

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02014/084298

発行日 平成29年1月5日(2017.1.5)

(43) 国際公開日 平成28年6月5日(2014.6.5)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C07C 237/06 (2006.01)	C O 7 C 237/06 C S P	4 C O 8 6
C07D 295/18 (2006.01)	C O 7 D 295/18 A	4 C 2 0 6
A61K 31/27 (2006.01)	A 6 1 K 31/27	4 H O 0 6
A61K 31/166 (2006.01)	A 6 1 K 31/166	
A61K 31/495 (2006.01)	A 6 1 K 31/495	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 78 頁) 最終頁に続く

出願番号 特願2014-549886 (P2014-549886)	(71) 出願人 509349141 京都府公立大学法人
(21) 国際出願番号 PCT/JP2013/082011	京都府京都市上京区河原町通広小路 upper 梶井町 4 6 5
(22) 国際出願日 平成25年11月28日(2013.11.28)	(71) 出願人 506218664 公立大学法人名古屋市立大学
(31) 優先権主張番号 特願2012-260222 (P2012-260222)	愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1
(32) 優先日 平成24年11月28日(2012.11.28)	(71) 出願人 504132272 国立大学法人京都大学
(33) 優先権主張国 日本国(JP)	京都府京都市左京区吉田本町 3 6 番地 1
	(74) 代理人 110000796 特許業務法人三枝国際特許事務所

最終頁に続く

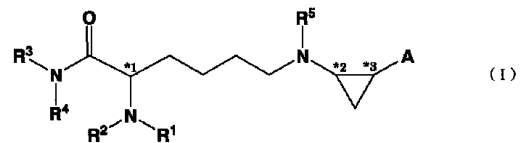
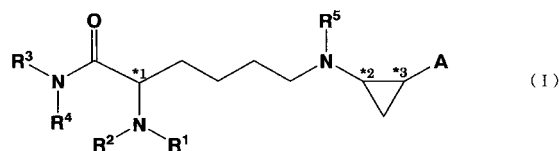
(54) 【発明の名称】 リシン構造を有する LSD1 選択的阻害薬

(57) 【要約】

本発明は、LSD1に対する選択的な阻害活性を有し、かつ、抗腫瘍・抗がん作用、抗ウイルス作用等を有する新規化合物を提供することを主な課題とする。

斯かる課題を解決する手段として、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を提供する。

[化 1]



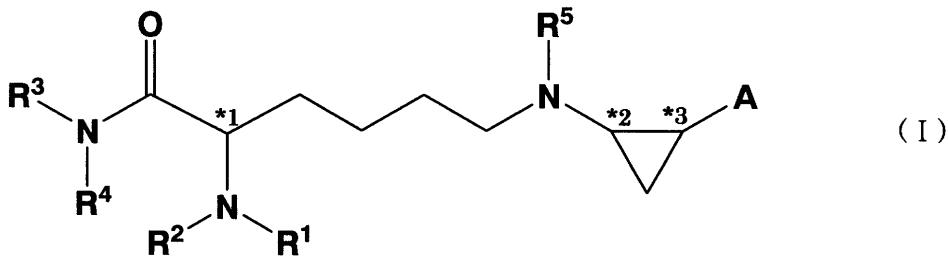
[式中、R¹ ~ R⁵、A、*1 ~ *3は明細書に定義されるとおりである。]

【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、 R^1 及び R^2 は、同一又は異なって、水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいアルキルカルボニル基、置換基を有してもよいシクロアルキルカルボニル基、置換基を有してもよいアリールカルボニル基、置換基を有してもよいヘテロアリールカルボニル基、置換基を有してもよいアラルキルカルボニル基、置換基を有してもよいアルキルオキシカルボニル基、置換基を有してもよいシクロアルキルオキシカルボニル基、置換基を有してもよいアリールオキシカルボニル基、又は置換基を有してもよいヘテロアリールオキシカルボニル基を示す。
 R^3 及び R^4 は、同一又は異なって、水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいヘテロアリール基又は置換基を有してもよいアラルキル基を示すか、それが結合する窒素原子とともに含窒素ヘテロ環を形成してもよい。ただし、 R^3 及び R^4 は、同時に水素原子になることはない。

20

R^5 は、水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいヘテロアリール基又は置換基を有してもよいアラルキル基を示す。

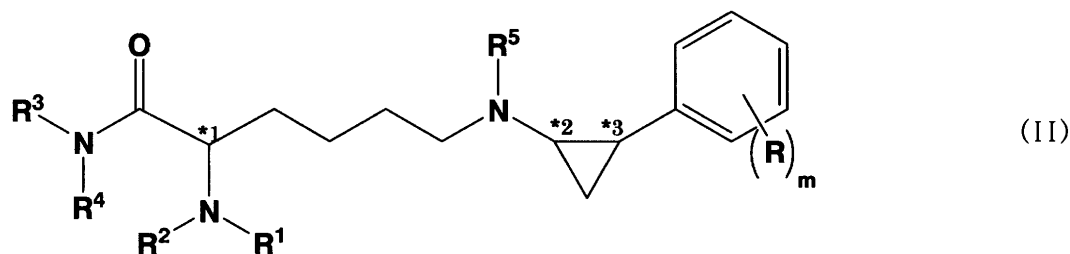
A は、置換基を有してもよいアリール基又は置換基を有してもよいヘテロアリール基を示す。

* 1 ~ * 3 は、不斉炭素を示す。]

【請求項 2】

下記式 (II) で表される化合物又はその薬学上許容される塩。

【化 2】



40

[式中、 R^1 及び R^2 は、同一又は異なって、水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいアルキルカルボニル基、置換基を有してもよいシクロアルキルカルボニル基、置換基を有してもよいアリールカルボニル基、置換基を有してもよいヘテロアリールカルボニル基、置換基を有してもよいアラルキルカルボニル基、置換基を有してもよいアルキルオキシカルボニル基、置換基を有してもよいシクロアルキルオキシカルボニル基、置換基を有してもよいアリールオキシカルボニル基、又は置換基を有してもよいヘテロアリールオキシカルボニル基を示す。
 R^3 及び R^4 は、同一又は異なって、水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいヘテロアリール基又は置換基を有してもよいアラルキル基を示すか、それが結合す

50

る窒素原子とともに含窒素ヘテロ環を形成してもよい。ただし、 R^3 及び R^4 は、同時に水素原子になることはない。

R^5 は、水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいヘテロアリール基又は置換基を有してもよいアラルキル基を示す。

R は、水素原子又は置換基を表す。

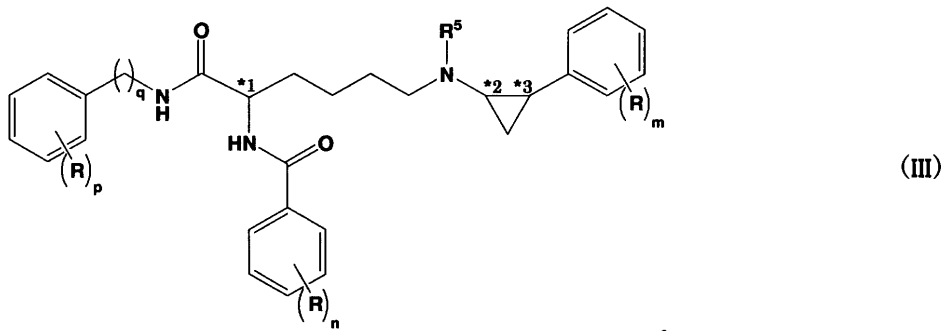
m は、0 ~ 5 の整数を表す。

* 1 ~ * 3 は、不斉炭素を示す。]

