よりも少ない量である。

10

20

30

40

50

【 0 2 3 3 】

担体又は希釈剤として共通して使用される不活性賦形剤が、本発明の製剤において使用され得る；例えば、ガム、デンプン、糖、セルロース材料、アクリル酸エステル、又はその混合物などである。好適な希釈剤はマイクロクリスタリンセルロースである。組成物はさらに、崩壊剤（例えば、クロスカルメロースナトリウム）及び滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム）、そしてさらに、結合剤、緩衝剤、プロテアーゼインヒビター、界面活性剤、可溶化剤、可塑剤、乳化剤、安定化剤、増粘剤、甘味剤、皮膜形成剤、又はそのいずれかの組み合わせから選択される１種以上の添加剤を含有してなり得る。さらに、本発明の組成物は制御放出又は即時放出製剤の形態であってもよい。

【 0 2 3 4 】

10

一実施態様において、医薬組成物は経口投与され、したがって、経口投与に適する形状に、すなわち、固形又は液状の剤形として製剤化される。適切な固形経口製剤は、錠剤、カプセル、ピル、顆粒、ペレットなどである。適切な液状経口製剤は、溶液、懸濁液、分散液、エマルジョン、油剤などである。本発明の一実施態様においては、該組成物をカプセル剤に製剤化する。この実施態様に従うと、本発明の組成物は本発明化合物と不活性担体又は希釈剤に加えて、ハードゼラチンカプセルを含む。

【 0 2 3 5 】

本明細書にて使用する場合、「医薬的に許容され得る担体」とは、いずれかの又はすべての溶媒、分散性媒体、コーティング剤、抗菌及び抗真菌剤、等張化及び吸収遅延剤など、無菌発熱物質不含水などの医薬投与と両立し得るものを含むものとする。適切な担体については、当該分野の標準的参照テキストであるレミントンの医薬品科学（Remington's Pharmaceutical Sciences）の最新版（参照により本明細書の一部とする）に記載がある。担体又は希釈剤の好適な例は、限定されるものではないが、水、食塩水、フィンガー溶液、デキストロース溶液、及び５％ヒト血清アルブミンなどである。リポソーム及び不揮発油などの非水性媒体も使用し得る。医薬的に活性な物質に対するかかる媒体及び薬剤の使用は当該分野においてよく知られている。通常の媒体又は薬剤が活性化合物と両立し得ない場合を除き、組成物におけるその使用が期待される。補助的活性化合物もまた該組成物に取り込むことができる。

20

【 0 2 3 6 】

固形の担体／希釈剤は、限定されるものではないが、ガム、デンプン（例えば、コーンスターチ、プレゼラチン化デンプン）、糖（例えば、ラクトース、マンニトール、スクロース、デキストロース）、セルロース材料（例えば、微結晶セルロース）、アクリル酸エステル（例えば、アクリル酸ポリメチル）、炭酸カルシウム、酸化マグネシウム、タルク、又はその混合物である。

30

【 0 2 3 7 】

液状製剤の場合、医薬的に許容され得る担体は、水性又は非水性溶液、懸濁液、エマルジョン又は油液であり得る。非水性溶媒の例は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、及びオレイン酸エチルなどの注射用有機エステルである。水性担体は、水、アルコール性／水性溶液、エマルジョン又は懸濁液であり、食塩水及び緩衝化媒体を含む。油液の例は、石油、動物油、植物油、又は合成起源の油、例えば、落花生油、大豆油、鉱油、オリーブ油、ひまわり油、魚肝油などである。また、溶液又は懸濁液は以下の成分をも含み得る：無菌の希釈剤、例えば、注射用水、食塩水溶液、不揮発油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール又は他の合成溶媒；抗菌剤、例えば、ベンジルアルコール又はメチルパラベン；抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸又は重亜硫酸ナトリウム；キレート化剤、例えば、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）；緩衝液、例えば、酢酸塩、クエン酸塩又はリン酸塩、及び等張性調節剤、例えば、塩化ナトリウム又はデキストロース。pHは酸又は塩基、例えば、塩酸又は水酸化ナトリウムなどにより調整し得る。

40

【 0 2 3 8 】

さらに、該組成物は以下のものを含有し得る：結合剤（例：アカシア、コーンスターチ

50

、ゼラチン、カルボマー、エチルセルロース、グアガム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポビドン)、崩壊剤(例:コーンスターチ、馬鈴薯デンプン、アルギン酸、二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、クロスボビドン、グアガム、グリコール酸スターチナトリウム、プリモゲル)、種々pHとイオン強度の緩衝剤(例:トリス-HCl、酢酸塩、リン酸塩)、表面吸着を防止するアルブミン又はゼラチンなどの添加剤、洗浄剤(例:トゥイーン20、トゥイーン80、プルロニックF68、胆汁酸塩)、プロテアーゼインヒビター、界面活性剤(例:ラウリル硫酸ナトリウム)、浸透増強剤、可溶化剤(例:グリセロール、ポリエチレングリセロール)、滑り剤(例:コロイド二酸化ケイ素)、抗酸化剤(例:アスコルビン酸、メタ重亜硫酸ナトリウム、ブチル化ヒドロキシアニソール)、安定化剤(例:ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース)、増粘剤(例:カーボマー、コロイド二酸化ケイ素、エチルセルロース、グアガム)、甘味剤(例:スクロース、アスパルテーム、クエン酸)、芳香剤(例:ペパーミント、サリチル酸メチル、又はオレンジ芳香剤)、保存剤(例:チメロサル、ベンジルアルコール、パラベン)、滑沢剤(例:ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム)、流動化剤(例:コロイド二酸化ケイ素)、可塑剤(例:フタル酸ジエチル、クエン酸トリエチル)、乳化剤(例:カーボマー、ヒドロキシプロピルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム)、ポリマーコーティング剤(例:ポロキサマー又はポロキサミン)、コーティング及びフィルム形成剤(例:エチルセルロース、アクリル酸エステル、ポリメタアクリル酸エステル)及び/又は補助剤。

10

20

【0239】

一実施態様において、活性化合物は、インプラント及び微小カプセル化送達システムなどを含む制御放出製剤など、身体からの急速な排除に対抗して該化合物を防御する担体により調製される。生分解性生物適合性ポリマー、例えば、エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、及びポリ乳酸などである。かかる製剤の調製方法は当業者には明白であろう。材料はアルザ・コーポレーション及びノバ・ファーマシューティカル・インクから市販品としても入手し得る。リポソーム懸濁液(ウイルス抗原に対するモノクローナル抗体による感染細胞を標的としたリポソームを含む)もまた医薬的に許容され得る担体として使用し得る。これらは当業者既知の方法に従って、例えば、米国特許USP4,522,811に記載されているように調製し得る。

30

【0240】

投与のし易さと投与量の画一化のために、投与単位形態で経口組成物を製剤化することが特に有利である。本明細書にて使用する場合の投与単位形態は、治療すべき患者に単位投与量として適当な物理的に別々の単位をいう;各単位は所望の治療効果を生じるように計算された既定量の活性化合物を、必要な医薬担体と会合させて含む。本発明の投与単位形態についての規格は、活性化合物の特徴的な性質及び達成されるべき特定の治療効果によって、また個々の治療のためにかかる活性化合物を調合する技術に本来的な限界によって決定されたり、またそれらに直接依存したりしている。

【0241】

医薬組成物は、容器、包装、又は分注器に、投与指示書と共に含めることができる。

40

本発明化合物は、治療の第一日目に静脈内投与し、第二日目とそれ以降の引き続くすべての日には経口投与とすることができる。

本発明化合物は疾患の進行を防止するか、又は腫瘍の増殖を安定化する目的で投与し得る。

【0242】

活性成分を含有する医薬組成物の調製は当該技術分野においてよく理解されており、例えば、混合、顆粒化、又は錠剤形成の工程により行う。活性な治療成分は、しばしば医薬的に許容され、有効成分と両立し得る添加剤と混合する。経口投与の場合、活性剤はこの目的のために常套である添加物、例えば、媒体、安定化剤、又は不活性な希釈剤と混合し、常套の方法により投与に適した形状、例えば、上に詳述した錠剤、被覆錠剤、ハード若

50

しくはソフトゼラチンカプセル、水性、アルコール性若しくは油性溶液などに変換する。

【0243】

患者に投与する化合物の量は、患者に毒性をもたらす量に満たない量である。特定の実施態様において、患者に投与する化合物の量は、患者血漿中の化合物濃度が化合物の毒性レベルに等しいか、又は超えるような量に満たないものとする。一実施態様において、患者血漿中の化合物濃度は約10 nMに維持される。別の実施態様において、患者血漿中の化合物濃度は約25 nMに維持される。別の実施態様において、患者血漿中の化合物濃度は約50 nMに維持される。別の実施態様において、患者血漿中の化合物濃度は約100 nMに維持される。別の実施態様において、患者血漿中の化合物濃度は約500 nMに維持される。別の実施態様において、患者血漿中の化合物濃度は約1000 nMに維持される。別の実施態様において、患者血漿中の化合物濃度は約2500 nMに維持される。別の実施態様において、患者血漿中の化合物濃度は約5000 nMに維持される。本発明実施に際して、患者に投与されるべき化合物の最適量は、使用する特定の化合物と治療すべきがんのタイプに左右される。

10

【0244】

また、本発明はがんの治療又は予防に有用な医薬組成物であって、治療有効量の式(I)で示される化合物及び以下から選択される第二化合物を含有してなる組成物を包含する；第二化合物は、エストロゲン受容体モジュレーター、アンドロゲン受容体モジュレーター、レチノイド受容体モジュレーター、細胞傷害/細胞増殖抑制剤、抗増殖剤、プレニル-タンパク質トランスフェラーゼインヒビター、HMG-CoAリダクターゼインヒビター、HIVプロテアーゼインヒビター、逆転写酵素インヒビター、血管新生インヒビター、PPAR-アゴニスト、PPAR-アゴニスト、細胞増殖と生存シグナル伝達のインヒビター、ビスホスホネート、アロマターゼインヒビター、siRNA治療剤、-セクレターゼインヒビター、受容体チロシンキナーゼ(RTK)に干渉する薬剤、及び細胞周期チェックポイントに干渉する薬剤である。

20

【0245】

インビトロ法：

本発明はまた、本発明化合物の使用方法であって、新生細胞の最終分化、細胞増殖の停止及び/又はアポトーシスを誘発し、それによってかかる細胞の増殖を阻害するための使用方法をも提供する。本方法はインビボでもインビトロでも実施し得る。

30

【0246】

一実施態様において、本発明は、新生細胞の最終分化、細胞増殖の停止及び/又はアポトーシスを選択的に誘発し、それによってかかる細胞の増殖を阻害するためのインビトロの方法であって、本明細書に記載した有効量の1種以上の本発明化合物と当該細胞とを接触させることを特徴とする方法を提供する。

【0247】

特定の実施態様において、本発明は、新生細胞の最終分化を選択的に誘発し、それによってかかる細胞の増殖を阻害するインビトロ方法に関する。この方法は適切な条件下に、本明細書に記載した有効量の1種以上の本発明化合物と当該細胞とを接触させることを特徴とする。

40

【0248】

別の実施態様において、本発明は、新生細胞の細胞増殖停止を選択的に誘発し、それによってかかる細胞の増殖を阻害するインビトロ方法に関する。この方法は適切な条件下に、本明細書に記載した有効量の1種以上の本発明化合物と当該細胞とを接触させることを特徴とする。

【0249】

別の実施態様において、本発明は、新生細胞のアポトーシスを選択的に誘発し、それによってかかる細胞の増殖を阻害するインビトロ方法に関する。この方法は適切な条件下に、本明細書に記載した有効量の1種以上の本発明化合物と当該細胞とを接触させることを特徴とする。

50

【 0 2 5 0 】

別の実施態様において、本発明は腫瘍における腫瘍細胞の最終分化を誘発するインビトロ方法であって、本明細書に記載した有効量の 1 種以上の本発明化合物と当該細胞とを接触させることを特徴とする方法に関する。

【 0 2 5 1 】

一実施態様において、新生細胞の最終分化、細胞増殖の停止及び／又はアポトーシスを選択的に誘発する方法、及び HDAC を阻害する方法は、インビボで細胞を接触させること、すなわち、新生細胞又は腫瘍細胞を有し、治療を必要とする患者に該化合物を投与して接触させることからなる。

【 0 2 5 2 】

したがって、本発明は、患者において、新生細胞の最終分化、細胞増殖の停止及び／又はアポトーシスを選択的に誘発し、それによって患者におけるかかる細胞の増殖を阻害するインビボ方法であって、本明細書に記載した有効量の 1 種以上の本発明化合物を患者に投与することによる方法を提供する。

【 0 2 5 3 】

特定の実施態様において、本発明は新生細胞の最終分化を選択的に誘発し、それによって患者におけるかかる細胞の増殖を阻害する方法に関する。この方法は本明細書に記載した有効量の 1 種以上の本発明化合物を患者に投与することからなる。

【 0 2 5 4 】

別の実施態様において、本発明は新生細胞の細胞増殖停止を選択的に誘発し、それによって患者におけるかかる細胞の増殖を阻害する方法に関する。この方法は本明細書に記載した有効量の 1 種以上の本発明化合物を患者に投与することからなる。

【 0 2 5 5 】

別の実施態様において、本発明は新生細胞のアポトーシスを選択的に誘発し、それによって患者におけるかかる細胞の増殖を阻害する方法に関する。この方法は本明細書に記載した有効量の 1 種以上の本発明化合物を患者に投与することからなる。

【 0 2 5 6 】

別の実施態様において、本発明は新生細胞の増殖により特徴づけられる腫瘍をもつ患者を治療する方法に関する。この方法は本明細書に記載した 1 種以上の本発明化合物を患者に投与することからなる。化合物の量は、かかる新生細胞の最終分化、細胞増殖の停止及び／又はアポトーシスを選択的に誘発し、それによってそれらの増殖を阻害するために有効な量である。

【 0 2 5 7 】

以下の一般的反応工程図及びそれに続く実験の詳細な部の実施例にて本発明を説明する。この項は本発明の理解の一助とするためのものであり、別項の請求項に提示した本発明を如何なる方法でも限定するものではなく、またそのように解釈すべきではない。

【 0 2 5 8 】

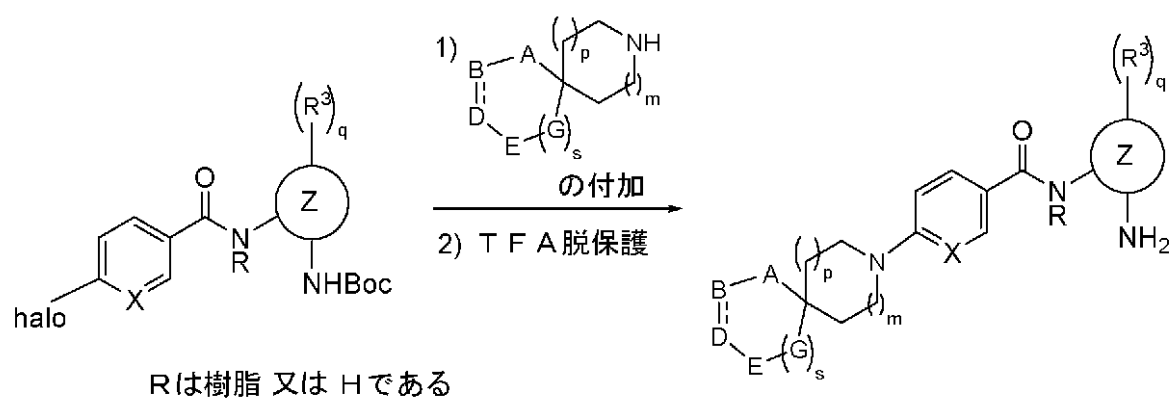
10

20

30

【化 2 1】

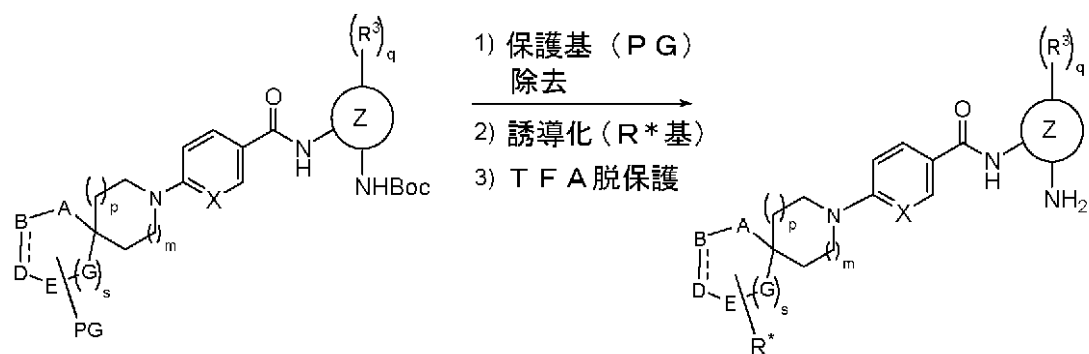
反応工程図 1



【 0 2 5 9 】

【化 2 2】

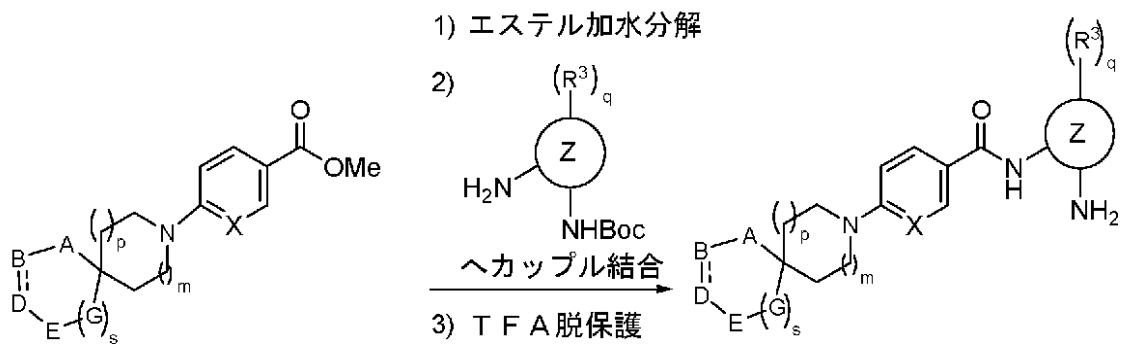
反応工程図 2



【 0 2 6 0 】

【化 2 3】

反応工程図 3

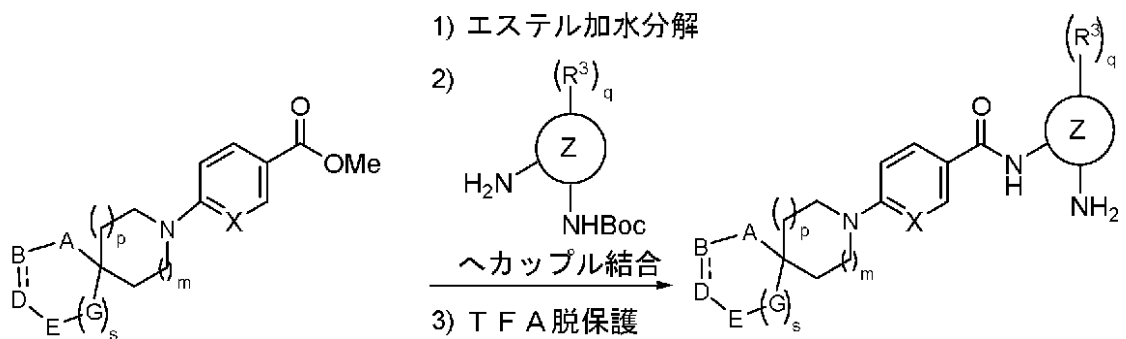


10

【 0 2 6 1】

【化 2 4】

反応工程図 4



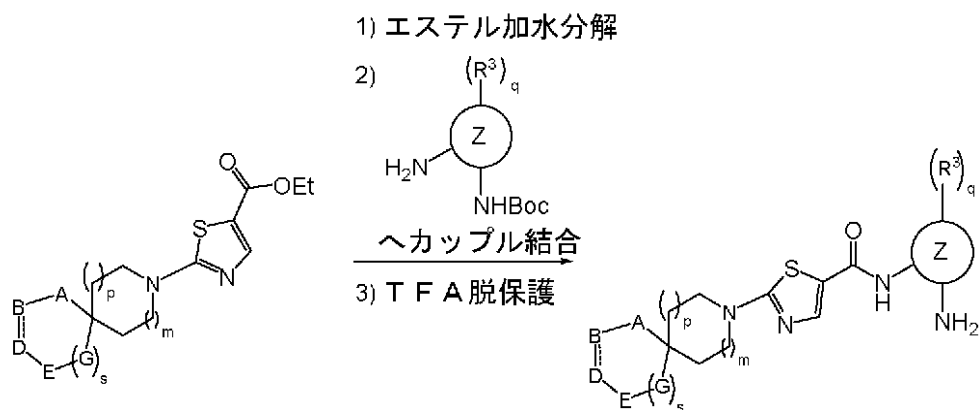
20

30

【 0 2 6 2】

【化 2 5】

反応工程図 5

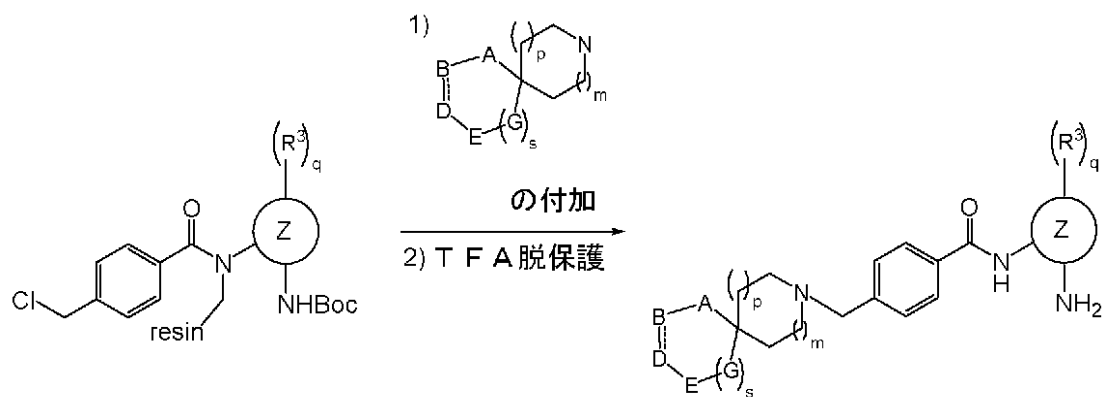


40

【 0 2 6 3】

【化 2 6】

反応工程図 6

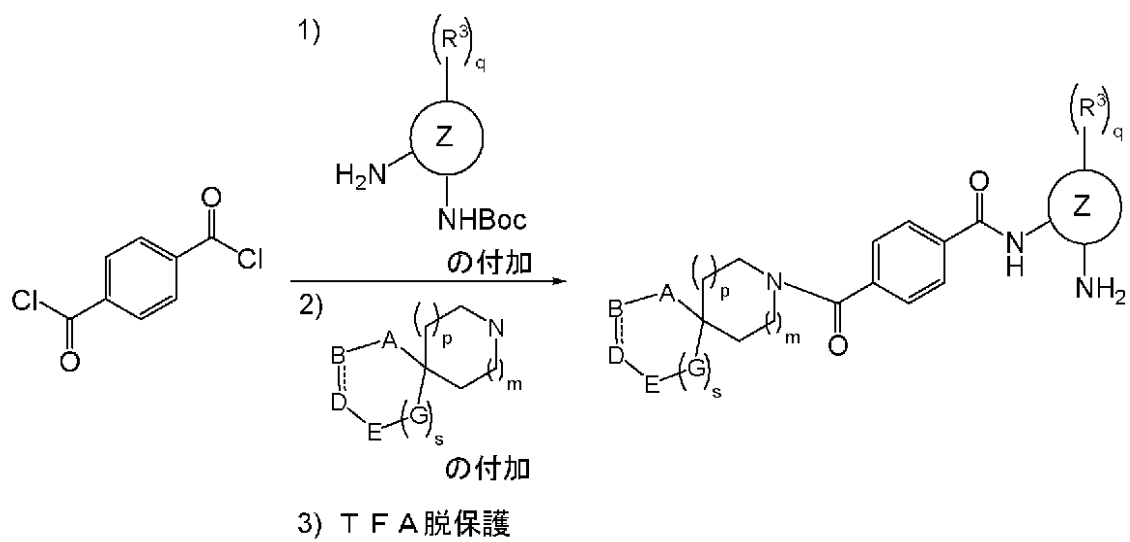


10

【 0 2 6 4】

【化 2 7】

反応工程図 7



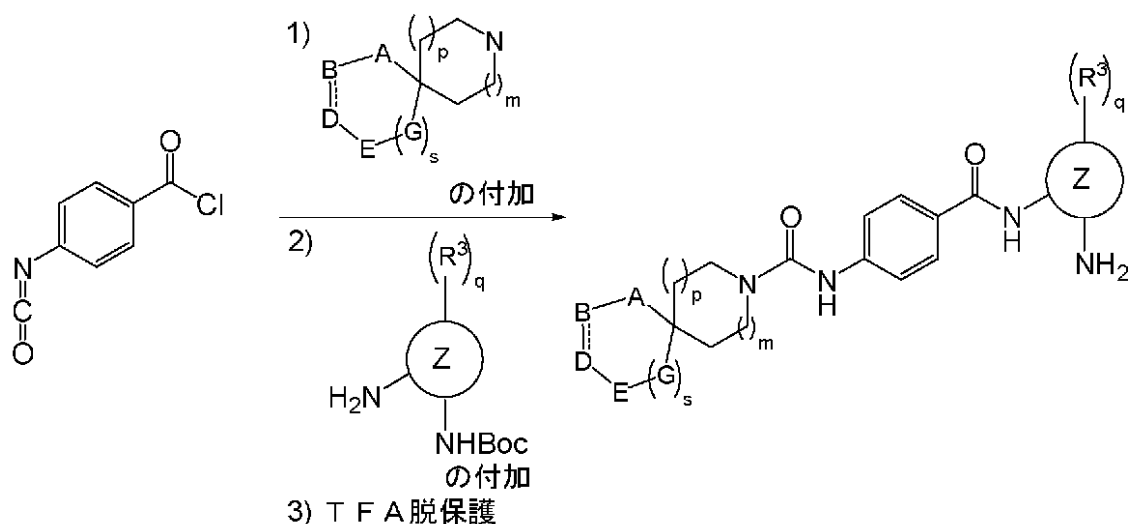
20

30

【 0 2 6 5】

【化 2 8】

反応工程図 8



10

【 0 2 6 6 】

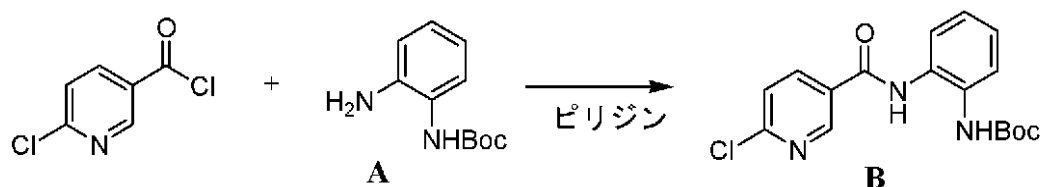
実験の部

20

中間体の合成

【 0 2 6 7 】

【化 2 9】



【 0 2 6 8 】

30

(2 - アミノフェニル) カルバミン酸 tert - ブチル (A) の調製

文献 (Seto, C. T., ら, 水素結合を介する分子自己集合: 個別の超分子構造を形成するための 5 種の分子の集合, J. Am. Chem. Soc., 1993, vol. 115, 1321) 記載の方法により中間体 A を調製した。

【 0 2 6 9 】

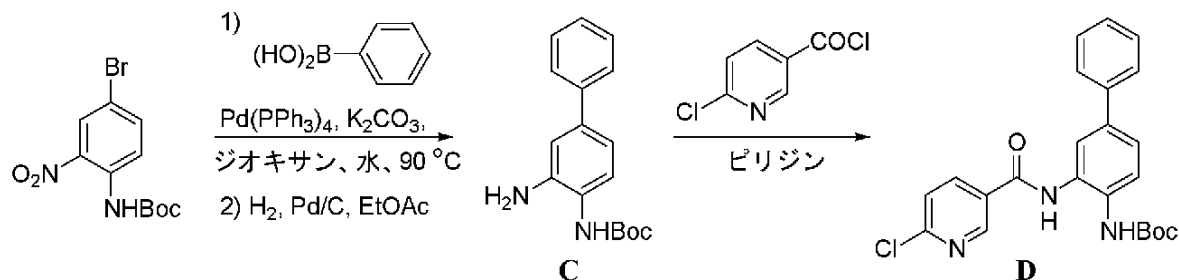
(2 - { [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) カルボニル] アミノ } フェニル) カルバミン酸 tert - ブチル (B) の調製

CH_2Cl_2 (200 mL) 中の (2 - アミノフェニル) カルバミン酸 t - ブチル (A) (10 g, 48.0 mmol) の溶液に、塩化 6 - クロロニコチノイル (8.5 g, 48.0 mmol) を加えた。室温、攪拌 2 時間後に、反応混合物を濃縮し、フラッシュ・クロマトグラフィー (10 ~ 75 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、Boc 保護ニコチンアミド (B) を得た。確認: MS (ESI⁺): 計算値: $[M + Na]^+$ 370.1; 観測値: 370.1。

40

【 0 2 7 0 】

【化 3 0】



【 0 2 7 1】

10

(3 - アミノビフェニル - 4 - イル) カルバミン酸 t e r t - ブチル (C) の調製

ジオキサン (3 5 0 m L) 及び水 (1 5 0 m L) 中、N - B o c - 4 - ブロモ - 2 - ニトロアニリン (3 9 . 0 g、1 2 3 m m o l)、フェニルボロン酸 (1 6 . 5 g、1 3 5 m m o l) 及び K_2CO_3 (3 4 . 1 g、2 4 7 m m o l) からなる混合物に、3 0 分間、窒素を吹き込んで脱気した。次いで、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4 . 3 2 g、3 . 7 m m o l) を加え、オレンジ色の混合物を 1 8 時間 7 8 に加温した。冷却し、エーテル (1 5 0 0 m L) と水 (4 0 0 m L) に分配した。混合物をセライトのパッド (w / エーテル洗浄) で濾過した。有機層を分取し、食塩水で洗い、乾燥 (MgSO_4) し、濃縮して、赤 - オレンジ色の固体 (4 4 . 1 g) を得た。EtOAc - ヘキサン (それぞれ約 5 0 m L + 1 1 0 0 m L) から再結晶して、N - B o c - 4 - フェニル - 2 - ニトロアニリンを光沢のあるオレンジ色固体として得た。MS (E I) [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 計算値 : 3 3 7 . 2 ; 観測値 : 3 3 7 . 2。

20

【 0 2 7 2】

EtOAc (4 0 0 m L) 中のニトロ化合物 (1 6 . 5 g、5 2 . 5 m m o l) の溶液を排気し、窒素を再充填した (2 回)。1 0 % Pd/C (1 . 6 0 g) を加え、次いで、排気して、水素を再充填した (3 回)。水素気流下に一夜攪拌した。混合物をセライトのパッドで濾過 (w / EtOAc、次いで CH_2Cl_2 洗浄) し、濃縮して淡オレンジ色固体とした。ヘキサン約 8 0 0 m L と攪拌加温し、次いで冷却し、生成物を収集した (w / 冷ヘキサン洗浄)。得られる固体を CH_2Cl_2 に溶かし、濃縮してオフホワイト色の固体の N - B O C (3 - アミノビフェニル - 4 - イル) アミン (C) を得た : ^1H NMR (6 0 0 M H z , CDCl_3) 7 . 5 1 (d , $J = 3 . 2 \text{ Hz}$, 2 H) , 7 . 3 8 (t , $J = 5 . 6 \text{ Hz}$, 2 H) , 7 . 3 1 (m , 2 H) , 7 . 2 2 (s , 1 H) , 7 . 1 2 (d d , $J = 8 . 2 , 2 . 1 \text{ Hz}$, 1 H) , 6 . 4 5 (b r s , 1 H) , 1 . 5 1 (s , 9 H) ; MS (E I) [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 理論値 2 8 5 . 1 , 観測値 2 8 5 . 1。

