

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2017-71567

(P2017-71567A)

(43) 公開日 平成29年4月13日(2017.4.13)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C07C 271/20 (2006.01)	C07C 271/20 CSP	4C055
A61K 31/27 (2006.01)	A61K 31/27	4C076
A61K 31/192 (2006.01)	A61K 31/192	4C086
C07D 213/30 (2006.01)	C07D 213/30	4C206
A61K 31/4406 (2006.01)	A61K 31/4406	4H006
審査請求 未請求 請求項の数 6 OL (全 55 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2015-198860 (P2015-198860)
 (22) 出願日 平成27年10月6日 (2015.10.6)

(71) 出願人 509349141
 京都府公立大学法人
 京都府京都市上京区河原町通広小路上る梶井町465
 (74) 代理人 110000796
 特許業務法人三枝国際特許事務所
 (72) 発明者 鈴木 孝禎
 京都府京都市上京区河原町通広小路上る梶井町465 京都府公立大学法人 京都府立医科大学内
 (72) 発明者 伊藤 幸裕
 京都府京都市上京区河原町通広小路上る梶井町465 京都府公立大学法人 京都府立医科大学内

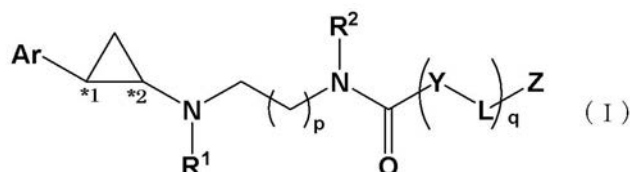
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗がん剤デリバリー分子

(57) 【要約】

【課題】本発明は、リシン特異的脱メチル化酵素1 (Lysine-specific demethylase 1, LSD1) を高発現するがん細胞を標的とした抗がん剤として用いることができる化合物又はその塩を提供することを課題とする。

【解決手段】下記式(I)で表される化合物又はその薬学上許容される塩。



[式中、Ar、R¹、R²、L、Z、p、q、*1及び*2は、明細書中に定義するとおり。]

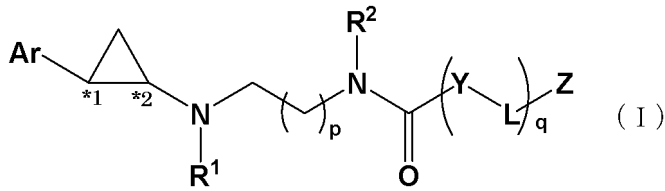
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (I) で表される化合物又はその薬学上許容される塩。

【化 1】



10

[式中、

Ar は、置換基を有してもよいアリール基又は置換基を有してもよいヘテロアリール基を示す。

* 1 及び * 2 は、不斉炭素を示す。

R¹ 及び R² は、独立して、水素原子又はアルキル基を示す。

Y L は、リンカー基を示す (Y は、O、S、又はNHを示す) 。

Z H は、DOH、DSH、DNH₂ 又は D₁ D₂ NH で表される医薬化合物を示す。

p は、1 ~ 3 の整数を示す。

q は、0 又は 1 を示す。]

20

【請求項 2】

Z H で表される医薬化合物が抗腫瘍剤である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

【請求項 3】

リンカー基が脱離反応を介して脱離可能なリンカー基である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

【請求項 4】

下記のいずれかの化合物又はその薬学上許容される塩。

(E/Z)-4-(1-(4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)フェニル)-2-フェニルプロト-1-エン-1-イル)フェニル(2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)カルバメート；

(E/Z)-4-(1-(4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)フェニル)-2-フェニルプロト-1-エン-1-イル)フェニルメチル(2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)カルバメート

N¹-{{{[N-メチル-N-(trans-2-フェニルシクロプロピル)アミノ]エチル}カルバモイル}オキシ}-N8-フェニルオクタンジアミド；

N¹-((メチル(2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)カルバモイル)オキシ)-N8-フェニルオクタンジアミド；

ピリジン-3-イルメチル4-((2-(3-(2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)ウレイド)フェニル)カルバモイル)ベンジルカルバメート；

ピリジン-3-イルメチル4-((2-(3-メチル-3-(2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)ウレイド)フェニル)カルバモイル)ベンジルカルバメート；

4-(((2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)カルバモイル)(5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)カルバモイル)安息香酸；

4-((メチル(2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)カルバモイル)(5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)カルバモイル)安息香酸；

4-((メチル(3-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)プロピル)カルバモイル)(5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)カルバモイル)安息香酸；

4-((メチル(4-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)ブチル)カルバモイル)(5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)カルバモイル)安息香酸；

4-(((8-オキシ-8-(フェニルアミノ)オクタンアミド)オキシ)メチル)フェニルメチル(2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)カルバメート；

4-((4-((メチル(2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)カルバモイル)オ

50

キシ)ベンジル)(5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)カルバモイル)安息香酸；

4-((3-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,5-ジメチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)メチル)フェニルメチル(2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)カルバメート

【請求項 5】

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩を含む医薬組成物。

【請求項 6】

請求項 2 又は 4 に記載の化合物又はその薬学上許容される塩を有効成分とする抗腫瘍剤

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、主にリシン特異的脱メチル化酵素1 (Lysine-specific demethylase 1, LSD1) を高発現するがん細胞を標的とした抗がん剤として用いることができる化合物又はその塩に関する。本発明は、当該化合物等を有効成分として含む医薬組成物にも関する。

【背景技術】

【0002】

がんの化学療法は一般に細胞毒性型抗がん剤の多剤併用や分子標的治療薬によって行われている。しかし、抗がん剤は一定の治療効果が得られる反面、重篤な副作用を示す。近年、生物製剤が発展し、がん特異的に発現するマーカーを標的とした抗体医薬が高い治療効果をもたらしている。さらに、最近では抗体製剤と副作用の強い医薬品を結合させた antibody-drug conjugate (ADC) が開発され、副作用の強い抗がん剤の作用をがん選択的に発現させることが可能になってきた。一方で、ADCは生物製剤であるため、低い経口吸収性、低い組織透過性、高分子量、高い生産コスト等課題も多くある。

20

【0003】

リシン特異的脱メチル化酵素1 (Lysine-specific demethylase 1, LSD1) は乳がん、白血球細胞、神経芽細胞腫、グリオーマ等のがんに高発現し、がんのバイオマーカーや分子標的として注目されている。LSD1はヒストンのモノ、ジメチル化されたリシン残基を酸化

30

【0004】

代表的なLSD1阻害薬であるtrans-phenylcyclopropylamine (PCPA) はLSD1の補酵素であるFADと付加体を形成し、LSD1を不可逆的に阻害することが報告されている(非特許文献1)。また、抗癌剤として、リシン様構造を有するLSD1選択阻害薬が報告されている(非特許文献2~3、特許文献1~2)。しかし、これらの化合物は、臨床応用するためには効果が不十分であり、さらなる開発が求められているのが現状である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】国際公開WO2010/143582号

【特許文献2】国際公開WO2014/084298号

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】Biochemistry 2007, 46, pp4408-4416

【非特許文献2】J. Am. Chem. Soc, 2009, 131, pp17536-17537

【非特許文献3】Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 8620-8624.

40

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

50

本発明者は、抗がん剤をがん細胞に選択的に送り届ける分子としてPCPAの窒素原子上に適切なリンカーを介して抗がん剤を結合させた化合物が、がんを高発現しているLSD1を不可逆的に阻害し、遊離のアミン化合物を酵素活性中心の外に放出し、かつ、遊離したアミン化合物は分子内環化を引き起こし、抗がん剤を放出することを見出した。本発明者はさらに鋭意研究を行い、本発明を完成した。

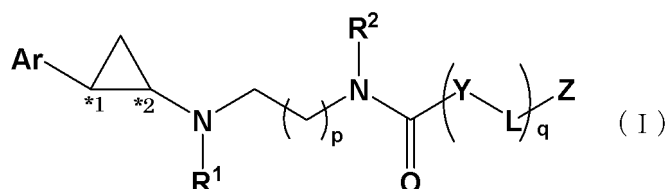
【0008】

本発明は、以下の態様を包含する：

項1、下記式(I)で表される化合物又はその薬学上許容される塩。

【0009】

【化1】



10

【0010】

[式中、

Arは、置換基を有してもよいアリール基又は置換基を有してもよいヘテロアリール基を示す。

20

*1及び*2は、不斉炭素を示す。

R¹及びR²は、独立して、水素原子又はアルキル基を示す。

YLは、リンカー基を示す(Yは、O、S、又はNHを示す)。

ZHは、DOH、DSH、DNH₂又はD₁D₂NHで表される医薬化合物を示す。

pは、1～3の整数を示す。

qは、0又は1を示す。]

項2、ZHで表される医薬化合物が抗腫瘍剤である、請求項1に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

【0011】

項3、リンカー基が脱離反応を介して脱離可能なリンカー基である、請求項1又は2に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

30

【0012】

項4、下記のいずれかの化合物又はその薬学上許容される塩。

(E/Z)-4-(1-(4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)フェニル)-2-フェニルブト-1-エン-1-イル)フェニル(2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)カルバメート；

(E/Z)-4-(1-(4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)フェニル)-2-フェニルブト-1-エン-1-イル)フェニルメチル(2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)カルバメート

N¹-{[N-メチル-N-(trans-2-フェニルシクロプロピル)アミノ]エチル}カルバモイル}オキシ}-N8-フェニルオクタンジアミド；

N¹-((メチル(2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)カルバモイル)オキシ)-N8-フェニルオクタンジアミド；

40

ピリジン-3-イルメチル4-((2-(3-(2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)ウレイド)フェニル)カルバモイル)ベンジルカルバメート；

ピリジン-3-イルメチル4-((2-(3-メチル-3-(2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)ウレイド)フェニル)カルバモイル)ベンジルカルバメート；

4-(((2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)カルバモイル)(5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)カルバモイル)安息香酸；

4-((メチル(2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)カルバモイル)(5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)カルバモイル)安息香酸；

4-((メチル(3-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)プロピル)カルバモイル)(5,5,8

50

,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)カルバモイル)安息香酸 ;
 4-((メチル(4-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)ブチル)カルバモイル)(5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)カルバモイル)安息香酸 ;
 4-(((8-オキソ-8-(フェニルアミノ)オクタンアミド)オキシ)メチル)フェニルメチル(2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)カルバメート ;
 4-((4-((メチル(2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)カルバモイル)オキシ)ベンジル)(5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)カルバモイル)安息香酸 ;
 4-((3-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,5-ジメチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)メチル)フェニルメチル(2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)カルバメート

10

項 5、項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩を含む医薬組成物。

【 0 0 1 3 】

項 6、項 2 又は 4 に記載の化合物又はその薬学上許容される塩を有効成分とする抗腫瘍剤。

【 発明の 効果 】

【 0 0 1 4 】

本発明により、抗腫瘍剤などの医薬化合物をがん細胞に選択的に送り届けることができる化合物が提供される。本発明の化合物は、がん細胞では医薬化合物を放出するが、LSD1をほとんど発現しない正常細胞においてはそれを放出しない。従って、がん選択的な医薬化合物の放出が可能になる。さらに、本発明の化合物は合成も簡便かつ低コストで行なうことができ、低分子化合物であるためADC等と比較して経口吸収性、組織透過性の改善も期待できる。

20

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 1 5 】

【 図 1 】 a) PCPAの構造とLSD1阻害機構。 b) 本発明の化合物の一例

【 図 2 】 LSD1と関連する標的に作用する本発明の化合物の一例

【 図 3 】 リンカー基の例

【 図 4 】 LSD1存在下におけるPCPA-Tm-a/bの4OHT放出能

30

【 図 5 】 乳がん細胞MCF7と正常細胞HMECに対するPCPA-Tm-a/bの効果

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 1 6 】

1. 化合物

本発明の化合物は、下記一般式 (I) で表される化合物又はその薬学上許容される塩である。

【 0 0 1 7 】

Arは、置換基を有してもよいアリール基又は置換基を有してもよいヘテロアリール基である。

【 0 0 1 8 】

「アリール基」とは、主に6員の芳香族炭化水素環からなる単環又は多環系の基を意味する。具体例としては、フェニル、ナフチル、フルオレニル、アントリル、ピフェニル、テトラヒドロナフチル、フェナントリルが挙げられる。

40

【 0 0 1 9 】

「ヘテロアリール基」とは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される1~3個のヘテロ原子を含む、5又は6員の芳香環からなる単環又は多環系の基を意味し、多環系の場合には少なくとも1つの環が芳香環であればよい。具体例としては、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル、キノリル、イソキノリル、ベンゾ [b] チエニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾ

50

リル、ベンゾオキサゾリルが挙げられる。

【0020】

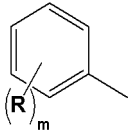
Arとして、好ましくは置換基を有してもよいアリール基、より好ましくは置換基を有してもよいフェニル基または置換基を有してもよいビフェニル基である。

【0021】

Arの好ましい態様の1つとして、下記式の置換基を有してもよいフェニル基が挙げられる。

【0022】

【化2】



10

【0023】

[式中、Rは、置換基を表す。mは、0～5の整数を表す。]

mは置換基の数を表す。mは、好ましくは0～3の整数、より好ましくは0又は1である。置換基としては、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、パーフルオロアルキル基、ニトロが好ましく、フッ素原子、塩素原子、メチル、tert-ブチル、メトキシ、トリフルオロメチル、ニトロがより好ましい。置換基の位置は特に限定されない。m=1の場合、置換基の位置はオルト、メタ、パラのいずれであってもよい。

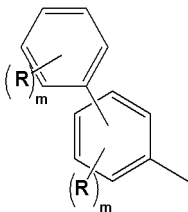
20

【0024】

Arの別の好ましい態様の1つとして、下記式の置換基を有してもよいビフェニル基が挙げられる。

【0025】

【化3】



30

【0026】

[式中、Rは、置換基を表す。mは、それぞれ、0～5の整数を表す。]

mは置換基の数を表す。mは、好ましくは0～3の整数、より好ましくは0又は1である。置換基としては、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、パーフルオロアルキル基、ニトロが好ましく、フッ素原子、塩素原子、メチル、tert-ブチル、メトキシ、トリフルオロメチル、ニトロがより好ましい。置換基の位置は特に限定されない。

【0027】

R¹及びR²は、独立して、水素原子またはアルキル基を示す。

【0028】

「アルキル基」としては、直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、n-ヘキシルなどの炭素数1～6のアルキル基が挙げられる。好ましくは炭素数1～3のアルキル基であり、特に好ましくはメチルである。

40

【0029】

一般式(I)中、*1及び*2は不斉炭素を示す。

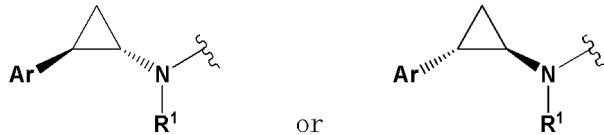
【0030】

C^{*1}に結合するAr部位と、C^{*2}に結合する窒素原子とは、C^{*1}及びC^{*2}が構成するシクロプロパン環に対して、相対配置が下記トランス配置

【0031】

50

【化4】



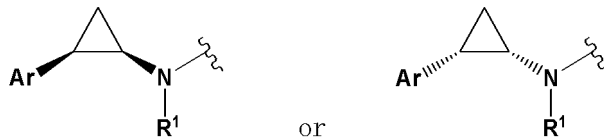
【0032】

[式中、R¹、Arは、前記に同じ。]

又は、相対配置が下記シス配置

【0033】

【化5】



【0034】

[式中、R¹、Arは、前記に同じ。]

のいずれであってもよく、トランス配置であることが好ましい。

【0035】

本発明の化合物は、上記立体異性体のいずれか単一のもの（エナンチオマー）であっても、2種以上の混合物であってもよい。

【0036】

pは、1～3の整数、好ましくは1又は2である。

【0037】

ZHは、DOH、DSH、DNH₂又はD¹D²NHのいずれかで表される医薬化合物を示す。すなわち、ZHは、-OH基（水酸基）、-SH基（メルカプト基）、又は、-NH₂基若しくは-NH-基（1級又は2級アミノ基）（以下、単にXH基という場合がある。）を有する医薬化合物である。「医薬化合物」とは、ヒトまたは動物の疾病の診断、治療または予防に使用でき、医薬として用いられ得る生理活性を有する化合物を意味する。

【0038】

医薬化合物としては、中枢神経用薬、末梢神経系用剤、感覚器官用薬などの神経系及び感覚器官用医薬；循環器官用剤、呼吸器官用薬、消化器官用薬、ホルモン剤、泌尿生殖器官及び肛門用薬、外皮用薬などの個々の器官系用医薬；ビタミン剤、滋養強壮薬などの代謝性医薬；細胞賦活用薬、腫瘍用薬（抗腫瘍剤等）などの組織細胞機能用医薬；抗生物質などの病原生物に対する医薬が例示される。

【0039】

好ましい医薬化合物としては、抗腫瘍剤（抗がん剤）、特に好ましくはLSD1と協同的にがん細胞の増殖に関与している因子に作用する抗腫瘍剤である。LSD1と協同的にがん細胞の増殖に関与している因子としては、HDAC1/2、SIRT1、KDM4Cなどのヒストン修飾酵素；AR、ER、RARなどの核内受容体が例示される。

【0040】

LSD1と協同的にがん細胞の増殖に関与している因子に作用する抗腫瘍剤としては、4-ヒドロキシタモキシフェン（エストロゲン受容体（ER）アンタゴニストの抗腫瘍剤であるタモキシフェンの治療効果を有する代謝物）、ポリノスタット（別名スベロイルアニリドヒドロキサム酸（SAHA）；ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害薬）、エンチノスタット（開発名：MS275；ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害薬）、タミパロテン（開発名：Am80；アンドロゲン受容体（AR）アンタゴニスト）、ニルタミド（レチノイン酸受容体（RAR）アゴニスト）、アザシチジン（DNAメチル基転移酵素（DNMT）阻害剤）などの抗腫瘍剤が挙げられる。

【0041】

10

20

30

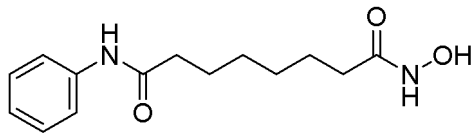
40

50

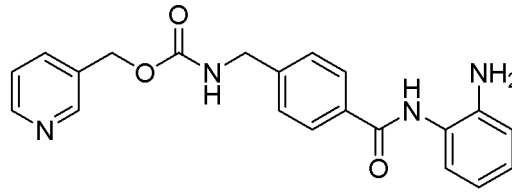
上記に例示した化合物を表す式を以下に示す。

【 0 0 4 2 】

【 化 6 】

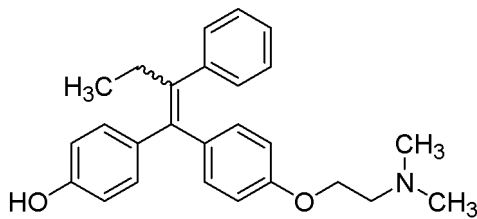


vorinostat
HDAC inhibitor



entinostat
HDAC inhibitor

10

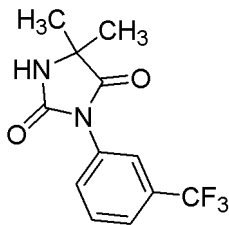


4-hydroxytamoxifen
(active metabolite of tamoxifen)
ER α antagonist

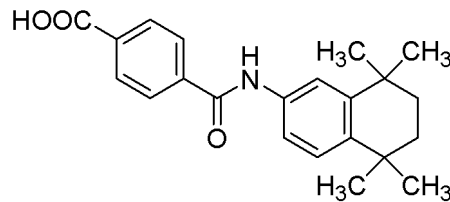
20

【 0 0 4 3 】

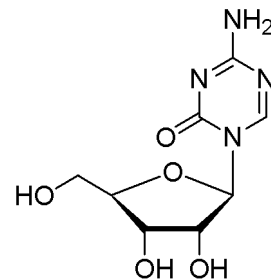
【 化 7 】



nilutamide
AR antagonist



tamibarotene
RAR α agonist



azacytidine
DNMT inhibitor

30

【 0 0 4 4 】

ZHで表される医薬化合物として、LSD1と協同的にがん細胞の増殖に關与している因子に作用する抗腫瘍剤を使用することで、がん細胞選択的なドラッグデリバリーに加え、LSD1と協同的にがん細胞の増殖に關与している因子が阻害され、相乗的な抗がん作用が期待される。

【 0 0 4 5 】

下記の文献には、LSD1阻害薬と、HDAC、RARアゴニスト、ヒストン脱メチル化阻害薬の併用が、血液腫瘍、グリオーマ、乳がん、前立腺癌に対して相乗的な効果を示すことが開示されている。

- 1) Nat. Med. 2012, 18, 605-611
- 2) Leukemia. 2014, 28, 2155-2164
- 3) Neuro Oncol. 2015 Mar 19
- 4) Carcinogenesis 2013, 34, 1196-1207
- 5) J. Med. Chem. 2010, 53, 5629-5638。

【 0 0 4 6 】

ZHで表される医薬化合物における -OH基、-SH基、又は、-NH₂基若しくは -

40

50

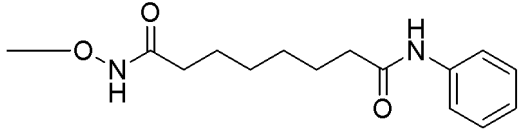
NH-基は、Hを置換し本発明の化合物とすることで、その活性（例えば、ZHで表される医薬化合物が抗腫瘍剤である場合は、抗腫瘍活性）を低減又は消失させる位置の基であることが好ましい。

【0047】

- Zの具体例として、式(d1)～(d6)のいずれかで表されるものが挙げられる：

【0048】

【化8】

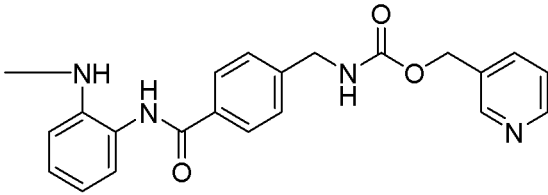


(d1)

10

【0049】

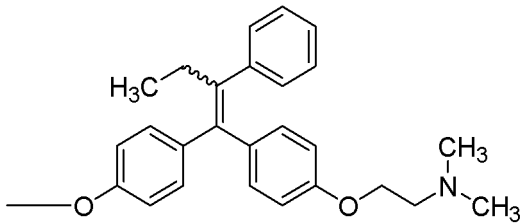
【化9】



(d2)

【0050】

【化10】

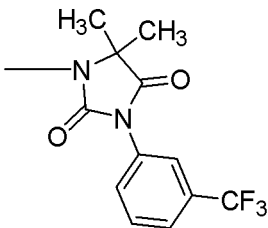


(d3)