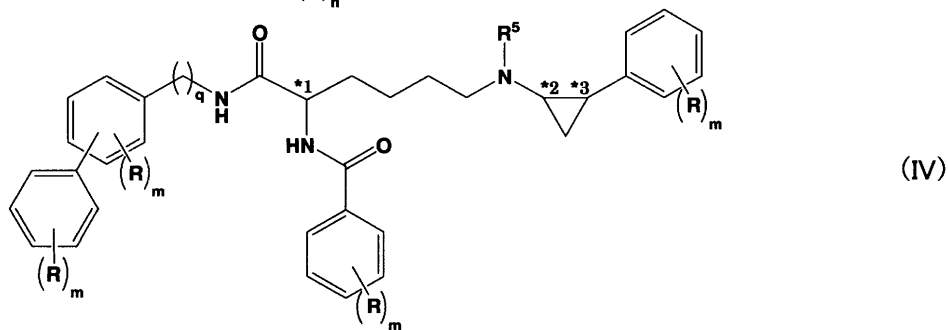
【請求項 3】

下記式 (III) ~ (VI) のいずれかで表される化合物又はその薬学上許容される塩。

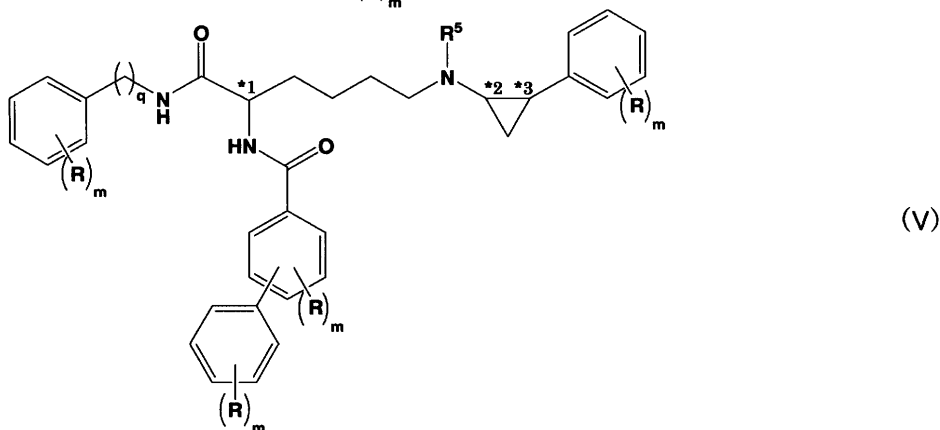
【化 3】



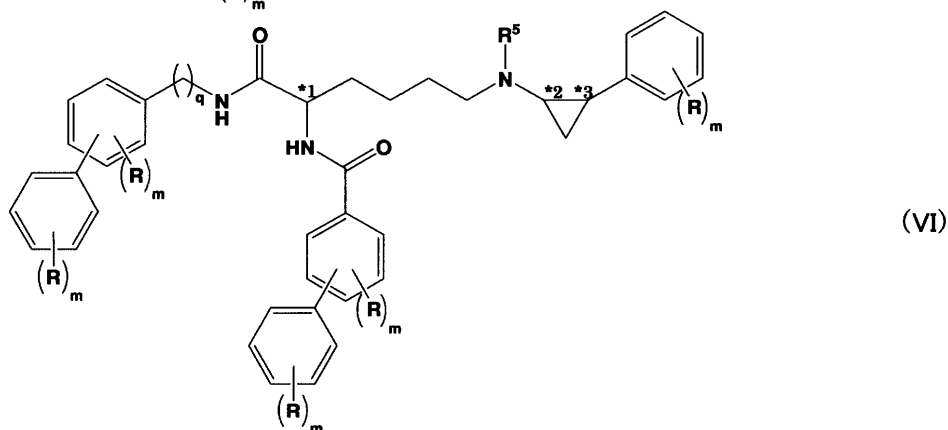
10



20



30



40

[式中、 R^5 は、水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいヘテロアリール基又は置換基を有してもよいアラルキル基を示す。

R は、水素原子又は置換基を表す。

m は、同一又は異なって、 $0 \sim 5$ の整数を表す。 R は、同一又は異なって、水素原子又は置換基を表す。

* 1 ~ * 3 は、不斉炭素を示す。]

【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：

50

2-(N-ベンゼンカルボニル)アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-ベンジルヘキサナムド、

2-(N-tert-ブチルカルボニル)アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-ベンジルヘキサナムド、

2-アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-ベンジルヘキサナムド、

2-[N-(4-メチルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-ベンジルヘキサナムド、

2-[N-(4-tert-ブチルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-ベンジルヘキサナムド、

2-[N-(4-クロロベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-ベンジルヘキサナムド、

2-[N-(4-フルオロベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-ベンジルヘキサナムド、

2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-ベンジルヘキサナムド、

2-[N-(4-トリフルオロメチルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-ベンジルヘキサナムド、

2-{3-[(2-アミノ)エチルカルバモイル]ベンゼンカルボニルアミノ}-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-ベンジルヘキサナムド、

2-[3-(ピペラジン-1-カルボニル)ベンゼンカルボニルアミノ]-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-ベンジルヘキサナムド、

2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(4-メチルベンジル)ヘキサナムド、

2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(4-フルオロベンジル)ヘキサナムド、

2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(4-フェニルベンジル)ヘキサナムド、

2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(4-tert-ブチルベンジル)ヘキサナムド、

2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-メチルベンジル)ヘキサナムド、

2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-フルオロベンジル)ヘキサナムド、

2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-フェニルベンジル)ヘキサナムド、

2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-トリフルオロメチルベンジル)ヘキサナムド、

2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(4-クロロベンジル)ヘキサナムド、又は

2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-クロロベンジル)ヘキサナムド。

【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 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有効成分とする抗がん剤。

【請求項 7】

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有効成分とす

10

20

30

40

50

る抗ウイルス薬。

【請求項 8】

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有効成分とするヘモグロビン異常症治療薬。

【請求項 9】

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有効成分とする LSD 1 (Lysine-specific demethylase 1) 阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

[関連出願の相互参照]

本出願は、2012年11月28日に出願された、日本国特許出願第2012-260222号明細書（その開示全体が参照により本明細書中に援用される）に基づく優先権を主張する。

【0002】

本発明は、主にLysine-specific histone demethylase 1 (LSD1) に対する選択的な阻害活性を有す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】

【0003】

コアヒストンタンパク質の特定アミノ酸残基がメチル化、アセチル化等の修飾がされることによって、染色体のクロマチン構造が変化し、遺伝子制御において重要な働きをすることが近年明らかにされている。Lysine-specific histone demethylase 1 (LSD1) は、コアヒストンタンパク質であるヒストンH3の4番目のリシン残基のモノメチル化 (H3K4me1) 及びジメチル化体 (H3K4me2) の脱メチル化反応を触媒する、ヒストン脱メチル化酵素である（非特許文献1）。

【0004】

LSD1の機能をRNAiにより抑制することで、がん細胞の細胞増殖が抑制されることが報告されている。さらに、後述のtrans-2-フェニルシクロプロピルアミンをLSD1阻害剤として用いることが、白血病の治療に有効であることも報告されている。

【0005】

LSD1の機能を阻害することができる化合物として、trans-2-フェニルシクロプロピルアミン（トランスニルシプロミン）やニアラミドが知られている（非特許文献1、2）。しかし、これらの化合物は、LSD1に対する阻害活性は低く、さらにLSD1と相同性が高いモノアミンオキシダーゼ（MAO）をも阻害する化合物であるため、LSD1に対する選択的な阻害剤ではない。MAO（ヒトにおいては、MAO-A及びMAO-B）は、神経伝達物質の調整において重要であるため、トランスニルシプロミンやニアラミドをLSD1阻害剤として臨床応用することは副作用のおそれが大きく困難である。

【0006】

特許文献1及び非特許文献3には、LSD1の機能を選択的に阻害することのできるフェニルシクロプロピルアミン誘導体が開示されている。しかしながら、当該化合物はLSD1に対する選択性は高いものの、LSD1阻害活性やがん細胞の細胞増殖を抑制する活性、特にヒトのがん細胞に対する活性が不十分であった。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】国際公開W02010/143582号

【非特許文献】

【0008】

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

【非特許文献2】Nature 2005, 437, pp436-439

10

20

30

40

50

【非特許文献 3】J. Am. Chem. Soc, 2009, 131, pp17536-17537

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明は、LSD1に対する選択的な阻害活性を有し、かつ、抗腫瘍・抗がん作用、抗ウイルス作用等を有する新規化合物を提供することを主な目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明者は鋭意研究を行い、一般式(I)で表される新規化合物が、LSD1に対する選択的な阻害活性を有し、かつ、各種がん細胞の細胞増殖を抑制できることを見出した。本発明者はさらに研究を行い、本発明を完成した。

10

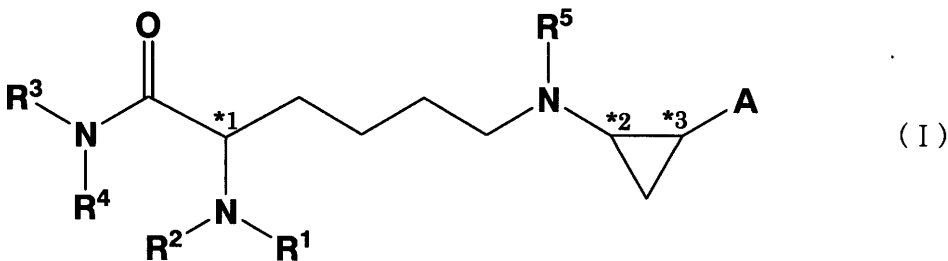
【0011】

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。

【0012】

【化1】



(I)

20

【0013】

[式中、R¹及びR²は、同一又は異なって、水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいアルキルカルボニル基、置換基を有してもよいシクロアルキルカルボニル基、置換基を有してもよいアリールカルボニル基、置換基を有してもよいヘテロアリールカルボニル基、置換基を有してもよいアラルキルカルボニル基、置換基を有してもよいアルキルオキシカルボニル基、置換基を有してもよいシクロアルキルオキシカルボニル基、置換基を有してもよいアリールオキシカルボニル基、又は置換基を有してもよいヘテロアリールオキシカルボニル基を示す。

30

R³及びR⁴は、同一又は異なって、水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいヘテロアリール基又は置換基を有してもよいアラルキル基を示すが、それが結合する窒素原子とともに含窒素ヘテロ環を形成してもよい。ただし、R³及びR⁴は、同時に水素原子になることはない。

R⁵は、水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいヘテロアリール基又は置換基を有してもよいアラルキル基を示す。

A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。

40

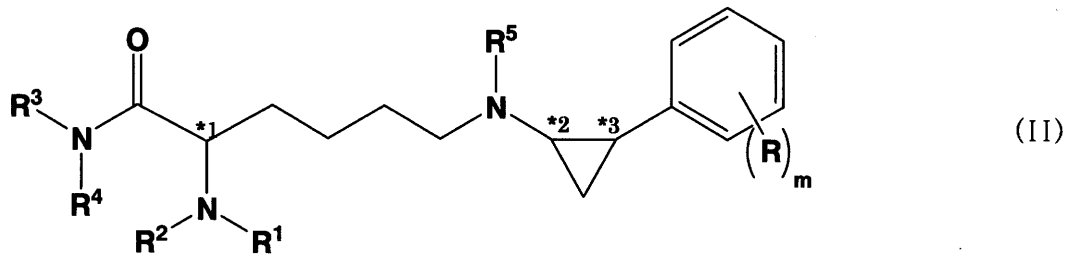
*1～*3は、不斉炭素を示す。]