30

【 0 2 7 3】

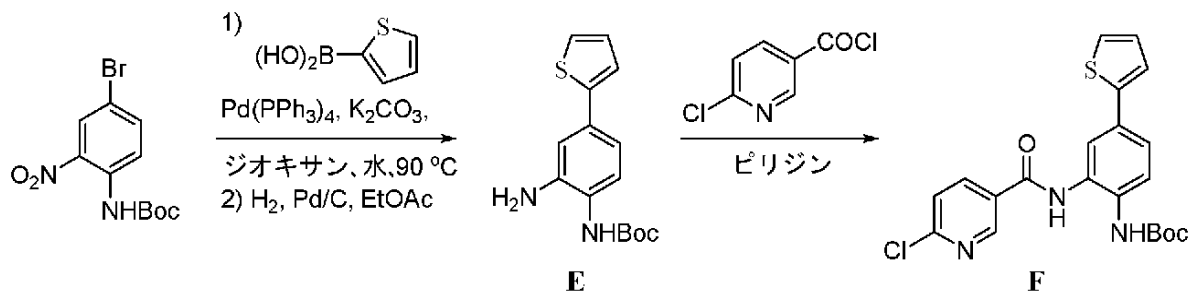
(3 - { [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) カルボニル] アミノ } ビフェニル - 4 - イル) カルバミン酸 t e r t - ブチル (D) の調製

ピリジン (1 0 m L) 中の (3 - アミノビフェニル - 4 - イル) カルバミン酸 t - ブチル (C) (2 . 0 6 g、7 . 2 5 m m o l) の溶液に、塩化 6 - クロロニコチン (1 . 3 0 g、7 . 3 9 m m o l) を加えた。室温で 4 時間攪拌した後、反応混合物を濾過し、溶媒を濃縮した。(3 - { [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) カルボニル] アミノ } ビフェニル - 4 - イル) カルバミン酸 t e r t - ブチル (D) の形成は以下により確認した : ^1H NMR (6 0 0 M H z , CD_3OD) : 1 0 . 8 4 (s , 1 H) , 9 . 7 9 (s , 1 H) , 9 . 6 0 (s , 1 H) , 9 . 1 9 - 9 . 1 6 (m , 1 H) , 8 . 5 9 (s , 1 H) , 8 . 5 7 - 8 . 5 5 (m , 2 H) , 8 . 4 3 - 8 . 4 0 (m , 2 H) , 8 . 3 4 - 8 . 3 0 (m , 1 H) , 8 . 2 5 - 8 . 2 1 (m , 2 H) , 8 . 1 6 - 8 . 1 2 (m , 1 H) , 2 . 2 2 (s , 9 H)。

40

【 0 2 7 4】

【化 3 1】



10

【 0 2 7 5 】

[2 - アミノ - 4 - (2 - チエニル) フェニル] カルバミン酸 tert - ブチル (E) の調製

ジオキサン (6 0 m L) 及び水 (6 0 m L) 中の (4 - ブロモ - 2 - ニトロフェニル) カルバミン酸 tert - ブチル (1 9 . 4 g , 6 1 . 2 m m o l)、チオフェン - 2 - ボロン酸 (9 . 9 4 g , 7 7 . 7 m m o l) 及び K_2CO_3 (2 2 . 2 g , 1 6 0 m m o l) からなる混合物に、30 分間窒素を吹き込んで脱気した。次いで、 $Pd[PPh_3]_4$ (5 . 2 5 g , 4 . 5 3 m m o l) を加え、不均一な混合物を 2 0 時間加温還流した。この混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈、水と食塩水で洗い、乾燥 ($MgSO_4$) して濃縮した。得られる固体をジエチルエーテル (5 0 0 m L) に溶かし、シリカのパッドで濾過した。溶媒を減圧下に除去し、黄褐色固体を得た： 1H NMR (6 0 0 M H z , $CDCl_3$) : 9 . 6 5 (s , 9 H) , 8 . 5 8 (d , $J = 8 . 8$ H z , 1 H) , 8 . 3 9 (d , $J = 2 . 1$ H z , 1 H) , 7 . 8 1 (dd , $J = 8 . 8$, 1 . 8 H z , 1 H) , 7 . 3 2 (m , 2 H) , 7 . 0 9 (dd , $J = 5 . 3$, 3 . 8 H z , 1 H) , 1 . 5 4 (s , 9 H) ; MS (ESI +) : 理論値 $[M + Na]^+$ 3 4 3 . 1 , 観測値 3 4 3 . 1。

20

【 0 2 7 6 】

EtOAc (3 5 0 m L) 中の N - BOC 2 - ニトロ - 4 - (2 - チエニル) アニリン (1 8 . 0 g) の溶液を排気し、窒素を再充填した (2 回)。この溶液に 1 0 % Pd / C (4 . 4 6 g) を加え、反応混合物を排気し、水素で再充填した (2 回)。黒色の反応混合物を水素気流下に一夜攪拌した。この混合物をセライトのパッドで濾過 (EtOAc、次いで CH_2Cl_2 で洗浄) し、濃縮して褐色 - 白色の固体を得た。この固体をエーテル中で破碎し、濾過してオフホワイト色の [2 - アミノ - 4 - (2 - チエニル) フェニル] カルバミン酸 tert - ブチル (E) を得た： 1H NMR (6 0 0 M H z , $DMSO-d_6$) 8 . 3 1 (br , 1 H) , 7 . 4 1 (dd , $J = 5 . 0$, 0 . 9 H z , 1 H) , 7 . 2 6 (dd , $J = 3 . 5$, 1 . 2 H z , 1 H) , 7 . 2 3 (br d , $J = 8 . 5$ H z , 1 H) , 7 . 0 5 (dd , $J = 5 . 0$, 3 . 5 H z , 1 H) , 6 . 9 4 (d , $J = 2 . 1$ H z , 1 H) , 6 . 8 1 (dd , $J = 8 . 2$, 2 . 1 H z , 1 H) , 4 . 9 8 (s , 2 H) , 1 . 4 3 (s , 9 H) ; MS (ESI +) : 理論値 $[M + Na]^+$ 2 9 1 . 1 , 観測値 2 9 1 . 1。

30

【 0 2 7 7 】

[2 - { [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) カルボニル] アミノ } - 4 - (2 - チエニル) フェニル] - カルバミン酸 tert - ブチル (F) の調製

ピリジン (5 m L) 中の [2 - アミノ - 4 - (2 - チエニル) フェニル] カルバミン酸 tert - ブチル (E) (6 0 0 m g , 2 . 0 7 m m o l) 及び塩化 6 - クロロニコチン (3 8 0 m g , 2 . 1 6 m m o l) の混合物を一夜攪拌し、EtOAc 中に注入し、飽和 $NaHCO_3$ で洗い、乾燥 (Na_2SO_4) し、濃縮して、BOC 保護クロロニコチンアミド (F) を得た： 1H NMR (6 0 0 M H z , CD_3OD) : 8 . 9 5 (d , $J = 2 . 3$ H z , 1 H) , 8 . 3 5 (dd , $J = 8 . 2$ H z , 2 . 3 H z , 1 H) , 7 . 8 5 (br s , 1 H) , 7 . 6 2 (d , $J = 8 . 5$ H z , 1 H) , 7 . 5 5 - 7 . 5 1 (m , 2 H) , 7 . 3 7 - 7 . 3 5 (m , 2 H) , 7 . 0 7 (dd , $J = 5 . 0$ H z , 3 .

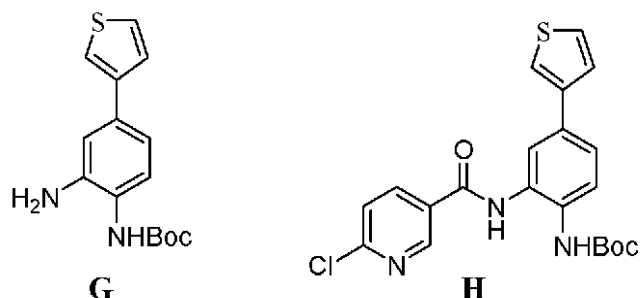
40

50

5 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 1.49 (s, 9H); MS (ESI+): 理論値 $[M + Na]^+$ 452.1, 観測値 452.1。

【0278】

【化32】



10

【0279】

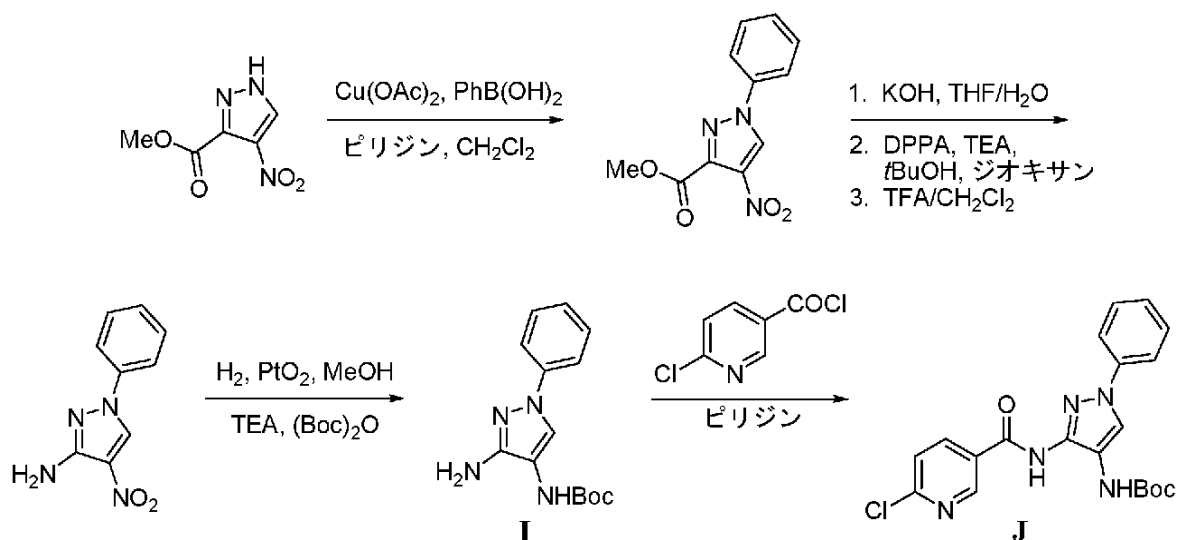
[2-アミノ-4-(3-チエニル)フェニル]カルバミン酸 tert-ブチル (G) 及び [2-{[(6-クロロピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ}-4-(3-チエニル)フェニル]-カルバミン酸 tert-ブチル (H) の調製

中間体 (G) 及び (H) は、中間体 E 及び F の調製に使用した方法を用いて、(4-ブromo-2-ニトロフェニル)カルバミン酸 tert-ブチルから調製した。中間体 (G) : MS (ESI+): 計算値 $[M + Na]^+$ 291.1, 観測値: 291.1。中間体 (H) : MS (ESI+): 計算値 $[M + Na]^+$ 452.1, 観測値: 452.1。

20

【0280】

【化33】



30

【0281】

(3-アミノ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチル (I) の調製

40

塩化メチレン (600 mL) 中、4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル (54.0 g, 315.6 mmol)、フェニルボロン酸 (77.0 g, 631.2 mmol)、酢酸銅 (II) (86.0 g, 473.4 mmol) 及びピリジン (49.9 g, 631.2 mmol) からなる溶液を外気開放温度で48時間攪拌した。反応液を減圧蒸発させ、塩化メチレン (1000 mL) で希釈し、大きなシリカの柱で濾過した (2リットルの塩化メチレンで洗浄)。溶媒を減圧蒸発させた。 1H NMR (CDCl₃) 8.61 (s, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.50 (m, 3H), 4.02 (s, 3H)。

【0282】

50

THF (600 mL) 中の 4 - ニトロ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸メチル (78.1 g、315.9 mmol) の溶液を 4 M 水酸化カリウム (79 mL、316 mmol) で滴下処理し、その溶液を外気温度で 16 時間攪拌した。反応液を減圧蒸発させ、6 M - HCl で酸性とした。水 (500 mL) を加え、固形物を濾取し、乾燥して所望の化合物を灰色固体として得た。¹H NMR (CD₃OD) 9.37 (bs, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.44 (m, 1H)。

【0283】

ジオキサン (400 mL) 及び tert - ブタノール (200 mL) 中の 4 - ニトロ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (20.0 g、85.8 mmol)、トリエチルアミン (36.0 mL、257.3 mmol)、及びアジ化ジフェニルホスホリル (37.8 g、137.2 mmol) からなる溶液を 16 時間加熱還流した。反応液を減圧下に蒸発乾固させ、塩化メチレン (400 mL) で希釈し、トリフルオロ酢酸 (128 g、857.7 mmol) で処理した。この溶液を外気温度で 16 時間攪拌した。反応液を減圧下に蒸発させ、得られる油をヘキサン (750 mL)、酢酸エチル (150 mL) 及び塩化メチレン (100 mL) で希釈した。固形物を濾取し、上記溶媒系 (ヘキサン：酢酸エチル：塩化メチレン = 75：15：10) で洗浄し、乾燥して所望の産物を黄色固体として得た。¹H NMR (CDCl₃) 8.43 (s, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.37 (m, 1H)。

【0284】

メタノール (20 mL) 中、4 - ニトロ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン (0.15 g、0.74 mmol)、二炭酸ジ - tert - ブチル (0.16 g、0.74 mmol)、トリエチルアミン (0.19 g、1.84 mmol) からなる溶液を窒素で脱気し、酸化白金 (17 mg、10 mol%) で処理した。この溶液を水素気流下に置き、外気温で 2 時間攪拌した。次いで、反応液を窒素で脱気し、セライトで濾過し、メタノールで洗浄、減圧下に蒸発させた。フラッシュ・クロマトグラフィー (20 ~ 35 % 酢酸エチル / ヘキサン) により標題化合物を淡紫色固体として得た。¹H NMR (CDCl₃) 7.85 (s, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 6.40 (bs, 1H)。

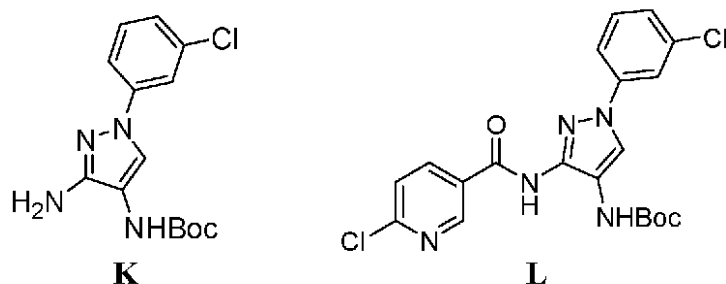
【0285】

(3 - { [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) カルボニル] アミノ } - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - カルバミン酸 tert - ブチル (J) の調製

ピリジン (500 µL) 中の (3 - アミノ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (100 mg、0.364 mmol) の溶液に、CH₂Cl₂ (2 mL) 中の塩化 6 - クロロニコチノイル (53 mg、0.304 mmol) を加えた。室温で 6 時間攪拌した後、反応混合物を濾過し、溶媒を濃縮した。(3 - { [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) カルボニル] アミノ } - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (J) の形成は以下により確認した：MS (ESI+)：計算値 [M + H]⁺ 414.1, 観測値：414.1。

【0286】

【化34】



【0287】

10

20

30

40

50

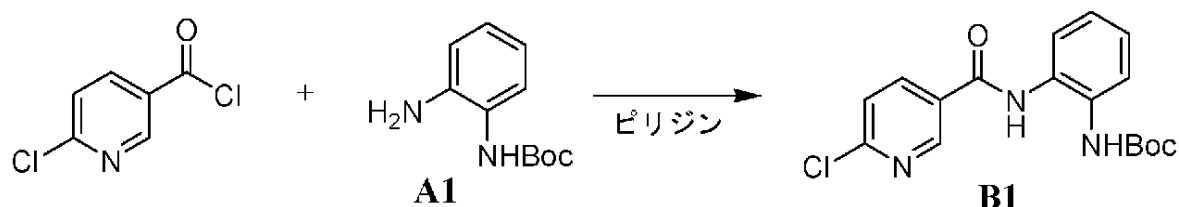
〔 3 - アミノ - 1 - (3 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル 〕カルバミン酸 *tert* - ブチル (K) 及び (1 - (3 - クロロフェニル) - 3 - { [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - カルバミン酸 *tert* - ブチル (L) の調製

中間体 (K) 及び (L) は、中間体 (I) 及び (J) を調製するために使用したステップと同様に 3 - クロロフェニルボロン酸から調製した。中間体 K : MS (EI) 計算値 : 309.1 ($M^+ + H$), 測定値 : 309.1 ($M^+ + H$)。中間体 L : MS (EI) 計算値 : 448.1 ($M^+ + H$), 測定値 : 448.1 ($M^+ + H$)。

【 0288 】

【 化 35 】

10



【 0289 】

(2 - アミノフェニル) カルバミン酸 *tert* - ブチル (A1) の調製

中間体 (A1) は文献 (Seto, C. T., Mathias, J. P., Whitesides, G. M, 水素結合を介する分子自己集合 : 個別の超分子構造を形成するための 5 種の分子の集合, J. Am. Chem. Soc., 1993, 115, 1321) 記載の方法に従って調製した。

20

【 0290 】

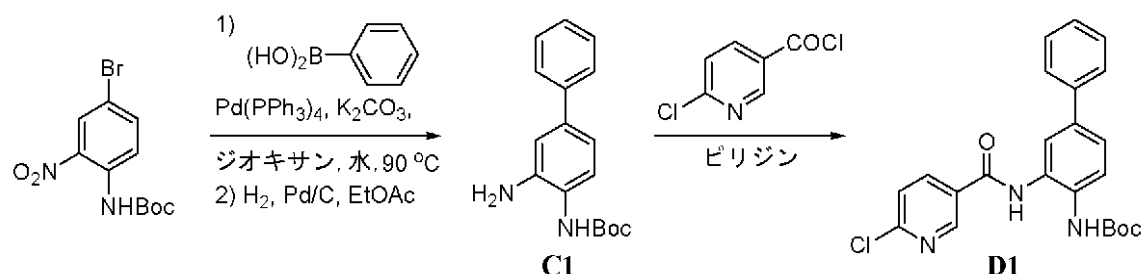
(2 - { [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) カルボニル] アミノ } フェニル) カルバミン酸 *tert* - ブチル (B1) の調製

CH_2Cl_2 (200 mL) 中の (2 - アミノフェニル) カルバミン酸 *tert* - ブチル (A1) (10 g, 48.0 mmol) の溶液に、塩化 6 - クロロニコチノイル (8.5 g, 48.0 mmol) を加えた。室温で 2 時間攪拌した後、反応混合物を濃縮し、フラッシュ・クロマトグラフィー (10 ~ 75 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、Boc - 保護ニコチンアミド (B1) を得た : 確認 : MS (ESI+) : 計算値 [$M + Na$]⁺ 370.1, 観測値 : 370.1。

30

【 0291 】

【 化 36 】



40

【 0292 】

(3 - アミノピフェニル - 4 - イル) カルバミン酸 *tert* - ブチル (C1)

ジオキサン (350 mL) 及び水 (150 mL) 中の *N* - Boc - 4 - ブロモ - 2 - ニトロアニリン (39.0 g, 123 mmol), フェニルボロン酸 (16.5 g, 135 mmol) 及び K_2CO_3 (34.1 g, 247 mmol) からなる混合物に、30 分間窒素を吹き込み脱気した。次いで、 $Pd(PPh_3)_4$ (4.32 g, 3.7 mmol) を加え、そのオレンジ色混合物を 78 °C で 18 時間加熱した。冷却し、エーテル (150

50

0 mL)と水(400 mL)に分配した。セライトのパッドで混合物を濾過した(w/エーテル洗浄)。有機層を分離し、食塩水で洗い、乾燥(MgSO₄)し、濃縮して赤橙色固体44.1 gを得た。EtOAc-ヘキサン(それぞれ約50 mL+1100 mL)から再結晶して光沢のあるオレンジ色の固体N-Boc-フェニル-2-ニトロアニリンを得た:MS(EI)[M+Na]⁺計算値:337.2,観測値:337.2。

【0293】

EtOAc(400 mL)中のニトロ化合物(16.5 g、52.5 mmol)溶液を排気し、窒素を再充填した(2回)。10%Pd/C(1.60 g)を加え、次いで排気し、水素を再充填した(3回)。水素気流下に一夜攪拌した。セライトのパッドにより混合物を濾過し(w/EtOAc、次いでCH₂Cl₂で洗浄)、濃縮して淡オレンジ色固体とした。ヘキサン約800 mL中で攪拌加温し、次いで冷却し、生成物を集めた(w/冷ヘキサン洗浄)。生成した固体をCH₂Cl₂に溶かし、濃縮してN-Boc(3-アミノビフェニル-4-イル)アミン(C1)をオフホワイト色の固体として得た:¹H NMR(600 MHz, CDCl₃) 7.51(d, J=3.2 Hz, 2H), 7.38(t, J=5.6 Hz, 2H), 7.31(m, 2H), 7.22(s, 1H), 7.12(dd, J=8.2, 2.1 Hz, 1H), 6.45(br s, 1H), 1.51(s, 9H); MS(EI)[M+Na]⁺理論値285.1,観測値285.1。

【0294】

(3-{(6-クロロピリジン-3-イル)カルボニル}アミノ}ビフェニル-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(D1)

ピリジン(10 mL)中の(3-アミノビフェニル-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(C1)(2.06 g、7.25 mmol)の溶液に、塩化6-クロロニコチン(1.30 g、7.39 mmol)を加えた。室温で4時間攪拌した後、反応混合物を濾過し、溶媒を濃縮した。(3-{(6-クロロピリジン-3-イル)カルボニル}アミノ}ビフェニル-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(D1)の形成は以下により確認した:¹H NMR(600 MHz, CD₃OD): 10.84(s, 1H), 9.79(s, 1H), 9.60(s, 1H), 9.19-9.16(m, 1H), 8.59(s, 1H), 8.57-8.55(m, 2H), 8.43-8.40(m, 2H), 8.34-8.30(m, 1H), 8.25-8.21(m, 2H), 8.16-8.12(m, 1H), 2.22(s, 9H)。

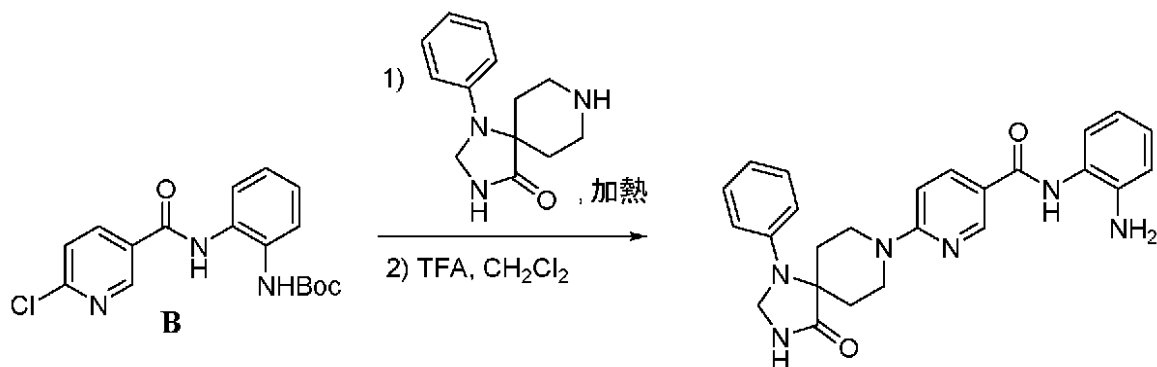
【0295】

一般的方法

実施例1

【0296】

【化37】



【0297】

N-(2-アミノフェニル)-6-(4-オキソ-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカ-8-イル)ニコチンアミド

Boc-保護クロロニコチンアミド(B)(125 mg、0.359 mmol)及び1

- フェニル - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 4 - オン (アクロス・ケミカル (株)) (249 mg、1.08 mmol) の混合物を DMSO / PhMe (2 mL の 1 : 1 溶液) 中で 4 時間 85 に加熱した。次いで、反応混合物を EtOAc (25 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水 (1 × 5 mL) 及び食塩水 (1 × 5 mL) で洗った。粗製の油を逆相フラッシュ・クロマトグラフィー (25 % MeCN / H₂O (0.05 % TFA 含有) ないし 100 % MeCN (0.05 % TFA 含有)) により精製し、所望の Boc - 保護スピロ - ニコチンアミドの形成を以下により確認した：MS (ESI+) : 計算値 [M + H]⁺ 543.3, 実験値 : 543.2。Boc - 保護スピロ - ニコチンアミドを TFA (1.5 mL) / CH₂Cl₂ (3 mL) で処理し、室温で 20 分間攪拌した後、反応混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー (15 % - 75 % MeCN / H₂O ; 0.05 % TFA 含有) により精製した。適切なフラクションを併合し、EtOAc (50 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水 (1 × 10 mL) 及び食塩水 (1 × 5 mL) で洗った。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過、濃縮して所望のニコチンアミドを得た：¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 8.79, (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 3H), 6.93 - 6.87 (m, 2H), 6.78 - 6.70 (m, 2H), 6.58 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.40 - 4.34 (br m, 2H), 3.80 (dt, J = 12.9 Hz, 3.2 Hz, 2H), 2.63 - 2.56 (m, 2H), 1.75 (d, J = 14.1 Hz, 2H); MS (ESI+) : 理論値 [M + H]⁺ 443.2, 観測値 443.2。

10

20

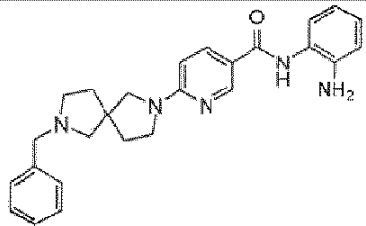
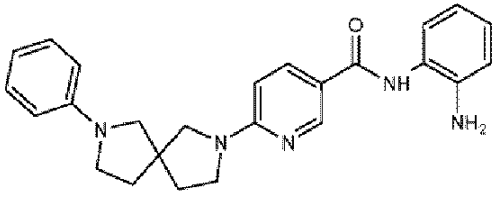
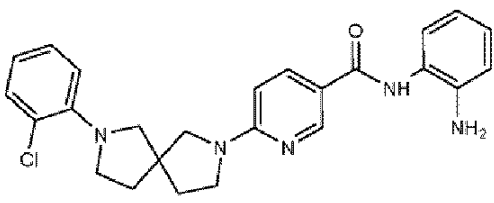
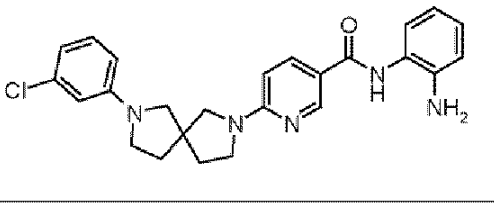
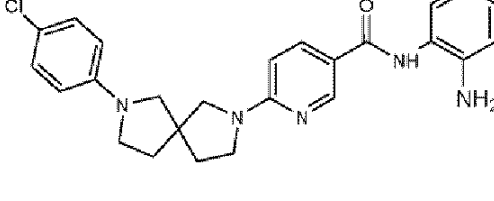
【 0298 】

以下の表に記載した化合物は、適切な出発原料を用いて、上記の合成方法と同様の方法により調製した。

【 0299 】

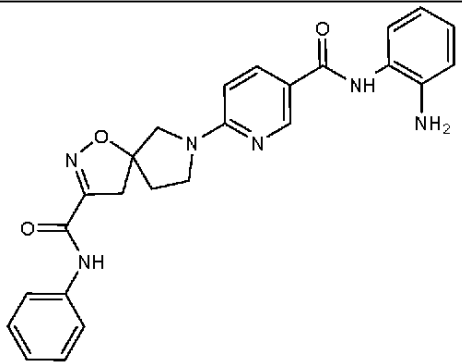
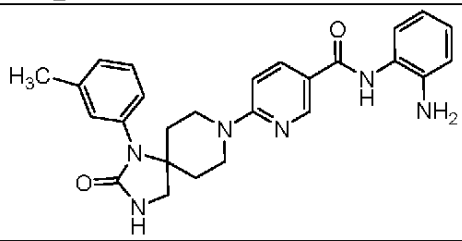
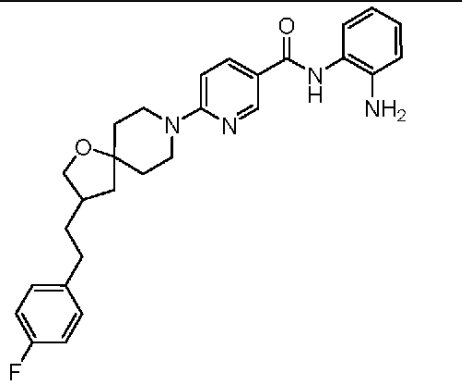
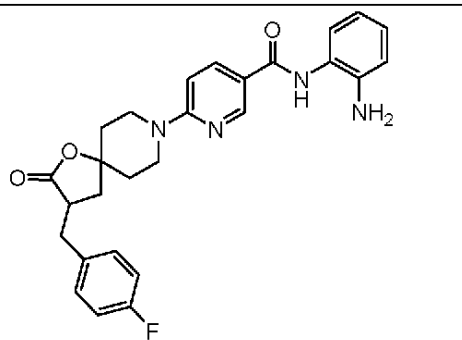
【表 1】

表 1

化合物	調製 形状	化学名	MS データ
	TFA	N-(2-アミノフェニル)-6-(7- ベンジル-2, 7-ジアザスピロ [4. 4]ノナ-2-イル) ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 428. 2, 観測値 428. 3
	中性	N-(2-アミノフェニル)-6-(7- フェニル-2, 7-ジアザスピロ [4. 4]ノナ-2-イル) ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 414. 2, 観測値 414. 2
	中性	N-(2-アミノフェニル)-6- [7-(2-クロロフェニル)-2, 7- ジアザスピロ [4. 4]ノナ-2- イル]ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 448. 2, 観測値 448. 2
	中性	N-(2-アミノフェニル)-6- [7-(3-クロロフェニル)-2, 7- ジアザスピロ [4. 4]ノナ-2- イル]ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 448. 2, 観測値 448. 2
	中性	N-(2-アミノフェニル)-6- [7-(4-クロロフェニル)-2, 7- ジアザスピロ [4. 4]ノナ-2- イル]ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 448. 2, 観測値 448. 2

【 0 3 0 0 】

【表 2】

	中性	7-(5-[(2-アミノフェニル)アミノ]カルボニル)ピリジン-2-イル)-N-フェニル-1-オキサ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナ-2-エン-3-カルボキサミド	計算値 [M ⁺ +1] 457.2, 観測値 457.2
	中性	N-(2-アミノフェニル)-6-[1-(3-メチルフェニル)-2-オキソ-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカ-8-イル]ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 457.2, 観測値 457.1
	中性	N-(2-アミノフェニル)-6-[3-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル]ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 475.2, 観測値 475.2
	中性	N-(2-アミノフェニル)-6-[3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル]ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 475.2, 観測値 475.2

【0301】

実施例 2

【0302】

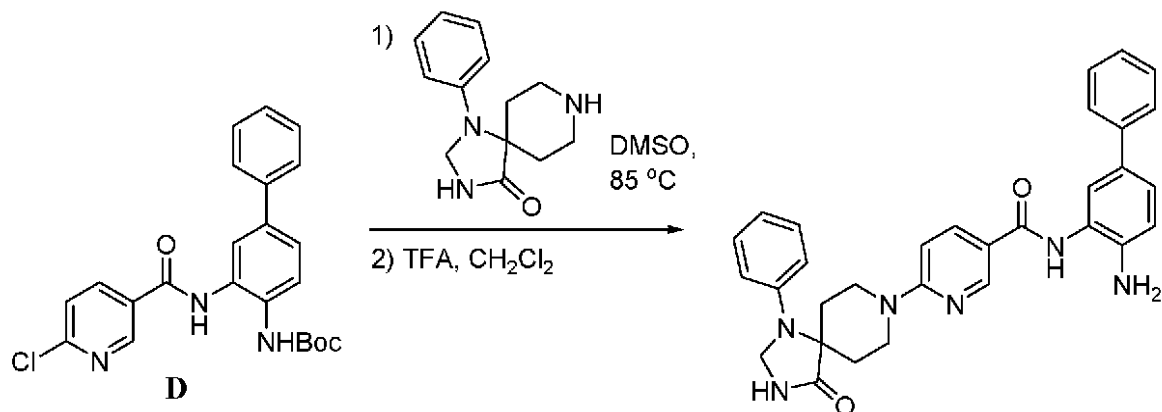
10

20

30

40

【化 3 8】



10

【 0 3 0 3 】

N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 6 - (4 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ニコチンアミド