20

【0051】

【化11】

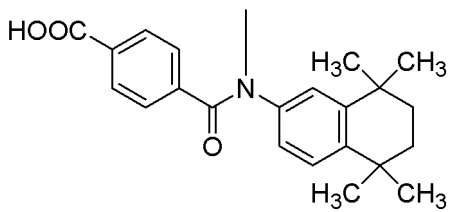


(d4)

30

【0052】

【化12】

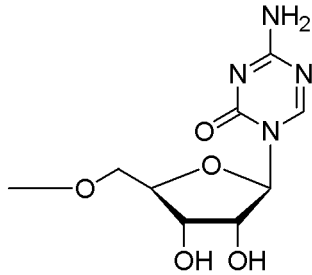


(d5)

40

【0053】

【化 1 3】



(d 6)

【0054】

10

例えば式(d 1)(ZHで表される医薬化合物は、ポリノスタット)、式(d 3)(ZHで表される医薬化合物は、ヒドロキシタモキシフェン)及び式(d 6)(ZHで表される医薬化合物は、アザシチジン)の場合、-Zは-ODと表すことができる。すなわち、DOHで表される医薬化合物の例として、ポリノスタット、ヒドロキシタモキシフェン、アザシチジンが挙げられる。

【0055】

例えば式(d 2)(ZHで表される医薬化合物は、エンチノスタット)の場合、-Zは-NHDと表すことができる。すなわち、DNH₂で表される医薬化合物の例として、エンチノスタットが挙げられる。

【0056】

20

例えば式(d 4)(ZHで表される医薬化合物は、ニルタミド)及び式(d 5)(ZHで表される医薬化合物は、タミパロテン)の場合、-Zは-ND¹D²と表すことができる。すなわち、D¹D²NHで表される医薬化合物の例として、ニルタミド、タミパロテンが挙げられる。

【0057】

D¹D²NHで表される医薬化合物において、D¹とD²はそれぞれがN原子と結合する独立した部分であっても、D¹D²が2箇所でN原子と結合している一つの部分であってもよい。

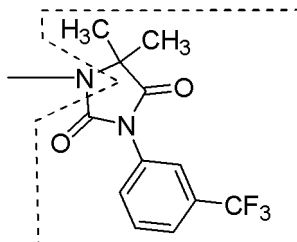
【0058】

例えば式(d 4)において、D¹D²は、下記において破線で囲う1つの部分をいう。

30

【0059】

【化 1 4】



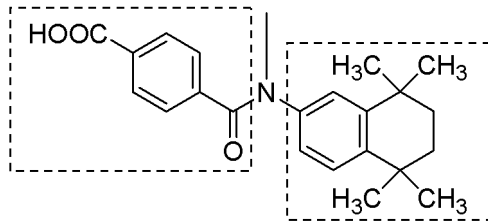
【0060】

40

例えば式(d 5)において、D¹及びD²は、下記において破線で囲う2つ部分のそれぞれいづれかいう。

【0061】

【化 1 5】



【 0 0 6 2】

その他、ZHで表される医薬化合物として、カンプトテシン（I型トポイソメラーゼ阻害剤）、5-FU（5-フルオロウラシル；チミジン酸合成酵素阻害剤）、メルカプトプリン（ヌクレオシド生合成阻害剤）、ドキソルビシン（ヌクレオシド生合成阻害剤）、パクリタクセル（微小管脱重合阻害薬）、5-カルボキシ-8-ヒドロキシキノリン（IOX1；ヒストン脱メチル化酵素阻害剤）、EPZ-6438（ヒストンメチルトランスフェラーゼEZH2酵素阻害剤）、GSK343（ヒストンメチルトランスフェラーゼEZH2酵素阻害剤）、GSK126（ヒストンメチルトランスフェラーゼEZH2酵素阻害剤）3-デアザネプラノシンA（DZNeP；ヒストンメチルトランスフェラーゼEZH2酵素阻害剤）などを挙げることもできる。

10

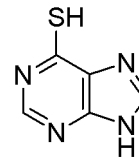
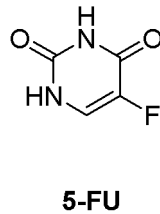
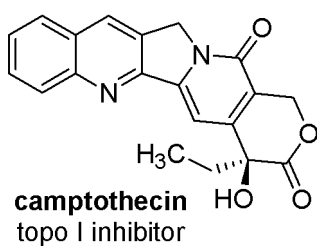
【 0 0 6 3】

上記に例示した化合物を表す式を以下に示す。

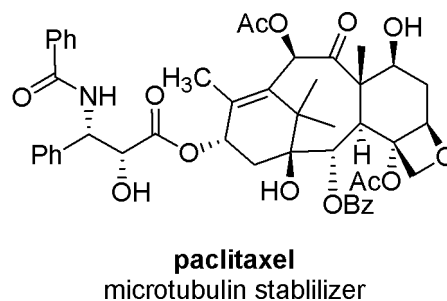
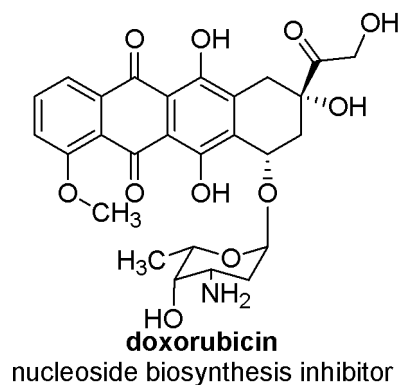
20

【 0 0 6 4】

【化 1 6】



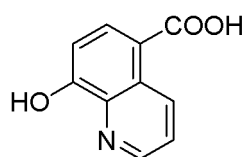
30



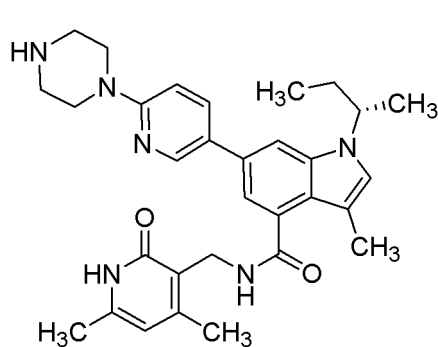
40

【 0 0 6 5】

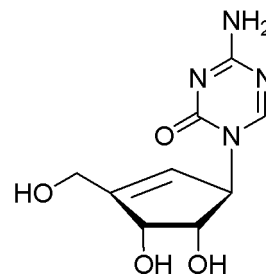
【化17】



IOX1

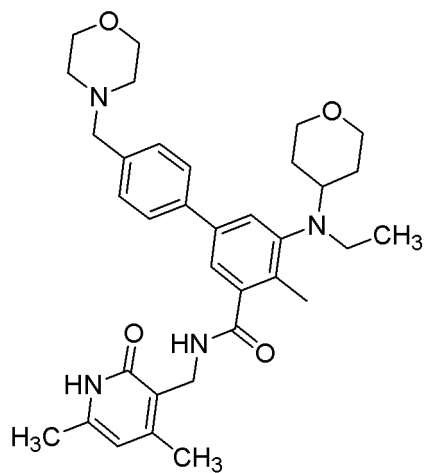


GSK126

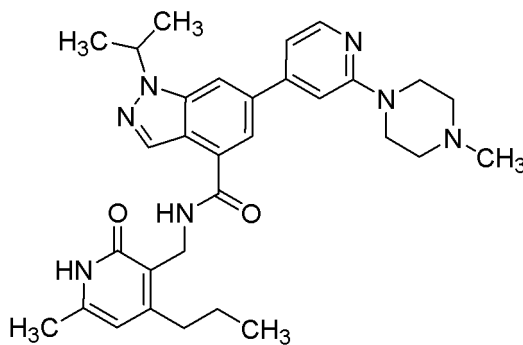


DZNep

10



EPZ-6438



GSK343

20

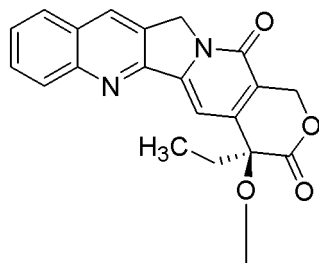
【0066】

この場合、-Zの具体例として、式(d7)~(d15)のいずれかで表されるものが挙げられる：

30

【0067】

【化18】

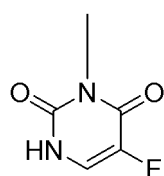


(d7)

40

【0068】

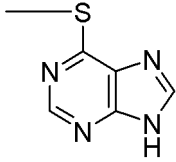
【化19】



(d8)

【0069】

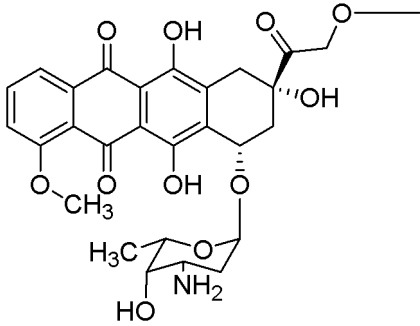
【化 2 0】



(d 9)

【 0 0 7 0】

【化 2 1】

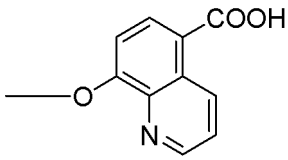


10

(d 1 0)

【 0 0 7 1】

【化 2 2】

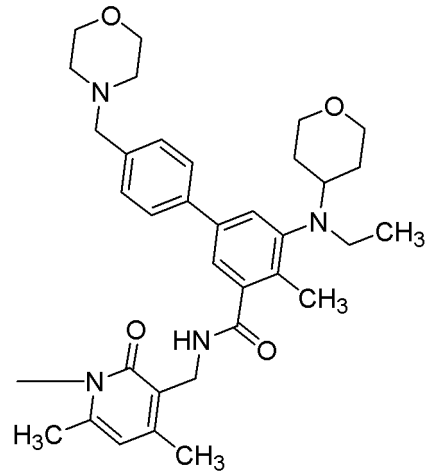


20

(d 1 1)

【 0 0 7 2】

【化 2 3】



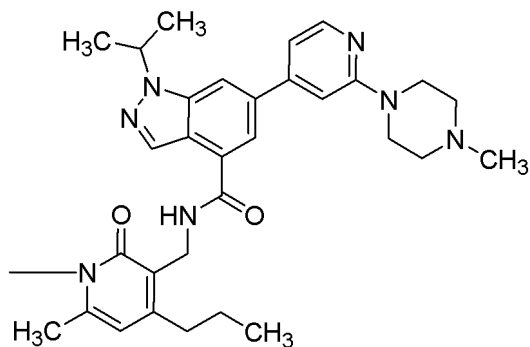
30

(d 1 2)

【 0 0 7 3】

40

【化 2 4】

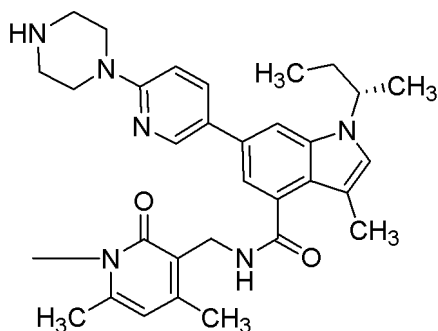


(d 1 3)

10

【0 0 7 4】

【化 2 5】

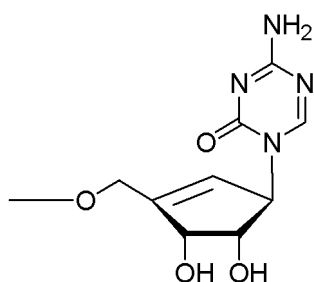


(d 1 4)

20

【0 0 7 5】

【化 2 6】



(d 1 5)

30

【0 0 7 6】

例えば式 (d 7) (ZHで表される医薬化合物は、カンプトテシン)、式 (d 1 0) (ZHで表される医薬化合物は、ドキシソルピシン)、式 (d 1 1) (ZHで表される医薬化合物は、I O X 1) 及び式 (d 1 5) (ZHで表される医薬化合物は、D Z N e p) の場合、- Z は - O D と表すことができる。ずなわち、D O H で表される医薬化合物の例として、カンプトテシン、ドキシソルピシン、I O X 1、D Z N e p も挙げられる。

【0 0 7 7】

例えば式 (d 9) (ZHで表される医薬化合物は、メルカプトプリン) の場合、- Z は - N H D と表すことができる。ずなわち、D S H で表される医薬化合物の例として、メルカプトプリンが挙げられる。

40

【0 0 7 8】

例えば式 (d 8) (ZHで表される医薬化合物は、5 - F U)、式 (d 1 2) (ZHで表される医薬化合物は、E P Z - 6 4 3 8)、式 (d 1 3) (ZHで表される医薬化合物は、G S K 3 4 3) 及び式 (d 1 4) (ZHで表される医薬化合物は、G S K 1 2 6) の場合、- Z は - N D ¹ D ² と表すことができる。ずなわち、D ¹ D ² N H で表される医薬化合物の例として、5 - F U、E P Z - 6 4 3 8、G S K 3 4 3、G S K 1 2 6 も挙げられる。

【0 0 7 9】

50

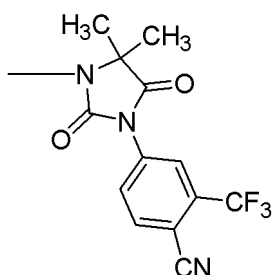
医薬として用いられ得る生理活性を有する範囲内において、Z Hで表される医薬化合物の誘導体を使用することもできる。

【0080】

例えば、- Zとして、式(d 4)で表されるものに替えて、下記式(d 4')で表されるものを使用することができる。

【0081】

【化27】



(d 4')

10

【0082】

シアノニルタミドは、ニルタミドよりも医薬化合物としての活性が高い、ニルタミドの誘導体として報告されている(J. Med. Chem. 2003, 46, 5258-5270)。

【0083】

- Y L - (Yは、O、S、又はNHを示す)はリンカー基である。q = 1のときは、本発明の化合物はリンカー基を有する。

20

【0084】

リンカー基としては、各種のリンカー基を用いることができるが、脱離反応を介して脱離可能なリンカー基が好ましい。脱離反応を介して脱離可能なリンカー基としては、1, 6 - 脱離反応を介して脱離可能な1, 6 - 脱離型、1, 4 - 脱離反応を介して脱離可能な1, 4 - 脱離型、1, 6 - 脱離反応及び1, 4 - 脱離反応を介して脱離可能な1, 6 / 1, 4 - 脱離型、ラク톤の形成反応を介して脱離可能なラクトン形成型、1, 6 - 脱離反応及び二酸化炭素の脱離反応を介して脱離可能な1, 6 - 脱離 - 脱炭酸型、ホルムアルデヒドの脱離反応を介して脱離可能なホルムアルデヒド放出型などのリンカー基が例示される。

30

【0085】

1, 6 - 脱離型のリンカーは、例えば文献：J. Med. Chem. 1981, 24, 479-480に記載のものを使用することができる。

【0086】

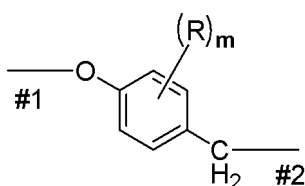
リンカー基を有するものとするこで、本発明の化合物の反応性及び/または安定性を調整することができる。

【0087】

リンカー基の具体例としては、下記の式(11) ~ (16)のいずれかで表されるものが挙げられる：

【0088】

【化28】

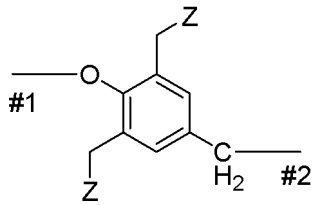


(11)

40

【0089】

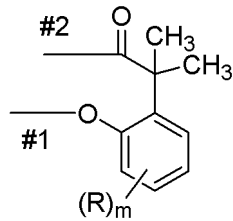
【化29】



(12)

【0090】

【化30】

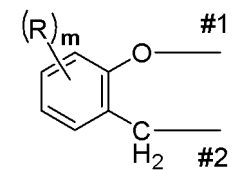


(13)

10

【0091】

【化31】

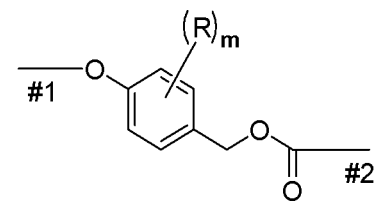


(14)

20

【0092】

【化32】

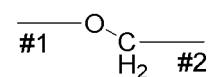


(15)

30

【0093】

【化33】



(16)

【0094】

[式中、Zは前記に同じ。Rは、置換基を表す。mは、0～4の整数を表す。

#1方向で $\text{NR}^2\text{C}(=\text{O})-$ と、#2方向で $-\text{Z}$ とそれぞれ結合する。]

置換基としては、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、パーフルオロアルキル基、ニトロが好ましく、フッ素原子、塩素原子、メチル、tert-ブチル、メトキシ、トリフルオロメチル、ニトロがより好ましい。

40

【0095】

上記のうち、(11)は1,6-脱離型、(12)は1,6/1,4-脱離型、(13)はラクトン形成型、(14)は1,4-脱離型、(15)は1,6-脱離-脱炭酸型、(16)はホルムアルデヒド放出型の具体例である。

【0096】

本発明の化合物の特に好ましい態様として、実施例に記載された下記の化合物を挙げる
ことができる。

(E/Z)-4-(1-(4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)フェニル)-2-フェニルプロト-1-エン-1-イル)フェニル(2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)カルバメート；

50

(E/Z)-4-(1-(4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)フェニル)-2-フェニルプロト-1-エン-1-イル)フェニルメチル(2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)カルバメート
 N¹-{{{[N-メチル-N-(trans-2-フェニルシクロプロピル)アミノ]エチル}カルバモイル}オキシ}-N8-フェニルオクタジアミド ;

N¹-((メチル(2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)カルバモイル)オキシ)-N8-フェニルオクタジアミド ;

ピリジン-3-イルメチル 4-((2-(3-(2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)ウレイド)フェニル)カルバモイル)ベンジルカルバメート ;

ピリジン-3-イルメチル 4-((2-(3-メチル-3-(2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)ウレイド)フェニル)カルバモイル)ベンジルカルバメート ;

4-(((2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)カルバモイル)(5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)カルバモイル)安息香酸 ;

4-((メチル(2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)カルバモイル)(5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)カルバモイル)安息香酸 ;

4-((メチル(3-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)プロピル)カルバモイル)(5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)カルバモイル)安息香酸 ;

4-((メチル(4-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)ブチル)カルバモイル)(5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)カルバモイル)安息香酸 ;

4-(((8-オキソ-8-(フェニルアミノ)オクタジアミド)オキシ)メチル)フェニルメチル(2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)カルバメート ;

4-((4-((メチル(2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)カルバモイル)オキシ)ベンジル)(5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)カルバモイル)安息香酸 ;

4-((3-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,5-ジメチル-2,4-ジオキサイミダゾリジン-1-イル)メチル)フェニルメチル(2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)カルバメート。

【 0 0 9 7 】

以下の化合物も本発明の好ましい態様として挙げられる。

4-(((メチル(2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)カルバモイル)オキシ)メチル)(5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)カルバモイル)安息香酸 ;

8-((メチル(2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)カルバモイル)オキシ)キノリン-5-カルボン酸 ;

((2R,3S,4R,5R)-5-(4-アミノ-2-オキソ-1,3,5-トリアジン-1(2H)-イル)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メチルメチル(2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)カルバメート ;

4-(((2-(4-(((ピリジン-3-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)メチル)ベンズアミド)フェニル)カルバモイル)オキシ)メチル)フェニルメチル(2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)カルバメート

3-((5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4-メチル-4'-(モルフォリノメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)カルボキサミド)メチル)-N,4,6-トリメチル-N-(2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-カルボキサミド ;

1-イソプロピル-N-((6-メチル-1-(メチル(2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)カルバモイル)-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-4-カルボキサミド ;

4-((メチル(2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)カルバモイル)オキシ)ベンジル 4-(5-(1-((S)-sec-ブチル)-4-(((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-3-メチル-1H-インドール-6-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート ;

10

20

30

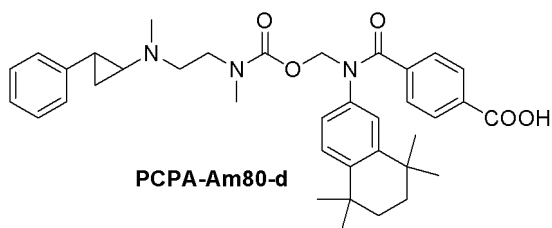
40

50

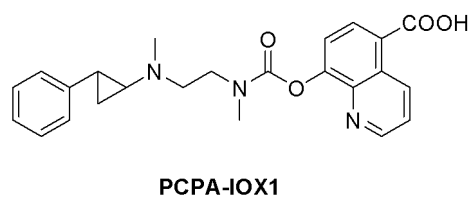
((3R, 4S, 5R)-3-(4-アミノ-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-1-イル)-4, 5-ジヒドロキシシクロペント-1-エン-1-イル)メチル メチル(2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)カルバメート酸。

【 0 0 9 8 】

【 化 3 4 】

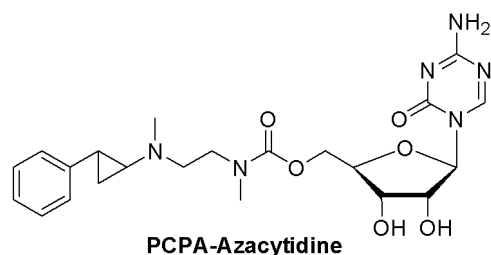


4-(((methyl(2-(methyl(2-phenylcyclopropyl)amino)ethyl)carbamoyl)oxy)methyl)(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)carbamoyl)benzoic acid



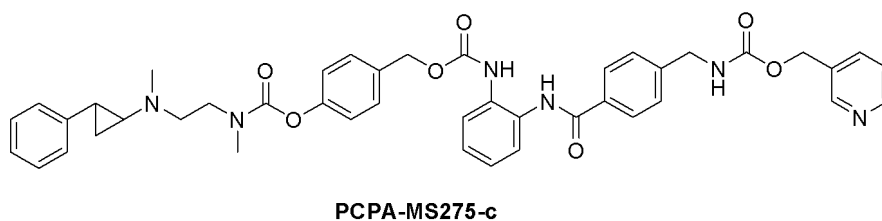
8-((methyl(2-(methyl(2-phenylcyclopropyl)amino)ethyl)carbamoyl)oxy)quinoline-5-carboxylic acid

10



((2R,3S,4R,5R)-5-(4-amino-2-oxo-1,3,5-triazin-1(2H)-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methyl methyl(2-(methyl(2-phenylcyclopropyl)amino)ethyl)carbamate