【0014】

項2、下記式(II)で表される化合物又はその薬学上許容される塩。

【0015】

【化2】



【0016】

[式中、 R^1 及び R^2 は、同一又は異なって、水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいアルキルカルボニル基、置換基を有してもよいシクロアルキルカルボニル基、置換基を有してもよいアリールカルボニル基、置換基を有してもよいヘテロアリールカルボニル基、置換基を有してもよいアラルキルカルボニル基、置換基を有してもよいアルキルオキシカルボニル基、置換基を有してもよいシクロアルキルオキシカルボニル基、置換基を有してもよいアリールオキシカルボニル基、又は置換基を有してもよいヘテロアリールオキシカルボニル基を示す。
 R^3 及び R^4 は、同一又は異なって、水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいヘテロアリール基又は置換基を有してもよいアラルキル基を示すか、それが結合する窒素原子とともに含窒素ヘテロ環を形成してもよい。ただし、 R^3 及び R^4 は、同時に水素原子になることはない。

R^5 は、水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいヘテロアリール基又は置換基を有してもよいアラルキル基を示す。

R は、水素原子又は置換基を表す。

m は、0 ~ 5 の整数を表す。

*1 ~ *3 は、不斉炭素を示す。]

【0017】

項3、下記式(III) ~ (VI)のいずれかで表される化合物又はその薬学上許容される塩。

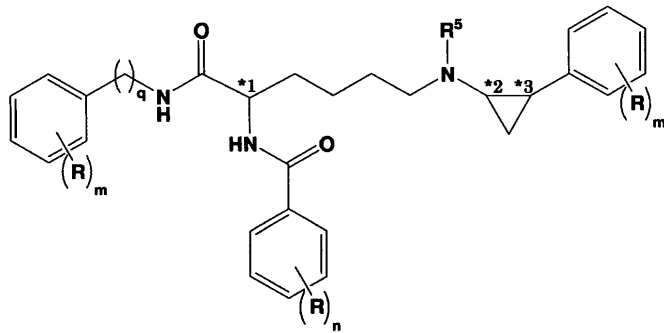
【0018】

10

20

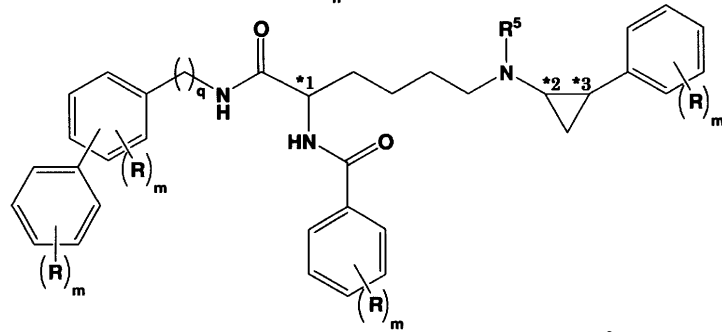
30

【化 3】



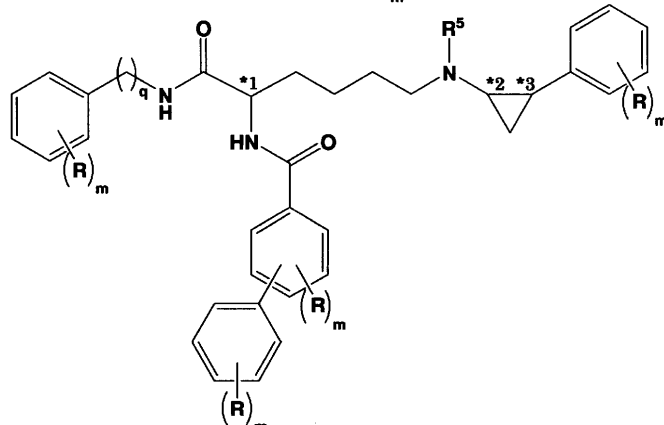
(III)

10



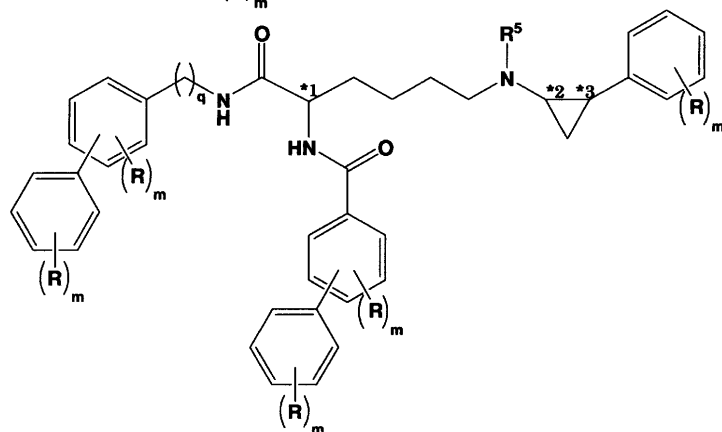
(IV)

20



(V)

30



(VI)

40

【 0 0 1 9 】

[式中、 R^5 は、水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいヘテロアリール基又は置換基を有してもよいアラルキル基を示す。

R は、水素原子又は置換基を表す。

m は、同一又は異なって、0 ~ 5 の整数を表す。R は、同一又は異なって、水素原子又は置換基を表す。

* 1 ~ * 3 は、不斉炭素を示す。]

【 0 0 2 0 】

50

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：

- 2-(N-ベンゼンカルボニル)アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-ベンジルヘキサナムド、
- 2-(N-tert-ブチルカルボニル)アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-ベンジルヘキサナムド、
- 2-アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-ベンジルヘキサナムド、
- 2-[N-(4-メチルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-ベンジルヘキサナムド、
- 2-[N-(4-tert-ブチルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-ベンジルヘキサナムド、
- 2-[N-(4-クロロベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-ベンジルヘキサナムド、
- 2-[N-(4-フルオロベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-ベンジルヘキサナムド、
- 2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-ベンジルヘキサナムド、
- 2-[N-(4-トリフルオロメチルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-ベンジルヘキサナムド、
- 2-{3-[(2-アミノ)エチルカルバモイル]ベンゼンカルボニルアミノ}-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-ベンジルヘキサナムド、
- 2-[3-(ピペラジン-1-カルボニル)ベンゼンカルボニルアミノ]-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-ベンジルヘキサナムド、
- 2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(4-メチルベンジル)ヘキサナムド、
- 2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(4-フルオロベンジル)ヘキサナムド、
- 2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(4-フェニルベンジル)ヘキサナムド、
- 2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(4-tert-ブチルベンジル)ヘキサナムド、
- 2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-メチルベンジル)ヘキサナムド、
- 2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-フルオロベンジル)ヘキサナムド、
- 2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-フェニルベンジル)ヘキサナムド、
- 2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-トリフルオロメチルベンジル)ヘキサナムド、
- 2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(4-クロロベンジル)ヘキサナムド、又は
- 2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-クロロベンジル)ヘキサナムド。

【 0 0 2 1 】

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 2 2 】

項 6、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有効成分とする抗がん剤。

【 0 0 2 3 】

項 7、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有効成分とする抗ウイルス薬。

【 0 0 2 4 】

項 8、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有効成分とするヘモグロビン異常症治療薬。

【 0 0 2 5 】

項 9、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有効成分とする LSD 1 (Lysine-specific demethylase 1) 阻害剤。

【 発明の効果 】

【 0 0 2 6 】

本発明により、LSD1 に対する選択的な阻害活性を有する化合物が提供される。さらに、本発明の化合物は、高い抗腫瘍・抗がん作用、抗ウイルス作用等を有するため、抗腫剤/抗がん剤、抗ウイルス薬などとして好適に使用することができる。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 2 7 】

【 図 1 】 実施例 8 (Example 8) (NCD25)、実施例 19 (Example 19) (NCD41) 及び実施例 21 (Example 21) (NCD38) の各化合物について、ヒト正常細胞に対する増殖抑制効果の評価結果を示す。

【 発明を実施するための形態 】

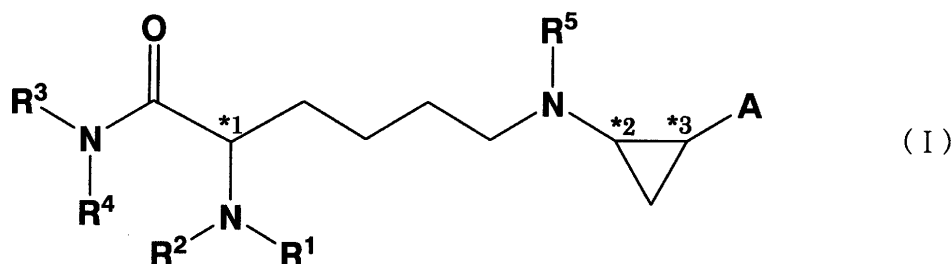
【 0 0 2 8 】

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理的に許容される塩である。

【 0 0 2 9 】

【 化 4 】



【 0 0 3 0 】

[式中、R¹ 及び R² は、同一又は異なって、水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいアルキルカルボニル基、置換基を有してもよいシクロアルキルカルボニル基、置換基を有してもよいアリールカルボニル基、置換基を有してもよいヘテロアリールカルボニル基、置換基を有してもよいアラルキルカルボニル基、置換基を有してもよいアルキルオキシカルボニル基、置換基を有してもよいシクロアルキルオキシカルボニル基、置換基を有してもよいアリールオキシカルボニル基、又は置換基を有してもよいヘテロアリールオキシカルボニル基を示す。