DMSO (2 mL) 中の 1 - フェニル - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 4 - オン (アクロス・ケミカル (株)) (182 mg、0.787 mmol) の溶液に、(3 - { [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) カルボニル] アミノ } ビフェニル - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (D) (133 mg、0.315 mmol) を加えた。反応混合物を 6 時間 85 ° に加熱し、室温に冷却し、EtOAc (25 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (1 × 5 mL) 及び食塩水 (1 × 5 mL) で洗った。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過、濃縮して粗製の残渣をフラッシュ・クロマトグラフィー (10 - 100 % EtOAc / ヘキサン) により精製した。Boc - 保護ビフェニルスピロ - ニコチンアミドの形成は以下により確認した：MS (ESI⁺)：計算値 [M + H]⁺

20

619.3, 実験値：619.3。CH₂Cl₂ (3 mL) 中、Boc - 保護ビフェニルスピロ - ニコチンアミドの溶液に TFA (1 mL) を加えた。室温で 20 分間攪拌した後、反応混合物を濃縮し、粗製の残渣を逆相クロマトグラフィー (10 - 75 % MeCN / H₂O ; 0.05 % TFA 含有) により精製した。適切なフラクションを併合し、EtOAc (50 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水 (1 × 10 mL) 及び食塩水 (1 × 5 mL) で洗った。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過、濃縮して所望のビフェニルスピロ - ニコチンアミドを得た：¹H NMR (600 MHz, CD₃OD)：8.81 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 8.16 (dd, J = 8.8 Hz, 2.3 Hz, 1 H), 7.55 (dd, J = 8.1 Hz, 1.1 Hz, 2 H), 7.48 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.38 - 7.35 (m, 3 H), 7.24 - 7.22 (m, 1 H), 7.09 - 7.06 (m, 2 H), 6.96 (dd, J = 10.8 Hz, 8.8 Hz, 2 H), 6.73 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 6.60 (d, J = 7.92 Hz, 2 H), 4.90 (s, 2 H), 4.41 - 4.38 (br m, 2 H), 3.82 (dt, J = 12.8 Hz, 3.1 Hz, 2 H), 2.64 - 2.58 (m, 2 H), 1.77 (d, J = 14.1 Hz, 2 H)；MS (ESI⁺)：理論値 [M + H]⁺ 519.3, 観測値 519.3。

30

40

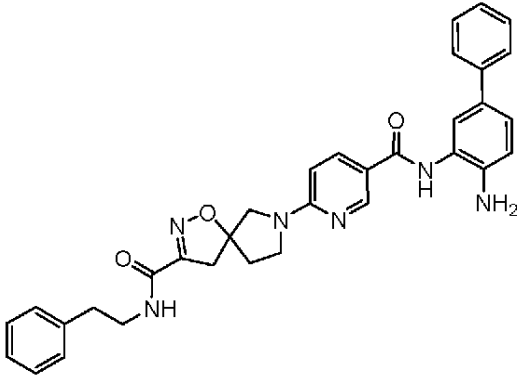
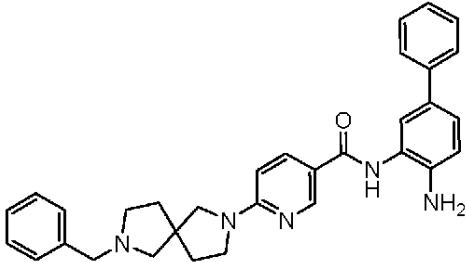
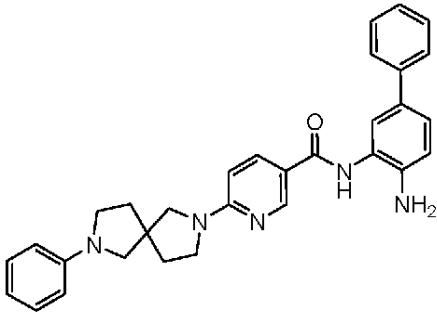
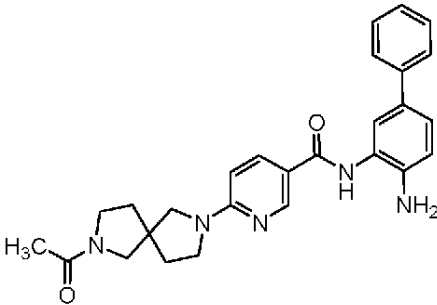
【 0 3 0 4 】

以下の表に記載した化合物は、適切な出発原料を用いて、上記の合成方法と同様の方法により調製した。

【 0 3 0 5 】

【表 3】

表 2

化合物	調製 形状	化学名	MS データ
	中性	7-(5-([(4-アミノビフェニル-3-イル)アミノ]カルボニル}ピリジン-2-イル)-N-(2-フェニルエチル)-1-オキサ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナ-2-エン-3-カルボキサミド	計算値 [M ⁺ +1] 561.3, 観測値 561.3
	中性	N-(4-アミノビフェニル-3-イル)-6-(7-ベンジル-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナ-2-イル)ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 504.3, 観測値 504.3
	中性	N-(4-アミノビフェニル-3-イル)-6-(7-フェニル-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナ-2-イル)ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 490.3, 観測値 490.3
	中性, HCl	6-(7-アセチル-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナ-2-イル)-N-(4-アミノビフェニル-3-イル)ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 456.2, 観測値 456.2

【0306】

実施例 3

【0307】

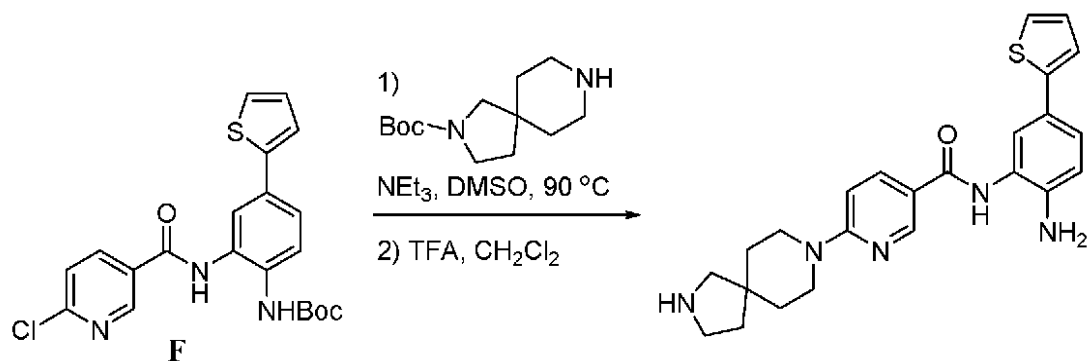
10

20

30

40

【化 3 9】



10

【0308】

N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] - 6 - (2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ニコチンアミド

2 - チオフェニル Boc - クロロニコチンアミド (F) (60 mg、0.14 mmol) を DMSO (1 mL) に溶かし、NEt₃ (0.100 mL) 及び 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (50 mg、0.21 mmol) で処理した。この混合物を 90 ° で 18 時間攪拌し、EtOAc と飽和 NaHCO₃ に分配し、乾燥 (Na₂SO₄)、濾過して濃縮した。残渣を 1 mL の TFA / CH₂Cl₂ (1 : 1) に溶かし、5 時間攪拌して、濃縮した。逆相クロマトグラフィー (10 - 100 % MeCN / 水 ; 0.05 % TFA 含有)、次いで、EtOAc / 飽和 NaHCO₃ 抽出による中和と乾燥 (Na₂SO₄) が、目標とするスピロ環状化合物を生じた : ¹H NMR (600 MHz , CD₃OD) : 8.73 (s , 1 H) , 8.06 (dd , J = 8.8 , 2.1 Hz , 1 H) , 7.45 (s , 1 H) , 7.33 (dd , J = 8.2 , 2.1 Hz , 1 H) , 7.21 (dd , J = 5.0 , 1.2 Hz , 1 H) , 7.19 (dd , J = 3.5 , 0.9 Hz , 1 H) , 7.00 (dd , J = 5.0 , 3.5 Hz , 1 H) , 6.88 (d , J = 8.5 Hz , 1 H) , 6.81 (d , J = 9.1 Hz , 1 H) , 3.72 (m , 2 H) , 3.62 (m , 2 H) , 2.94 (t , J = 7.3 Hz , 2 H) , 2.71 (s , 2 H) , 1.68 (t , J = 7.0 Hz , 2 H) , 1.60 (m , 4 H) ; MS (ESI +) : 理論値 [M + H] ⁺ 434.2 , 観測値 434.2。

20

30

【0309】

以下の表に記載した化合物は、適切な出発原料を用いて、上記の合成方法と同様の方法により調製した。

【0310】

【表 4】

表 3

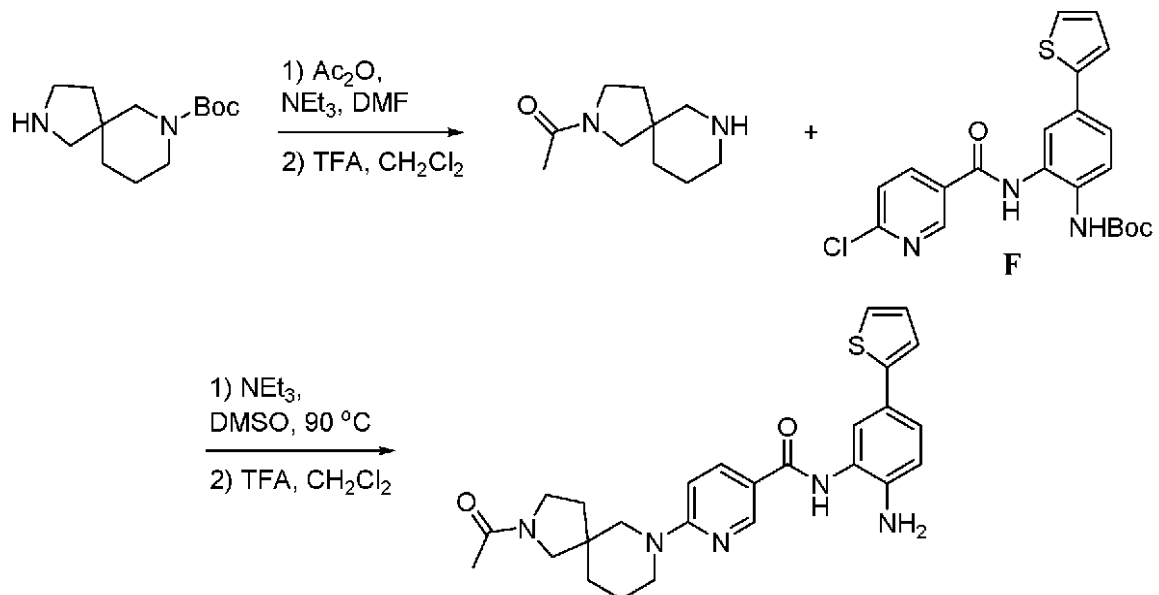
化合物	調製 形状	化学名	MS データ
	中性	N-(2-アミノフェニル)-6-(2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-イル)ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 352.2, 観測値 352.2
	中性	N-[2-アミノ-5-(3-チエニル)フェニル]-6-(2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-イル)ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 434.2, 観測値 434.2
	中性	N-(4-アミノビフェニル-3-イル)-6-(2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-イル)ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 428.2, 観測値 428.3

【 0 3 1 1 】

実施例 4

【 0 3 1 2 】

【化 4 0】



【 0 3 1 3 】

6 - (2 - アセチル - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 7 - イル) - N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] - ニコチンアミド

DMF (1 mL) 中の 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 7 - カルボン酸 *tert* - ブチル (200 mg、0 . 833 mmol)、NEt₃ (0 . 200 mL、1 . 44 mmol) 及び Ac₂O (0 . 100 mL、1 . 06 mmol) からなる混合物を 5 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc と飽和 NaHCO₃ に分配し、有機層を乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過、濃縮した。この混合物を TFA / CH₂Cl₂ (1 : 1) で処理し、1 時間攪拌して、濃縮した。油状残渣をメタノールと共沸させ、高真空下に一夜放置した。次いで、得られる濃厚残渣を [2 - { [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) カルボニル] アミノ } - 4 - (2 - チエニル) フェニル] カルバミン酸 *tert* - ブチル (100 mg、0 . 233 mmol) 含有の DMSO (2 mL) に溶かし、NEt₃ (0 . 50 mL) で処理し、90 ° で 12 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc と飽和 NaHCO₃ に分配し、有機層を乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過、濃縮した。最後に、残渣を TFA / CH₂Cl₂ (1 : 1) に溶かし、1 時間攪拌し、濃縮した。逆相クロマトグラフィー (10 - 100 % MeCN / 水 ; 0 . 05 % TFA 含有) に付し、次いで、EtOAc / 飽和抽出により TFA を除去し、乾燥 (Na₂SO₄) して、標題化合物を得た : ¹H NMR (600 MHz , CD₃OD) : 8 . 69 及び 8 . 71 (2 s , 1 H) , 8 . 05 及び 8 . 07 (2 d , J = 9 . 1 Hz , 1 H) , 7 . 47 (s , 1 H) , 7 . 35 (d , J = 8 . 2 Hz , 1 H) , 7 . 23 (d , J = 5 . 0 Hz , 1 H) , 7 . 20 (d , J = 3 . 5 Hz , 1 H) , 7 . 01 (dd , J = 5 . 0 , 3 . 5 Hz , 1 H) , 6 . 91 (d , J = 8 . 2 Hz , 1 H) , 6 . 82 (dd , J = 9 . 1 , 6 . 2 Hz , 1 H) , 3 . 75 (m , 2 H) , 3 . 65 (m , 1 H) , 3 . 52 (m , 3 H) , 3 . 03 及び 3 . 19 (2 d , J = 12 . 3 Hz , 1 H) , 2 . 00 及び 2 . 04 (2 s , 3 H) , 1 . 6 - 1 . 9 (m , 6 H) ; MS (ESI +) : 理論値 [M + H] ⁺ 476 . 2 , 観測値 476 . 2 。

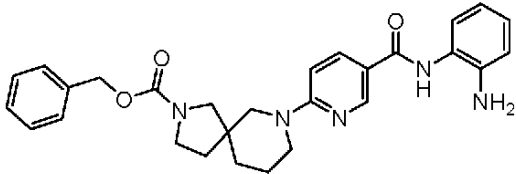
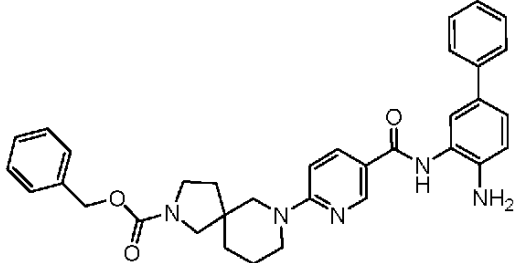
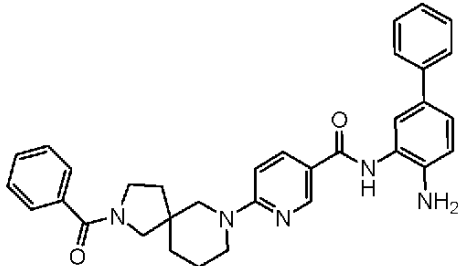
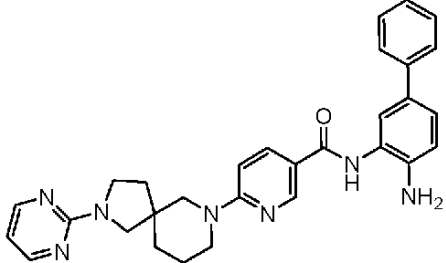
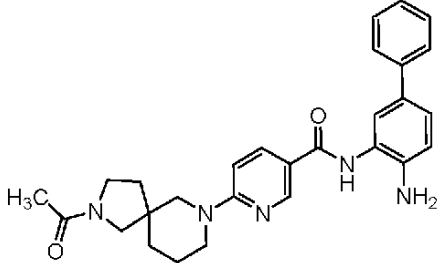
【 0314 】

以下の表に記載した化合物は、適切な出発原料を用いて、上記の合成方法と同様の方法により調製した。

【 0315 】

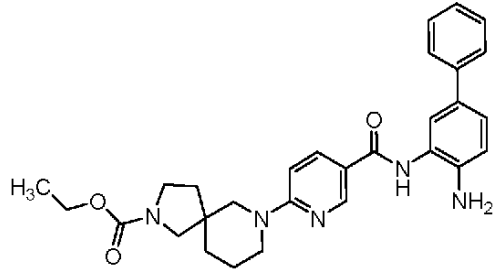
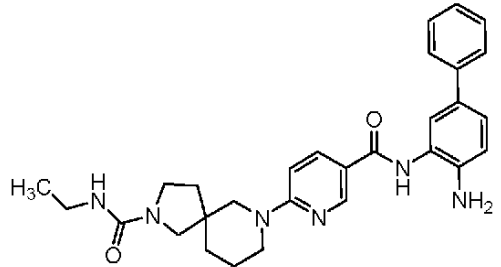
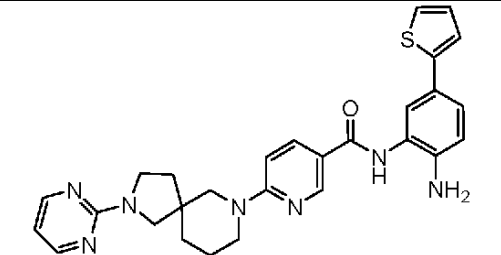
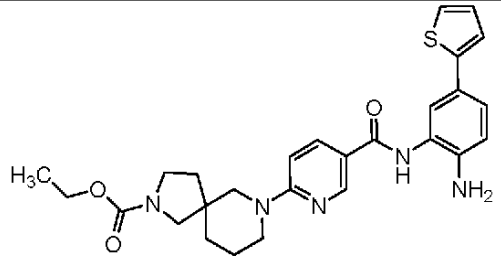
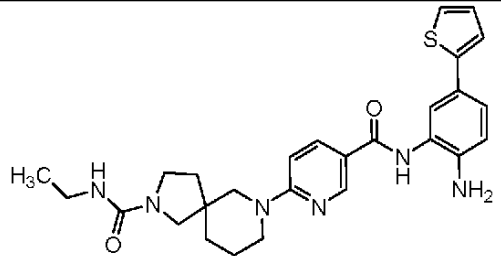
【表 5】

表 4

化合物	調製 形状	化学名	MS データ
	TFA	7-(5-[(2-アミノフェニル)アミノ]カルボニル)ピリジン-2-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボン酸ベンジル	計算値 [M ⁺ +1] 486. 2, 観測値 486. 3
	中性	7-(5-[(4-アミノビフェニル-3-イル)アミノ]カルボニル)ピリジン-2-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボン酸ベンジル	計算値 [M ⁺ +1] 562. 3, 観測値 562. 3
	中性	N-(4-アミノビフェニル-3-イル)-6-(2-ベンゾイル-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカ-7-イル)ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 532. 3, 観測値 532. 3
	中性	N-(4-アミノビフェニル-3-イル)-6-(2-ピリミジン-2-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカ-7-イル)ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 506. 3, 観測値 506. 3
	中性	6-(2-アセチル-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカ-7-イル)-N-(4-アミノビフェニル-3-イル)ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 470. 3, 観測値 470. 3

【 0 3 1 6 】

【表 6】

	中性	7-(5-{{(4-アミノビフェニル-3-イル)アミノ}カルボニル}ピリジン-2-イル-2, 7-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボン酸エチル	計算値 [M ⁺ +1] 500. 3, 観測値 500. 3
	中性	7-(5-{{(4-アミノビフェニル-3-イル)アミノ}カルボニル}ピリジン-2-イル)-N-エチル-2, 7-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボキサミド	計算値 [M ⁺ +1] 499. 3, 観測値 499. 3
	中性	N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-6-(2-ピリミジン-2-イル-2, 7-ジアザスピロ[4.5]デカ-7-イル)ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 512. 2, 観測値 512. 2
	中性	7-[5-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)ピリジン-2-イル]-2, 7-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボン酸エチル	計算値 [M ⁺ +1] 506. 2, 観測値 506. 2
	中性	7-[5-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)ピリジン-2-イル]-N-エチル-2, 7-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボキサミド	計算値 [M ⁺ +1] 505. 2, 観測値 505. 2

【0317】

実施例 5

【0318】

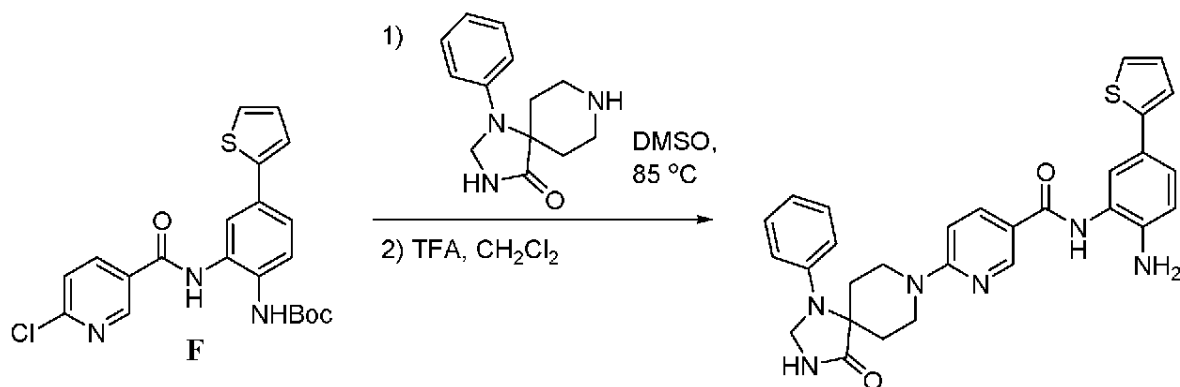
10

20

30

40

【化 4 1】



【0319】

N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] - 6 - (4 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ニコチンアミド

DMSO (1 . 5 mL) 中の 1 - フェニル - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 4 - オン (アクロス・ケミカル (株)) (534 mg , 2 . 31 mmol) の溶液に、[2 - { [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) カルボニル] アミノ } - 4 - (2 - チエニル) フェニル] カルバミン酸 t - ブチル (331 mg , 0 . 77 mmol) を加えた。反応混合物を 85 ° で 10 時間加熱し、室温に冷却し、EtOAc (50 mL) で希釈し、次いで、飽和の NaHCO₃ 水 (1 × 10 mL) と食塩水 (1 × 5 mL) で洗った。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過、濃縮して、粗製の残渣をフラッシュ・クロマトグラフィー (10 - 100 % EtOAc / ヘキサン) により精製した。Boc - 保護ピアールスピロ - ニコチンアミドは以下により確認した：MS (ESI +) : 計算値 [M + H]⁺ 625 . 3 , 実験値 : 625 . 3。CH₂Cl₂ (4 mL) 中の Boc - 保護ピアールスピロ - ニコチンアミドの溶液に、TFA (2 mL) を加えた。室温で 20 分間攪拌した後、反応混合物を濃縮し、粗製残渣を逆相クロマトグラフィー (10 - 75 % MeCN / H₂O ; 0 . 05 % TFA 含有) により精製した。適切なフラクションを併合し、EtOAc (50 mL) で希釈し、飽和の NaHCO₃ 水溶液 (1 × 10 mL) と食塩水 (1 × 5 mL) で洗った。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過、濃縮して、所望のピアールスピロ - ニコチンアミドを得た：¹H NMR (600 MHz , DMSO - d₆) : 9 . 56 (s , 1 H) , 8 . 78 (d , J = 2 . 6 Hz , 2 H) , 8 . 12 (dd , J = 9 . 1 Hz , 2 . 3 Hz , 1 H) , 7 . 46 (d , J = 2 . 1 Hz , 1 H) , 7 . 35 - 7 . 31 (m , 1 H) , 7 . 29 - 7 . 26 (m , 1 H) , 7 . 24 - 7 . 22 (m , 1 H) , 7 . 07 - 7 . 01 (m , 3 H) , 6 . 97 (d , J = 9 . 1 Hz , 1 H) , 6 . 79 (d , J = 8 . 2 Hz , 1 H) , 6 . 65 (t , J = 7 . 3 Hz , 1 H) , 6 . 48 (d , J = 8 . 2 Hz , 1 H) , 4 . 58 (s , 2 H) , 4 . 38 - 4 . 32 (br m , 2 H) , 3 . 68 (dt , J = 12 . 9 Hz , 3 . 2 Hz , 2 H) , 2 . 50 - 2 . 42 (m , 2 H) , 1 . 66 (d , J = 14 . 1 Hz , 2 H) ; MS (ESI +) : 理論値 [M + H]⁺ 525 . 2 , 観測値 525 . 2。

40

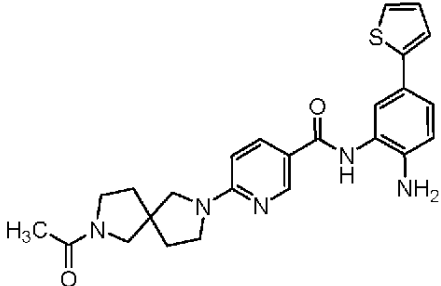
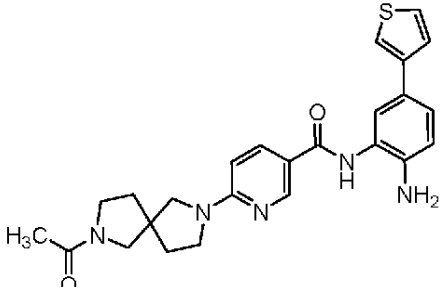
【0320】

以下の表に記載した化合物は、適切な出発原料を用いて、上記の合成方法と同様の方法により調製した。

【0321】

【表 7】

表 5

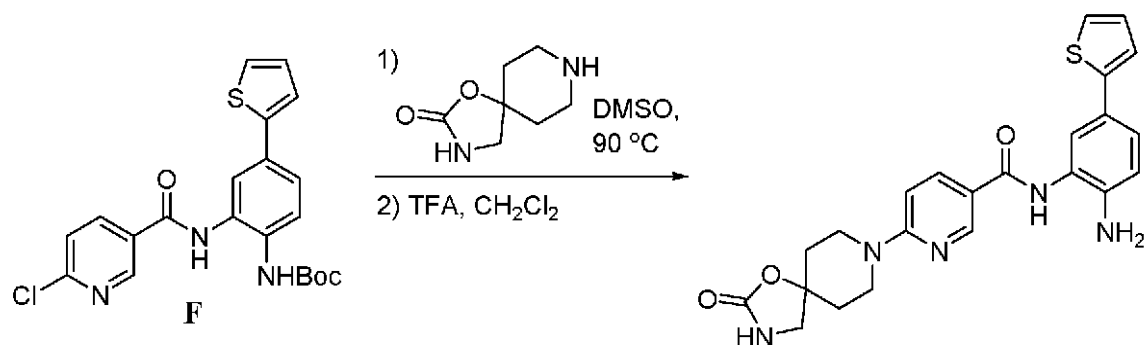
化合物	調製 形状	化学名	MS データ
	中性	6-(7-アセチル-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナ-2-イル)-N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 462. 2, 観測値 462. 1
	中性	6-(7-アセチル-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナ-2-イル)-N-[2-アミノ-5-(3-チエニル)フェニル]ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 462. 2, 観測値 462. 2

【 0 3 2 2 】

実施例 6

【 0 3 2 3 】

【 化 4 2 】



【 0 3 2 4 】

N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] - 6 - (2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ニコチンアミド

1 - オキサ - 3 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 2 - オンは、スミスら (S m i t h , P . W . ら , 強力な選択的非ペプチド・タキキニン NK 2 受容体アンタゴニストとしての新規スピロピペリジン、J . M e d . C h e m . 1 9 9 5 , 3 8 , 3 7 7 2) が記載のように、B o c - ピペリドンから調製した。

【 0 3 2 5 】

D M S O (5 m L) 中の 1 - オキサ - 3 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 2 - オン (3 9 0 m g 、 1 . 4 4 m m o l 、 モノ - T F A 塩) 、 N E t ₃ (1 . 0 0 m L 、 7 . 1 9 m m o l) 、 [2 - { [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) カルボニル] アミノ } - 4 - (2 - チエニル) フェニル] カルバミン酸 t - ブチル (4 0 0 m g 、 0 . 9 3 m m o l

) からの溶液を 90 で 21 時間攪拌した。粗製の反応混合物を冷却し、 CH_2Cl_2 と 2N-HCl に分配した。次いで、有機層を水洗し、乾燥 (Na_2SO_4)、濾過して、濃縮した。油状の残渣を CH_2Cl_2 / TFA (3 : 1) (4 mL) に溶かし、1 時間攪拌した。この混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー (30 - 100 % MeCN / 水 ; 0.05 % TFA 含有) により精製した。生成物は CHCl_3 / メタノールと 2N-NaOH に分配することにより中和し、有機層を乾燥 (Na_2SO_4)、濃縮して目標化合物を得た： ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 9.53 (s, 1H), 8.74 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J = 9.1, 2.6$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 5.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 3.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 5.0, 3.5$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.12 (br s, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.27 (s, 2H), 1.71 - 1.83 (m, 4H); MS (ESI⁺): 理論値 $[\text{M} + \text{H}]^+ 450.2$, 観測値 450.1

10

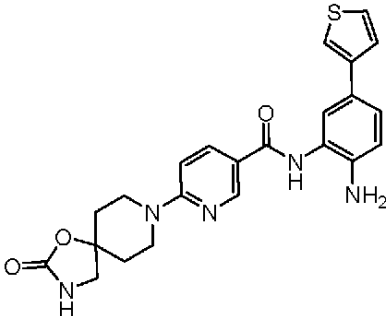
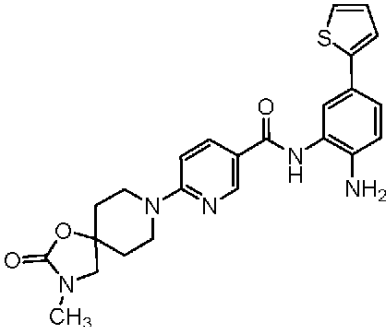
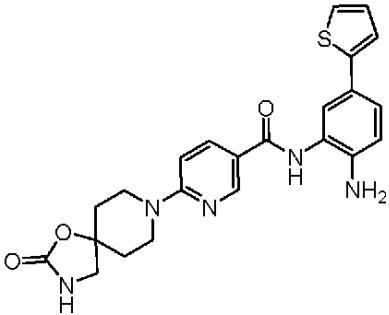
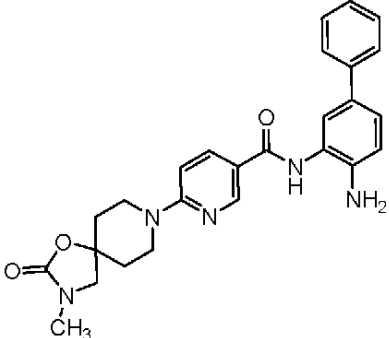
【0326】

以下の表に記載した化合物は、適切な出発原料を用いて、上記の合成方法と同様の方法により調製した。

【0327】


【表 8】

表 6

化合物	調製 形状	化学名	MS データ
	中性	N-[2-アミノ-5-(3-チエニル)フェニル]-6-(2-オキソ-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-イル)ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 450. 2, 観測値 450. 2
	中性	N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-6-(3-メチル-2-オキソ-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-イル)ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 464. 2, 観測値 462. 2
	中性, TFA	N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-6-(2-オキソ-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-イル)ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 450. 2, 観測値 450. 2
	中性	N-(4-アミノビフェニル-3-イル)-6-(3-メチル-2-オキソ-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-イル)ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 458. 2, 観測値 458. 2