20

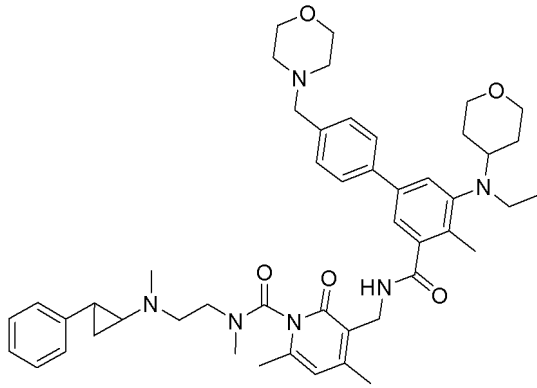


4-(((2-(4-(((pyridin-3-yl)methoxy)carbonyl)amino)methyl)benzamido)phenyl)carbamoyl)oxy)methyl)phenyl methyl(2-(methyl(2-phenylcyclopropyl)amino)ethyl)carbamate

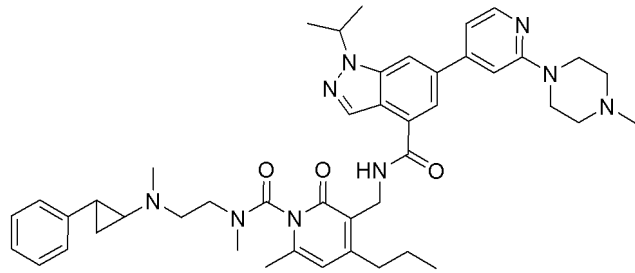
30

【 0 0 9 9 】

【化 3 5】

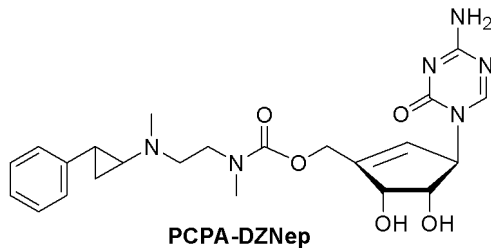
**PCPA-EPZ-6438**

3-((5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-methyl-4'-(morpholinomethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-ylcarboxamido)methyl)-N,4,6-trimethyl-N-(2-(methyl(2-phenylcyclopropyl)amino)ethyl)-2-oxopyridine-1(2H)-carboxamide

**PCPA-GSK343**

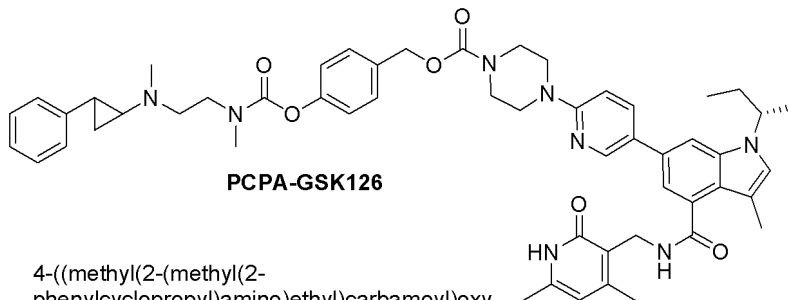
1-isopropyl-N-((6-methyl-1-(methyl(2-(methyl(2-phenylcyclopropyl)amino)ethyl)carbamoyl)-2-oxo-4-propyl-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-6-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-4-yl)-1H-indazole-4-carboxamide

10

**PCPA-DZNep**

((3R,4S,5R)-3-(4-amino-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-4,5-dihydroxycyclopent-1-en-1-yl)methyl methyl(2-(methyl(2-phenylcyclopropyl)amino)ethyl)carbamate

20

**PCPA-GSK126**

4-((methyl(2-(methyl(2-phenylcyclopropyl)amino)ethyl)carbamoyl)oxy)benzyl 4-(5-(1-((S)-sec-butyl)-4-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methyl-1H-indol-6-yl)pyridin-2-yl)piperazine-1-carboxylate

30

【 0 1 0 0 】

式 (I) で表される化合物の薬学上許容される塩は、酸付加塩又は塩基塩である。酸付加塩としては、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、臭化水素酸、過塩素酸などの無機塩、クエン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸の塩が挙げられる。塩基塩としては、ナトリウム、カリウム、リチウムなどのアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属塩などが挙げられる。

本発明の化合物は、水和物等の溶媒和物であってもよい。溶媒は、薬学上許容可能な溶媒であれば特に限定されない。

【 0 1 0 1 】

本発明の化合物が、光学異性体又は幾何異性体が存在するものである場合 (例えば、置

40

50

換基の種類によって生じうる。) 、本発明はそのいずれも包含するものである。そして、それらの異性体は、分割して単一の異性体でも、混合物のままでも利用することができる。

【製造方法】

一般式 (I) で示される化合物は、公知の有機合成技術を用いて合成することができる。例えば、以下の反応スキームに準じた合成方法により製造することができる。

【0102】

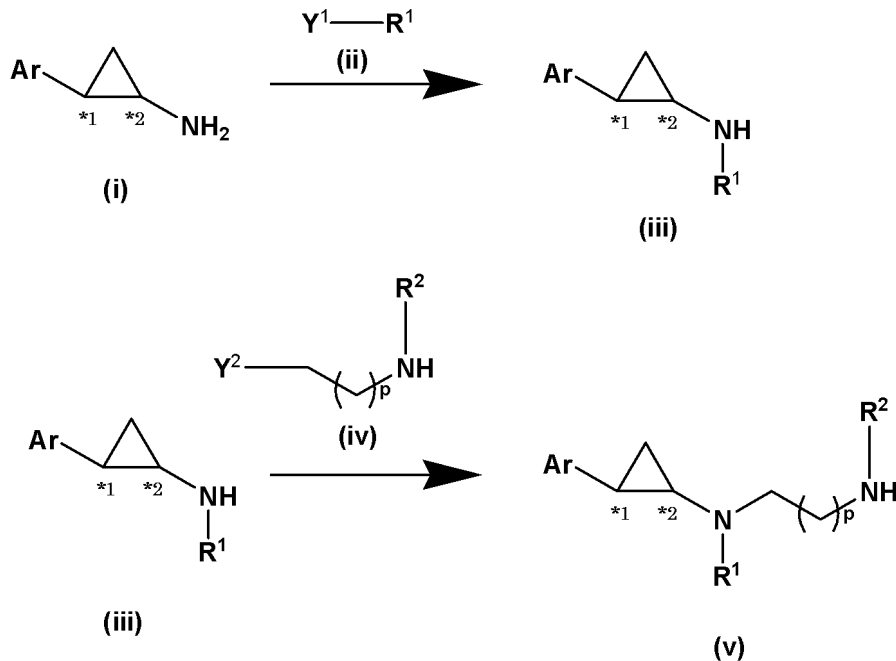
工程 1 - 1 ~ 1 - 3 のいずれかにより、医薬化合物に付加させる部分を合成する。

【0103】

【化36】

10

工程 1 - 1



20

【0104】

30

[式中、Ar、R¹ (ただし、水素原子を除く。)、R²、*1、*2 は前記に同じ。Y¹ 及び Y² は、ハロゲン原子を示す。]

工程 1 - 1 は、アミノ基のアルキル化反応に準じた反応である。

【0105】

Y¹ 及び Y² で示されるハロゲン原子としては、特に限定されず、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子が挙げられる。

【0106】

化合物 (i) は、例えば、公知の trans-2-フェニルシクロプロピルアミン (トランシルシプロミン) の製造方法に従って又は準じて、通常の有機合成技術により製造することができる。

40

【0107】

1モルの化合物 (i) 又は化合物 (iii) に対して、化合物 (ii) 又は (iv) を 0.1 ~ 10モル程度、好ましくは 0.5 ~ 2モル程度の反応させる化合物を反応させることができる。

【0108】

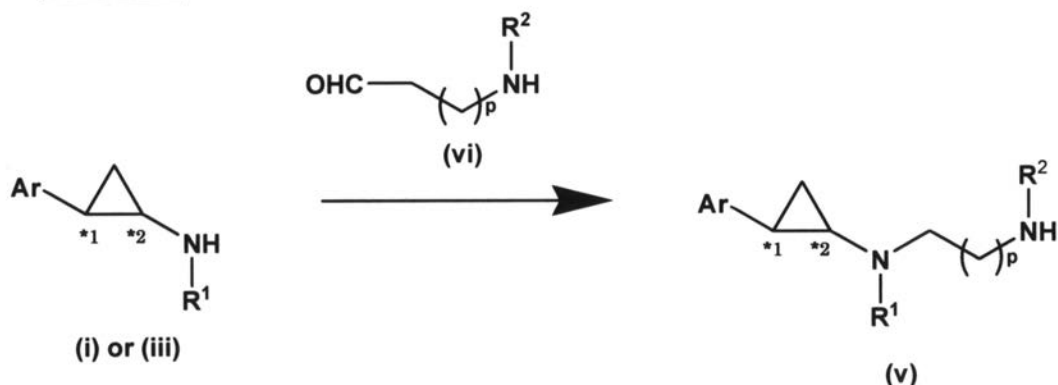
反応は、塩基の存在下で有利に進行する。例えば、ハロゲン化アルキルを用いた反応の場合、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属の水素化物などの無機塩基や、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基を使用することができる。塩基は、必要に応じて、0.1 ~ 過剰量モル程度、好ましくは 0.5 ~ 10モル程度を使用することができる。

【0109】

50

【化 3 7】

工程 1-2



10

【0110】

[式中、Ar、R¹、R²、*1、*2は前記に同じ。]

化合物(v)は、工程1-2のアルデヒド又はケトンを用いた還元的アミノ化反応によっても合成することができる。

【0111】

1モルの化合物(i)に対して、0.1~10モル程度、好ましくは0.5~2モル程度の反応させる化合物を反応させることができる。

20

【0112】

反応は、還元剤の存在下で有利に進行する。還元的アミノ化反応の場合、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を使用することができる。必要に応じて、0.1~過剰量モル程度、好ましくは0.5~10モル程度を使用することができる。還元剤は、必要に応じて、0.1~過剰量モル程度、好ましくは0.5~10モル程度を使用することができる。

【0113】

反応温度、反応時間は、当業者が適宜設定することができる。例えば、反応温度は、0~40程度とすることができる。反応時間は、30分~24時間程度とすることができる。

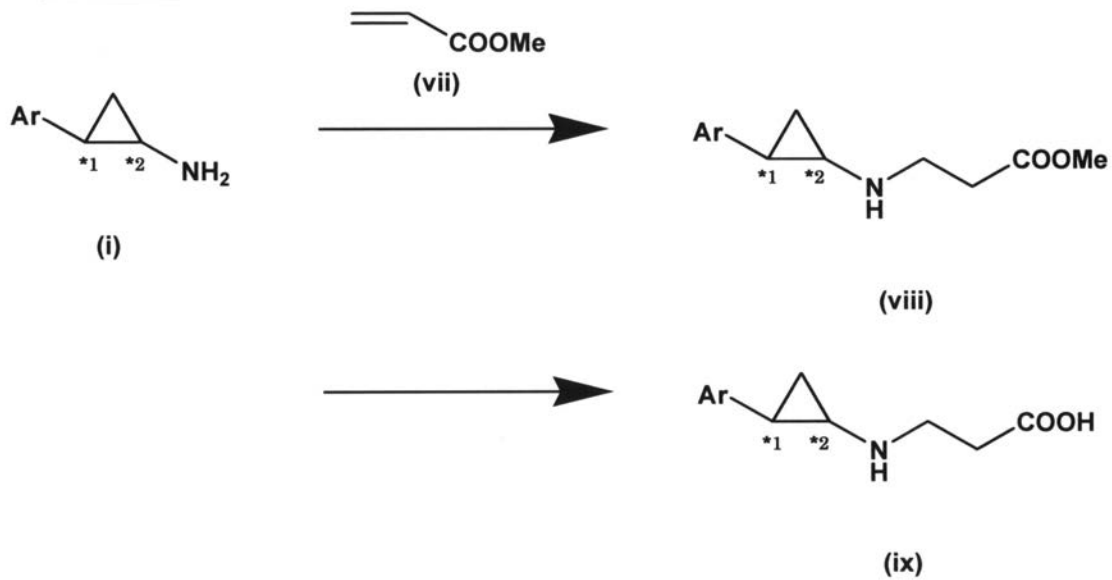
【0114】

反応は、適当な溶媒中で行うことにより、有利に反応が進行する。溶媒としては、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、1,4ジオキサン、テトラヒドロフラン(THF)、アセトニトリル、ジクロロメタンなどの有機溶媒が例示されるが、これに限定されるものではない。溶媒は、単一溶媒または2以上の溶媒の混合溶媒のいずれであってもよい。

30

【0115】

【化 3 8】
 工程 1-3



10

【0116】

[式中、Ar、*1、*2は前記に同じ。]

p = 0 の場合、さらに別の態様として、マイケル付加反応により化合物 (ix) を得ることができる。

20

【0117】

1モルの化合物 (i) に対して、アクリル酸メチル (vii) を0.1~10モル程度、好ましくは0.5~2モル程度、反応させることができる。

【0118】

反応温度、反応時間は、当業者が適宜設定することができる。例えば、反応温度は、0~40 程度とすることができる。反応時間は、30分~24時間程度とすることができる。

【0119】

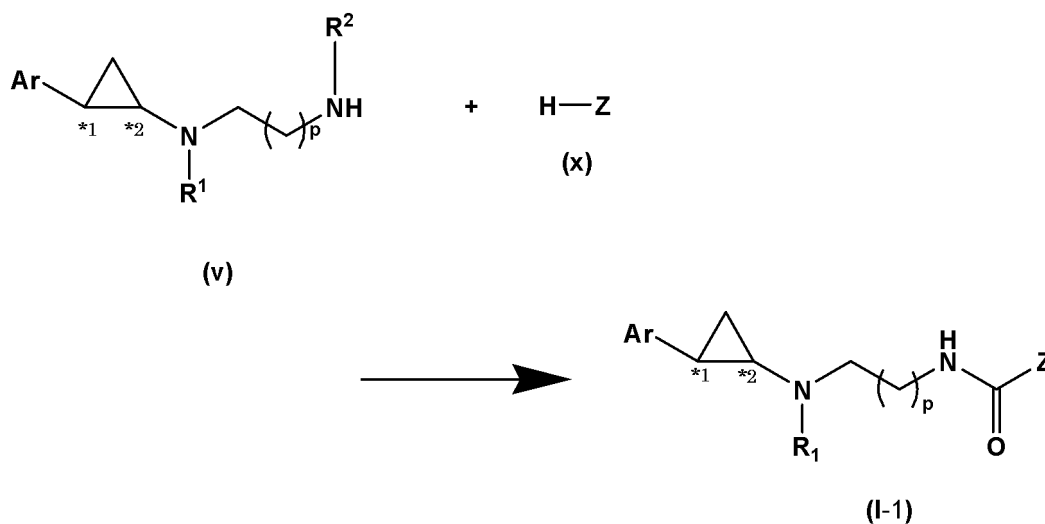
反応は、適当な溶媒中で行うことにより、有利に反応が進行する。溶媒としては、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、1,4ジオキサン、テトラヒドロフラン (THF)、アセトニトリル、ジクロロメタンなどの有機溶媒が例示されるが、これに限定されるものではない。溶媒は、単一溶媒または2以上の溶媒の混合溶媒のいずれであってもよい。

30

【0120】

【化 3 9】

工程 2-1



40

50

【0121】

[式中、Ar、R¹、R²、Z、p、*1、*2は前記に同じ。]

q = 0で、本発明の化合物がリンカー基を有さない場合、化合物(v)とDXHで表される医薬化合物(x)とを反応させて、化合物(I-1)を得ることができる。

【0122】

具体的には、医薬化合物(x)をピリジン、トリエチルアミン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(DMAP)などの塩基の存在下でクロロギ酸4-ニトロベンジルなどと反応させてクロロギ酸エステルを得て、化合物(ii-1)と縮合する反応が例示される。

【0123】

縮合反応は、0.1モル～過剰量、好ましくは0.5モル～10モル程度のピリジン、トリエチルアミン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(DMAP)などの塩基の存在下で行うことで、有利に進行する。

10

【0124】

1モルの化合物(v)に対して、医薬化合物(x)を0.1～10モル程度、好ましくは0.5～2モル程度の反応させる化合物を反応させることができる。

【0125】

反応温度、反応時間は、当業者が適宜設定することができる。例えば、反応温度は、0～40程度とすることができる。反応時間は、30分～24時間程度とすることができる。

【0126】

反応は、適当な溶媒中で行うことにより、有利に反応が進行する。溶媒としては、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、1,4ジオキサン、テトラヒドロフラン(THF)、アセトニトリル、ジクロロメタンなどの有機溶媒が例示されるが、これに限定されるものではない。溶媒は、単一溶媒または2以上の溶媒の混合溶媒のいずれであってもよい。

20

【0127】

q = 1で、本発明の化合物がリンカー基を有する場合、適切な方法によりリンカー基を化合物(v)又は医薬化合物(x)に導入付加した後に、工程2-1に準じて縮合反応を行い、本発明の化合物(I)を得ることができる。

【0128】

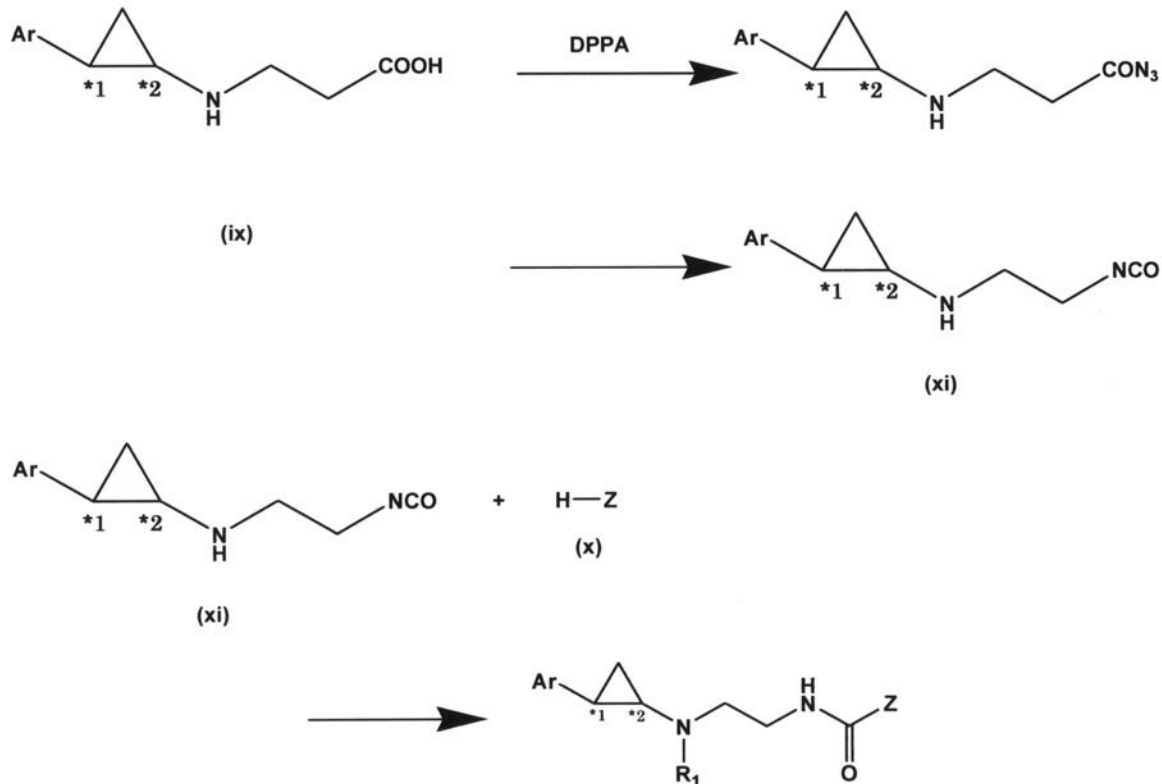
工程2-1において、DXHで表される医薬化合物(x)に替えてその一部分であるD'XHで表される化合物(x-1)を使用し、その後他の部分D''を付加することで化合物(I)を得ることもできる。具体例を、実施例5、9、11、13等に示す。

30

【0129】

【化 4 0】

工程 2-2



10

20

【0130】

[式中、Ar、R¹、Z、p、*1、*2 は前記に同じ。]

実施例 3 に示すように、カルボン酸化合物 (ix) をジフェニルリン酸アジド (DPPA) と反応させて、アジド化合物を経てイソシアネート化合物 (xi) を得て；イソシアネート化合物を医薬化合物 (x) と反応させて本発明の化合物 (I-1) を得ることもできる。

30

【0131】

各工程において、反応に関与しない水酸基、カルボキシル基、アミノ基などの官能基を、tert-ブトキシカルボニル基 (Boc基)、ベンジルオキシカルボニル基 (Cbz基)、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基 (Fmoc基) 等の保護基により保護することができる。保護基を導入する反応と、脱保護の反応は、公知手法に準じて行うことができる。

【0132】

[作用機序]

理論に拘束されることを望むものではないが、以下に推定される作用機序を記載する。

【0133】

図 1 a に、trans-phenylcyclopropylamine (PCPA) が LSD1 の補酵素である FAD と付加体を形成し、LSD1 を不可逆的に阻害する反応機構を示す (非特許文献 1)。この時、PCPA 由来の窒素原子はアンモニア分子として酵素活性中心から放出される。

40

【0134】

本発明を拘束するものではないが、本発明の化合物の予想される作用機序の例を図 1 b 示す。PCPA の窒素原子に相当する窒素原子に、所定の構造を介して抗腫瘍剤を結合させることで、本発明の化合物は、がん細胞に高発現している LSD1 を不可逆的に阻害し、遊離のアミン化合物を酵素活性中心の外に放出する。次いで、遊離したアミン化合物は分子内環化を引き起こし、抗腫瘍剤を放出する。

【0135】

本発明を拘束するものではないが、LSD1 と関連する標的に作用する本発明の化合物が、相乗的な抗腫瘍作用を発揮する作用機序の例を図 2 に示す。

50

【0136】

図3に、本発明の化合物がリンカー基を有する場合において、1, 6脱離反応によりリンカー基が脱離する反応の例を示す。

【0137】

図中、1) ~ 6) は、脱離反応を介したリンカー基の離脱の例を示す。

【0138】

2. 医薬組成物

本発明は、上記化合物又はその塩を有効成分とする医薬組成物（医薬、医薬製剤）をも提供する。

【0139】

本発明の医薬組成物の投与対象は特に限定されるものではない。例えば、ヒトを含めた哺乳類が好適な投与対象である。ヒトは、人種、性別、年齢は特に限定されない、ヒト以外の哺乳類として、イヌ、ネコなどのペット動物が挙げられる。