R³ 及び R⁴ は、同一又は異なって、水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいヘテロアリール基又は置換基を有してもよいアラルキル基を示すか、それが結合する窒素原子とともに含窒素ヘテロ環を形成してもよい。ただし、R³ 及び R⁴ は、同時に水素原子になることはない。

R⁵ は、水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいヘテロアリール基又は置換基を有してもよいアラルキル基を示す。

A 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。

10

20

30

40

50

* 1 ~ * 3 は、不斉炭素を示す。]

【 0 0 3 1 】

式 (I) で表される化合物は、リシン構造を有するため、リシン誘導体と呼ぶこともできる。

【 0 0 3 2 】

「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。

【 0 0 3 3 】

「シクロアルキル基」としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルなどの炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基が挙げられる。

10

【 0 0 3 4 】

「アリアル基」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、ピフェニリル、テトラヒドロナフチル、フェナントリルが挙げられる。

【 0 0 3 5 】

「ヘテロアリアル基」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、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリルが挙げられる。

20

【 0 0 3 6 】

「アラルキル基」としては、1 ~ 3 個程度のアリアル基で置換された炭素数 1 ~ 6 のアルキル基が例示される。具体例としては、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル、フェニルベンジル (- C H ₂ - P h - P h、P h はフェニルを示す。P h の位置は、オルト、メタ又はパラのいずれであってもよい。) が挙げられる。

【 0 0 3 7 】

「含窒素ヘテロ環」としては、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノなどの、5 又は 6 員環の含窒素ヘテロ環が挙げられる。

30

【 0 0 3 8 】

「アルキルカルボニル基」としては、アルキル部分が上記アルキル基であるアルキルカルボニル基が挙げられる。具体例としては、メチルカルボニル (アセチル)、エチルカルボニル (プロピオニル)、*n*-プロピルカルボニル (ブチリル)、イソプロピルカルボニル (イソブチリル)、*n*-ブチルカルボニル (バレリル)、イソブチルカルボニル (イソバレリル)、*tert*-ブチルカルボニル、*n*-ペンチルカルボニル、イソペンチルカルボニル、*n*-ヘキシルカルボニルなどのアルキル部分が炭素数 1 ~ 6 のアルキルカルボニルが挙げられる。

【 0 0 3 9 】

「シクロアルキルカルボニル基」としては、シクロアルキル部分が上記シクロアルキル基であるシクロアルキルカルボニル基が挙げられる。具体例としては、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘプチルカルボニルなどのシクロアルキル部分が炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキルカルボニル基が挙げられる。

40

【 0 0 4 0 】

「アリアルカルボニル基」としては、アリアル部分が上記アリアル基であるアリアルカルボニル基が挙げられる。具体例としては、フェニルカルボニル、ナフチルカルボニル、フルオレニルカルボニル、アントリルカルボニル、ピフェニリルカルボニル、テトラヒドロナフチルカルボニル、フェナントリルカルボニルが挙げられる。

50

【0041】

「ヘテロアリアルカルボニル基」としては、ヘテロアリアル部分が上記ヘテロアリアル基であるアリアルカルボニル基が挙げられる。具体例としては、フリルカルボニル、チエニルカルボニル、イミダゾリルカルボニル、チアゾリルカルボニル、ピリジルカルボニル、キノリルカルボニルが挙げられる。

【0042】

「アラルキルカルボニル基」としては、アラルキル部分が上記アラルキル基であるアラルキルカルボニル基が挙げられる。具体例としては、ベンジルカルボニル、フェネチルカルボニル、ナフチルメチルカルボニルなどの1～3個程度のアリアル基で置換され、アラルキル部分が炭素数1～6であるアラルキルカルボニル基が挙げられる。

10

【0043】

「アルキルオキシカルボニル基」（「アルコキシカルボニル基」ともいう。）としては、アルキル部分が上記アルキル基であるアルキルオキシカルボニル基が挙げられる。具体例としては、メチルオキシカルボニル（メトキシカルボニル）、エチルオキシカルボニル（エトキシカルボニル）、*n*-プロピルオキシカルボニル（*n*-プロポキシカルボニル）、イソプロピルオキシカルボニル（イソプロポキシカルボニル）、*n*-ブチルオキシカルボニル（*n*-ブトキシカルボニル）、イソブチルオキシカルボニル（イソブトキシカルボニル）、*tert*-ブチルオキシカルボニル（*tert*-ブトキシカルボニル）、*n*-ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、*n*-ヘキシルオキシカルボニルなどのアルキル部分が炭素数1～6のアルキルオキシカルボニル基が挙げられる。

20

【0044】

「シクロアルキルオキシカルボニル基」（「シクロアルコキシカルボニル基」ともいう。）としては、シクロアルキル部分が上記シクロアルキル基であるシクロアルキルオキシカルボニル基が挙げられる。具体例としては、シクロプロピルオキシカルボニル（シクロプロポキシカルボニル）、シクロブチルオキシカルボニル（シクロブトキシカルボニル）、シクロペンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル及びシクロヘプチルオキシカルボニルなどのシクロアルキル部分が炭素数3～7のシクロアルキルオキシカルボニル基が挙げられる。

【0045】

「アリアルオキシカルボニル基」としては、アリアル部分が前記アリアル基であるアリアルオキシカルボニル基が挙げられる。具体例としては、フェニルオキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル、フルオレニルオキシカルボニル、アントリルオキシカルボニル、ピフェニルオキシカルボニル、テトラヒドロナフチルオキシカルボニル、フェナントリルオキシカルボニルが挙げられる。

30

【0046】

「ヘテロアリアルオキシカルボニル基」としては、ヘテロアリアル部分が前記ヘテロアリアルであるヘテロアリアルオキシカルボニル基が挙げられる。具体例としては、フリルオキシカルボニル、チエニルオキシカルボニル、イミダゾリルオキシカルボニル、チアゾリルオキシカルボニル、ピリジルオキシカルボニル、キノリルオキシカルボニルが挙げられる。

40

【0047】

アルキル基、シクロアルキル基、アリアル基、ヘテロアリアル基、アラルキル基は、置換基を、例えば、1～5個、好ましくは1～3個、より好ましくは1個もしくは2個の置換基を有していてもよい。

【0048】

本明細書において、「置換基を有していてもよい」とは、「置換の」及び「非置換の」を包含する。

【0049】

本明細書において、「置換基」としては、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ。）、ヒドロキシ、パーフルオロアルキル基（例えば、トリ

50

フルオロメチル。)、パーフルオロアルコキシ基(例えば、トリフルオロメトキシ。)、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アシル基(例えば、ホルミル、アルキルカルボニル基、カルバモイル、モノ若しくはジアルキルカルバモイル基、アミノアルキルカルバモイル基、含窒素ヘテロ環-カルボニル基など。)が挙げられる。

【0050】

本明細書において、「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を指す。好ましくは、フッ素、塩素、臭素である。

【0051】

「アシル基」は $-COR^x$ で表される基を意味する。

10

【0052】

「モノ若しくはジアルキルアミノ基」としては、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、メチルエチルアミノなどの炭素数1~6のモノ若しくはジアルキルアミノ基が挙げられる。

【0053】

「アミノアルキルカルバモイル基」($-CONH-(アルキル)-NH_2$)としては、アミノメチルカルバモイル、アミノエチルカルバモイル、アミノプロピルカルバモイルなどの炭素数1~6のアミノアルキルアミノ基が挙げられる。

【0054】

「含窒素ヘテロ環-カルボニル基」としては、1-ピペリジノカルボニル基、1-ピペラジニルカルボニル基、4-モルホリノカルボニル基などの含窒素ヘテロ環が窒素原子でカルボニル基と結合する基が挙げられる。

20

【0055】

「アルコキシカルボニルアミノ基」としては、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、イソプロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ、イソブトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノなどの炭素数1~6のアルコキシカルボニルアミノ基が挙げられる。

【0056】

「モノ若しくはジアルキルカルバモイル基」としては、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジプロピルカルバモイル、ジイソプロピルカルバモイル、メチルエチルカルバモイルなどの炭素数1~6のモノ若しくはジアルキルカルバモイル基が挙げられる。

30

【0057】

R^1 及び R^2 としては、好ましくは2つがともに水素原子、又は、一方が水素原子であり、他方が置換基を有してもよいアルキルオキシカルボニル基、置換基を有してもよいアリールカルボニル基又は置換基を有してもよいアラルキルカルボニル基、より好ましくは一方が水素原子であり、他方が置換基を有してもよいアリールカルボニル基である。置換基を有してもよいアリールカルボニル基として、特に好ましくは置換基を有してもよいフェニルカルボニル基又は置換基を有してもよいビフェニルカルボニル基である。