【 0 3 2 8 】

【表 9】

	<p>HCl</p>	<p>N-(4-アミノビフェニル-3- イル)-6-(2-オキソ-1- オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4.5]デカ-8-イル) ニコチンアミド</p>	<p>計算値 [M⁺+1] 444. 2 観測値 444. 2</p>
---	------------	---	--

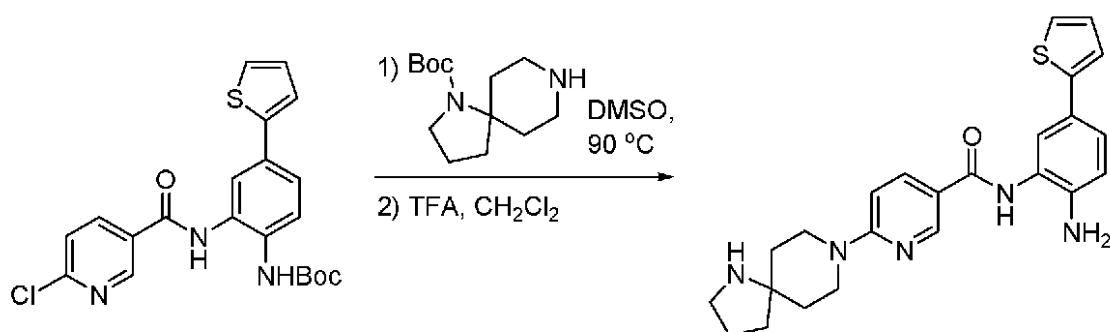
10

【 0 3 2 9 】

实施例 7

【 0 3 3 0 】

【化 4 3】



20

【 0 3 3 1 】

N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] - 6 - (1 , 8 - ジアザスピロ [4 , 5] デカ - 8 - イル) ニコチンアミド

DMSO (5 mL) 中の [2 - { [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) カルボニル] アミノ } - 4 - (2 - チエニル) フェニル] カルバミン酸 tert - ブチル (200 mg、0.47 mmol) 及び 1, 8 - ジアザスピロ [4.5] デカン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (200 mg、0.83 mmol) の混合物を Et₃N (0.104 mL) で処理し、90 °C で 12 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc と飽和 NaHCO₃ に分配し、有機層を乾燥 (MgSO₄)、濾過して濃縮した。最後に残渣を TFA / CH₂Cl₂ (1 : 1) に溶かし、1 時間攪拌して濃縮した。逆相クロマトグラフィー (10 - 100 % MeCN / 水; 0.05 % TFA 含有) に付し、次いで EtOAc / 飽和 NaHCO₃ 抽出により中和し、乾燥 (MgSO₄) して目標のスピロ環状化合物を得た: ¹H NMR (600 MHz, DMSO - d₆): 9.48 (s, 1H), 8.72 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 9.6, 1H), 6.77 (d, J = 9.0, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.80 (br m, 2H), 3.57 (br m, 2H), 2.96 (br m, 2H), 1.79 (br m, 2H), 1.58 (br m, 4H); MS (ESI+): 理論値 [M + H]⁺ 434.2, 観測値 434.2

30

40

【 0 3 3 2 】

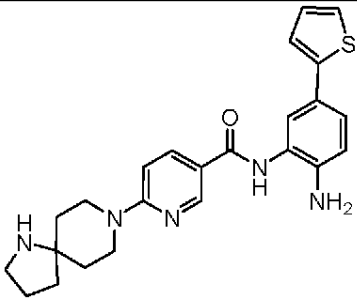
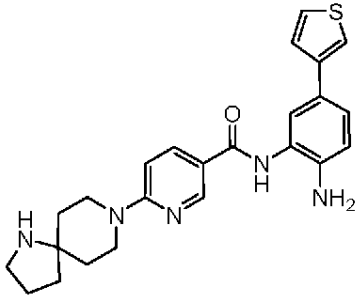
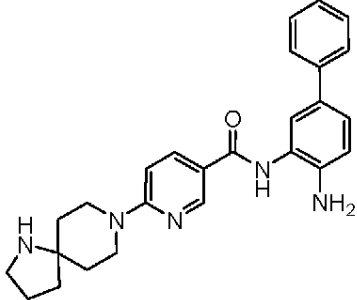
以下の表に記載した化合物は、適切な出発原料を用いて、上記の合成方法と同様の方法により調製した。

【 0 3 3 3 】

50

【表 10】

表 7

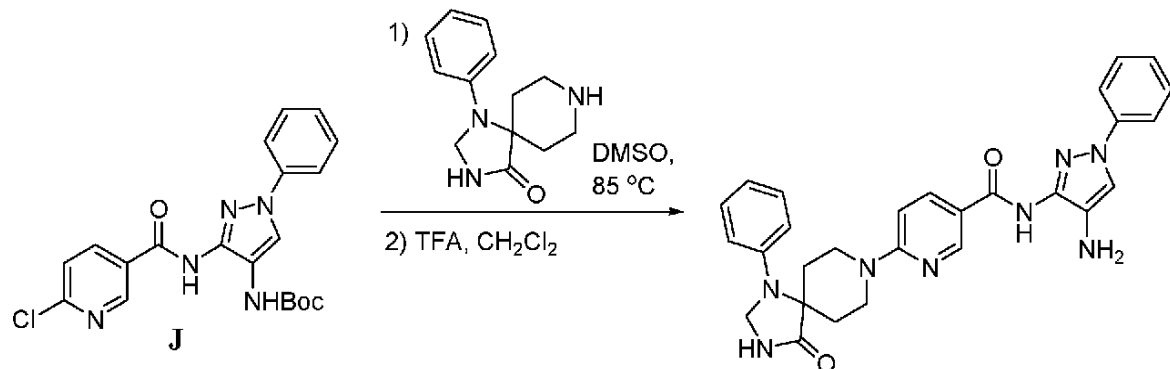
化合物	調製 形状	化学名	MS データ
	中性	N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-6-(1,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-イル)ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 434. 2, 観測値 434. 2
	中性	N-[2-アミノ-5-(3-チエニル)フェニル]-6-(1,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-イル)ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 434. 2, 観測値 434. 1
	中性	N-(4-アミノ-1-フェニル-3-イル)-6-(1,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-イル)ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 428. 2, 観測値 428. 2

【0334】

実施例 8

【0335】

【化 4 4】



【0336】

N-(4-アミノ-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-オキソ-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカ-8-イル)ニコチンアミド

DMSO (1.2 mL) 中の 1 - フェニル - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4.5] デ
 カ - 4 - オン (アクロス・ケミカル (株)) (159 mg, 0.688 mmol) の溶液
 に、(3 - { [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) カルボニル] アミノ } - 1 - フェニル
 - 1H - ピラゾール - 4 - イル) カルバミン酸 t - ブチル (114 mg, 0.275 mmol)
 を加えた。反応混合物を 85 に 12 時間加熱し、室温に冷却し、EtOAc (2
 5 mL) で希釈、次いで、飽和 NaHCO₃ 水 (1 × 5 mL) 及び食塩水 (1 × 5 mL)
 で洗った。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮し、粗製の残渣をフラッシュ・
 クロマトグラフィー (10 - 100 % EtOAc / ヘキサン) により精製した。Boc -
 保護ピラゾリルスピロ - ニコチンアミドの形成は以下により確認した：MS (ESI+) :
 計算値 [M + H]⁺ 609.3, 実験値：609.3。CH₂Cl₂ (4 mL) 中の Boc - 保護 N - フェニルピラゾリルスピロ - ニコチンアミドの溶液に、TFA (2 mL)
 を加えた。室温で 20 分間攪拌した後、反応混合物を濃縮し、粗製の残渣を逆相クロ
 マトグラフィー (10 - 75 % MeCN / H₂O ; 0.05 % TFA 含有) により精製し
 た。適切なフラクションを併合し、EtOAc (50 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃
 水 (1 × 10 mL) 及び食塩水 (1 × 5 mL) で洗った。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し
 、濾過、濃縮し、所望の N - フェニルピラゾリルスピロ - ニコチンアミドを得た：¹H
 NMR (600 MHz, DMSO - d₆) 10.52 (s, 1H), 8.83 - 8.7
 8 (m, 2H), 8.16 (dd, J = 8.9 Hz, 2.5 Hz, 1H), 7.77 (s
 , 1H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.41 (t, 7.9 Hz, 2H)
 , 7.16 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 6
 .96 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.64 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.4
 8 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.39 - 4.33 (br
 m, 2H), 3.67 (dt, J = 12.9 Hz, 3.2 Hz, 2H), 2.48 - 2.
 41 (m, 2H), 1.66 (d, J = 14.1 Hz, 2H); MS (ESI+) : 理論
 値 [M + H]⁺ 509.2, 観測値 509.2。

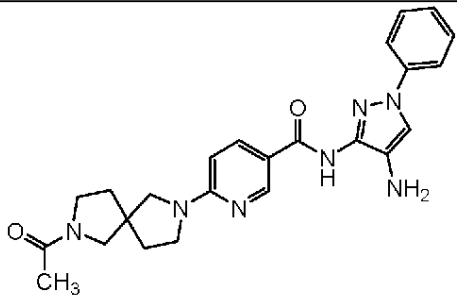
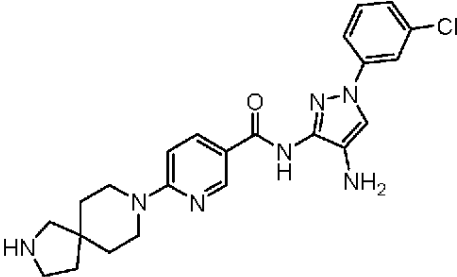
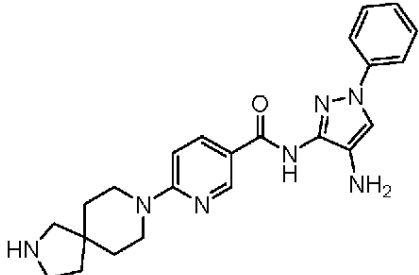
【0337】

以下の表に記載した化合物は、適切な出発原料を用いて、上記の合成方法と同様の方法
 により調製した。

【0338】

【表 1 1】

表 8

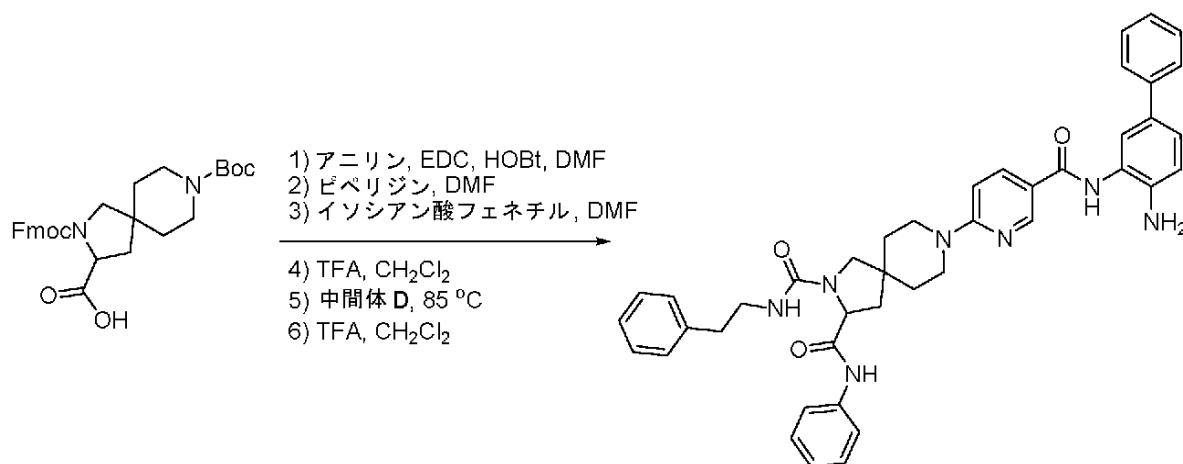
化合物	調製 形状	化学名	MS データ
	HCl	6-(7-アセチル-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナ-2-イル)-N-(4-アミノ-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 446.2, 観測値 462.2
	TFA	N-[4-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-6-(2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-イル)ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 452.2, 観測値 452.2
	HCl	N-(4-アミノ-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-イル)ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 418.2, 観測値 418.2

【 0 3 3 9 】

実施例 9

【 0 3 4 0 】

【化 4 5】



【 0 3 4 1 】

8 - (5 - { [(4 - アミノピフェニル - 3 - イル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2

10

20

30

40

50

-イル)-N³-フェニル-N²-(2-フェニルエチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2,3-ジカルボキサミド

2-(9H-フルオレン-9-イルメチル)3-(アニリノカルボニル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2,8-ジカルボン酸 8-tert-ブチル(1500 mg、2.961 mmol)、EDCI(681.2 mg、3.553 mmol)、HOBT(480.0 mg、3.553 mmol)及びDMF(4.0 mL)の攪拌溶液に、アニリン(413.6 mg、4.441 mmol)を加えた。室温で21時間攪拌した後、反応液をEtOAc(30 mL)で希釈し、H₂O(1×10 mL)及び食塩水(1×10 mL)で洗った。次いで、有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過、濃縮し、粗製の残渣をカラム・クロマトグラフィー(7-60%ヘキサン:EtOAc)により精製した。アミドの形成は以下により確認した: MS(ESI⁺): 計算値[M+H]⁺ 582.3; 実験値: 582.3。

10

【0342】

DMF(4.0 mL)に溶かしたアミドの溶液に、ピペリジン(504.2 mg、5.922 mmol)を加えた。反応液をN₂気流下に置き、室温で1時間攪拌した。次いで、粗製の反応混合物を濃縮し、EtOAcに取り込み、H₂O(1×10 mL)で洗った。次いで、有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過、濃縮し、逆相クロマトグラフィー(15-85%MeCN/H₂O; 0.05%TFA含有)により精製した。遊離アミンの形成は以下により確認した: MS(ESI⁺): 計算値[M+H]⁺ 360.2; 実験値: 360.2。DMF(1.5 mL)中の遊離アミン(100 mg、0.2782 mmol)の溶液に、イソシアン酸フェネチル(122.84 mg、0.8346 mmol)を加えた。反応液を室温で18時間攪拌した。次いで、粗製の混合物をEtOAc(10 mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水(1×3 mL)及び食塩水(3 mL)で洗った。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過、濃縮し、逆相クロマトグラフィー(15-85%MeCN/H₂O; 0.05%TFA含有)により精製した。尿素体の形成は以下により確認した: MS(ESI⁺): 計算値[M+H]⁺ 507.3; 実験値: 507.3。

20

【0343】

精製した尿素体をCH₂Cl₂(2.0 mL)に溶かし、N₂下にTFA(1.0 mL)で処理した。反応混合物を室温で30分間攪拌した後、濃縮し、逆相クロマトグラフィー(15-85%MeCN/H₂O; 0.05%TFA含有)により精製した。遊離アミンの形成は以下により確認した: MS(ESI⁺): 計算値[M+H]⁺ 407.2; 実験値: 407.3。

30

【0344】

DMSO(0.5 mL)及びトルエン(0.25 mL)中の遊離アミンの溶液に、(3-{[(6-クロロピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ}ピフェニル-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチル(47.2 mg、0.111 mmol)を加えた。反応液を油浴中85℃に加熱した。85℃で48時間攪拌した後、粗製の反応混合物を室温に冷やし、EtOAc(20 mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水(1×5 mL)及び食塩水(1×3 mL)で洗った。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過、濃縮し、逆相クロマトグラフィー(15-85%MeCN/H₂O; 0.05%TFA含有)により精製した。スピロ-ニコチンアミドの形成は以下により確認した: MS(ESI⁺): 計算値[M+H]⁺ 794.4; 実験値: 794.3。

40

【0345】

次いで、CH₂Cl₂(2.0 mL)中のスピロ-ニコチンアミドの溶液をN₂下にTFA(1.0 mL)で処理し、室温で30分間攪拌した。粗製の反応混合物を次いで濃縮し、逆相クロマトグラフィー(10-100%MeCN/H₂O; 0.05%TFA含有)により精製した。適切なフラクションを集め、濃縮した。次いで、所望の産物のTFA塩をEtOAc(30 mL)に溶かし、飽和NaHCO₃水(1×5 mL)及び食塩水(1×5 mL)で洗った。次いで、有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過、濃縮し、所望のピフェニルスピロ-ニコチンアミドを得た。MS(ESI⁺): 計算値[M+H]⁺ 69

50

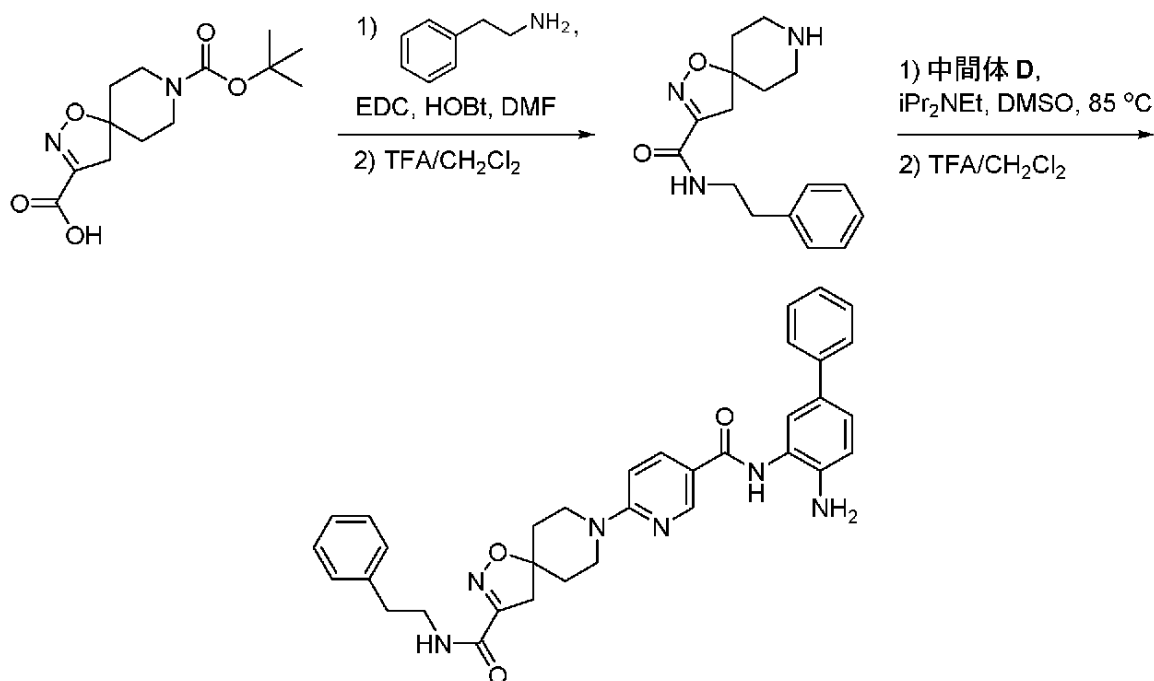
4.3; 実験値: 694.3。

【0346】

実施例10

【0347】

【化46】



10

20

【0348】

8 - (5 - { [(4 - アミノビフェニル - 3 - イル) アミノ] カルボニル} ピリジン - 2 - イル) - N - (2 - フェニルエチル) - 1 - オキサ - 2, 8 - ジアザスピロ [4.5] デカ - 2 - エン - 3 - カルボキサミド:

DMF (4 mL) 中 8 - (tert - ブトキシカルボニル) - 1 - オキサ - 2, 8 - ジアザスピロ [4.5] デカ - 2 - エン - 3 - カルボン酸 (300 mg、1.06 mmol)、EDC (242 mg、1.26 mmol)、HOBT (171 mg、1.26 mmol) からなる溶液に、フェネチルアミン (159 μ L、1.26 mmol) を加えた。室温で4時間後、反応混合物を EtOAc (10 mL) で希釈し、H₂O (1 \times 5 mL) 及び食塩水 (1 \times 5 mL) で洗った。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過、濃縮した。粗製の油を CH₂Cl₂ (4 mL) に取り込み、TFA (2 mL) で処理した。反応混合物を濃縮し、粗製の油を逆相クロマトグラフィー (10 - 75% MeCN / H₂O; 0.05% TFA 含有) により精製し、N - (2 - フェニルエチル) - 1 - オキサ - 2, 8 - ジアザスピロ [4.5] デカ - 2 - エン - 3 - カルボキサミドを得、以下により確認した: MS (ESI⁺): 計算値 [M + H]⁺ 288.2; 観測値: 288.2。

30

【0349】

DMSO (1 mL) と i - Pr₂NEt (250 μ L) 中の N - (2 - フェニルエチル) - 1 - オキサ - 2, 8 - ジアザスピロ [4.5] デカ - 2 - エン - 3 - カルボキサミド (127 mg、0.442 mmol) の溶液に、(3 - { [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) カルボニル] アミノ} ビフェニル - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (75 mg、0.18 mmol) を加えた。反応混合物を 85 $^{\circ}$ C に8時間加熱し、室温に冷やし、EtOAc (10 mL) で希釈し、次いで、NaHCO₃ (1 \times 10 mL) 及び食塩水 (1 \times 5 mL) で洗った。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過、濃縮した。粗製の油をフラッシュ・クロマトグラフィー (10 - 100% EtOAc / ヘキサン) により精製し、ビフェニル Boc - 保護ニコチンアミドを CH₂Cl₂ (4 mL) 中の TFA (2 mL) で20分間処理した。反応混合物を濃縮し、粗製の残渣を逆相クロマトグラフィー (

40

50

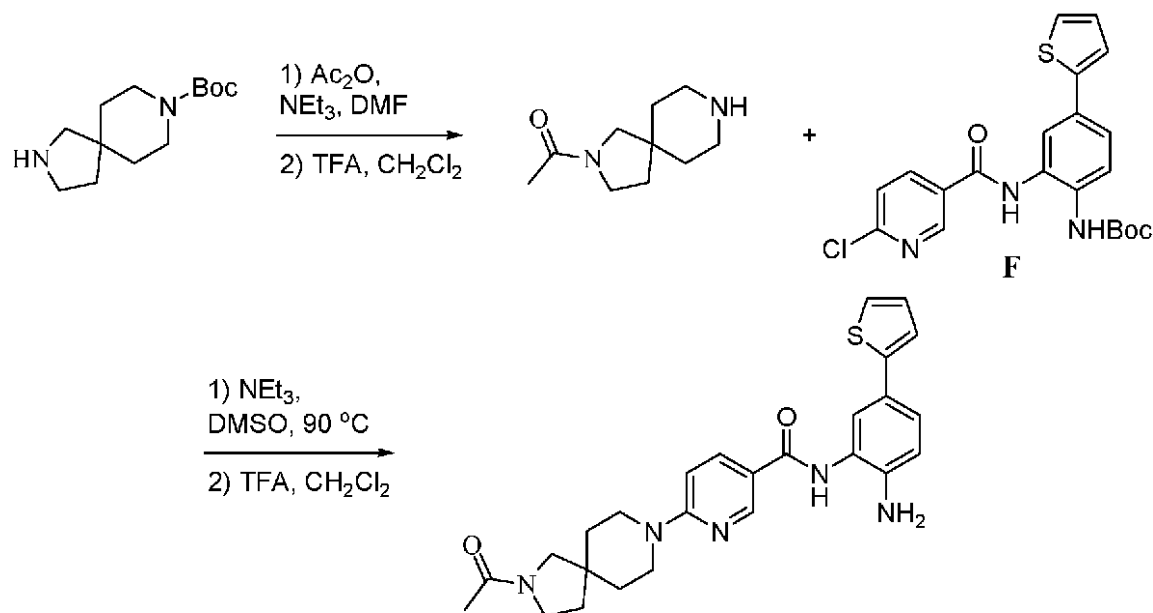
10 - 100% MeCN / H₂O ; 0.05% TFA 含有) により精製し、TFA 塩を標準 NaHCO₃ (飽和水溶液) で洗浄後に所望のピフェニルベンズアミドを得た; 以下により確認: MS (ESI+) : 計算値 [M+H]⁺ 575.3 ; 観測値: 575.3。

【0350】

実施例 11

【0351】

【化47】



【0352】

6 - (2 - アセチル - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) - N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] - ニコチンアミド

CH₂Cl₂ (5 mL) 中の 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル (500 mg 、 1.81 mmol) 及び NEt₃ (1.00 mL 、 7.19 mmol) の混合物を Ac₂O で処理し、5 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃ で洗い、乾燥し (Na₂SO₄) 、濾過、濃縮した。油状残渣を TFA (1 mL) と CH₂Cl₂ (3 mL) に溶かし、1 時間攪拌し、濃縮した。過剰の TFA はメタノールとの共沸物として除去した。油を 2 mL の DMSO に溶かし、NEt₃ (0.500 mL 、 3.59 mmol) 及びクロロニコチンアミド (F) (200 mg 、 0.466 mmol) で処理し、90 °C で 18 時間攪拌し、EtOAc 及び飽和 NaHCO₃ に分配した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮し、残渣を SiO₂ 上のクロマトグラフィー (MeOH / EtOAc 、 0 % ないし 50 %) により精製した。次に、この中間体を TFA (1 mL) と CH₂Cl₂ (3 mL) 中で 2 時間攪拌し、濃縮し、CH₂Cl₂ / メタノール中に注ぎ、2 N - NaOH で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) 、濃縮して標題化合物を得た。¹H NMR (600 MHz , DMSO - d₆) 9.47 (s , 1 H) , 8.72 (s , 1 H) , 8.05 (m , 1 H) , 7.43 (s , 1 H) , 7.33 (d , J = 4.7 Hz , 1 H) 7.26 (d , J = 8.2 Hz , 1 H) , 7.22 (d , J = 2.9 Hz , 1 H) , 7.02 (t , J = 4.1 Hz , 1 H) , 6.90 (d d , J = 8.8 , 4.7 Hz , 1 H) , 6.78 (d , J = 8.2 Hz , 1 H) , 5.11 (s , 2 H) , 3.72 (m , 2 H) , 3.62 (m , 1 H) , 3.57 (m , 1 H) , 3.48 (t , J = 7.0 Hz , 1 H) , 3.33 (m , 2 H) , 3.20 (s , 1 H) , 1.91 (s , 3 H) , 1.82 (t , J = 7.0 Hz , 1 H) , 1.73 (t , J = 7.0 Hz , 1 H) , 1.50 (m , 4 H) ; MS (EI) [M + H] ⁺ 理論値 476.1 , 観測値 476.1。

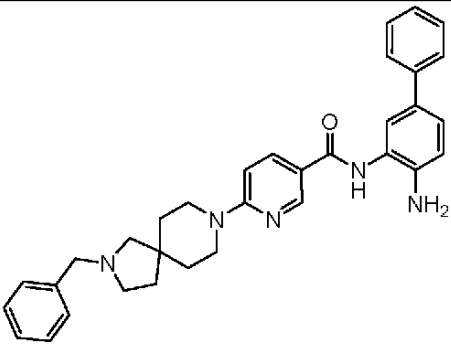
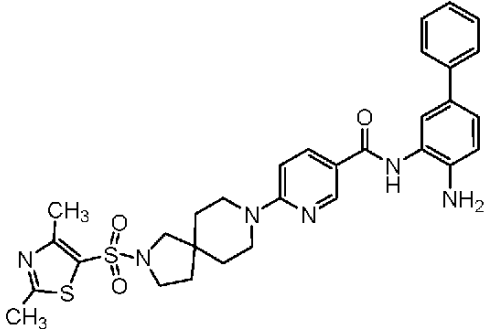
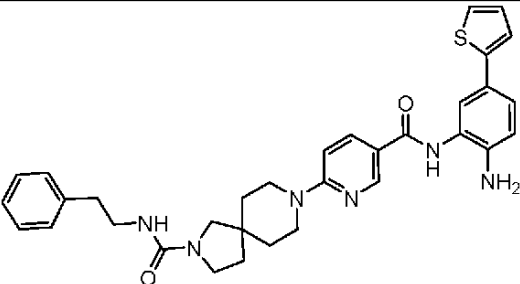
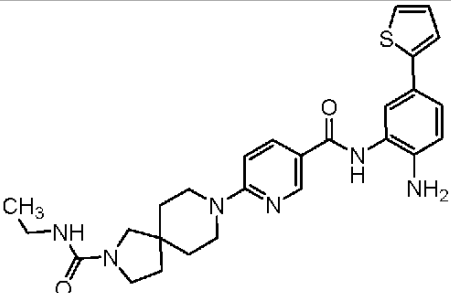
【 0 3 5 3 】

以下の表に記載した化合物は、適切な出発原料を用いて、上記の合成方法と同様の方法により調製した。

【 0 3 5 4 】

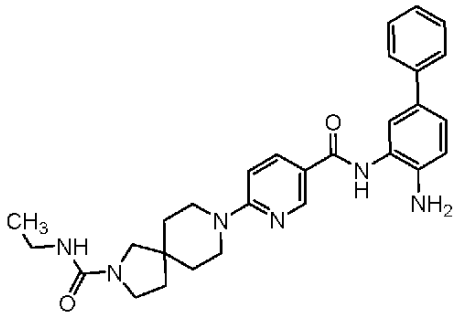
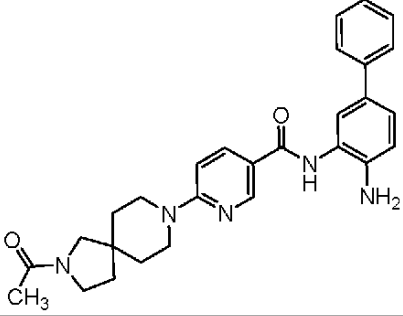
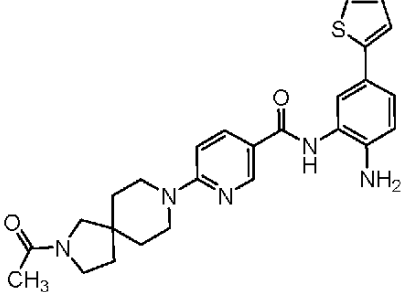
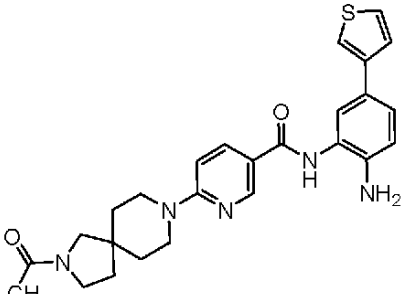
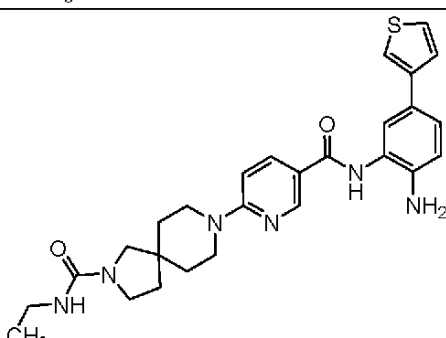
【表 1 2】

表 9

化合物	調製 形状	化学名	MS データ
	中性	N-(4-アミノ ビフェニル-3-イル)-6-(2-ベンジル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-イル)ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 518.3, 観測値 518.3
	中性	N-(4-アミノ ビフェニル-3-イル)-6-[2-[(2,4-ジメチル-1,3-チアゾール-5-イル)スルホニル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-イル]ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 603.2, 観測値 603.2
	中性, TFA, HCl	8-[5-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)ピリジン-2-イル]-N-(2-フェニルエチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボキサミド	計算値 [M ⁺ +1] 581.3, 観測値 581.3
	中性, TFA	8-[5-({[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]アミノ}カルボニル)ピリジン-2-イル]-N-エチル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボキサミド	計算値 [M ⁺ +1] 505.2, 観測値 505.2