10

【0140】

本発明の医薬組成物の1つの態様において、悪性腫瘍又はがんを治療するための医薬組成物（抗腫瘍剤、抗がん剤）として提供される。治療される悪性腫瘍又はがんの種類としては、本発明の化合物が感受性を示すものであれば特に限定されない。具体的には、胃、大腸、肺、肝、前立腺、膵、食道、膀胱、胆嚢・胆管、乳房、子宮、甲状腺、卵巣等における固形癌；急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病を含む白血病などが挙げられる。好ましい悪性腫瘍又はがんとして、LSD1が高発現する悪性腫瘍又はがんが挙げられる。LSD1は、血液腫瘍、グリオーマ、乳がん、前立腺癌などの一部で高発現していることが知られている。

20

【0141】

本発明の医学組成物は、薬学上許容される添加物、例えば、充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤等の通常用いられる希釈剤又は賦形剤を使用して、本発明の化合物を一般的な医薬製剤に配合することにより得られる。

【0142】

本発明による医薬組成物の投与経路は限定されず、この製剤は、製剤の形態、患者の年齢及び性別、疾患の状態並びにその他の条件に応じた方法で投与することができる。例えば、錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤を経口で投与する。注射剤は静脈内、筋肉内、皮内、皮下若しくは腹腔内に投与する。坐剤は直腸内に投与する。

30

【0143】

本発明の医薬組成物の投与量は、薬効を発現する有効量であれば特に限定されないが、通常は、有効成分である一般式(I)で表される化合物又はその塩の重量として、一般に経口投与の場合には、成人ヒトにおいて、一日あたり0.1 ~ 1000 mg、好ましくは一日あたり0.5 ~ 50 mg 体重であり、非経口投与の場合には一日あたり0.01 ~ 100 mg、好ましくは0.1 ~ 10 mg である。上記投与量は1日1回又は2 ~ 3回に分けて投与するのが好ましく、年齢、病態、症状により適宜増減してもよい。

【0144】

本発明はまた、一般式(I)で表される化合物又はその薬学上許容される塩の上記治療対象等を治療するための使用；一般式(I)で表される化合物又はその薬学上許容される塩の上記治療対象等を治療するための医薬を製造するための使用；後述する上記対象等を治療するための、一般式(I)で表される化合物又はその薬学上許容される塩をも提供する。

40

【実施例】

【0145】

以下に実施例及び試験例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

【0146】

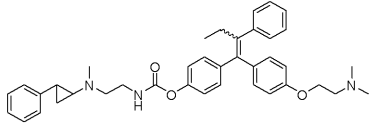
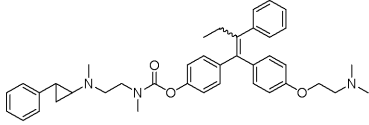
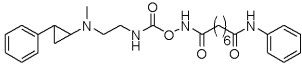
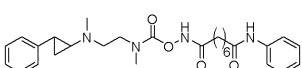
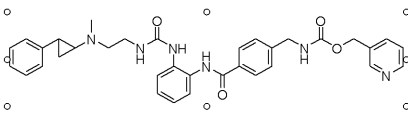
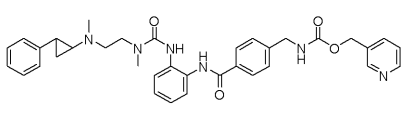
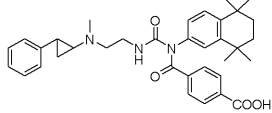
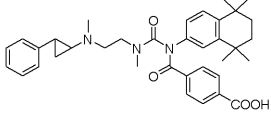
< 化合物の合成例 >

50

実施例 1 ~ 13 では、下記に示す化合物を合成した。以下に、その詳細を示す。

【 0 1 4 7 】

【 化 4 1 】

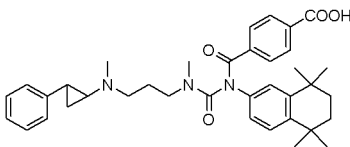
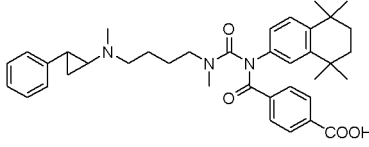
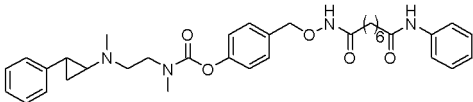
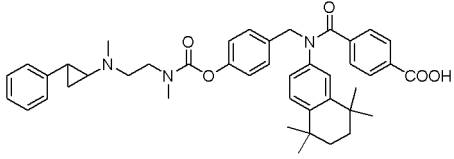
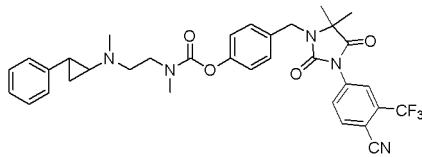
 <p>実施例1: PCPA-Tm-a</p>	 <p>実施例2: PCPA-Tm-b</p>
 <p>実施例3: PCPA-SAHA-a</p>	 <p>実施例4: PCPA-SAHA-b</p>
 <p>実施例5: PCPA-MS275-a</p>	 <p>実施例6: PCPA-MS275-b</p>
 <p>実施例7: PCPA-Am80-a</p>	 <p>実施例8: PCPA-Am80-b</p>

10

20

【 0 1 4 8 】

【 化 4 2 】

 <p>実施例9: PCPA-Am80-e</p>	 <p>実施例10: PCPA-Am80-f</p>
 <p>実施例11: PCPA-SAHA-c</p>	 <p>実施例12: PCPA-Am80-c</p>
 <p>実施例13: PCPA-cyanonilutamide-a</p>	

30

40

【 0 1 4 9 】

[逆相HPLCの分析条件]

(1) 精製用の条件

溶媒A: 蒸留水(0.1%トリフルオロ酢酸)

50

溶媒B: アセトニトリル(0.1%トリフルオロ酢酸)

カラム: COSMOSIL PACKED COLUMN for HPLC (250 mm x 10 mm, ナカライ)

測定波長: 254 nm

流速: 2.5 mL/min

Gradient (I) : 0 min (20%B)-30 min (100%B)

Gradient (II) : 0 min (5%B)-30 min (50%B)

(2) 分析用の条件

溶媒A: 蒸留水(0.1%トリフルオロ酢酸)

溶媒B: アセトニトリル(0.1%トリフルオロ酢酸)

カラム: COSMOSIL PACKED COLUMN for HPLC (150 mm x 4.6 mm, ナカライ)

測定波長: 254 nm

流速: 1 mL/min

Gradient (I) : 0 min (20%B)-30 min (100%B)

Gradient (II) : 0 min (5%B)-30 min (50%B)

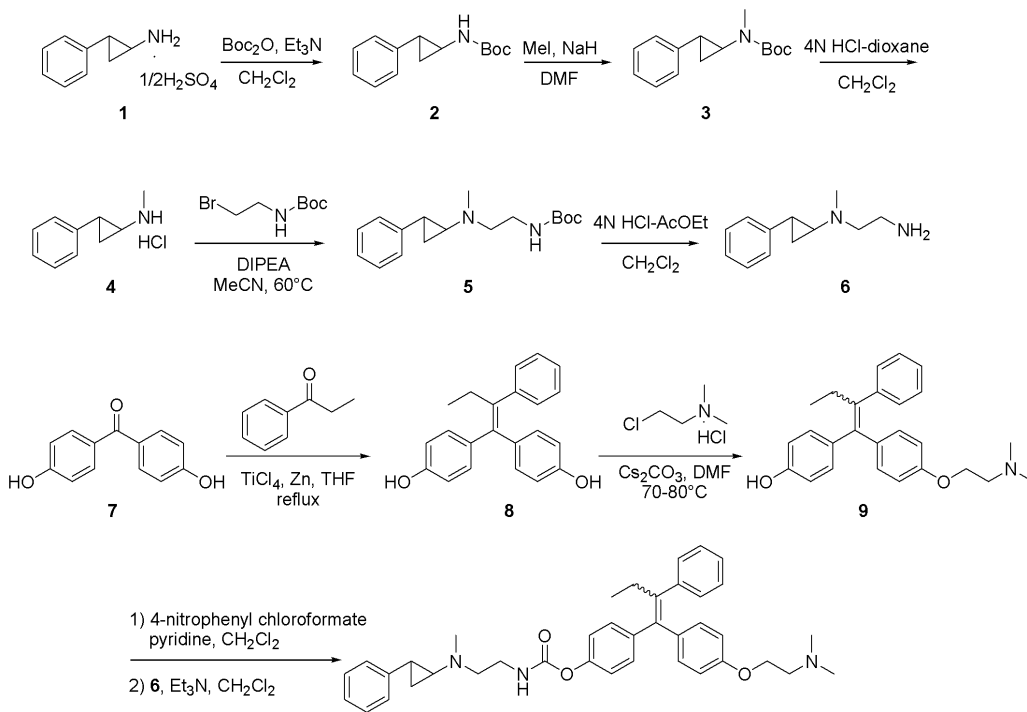
【0150】

[実施例1 (スキーム1) : PCPA-Tm-aの合成]

【0151】

【化43】

Scheme 1. 実施例1の合成



実施例1: PCPA-Tm-a

【0152】

工程1-1: tert-ブチル(trans-2-フェニルシクロプロピル)カルバメート (2) の合成

trans-2-フェニルシクロプロピルアミンヘミ硫酸塩 (1) (9.11 g) を水に溶解後、2規定水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過、減圧濃縮した後、遊離のtrans-2-フェニルシクロプロピルアミンを得た。遊離のtrans-2-フェニルシクロプロピルアミン、トリエチルアミン(7.59 g) をジクロロメタン(50 mL) に溶解した。氷冷下、反応液にジクロロメタン(25 mL) に溶解した二炭酸ジ-tert-ブチル(16.4 g) を滴下後、反応液を室温で14時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 n-ヘキサン: 酢酸エチル = 7:1から5:1)により精製し、標題化合物(2) (11.2 g, 収率95.7%) を白色固体として得た。

10

20

30

40

50

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ; ppm) 7.29-7.24 (2H, m), 7.19-7.11 (3H, m), 4.82 (1H, broad s), 2.73 (1H, broad s), 2.07-2.01 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.24-1.11 (2H, m);
 ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ; ppm) 156.27, 140.71, 128.31, 126.46, 126.01, 79.63, 32.46, 28.40, 25.04, 16.40;
 MS (ESI) m/z 256 [MNa^+].

【 0 1 5 3 】

工程1-2: tert-ブチル(trans-2-フェニルシクロプロピル)メチルカルバメート(3)の合成

N,N-ジメチルホルムアミド(70 mL)に懸濁させた60%水素化ナトリウム(2.88g)に氷冷下、N,N-ジメチルホルムアミド(70 mL)に溶解した工程1-1で得られた化合物(2)(11.2 g)を滴下した。氷冷下で30分攪拌後、N,N-ジメチルホルムアミド(15 mL)に溶解したヨウ化メチル(9.0 mL)を滴下し、室温で10時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 n-ヘキサン:酢酸エチル=8:1)により精製し、標題化合物(3)(11.9 g, 収率100%)を無色オイルとして得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ; ppm) 7.29-7.24 (2H, m), 7.20-7.09 (3H, m), 2.90 (3H, s), 2.73-2.68 (1H, m), 2.14-2.04 (1H, m), 1.43 (9H, s), 1.32-1.18 (2H, m);
 ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ; ppm) 156.78, 141.04, 128.26, 126.17, 125.93, 79.61, 40.02, 34.52, 28.51, 26.15, 17.56;
 MS (ESI) m/z 270 [MNa^+].

【 0 1 5 4 】

工程1-3: N-メチル-trans-2-フェニルシクロプロピルアミン塩酸塩(4)の合成

工程1-2で得られた化合物(3)(11.9 g)をジクロロメタン(380 mL)に溶解し、氷冷下、4規定塩酸-ジオキサン溶液(120 mL)を滴下した。室温で5時間攪拌後、反応液を減圧濃縮した。残渣にn-ヘキサンを加え、得られた沈殿物をろ取り、n-ヘキサンで洗浄後、標題化合物(4)(8.63 g, 収率97.6%)を淡褐色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ; ppm) 9.94 (1H, broad s), 7.32-7.19 (3H, m), 7.13-7.10 (2H, m), 3.04-2.71 (5H, m), 1.87-1.80 (1H, m), 1.31-1.24 (1H, m);
 ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ; ppm) 137.98, 128.82, 127.12, 126.71, 39.60, 33.54, 21.54, 13.23;
 MS (ESI) m/z 148 [MH^+].

【 0 1 5 5 】

工程1-4: tert-ブチル{2-[メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]エチル}カルバメート(5)の合成

工程1-3で得られたN-メチル-trans-2-フェニルシクロプロピルアミン塩酸塩(4)(492 mg)、ジイソプロピルエチルアミン(1384 μL)、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチルプロミド(900 mg)を脱水アセトニトリル(10 mL)に溶解し、60 で12時間攪拌した。反応液を室温に戻した後、反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1から1:1)で精製し、標題化合物(5)(513 mg, 収率65.9%)を淡黄色オイルとして得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ; ppm) 7.28-7.23 (2H, m), 7.18-7.15 (1H, m), 7.06-7.03 (2H, m), 4.84 (1H, broad s) 3.24-3.22 (2H, m), 2.68-2.63 (2H, m), 2.35 (3H, s), 1.94-1.86 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.09-1.04 (1H, m), 1.02-0.96 (1H, m);
 ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ; ppm) 156.01, 141.87, 128.30, 125.93, 125.67, 79.14, 56.77, 49.29, 42.15, 37.93, 28.46, 25.40, 17.16;
 MS (ESI) m/z 291 [MH^+].

【 0 1 5 6 】

10

20

30

40

50

工程1-5: N¹-メチル-N¹-(2-フェニルシクロプロピル)エタン-1,2-ジアミン (6) の合成
 工程1-4で得られたtert-ブチル{2-[メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]エチル}カルバメート(5) (502 mg) をジクロロメタン(17 mL) に溶解し、氷冷下、4規定塩酸-酢酸エチル溶液 (4.33 mL) を滴下した。反応液を室温で12時間攪拌後、減圧濃縮した。得られた残渣に水を加え、ジクロロメタンで洗浄した。水層を2規定水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、減圧濃縮して標題化合物(6) (302 mg, 収率91.8%) を黄色オイルとして得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, ; ppm) 7.28-7.23 (2H, m), 7.18-7.12 (1H, m), 7.07-7.04 (2H, m), 2.82-2.77 (2H, m), 2.64-2.59 (2H, m), 2.36 (3H, s), 1.99-1.93 (1H, m), 1.90-1.85 (1H, m), 1.34 (2H, broad s), 1.13-1.07 (1H, m), 1.01-0.95 (1H, m);

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, ; ppm) 142.27, 128.38, 126.04, 125.70, 60.08, 49.74, 42.59, 39.64, 25.63, 17.43;

MS (ESI) m/z 191 [MH⁺].

【 0 1 5 7 】

工程1-6: 4,4'-(-2-フェニルブト-1-エン-1,1-ジイル) ジフェノール(8) の合成
 窒素雰囲気下、亜鉛粉末(10.0 g) をテトラヒドロフラン(80 mL) に懸濁させ、-10 で四塩化チタン(7.5 mL) を滴下した後、反応液を2時間加熱還流した。反応液を0 まで冷却し、テトラヒドロフラン(50 mL) に溶解した4,4'-ヒドロキシベンゾフェノン (7) (2.51 g) とプロピオフェノン(5.03 g) を加え、暗闇で2時間加熱還流した。反応液を室温に戻した後、10% 炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルフラッシュユカラムクロマトグラフィ- (展開溶媒n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) により精製し、標題化合物(8) (3.29 g, 収率88.7%) を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz, ; ppm) 9.39 (1H, broad s), 9.14 (1H, broad s), 7.19-7.14 (2H, m), 7.10-7.06 (3H, m), 6.98-6.95 (2H, d, m), 6.76-6.72 (2H, m), 6.61-6.57 (2H, m), 6.41-6.36 (2H, m), 2.40 (2H, q, J = 7.3 Hz), 0.836 (3H, t, J = 7.3 Hz);

¹³C NMR (DMSO-d₆, 75 MHz, ; ppm) 156.02, 155.15, 142.41, 139.35, 138.23, 134.10, 133.84, 131.38, 130.09, 129.40, 127.81, 125.81, 114.90, 114.24, 28.48, 13.45;

MS (ESI) m/z 315 (MH⁺).

【 0 1 5 8 】

工程1-7: (E/Z)-4-(1-(4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)フェニル)-2-フェニルブト-1-エン-1-イル)フェノール(9) の合成

工程1-6で得られた化合物 (8) (2.61 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (16 mL) に溶解し、炭酸セシウム(6.45 g) を加えた後、80 で10分間攪拌した。得られた懸濁液に2-(ジメチルアミノ)エチルクロライド塩酸塩(4.28 g) を15分かけて少量ずつ加えた後、80 で4.5 時間攪拌した。さらに 反応液に2-(ジメチルアミノ)エチルクロライド塩酸塩(1.43 g) を同様に処理し、80 で1時間攪拌した。反応液を室温に戻した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルフラッシュユカラムクロマトグラフィ- (展開溶媒 クロロホルム: メタノール = 10 : 1) により精製し、標題化合物(9) (43.4 mg, 収率13.6%) を褐色固体として得た。

¹H NMR (MeOD, 300 MHz, ; ppm) 7.18-7.08 (6H, m), 7.03 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.93 (1H, J = 8.7 Hz), 6.76 (2H, J = 8.9 Hz), 6.65 (1H, d, J = 8.67 Hz), 6.58 (1H, d, J = 8.82 Hz), 6.40 (1H, d, J = 8.7 Hz), 4.13 (1H, t, J = 5.46 Hz), 3.97 (1H, t, J = 5.46 Hz), 2.82 (1H, t, J = 5.49 Hz), 2.72 (1H, t, J = 5.46 Hz), 2.53-2.43 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.32 (3H, s), 0.91 (3H, J = 7.38 Hz);

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, ; ppm) 158.81, 157.95, 157.30, 156.40, 144.12, 144.09, 142.11, 141.88, 139.73, 139.69, 138.06, 137.71, 136.31, 135.96, 133.04, 133.01,

10

20

30

40

50

131.63, 131.58, 130.90, 130.88, 129.48, 129.39, 128.85, 128.43, 126.96, 115.87, 115.18, 115.11, 114.37, 79.45, 71.55, 66.27, 65.98, 59.03, 58.93, 45.64, 45.56, 30.73, 29.89, 29.84, 13.91, 13.89;

MS (ESI) m/z 388 $[MH^+]$.

【 0 1 5 9 】

工程1-8: (E/Z)-4-(1-(4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)フェニル)-2-フェニルプロ-1-エン-1-イル)フェニル(2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)カルバメート (PCPA-Tm-a, 実施例1) の合成

工程1-7で得られた化合物 (9) (82.4 mg) をジクロロメタン (2 mL) に溶解し、氷冷下、ピリジン (51.6 μ L)、p-ニトロフェニルクロロホルメート (85.8 mg) を加え、室温で24時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮を行なった。得られた残渣とトリエチルアミン (88.6 μ L) をジクロロメタン (2 mL) に溶解し、ジクロロメタン (0.5 mL) に溶解した工程1-5で得られた化合物 (6) (48.7 mg) を氷冷下で加えた後、室温で22時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム:メタノール = 20:1) による精製、分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム:メタノール = 15:1) による精製を重ね、標題化合物 (PCPA-Tm-a, 実施例1) (87.6 mg, 収率68.4%) を淡黄色アモルファスとして得た。

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, ; ppm) 7.29-7.02 (13H, m), 6.90-6.74 (4H, m), 6.55 (1H, J = 9.0 Hz), 5.42 (0.5H, broad s), 5.29 (0.5H, broad s), 4.10 (1H, t, J = 6.0 Hz), 3.95 (1H, t, J = 6.0 Hz), 3.42-3.23 (3H, m), 2.80-2.65 (4H, m), 2.53-2.31 (11 H, m), 2.01-1.87 (2H, m), 1.15-0.89 (5H, m);

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, ; ppm) 157.56, 156.74, 154.61, 154.45, 149.76, 148.93, 142.39, 142.28, 142.09, 141.69, 140.73, 140.22, 137.61, 137.50, 135.98, 135.51, 131.93, 131.66, 130.66, 130.35, 129.68, 128.35, 127.87, 126.14, 126.03, 125.95, 125.93, 125.76, 121.14, 120.25, 114.15, 113.43, 65.79, 65.54, 58.20, 58.12, 57.22, 56.50, 56.44, 49.32, 49.26, 49.23, 45.74, 45.69, 42.25, 42.15, 42.08, 38.45, 38.33, 37.86, 29.08, 28.99, 25.50, 25.46, 25.34, 17.20, 17.05, 13.56;

MS (ESI) m/z 604 $[MH^+]$;

HRMS (FAB) calcd for $C_{39}H_{46}N_3O_3$ $[MH^+]$ 604.3539, found 604.3535.

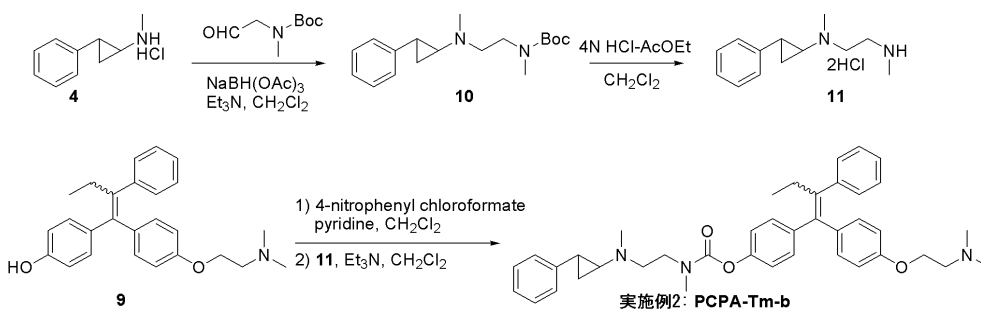
【 0 1 6 0 】

[実施例2 (スキーム2): PCPA-Tm-bの合成]

【 0 1 6 1 】

【 化 4 4 】

Scheme 2. 実施例2の合成



【 0 1 6 2 】

工程2-1: tert-ブチルメチル{2-[メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]エチル}カルバメート (10) の合成

実施例1の工程1-3で得られた化合物 (4) (742 mg)、トリエチルアミン (1232 μ L)、N-Bo

10

20

30

40

50

c-(メチルアミノ)アセトアルデヒド(769 mg) をクロロホルム(16 mL) に加え、30分間室温で攪拌した。反応液にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(1.28 g) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒n-ヘキサン：酢酸エチル=1：1)により精製し、標題化合物(10) (1.08 g, 収率87.8%) を淡黄色オイルとして得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ; ppm) 7.27-7.22 (2H, m), 7.18-7.12 (1H, m), 7.06-7.03 (2H, m), 3.32 (2H, broad s), 2.86 (3H, s), 2.72-2.67 (2H, m), 2.41 (3H, s), 1.95-1.89 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.11-1.05 (1H, m), 1.00-0.94 (1H, m);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ; ppm) 155.73, 142.04, 128.31, 125.99, 125.65, 79.26, 77.59, 77.16, 76.74, 55.42, 49.39, 47.10, 42.40, 34.71, 28.50, 25.72, 17.56;

MS (ESI) m/z 305 [MH^+].