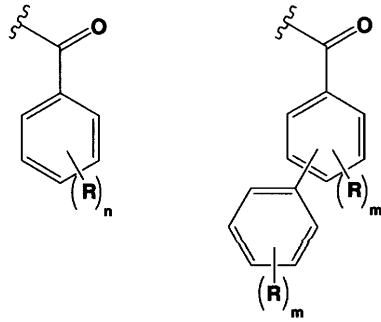
40

【0058】

上記置換基を有してもよいフェニルカルボニル基、上記置換基を有してもよいビフェニルカルボニル基の好ましい態様の1つとして、下記式が挙げられる。

【0059】

【化5】



10

【0060】

[式中、Rは、水素原子又は置換基を表す。mは、0～5の整数を表す。]

【0061】

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、アルキル基が好ましく、フッ素原子、塩素原子、メチル、tert-ブチルがより好ましい。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。

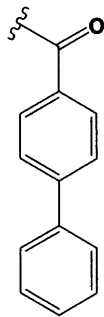
【0062】

上記置換基を有してもよいビフェニルカルボニル基の特に好ましい態様の1つとして、下記式が挙げられる。

20

【0063】

【化6】



30

【0064】

R³及びR⁴としては、好ましくは一方が水素原子であり、他方が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アラルキル基である。水素原子でない一方としては、より好ましくは置換基を有してもよいアラルキル基、特に好ましくは置換基を有してもよいベンジル基又は置換基を有してもよいフェニルベンジル基である。

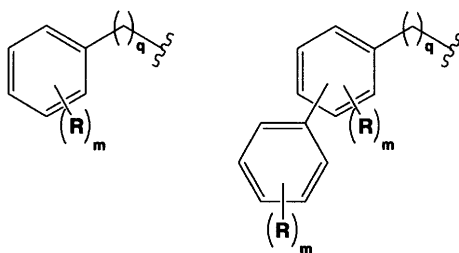
【0065】

上記置換基を有してもよいベンジル基、上記置換基を有してもよいフェニルベンジル基の好ましい態様の1つとして、下記式が挙げられる。

【0066】

40

【化7】



【0067】

[式中、mは、同一又は異なって、0～5の整数を表す。Rは、同一又は異なって、水素

50

原子又は置換基を表す。

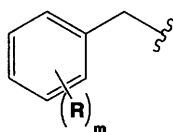
q は、0 ~ 5 の整数を表す。]

【0068】

上記置換基を有してもよいベンジル基の特に好ましい態様の1つとして、下記式が挙げられる。

【0069】

【化8】



10

【0070】

[式中、R、mは、前記に同じ。]

【0071】

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、パーフルオロアルキル基が好ましく、フッ素原子、塩素原子、メチル、tert - ブチル、トリフルオロメチルがより好ましい。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。

【0072】

qとしては、0 ~ 3の整数が好ましく、より好ましくは0又は1、特に好ましくは1である。

20

【0073】

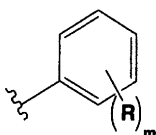
R⁵としては、好ましくは水素原子又は置換基を有してもよいアルキル基、より好ましくは水素原子又はメチル基である。

【0074】

Aとしては、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である。A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。

【0075】

【化9】



30

【0076】

[式中、Rは、水素原子又は置換基を表す。mは、0 ~ 5の整数を表す。]

【0077】

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。

40

【0078】

本発明の化合物は不斉炭素を有し、各不斉炭素の立体配置 (R配置 / S配置、又は、L配置 / D配置) は、一の立体配置又はその混合物 (ラセミ体を含む。) のいずれであってもよい。

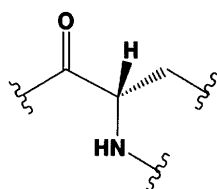
【0079】

特に、一般式 (I) 中、* 1 ~ * 3 は不斉炭素を示す。C^{* 1} の立体配置は、下記L配置

50

【 0 0 8 0 】

【 化 1 0 】

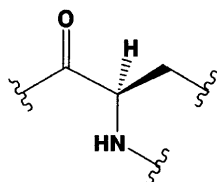


【 0 0 8 1 】

又は、下記 D 配置

【 0 0 8 2 】

【 化 1 1 】



10

【 0 0 8 3 】

のいずれでもあってよく、L 配置であることが好ましい。

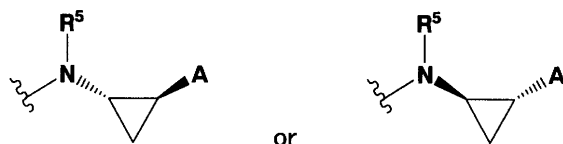
【 0 0 8 4 】

C^{*}2 に結合する窒素原子と、C^{*}3 に結合する A 部位とは、C^{*}2 及び C^{*}3 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

20

【 0 0 8 5 】

【 化 1 2 】



【 0 0 8 6 】

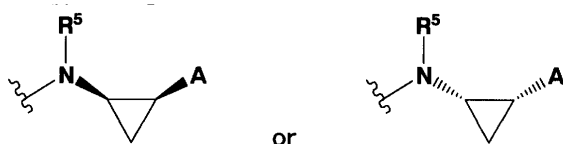
[式中、R⁵、A は、前記に同じ。]

又は、相対配置が下記シス配置

30

【 0 0 8 7 】

【 化 1 3 】



【 0 0 8 8 】

[式中、R⁵、A 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。

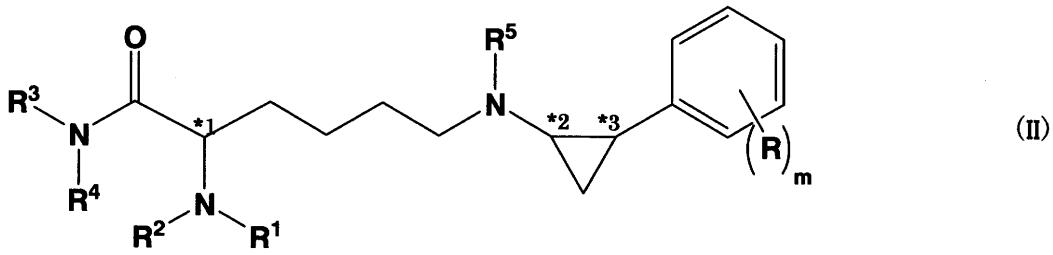
【 0 0 8 9 】

40

本発明の化合物の好ましい態様の1つとして、下記一般式(II)で表される化合物が挙げられる。

【 0 0 9 0 】

【化 1 4】



【0091】

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、*1 ~ *3 は、前記に同じ。

10

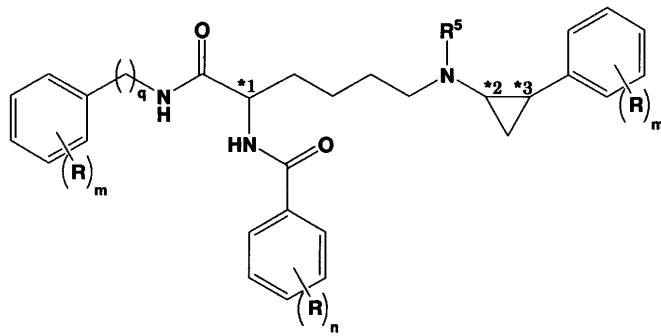
R は、水素原子又は置換基を表す。m は、0 ~ 5 の整数を表す。]

【0092】

本発明の化合物のより好ましい態様として、下記一般式 (III) ~ (VI) で表される化合物又はその薬学上許容される塩が挙げられる。

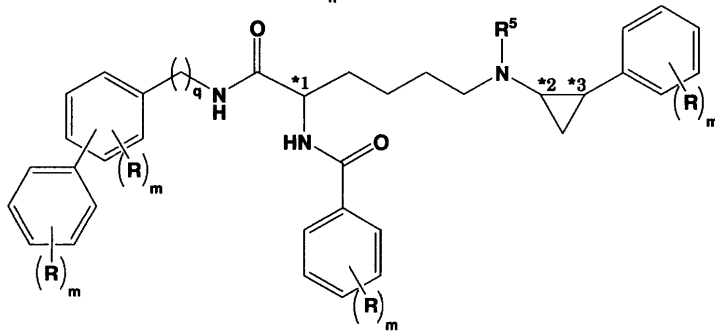
【0093】

【化 1 5】



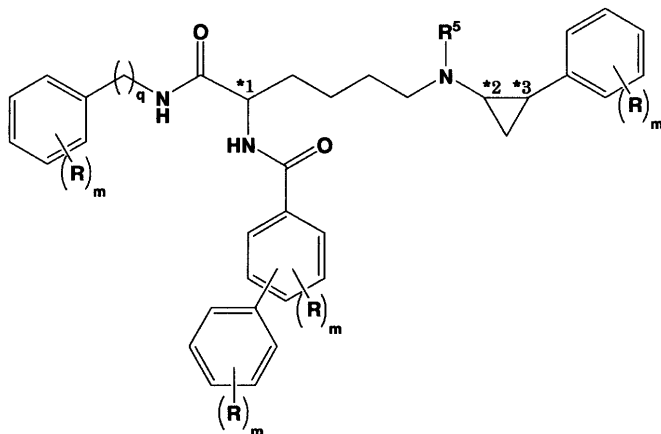
(III)