【 0 3 5 5 】

【表 13】

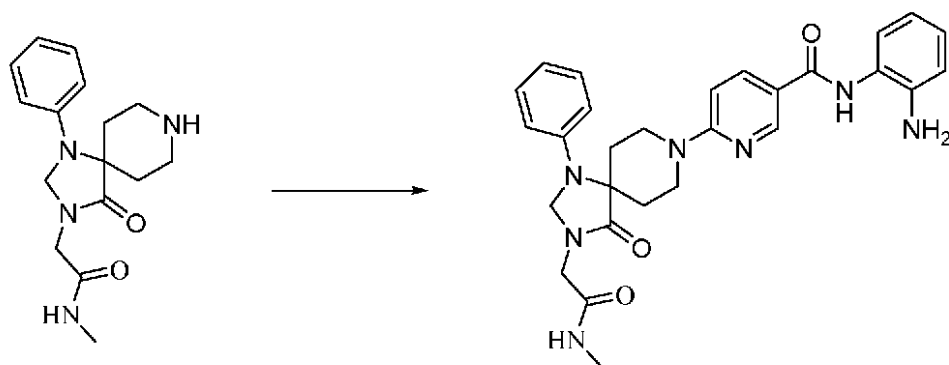
	TFA	8-(5-[[4-アミノ ビフェニル-3-イル) アミノ]カルボニル]ピリジン-2-イル)-N-エチル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボキサミド	計算値 [M ⁺ +1] 499.3, 観測値 499.3
	中性, HCl	6-(2-アセチル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-N-(4-アミノ ビフェニル-3-イル) ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 470.3, 観測値 470.3
	中性, HCl	6-(2-アセチル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 476.2, 観測値 476.1
	中性, HCl	6-(2-アセチル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-N-[2-アミノ-5-(3-チエニル)フェニル]ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 476.2, 観測値 476.2
	中性	8-[5-([2-アミノ-5-(3-チエニル)フェニル]アミノ)カルボニル]ピリジン-2-イル)-N-エチル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボキサミド	計算値 [M ⁺ +1] 505.2, 観測値 505.2

【0356】

実施例 12

【0357】

【化 48】



10

【0358】

N - (2 - アミノフェニル) - 6 - { 3 - [2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル] - 4 - オキシ - 1 - フェニル - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル } ニコチンアミド

標題化合物は実施例 1 について概説した手順に従い、N - メチル - 2 - (4 - オキシ - 1 - フェニル - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 3 - イル) アセトアミドから調製した。MS (ESI+) : 計算値 [M+H] + 514.3 ; 観測値 : 514.3。

【0359】

20

このスピロ環状化合物及び関連するスピロ環状化合物は以下の文献に記載の方法に従い調製した：(1) Poulain, R. ; Horvath, D. ; Bonnet, B. ; Eckhoff, C. ; Chapelain, B. ; Bodinier, M. - C. ; Deprez, B. ヒットからリードへ；焦点となるライブラリーデザインのための2つの相補的方法を組み合わせる；オビエート・リガンドへの適用；J. Med. Chem. 2001, 44, 3378；及び(2) Mach, R. H. ; Jackson, J. R. ; Luedtke, R. R. ; Ivins, K. J. ; Molinoff, P. B. ; Ehrenkauf, R. L. スピペロン類似体のドーパミンD2とセロトニン5-HT2受容体への親和性に対するN - アルキル化の影響；J. Med. Chem. 1992, 35, 423。

30

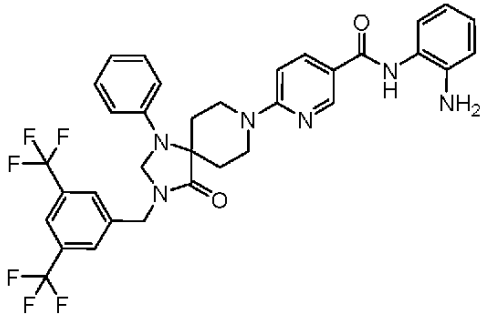
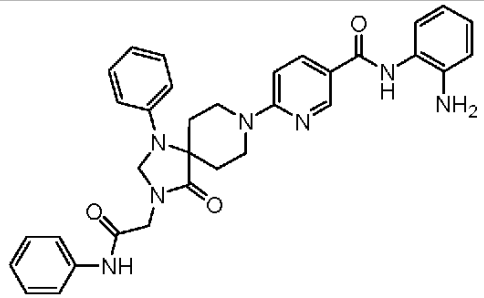
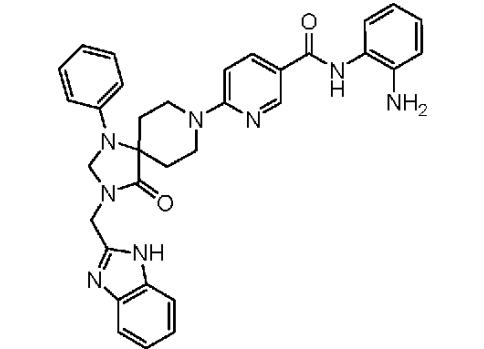
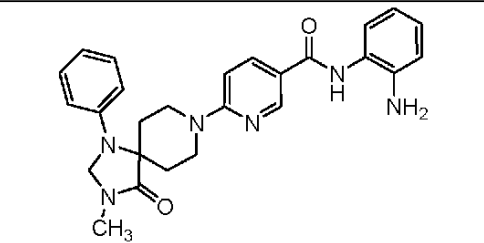
【0360】

以下の表に記載した化合物は、適切な出発原料を用いて、上記の合成方法と同様の方法により調製した。

【0361】

【表 1 4】

表 1 0

化合物	調製 形状	化学名	MS データ
	中性	N-(2-アミノフェニル)-6-[3-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-4-オキソ-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカ-8-イル]ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 669.2, 観測値 669.2
	中性	N-(2-アミノフェニル)-6-[3-(2-アニリノ-2-オキソエチル)-4-オキソ-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカ-8-イル]ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 576.3, 観測値 576.3
	中性	N-(2-アミノフェニル)-6-[3-(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-4-オキソ-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカ-8-イル]ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 572.3, 観測値 572.3
	中性	N-(2-アミノフェニル)-6-(3-メチル-4-オキソ-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカ-8-イル)ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 457.2, 観測値 457.2

【0362】

実施例 13

【0363】

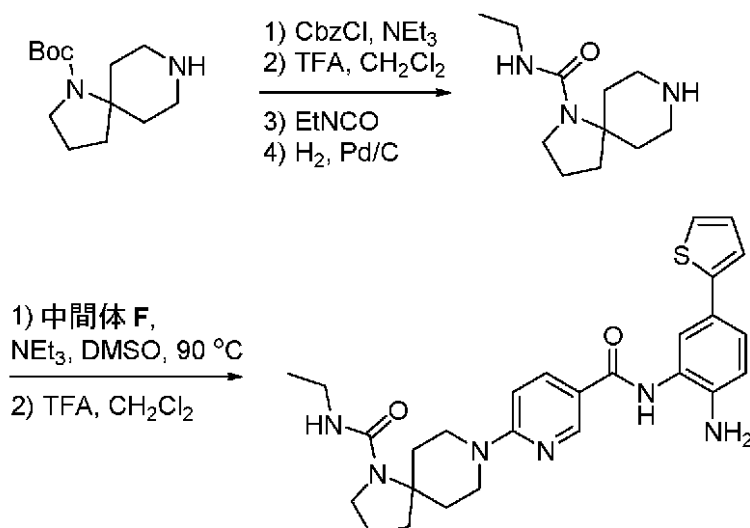
10

20

30

40

【化 4 9】



10

【 0 3 6 4 】

8 - [5 - ({ [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] アミノ } カルボニル) ピリジン - 2 - イル] - N - エチル - 1 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - カルボキサミド

20

CH_2Cl_2 (5 mL) 中の 1 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] - デカン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (600 mg、2.5 mmol) の溶液を CbzCl (528 μL 、3.75 mmol) 及び NEt_3 (697 μL 、5.0 mmol) で処理し、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc 及び飽和 NaHCO_3 に分配し、有機層を乾燥 (MgSO_4) し、濾過、濃縮した。粗製の残渣を SiO_2 ゲル・クロマトグラフィー (0 - 100 % EtOAc / CH_2Cl_2) により精製した。残渣を 2 mL の TFA と 2 mL の CH_2Cl_2 中で室温 1 時間攪拌し、濃縮した。反応混合物を EtOAc / 飽和 NaHCO_3 で抽出中和し、乾燥 (MgSO_4)、濾過して濃縮した。Cbz - 保護スピロ環状体の形成は以下により確認した：MS (ESI +) : 計算値 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 275.2 ; 実験値 : 275.2。

30

【 0 3 6 5 】

CH_2Cl_2 (5 mL) 中の Cbz - 保護スピロ環状体の溶液に、 Et_3N (509 μL 、3.65 mmol) 及びイソシアン酸エチル (115 μL 、1.46 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc 及び飽和 NaHCO_3 に分配し、有機層を乾燥 (MgSO_4) し、濾過、濃縮した。スピロアミン (200 mg、0.73 mmol) 及び 5 mol % Pd / C (40 mg、0.037 mmol) との MeOH (5 mL) 中の懸濁液を水素 / 減圧交換により脱酸素した。混合物を 1 気圧の水素により 3 日間処理し、セライトで濾過し、濃縮して N - エチル - 1 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - カルボキサミドを得た。

【 0 3 6 6 】

40

DMSO (5 mL) 中、中間体 (F) (82 mg、0.19 mmol)、N - エチル - 1 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] - デカン - 1 - カルボキサミド (73 mg、0.35 mmol)、及び NEt_3 (43 μL 、0.31 mmol) からなる溶液を 90 ° で 12 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc 及び飽和 NaHCO_3 に分配し、有機層を乾燥 (MgSO_4) し、濾過、濃縮した。残渣を 2 mL の TFA と 2 mL の CH_2Cl_2 中で室温で 1 時間攪拌し、濃縮した。逆相クロマトグラフィー (10 - 100 % MeCN / 水 ; 0.05 % TFA 含有) に付し、次いで、EtOAc / 飽和 NaHCO_3 で抽出中和し、乾燥 (MgSO_4) して標題化合物を得た ; MS (ESI +) : 計算値 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 505.2 ; 観測値 : 505.2。

【 0 3 6 7 】

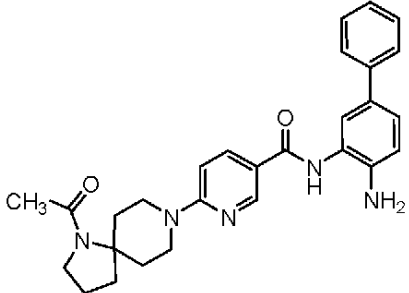
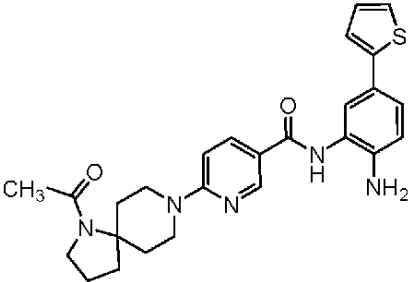
50

以下の表に記載した化合物は、適切な出発原料を用いて、上記の合成方法と同様の方法により調製した。

【 0 3 6 8 】

【 表 1 5 】

表 1 1

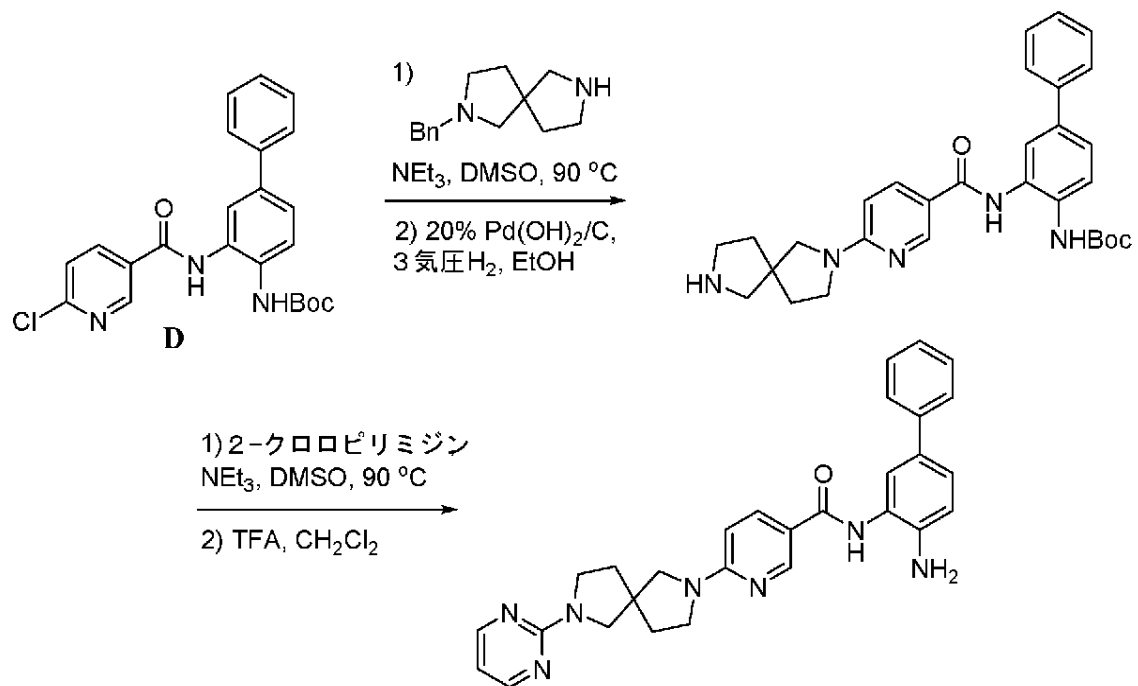
化合物	調製 形状	化学名	MS データ
	中性	6-(1-アセチル-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-N-(4-アミノビフェニル-3-イル)ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 470.3, 観測値 470.3
	中性	6-(1-アセチル-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 476.2, 観測値 476.2

【 0 3 6 9 】

実施例 1 4

【 0 3 7 0 】

【 化 5 0 】



【 0 3 7 1 】

N-(4-アミノビフェニル-3-イル)-6-(7-ピリミジン-2-イル-2,7-

10

20

30

40

50

ジアザスピロ[4.4]ノナ-2-イル)ニコチンアミド

DMSO (5 mL) 中の 6-クロロニコチンアミド (D) (580 mg、1.37 mmol) の溶液を NEt₃ (0.50 mL、3.59 mmol) 及び 2-ベンジル-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン (500 mg、2.31 mmol) で処理し、90 に 15 時間加熱した。混合物を冷却し、EtOAc 及び飽和 NaHCO₃ に分配し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過、濃縮した。SiO₂ 上のクロマトグラフィー (0 ないし 30% MeOH / EtOAc) により付加体を得た。このベンジルアミン (700 mg、1.16 mmol) 及び 20% Pd(OH)₂/C (200 mg、0.28 mmol) との EtOH (10 mL) 中の懸濁液を水素 / 減圧交換により脱酸素した。この混合物を 55 psi の水素と 2 日間処理し (パール水素化装置)、セライトにより濾過し、濃縮して脱ベン

10

ジル化スピロ環状アミンを得た。この二級アミンの一部 (40 mg、0.078 mmol) を DMSO (2 mL) 中で NEt₃ (0.050 mL) 及び 2-クロロピリミジン (20 mg、0.18 mmol) で処理し、次いで 90 で 15 時間加熱した。粗製の混合物を EtOAc 及び飽和 NaHCO₃ に分配し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮した。得られる残渣を TFA / CH₂Cl₂ (1:1) (2 mL) に溶かし、2 時間攪拌した後、濃縮した。逆相クロマトグラフィー (20 ないし 100% MeCN / 水; 0.05% TFA 含有) に付し、次いで、EtOAc / 飽和 NaHCO₃ で抽出中和し、Na₂SO₄ で乾燥して目標のピリミジンを得た: ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 8.73 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 8.10 (dd, J = 8.80, 2.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 2

20

.1 Hz, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.23 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.59 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.60 - 3.70 (m, 4H), 3.50 - 3.60 (m, 4H), 2.08 - 2.15 (m, 4H); MS (EI) [M + H]⁺ 理論値 492.3, 観測値 492.3。

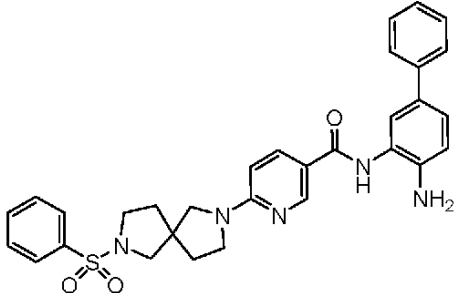
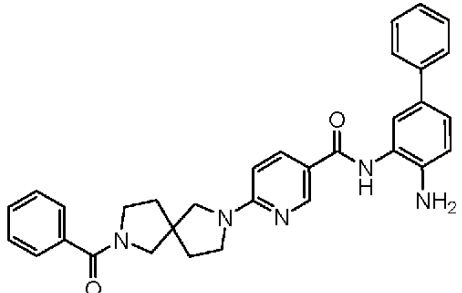
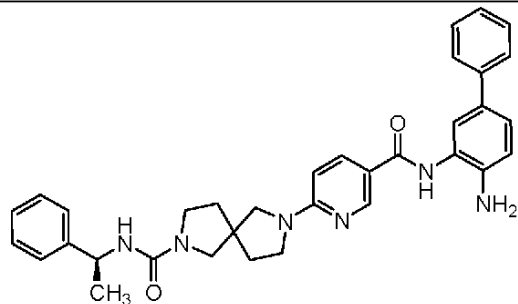
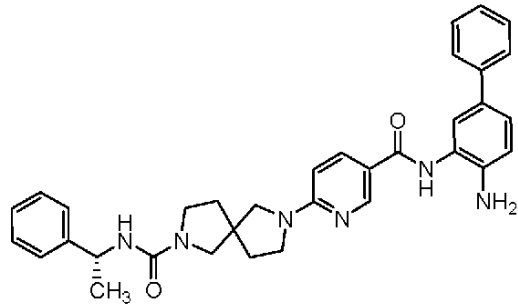
【0372】

以下の表に記載した化合物は、適切な出発原料を用いて、上記の合成方法と同様の方法により調製した。

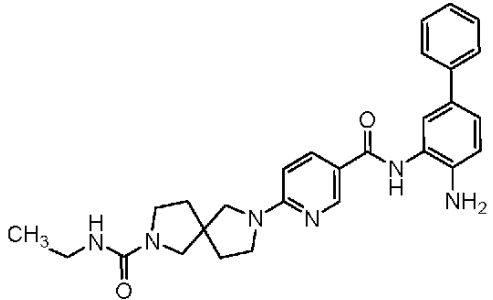
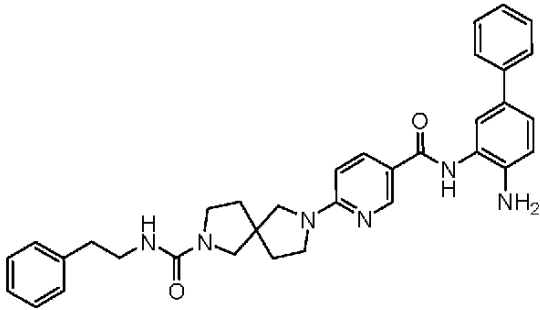
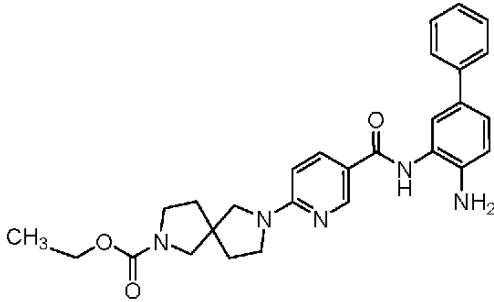
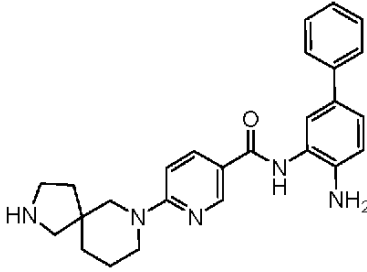
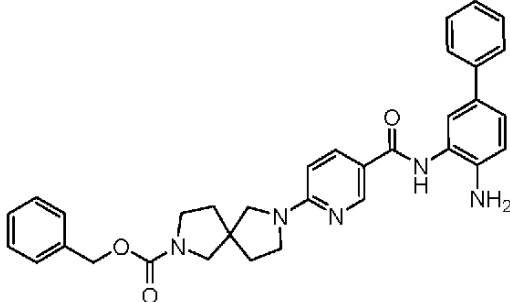
【0373】

【表 16】

表 12

化合物	調製 形状	化学名	MS データ
	中性	N-(4-アミノビフェニル-3-イル)-6-[7-(フェニルスルホニル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナ-2-イル]ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 554.2, 観測値 554.2
	中性	N-(4-アミノビフェニル-3-イル)-6-(7-ベンゾイル-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナ-2-イル)ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 518.3, 観測値 518.3
	中性	7-(5-{[(4-アミノビフェニル-3-イル)アミノ]カルボニル}ピリジン-2-イル)-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボキサミド	計算値 [M ⁺ +1] 561.3, 観測値 561.3
	中性	7-(5-{[(4-アミノビフェニル-3-イル)アミノ]カルボニル}ピリジン-2-イル)-N-[(1R)-1-フェニルエチル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボキサミド	計算値 [M ⁺ +1] 561.3, 観測値 561.3

【表 17】

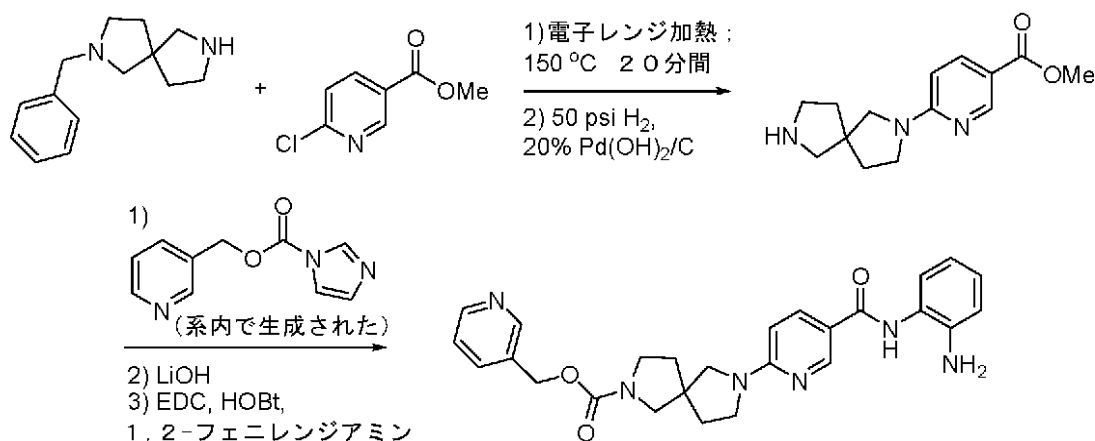
	中性	7-(5-[[(4-アミノビフェニル-3-イル) アミノ] カルボニル] ピリジン-2-イル)-N-エチル-2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノナン-2-カルボキサミド	計算値 [M ⁺ +1] 485. 3, 観測値 485. 3
	中性	7-(5-[[(4-アミノビフェニル-3-イル) アミノ] カルボニル] ピリジン-2-イル)-N-(2-フェニルエチル)-2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノナン-2-カルボキサミド	計算値 [M ⁺ +1] 561. 3, 観測値 561. 3
	中性	7-(5-[[(4-アミノビフェニル-3-イル) アミノ] カルボニル] ピリジン-2-イル)-2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノナン-2-カルボン酸エチル	計算値 [M ⁺ +1] 486. 2, 観測値 485. 3
	中性	N-(4-アミノビフェニル-3-イル)-6-(2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカ-7-イル) ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 428. 2, 観測値 428. 3
	中性	7-(5-[[(4-アミノビフェニル-3-イル) アミノ] カルボニル] ピリジン-2-イル)-2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノナン-2-カルボン酸ベンジル	計算値 [M ⁺ +1] 548. 3, 観測値 548. 3

【 0 3 7 5 】

実施例 15

【 0 3 7 6 】

【化 5 1】



10

【0377】

7 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナン - 2 - カルボン酸ピリジン - 3 - イルメチル

2 - ベンジル - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナンはクラリアント (株) から購入した。このスピロ環状体の合成と操作については文献参照 : C u l b e r t s o n , T . P . ら , 7 - 位にスピロアミンが置換するキノロン抗菌剤 ; 合成と構造 - 活性相関 , J . Med . Chem . 1990 , 33 , 2270。

20

【0378】

DMSO (5 mL) 中の 2 - ベンジル - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナン (1 . 00 g 、 4 . 68 mmol) 、 6 - クロロニコチン酸メチル (800 mg 、 4 . 68 mmol) 及び K₂CO₃ (700 mg 、 5 . 07 mmol) からなる混合物をマイクロ波照射下に 150 の温度で 20 分間攪拌した。この混合物を EtOAc に注ぎ、飽和 NaHCO₃ で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄) 、濾過、濃縮して、6 - (7 - ベンジル - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル) ニコチン酸メチルを得た。EtOH (20 mL) 中のベンジルアミン及び 20 % Pd (OH)₂ / C (600 mg 、 0 . 857 mmol) からなる懸濁液を容れたボトルを排気し、H₂ ガス充填を 3 回繰り返した。パール振盪装置により、この懸濁液を 50 psi の H₂ 下で 20 時間攪拌した。加圧を止め、混合物をセライトのパッドで濾過し、濃縮して、6 - (2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル) ニコチン酸メチルを得た : ¹H NMR (600 MHz , DMSO - d₆) 8 . 59 (d , J = 2 . 1 Hz , 1 H) , 7 . 89 (dd , J = 9 . 1 , 2 . 3 Hz , 1 H) , 7 . 27 (d , J = 4 . 4 Hz , 1 H) , 6 . 44 (d , J = 8 . 8 Hz , 1 H) , 3 . 74 (s , 3 H) , 3 . 13 (br s , 4 H) , 2 . 89 (t , J = 7 . 3 Hz , 2 H) , 2 . 72 (AB , J = 7 . 6 Hz , 2 H) , 1 . 92 (br m , 2 H) , 1 . 69 (AB , J = 7 . 3 Hz , 2 H) 。

30

【0379】

THF (3 mL) 中、ピリジン - 3 - イルメタノール (0 . 050 mL 、 0 . 51 mmol) 及びカルボニルジイミダゾール (80 mg 、 0 . 49 mmol) の混合物を 4 時間攪拌した。次に、6 - (2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル) ニコチン酸メチル (150 mg 、 0 . 575 mmol) 及び DMAP (1 結晶) を加え、その混合物を 15 時間攪拌し、次いで、濃縮乾固した。SiO₂ 上のクロマトグラフィー (0 - 20 % MeOH / EtOAc) により、中間体メチルエステルを得た。このメチルエステルを 2 mL の THF / 水 (1 : 1) に溶かし、LiOH - H₂O (25 mg 、 0 . 60 mmol) で処置し、20 時間攪拌し、その後に混合物を濃縮し、MeOH との共沸混合物として乾燥し、3 時間減圧とした。DMF (2 mL) 中、残渣の混合物を EDC (200 mg 、 1 . 05 mmol) 、 HOBT (100 mg 、 0 . 74 mmol) 及びフェニレンジアミ

40

50

ン (1 0 0 m g 、 0 . 9 3 m m o l) で処理し、15時間攪拌して、濃縮乾固した。逆相クロマトグラフィー (5 - 2 0 % 水 / M e C N ; 0 . 0 5 % T F A 含有) により、7 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナン - 2 - カルボン酸ピリジン - 3 - イルメチルをトリス - T F A 塩として得た。: ^1H NMR (6 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 9 . 9 5 (d , J = 4 . 1 H z , 1 H) , 8 . 7 3 (d , J = 1 2 . 9 H z , 1 H) , 8 . 6 5 - 8 . 6 7 (m , 2 H) , 8 . 1 7 (d , J = 9 . 1 H z , 1 H) , 8 . 1 0 (d d , J = 2 1 . 0 , 7 . 9 H z , 1 H) , 7 . 6 6 (m , 1 H) , 7 . 2 5 (d , J = 7 . 9 H z , 1 H) , 7 . 1 3 (t , J = 7 . 6 H z , 1 H) , 7 . 0 5 (d , J = 7 . 9 H z , 1 H) , 6 . 9 6 (m , 1 H) , 6 . 7 4 (d d , J = 9 . 1 , 3 . 8 H z , 1 H) , 5 . 1 5 (m , 2 H) , 3 . 6 0 (b r m , 2 H) , 3 . 3 0 - 3 . 5 5 (m , 6 H) , 2 . 0 1 (m , 2 H) , 1 . 9 1 (m , 2 H) ; MS (E I) [M + H] ⁺ 理論値 4 7 3 . 3 , 観測値 4 7 3 . 4 。

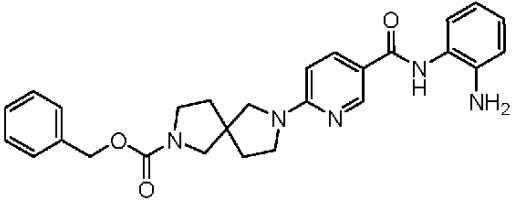
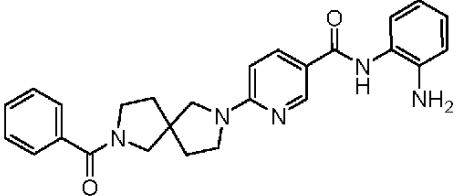
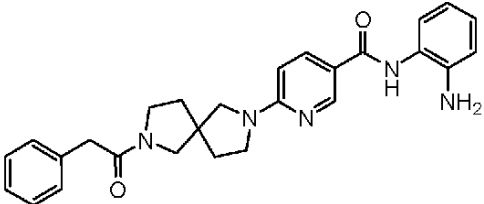
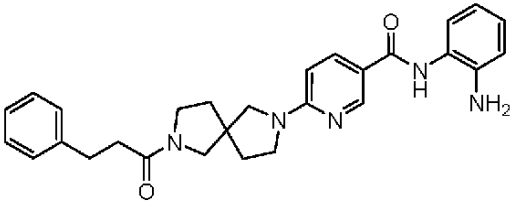
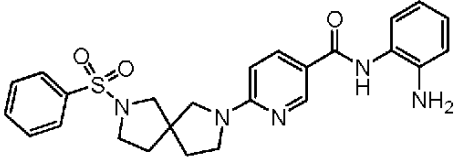
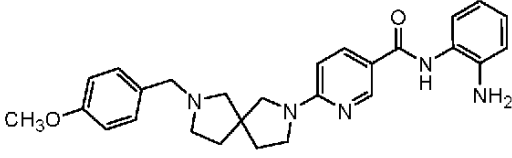
【 0 3 8 0 】

以下の表に記載した化合物は、適切な出発原料を用いて、上記の合成方法と同様の方法により調製した。

【 0 3 8 1 】

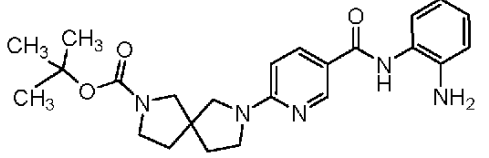
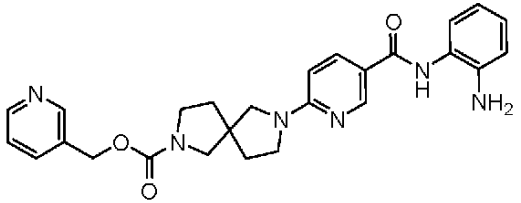
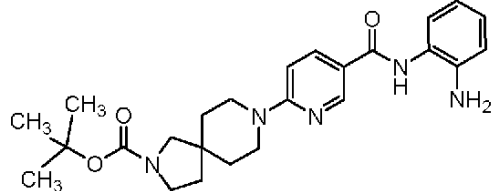
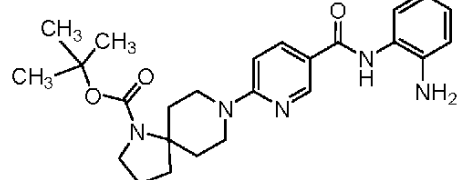
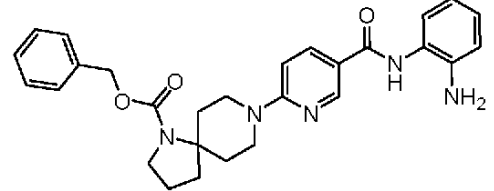
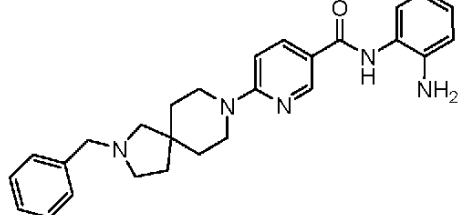
【表 18】