【 0 1 6 3 】

工程2-2: N^1, N^2 -ジメチル- N^1 -(2-フェニルシクロプロピル)エタン-1,2-ジアミン2塩酸塩(11)の合成

工程2-1で得られた化合物(10) (1.08 g) をジクロロメタン(35 mL) に溶解し、氷冷下、4規定塩酸-酢酸エチル溶液(9.0 mL) を滴下した。反応液を室温で5時間攪拌した後、得られた沈殿物をろ取し、ジクロロメタンで洗浄することで、標題化合物(11) (848 mg, 収率86.2%) を白色固体として得た。

^1H NMR (MeOD, 300 MHz, ; ppm) 7.36-7.19 (5H, m), 3.71-3.50 (2H, m), 3.22-3.18 (2H, m), 3.09 (3H, s), 2.80 (4H, m), 1.85-1.78 (1H, m), 1.53-1.46 (1H, m);

^{13}C NMR (MeOD, 75 MHz, ; ppm) 138.65, 129.85, 128.23, 127.45, 53.62, 48.79, 44.50, 42.33, 33.99, 23.54, 14.72;

MS (ESI) m/z 205 [MH^+].

【 0 1 6 4 】

工程2-3: (E/Z)-4-(1-(4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)フェニル)-2-フェニルプロト-1-エン-1-イル)フェニルメチル(2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)カルバメート (PCPA-Tm-b, 実施例2)の合成

実施例1の工程1-8と同様の方法で、実施例1の工程1-7で得られた化合物(9) (98.6 mg) と実施例2の工程2-2で得られた化合物(11) (84.6 mg) から標題化合物(PCPA-Tm-b, 実施例2) (93.3 mg, 収率59.4%) を淡黄色アモルファスとして得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ; ppm) 7.22-7.00 (13H, m), 6.90-6.69 (4H, m), 6.55 (1H, J = 9.0 Hz), 4.11 (1H, t, J = 6.0 Hz), 3.95 (1H, t, J = 6.0 Hz), 3.57-3.42 (2H, m), 3.11-2.95 (3H, m), 2.89-2.67 (4H, m), 2.53-2.32 (11H, m), 2.04-1.94 (2H, m), 1.14-0.88 (5H, m);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ; ppm) 157.53, 156.71, 154.74, 154.60, 150.13, 149.30, 142.40, 142.31, 141.99, 141.84, 141.64, 140.69, 140.14, 137.63, 137.53, 136.07, 135.54, 131.95, 131.63, 130.68, 130.31, 129.69, 128.30, 128.28, 127.91, 127.87, 126.14, 126.00, 125.98, 125.64, 121.25, 120.39, 114.14, 113.42, 65.75, 65.50, 58.17, 58.09, 55.54, 54.72, 49.31, 47.32, 45.70, 45.65, 42.29, 35.23, 35.02, 29.12, 29.00, 25.72, 25.60, 17.50, 13.56;

MS (ESI) m/z 618 [MH^+]. HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{48}\text{N}_3\text{O}_3$ [MH^+] 618.3696, found 618.3691.

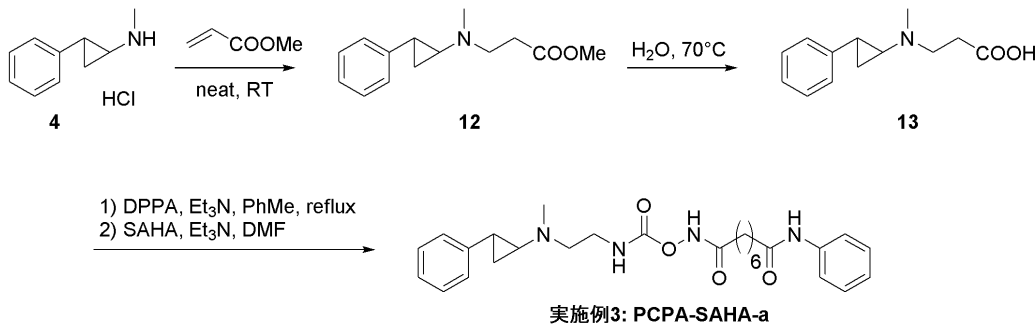
【 0 1 6 5 】

[実施例3 (スキーム3) : PCPA-SAHA-aの合成]

【 0 1 6 6 】

【化 4 5】

Scheme 3. 実施例3の合成



10

【0167】

工程3-1: メチル3-[N-メチル-N-(trans-2-フェニルシクロプロピル)アミノ]プロパノエート(12)の合成

実施例1の工程1-3で得られた化合物 (4) (792 mg) を水に溶解後、1規定水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過、減圧濃縮した後、得られた残渣とアクリル酸メチル(466 μ L)の混合物を室温で4日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 ヘキサン:酢酸エチル=2:1)により精製し、標題化合物 (12) (960 mg, 収率95.4%) を淡黄色オイルとして得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, ; ppm) 7.28-7.22 (2H, m), 7.18-7.12 (1H, m), 7.07-7.04 (2H, m), 3.66 (3H, s), 2.93-2.83 (2H, m), 2.55-2.50 (2H, m), 2.38 (3H, s), 1.98-1.92 (1H, m), 1.88-1.83 (1H, m), 1.12-1.06 (1H, m), 1.00-0.94 (1H, m);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz, ; ppm) 173.02, 142.00, 128.28, 125.94, 125.62, 53.18, 51.55, 48.78, 42.42, 32.59, 25.49, 17.21;

MS (ESI) m/z 234 [MH^+].

【0168】

工程3-2: [N-メチル-N-(trans-2-フェニルシクロプロピル)アミノ]プロピオン酸(13)の合成

工程3-1で得られた化合物 (12) (941 mg) に水(50 mL)を加え、70 で24時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム:メタノール=5:1)により精製し、標題化合物(13) (387 mg, 収率43.8%) を淡黄色オイルとして得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, ; ppm) 7.31-7.15 (3H, m), 7.07-7.04 (2H, m), 3.00-2.95 (2H, m), 2.58-2.53 (5H, m), 2.23-2.10 (2H, m), 1.32-1.25 (1H, m), 1.18-1.11 (1H, m);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz, ; ppm) 173.34, 140.19, 128.57, 126.35, 125.97, 53.17, 48.56, 41.25, 30.59, 24.57, 16.17;

MS (ESI) m/z 220 [MH^+].

【0169】

工程3-3: N^1 -{[N-メチル-N-(trans-2-フェニルシクロプロピル)アミノ]エチル}カルバモイル}オキシ}- N^8 -フェニルオクタジアミド (PCPA-SAHA-a, 実施例3)の合成

工程3-1で得られた化合物 (13) (220 mg) をトルエン(5 mL)に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン(166 μ L)、ジフェニルリン酸アジド(260 μ L)を加えた。反応液を室温で30分間攪拌後、1時間加熱還流を行なった。反応液を室温に戻し、氷冷下、トリエチルアミン(166 μ L)、N,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)に溶解したSAHA(317 mg)を加え、反応液を室温で14時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮を行なった。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム:メタノール=20:1)により精製し、標題化合物(PCPA-SAHA-a, 実施例3) (224 mg, 収率46.

40

50

5%) を白色固体として得た。さらに RP-HPLC (Gradient (I)) により精製を行い、標題化合物 (PCPA-SAHA-a, 実施例3) (22.8 mg) を白色固体として得た。

mp 119-122 ;

^1H NMR (MeOD 300 MHz, ; ppm) 7.54-7.51 (2H, m), 7.30-7.18 (4H, m), 7.13-7.04 (4H, m), 2.73 (2H, t, J = 6 Hz), 2.40 (3H, s), 2.36 (2H, t, J = 9 Hz), 2.20 (2H, t, J = 9 Hz), 2.00-1.94 (1H, m), 1.91-1.86 (1H, m), 1.76-1.58 (4H, m), 1.48-1.33 (4H, m), 1.12-1.05 (1H, m), 1.03-0.97 (1H, m);

^{13}C NMR (MeOD, 75 MHz, ; ppm) 174.65, 173.41, 157.32, 142.96, 139.90, 129.75, 129.30, 126.93, 126.70, 125.11, 121.32, 57.84, 50.22, 42.85, 39.97, 37.81, 33.53, 29.83, 29.71, 26.68, 26.29, 26.09, 17.28;

MS (ESI) m/z 481 [MH⁺];

HRMS (FAB) calcd for C₂₇H₃₇N₄O₄[MH⁺] 481.2815, found 481.2811;

HPLC t_R=11.98 min (Gradient (I), purity 99.6%).

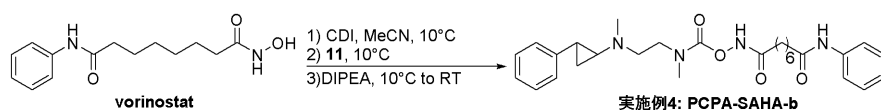
【 0 1 7 0 】

[実施例4 (スキーム4) : PCPA-SAHA-bの合成]

【 0 1 7 1 】

【 化 4 6 】

Scheme 4. 実施例4の合成



【 0 1 7 2 】

工程4-1: N¹-((メチル(2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)カルバモイル)オキシ)-N⁸-フェニルオクタジアミド (PCPA-SAHA-b, 実施例4) の合成

SAHA (50.0 mg) をアセトニトリル (1.5 mL) に懸濁させ、反応液を10 に冷却後、カルボニルジイミダゾール (33.7 mg) を加え、20分間攪拌した。次いで反応液に化合物(11) (57.7 mg)、ジイソプロピルエチルアミン (78 μL) を加え、室温で12時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) により精製し、標題化合物 (PCPA-SAHA-b, 実施例4) (77.4 mg, 収率82.7%) を淡黄色固体として得た。さらに得られた白色固体を酢酸エチルから再結晶を行い、標題化合物 (PCPA-SAHA-b, 実施例4) (32.7 mg) を白色固体として得た。

mp 97-98 ;

^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz, ; ppm) 9.07 (0.5 H, broad s), 8.99 (0.5 H, broad s), 7.76 (1H, broad s), 7.54 (2H, d, J = 9 Hz), 7.32-7.22 (4H, m), 7.17-7.02 (4H, m), 3.47-3.39 (2H, m), 3.00 (1.5H, s), 2.95 (1.5 H, s), 2.84-2.71 (2.03), 2.40 (1.5H, s), 2.37 (1.5H, s), 2.33 (2H, t, J = 6 Hz), 2.23 (2H, t, J = 6 Hz), 1.95-1.90 (2 H, m), 1.75-1.66 (4H, m), 1.40-1.38 (4H, m), 1.07-1.03 (1H, m), 0.98-0.94 (1H, m);

^{13}C NMR (CDCl₃, 75 MHz, ; ppm) 172.05, 171.68, 155.18, 141.83, 138.23, 128.92, 128.28, 125.98, 125.67, 124.03, 119.80, 55.25, 54.60, 49.28, 48.03, 47.02, 42.26, 37.10, 36.04, 34.50, 32.62, 28.15, 27.99, 25.58, 25.08, 24.60, 17.49;

MS (ESI) m/z 495 [MH⁺]; Anal. Calcd. for C₂₈H₃₈N₄O₄: C, 67.99; H, 7.74; N, 11.33. Found: C, 67.77; H, 7.48; N, 11.36.

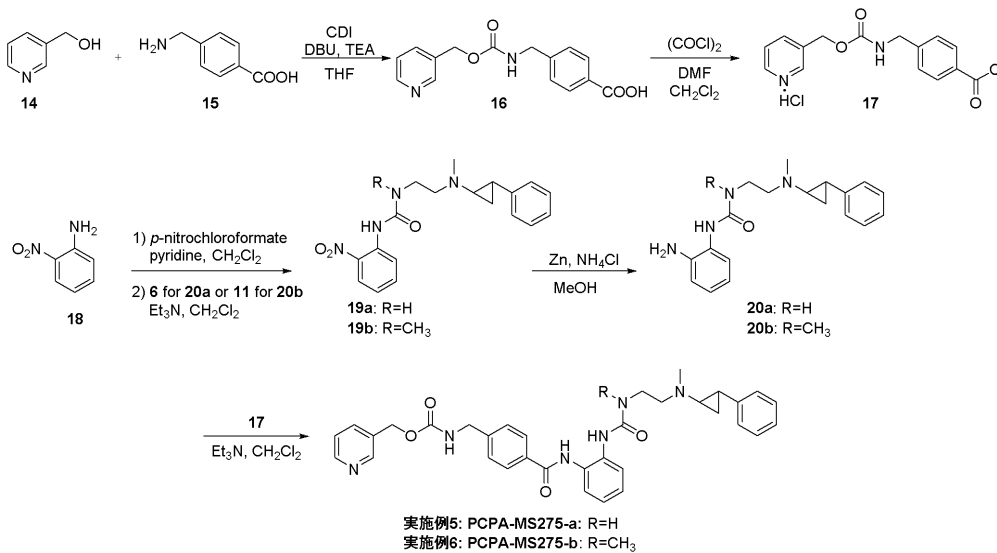
【 0 1 7 3 】

[実施例5 (スキーム5) : PCPA-MS-275-aの合成]

【 0 1 7 4 】

【化47】

Scheme 5. 実施例5, 6の合成



10

【0175】

工程5-1: 4-(((ピリジン-3-イルメトキシ)カルボニル)アミノ)メチル)安息香酸(16)

の合成

カルボニルジイミダゾール (4.05 g) をテトラヒドロフラン(19 mL) に溶解し、氷冷下、テトラヒドロフラン(8 mL) に溶解した3-ピリジンメタノール (14) (2.73 g) を滴下した。反応液を室温で1時間攪拌した後、氷冷下、反応液にテトラヒドロフラン(40 mL) に懸濁させた4-(アミノエチル)安息香酸(15) (3.78 g)、ジアザビシクロウンデセン(3.81 g)、トリエチルアミン(2.53 g) を滴下し、室温で6時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣を水に溶解し、1規定塩酸水溶液でpH 5に合わせた。得られた沈殿物をろ取り、水(50 mL)とメタノール(10 mL) で洗浄し、標題化合物(16) (4.16 g, 収率58.1%) を白色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz, ; ppm) 8.61-8.53 (2H, m), 7.96-7.88 (3H, m), 7.84-7.77 (1H, m) 7.44-7.34 (3H, m), 5.09 (2H, s), 4.27 (2H, J = 6 Hz);

¹³C NMR (DMSO-d₆, 75 MHz, ; ppm) 167.14, 156.24, 149.07, 144.68, 135.69, 132.63, 129.44, 129.35, 126.96, 123.48, 63.26, 43.65;

MS (ESI) m/z 287 [MH⁺].

【0176】

工程5-2: ピリジン-3-イルメチル 4-(クロロカルボニル)ベンジルカルバメート塩酸塩(17)の合成

工程5-1で得られた化合物 (16) (23.0 mg) をジクロロメタン(1 mL) に溶解し、氷冷下、塩化オキサリル(20.7 μL)、N,N-ジメチルホルムアミド (1滴) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、標題化合物 (17) を粗生成物として得た。

【0177】

工程5-3-1: 1-(2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)-3-(2-ニトロフェニル)ウレア (19a) の合成

o-ニトロアニリン (18)(156 mg) とピリジン(274 μL) をジクロロメタン(10 mL) に溶解し、氷冷下、p-ニトロフェニルクロロホルメート(456 mg) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、1規定塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン(10 mL) に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン(189 μL) とジクロロメタン(4 mL) に溶解した化合物(4) (259 mg) を加えた後、室温で24時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過、減圧濃縮を行った。

50

得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム : メタノール = 100 : 0から50 : 1)により精製を行い、標題化合物 (19a) (211 mg, 収率 52.8%) を淡黄色アモルファスとして得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ; ppm) 9.75 (1H, broad s), 8.67 (1H, dd, $J = 1.2, 8.7$ Hz), 8.18 (1H, dd, $J = 1.5, 8.4$ Hz), 7.62-7.56 (1H, m), 7.28-7.22 (2H, m), 7.18-7.12 (1H, m), 7.07-7.02 (3H, m), 5.26 (1H, broad s), 3.45-3.40 (2H, m), 2.83-2.71 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.01-1.89 (2H, m), 1.15-1.08 (1H, m), 1.05-0.99 (1H, m); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ; ppm) 154.05, 141.65, 137.14, 135.90, 135.56, 128.36, 125.96, 125.78, 125.72, 121.48, 121.32, 56.48, 49.25, 42.24, 37.82, 25.39, 17.12;

MS (ESI) m/z 355 [MH^+].

【 0 1 7 8 】

工程5-4-1: 1-(2-アミノフェニル)-3-{2-[メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]エチル}ウレア (20a) の合成

工程5-3-1で得られた化合物 (19a) (206 mg) をメタノール(5 mL) に溶解し、塩化アンモニウム(310 mg)、亜鉛粉末 (192 mg) を加えた。反応液を室温で7.5時間攪拌した後、反応液をメタノールで希釈し、セライトを通してろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、ろ過、減圧濃縮を行った。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム : メタノール = 30 : 1)により精製し、標題化合物(20a) (85.0 mg, 収率45.0%) を淡黄色アモルファスとして得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ; ppm) 7.26-7.22 (2H, m), 7.17-7.08 (3H, m), 7.01-6.98 (2H, m), 6.80-6.74 (2H, m), 6.08 (1H, broad s), 5.15 (1H, broad s), 3.32-3.27 (2H, m), 2.66-2.59 (2H, m), 2.28 (3H, s), 1.88-1.83 (1H, m), 1.73-1.68 (1H, m), 0.92-0.83 (2H, m);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ; ppm) 157.67, 142.88, 141.84, 128.33, 127.72, 127.64, 125.96, 125.71, 123.48, 118.89, 116.62, 56.83, 49.24, 41.87, 37.61, 25.38, 17.16;

MS (ESI) m/z 325 [MH^+].

【 0 1 7 9 】

工程5-5-1: ピリジン-3-イルメチル 4-((2-(3-(2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)ウレイド)フェニル)カルバモイル)ベンジルカルバメートジトリフルオロ酢酸塩 (PCPA-MS275-a, 実施例5) の合成

工程5-4-1で得られた化合物 (20a) (21.6 mg)、トリエチルアミン(27.7 μL) をジクロロメタン(1 mL) に溶解し、氷冷下、ジクロロメタン(0.5 mL) に溶解した工程5-2で得られた化合物 (17) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム : メタノール = 15 : 1)による精製、さらに逆相HPLC (Gradient (II))による精製を行い、標題化合物(PCPA-MS275-a, 実施例5) (34.2 mg, 収率62.6%) を淡黄色アモルファスとして得た。

^1H NMR (MeOD, 300 MHz, ; ppm) 8.82 (1H, s), 8.74 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 8.45 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.96-7.92 (3H, m), 7.57 (1H, dd, $J = 1.5, 7.8$ Hz), 7.49-7.42 (3H, m), 7.33-7.15 (8H, m), 5.30 (2H, s), 4.38 (2H, s), 3.63-3.59 (2H, m), 3.51-3.47 (2H, m), 3.15-3.10 (1H, m), 3.07 (3H, s), 2.64-2.57 (1H, m), 1.63-1.56 (1H, m), 1.47-1.400 (1H, m);

^{13}C NMR (MeOD, 75 MHz, ; ppm) 157.38, 143.09, 141.79, 128.29, 128.05, 127.93, 125.91, 125.68, 123.12, 118.95, 116.53, 56.67, 49.20, 41.69, 37.54, 25.43, 17.18;

10

20

30

40

50

MS (ESI) m/z 593 [MH⁺];

HRMS (FAB) calcd for C₃₄H₃₇N₆O₄[MH⁺] 593.2876, found 593.2872;

HPLC t_R=20.3 min (Gradient (II), purity 98.8%).

【 0 1 8 0 】

[実施例6 (スキーム5) : PCPA-MS275-bの合成]

工程5-3-2: 1-メチル-1-(2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)-3-(2-ニトロフェニル)ウレア (19b) の合成

実施例5の工程5-3-1と同様の方法を利用して、o-ニトロアニリン (18) (56.5 mg) と化合物 (11) (136 mg, 0.491 mmol) から標題化合物 (19b) (145 mg, 収率96%) を淡黄色アモルファスとして得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, ; ppm) 10.1 (1H, broad s), 8.60 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.18 (1H, dd, J = 1.5, 8.7 Hz), 7.61-7.56 (1H, m), 7.28-7.02 (6H, m), 3.64-3.47 (2 H, m), 3.10 (3H, s), 2.88-2.79 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.04-1.94 (2H, m), 1.14-1.08 (1H, m), 1.02-0.98 (1H, m);

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, ; ppm) 154.58, 141.85, 137.37, 135.90, 135.78, 128.28, 125.95, 125.67, 125.65, 121.86, 121.33, 55.41, 49.51, 47.66, 42.54, 35.08, 25.61, 17.61;

MS (ESI) m/z 369 [MH⁺].

【 0 1 8 1 】

工程5-4-2: 3-(2-アミノフェニル)-1-メチル-1-(2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)ウレア (20b) の合成

実施例5の工程5-4-1と同様の方法を利用して、工程5-3-2で得られた化合物 (19b) (144 mg) から標題化合物 (20b) (58.5 mg, 収率44.3%) を橙色アモルファスとして得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, ; ppm) 7.28-7.13 (3H, m), 7.06-6.93 (4H, m), 6.79-6.73 (2H, m), 3.47-3.43 (2H, m), 3.01 (3H, s), 2.88-2.85 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.10-2.01 (2H, m), 1.22-1.16 (1H, m), 1.07-1.01 (1H, m);

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, ; ppm) 157.55, 141.41, 141.06, 128.44, 126.52, 126.10, 125.96, 125.79, 124.58, 119.35, 118.03, 57.87, 50.21, 49.17, 42.80, 35.51, 25.51, 17.41;

MS (ESI) m/z 339 [MH⁺].