10



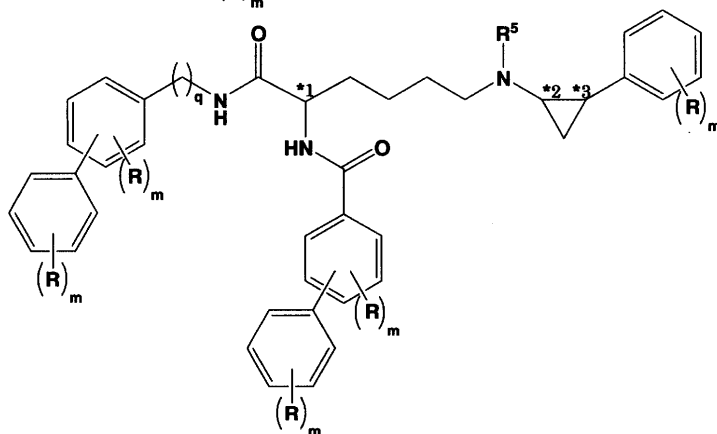
(IV)

20



(V)

30



(VI)

40

【 0 0 9 4 】

[式中、 R^5 、*1 ~ *3 は、前記に同じ。

m は、同一又は異なって、0 ~ 5 の整数を表す。R は、同一又は異なって、水素原子又は置換基を表す。

q は、0 ~ 5 の整数を表す。]

一般式 (III) ~ (VI) 中、 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、アシル基が好ましく、フッ素原子、塩素原子、メチル、tert - ブチルがより好ましい。

【 0 0 9 5 】

50

qとしては、0～3の整数が好ましく、より好ましくは0又は1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化合物を挙げることができる

本発明の化合物の別の態様として、下記の化合物を挙げることができる： 2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-p-トリルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-クロロベンジル)ヘキサナムド、

2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-m-トリルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-クロロベンジル)ヘキサナムド、

2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-o-トリルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-クロロベンジル)ヘキサナムド、

2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-p-メトキシフェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-クロロベンジル)ヘキサナムド、

2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-m-メトキシフェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-クロロベンジル)ヘキサナムド、

2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-o-メトキシフェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-クロロベンジル)ヘキサナムド、

2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-p-トリフルオロメチルフェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-クロロベンジル)ヘキサナムド、

2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-p-トリフルオロメチルフェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-クロロベンジル)ヘキサナムド、

2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-o-トリフルオロメチルフェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-クロロベンジル)ヘキサナムド、

2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-p-ニトロフェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-クロロベンジル)ヘキサナムド、

2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-m-ニトロフェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-クロロベンジル)ヘキサナムド、

2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-o-ニトロフェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-クロロベンジル)ヘキサナムド、

2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-p-tert-ブチルフェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-クロロベンジル)ヘキサナムド、

2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-m-tert-ブチルフェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-クロロベンジル)ヘキサナムド、

2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-o-tert-ブチルフェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-クロロベンジル)ヘキサナムド、

2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-(1-ナフタレニル)シクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-クロロベンジル)ヘキサナムド、

2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-(2-ナフタレニル)シクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-クロロベンジル)ヘキサナムド、

2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-(2-キノリニル)シクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-クロロベンジル)ヘキサナムド、

2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-(3-キノリニル)シクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-クロロベンジル)ヘキサナムド、

2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-(4-キノリニル)シクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-クロロベンジル)ヘキサナムド、

2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-(2-ピリジニル)シクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-クロロベンジル)ヘキサナムド、

2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-(3-ピリジニル)シクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-クロロベンジル)ヘキサナムド、

2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-(4-ピリジニル)シクロ

10

20

30

40

50

プロパン-1-アミノ)-N-(3-クロロベンジル)ヘキサナムド、

2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-(チオフェン-2-イル)シクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-クロロベンジル)ヘキサナムド、

2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-(チオフェン-3-イル)シクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-クロロベンジル)ヘキサナムド、

2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-(2-チアゾリル)シクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-クロロベンジル)ヘキサナムド、

2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-(5-チアゾリル)シクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-クロロベンジル)ヘキサナムド、

2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-(4-チアゾリル)シクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-クロロベンジル)ヘキサナムド、

2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-(2-ベンゾチアゾリル)シクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-クロロベンジル)ヘキサナムド、

2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-(2-ベンゾオキサゾリル)シクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-クロロベンジル)ヘキサナムド。

【0097】

本発明の化合物は、薬学上許容される酸と塩を形成することができる、このような酸としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等の無機酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、安息香酸、トリフルオロ酢酸、酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸が例示される。

【0098】

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。

【0099】

本発明の化合物は、上記一般式(I)で表される化合物の薬理的に許容されるプロドラッグの形態であってもよい。プロドラッグとは、生体中での代謝作用により、上記一般式(I)で表される化合物を生じる化合物を指す。

【0100】

本発明の化合物は、後述する医薬組成物、LSD1阻害剤として好適に使用することができる。

【0101】

製造方法

一般式(I)で示される化合物は、例えば、以下の反応スキーム(A)又は反応スキーム(B)に準じた合成方法により製造することができる。

【0102】

反応スキームA

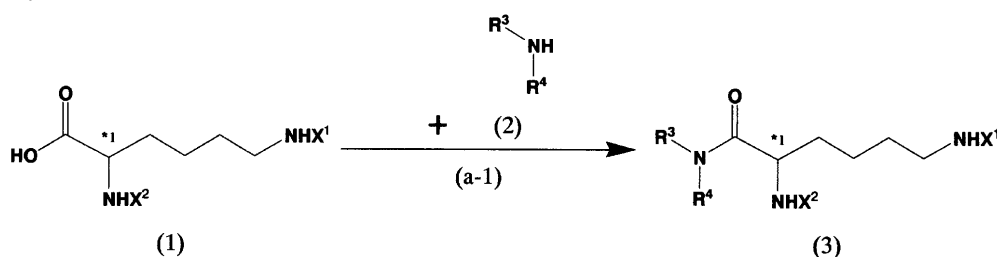
以下、反応スキームAの各反応工程について説明する。

【0103】

工程(a-1)

【0104】

【化16】



【0105】

[式中、R³、R⁴、*1は前記に同じ。X¹及びX²は、保護基を示す。]

化合物(1)は、リシンのアミノ基のそれぞれに保護基を導入したリシン誘導体である。保護基 X^1 及び X^2 の導入は、常法により行うことができる。保護基 X^1 及び X^2 は、同一であっても又は異なってもよく、異なった保護基であることが好ましく、脱保護の条件が異なる保護基であることが特に好ましい。

【0106】

このような保護基として、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)が例示される。先に脱保護を行う条件下で、後に脱保護を行う保護基が安定であるとの観点から、先に脱保護を行う保護基と後に脱保護を行う保護基の組み合わせとして、Cbz基とBoc基との組み合わせ、Boc基とCbz基との組み合わせ、Fmoc基とBoc基との組み合わせなどが好ましい組み合わせとして挙げられる。反応スキームAにおいては、 X^2 の脱保護を先に行い、 X^1 の脱保護を後に行う。

10

【0107】

化合物(1)のカルボキシル基と化合物(2)のアミノ基とを縮合反応させ、アミド結合を有する化合物(3)を得る。例えば、1モルの化合物(1)に対して、0.1~10モル程度、好ましくは0.5~2モル程度の化合物(2)を反応させることができる。

【0108】

なお、化合物(2)の R^3 及び/又は R^4 が、アミノ基、カルボキシル基、水酸基などの反応性官能基を有する場合は、適切な保護基で保護することが好ましい。当該保護基は、スキーム中の適切な時点で、脱保護する。

20

【0109】

具体的な反応条件は、ペプチド合成で一般的に用いられる条件であれば特に限定されるものではない。例えば、化合物(1)と化合物(2)とを、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC); 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDCI·HCl)などの水溶性カルボジイミド; ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリスジメチルアミノホスホニウム塩(BOP)、ヘキサフルオロリン酸(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウム(PyBOP)などのBOP試薬等のカップリング試薬の存在下で反応させることができる。カップリング試薬として水溶性カルボジイミドを用いる場合、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HOAt)などを加えることで、反応が有利に進行するため好ましい。必要に応じて、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)などの塩基性化合物をさらに加えてもよい。

30

【0110】

反応温度、反応時間、各試薬の使用量は、当業者が適宜設定することができる。例えば、反応温度は、10~40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。各試薬の使用量は、1モルの化合物(1)に対して、0.1モル~過剰量、好ましくは0.5モル~10モル程度とすることができる。

【0111】

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。

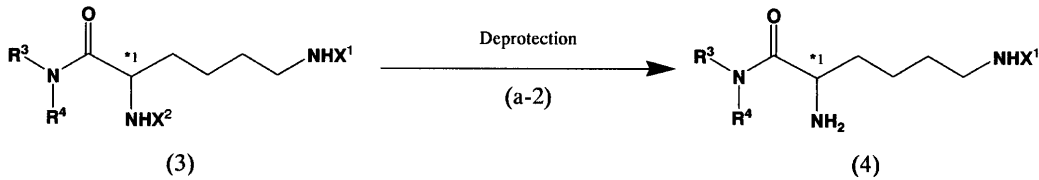
40

【0112】

工程(a-2)

【0113】

【化17】



【0114】

[式中、 R^3 、 R^4 、 X^1 、 X^2 、*1は前記に同じ。]

化合物(3)の保護基 X^2 を脱保護し、化合物(4)を得る。脱保護反応は、保護基に応じて適宜選択することができる。例えば、保護基がBoc基である場合、1モルの原料化合物に対して、0.1モル～過剰量、好ましくは0.5モル～10モル程度のトリフルオロ酢酸(TFA)などの酸触媒を用いて、脱保護を行うことができる。保護基がCbz基である場合、0.1モル～過剰量、好ましくは0.5モル～10モル程度のピペリジンも用いて、又は、0.1モル～過剰量、好ましくは0.5モル～10モル程度の触媒(例えば、パラジウム触媒)存在下の水素化により、脱保護を行うことができる。保護基がFmoc基である場合、0.1モル～過剰量、好ましくは0.5モル～10モル程度のピペリジン、モルホリンなどの2級アミンを用いて、脱保護を行うことができる。