表 13

化合物	調製 形状	化学名	MS データ
	TFA	7-(5-[(2-アミノフェニル)アミノ]カルボニル)ピリジン-2-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸ベンジル	計算値 [M ⁺ +1] 472. 2, 観測値 472. 2
	TFA	N-(2-アミノフェニル)-6-(7-ベンゾイル-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナ-2-イル)ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 442. 2, 観測値 442. 3
	TFA	N-(2-アミノフェニル)-6-(7-(2-フェニルエタノイル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナ-2-イル)ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 456. 2, 観測値 456. 2
	TFA	N-(2-アミノフェニル)-6-[7-(3-フェニルプロパノイル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナ-2-イル]ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 470. 3, 観測値 470. 3
	中性	N-(2-アミノフェニル)-6-[7-(フェニルスルホニル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナ-2-イル]ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 478. 2, 観測値 478. 2
	中性	N-(2-アミノフェニル)-6-[7-(4-メトキシベンジル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナ-2-イル]ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 458. 3, 観測値 458. 3

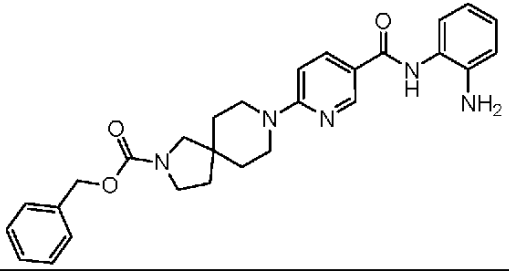
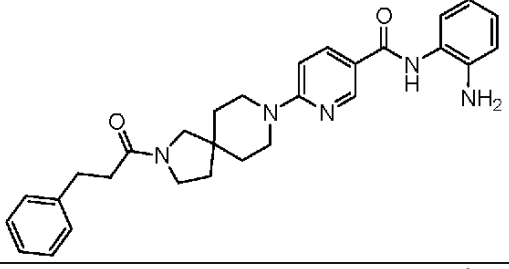
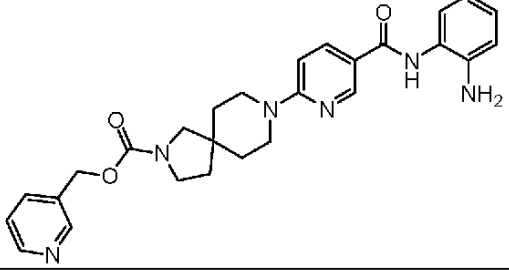
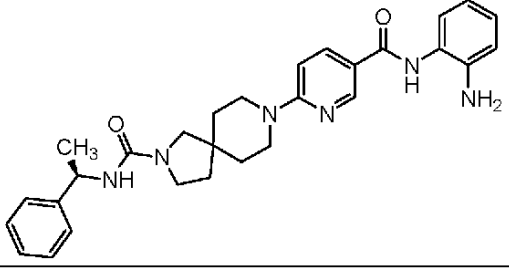
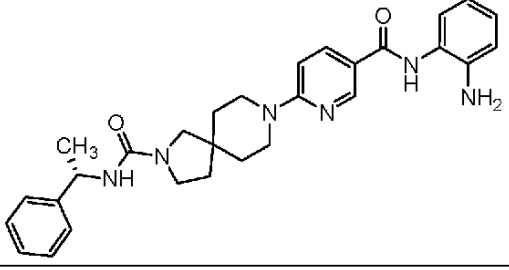
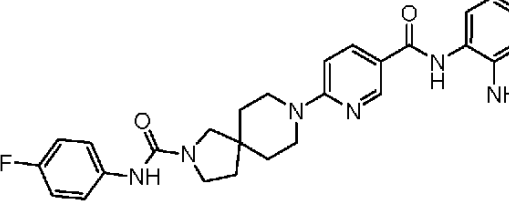
【 0 3 8 2 】

【表 19】

	中性	7-(5-[[2-アミノフェニル]アミノ]カルボニル]ピリジン-2-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチル	計算値 [M ⁺ +1] 438.2, 観測値 438.3
	TFA	7-(5-[[2-アミノフェニル]アミノ]カルボニル]ピリジン-2-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸ピリジン-3-イルメチル	計算値 [M ⁺ +1] 473.2, 観測値 473.4
	中性	8-(5-[[2-アミノフェニル]アミノ]カルボニル]ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボン酸 tert-ブチル	計算値 [M ⁺ +1] 452.3, 観測値 452.3
	中性	8-(5-[[2-アミノフェニル]アミノ]カルボニル]ピリジン-2-イル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-カルボン酸 tert-ブチル	計算値 [M ⁺ +1] 452.3, 観測値 452.3
	中性	8-(5-[[2-アミノフェニル]アミノ]カルボニル]ピリジン-2-イル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-カルボン酸ベンジル	計算値 [M ⁺ +1] 486.2, 観測値 486.2
	TFA	N-(2-アミノフェニル)-6-(2-ベンジル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-イル)ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 442.3, 観測値 442.2

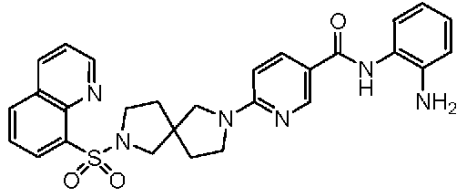
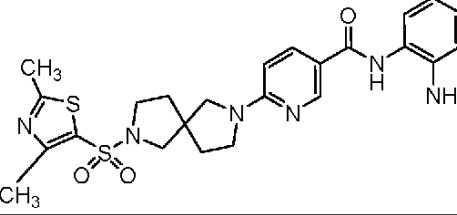
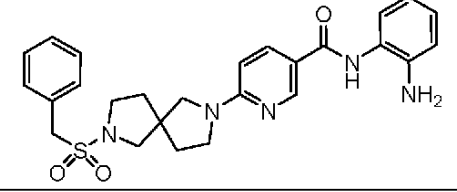
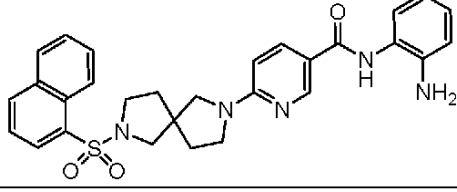
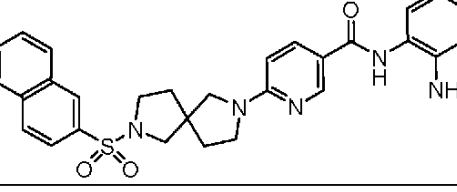
【0383】

【表 20】

	中性	8-(5-[[(2-アミノフェニル) アミノ]カルボニル]ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボン酸ベンジル	計算値 [M ⁺ +1] 486.2, 観測値 486.2	10
	中性	N-(2-アミノフェニル)-6-[2-(3-フェニルプロパノイル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-イル]ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 484.3, 観測値 484.2	
	中性	8-(5-[[(2-アミノフェニル) アミノ]カルボニル]ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボン酸ピリジン-3-イルメチル	計算値 [M ⁺ +1] 487.2, 観測値 487.2	20
	TFA	8-(5-[[(2-アミノフェニル) アミノ]カルボニル]ピリジン-2-イル)-N-[(1R)-1-フェニルエチル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボキサミド	計算値 [M ⁺ +1] 499.3, 観測値 499.3	30
	TFA	8-(5-[[(2-アミノフェニル) アミノ]カルボニル]ピリジン-2-イル)-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボキサミド	計算値 [M ⁺ +1] 499.3, 観測値 499.3	
	TFA	8-(5-[[(2-アミノフェニル) アミノ]カルボニル]ピリジン-2-イル)-N-(4-フルオロフェニル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボキサミド	計算値 [M ⁺ +1] 489.2, 観測値 489.2	40

【0384】

【表 2 1】

	中性	N-(2-アミノフェニル)-6-[7-(キノリン-8-イルスルホニル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナ-2-イル]ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 529.2, 観測値 529.2
	中性	N-(2-アミノフェニル)-6-[7-[(2,4-ジメチル-1,3-チアゾール-5-イル)スルホニル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナ-2-イル]ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 513.2, 観測値 513.2
	中性	N-(2-アミノフェニル)-6-[7-(ベンジルスルホニル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナ-2-イル]ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 492.2, 観測値 492.2
	中性	N-(2-アミノフェニル)-6-[7-(1-ナフチルスルホニル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナ-2-イル]ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 528.2, 観測値 528.2
	中性	N-(2-アミノフェニル)-6-[7-(2-ナフチルスルホニル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナ-2-イル]ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 528.2, 観測値 528.2

10

20

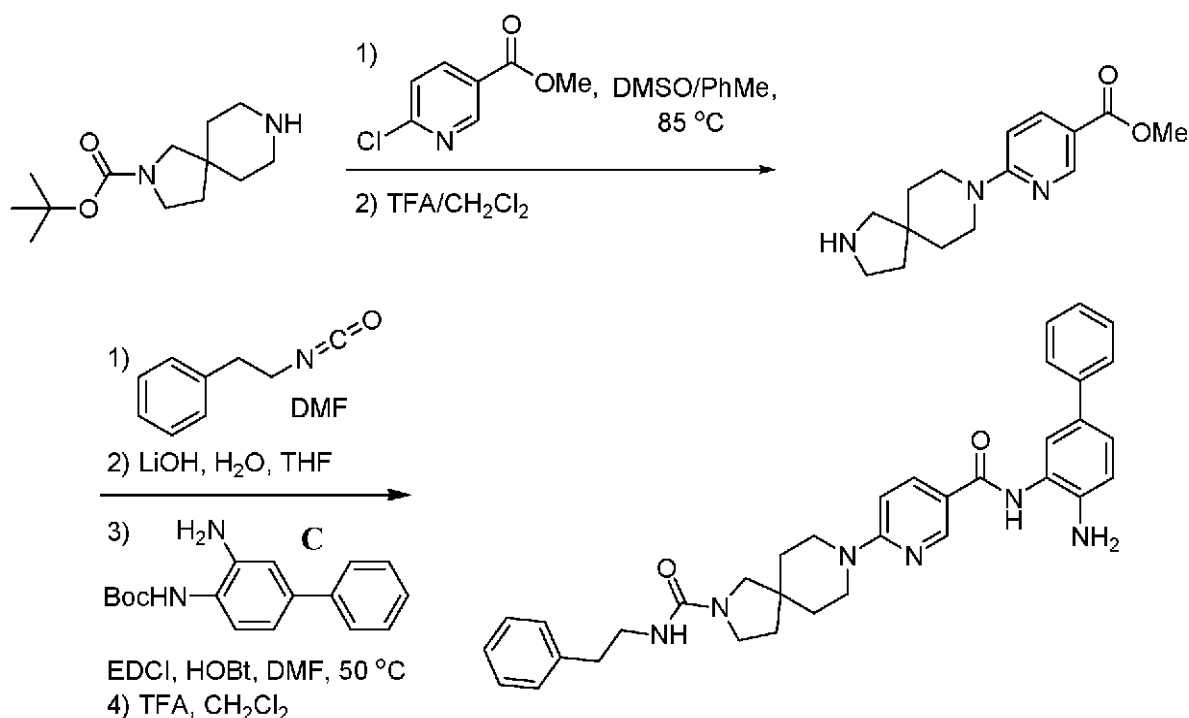
【 0 3 8 5 】

実施例 1 6

【 0 3 8 6 】

30

【化52】



10

20

【0387】

8 - (5 - { [(4 - アミノビフェニル - 3 - イル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - N - (2 - フェニルエチル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボキサミド

DMSO / PhMe (2 mL の 1 : 1 溶液) 中の 6 - クロロニコチン酸メチル (200 mg、1.16 mmol) の溶液に、2, 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボン酸 t - ブチル (700 mg、2.91 mmol) を加えた。反応混合物を 85 に 6 時間加熱し、次いで、EtOAc (10 mL) で希釈した。有機層を NaHCO₃ (1 × 5 mL) 及び食塩水 (1 × 5 mL) で洗い、Na₂SO₄ で乾燥し、次いで、濃縮した。粗製の残渣を逆相フラッシュ・クロマトグラフィー (10 - 100 % MeCN / H₂O ; 0.05 % TFA 含有) により精製して、8 - [5 - (メトキシカルボニル) ピリジン - 2 - イル] - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボン酸 t - ブチルを得た : MS (ESI +) : 計算値 [M + H]⁺ 376.2 ; 観測値 : 376.2。次いで、この中間体を CH₂Cl₂ (6 mL) 中、TFA (3 mL) で処理した。室温で 30 分間攪拌した後、反応混合物を濃縮し、粗製の残渣を逆相フラッシュ・クロマトグラフィー (10 - 75 % MeCN / H₂O ; 0.05 % TFA 含有) により精製し、6 - (2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ニコチン酸メチルを得た : MS (ESI +) : 計算値 [M + H]⁺ 276.2 ; 観測値 : 276.2。

30

【0388】

DMF (3.0 mL) 中の 6 - (2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ニコチン酸メチル (245.2 mg、0.891 mmol) の溶液に、イソシアン酸フェネチル (393.3 mg、2.672 mmol) を加えた。室温で 23 時間攪拌した後、反応混合物を EtOAc (15 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ (1 × 4 mL) 及び食塩水 (1 × 4 mL) で洗った。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過、濃縮し、粗製の残渣を逆相クロマトグラフィー (15 - 85 % MeCN / H₂O ; 0.05 % TFA 含有) により精製した。6 - (2 - { [(2 - フェニルエチル) アミノ] カルボニル } - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ニコチン酸メチルの形成は以下により確認した : MS (ESI +) : 計算値 [M + H]⁺ 423.2 ; 観測値 : 423.3。

40

【0389】

LiOH (63.7 mg、2.672 mmol) の H₂O (750 μL) 中の溶液に、

50

THF (1 mL) 中の 6 - (2 - { [(2 - フェニルエチル) アミノ] カルボニル} - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ニコチン酸メチルの溶液を滴下した。反応混合物をその後、加熱し還流し、室温に冷やした。室温で 22 時間攪拌した後、反応液を濃縮し、MeOH (5 mL) に取り込み、逆相クロマトグラフィー (15 - 85 % MeCN / H₂O ; 0 . 05 % TFA 含有) により精製した。6 - (2 - { [(2 - フェニルエチル) アミノ] カルボニル} - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ニコチン酸の形成は以下により確認した : MS (ESI+) : 計算値 [M + H]⁺ 409 . 2 ; 観測値 : 409 . 2。

【0390】

DMF (2 . 5 mL) 中の 6 - (2 - { [(2 - フェニルエチル) アミノ] カルボニル} - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ニコチン酸の溶液に、EDCI (512 . 3 mg、2 . 672 mmol) 及び HOBt (300 . 8 mg、2 . 227 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 10 分間攪拌した。次いで、(3 - アミノビフェニル - 4 - イル) カルバミン酸 t - ブチル (759 . 8 mg、2 . 672 mmol) を室温で加えた。反応液を 50 に加熱し、90 時間攪拌した。反応混合物を次いで室温に冷やし、EtOAc (15 mL) で希釈し、H₂O (5 mL) で洗った。次いで、有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過、濃縮し、逆相クロマトグラフィー (15 - 100 % MeCN / H₂O ; 0 . 05 % TFA 含有) により精製した。Boc - 保護ビフェニルスピロ - ニコチンアミドの形成は以下により確認した : MS (ESI+) : 計算値 : 675 . 3 ; 観測値 : 675 . 3。

【0391】

CH₂Cl₂ (4 mL) 中の Boc - 保護ビフェニルスピロ - ニコチンアミドの溶液に、TFA (1 . 5 mL) を加えた。室温で 30 分間攪拌した後、反応混合物を濃縮し、粗製の残渣を逆相クロマトグラフィー (15 - 85 % MeCN / H₂O ; 0 . 05 % TFA 含有) により精製した。適切なフラクションを併合し、EtOAc (50 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水 (1 × 5 mL) 及び食塩水 (1 × 5 mL) で洗った。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過、濃縮して、所望のビフェニルスピロ - ニコチンアミドを得た : ¹H NMR (600 MHz, DMSO - d₆) 9 . 49 (s, 1H), 8 . 73 (d, J = 2 . 3 Hz, 1H), 8 . 06 (dd, J = 11 . 4 Hz, 2 . 4 Hz, 1H), 7 . 52 (dd, J = 9 . 5 Hz, 1 . 1 Hz, 2H), 7 . 47 (d, J = 2 . 1 Hz, 1H), 7 . 36 (t, J = 7 . 9, 2H), 7 . 29 - 7 . 24 (m, 3H), 7 . 21 (t, J = 7 . 3 Hz, 1H), 7 . 17 - 7 . 15 (m, 3H), 6 . 90 (d, J = 9 . 1 Hz, 1H), 6 . 83 (d, J = 8 . 2 Hz, 1H), 3 . 76 - 3 . 72 (m, 2H), 3 . 56 - 3 . 52 (m, 2H), 3 . 30 - 3 . 25 (m, 3H), 3 . 21 - 3 . 17 (m, 2H), 3 . 13 (br s, 2H), 2 . 69 (t, J = 7 . 5 Hz, 2H), 1 . 74 (t, J = 7 . 04 Hz, 2H), 1 . 50 - 1 . 47 (m, 4H) ; MS (ESI+) : 理論値 [M + H]⁺ 575 . 3 , 観測値 575 . 3。

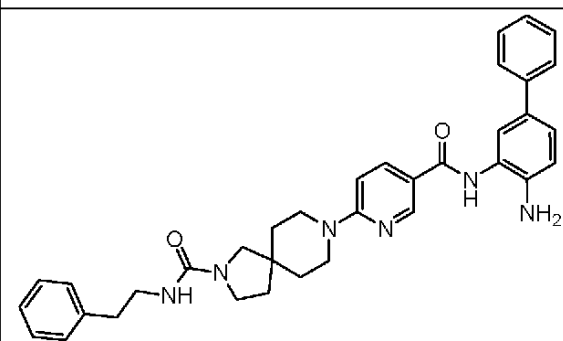
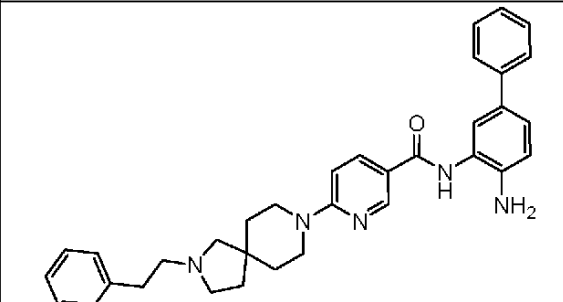
【0392】

以下の表に記載した化合物は、適切な出発原料を用いて、上記の合成方法と同様の方法により調製した。

【0393】

【表 2 2】

表 1 4

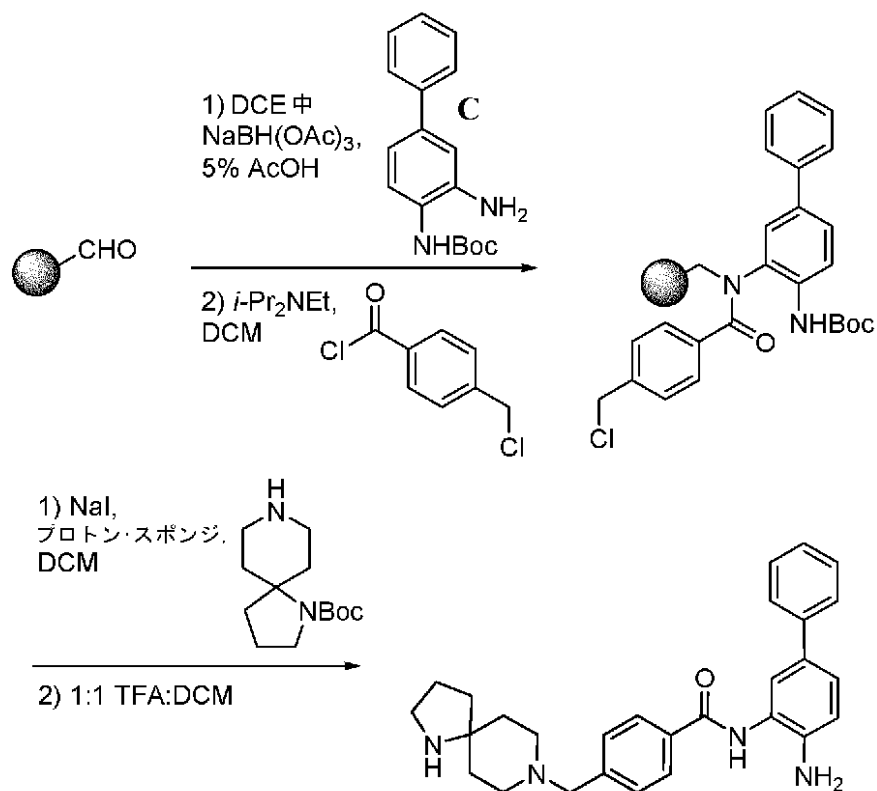
化合物	調製 形状	化学名	MS データ
	中性, TFA	8-(5-{[(4-アミノビフェニル-3-イル) アミノ]カルボニル}ピリジン-2-イル)-N-(2-フェニルエチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボキサミド	計算値 [M ⁺ +1] 575.3, 観測値 575.3
	中性	N-(4-アミノビフェニル-3-イル)-6-[2-(2-フェニルエチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-イル]ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 532.3, 観測値 532.3

【 0 3 9 4 】

实施例 17

【 0 3 9 5 】

【化 5 3】



【0396】

N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 4 - (1 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イルメチル) ベンズアミド

F D M P ストラトスフェア樹脂 (充填 1 . 5 m m o l / g) (6 7 m g 、 0 . 1 0 m m o l) 、 1 3 7 m g (0 . 5 m m o l) の (3 - アミノ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) カルバミン酸 t e r t - ブチル、及び 1 m l の 5 % A c O H / D C E をシンチレーション・バイアルに容れ、室温で一夜振盪した。このバイアルに、1 m l の 5 % A c O H / D C E 中の 1 0 6 m g (0 . 5 m m o l) の N a B H (O A c) ₃ を加えた。バイアルに蓋をし、通気孔を空け、室温で 3 日間反応させた。樹脂は以下の溶媒それぞれで、それぞれ 3 回洗浄し、減圧乾燥した：D M F、M e O H、H ₂ O、M e O H、及び D C M。

10

【0397】

前工程からの樹脂 (0 . 1 m m o l) を 2 m l の D C M 及び 5 1 m g (0 . 4 m m o l) の D I E A と共にシンチレーション・バイアルに容れた。バイアルを 1 分間振盪し、3 8 m g (0 . 2 m m o l) の塩化 4 - クロロメチルベンゾイルを加えた。バイアルに蓋をし、通気孔を空け、室温で一夜反応させた。樹脂は以下の溶媒それぞれで、それぞれ 3 回洗浄し、減圧乾燥した：D C M、D M F、H ₂ O、M e O H、及び D C M。

【0398】

前工程からの樹脂 (0 . 1 m m o l) を、2 1 4 m g (1 . 0 m m o l) のプロトン・スポンジ、4 5 m g (0 . 3 m m o l) の N a I、1 2 0 m g (0 . 5 m m o l) の 1 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル、及び 2 m l の D M F と共に、シンチレーション・バイアルに容れた。樹脂は以下の溶媒それぞれで、それぞれ 3 回洗浄し、減圧乾燥した：D M F、H ₂ O、M e O H、及び D C M。

20

【0399】

前工程からの樹脂 (0 . 1 m m o l) を 3 m l の D C M : T F A (1 : 1) により、室温で 2 時間切断した。濾液を集め、H P L C により精製し、生成物、N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 4 - (1 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イルメチル) ベンズアミドを白色固体として得た：M S (E S I +) : 計算値 [M + H] ⁺ 4 4 1 . 3 ; 観測値 : 4 4 1 . 3 。

【0400】

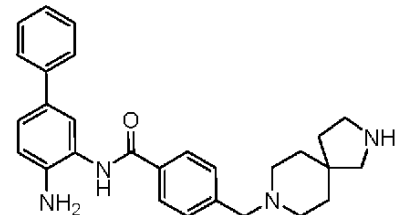
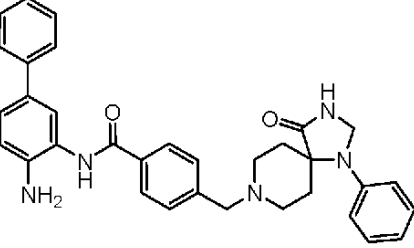
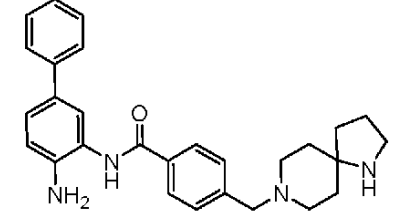
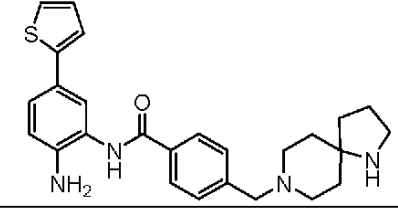
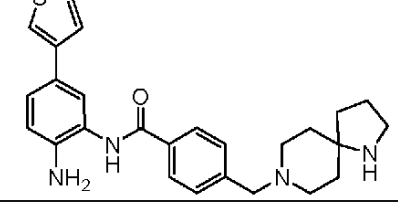
以下の表に記載した化合物は、適切な出発原料を用いて、上記の合成方法と同様の方法により調製した。

30

【0401】

【表 2 3】

表 1 5

化合物	調製 形状	化学名	MS データ
	中性	N-(4-アミノビフェニル-3-イル)-4-(2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-イルメチル)ベンズアミド	計算値 [M ⁺ +1] 441.3, 観測値 441.3
	中性	N-(4-アミノビフェニル-3-イル)-4-[(4-オキソ-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカ-8-イル)メチル]ベンズアミド	計算値 [M ⁺ +1] 532.3, 観測値 532.2
	中性	N-(4-アミノビフェニル-3-イル)-4-(1,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-イルメチル)ベンズアミド	計算値 [M ⁺ +1] 441.3, 観測値 441.3
	中性	N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-4-(1,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-イルメチル)ベンズアミド	計算値 [M ⁺ +1] 447.2, 観測値 447.3
	中性	N-[2-アミノ-5-(3-チエニル)フェニル]-4-(1,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-イルメチル)ベンズアミド	計算値 [M ⁺ +1] 447.2, 観測値 447.3

【0402】

実施例 18

【0403】

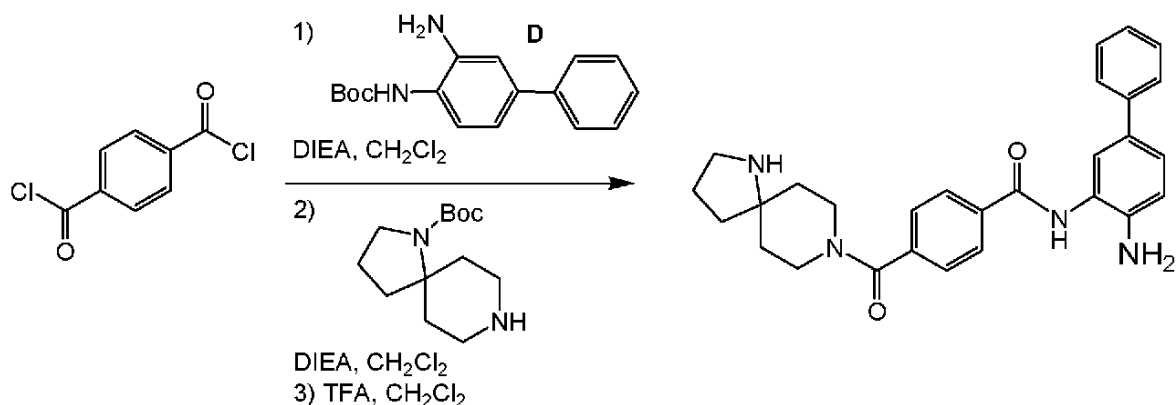
10

20

30

40

【化 5 4】



10

【0404】

N - (4 - アミノピフェニル - 3 - イル) - 4 - (1 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イルカルボニル) ベンズアミド

ジクロロメタン (3 mL) 中の塩化テレフタロイル (50 mg、0.246 mmol) の溶液に、(3 - アミノピフェニル - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (70 mg、0.246 mmol) を 10 分かけてゆっくりと加え、次いで、ジイソプロピルエチルアミン (43 μL 、0.246 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。次いで、1, 8 - ジアザスピロ [4 , 5] デカン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (59 mg、0.246 mmol) を加え、さらにジイソプロピルエチルアミン (43 μL 、0.246 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物が白濁した。次いで、アルゴノート MP - カーボネート捕捉樹脂 (255 mg、0.738 mmol) を加え、室温で一夜攪拌した。ジメチルホルムアミド (3 mL) を加えて、混合物を完全に溶解し、捕捉樹脂から濾過して、濃縮した。ジクロロメタン (1 mL) を加え、攪拌して懸濁液を形成させ、次いで、トリフルオロ酢酸 (1 mL) で処理した。室温で 2 時間攪拌した後、反応混合物を濃縮し、粗製の残渣を逆相クロマトグラフィー (5 - 75 - 95 % アセトニトリル / 水 ; 0.1 % ギ酸含有) により精製した。適切なフラクションを併合し、凍結乾燥した。MS (ESI +) : 計算値 [M + H] + 455.2 ; 観測値 : 455.1。

20

30

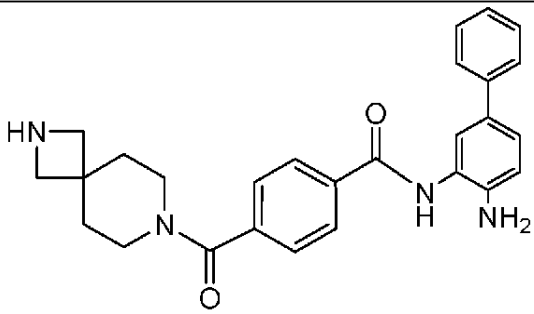
【0405】

以下の表に記載した化合物は、適切な出発原料を用いて、上記の合成方法と同様の方法により調製した。

【0406】

【表 2 4】

表 1 6

化合物	調製 形状	化学名	MS データ
	中性	N-(4-アミノピフェニル-3-イル)-4-(2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナ-7-イルカルボニル)ベンズアミド	計算値 [M ⁺ +1] 441.2, 観測値 441.3

10

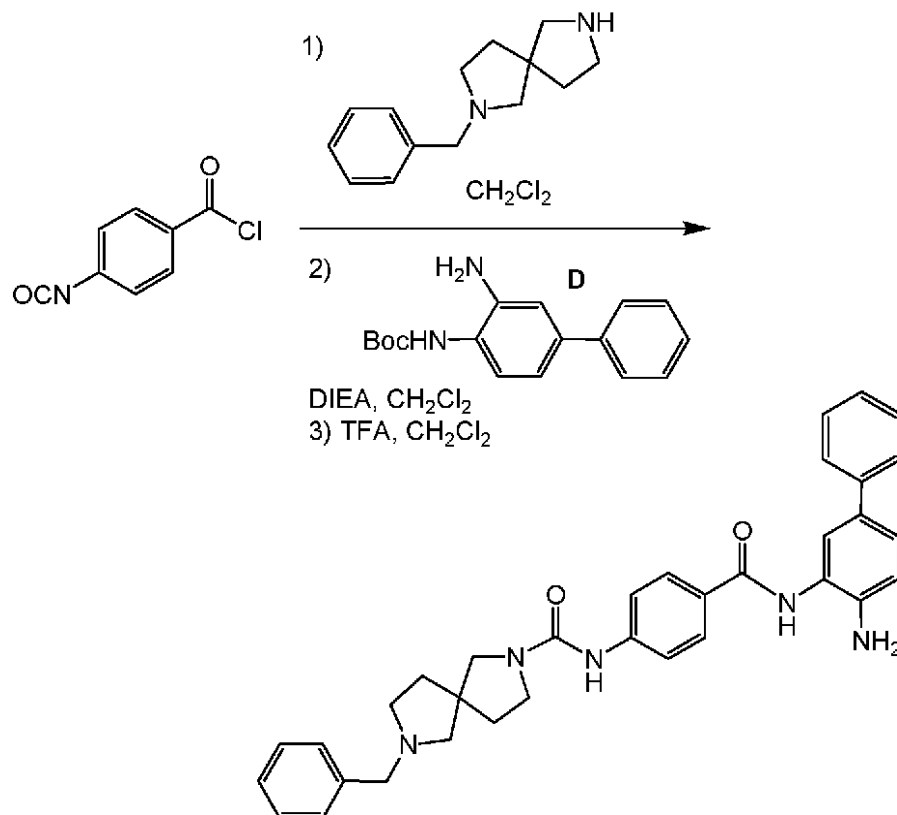
【0407】

実施例 19

【0408】

【化55】

20



30

40

【0409】

N-(4-{[(4-アミノピフェニル-3-イル)アミノ]カルボニル}フェニル)-7-ベンジル-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボキサミド

ジクロロメタン(3 mL)中の塩化4-イソシアナトベンゾイル(50 mg, 0.275 mmol)の攪拌溶液に、2-ベンジル-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン(60 mg, 0.275 mmol)を10分かけてゆっくり加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した。次いで、(3-アミノピフェニル-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(78.2 mg, 0.275 mmol)を加え、さらにジイソプロピルエチルアミン

50

(48 μ L、0.275 mmol)を加えた。次いで、反応混合物を室温で1時間攪拌した。アルゴノートMP-カーボネート捕捉樹脂(285 mg、0.825 mmol)を加え、室温で一夜攪拌した。混合物を捕捉樹脂から濾過して、濃縮した。ジクロロメタン(1 mL)を加え、攪拌し、次いで、トリフルオロ酢酸(1 mL)で処理した。室温で2時間攪拌した後、反応混合物を濃縮し、粗製の残渣を逆相クロマトグラフィー(5-50-95%アセトニトリル/水; 0.1%ギ酸含有)により精製した。適切なフラクションを併合し、凍結乾燥した。MS (ESI+): 計算値 $[M+H]^+$ 546.3; 観測値: 546.2。

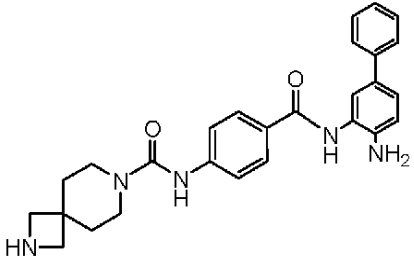
【0410】

以下の表に記載した化合物は、適切な出発原料を用いて、上記の合成方法と同様の方法により調製した。

【0411】

【表25】

表17

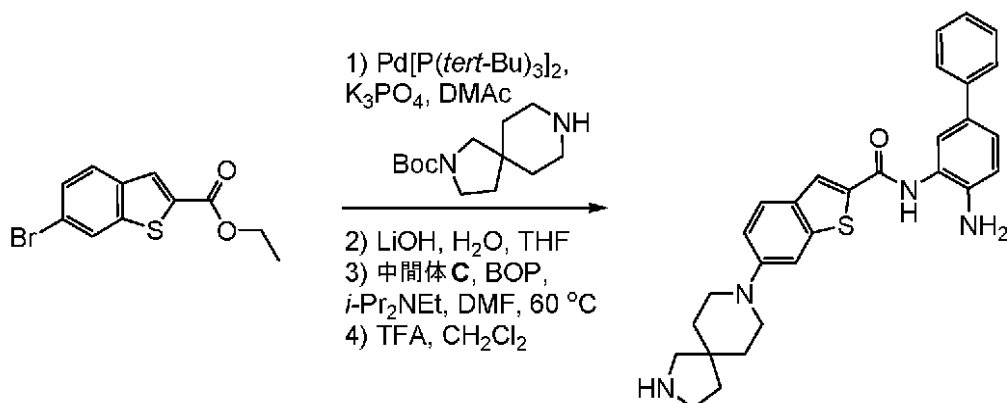
化合物	調製 形状	化学名	MS データ
	中性	N-(4-[(4-アミノビフェニル-3-イル)アミノ]カルボニル)フェニル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキサミド	計算値 [M+1] 456.2, 観測値 456.3

【0412】

実施例20

【0413】

【化56】



【0414】

N-(4-アミノビフェニル-3-イル)-6-(2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-1-ベンゾチオフェン-2-カルボキサミド

6-プロモ-1-ベンゾチオフェン-2-カルボン酸エチルは以下の手順により調製した: 水素化ナトリウム(60%分散液/鉱油; 0.73 g、18.3 mmol)をDMSO(10 mL)に懸濁し、メルカプト酢酸エチル(1.11 mL、10.1 mmol)を分割して加えた; この際、発熱を緩和するために水浴を使用した。添加終了後に水浴を除き、15分間攪拌を続けた。DMSO(2 mL)中に4-プロモ-2-フルオロベンズア

ルデヒド溶液 (1.86 g、9.16 mmol) を一度に加えた。黒色の溶液を 15 分間攪拌し、冷水 (300 mL) に注いだ。生成物を Et₂O (2 × 200 mL) で抽出した。併合した有機抽出液を食塩水で洗い、MgSO₄ で乾燥し、減圧濃縮した。残渣を MPLC により精製して、所望の産物 (淡黄色固体) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 8.37 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 4.32 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0415】

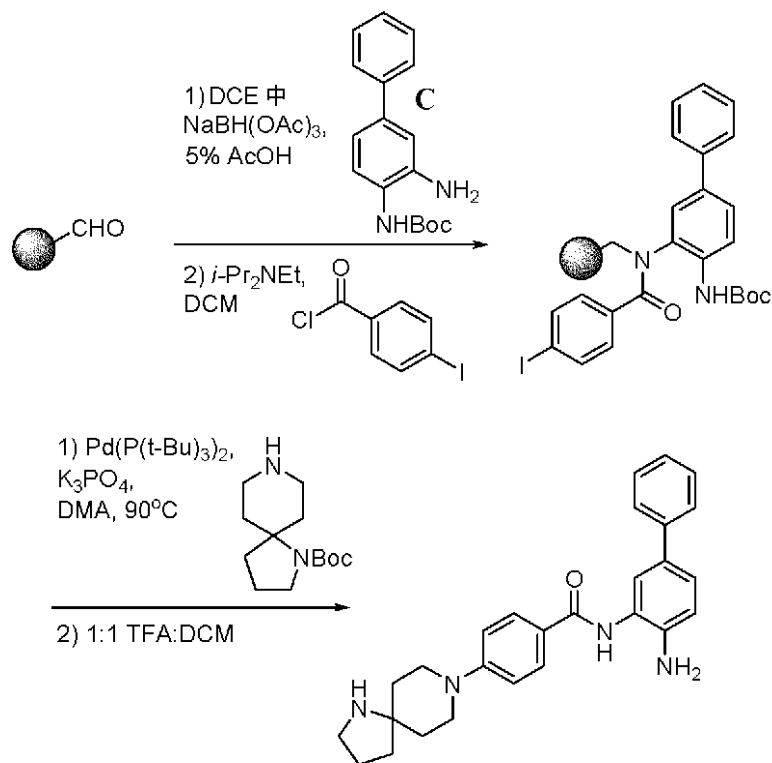
DMAc (2 mL) 中の 6 - ブロモ - 1 - ベンゾチオフェン - 2 - カルボン酸エチル (250 mg、0.88 mmol)、2, 8 - ジアザスピロ [4.5] デカン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (200 mg、0.83 mmol)、及び K₃PO₄ (1.00 g、4.72 mmol) からなる混合物を凍結 - ポンプ - 融解法により脱酸素した。この混合物を Pd [P (tert - Bu)₃]₂ (130 mg、0.250 mmol) により処理し、90 ° で一夜攪拌した。反応混合物を EtOAc と飽和 NaHCO₃ に分配し、有機層を乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過、濃縮した。残渣を 1 mL の MeOH、1 mL の THF 及び 1 mL の H₂O に溶かし、LiOH - 水和物 (100 mg、2.40 mmol) で処理し、12 時間攪拌した。この混合物を EtOAc に注ぎ、2 N - HCl、水で洗い、乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過、濃縮した。油状の残渣を 2 mL の DMF に溶かし、中間体 (C) (200 mg、0.980 mmol)、BOP (300 mg、0.679 mmol)、i - Pr₂NEt (0.250 mL、1.41 mmol) で処理し、外気温で 1 日、さらに 60 ° で 5 日間攪拌した。この混合物を EtOAc と飽和 NaHCO₃ に分配し、有機層を乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮した。SiO₂ 上のクロマトグラフィー (0 ないし 100 % EtOAc / CH₂Cl₂) により精製中間体を得た。この油を 2 mL の TFA / CH₂Cl₂ (1 : 1) 中で 1 時間攪拌し、濃縮した。この油を EtOAc に溶かし、飽和 NaHCO₃ で洗い、乾燥 (Na₂SO₄)、濃縮して標題化合物を得た：MS (ESI⁺) : 計算値 [M + H]⁺ 483.2 ; 観測値 : 483.3。

【0416】

実施例 21

【0417】

【化 5 7】



10

20

【0418】

N - (4 - アミノフェニル - 3 - イル) - 4 - (1 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ベンズアミド

F D M P ストラトスフェア樹脂 (充填 1 . 5 m m o l / g) (6 7 m g 、 0 . 1 0 m m o l) 、 1 3 7 m g (0 . 5 m m o l) の (3 - アミノ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) カルバミン酸 *tert* - ブチル、及び 1 m l の 5 % A c O H / D C E をシンチレーション・バイアルに容れ、室温で一夜振盪した。このバイアルに、1 m l の 5 % A c O H / D C E 中の 1 0 6 m g (0 . 5 m m o l) の N a B H (O A c) ₃ を加えた。バイアルに蓋をし、通気孔を空け、室温で 3 日間反応させた。樹脂は以下の溶媒それぞれで、それぞれ 3 回洗浄し、減圧乾燥した：D M F、M e O H、H ₂ O、M e O H、及び D C M。

30

【0419】

前工程からの樹脂 (0 . 1 m m o l) を 2 m l の D C M 及び 5 1 m g (0 . 4 m m o l) の D I E A と共にシンチレーション・バイアルに容れた。バイアルを 1 分間振盪し、5 3 m g (0 . 2 m m o l) の塩化 4 - ヨードベンゾイルを加えた。バイアルに蓋をし、通気孔を空け、室温で一夜反応させた。樹脂は以下の溶媒それぞれで、それぞれ 3 回洗浄し、減圧乾燥した：D C M、D M F、H ₂ O、M e O H、及び D C M。

【0420】

前工程からの樹脂 (0 . 1 m m o l) を、1 2 0 m g (0 . 5 m m o l) の 1 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル、8 5 m g (0 . 4 m m o l) の K ₃ P O ₄、2 6 m g (0 . 0 5 m m o l) の P d (P (*t* - B u) ₃) ₂、及び 2 m l の D M A と共に、シンチレーション・バイアルに容れた。バイアルにアルゴンを通し、9 0 ° に加熱した。反応は 9 0 ° で一夜進行させた。樹脂は以下の溶媒それぞれで、それぞれ 3 回洗浄し、減圧乾燥した：D M F、H ₂ O、M e O H、及び D C M。

40

【0421】

前工程からの樹脂 (0 . 1 m m o l) を 3 m l の D C M : T F A (1 : 1) により、室温で 2 時間切断した。濾液を集め、H P L C により精製し、生成物、N - (4 - アミノフェニル - 3 - イル) - 4 - (1 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ベンズ

50

アミドを白色固体として得た：MS (ESI+)：計算値 $[M+H]^+$ 427.2；観測値：427.2。

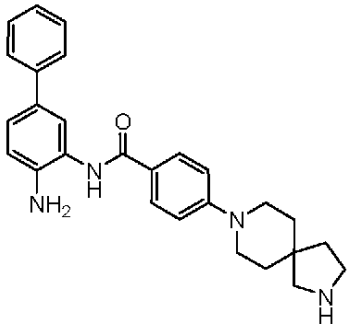
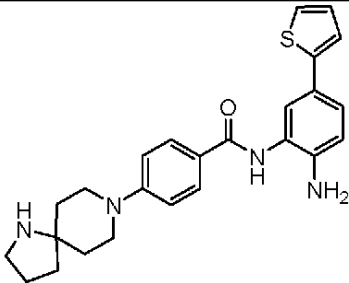
【0422】

以下の表に記載した化合物は、適切な出発原料を用いて、上記の合成方法と同様の方法により調製した。

【0423】

【表26】

表18

化合物	調製 形状	化学名	MS データ
	中性	N-(4-アミノビフェニル-3-イル)-4-(2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-イル)ベンズアミド	計算値 [M ⁺ +1] 427.2, 観測値 427.2
	中性	N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-4-(1,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-イル)ベンズアミド	計算値 [M ⁺ +1] 432.2, 観測値 432.2

【0424】

実施例22

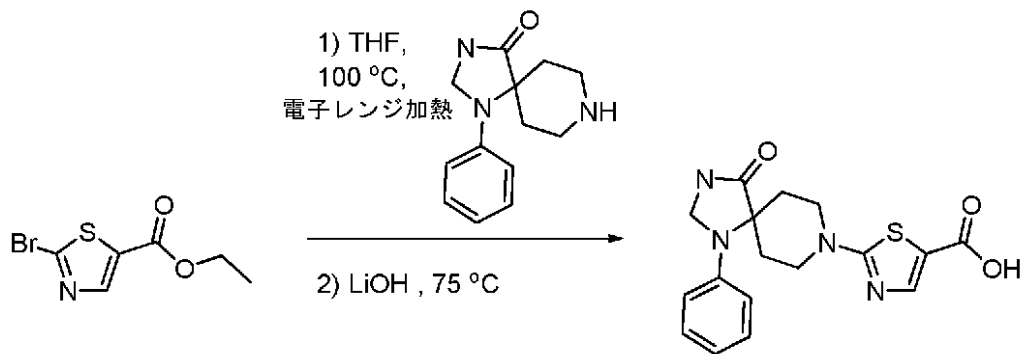
【0425】

10

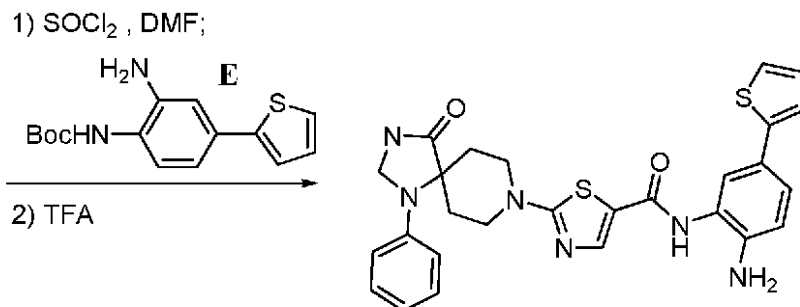
20

30

【化 5 8】



10



20

【0426】

N - (2 - アミノ - 5 - チエン - 2 - イルフェニル) - 2 - (4 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキサミド

2 - ブロモ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸エチル (1 . 0 g 、 4 . 2 mmol) を THF 中で 2 M とし、この攪拌溶液に、3 等量の 1 - フェニル - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 4 - オン (2 . 94 g 、 12 . 7 mmol) を加えた。得られる混合物をマイクロ波照射下で 100 に 30 分間加熱した。反応混合物を酢酸エチルと水に分配した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液と食塩水で洗い、次いで、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して、油状残渣を得た。この残渣を MPLC (50 - 100 % EtOAc : ヘキサン) により精製した：MS (ESI+)：計算値 [M+H]⁺ 387 . 1；観測値：387 . 1。

30

【0427】

2 - (4 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸エチル (0 . 75 g 、 1 . 9 mmol) を 1 , 4 - ジオキサン中に 0 . 25 M とし、この攪拌溶液に 3 当量の 3 M 水酸化リチウム (1 . 9 mL 、 5 . 8 mmol) を加えた。得られる混合物をマイクロ波照射下により 75 で 1 時間加熱した。次いで、反応混合物を 1 N - HCl 水で pH = 6 に中和し、溶液から白色沈殿を生成させた。沈殿を濾過し、減圧下に乾燥し、2 - (4 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸を得た。この物質はさらに精製することなく使用した：MS (ESI+)：計算値 [M+H]⁺ 359 . 1；観測値：359 . 1。

40

【0428】

2 - (4 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (60 mg 、 0 . 16 mmol) を無水 DCM 中で 0 . 25 M とし、この攪拌溶液に触媒 DMF を加え、次いで、3 当量の塩化チオニル (179 mg 、 1 . 5 mmol) を加えた。得られる溶液を窒素下に外気温で 1 時間攪拌した。次いで、反応混合物を減圧下に濃縮し、トルエンとの一回の共沸により過剰の塩化チオニルを除去した。残渣を無水 DCM 中で 0 . 5 M とし、その攪拌溶液に 3 当量のトリエチルアミン (48 mg 、 0 . 48 mmol) を加え、次いで、1 当量の 2 - アミノ

50

- 4 - チエン - 2 - イルフェニルカルバミン酸 *tert* - ブチル (30 mg、0.16 mmol) を加えた。得られる混合物を外気温で 14 時間攪拌した。次いで、反応混合物を 4 M - TFA / DCM で希釈し、外気温で攪拌した。1 時間後に反応混合物を減圧濃縮し、逆相クロマトグラフィーにより過した：MS (ESI+)：計算値 $[M+H]^+$ 531.1；観測値：531.1。

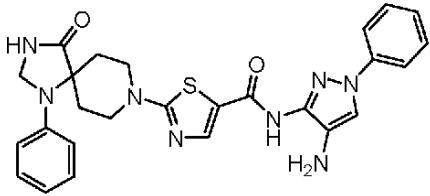
【0429】

以下の表に記載した化合物は、適切な出発原料を用いて、上記の合成方法と同様の方法により調製した。

【0430】

【表27】

表 19

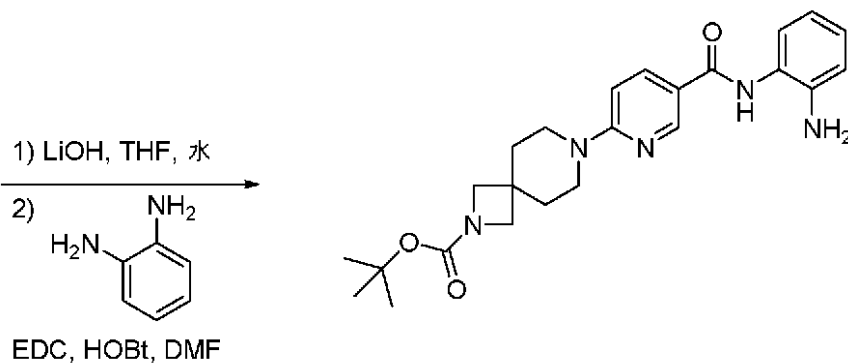
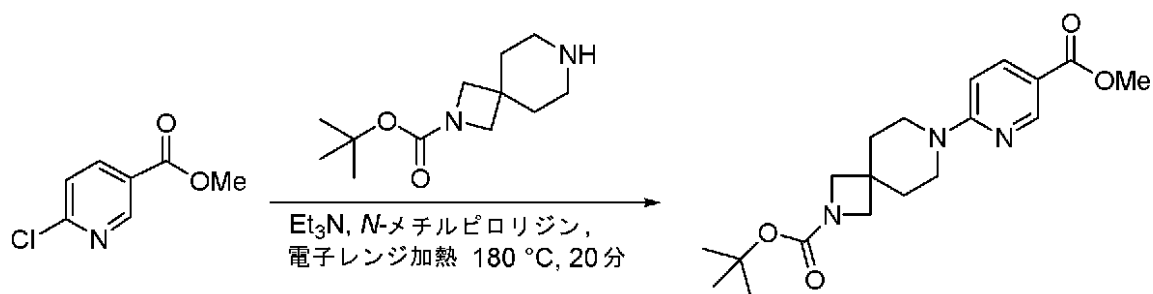
化合物	調製 形状	化学名	MS データ
	TFA	N-(4-アミノ-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(4-オキソ-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド	計算値 [M ⁺ +1] 515.2, 観測値 515.1

【0431】

実施例 23

【0432】

【化59】



【0433】

7 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル

N - メチルピロリジン (2 mL) 中、*tert* - ブチル 2 , 7 - ジアザスピロ [3 .

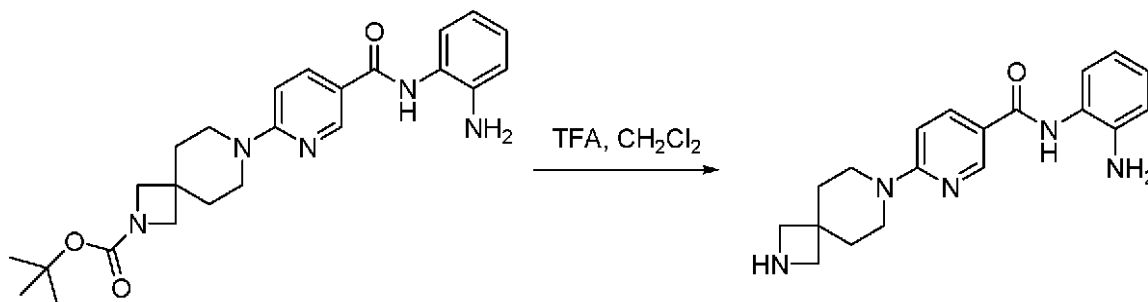
5] ノナン (6 6 0 m g 、 2 . 9 1 m m o l) 、 6 - クロロニコチン酸メチル (5 0 0 m g 、 2 . 9 1 m m o l) 及び Et_3N (0 . 4 8 7 m L 、 3 . 5 0 m m o l) の混合物を、マイクロ波照射下、180 の温度で20分間攪拌した。混合物を EtOAc 中に注ぎ、飽和 NaHCO_3 で洗い、乾燥 (MgSO_4) 、濾過、濃縮して、7 - [5 - (メトキシカルボニル) ピリジン - 2 - イル] - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチルを得た。該メチルエステルを2mLのTHF / 水 (1 : 1) に溶かし、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2 6 m g 、 0 . 6 2 m m o l) で処理して、20時間攪拌した。この混合物を EtOAc 中に注ぎ、1 M - HCl で、次いで食塩水で洗い、乾燥 (MgSO_4) し、濾過、濃縮し、6 - [2 - (*tert* - ブトキシカルボニル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナ - 7 - イル] ニコチン酸を得た。該カルボン酸と2mLのDMFとの混合物をEDC (1 3 2 m g 、 0 . 6 9 m m o l) 、 HOBT (9 3 m g 、 0 . 6 9 m m o l) 及びフェニレンジアミン (1 2 5 m g 、 1 . 1 5 m m o l) で処理し、室温で15時間攪拌した。反応混合物を次いで EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO_3 で洗い、乾燥 (MgSO_4) し、濾過、濃縮した。粗製の油を逆相フラッシュ・クロマトグラフィー (1 0 - 1 0 0 % $\text{MeCN} / \text{H}_2\text{O}$; 0 . 0 5 % TFA 含有) により精製し、所望の産物、7 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチルとし、このものの形成は以下により確認した : $\text{MS} (\text{ESI}^+)$: 計算値 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 438 . 2 ; 観測値 : 438 . 3。

【 0 4 3 4 】

実施例 2 4

【 0 4 3 5 】

【 化 6 0 】



【 0 4 3 6 】

N - (2 - アミノフェニル) - 6 - (2 , 7 - ジアザスピロ [3 , 5] ノナ - 7 - イル)
ニコチンアミド

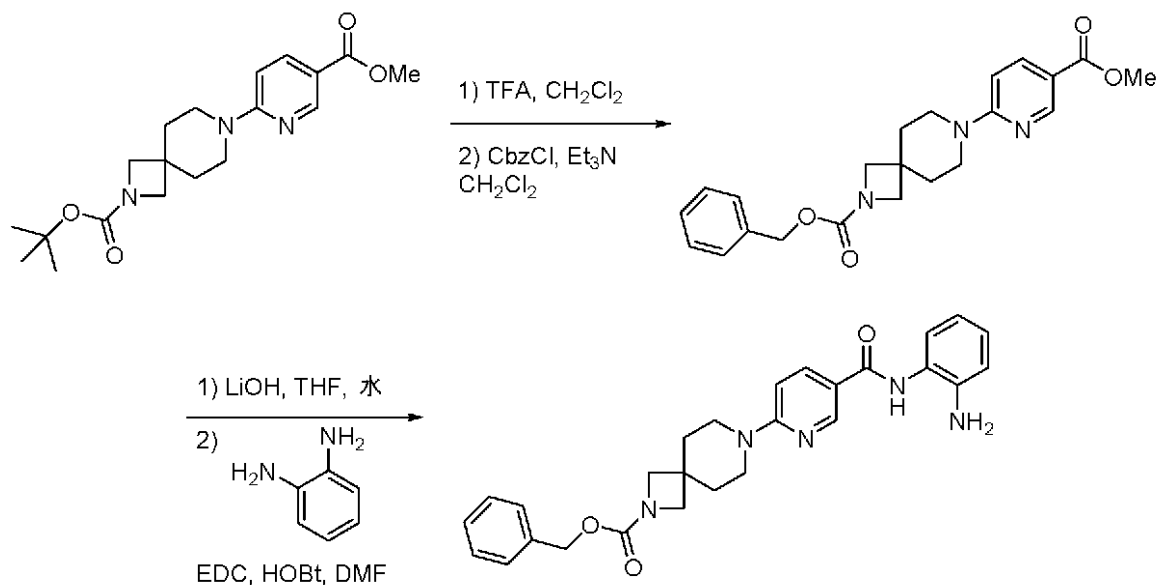
7 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル (1 0 m g 、 0 . 0 2 3 m m o l) を $\text{TFA} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1 : 1) で処理し、1時間攪拌し、濃縮した。 EtOAc / 飽和 NaHCO_3 抽出による中和、及び乾燥 (MgSO_4) により目標のスピロ環状化合物を得た : $\text{MS} (\text{ESI}^+)$: 計算値 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 338 . 2 ; 観測値 : 338 . 2。

【 0 4 3 7 】

実施例 2 5

【 0 4 3 8 】

【化 6 1】



10

【0439】

7 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ - [3 . 5] ノナン - 2 - カルボン酸ベンジル

20

7 - [5 - (メトキシカルボニル) ピリジン - 2 - イル] - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル (100 mg、0.28 mmol) を TFA / CH₂Cl₂ (1 : 1) で処理し、1時間攪拌して、濃縮した。EtOAc / 飽和 NaHCO₃ 抽出による中和、及び乾燥 (MgSO₄) により中間体スピロアミンを得た。CH₂Cl₂ (5 mL) 中のスピロアミン (100 mg、0.28 mmol) の溶液を CbzCl (0.058 mL、0.42 mmol) 及び Et₃N (0.193 mL、1.38 mmol) で処理し、室温で1時間攪拌した。反応混合物を EtOAc 及び飽和 NaHCO₃ に分配し、その有機層を乾燥 (MgSO₄) し、濾過、濃縮した。Cbz - 保護スピロ環状体の形成は以下により確認した：MS (ESI +) : 計算値 [M + H] ⁺ 396.2 ; 実験値 : 396.2。7 - [5 - (メトキシカルボニル) ピリジン - 2 - イル] - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - カルボン酸ベンジルを THF / 水 (1 : 1) 2 mL に溶かし、LiOH - H₂O (26 mg、0.62 mmol) で処理し、20時間攪拌した後、この混合物を濃縮し、MeOH との共沸混合物として乾燥し、3時間減圧下に置いた。この残渣と DMF (2 mL) との混合物を EDC (752 mg、3.9 mmol)、HOBT (532 mg、3.9 mmol) 及びフェニレンジアミン (709 mg、6.6 mmol) で処理し、15時間攪拌し、濃縮乾固した。逆相クロマトグラフィー (10 - 100 % 水 / MeCN ; 0.05 % TFA 含有) により所望の産物、7 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - カルボン酸ベンジルを得た；このものは以下により確認した：MS (ESI +) : 計算値 [M + H] ⁺ 472.2 ; 観測値 : 472.2。

30

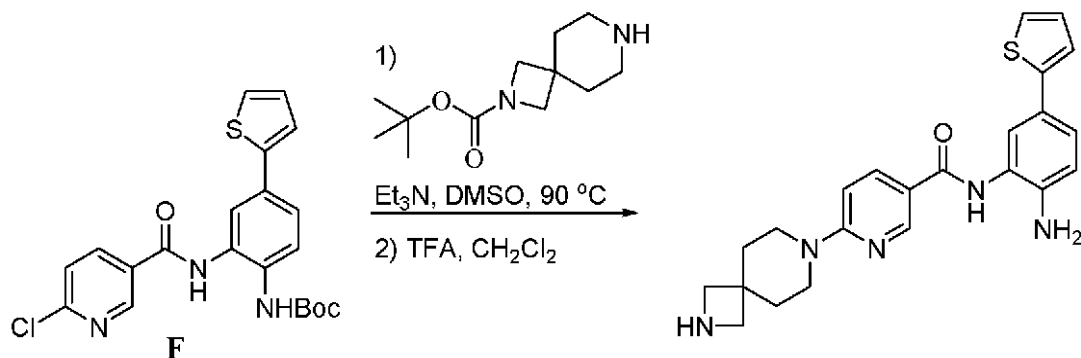
40

【0440】

実施例 26

【0441】

【化 6 2】



10

【0442】

N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] - 6 - (2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナ - 7 - イル) ニコチンアミド

[2 - { [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) カルボニル] アミノ } - 4 - (2 - チエニル) フェニル] カルバミン酸 tert - ブチル (F) (20 mg、0.088 mmol) を 1 mL の DMSO に溶かし、 Et_3N (0.010 mL) 及び 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (20 mg、0.047 mmol) で処理した。混合物を 90°C で 18 時間攪拌し、 EtOAc 及び飽和 NaHCO_3 に分配し、乾燥 (MgSO_4) し、濾過、濃縮し、残渣を SiO_2 上のクロマトグラフィー ($\text{EtOAc} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$; 0 % ないし 100 %) により精製した。残渣を 1 mL の TFA / CH_2Cl_2 (1 : 1) で処理し、1 時間攪拌し、濃縮した。 EtOAc / 飽和 NaHCO_3 抽出による中和、及び乾燥 (MgSO_4) により、所望の産物、N - [2 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) フェニル] - 6 - (2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナ - 7 - イル) ニコチンアミドを得た；このものは以下により確認した：MS (ESI +) : 計算値 [M + H] $^+$ 420.2 ; 観測値 : 420.1。

20

【0443】

以下の表に記載した化合物は、上記の合成方法と同様の方法により調製した；ただし、中間体としては、[2 - { [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) カルボニル] アミノ } - 4 - (3 - チエニル) フェニル] カルバミン酸 tert - ブチル (D) 又は [3 - { [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) カルボニル] アミノ } ビフェニル - 4 - イル] カルバミン酸 tert - ブチル (H) を使用した。

30

【0444】

【表 2 8】

表 2 0

化合物	調製 形状	化学名	MS データ
	中性	N-[2-アミノ-5-(3-チエニル)フェニル]-6-(2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナ-7-イル)ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 420. 2, 観測値 420. 1
	中性	N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-6-(2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナ-7-イル)ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 420. 2, 観測値 420. 2
	中性	N-(4-アミノビフェニル-3-イル)-6-(2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナ-7-イル)ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 414. 2, 観測値 414. 2