【 0 1 8 2 】

工程5-5-2: ピリジン-3-イルメチル 4-((2-(3-メチル-3-(2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)ウレイド)フェニル)カルバモイル)ベンジルカルバメートジトリフルオロ酢酸塩 (PCPA-MS275-b, 実施例6) の合成

実施例5の工程5-5-1と同様の方法を利用して、工程5-4-2で得られた化合物 (20b) (55.4 mg) から標題化合物 (PCPA-MS275-b, 実施例6) (76.4 mg, 収率55.8%) を淡黄色アモルファスとして得た。

¹H NMR (MeOD, 300 MHz, ; ppm) 8.98 (1H, broad s), 8.82 (1H, broad s), 8.59 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.08-8.04 (1H, m), 7.93 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.53-7.43 (4H, m), 7.32-7.14 (7H, m), 5.33 (2H, s), 4.38 (2H, s), 3.87-3.71 (2H, m), 3.54-3.49 (2 H, m), 3.16-3.10 (1H, m), 3.06 (3H, s), 3.03 (3H, s), 2.67-2.60 (1H, m), 1.66-1.59 (1H, m), 1.44-1.37 (1H, m);

¹³C NMR (MeOD, 75 MHz, ; ppm) 1685.51, 161.98, 159.23, 158.85, 158.68, 158.01, 146.27, 145.05, 142.08, 138.84, 134.13, 133.80, 132.57, 129.79, 129.00, 128.56, 128.15, 127.55, 127.42, 127.36, 126.83, 126.65, 117.90, 114.13, 63.56, 56.43, 45.39, 45.24, 42.34, 35.54, 23.35, 14.46;

MS (ESI) m/z 607 [MH⁺];

HRMS (FAB) calcd for C₃₅H₃₉N₆O₄[MH⁺] 607.3033, found 607.3039;

HPLC t_R=20.6 min (Gradient (II), purity 97.4%).

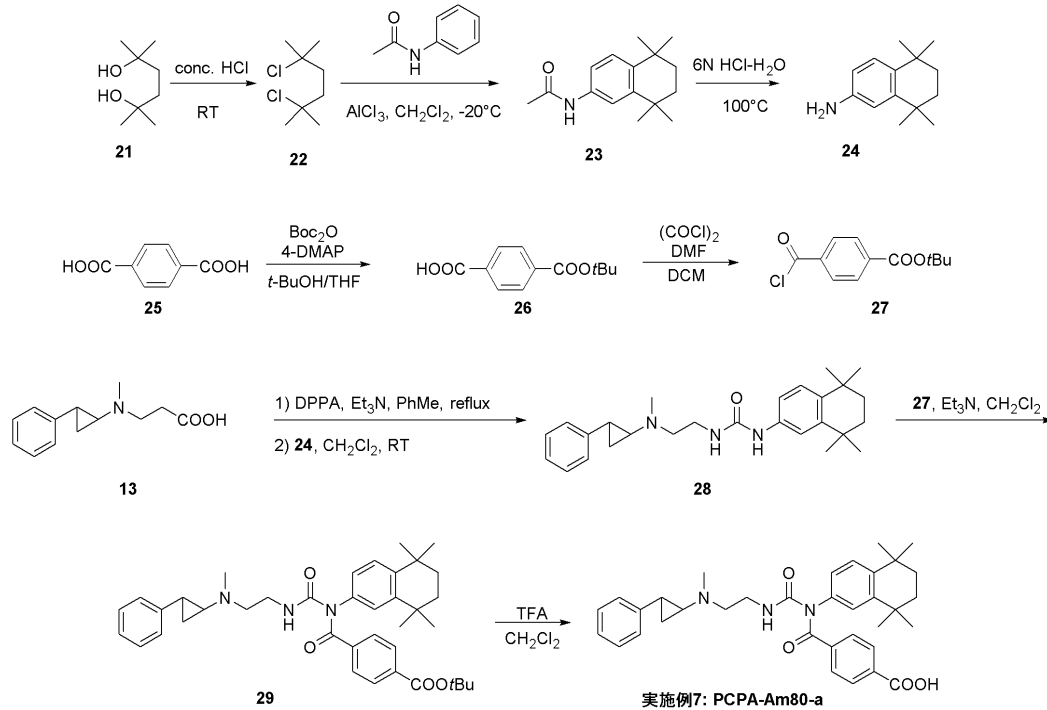
【 0 1 8 3 】

[実施例7 (スキーム6) : PCPA-Am80-aの合成]

【 0 1 8 4 】

【 化 4 8 】

Scheme 6. 実施例7の合成



10

20

【 0 1 8 5 】

工程6-1: 2,5-ジクロロ-2,5-ジメチルヘキサン (22) の合成

2,5-ジメチル2,5-ヘキサジオール (21) (7.31 g) を濃塩酸 (100 mL) に加え、室温で30分間激しく攪拌した。得られた沈殿物をろ取り、水で洗浄後、ジクロロメタンに溶解した。水、飽和食塩水で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過、減圧濃縮し、標題化合物 (22) (7.93 g, 収率86.7%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, ; ppm) 1.95 (4H, s), 1.60 (12H, s);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz, ; ppm) 70.44, 41.34, 32.69;

MS (ESI) not detected.

30

【 0 1 8 6 】

工程6-2: N-(5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)アセタミド(23) の合成

アセトアニリド(2.70 g) をジクロロメタン(20 mL) に溶解させ、-20 に冷却後、塩化アルミニウム(5.33 g)、工程6-1で得られた化合物 (22) (7.32 g) を加え、4間攪拌した。反応液に氷水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過、減圧濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1) で精製し、標題化合物 (23) を淡黄色固体(3.44 g, 収率70.2%) として得た。さらに生成物をエタノールと水から再結晶を行い、標題化合物(23) (2.65 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, ; ppm) 7.35-7.22 (3H, m), 7.15 (1H, br), 2.14 (3H, s), 1.67 (4H, s), 1.26 (6H, s), 1.25 (6H, s);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz, ; ppm) 168.11, 145.67, 141.17, 135.32, 127.14, 118.00, 117.90, 35.09, 34.39, 33.96, 31.85, 31.81, 31.37, 24.53;

MS (ESI) m/z 246 [MH^+].

40

【 0 1 8 7 】

工程6-3: 5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-アミン (24) の合成

50

工程6-2で得た化合物 (23) (2.50 g) を6規定塩酸水溶液(50 mL) に加え、100 で10.5時間攪拌した。室温に戻した後、氷冷下、反応液を6規定水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を分離後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒n-ヘキサン：酢酸エチル=4：1)により精製し、標題化合物(24) (1.45 g, 収率70%) を淡褐色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ; ppm) 7.10 (1H, d, J =9 Hz), 6.63 (1H, d, J = 3 Hz), 6.51 (1H, dd, J =3, 9 Hz), 3.48 (2H, br), 1.64 (4H, s), 1.25 (6H, s), 1.23 (6H, s);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ; ppm) 145.85, 143.72, 135.37, 127.38, 113.62, 112.86, 35.32, 34.22, 33.55, 32.02, 31.83;

MS (ESI) m/z 204 [MH^+].

【 0 1 8 8 】

工程6-4: 4-(tert-ブトキシカルボニル)安息香酸 (26) の合成

テレフタル酸 (25) (1.66 g)、二炭酸ジ-tert-ブチル(2.18 g)、4-ジメチルアミノピリジン (305 mg) を t-ブタノール(15 mL)/テトラヒドロフラン(5 mL) の混合溶液に加え、24時間加熱還流した。室温に戻した後、反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム：メタノール=20：1)により精製し、標題化合物(26) (371 mg, 収率16.7%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ; ppm) 8.16 (2H, d, J = 9 Hz), 8.08 (2H, d, J= 9 Hz), 1.62 (9H, s);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ; ppm) 171.23, 164.83, 136.71, 132.65, 130.07, 129.50, 81.93, 28.17;

MS (ESI) not detected.

【 0 1 8 9 】

工程6-5: tert-ブチル 4-(クロロカルボニル)ベンゾエート(27) の合成

工程6-4で得られた化合物 (26) (96.0 mg) をジクロロメタン(4.5 mL) に溶解し、氷冷下、塩化オキサリル(185 μL)、N,N-ジメチルホルムアミド (3滴) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、得られた残渣にトルエン(1 mL) を加え、共沸することで、標題化合物(27) を得た。

【 0 1 9 0 】

工程6-6: 1-(2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)-3-(5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ウレア(28) の合成

実施例3の工程3-2で得た化合物 (13) (359 mg) をトルエン(6 mL) に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン(273 μL)、ジフェニルリン酸アジド(425 μL) を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後、1時間加熱還流した。反応液を室温に戻した後、氷冷下、反応液にトルエン(3 mL) に溶解した工程6-3で得られた化合物 (24) (401 mg) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム：メタノール=50：1)により精製し、粗生成物(208 mg) を黄色アモルファスとして得た。得られた粗生成物にヘキサンを加え、4 に冷却した後、得られた沈殿物をろ取り、標題化合物(28) (178 mg, 収率25.9%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ; ppm) 7.27-6.99 (8H, m), 6.74 (1H, br), 5.20 (1H, t, J = 3 Hz), 3.37-3.32 (2H, m), 2.77-2.63 (2H, m), 2.35 (3H, s), 1.92-1.80 (2H, m), 1.67 (4H, s), 1.27 (6H, s), 1.26 (6H, s), 0.99-0.94 (2H, m);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ; ppm) 156.58, 146.09, 141.59, 141.10, 135.90, 128.36, 127.47, 125.96, 125.79, 119.98, 119.81, 57.36, 49.40, 42.06, 37.91, 35.10, 34.39, 33.94, 31.87, 31.86, 25.40, 17.11;

MS (ESI) m/z 420 [MH^+].

【 0 1 9 1 】

工程6-7: tert-ブチル4-(((2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)カルバモイル)(5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)カルバモイル)ベンゾエート (29) の合成

工程6-6で得られた化合物 (28) (145 mg)、トリエチルアミン (57.5 μ L) をジクロロメタン (8 mL) に溶解し、氷冷下、ジクロロメタン (4 mL) に溶解させた化合物 (27) を加え、30分間攪拌した。さらに反応液を室温に戻し、20時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) により精製を行い、標題化合物 (29) (50 mg, 収率23%) を無色アモルファスとして得た。

10

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ; ppm) 8.87 (1H, t, J = 3 Hz), 7.75 (2H, d, J = 9 Hz), 7.28-7.13 (6H, m), 7.08-7.06 (2H, m), 6.96 (1H, dd, J = 3, 9 Hz), 6.85 (1H, d, J = 3 Hz), 3.52-3.47 (2H, m), 2.88-2.73 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.07-2.00 (1H, m), 1.97-1.93 (1H, m), 1.56 (4H, s), 1.56 (4H, s), 1.55 (9H, s), 1.18 (6H, s), 1.01 (7H, m), 0.95-0.80 (1H, m);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ; ppm) 172.83, 164.82, 154.51, 145.52, 144.88, 141.99, 140.18, 135.67, 132.87, 128.63, 128.29, 128.10, 127.52, 127.06, 126.77, 125.99, 125.63, 81.45, 56.31, 49.30, 42.19, 38.93, 34.82, 34.71, 34.11, 34.06, 31.70, 31.45, 29.71, 28.12, 25.51, 17.39;

20

MS (ESI) m/z 624 [MH^+].

【 0 1 9 2 】

工程6-8: 4-(((2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)カルバモイル)(5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)カルバモイル)安息香酸トリルフルオロ酢酸塩 (PCPA-Am80-a, 実施例7) の合成

工程6-7で得られた化合物 (29) (41.5 mg) をジクロロメタン (500 μ L) に溶解し、氷冷下、トリフルオロ酢酸 (500 μ L) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣にトルエン (1 mL) を加え共沸した。得られた粗生成物を逆相HPLC (Gradient (I)) により精製を行い、標題化合物 (PCPA-Am80-a, 実施例7) (42 mg, 収率95%) を淡黄色アモルファスとして得た。

30

^1H NMR (MeOD, 300 MHz, ; ppm) 7.81 (2H, d, J = 6 Hz), 7.36-7.19 (8H, m), 7.00-6.95 (2H, m), 3.81 (2H, t, J = 6 Hz), 3.67-3.61 (2H, m), 3.24-3.18 (1H, m), 3.13 (3H, s), 2.69-2.62 (1H, m), 1.70-1.63 (1H, m), 1.59 (4H, s), 1.54-1.47 (1H, m), 1.18 (6H, s), 1.03 (6H, s);

^{13}C NMR (MeOD, 75 MHz, ; ppm) 174.14, 168.57, 157.37, 147.01, 146.45, 141.38, 138.71, 136.97, 133.22, 130.04, 129.89, 129.33, 128.94, 128.35, 128.29, 127.83, 127.42, 57.78, 42.56, 37.12, 35.88, 35.77, 35.16, 35.05, 35.02, 31.82, 23.58, 14.49;

MS (ESI) m/z 568 [MH^+];

HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_4$ [MH^+] 568.3175, found 568.3171;

40

HPLC $t_{\text{R}}=15.8$ min (Gradient (I), purity 98.2%).

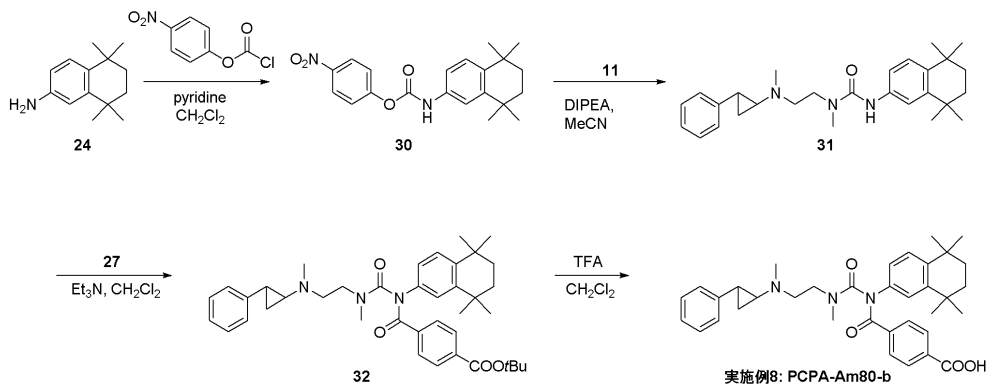
【 0 1 9 3 】

[実施例8 (スキーム7) : PCPAP-Am80-bの合成]

【 0 1 9 4 】

【化49】

Scheme 7. 実施例8の合成



10

【0195】

工程7-1: 4-ニトロフェニル(5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)カルバメート(30)の合成

実施例7の工程6-3で得られた化合物(24) (652 mg)、ピリジン (707 μ L) をジクロロメタン (30 mL) に溶解し、氷冷下、p-ニトロフェニルクロロホルメート (589 mg) を加え、室温で21時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、水、一規定塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒n-ヘキサン:酢酸エチル=10:1から6:1)により精製し、標題化合物(30) (979 mg, 収率90.6%) を淡黄色固体として得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, ; ppm) 8.31-8.25 (2H, m), 7.41-7.36 (3H, m), 7.31-7.26 (1H, m), 7.19 (1H, dd, $J = 3, 9$ Hz), 6.92 (1H, broad s), 1.69 (4H, s), 1.28 (6H, s), 1.27 (6H, s);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz, ; ppm) 155.54, 150.33, 146.16, 145.04, 141.52, 133.98, 127.47, 125.21, 122.15, 117.14, 116.92, 34.99, 34.47, 33.97, 31.84, 31.79;

MS (ESI) m/z 369 [MH^+].

【0196】

工程7-2: 1-メチル-1-(2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)-3-(5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ウレア(31)の合成

実施例2の工程2-2で得られた化合物(11) (790 mg)、工程7-1で得られた化合物(30) (1.04 g) をアセトニトリル(28 mL) に懸濁させ、氷冷下、ジイソプロピルエチルアミン(2.43 mL) を加えた後、室温で11時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1から1:2)により精製し、粗生成物を淡黄色アモルファスとして得た。生成物をn-ヘキサンを加え、一晚4 で静置した後、得られた沈殿物をろ取り、n-ヘキサンで洗浄することで標題化合物(31) (975 mg, 収率79.9%) を淡黄色固体として得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, ; ppm) 9.11 (1H, broad s), 7.28-7.23 (3H, m), 7.20-7.14 (2H, m), 7.11-7.03 (3H, m), 3.36-3.33 (2H, m), 2.99 (3H, s), 2.88-2.85 (2H, m), 2.56 (3H, s), 2.19-2.06 (2H, m), 1.67 (4H, s), 1.30-1.25 (12H, m), 1.22-1.17 (1 H, m), 1.08-1.02 (1H, m);

40

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz, ; ppm) 157.62, 145.36, 141.24, 138.51, 137.78, 128.40, 127.01, 125.97, 125.93, 116.64, 116.37, 58.47, 50.30, 49.09, 42.46, 35.22, 35.18, 34.35, 33.76, 31.92, 25.70, 17.68;

MS (ESI) m/z 434 [MH^+].

【0197】

工程7-3: tert-ブチル4-((メチル(2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)カルバモイル)(5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)カ

50

ルバモイル)ベンゾエート (32) の合成

実施例7の工程6-7と同様の方法により、工程7-2で得られた化合物 (31) (222 mg) から標題化合物 (32) (71.8 mg, 収率22 %) を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, ; ppm) 7.94 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.59 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.26-7.21 (4H, m), 7.19-7.14 (1H, m), 7.03-7.14 (3H, m), 3.50 (2H, broad s), 2.99 (3H, s), 2.74 (2H, broad s), 2.38 (3H, m), 2.19-1.88 (2H, m), 1.63 (4H, s), 1.58 (9H, m), 1.24 (6H, s), 1.11 (6H, s), 1.07-0.94 (1H, m);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz, ; ppm) 169.42, 164.95, 156.55, 146.21, 144.09, 141.87, 138.97, 136.02, 134.21, 129.67, 129.31, 128.39, 128.12, 127.72, 126.22, 126.04, 125.78, 124.77, 122.93, 81.62, 54.84, 54.37, 49.39, 47.47, 42.88, 42.37, 36.64, 34.97, 34.90, 34.38, 34.18, 31.86, 31.69, 29.78, 28.48, 28.23, 25.63, 17.45;

MS (ESI) m/z 638 [MH^+].

【 0 1 9 8 】

工程7-4: 4-((メチル(2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)カルバモイル)(5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)カルバモイル)安息香酸トリフルオロ酢酸塩 (PCPA-Am80-b, 実施例8)

実施例7の工程6-8と同様の方法により、工程7-3で得られた化合物 (32) (71.4 mg) から、標題化合物 (PCPA-Am80-b, 実施例8) (76.4 mg, 収率98.1%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H NMR}$ (MeOD, 300 MHz, ; ppm) 7.97 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.61 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.37-7.17 (6H, m), 7.02-6.94 (2H, m), 6.94-6.94 (1H, m), 3.93 (2H, broad s), 3.63 (2H, broad s), 3.25-3.12 (7H, m), 2.69-2.62 (1H, m), 1.69-1.61 (5H, m), 1.52-1.45 (1H, m), 1.24 (6H, s), 1.04 (3H, s), 1.04 (3H, s);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz, ; ppm) 171.63, 168.52, 158.91, 147.72, 146.17, 139.52, 138.64, 137.18, 134.61, 130.60, 129.87, 129.84, 129.15, 128.27, 127.44, 127.03, 124.47, 115.59, 54.67, 45.85, 42.48, 37.04, 35.86, 35.74, 35.25, 35.10, 32.06, 31.84, 23.66, 14.51;

MS (ESI) m/z 582 [MH^+];

HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{N}_3\text{O}_4$ [MH^+] 582.3332, found 582.3334;

HPLC t_R =17.4 min (Gradient (I), purity 97.4%).

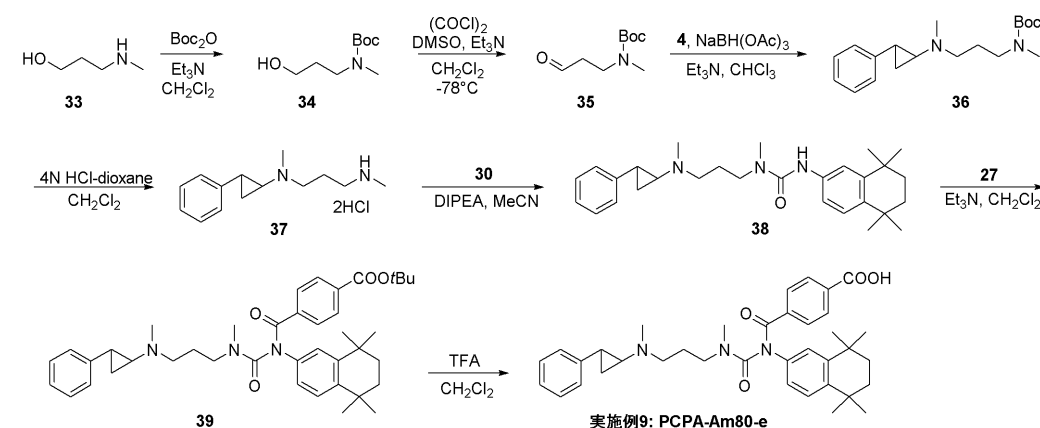
【 0 1 9 9 】

[実施例9 (スキーム8) : PCPA-Am80-eの合成]

【 0 2 0 0 】

【 化 5 0 】

Scheme 8. 実施例9の合成



【 0 2 0 1 】

工程8-1: tert-ブチル(3-ヒドロキシプロピル)メチルカルバメート (34) の合成

3-(メチルアミノ)-1-プロパノール (33) (1.81 g, 20.3 mmol)、トリエチルアミン (3 mL)

50

をジクロロメタン(30 mL)に溶解し、氷冷下、二炭酸ジ-tert-ブチル(3.72 g)を加え、5分間攪拌した後、反応液を室温に戻し、11時間攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸水溶液を加え、さらにジクロロメタンで希釈した。有機層を分離後、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒n-ヘキサン：酢酸エチル=3：2から1：1)により精製し、標題化合物(34)(3.35 g, q.y.)を無色オイルとして得た。
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, ; ppm) 3.73 (1H, broad s), 3.55 (2H, broad s), 3.41-3.37 (2H, m), 2.84 (3H, s), 1.68-1.64 (2H, m), 1.50 (9H, s);
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, ; ppm) 157.20, 79.95, 58.24, 44.40, 34.18, 29.81, 28.41;
 MS (ESI) m/z 212 [M+Na⁺].