10

【0115】

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、10～40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。

20

【0116】

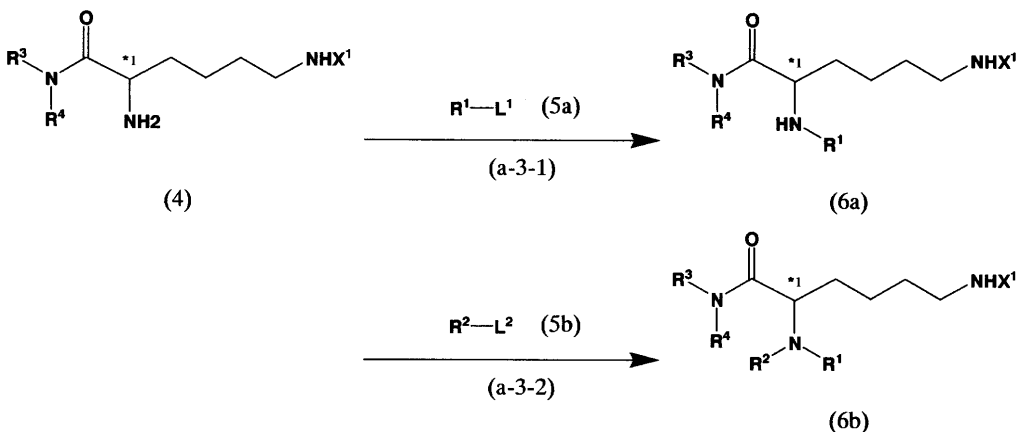
反応は、適当な溶媒中で行うことにより、有利に反応が進行する。溶媒としては、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、1,4ジオキサン、テトラヒドロフラン(THF)、アセトニトリル、ジクロロメタンなどの有機溶媒が例示されるが、これに限定されるものではない。溶媒は、単一溶媒または2以上の溶媒の混合溶媒のいずれであってもよい。

【0117】

工程(a-3)

【0118】

【化18】



30

40

【0119】

[式中、 R^3 ～ R^4 、 X^1 、*1は前記に同じ。 R^1 及び R^2 は、前記に同じ(ただし、当該工程では水素原子以外を示す。)。 L^1 及び L^2 は、脱離基を示す。]

化合物(4)を化合物(5a)と反応させ、化合物(6a)を得る(工程(a-3-1))。次いで、化合物(6a)を化合物(5b)と反応させ、化合物(6b)を得る(工程(a-3-2))。脱離基 L^1 及び L^2 の具体例としては、ハロゲン(例えば、ヨウ素、臭素、塩素。)、p-トルエンスルホニルオキシ(トシルオキシ)、メチルスルホニル(メシルオキシ)などが挙げられる。

50

【 0 1 2 0 】

反応温度、反応時間、各試薬の使用量は、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 から溶媒の沸騰する温度（例えば、100 程度。）までの範囲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。各試薬の使用量は、1モルの化合物（4）に対して、化合物（5 a）及び化合物（5 b）を各々0.5モル～過剰量、好ましくは1モル～10モル程度とすることができる。必要に応じて、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属炭酸水素塩などの塩基の存在下で反応を行なうことができる。

【 0 1 2 1 】

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。

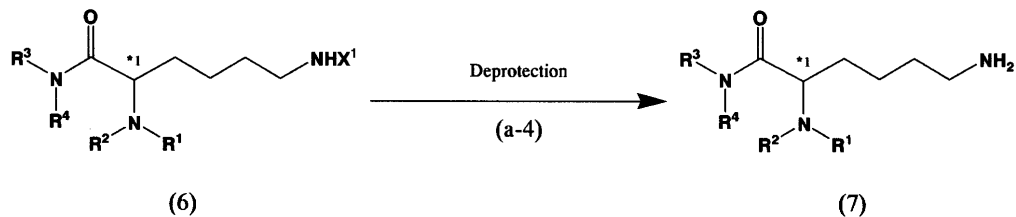
10

【 0 1 2 2 】

工程（a-4）

【 0 1 2 3 】

【 化 1 9 】



20

【 0 1 2 4 】

[式中、R¹ ~ R⁴、X¹、* 1 は前記に同じ。]

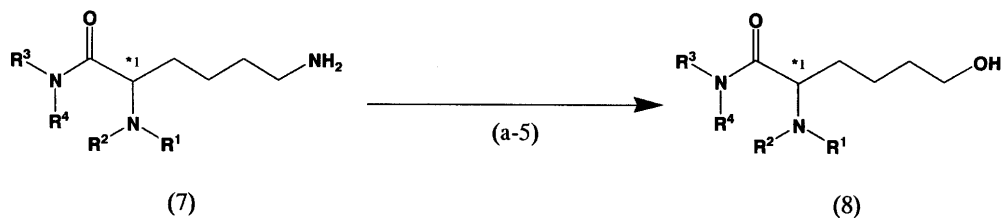
化合物（6）の保護基 X¹ を脱保護し、化合物（7）を得る。化合物（6）として、化合物（4）、化合物（6 a）又は化合物（6 b）を用いることができる。脱保護反応は、保護基に応じて適宜選択することができる。具体例は、上記工程（a-1）の記載に準じる。

【 0 1 2 5 】

工程（a-5）

【 0 1 2 6 】

【 化 2 0 】



30

【 0 1 2 7 】

[式中、R¹ ~ R⁴、* 1 は前記に同じ。]

化合物（7）のアミノ基を水酸基に変換し化合物（8）を得る。例えば、化合物（7）のアミノ基をジアゾ化して得られるジアゾニウム塩を、酸性水溶液中で熱分解して化合物（8）を得ることができる。ジアゾ化反応は、典型的には、1モルの化合物（7）に対して、0.1モル～過剰量、好ましくは0.5モル～10モル程度のジアゾ化試薬（例えば、亜硝酸ナトリウムなどの亜硝酸塩）の存在下で行うことができる。酸性水溶液としては、例えば酢酸を用いることができる。

40

【 0 1 2 8 】

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。ジアゾ化反応の反応温度は、0～40 程度とすることができる。低温（例えば、5 以下。）で行うことが特に好ましい。熱分解反応は、50～100 程度であって、必要に応じて用いる溶媒の沸点以下の温度

50

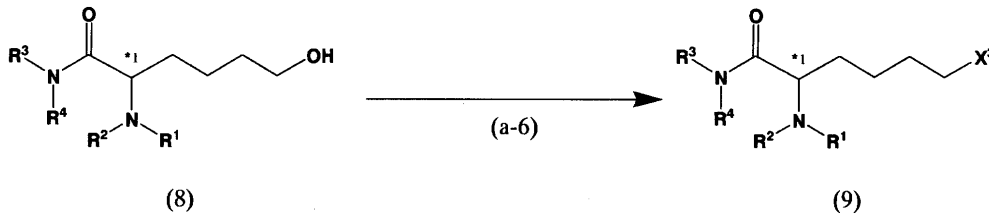
で行うことができる。反応時間は、ジアゾ化反応及び熱分解反応の各々について、5分～12時間程度とすることができる。

【0129】

工程(a-6)

【0130】

【化21】



10

【0131】

[式中、 $R^1 \sim R^4$ 、*1は前記に同じ。 X^3 は、脱離基を示す。]

化合物(8)の水酸基に脱離基を導入し、化合物(9)を得る。脱離基 X^3 の具体例としては、ハロゲン(例えば、ヨウ素、臭素、塩素。)、p-トルエンスルホニルオキシ(トシルオキシ)、メチルスルホニル(メシルオキシ)などが挙げられる。

【0132】

脱離基がハロゲンである場合、例えば、1モルの化合物(8)に対して、0.1～過剰量モル程度、好ましくは0.5～10モル程度のハロゲン分子、N-ハロゲン化スクシンイミドなどのハロゲン源を、0.1～過剰量モル程度、好ましくは0.5～10モル程度のトリフェニルホスフィンの存在下で反応させることができる。

20

【0133】

脱離基がp-トルエンスルホニルオキシ又はメチルスルホニルである場合、例えば、1モルの化合物(8)に対して、0.1～過剰量モル程度、好ましくは0.5～10モル程度のp-トルエンスルホニル塩化物又はメチルスルホニル塩化物と反応させることができる。必要に応じて、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)などの塩基性化合物をさらに加えてもよい。

【0134】

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、10～40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。

30

【0135】

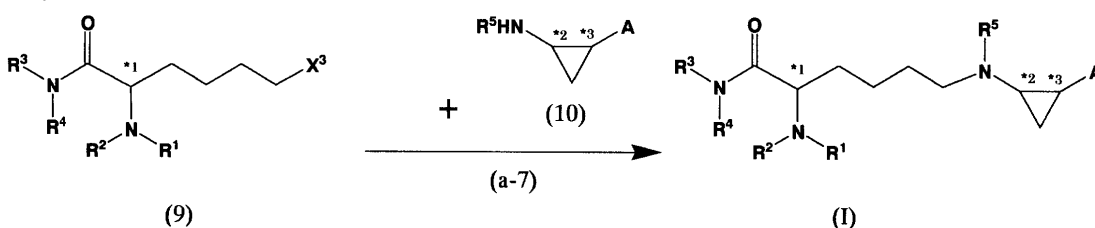
反応は、適当な溶媒中で行うことにより、有利に反応が進行する。溶媒としては、ピリジン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン(THF)、アセトニトリル、ジクロロメタンなどの有機溶媒が例示されるが、これに限定されるものではない。溶媒は、単一溶媒または2以上の溶媒の混合溶媒のいずれであってもよい。