10

20

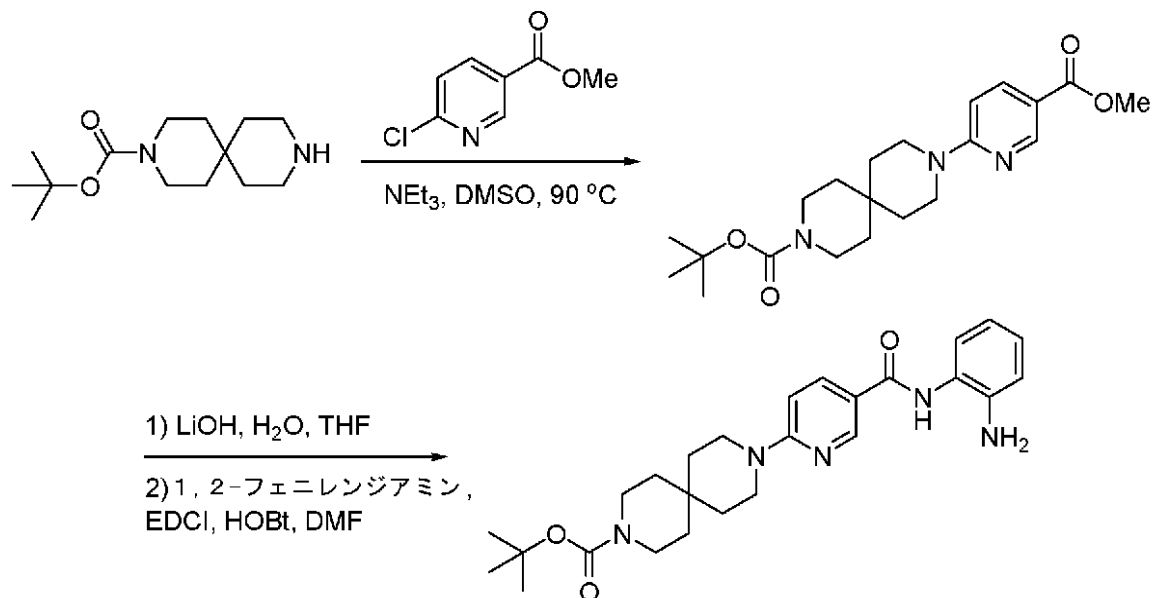
30

【 0 4 4 5 】

実施例 2 7

【 0 4 4 6 】

【化 6 3】



10

【 0 4 4 7 】

9 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 3 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] - ウンデカン - 3 - カルボン酸 tert - ブチル

20

DMSO (5 mL) 中の 6 - クロロニコチン酸メチル (800 mg、3.15 mmol)、NEt₃ (1.00 mL、7.19 mmol) 及び 3 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - カルボン酸 tert - ブチル (1.00 g、3.94 mmol) からなる混合物をマイクロ波照射により 1 時間 100 に加熱した。反応混合物を EtOAc に注ぎ、2 N - NaOH、2 H - HCl、食塩水で洗い、乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過、濃縮して、9 - [5 - (メトキシカルボニル) ピリジン - 2 - イル] - 3 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルを得た。

【 0 4 4 8 】

上記化合物 (100 mg) の溶液を 1 mL の THF と 1 mL の水中で LiOH - H₂O (30 mg、0.71 mmol) と 12 時間攪拌し、次いで、濃縮乾固した。残渣を 3 mL の DMF に溶かし、EDC (250 mg、1.31 mmol)、HOBT (100 mg、0.74 mmol) 及びフェニレンジアミン (100 mg、0.93 mmol) で処理した。混合物を 15 時間攪拌し、EtOAc 中に注ぎ、飽和 NaHCO₃ で洗い、乾燥 (Na₂SO₄)、濾過して濃縮した。エーテル中で破砕し、標題化合物を得た：MS (ESI +)：計算値 [M + 1]⁺ 465.3；観測値：465.3。

30

【 0 4 4 9 】

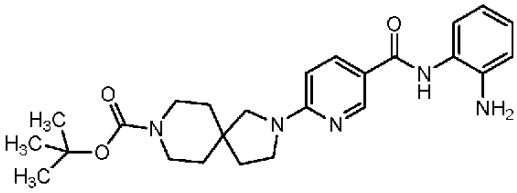
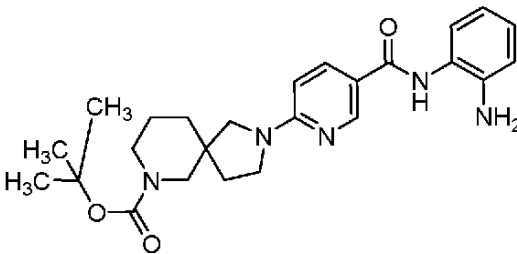
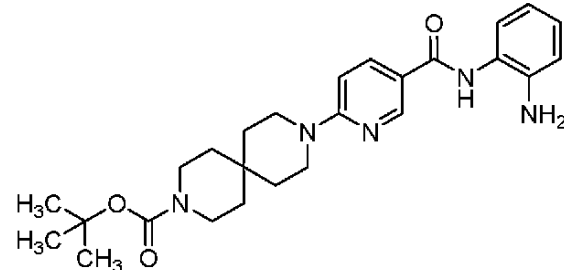
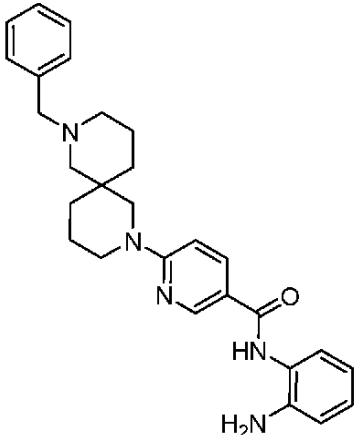
以下の表に記載した化合物は、適切な出発原料を用いて、上記の合成方法と同様の方法により調製した。

【 0 4 5 0 】

40

【表 2 9】

表 2 1

化合物	調製 形状	化学名	MS データ
	中性	2-(5-[[(2-アミノフェニル) アミノ]カルボニル]ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル	計算値 [M ⁺ +1] 452. 3, 観測値 452. 3
	中性	2-(5-[[(2-アミノフェニル) アミノ]カルボニル]ピリジン-2-イル)-2, 7-ジアザスピロ [4. 5]デカン-7-カルボン酸 tert-ブチル	計算値 [M ⁺ +1] 452. 3, 観測値 452. 3
	中性	9-(5-[[(2-アミノフェニル) アミノ]カルボニル]ピリジン-2-イル)-3, 9-ジアザスピロ [5. 5]ウンデカン-3-カルボン酸 tert-ブチル	計算値 [M ⁺ +1] 466. 3, 観測値 466. 3
	中性	N-(2-アミノフェニル)-6-(8-ベンジル-2, 8-ジアザスピロ [5. 5]ウンデカ-2-イル) ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 456. 3, 観測値 456. 3

【 0 4 5 1 】

実施例 2 8

【 0 4 5 2 】

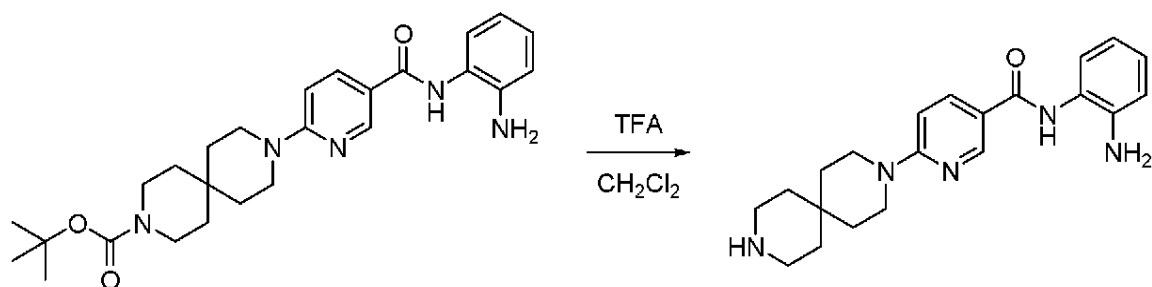
10

20

30

40

【化 6 4】



10

【0453】

N-(2-アミノフェニル)-6-(3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-3-イル)ニコチンアミド

N-(2-アミノフェニル)-6-(3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-3-イル)ニコチンアミド(10mg、0.022mmol)の2mLのTFA/CH₂Cl₂(1:1)中の溶液を1時間攪拌し、濃縮して、標題化合物をTFA塩として得た；MS (ESI+)：計算値[M+1]⁺365.2；観測値：365.2。

【0454】

以下の表に記載した化合物は、適切な出発原料を用いて、上記の合成方法と同様の方法により調製した。

20

【0455】

【表30】

表22

化合物	調製 形状	化学名	MS データ
	TFA	N-(2-アミノフェニル)-6-(2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナ-2-イル)ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 338.2, 観測値 338.2
	中性	N-(2-アミノフェニル)-6-(2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-イル)ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 352.2, 観測値 352.2

30

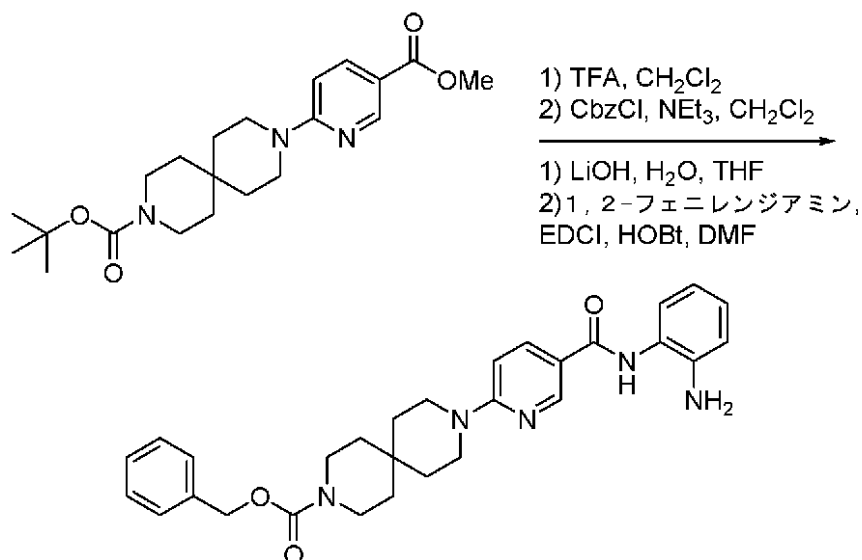
【0456】

実施例29

40

【0457】

【化 6 5】



10

【 0 4 5 8 】

9 - (5 - { [(2 - アミノフェニル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) - 3 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] - ウンデカン - 3 - カルボン酸ベンジル

20

CH₂Cl₂ (1 mL) 及び TFA (1 mL) 中、9 - [5 - (メトキシカルボニル) ピリジン - 2 - イル] - 3 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - カルボン酸 tert - ブチル (100 mg 、 0 . 257 mmol) の溶液を 1 時間攪拌し、濃縮した。油を 2 mL の CH₂Cl₂ に再溶解し、NEt₃ (0 . 15 mL 、 1 . 08 mmol) 及び CbzCl (0 . 060 mL 、 0 . 42 mmol) で処理し、次いで、8 時間攪拌した。混合物を EtOAc 及び飽和 NaHCO₃ に分配し、乾燥 (Na₂SO₄) 、濾過して、濃縮した。残渣を 3 mL の MeOH / THF / 水 (1 : 1 : 1) 中、LiOH - H₂O (30 mg 、 0 . 71 mmol) で 10 時間攪拌し、濃縮乾固し、2 mL の DMF に溶かし、EDC (150 mg 、 0 . 79 mmol) 、HOBT (100 mg 、 0 . 74 mmol) 、及びフェニレンジアミン (100 mg 、 0 . 93 mmol) で処理した。混合物を 18 時間攪拌し、濃縮し、メタノール中で破碎して標題化合物を得た：MS (ESI +) : 計算値 [M + 1] ⁺ 500 . 3 ; 観測値 : 500 . 3 。

30

【 0 4 5 9 】

以下の表に記載した化合物は、適切な出発原料を用いて、上記の合成方法と同様の方法により調製した。

【 0 4 6 0 】

【表 3 1】

表 2 3

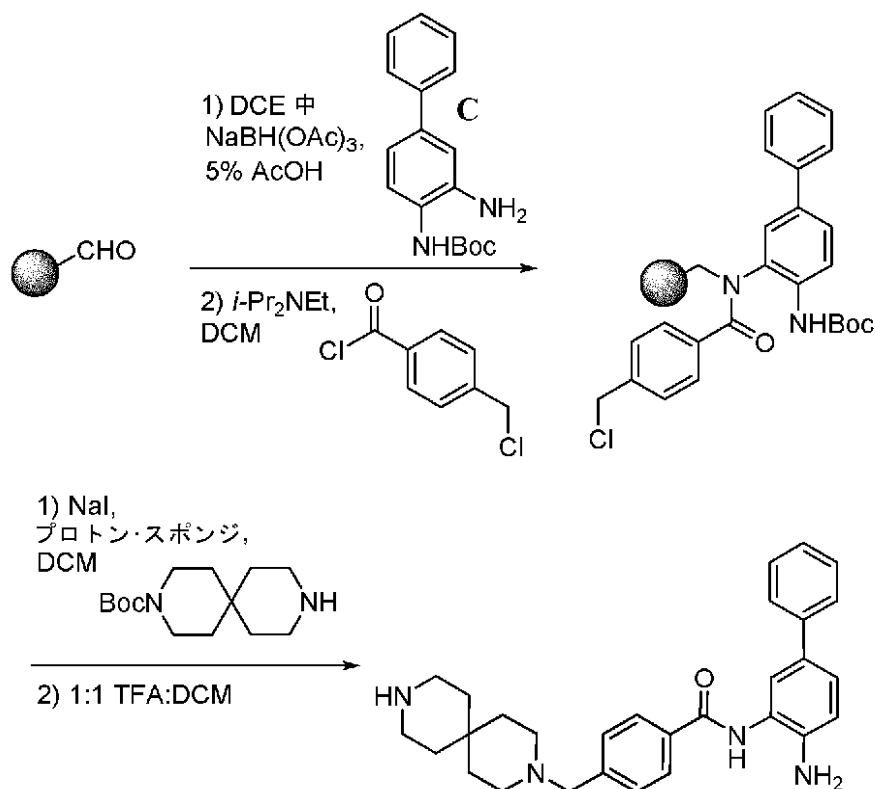
化合物	調製 形状	化学名	MS データ
	中性	2-(5-[(2-アミノフェニル)アミノ]カルボニル]ピリジン-2-イル)-2, 7-ジアザスピロ[3. 5]ノナン-7-カルボン酸ベンジル	計算値 [M ⁺ +1] 472. 2, 観測値 472. 2
	中性	2-(5-[(2-アミノフェニル)アミノ]カルボニル]ピリジン-2-イル)-2, 7-ジアザスピロ[4. 5]デカン-7-カルボン酸ベンジル	計算値 [M ⁺ +1] 486. 2, 観測値 486. 2
	中性	2-(5-[(2-アミノフェニル)アミノ]カルボニル]ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカン-8-カルボン酸ベンジル	計算値 [M ⁺ +1] 486. 2, 観測値 486. 2
	中性	N-(2-アミノフェニル)-6-[8-(3-フェニルプロパノイル)-2, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカ-2-イル]ニコチンアミド	計算値 [M ⁺ +1] 484. 3, 観測値 484. 2

【 0 4 6 1 】

実施例 3 0

【 0 4 6 2 】

【化 6 6】



10

20

【0463】

N - (4 - アミノフェニル - 3 - イル) - 4 - (3 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウン
デカ - 3 - イルメチル) ベンズアミド

F D M P ストラトスフェア樹脂 (充填 1 . 5 m m o l / g) (6 7 m g 、 0 . 1 0 m m o l) 、 1 3 7 m g (0 . 5 m m o l) の (3 - アミノフェニル - 4 - イル) カルバミン酸 *tert* - ブチル (中間体 C) 、 及び 1 m l の 5 % A c O H / D C E をシンチレーション・バイアルに容れ、室温で一夜振盪した。このバイアルに、1 m l の 5 % A c O H / D C E 中の 1 0 6 m g (0 . 5 m m o l) の Na B H (O A c) ₃ を加えた。バイアルに蓋をし、通気孔を空け、室温で 3 日間反応させた。樹脂は以下の溶媒それぞれで、それぞれ 3 回洗浄し、減圧乾燥した：DMF、MeOH、H₂O、MeOH、及び DCM。

30

【0464】

前工程からの樹脂 (0 . 1 m m o l) を 2 m l の D C M 及び 5 1 m g (0 . 4 m m o l) の D I E A と共にシンチレーション・バイアルに容れた。バイアルを 1 分間振盪し、3 8 m g (0 . 2 m m o l) の塩化 4 - クロロメチルベンゾイルを加えた。バイアルに蓋をし、通気孔を空け、室温で一夜反応させた。樹脂は以下の溶媒それぞれで、それぞれ 3 回洗浄し、減圧乾燥した：DCM、DMF、H₂O、MeOH、及び DCM。

【0465】

前工程からの樹脂 (0 . 1 m m o l) を、2 1 4 m g (1 . 0 m m o l) のプロトン・スポンジ、4 5 m g (0 . 3 m m o l) の Na I 、 7 7 m g (0 . 5 m m o l) の 3 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - カルボン酸 *tert* - ブチル、及び 2 m l の DMF と共に、シンチレーション・バイアルに容れた。樹脂は以下の溶媒それぞれで、それぞれ 3 回洗浄し、減圧乾燥した：DMF、H₂O、MeOH、及び DCM。

40

【0466】

前工程からの樹脂 (0 . 1 m m o l) を 3 m l の D C M : T F A (1 : 1) により、室温で 2 時間切断した。濾液を集め、HPLC により精製し、生成物、N - (4 - アミノフェニル - 3 - イル) - 4 - (3 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカ - 3 - イルメチル) ベンズアミドを白色固体として得た：MS (E S I +) : 計算値 [M + H] ⁺ 4 5 5

50

. 3 ; 観測値 : 4 5 5 . 3。

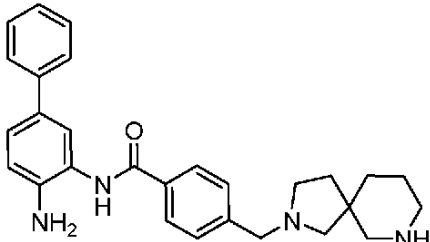
【 0 4 6 7 】

以下の表に記載した化合物は、適切な出発原料を用いて、上記の合成方法と同様の方法により調製した。

【 0 4 6 8 】

【表 3 2】

表 2 4

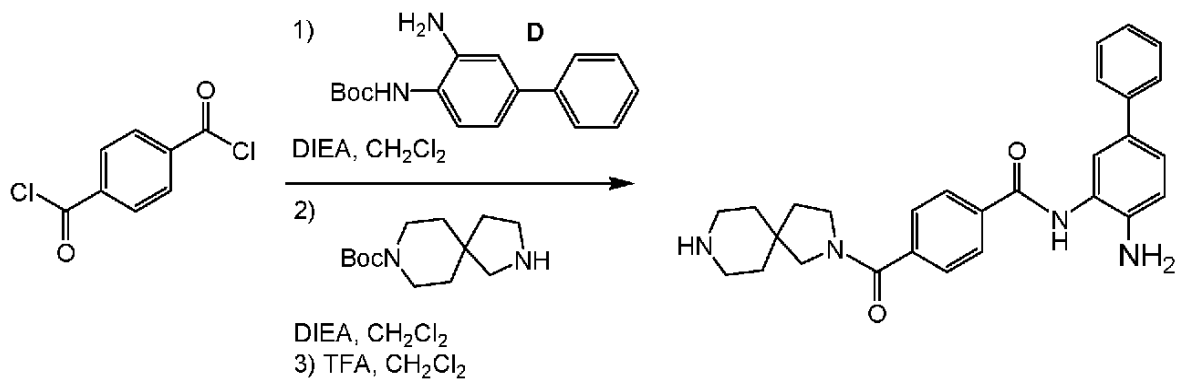
化合物	調製 形状	化学名	MS データ
	中性	N-(4-アミノビフェニル-3-イル)-4-(2,7-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-イルメチル)ベンズアミド	計算値 [M ⁺ +1] 441.3, 観測値 441.3

【 0 4 6 9 】

実施例 31

【 0 4 7 0 】

【化 6 7】



【 0 4 7 1 】

N - (4 - アミノビフェニル - 3 - イル) - 4 - (2 , 8 - ジアザスピロ [4 , 5] デカ - 2 - イルカルボニル) ベンズアミド

ジクロロメタン (2 0 m L) 中の塩化テレフタロイル (3 3 8 m g 、 1 . 6 6 4 m m o l) の攪拌溶液に、 (3 - アミノビフェニル - 4 - イル) カルバミン酸 t e r t - ブチル (4 7 3 m g 、 1 . 6 6 4 m m o l) を 1 0 分間でゆっくりと加え、次いで、ジイソプロピルエチルアミン (2 9 0 μ L 、 1 . 6 6 4 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。次いで、 1 , 8 - ジアザスピロ [4 , 5] デカン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (4 0 0 m g 、 1 . 6 6 4 m m o l) を加え、さらにジイソプロピルエチルアミン (2 9 0 μ L 、 1 . 6 6 4 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物が白濁した。アルゴノート M P - カーボネート捕捉樹脂 (1 . 7 2 g 、 4 . 9 9 2 m m o l) を加え、室温で一夜攪拌した。ジメチルホルムアミド (2 0 m L) を加えて、混合物を完全に溶解し、捕捉樹脂から濾過して、濃縮した。ジクロロメタン (4 m L) を加え、攪拌して懸濁液を形成させ、次いで、トリフルオロ酢酸 (4 m L) で処理した。室温で 2 時間攪拌した後、反応混合物を濃縮し、粗製の残渣を逆相クロマトグラフィー (5 - 7 0 - 9 5 % アセトニトリル / 水 ; 0 . 1 % ギ酸含有) により精製した。適切

なフラクションを併合し、凍結乾燥した。MS (ESI+) : 計算値 $[M+H]^+$ 455.2 ; 観測値 : 455.1。

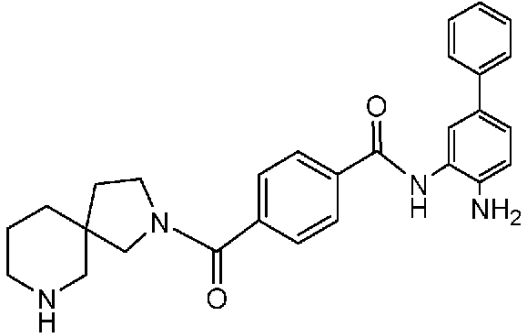
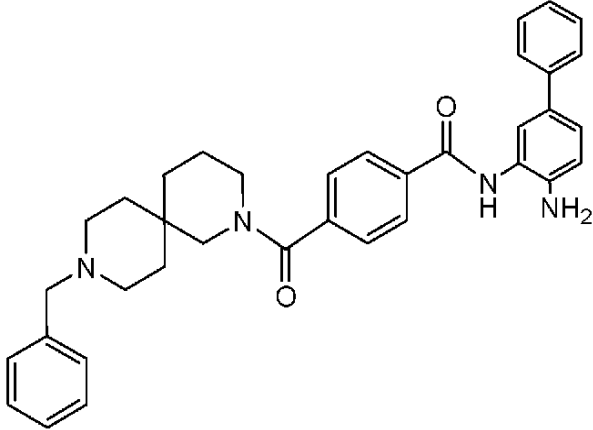
【0472】

以下の表に記載した化合物は、適切な出発原料を用いて、上記の合成方法と同様の方法により調製した。

【0473】

【表33】

表25

化合物	調製 形状	化学名	MS データ
	中性	N-(4-アミノビフェニル-3-イル)-4-(2,7-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-イルカルボニル)ベンズアミド	計算値 $[M^++1]$ 455.2, 観測値 455.1
	中性	N-(4-アミノビフェニル-3-イル)-4-[(9-ベンジル-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-2-イル)カルボニル]ベンズアミド	計算値 $[M^++1]$ 559.3, 観測値 559.2

【0474】

実施例32

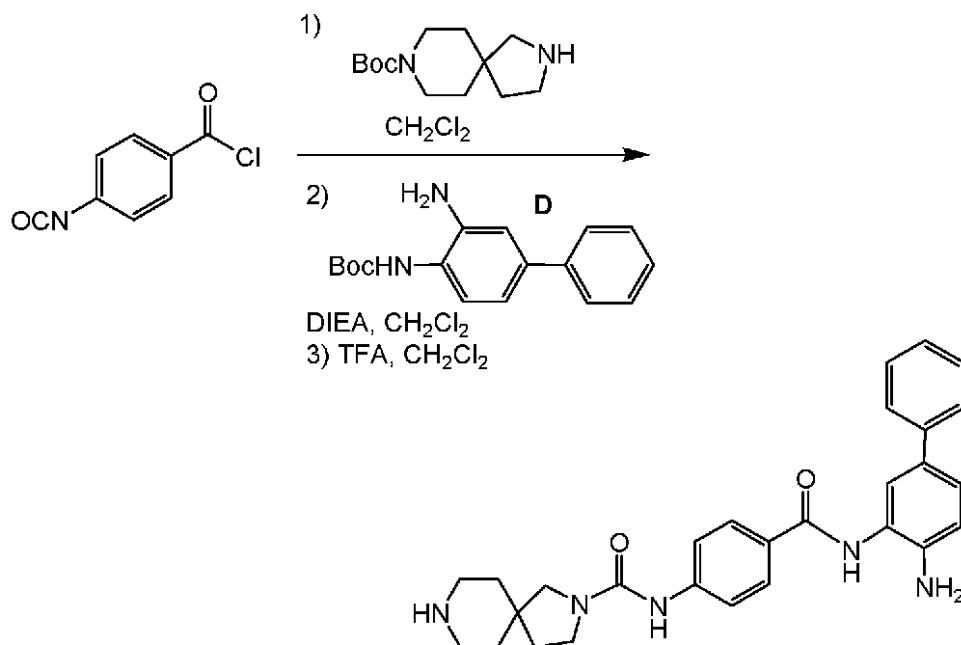
【0475】

10

20

30

【化 6 8】



10

【0476】

20

N - (4 - { [(4 - アミノビフェニル - 3 - イル) アミノ] カルボニル } フェニル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボキサミド

ジクロロメタン (3 mL) 中の塩化 4 - イソシアナトベンゾイル (50 mg、0 . 275 mmol) の溶液に、2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル (60 mg、0 . 275 mmol) を 10 分間でゆっくりと加えた。反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。次いで、(3 - アミノビフェニル - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (78 . 2 mg、0 . 275 mmol) を加え、さらにジイソプロピルエチルアミン (48 μL、0 . 275 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。アルゴノート MP - カーボネート捕捉樹脂 (285 mg、0 . 825 mmol) を加え、室温で一夜攪拌した。次いで、混合物を捕捉樹脂から濾過して、濃縮した。ジクロロメタン (1 mL) を加え、攪拌し、次いで、トリフルオロ酢酸 (1 mL) で処理した。室温で 2 時間攪拌した後、反応混合物を濃縮し、粗製の残渣を逆相クロマトグラフィー (5 - 50 - 95 % アセトニトリル / 水 ; 0 . 1 % ギ酸含有) により精製した。適切なフラクションを併合し、凍結乾燥した。MS (ESI +) : 計算値 [M + H] ⁺ 470 . 2 ; 観測値 : 470 . 1。

30

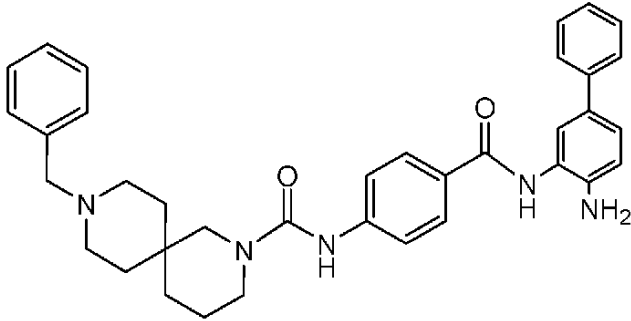
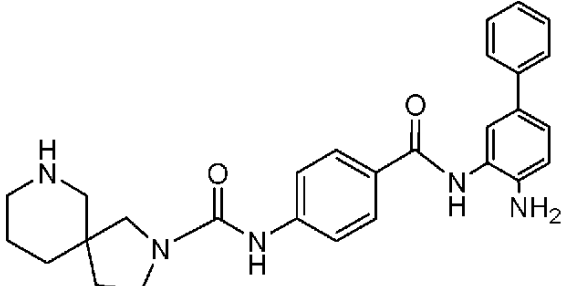
【0477】

以下の表に記載した化合物は、適切な出発原料を用いて、上記の合成方法と同様の方法により調製した。

【0478】

【表 3 4】

表 2 6

化合物	調製 形状	化学名	MS データ
	中性	N-(4-([(4-アミノビ フェニル-3-イル) アミノ]カルボニル) フェニル)-9-ベンジ ル-2,9-ジアザスピロ [5.5]ウンデカン-2- カルボキサミド	計算値 [M ⁺ +1] 574.3, 観測値 574.2
	中性	N-(4-([(4-アミノビ フェニル-3-イル) アミノ]カルボニル) フェニル)-2,7- ジアザスピロ[4.5] デカン-2-カルボキサ ミド	計算値 [M ⁺ +1] 470.2 観測値 470.1

【0479】

実施例 3 3

新規化合物によるHDAC阻害 - HDAC1 - フラグ・アッセイ：

新規化合物について、インビトロ脱アセチル化アッセイ法を用い、ヒストン・デアセチラーゼ、サブタイプ1 (HDAC1) を阻害する能力につき試験した。本アッセイ法の酵素起源は、安定的に発現する哺乳動物細胞から免疫精製したエピトープ - 標識ヒトHDAC1複合体であった。基質はアセチル化リジン側鎖を有する市販品 (バイオモル・リサーチ・ラボラトリーズ、インク；プリマウス・ミーティング、ペンシルバニア) であった。該基質と精製HDAC1複合体とをインキュベートすることにより脱アセチル化すると、脱アセチル化レベルに正比例する蛍光が作り出される。酵素調製品についてのKmでの基質濃度を用い、新規化合物を濃度上昇下に存在させ、脱アセチル化アッセイを実施し、脱アセチル化反応の50%阻害 (IC50) に必要な化合物濃度を準定量的に決定する。上記の実施例及び表に記載した本発明化合物は、約1 μM未満の濃度でヒストン・デアセチラーゼ阻害活性を示す。

【0480】

実施例 3 4

細胞株におけるHDAC阻害 - ATPアッセイ

本発明の新規化合物について、ヒト子宮頸癌 (HeLa) 及び直腸癌 (HCT116) 細胞の増殖を阻害する能力につき試験した。

【0481】

本アッセイはバイアライト・アッセイ (Vialight Assay) とも言われ、細胞のATPレベルを細胞の増殖を定量する手段として測定する。本アッセイ法ではキャンプレックス (Camprex) の生物発光法 (バイアライト・プラス；カタログ#LT07-121) を使用する。ルシフェラーゼはATPの存在下に、ルシフェリンをオキシルシフェリンと光に変換する。生成する光の量 (565 nmにて発光) を測定し、相対的増殖量と相関させる。ヒト子宮頸癌 (HeLa) 又は直腸癌 (HCT116) 細胞は、媒

体と、又は化合物濃度を上昇させて、48、72又は96時間インキュベートした。細胞増殖は、培養ウエルに細胞溶解剤（パイアライト・アッセイキットに備えてある）を直接加え、次いで、ATP-モニター試薬（ルシフェラーゼ/ルシフェリン含有）を加えて、定量した。次いで、生成する光量を測定した（565 nmで発光）。生成する光量は、565 nm吸光度により測定した場合、培養液中の生存細胞数に正比例する。

【0482】

本発明につきその実施態様を参照しながら、具体的に開示し、記載したが、その形状及び詳細において様々な改変をなし得ること、またそれらは記載された本発明の意味から逸脱することなく実施し得ることを当業者は理解しよう。むしろ、本発明の範囲は別添の請求項に定義されたとおりである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/455	(2006.01)	A 6 1 K 31/438
A 6 1 K	31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/455
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	31/18	(2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P 31/18
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/06
			A 6 1 P 37/08
			A 6 1 P 43/00 1 1 1

- (72)発明者 クローズ, ジョシュア
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 ハンブレット, クリストファー
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 ハイダーブレヒト, リチャード, ダブリュー
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 カタール, ソロモン, ディー
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 クリマン, ローラ, ティー
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 マンブレイアン, ダウン, エム
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 メソット, ジョーイ, エル
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 ミラー, トーマス
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 スローマン, デビッド, エル
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 スタントン, マシュー, ジー
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 テンペスト, ポール
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 ザビーレク, アンナ, エー
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

ン・アベニュー・126

審査官 伊藤 幸司

- (56)参考文献 特表2005-519950(JP,A)
特表2005-502641(JP,A)
米国特許出願公開第2005/0234033(US,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 471/10
C07D 487/10
C07D 491/107
C07D 498/10
A61K 31/33-33/44
A61P 1/00-43/00
CAPLUS/REGISTRY(STN)