10

【 0 2 0 2 】

工程8-2: tert-ブチル(3-オキソプロピル)メチルカルバメート (35) の合成

塩化オキサリル(710 μL)をジクロロメタン(10 mL)に溶解し、-78 に冷却した。反応液にジクロロメタン(10 mL)に溶解したジメチルスルホキシド(1.2 mL)を15分かけて滴下後、5分間攪拌した。さらに反応液にジクロロメタン(8 mL)に溶解した工程8-1で得られた化合物(34)(1.04 g)を15分かけて滴下し、20分間攪拌後、トリエチルアミン(3.5 mL)を加え、-78 で1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温に戻した。有機層を分離し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで洗浄した。ろ過、濃縮後、得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒n-ヘキサン：酢酸エチル=4：1)により精製し、標題化合物(35)(803 mg, 収率78.0%)を無色オイルとして得た。

20

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, ; ppm) 9.81 (1H, t, J = 1.8 Hz), 3.55 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.87 (3H, s), 2.67 (2H, dt, J = 1.5, 6.6 Hz), 1.46 (9H, s);
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, ; ppm) 200.85, 155.55, 79.88, 42.84, 34.73, 28.42;
 MS (ESI) m/z 210 [M+Na⁺].

【 0 2 0 3 】

工程8-3: tert-ブチルメチル(3-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)プロピル)カルバメート (36) の合成

実施例2の工程2-1と同様の手法を用いて、実施例1の工程1-3で得られた化合物(4)(675 mg)と工程8-2で得られた化合物(35)(754 mg)から、標題化合物(36)(1.00 g, 収率85.5%)を淡黄色オイルとして得た。

30

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, ; ppm) 7.27-7.22 (2H, m), 7.17-7.11 (1H, m), 7.06-7.03 (2H, m), 3.25-3.18 (2H, m), 2.83 (3H, s), 2.58-2.48 (2H, m), 2.36 (3H, s), 1.98-1.92 (1H, m), 1.84-1.79 (1H, m), 1.77-1.65 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.12-1.06 (1H, m), 0.994-0.934 (1H, m);
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, ; ppm) 155.77, 142.11, 128.24, 125.94, 125.56, 79.16, 55.42, 49.38, 47.35, 42.50, 34.18, 28.47, 25.84, 25.41, 17.14;
 MS (ESI) m/z 319 [MH⁺].

【 0 2 0 4 】

工程8-4: N¹, N³-ジメチル-N¹-(2-フェニルシクロプロピル)プロパン-1,3-ジアミン2塩酸塩(37)の合成

実施例2の工程2-2と同様の手法を用いて、工程8-3で得られた化合物(36)(1.00 g)から、標題化合物(37)(875 mg, 収率95.6%)を白色固体として得た。

40

¹H NMR (MeOD, 300 MHz, ; ppm) 7.35-7.29 (2H, m), 7.27-7.19 (3H, m), 3.50-3.40 (2H, m), 3.18-3.10 (3H, m), 3.05 (3H, s), 2.72 (4H, s), 2.29-2.22 (2H, m), 1.80-1.70 (1H, m), 1.50-1.43 (1H, m);
¹³C NMR (MeOD, 75 MHz, ; ppm) 138.92, 129.86, 128.19, 127.49, 55.37, 47.26, 42.24, 33.73, 24.09, 22.64, 15.29, 14.02;
 MS (ESI) m/z 219 [MH⁺].

50

【 0 2 0 5 】

工程8-5: 1-メチル-1-(3-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)プロピル)-3-(5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ウレア(38)の合成

実施例8の工程7-2と同様の手法により、工程8-4で得られた化合物(37)(439 mg)と化合物(30)(503 mg)から、標題化合物(38)(581 mg, 収率95.1%)を淡黄色アモルファスとして得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ; ppm) 8.26 (1H, broad s), 7.29-7.23 (3H, m), 7.20-7.14 (3H, m), 7.03-7.00 (2H, m), 3.54-3.30 (2H, m), 2.92 (3H, s), 2.70-2.52 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.08-2.01 (1H, m), 1.86-1.78 (3H, m), 1.66 (4H, s), 1.29 (6H, s), 1.25 (6H, s), 1.22-1.16 (1H, m), 1.10-1.04 (1H, m);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ; ppm) 157.45, 145.34, 141.94, 138.78, 137.87, 128.56, 127.06, 126.03, 125.89, 117.21, 116.75, 54.27, 49.22, 47.00, 44.41, 35.38, 35.34, 34.49, 33.89, 33.53, 32.07, 32.04, 24.80, 24.76, 16.49;

MS (ESI) m/z 448 [MH^+].

10

【 0 2 0 6 】

工程8-6: tert-ブチル4-((メチル(3-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)プロピル)カルバモイル)(5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)カルバモイル)ベンゾエート(39)の合成

実施例7の工程6-7と同様の方法により、工程8-5で得られた化合物(38)(258mg)から標題化合物(39)(98.6 mg)を黄色アモルファスとして得た。

20

【 0 2 0 7 】

工程8-7: 4-((メチル(3-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)プロピル)カルバモイル)(5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)カルバモイル)安息香酸トリフルオロ酢酸塩(PCPA-Am80-e, 実施例9)の合成

実施例7の工程6-8と同様の方法により、工程8-6で得られた化合物(39)(98.6 mg)から、標題化合物(PCPA-Am80-e, 実施例9)(46.4 mg, 化合物(38)から2工程で収率11.4%)を淡黄色アモルファスとして得た。

^1H NMR (MeOD, 300 MHz, ; ppm) 7.95 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.57 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.36-7.18 (6H, m), 7.01 (1H, dd, $J = 1.8, 8.1$ Hz), 6.90 (1H, s), 3.75-3.42 (4H, m), 3.16-3.07 (7H, m), 2.70-2.50 (1H, m), 2.32-2.05 (2H, m), 1.72-1.55 (5H, m), 1.48-1.41 (1H, m), 1.23 (6H, s), 1.02 (6H, s);

30

^{13}C NMR (MeOD, 75 MHz, ; ppm) 171.31, 168.51, 159.01, 147.59, 145.97, 139.73, 138.85, 137.35, 134.47, 130.58, 129.81, 129.11, 128.18, 127.50, 127.12, 124.25, 56.11, 47.31, 42.08, 36.45, 35.86, 35.73, 35.21, 35.07, 32.05, 31.83, 23.42, 14.10;

MS (ESI) m/z 596 [MH^+];

HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{N}_3\text{O}_4$ [MH^+] 596.3488, found 596.3491;

HPLC $t_R = 17.4$ min (Gradient (I), purity 98.4%).

【 0 2 0 8 】

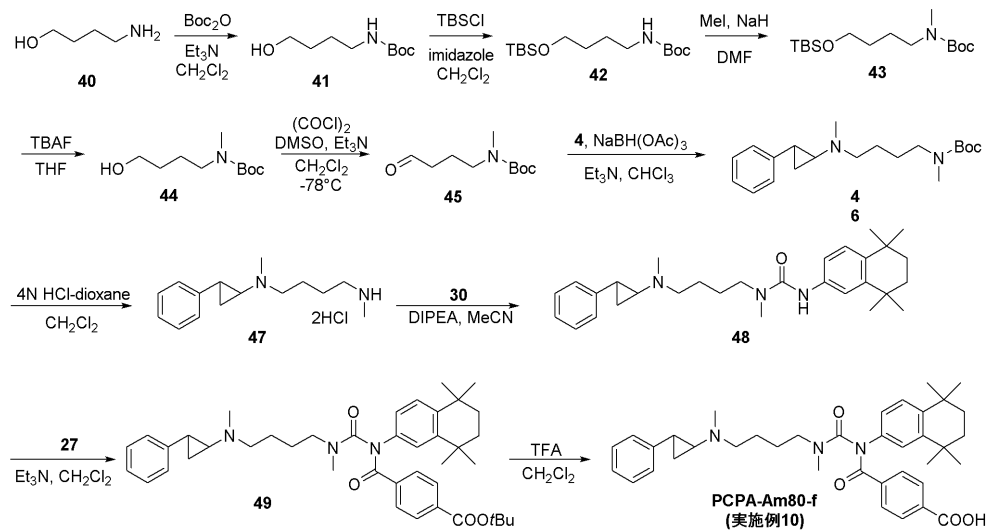
[実施例10 (スキーム9) : PCPA-Am80-fの合成]

40

【 0 2 0 9 】

【化51】

Scheme 9. 実施例10の合成



10

【0210】

工程9-1: tert-ブチル (4-ヒドロキシブチル)カルバメート (41) の合成

7-アミノ-1-ブタノール (40) (2.97 g)、トリエチルアミン (5 mL) をジクロロメタン (60 mL) に溶解し、氷冷下、二炭酸ジ-tert-ブチル (6.61 g) を加え、5分間攪拌した。反応液を室温に戻し、12時間攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸水溶液を加え、さらにジクロロメタンで希釈した。有機層を分離後、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過、減圧濃縮し、標題化合物(41) (5.71 g, 収率90.5%) を淡黄色オイルとして得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, ; ppm) 4.61 (1H, broad s), 3.70-3.64 (2H, m), 3.19-3.13 (2H, m), 1.62-1.55 (4H, m), 1.44 (9H, s);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz, ; ppm) 156.31, 79.15, 62.10, 40.36, 29.75, 28.45, 26.58 ;

MS (ESI) m/z 210 [$\text{M}+\text{Na}^+$].

【0211】

工程9-2: tert-ブチル (4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ブチル)カルバメート (42) の合成

工程9-1で得られた化合物 (41) (5.71 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) に溶解し、氷冷下、イミダゾール (3.63 g) とtert-ブチルジメチルクロロシラン (6.88 g) を加え、室温で24時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (展開溶媒n-ヘキサン: 酢酸エチル = 20 : 1から5 : 1) により精製を行い、標題化合物(42) (8.06 g, 収率88.0%) を無色オイルとして得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, ; ppm) 4.68 (1H, broad s), 3.64-3.60 (2H, m), 3.14-3.12 (2H, m), 1.56-1.52 (4H, m), 1.44 (9H, s), 0.892 (9H, s), 0.049 (6H, s);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz, ; ppm) 156.10, 78.96, 62.85, 40.50, 30.16, 28.52, 26.66, 26.04, 18.39, -5.25;

MS (ESI) m/z 304 [MH^+].

40

【0212】

工程9-3: tert-ブチル (4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ブチル)メチルカルバメート (43) の合成

60% 水素化ナトリウム (786 mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) に溶解し、氷冷下、N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) に溶解した工程9-2で得た化合物 (42) (3.93 g) を滴下し、30分間攪拌した。反応液にN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解したヨ

50

ウ化メチル(2.5 mL)を滴下し、室温で3時間攪拌した。反応液に氷水を入れ、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離後、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過、減圧濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒n-ヘキサン：酢酸エチル=20：1から15：1から10：1)により精製を行い、

標題化合物(43)(4.00 g, 収率97.3%)を無色オイルとして得た。
 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ; ppm) 3.62 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.21 (2H, t, J = 4.8 Hz -), 2.83 (3H, s), 1.57-1.47 (4H, m), 1.45 (9H, s), 0.892 (9H, s), 0.0457 (6H, s);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ; ppm) 155.77, 78.99, 62.77, 48.65, 33.97, 29.98, 28.46, 25.94, 24.37, 18.28, -5.31;

MS (ESI) m/z 341 [$\text{M}+\text{Na}^+$].

【0213】

工程9-4: tert-ブチル(4-ヒドロキシブチル)メチルカルバメート(44)の合成

工程9-3で得られた化合物(43)(4.00 g)をテトラヒドロフラン(45 mL)に溶解し、0で1M TBAFテトラヒドロフラン溶液(15 mL)を滴下した後、1.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食電水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒n-ヘキサン：酢酸エチル=1：1)により精製を行い、

標題化合物(44)(2.59 g, q.y.)を淡黄色オイルとして得た。
 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ; ppm) 3.70-3.66 (2H, m) 3.25-3.23 (2H, m), 2.84 (3H, s), 1.66-1.52 (5H, m), 1.46 (9H, s);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ; ppm) 155.93, 79.28, 62.07, 48.22, 34.02, 29.62, 28.41, 24.09;

MS (ESI) m/z 204 [MH^+], 226 [$\text{M}+\text{Na}^+$].

【0214】

工程9-5: tert-ブチルメチル(4-オキソブチル)カルバメート(45)の合成

実施例9の工程8-2と同様の方法で、工程9-4で得た化合物(44)(1.32 g)から標題化合物(45)(1.17 g, 収率89.3%)を無色オイルとして得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ; ppm) 9.79 (1H, t, J = 1.2 Hz), 3.26 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.84 (3H, s), 2.46 (2H, dt, J = 1.2, 7.2 Hz,), 1.89-1.82 (2H, m), 1.45 (9H, s);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ; ppm) 201.49, 155.72, 79.38, 47.72, 40.84, 34.04, 28.37, 20.25;

MS (ESI) m/z 224 [$\text{M}+\text{Na}^+$].

【0215】

工程9-6: tert-ブチルメチル(4-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)ブチル)カルバメート(46)の合成

実施例2の工程2-1と同様の手法を用いて、工程9-5で得られた化合物(45)(1.17 g)から、

標題化合物(46)(1.69 g, 収率96.0%)を淡黄色オイルとして得た。
 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ; ppm) 7.28-7.23 (2H, m), 7.17-7.12 (1H, m), 7.07-7.04 (2H, m), 3.25-3.16 (2H, m), 2.83 (3H, s), 2.56-2.52 (2H, m), 2.35 (3H, s), 1.98-1.92 (1H, m), 1.85-1.80 (1H, m), 1.50-1.47 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.12-1.06 (1H, m), 0.995-0.935 (1H, m);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ; ppm) 155.83, 142.26, 128.30, 125.99, 125.60, 79.14, 57.86, 49.45, 48.81, 42.53, 34.15, 28.56, 26.03, 25.45, 24.63, 17.32;

MS (ESI) m/z 333 [MH^+].

【0216】

工程9-7: N^1 , N^4 -ジメチル- N^1 -(2-フェニルシクロプロピル)ブタン-1,4-ジアミン2塩酸塩(47)の合成

実施例2の工程2-2と同様の手法を用いて、工程9-6で得られた化合物(46)から、

標題化合物(47)(1.44 g, 収率92.9%)を白色固体として得た。

10

20

30

40

50

^1H NMR (MeOD, 300 MHz, ; ppm) 7.35-7.18 (5H, m), 3.43-3.35 (2H, m), 3.15-3.11 (3H, m), 3.04 (3H, s), 2.72 (4H, s), 2.05-1.33 (6H, m);
 ^{13}C NMR (MeOD, 75 MHz, ; ppm) 138.98, 129.82, 128.14, 127.36, 57.82, 48.19, 42.40, 41.99, 33.62, 24.25, 22.67, 15.34, 13.83;
 MS (ESI) m/z 233 [MH^+].

【 0 2 1 7 】

工程9-8: 1-メチル-1-(4-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)ブチル)-3-(5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ウレア(48)の合成

実施例8工程7-2と同様の手法により、工程9-7で得られた化合物(47)(477 mg)と化合物(30)(522 mg)から、標題化合物(48)(569 mg, 収率87.0%)を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ; ppm) 7.28-7.20 (4H, m), 7.17-7.10 (2H, m), 7.04-7.01 (2H, m), 6.23 (1H, broad s), 3.35 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.99 (3H, s), 2.62-2.52 (2H, m), 2.36 (3H, s), 1.96-1.90 (1H, m), 1.86-1.81 (1H, m), 1.66 (4H, s), 1.61-1.52 (4H, m), 1.27 (6H, s), 1.25 (6H, s), 1.12-1.06 (1H, m), 0.985-0.926 (1H, m);
 ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ; ppm) 155.69, 145.53, 142.30, 139.87, 136.62, 128.39, 127.09, 126.05, 125.69, 118.44, 118.20, 57.69, 49.64, 49.00, 42.62, 35.35, 35.29, 34.87, 34.49, 33.96, 32.03, 31.96, 26.08, 25.53, 24.65, 17.39;
 MS (ESI) m/z 462 [MH^+].

【 0 2 1 8 】

工程9-9: tert-ブチル4-((メチル(4-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)ブチル)カルバモイル)(5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)カルバモイル)ベンゾエート(49)の合成

実施例7の工程6-7と同様の方法により、工程9-8で得られた化合物(48)(244 mg)から標題化合物(49)(51.9 mg, 収率14.7%)を淡黄色アモルファスとして得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ; ppm) 7.93 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.58 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.29-7.22 (3H, m), 7.17-7.12 (1H, m), 7.04-6.93 (4H, m), 3.35 (2H, broad s), 2.99 (3H, s), 2.52 (2H, broad s), 2.32 (3H, s), 1.91-1.79 (2H, m), 1.63-1.58 (15H, m), 1.24 (6H, s), 1.12 (6H, s), 0.977-0.939 (1H, m);
 ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ; ppm) 169.45, 164.97, 156.45, 146.26, 144.10, 142.18, 139.04, 135.99, 134.20, 129.34, 128.37, 128.09, 127.74, 126.00, 125.70, 124.44, 122.98, 81.65, 70.68, 57.60, 49.44, 42.50, 36.19, 34.98, 34.92, 34.40, 34.20, 31.89, 31.73, 28.25, 25.48, 24.76, 24.56, 17.34;
 MS (ESI) m/z 666 [MH^+].

【 0 2 1 9 】

工程9-10: 4-((メチル(4-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)ブチル)カルバモイル)(5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)カルバモイル)安息香酸トリフルオロ酢酸塩(PCPA-Am80-f, 実施例10)の合成

実施例7の工程6-8と同様の方法により、工程9-9で得られた化合物(49)(51.9 mg)から、標題化合物(PCPA-Am80-f, 実施例10)(52.8 mg, 収率93.6%)を無色アモルファスとして得た。

^1H NMR (MeOD, 300 MHz, ; ppm) 7.96 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.57 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.36-7.15 (6H, m), 7.01-6.99 (2H, m), 6.91 (1H, m), 3.65-3.34 (4H, m), 3.16-2.93 (7H, m), 2.69-2.52 (1H, m), 1.99-1.68 (4H, m), 1.67-1.55 (5H, m), 1.48-1.41 (1H, m), 1.22 (6H, s), 1.03 (6H, s);
 ^{13}C NMR (MeOD, 75 MHz, ; ppm) 171.11, 168.54, 158.49, 147.53, 145.84, 139.92, 138.90, 137.41, 134.37, 130.56, 129.81, 129.73, 129.07, 128.15, 127.38, 126.94, 124.10, 58.26, 42.20, 36.29, 35.86, 35.73, 35.21, 35.06, 32.06, 31.84, 24.74, 23.30, 22.39, 14.40
 MS (ESI) m/z 610 [MH^+];
 HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{N}_3\text{O}_4$ [MH^+] 610.3645, found 610.3640;

HPLC $t_R=17.6$ min (Gradient (I), purity 99.6%).

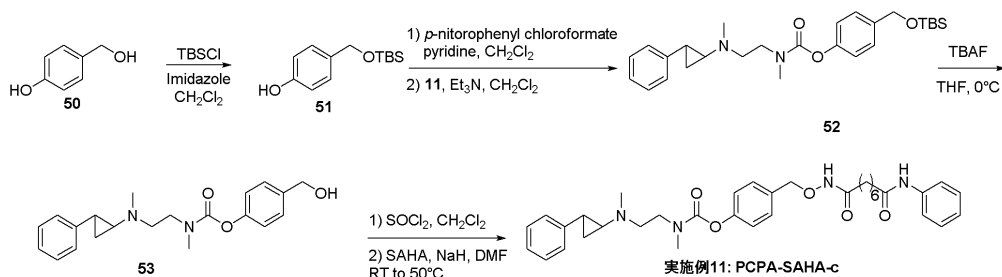
【 0 2 2 0 】

[実施例11 (スキーム10) : PCPA-SAHA-cの合成]

【 0 2 2 1 】

【 化 5 2 】

Scheme 10. 実施例 11 の合成



10

【 0 2 2 2 】

工程10-1: 4-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)フェノール (51) の合成
 p-ヒドロキシベンジルアルコール (50) (5.00 g) をN,N-ジメチルホルムアミド(40 mL) に溶解し、氷冷下、イミダゾール(3.02 g, 44.4 mmol) とtert-ブチルジメチルクロロシラン(6.68 g)を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒n-ヘキサン:酢酸エチル=9:1から1:1)により精製を行い、標題化合物 (51) (8.91 g, 収率92.8%) を無色オイルとして得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, ; ppm) 7.19 (2H, dt, $J = 2.7, 8.7$ Hz), 6.78 (2H, dt, $J = 2.7, 8.7$ Hz), 4.69 (1H, s), 4.66 (2H, s), 0.928 (9H, s), 0.0847 (6H, s);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz, ; ppm) 155.00, 132.94, 128.17, 115.42, 65.21, 26.12, 18.57, -5.02;

MS (ESI) m/z not detected.

【 0 2 2 3 】

工程10-2: 4-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)フェニルメチル(2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)カルバメート (52) の合成

30

工程10-1で得られた化合物 (51) (134 mg)、ピリジン(136 μL) をジクロロメタン (5 mL) に溶解し、氷冷下、p-ニトロフェニルクロロホルメート(229 mg)を加え、室温で16時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、1規定塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣、化合物 (11) (171 mg) をジクロロメタン (5 mL) に懸濁させ、氷冷下、トリエチルアミン (234 μL) を加え、室温で24時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1から1:2)により精製を行い、標題化合物 (52) (167 mg, 収率63.5%) を無色アモルファスとして得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, ; ppm) 7.30-7.21 (4H, m), 7.17-7.14 (1H, m), 7.07-7.01 (4H, m), 4.71 (2H, s), 3.60-3.43 (2H, m) 3.09 (1.4H, s), 3.01 (1.6H, s), 2.86-2.81 (2H, m), 2.43 (3H, s), 1.99-1.93 (2H, m), 1.14-1.07 (1H, m), 1.02-0.960 (1H, m), 0.935 (9H, s), 0.0907 (6H, s);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz, ; ppm) 154.84, 150.41, 141.96, 141.85, 138.29, 128.29, 126.90, 126.00, 125.65, 121.42, 121.36, 64.54, 55.59, 54.76, 49.36, 47.33, 42.31, 35.29, 35.08, 25.96, 25.78, 25.62, 18.40, 17.52, 14.21, -5.23;

MS (ESI) m/z 469 [MH^+].

【 0 2 2 4 】

50

工程10-3: 4-(ヒドロキシメチル)フェニルメチル(2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)カルバメート (53) の合成

工程10-2で得られた化合物 (52) (166 mg) をテトラヒドロフラン(6 mL) に溶解し、氷冷下、1M TBAF テトラヒドロフラン溶液 (425 μ L) を加え、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒n-ヘキサン：酢酸エチル=1: 4) により精製を行い、

標題化合物 (53) (121 mg, 収率96.0%) を無色オイルとして得た。
 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ; ppm) 7.35 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.26-7.22 (2H, m), 7.18-7.04 (5H, m), 4.67 (2H, s), 3.58-3.45 (2H, m) 3.09 (1.4H, s), 3.01 (1.6H, s), 2.86-2.78 (2H, m), 2.43 (3H, s), 1.99-1.93 (2H, m), 1.13-1.07 (1H, m), 1.02-0.96 (1H, m);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ; ppm) 154.86, 150.72, 141.76, 138.25, 128.33, 127.82, 126.00, 125.71, 121.70, 121.60, 64.40, 55.56, 54.71, 49.35, 49.26, 47.28, 42.39, 35.30, 35.09, 25.71, 25.51, 17.43;

MS (ESI) m/z 355 [MH^+].

【 0 2 2 5 】

工程10-4: 4-(((8-オキソ-8-(フェニルアミノ)オクタンアミド)オキシ)メチル)フェニルメチル(2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)カルバメート (PCPA-SAH A-c, 実施例11) の合成

工程10-3で得られた化合物 (53) (210 mg) をジクロロメタン(6 mL) に溶解し、氷冷下、塩化チオニル(86.4 μ L) を加え、5分間攪拌後、室温で3時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。

【 0 2 2 6 】

60%水素化ナトリウム (27.0 mg) をN,N-ジメチルホルムアミド(4 mL) で懸濁させ、氷冷下、SAHA(142 mg) を加え、30分間攪拌した。先に得られた残渣をN,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) に溶解し、反応液に滴下後、室温で19時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 酢酸エチル) により精製を行い、 標題化合物 (PCPA-SAHA-c, 実施例11) (190 mg, 収率58.8%) を淡黄色固体として得た。さらに得られた固体を酢酸エチルから再結晶を行い、 標題化合物(PCPA-SAHA-c, 実施例11) (84.5 mg) を白色粉末として得た。

mp 102-104 ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ; ppm) 7.55-7.52 (2H, m), 7.43-7.41 (2H, m), 7.31-7.18 (4H, m), 7.13-7.04 (6H, m), 4.83 (2H, s), 3.66-3.48 (2H, m), 3.09-2.99 (3H, m), 2.90-2.79 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.35 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.05 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.01-1.94 (2H, m), 1.73-1.56 (4H, m), 1.43-1.33 (4H, m), 1.12-0.998 (2H, m);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ; ppm) 174.55, 172.91, 156.45, 153.03, 142.91, 139.93, 134.31, 131.46, 129.77, 129.35, 126.93, 126.75, 125.09, 122.91, 122.75, 121.26, 78.16, 56.46, 55.58, 50.44, 50.32, 48.05, 42.64, 42.60, 37.85, 35.56, 35.36, 33.66, 29.87, 29.75, 26.67, 26.52, 26.43, 26.23, 17.60, 17.52 ;

MS (ESI) m/z 601 [MH^+]; Anal. Calcd. for $\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_5$: C, 69.98; H, 7.38; N, 9.33 . Found: C, 69.81; H, 7.15; N, 9.31.

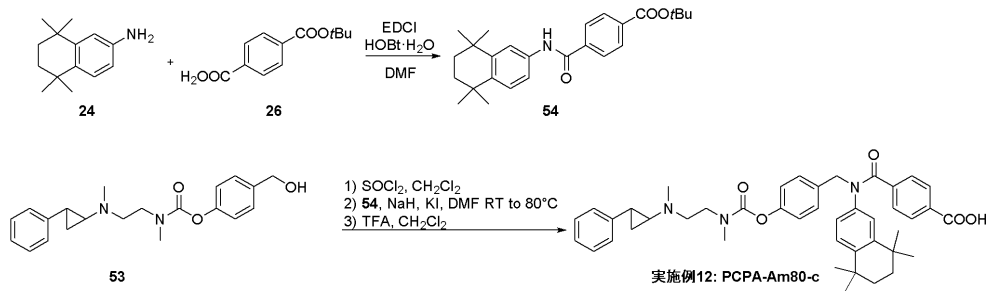
【 0 2 2 7 】

[実施例12 (スキーム11) : PCPA-Am80-cの合成]

【 0 2 2 8 】

【化53】

Scheme 11. 実施例12の合成



10

【0229】

工程11-1: tert-ブチル 4-((5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)カルバモイル)ベンゾエート (54) の合成

化合物 (26) (113 mg)、EDCI (119 mg)、HOBt・H₂O (95.0 mg) をN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL) に溶解し、化合物(24) (124 mg) を加え、室温で38時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒n-ヘキサン:酢酸エチル=10:1から5:1)により精製を行い、標題化合物(54) (226 mg, q.y.) を淡黄色固体として得た。

20

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, ; ppm) 8.09 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.73 (1H, broad s), 7.54 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 2.4, 8.7 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.7 Hz), 1.70 (4H, s), 1.62 (9H, s), 1.31 (6H, s), 1.28 (6H, s);

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, ; ppm) 164.88, 164.82, 145.92, 141.79, 138.62, 135.11, 134.87, 129.84, 127.32, 126.88, 118.26, 118.17, 81.75, 35.10, 35.06, 34.47, 34.05, 31.86, 31.83, 28.19;

MS (ESI) m/z 408 [MH⁺].

【0230】

工程11-2: 4-((4-((メチル(2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)カルバモイル)オキシ)ベンジル)(5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)カルバモイル)安息香酸トリフルオロ酢酸塩 (PCPA-Am80-c, 実施例12) の合成

30

化合物 (53) (102 mg) をジクロロメタン (3 mL) に溶解し、氷冷下、塩化チオニル(41.8 μL) を加え、5分間攪拌後、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。

【0231】

60%水素化ナトリウム (14.4 mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) に懸濁させ、氷冷下、N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) に溶解した工程11-1で得られた化合物 (54) (71.8 mg) を加え、室温で30分間攪拌した。先に得た残渣をN,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) に溶解し、反応液に滴下後、室温で2時間攪拌した。反応液にヨウ化カリウム (30.0 mg) を加え、80 °Cで16時間攪拌した。室温に戻した後、反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒n-ヘキサン:酢酸エチル=3:2)により精製を行い、粗生成物 (78.9 mg) を黄色アモルファスとして得た。

40

【0232】

得られた粗生成物(78.9 mg) をジクロロメタン(1 mL) に溶解し、氷冷下、トリフルオロ酢酸(1 mL) を滴下後、反応液を5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、更にトルエン(1 mL) で共沸させた後、得られた残渣を逆相HPLC (Gradient (I)) により精製を行い、標

50

題化合物(PCPA-Am80-c, 実施例12) (64.6 mg, 収率28%) を淡黄色アモルファスとして得た。

^1H NMR (MeOD, 300 MHz, ; ppm) 7.82 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.38-7.08 (12H, m), 6.93 (1H, dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz), 6.66 (1H, s), 5.14 (2H, s), 3.90-3.64 (4H, m), 3.19-3.04 (7H, m), 2.64 (1H, broad s), 1.67-1.46 (6H, m), 1.17 (6H, s), 0.893 (6H, s);

^{13}C NMR (MeOD, 75 MHz, ; ppm) 172.04, 168.79, 156.88, 151.96, 146.99, 145.36, 141.90, 140.78, 138.76, 136.11, 132.70, 130.58, 130.16, 129.84, 129.38, 128.67, 128.52, 128.22, 127.38, 125.29, 122.84, 55.35, 55.73, 45.42, 42.32, 35.86, 35.70, 35.28, 35.02, 34.92, 32.02, 31.76, 23.36, 14.37;

MS (ESI) m/z 688 [MH^+];

HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{50}\text{N}_3\text{O}_5$ [MH^+] 688.3750, found 688.3753;

HPLC $t_{\text{R}}=18.6$ min (Gradient (I), purity 98.6%).

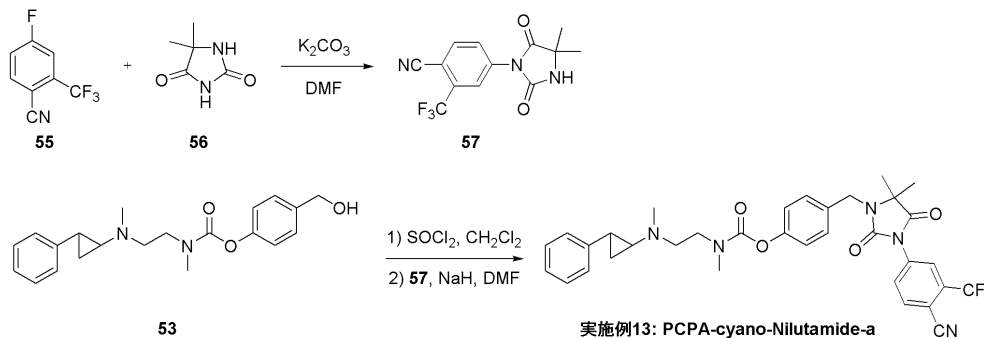
【 0 2 3 3 】

[実施例13 (スキーム12) : PCPA-cyano-nilutamide-aの合成]

【 0 2 3 4 】

【 化 5 4 】

Scheme 12. 実施例13の合成



20

【 0 2 3 5 】

工程12-1: 4-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (57) の合成

4-フルオロ-2-トリフルオロベンゾニトリル (55) (994 mg)、5,5-ジメチルヒダントイン (56) (3.37 g)、炭酸カリウム(1.11g) をN,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) に加え、窒素雰囲気下、45 で42時間攪拌した。反応液を室温に戻した後、反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム:メタノール=50:1)により精製を行い 標題化合物 (57) (503 mg, 収率32.2%) を白色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz, ; ppm) 8.81 (1H, broad s), 8.29 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.02 (1H, dd, 1.8, 8.4 Hz), 1.42 (6H, s);

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz, ; ppm); 175.75, 152.95, 137.01, 135.99, 131.06 (q, $J = 32$ Hz), 129.92, 124.02 (q, $J = 4.5$ Hz), 120.44, 115.21, 106.57 (q, $J = 1.8$ Hz), 57.97, 24.58;

MS (ESI) m/z 296 [M-H^-].

【 0 2 3 6 】

工程12-2: 4-((3-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,5-ジメチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)メチル)フェニルメチル(2-(メチル(2-フェニルシクロプロピル)アミノ)エチル)カルバメートトリフルオロ酢酸塩 (PCPA-cyano-nilutamide-a, 実施例13) の合成

化合物 (53) (120 mg) をジクロロメタン (3 mL) に溶解し、氷冷下、塩化チオニル(50 μL) を加え、5分間攪拌後、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水

30

40

50

溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。

【0237】

60%水素化ナトリウム (20.1 mg) をN,N-ジメチルホルムアミド(2 mL) に懸濁させ、氷冷下、工程12-1で得られた57 (91.5 mg) を加え、35分間攪拌した。反応液にN,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) に溶解させた先に得た残渣を加え、室温で6時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出後、有機層を分離した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過、濃縮後、得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 n-ヘキサン：酢酸エチル=1：1から1：2)、逆相HPLC (Gradient (I)) による精製を重ね、標題化合物(PCPA-cyano-nilutamide, 実施例13)(166 mg, 収率65.5%) 淡黄色アモルファスとして得た。

^1H NMR (MeOD, 300 MHz, ; ppm) 8.24 (1H, s), 8.10 (2H, d, $J=1.2$ Hz), 7.48 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.31-7.12 (7H, m), 4.68 (2H, s), 3.98-3.63 (4H, m), 3.15-3.04 (7H, m), 2.70-2.63 (1H, m), 1.70-1.62 (1H, m), 1.58-1.47 (1H, m), 1.45 (6H, s);

^{13}C NMR (MeOD, 75 MHz, ; ppm) 176.41, 156.91, 155.14, 152.07, 138.74, 138.30, 136.82, 136.61, 133.93 (q, $J = 33$ Hz), 130.34, 130.11, 129.85, 128.25, 127.39, 125.54, 124.82 (q, $J = 5.3$ Hz), 123.00, 121.92, 116.11, 109.12, 109.09, 63.57, 55.40, 45.47, 43.69, 42.34, 35.32, 23.53, 14.39;

MS (ESI) m/z 634 [MH^+];

HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4$ [MH^+] 634.2641, found 634.2635;

HPLC $t_R=17.4$ min (Gradient (I), purity 99.2%).

< 試験例 >

試験例 1 : LSD1阻害活性評価

実施例 1 ~ 13 の化合物について、Enzo life science社のLSD1 fluorescent assay kit (BML-AK544-0001) を用いて、LSD1阻害活性を評価した。96ウェルプレート上で様々な濃度の阻害薬 (最終濃度100-0.01 μM) とLSD1 (0.5 μg /ウェル) を室温で15分間ブレインキュベーションした後、H3K4me2ペプチド (終濃度20 μM) をブランク以外の全てのウェルに加え、室温で30分間インキュベーションした。過酸化水素検出試薬 (CeLLestialTMRed とHRPの混合溶液) を全てのウェルに加え、室温で5分間インキュベーションした後、PerkinElmer 社の2030 ARVOTM X3マルチラベルリーダーで蛍光強度 (励起波長 : 540 nm、蛍光波長 : 590 nm) を測定し、 IC_{50} 値 (酵素活性を50%阻害する阻害薬濃度) を算出した。

【0238】

結果を表1に示す。測定値は、独立した3試行の平均値である。

【0239】

試験例 2 : MAO阻害活性評価

化合物はPromega社のMAO-GloTM assay system (V1401) 及びSigma社から購入したMAO-AとMAO-Bを用いて、MAO阻害活性を評価した。96ウェルプレート上で酵素 [最終濃度9 unit/mL MAO-Aあるいは3 unit/mL MAO-B]、MAO基質 [最終濃度40 μM (MAO-A) あるいは4 μM (MAO-B)]、様々な濃度の阻害薬 (最終濃度100-0.01 μM) を混合し、室温で1時間インキュベーションした。反応液にルシフェリン検出試薬を加え、室温で20分間インキュベーションした後、PerkinElmer 社の2030 ARVOTM X3マルチラベルリーダーで化学発光強度を測定し、 IC_{50} 値を算出した。

【0240】

結果を表1に示す。測定値は、独立した3試行の平均値である。

【0241】

【表 1】

Example	Compound	IC ₅₀ (μM) ^a		
		LSD1	MAOA	MAOB
	PCPA	24.7	5.12	4.43
3	PCPA-SAHA-a	1.21	37.1 ^b	>100
4	PCPA-SAHA-b	100 ^b	24.7	>100
11	PCPA-SAHA-c	1.60	>100	>100
5	PCPA-MS275-a	6.11	>100	>100
6	PCPA-MS275-b	6.20	>100	>100
7	PCPA-Am80-a	1.20	>100	>100
8	PCPA-Am80-b	6.97	>100	>100
12	PCPA-Am80-c	0.410	30	>100
9	PCPA-Am80-e	2.30	>100	>100
10	PCPA-Am80-f	1.46	>100	>100
1	PCPA-Tm-a	0.339	6.68	25.1
2	PCPA-Tm-b	0.155	16.9	>100
13	PCPA-Nilu	5.72	>100	>100

^a Values are means at three experiments. ^b values are inhibitory activities (%) of compound at 10 μM (for LSD1) and 100 μM (for MAOA).

【0242】

[試験例 1 及び 2 の考察]

いずれの化合物もLSD1を強く阻害し、LSD1に対する選択性も確認することができた。

【0243】

試験例 3 : LSD1酵素反応液の分析 : 4-ヒドロキシタモキシフェン (4OHT) の定量

PCPA-Tm-a/bのLSD1存在下における4-hydroxytamoxifen (4OHT) の放出能をESI-MSを利用して評価した。

【0244】

LSD1 (最終濃度5 μM) とPCPA-Tm-a/b (実施例1, 2) (最終濃度10 μM) をアッセイバッファ中、37 °C で反応させた。所定の時間反応させた後、酵素反応液(20 μL) に6M グアニジン塩酸塩水溶液(20 μL)、2.5 μM 4OHT-d₅ (内部標準物質) を含む0.2% TFA水溶液 (40 μL) を加えた。得られた混合液をGL science社のMono Tip™を用いて、脱塩、濃縮 (0.1%ギ酸を含むアセトニトリル/水=1/1溶液40 μLに溶出) し、Bruker社のHCT-plus (ESI-MS) で分析した。内部標準物質の検出強度を1とした時の4OHTの相対的な検出強度を算出し、検量線からLSD1酵素反応液の4OHT濃度を求めた。また、LSD1をFAD (5 μM) に置き換えた比較対照実験も併せて行なった。

【0245】

結果を図4に示す。LSD1存在下でのみ時間依存的に4OHT量の増加が確認された。

試験例 4 : 細胞増殖抑制試験あるいは細胞毒性試験

PCPA-Tm-a/b (実施例1, 2) の乳がん細胞 (MCF7) と正常細胞 (HMEC) における効果を評価した。

【0246】

各細胞を化合物処理前日に96ウェルプレートに2,000細胞/ウェルになるように播種した。培地に溶解した様々な濃度の化合物を処理し、3日間、インキュベーター (37 °C, 5% CO₂) で培養した。10倍濃度のalar Blueを全てのウェルに加え、インキュベーター (37 °C, CO₂) で培養後、PerkinElmer社の2030 ARVO™ X3マルチラベルリーダーで蛍光強度 (励起波長: 540 nm、蛍光波長: 590 nm) を測定した。化合物を処理して、3日目の蛍光強度のデータを用いて、化合物未処理の細胞数を100とした時の相対的な細胞数 (%growthあるいは%viability) を求めた。なお、MCF7にはDMEM (10%FBS)、HMECにはLONZA社のHEBMを培地として用いた。

【0247】

結果を、図5に示す。

10

20

30

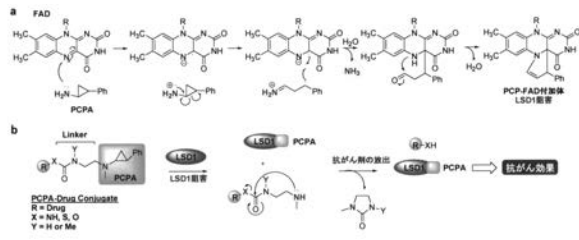
40

50

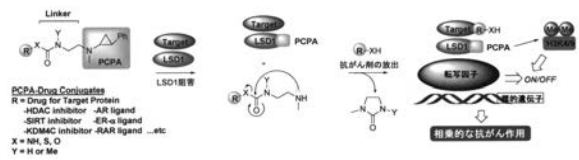
【 0 2 4 8 】

PCPA-Tm-a/bはエストラジオール (E2) に依存したMCF7の増殖を0.1 μMの濃度で完全に抑制した。一方で、HMECではがん細胞に対する有効濃度範囲内では毒性を示さなかった。

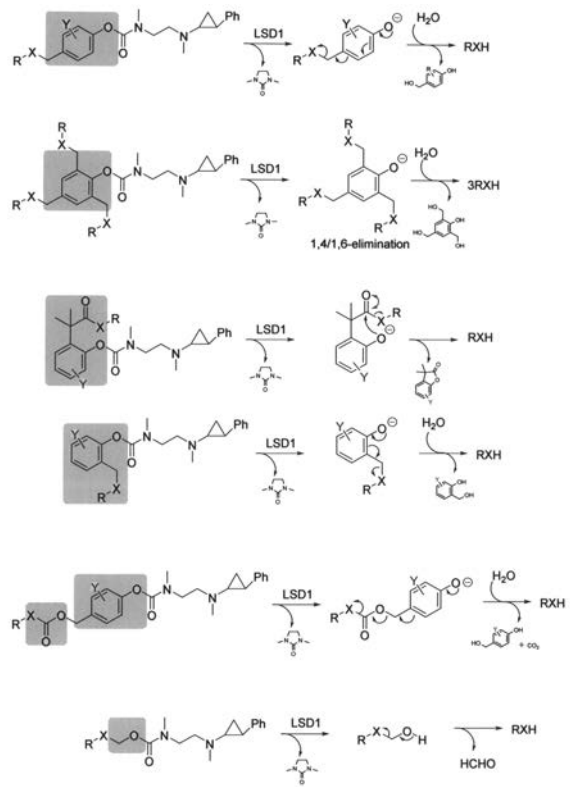
【 図 1 】



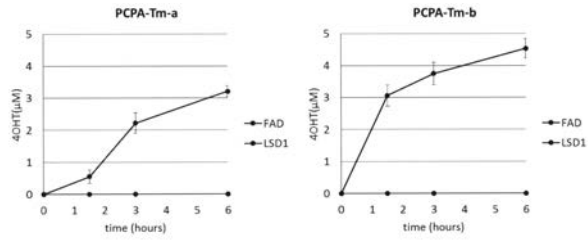
【 図 2 】



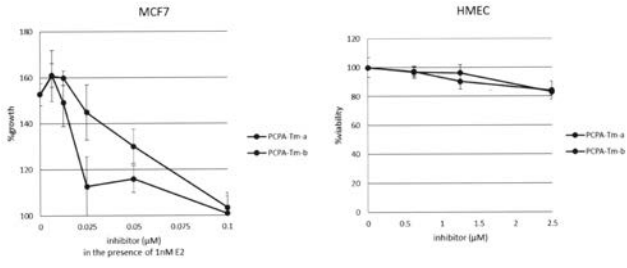
【 図 3 】



【 図 4 】



【 図 5 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
<i>C 0 7 D 233/72</i>	<i>(2006.01)</i>	C 0 7 D	233/72	
<i>A 6 1 K 31/4174</i>	<i>(2006.01)</i>	A 6 1 K	31/4174	
<i>A 6 1 P 35/00</i>	<i>(2006.01)</i>	A 6 1 P	35/00	
<i>A 6 1 P 43/00</i>	<i>(2006.01)</i>	A 6 1 P	43/00	1 1 1
<i>A 6 1 K 47/18</i>	<i>(2006.01)</i>	A 6 1 K	47/18	
<i>A 6 1 K 47/50</i>	<i>(2017.01)</i>	A 6 1 K	47/48	

(72)発明者 太田 庸介

京都府京都市上京区河原町通広小路 upper 梶井町 4 6 5 京都府公立大学法人 京都府立医科大学内

Fターム(参考) 4C055 AA01 BA01 CA03 CA17 CB17 DA01
 4C076 AA11 AA17 AA22 AA31 AA36 AA53 BB01 BB11 BB13 BB15
 BB16 CC27 CC41 DD53 DD54 EE59 FF70
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC38 MA01 MA04 NA13 ZB26 ZC20
 4C206 AA01 AA02 AA03 HA23 HA30 MA01 MA04 NA13 ZB26 ZC20
 4H006 AA01 AB20 RA14