【0136】

工程(a-7)

【0137】

【化22】



40

【0138】

[式中、 $R^1 \sim R^5$ 、A、 X^3 、*1～*3は前記に同じ。]

50

化合物(9)と化合物(10)又はその塩とを反応させ、化合物(I)又はその塩を得る。例えば、1モルの化合物(9)に対して、0.1~10モル程度、好ましくは0.5~2モル程度の化合物(10)を反応させることができる。反応は、必要に応じて0.1~過剰量モル程度、好ましくは0.5~10モル程度のアルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属炭酸水素塩などの塩基(例えば、炭酸カリウム、炭酸リチウム)の存在下で有利に進行する。

【0139】

化合物(9)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。

【0140】

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、10~40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。

【0141】

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。

【0142】

反応スキーム B

反応スキーム Bは、反応スキーム Aにおいて工程(a-4)~(a-7)に相当する工程を、工程(a-3)及び(a-4)に相当する工程に先行して行う。すなわち、反応スキーム Bの工程(b-1)は反応スキーム Aの工程(a-1)、工程(b-2)~(b-5)は反応スキーム Aの工程(a-4)~(a-7)、工程(b-6)及び(b-7)は反応スキーム Aの工程(a-3)及び(a-4)にそれぞれ準じて行う。

【0143】

反応スキーム Bにおいては、 X^1 の脱保護を先に行い、 X^2 の脱保護を後に行う。

【0144】

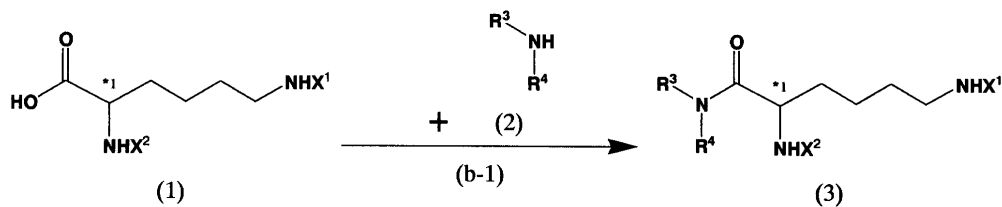
以下に、反応スキーム Bの各工程を示す。

【0145】

工程(b-1)

【0146】

【化23】



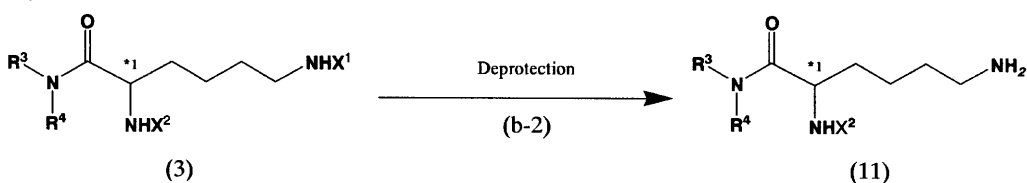
【0147】

[式中、 R^3 、 R^4 、 X^1 、 X^2 、*1は前記に同じ。]

工程(b-2)

【0148】

【化24】



【0149】

10

20

30

40

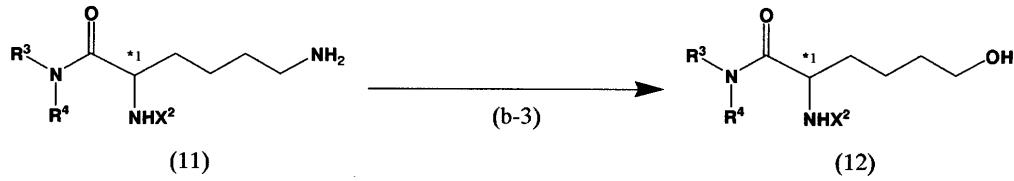
50

[式中、 R^3 、 R^4 、 X^1 、 X^2 、* 1 は前記に同じ。]

工程 (b-3)

【 0 1 5 0 】

【 化 2 5 】



【 0 1 5 1 】

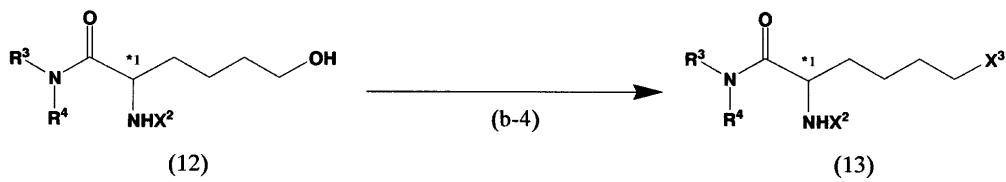
10

[式中、 R^3 、 R^4 、 X^2 、* 1 は前記に同じ。]

工程 (b-4)

【 0 1 5 2 】

【 化 2 6 】



【 0 1 5 3 】

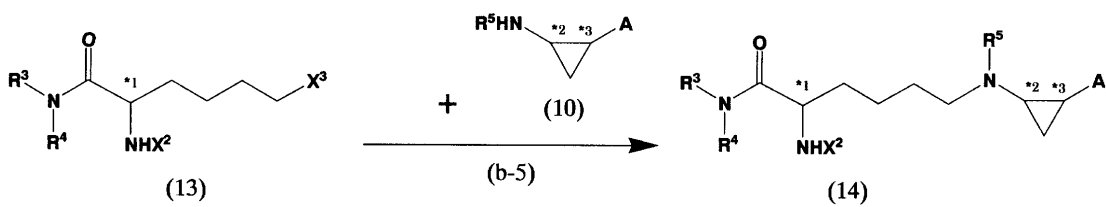
20

[式中、 R^3 、 R^4 、 X^2 、* 1 は前記に同じ。]

工程 (b-5)

【 0 1 5 4 】

【 化 2 7 】



30

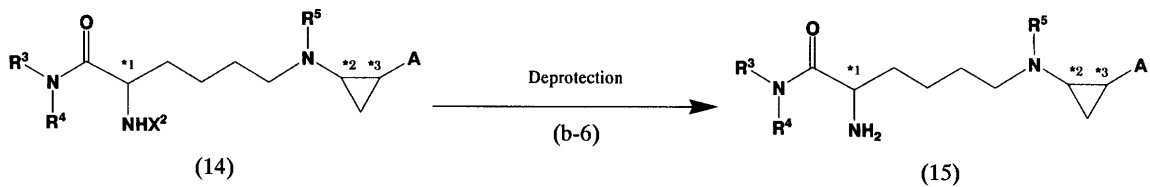
【 0 1 5 5 】

[式中、 $R^3 \sim R^5$ 、 A 、 X^2 、* 1 ~ * 3 は前記に同じ。]

工程 (b-6)

【 0 1 5 6 】

【 化 2 8 】



40

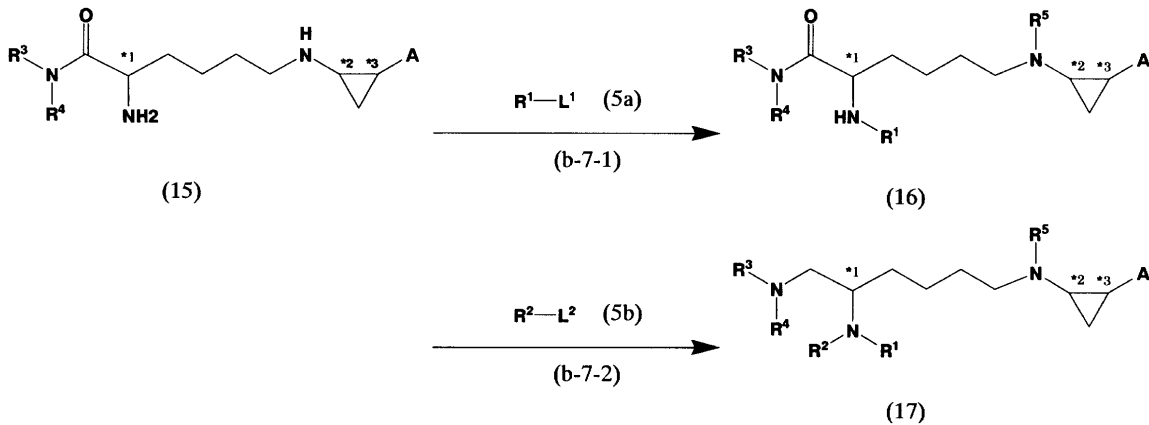
【 0 1 5 7 】

[式中、 $R^3 \sim R^5$ 、 A 、 X^2 、* 1 ~ * 3 は前記に同じ。]

工程 (b-7)

【 0 1 5 8 】

【化29】



10

【0159】

[式中、 $R^3 \sim R^5$ 、 A 、 $*1 \sim *3$ 、 L^1 、 L^2 は前記に同じ。 R^1 及び R^2 は、前記に同じ(ただし、当該工程では水素原子以外を示す。)]

反応スキームBにおいては、化合物(14)、化合物(15)、化合物(16)又は化合物(17)を、を一般式(I)で示される化合物として用いることができる。

【0160】

上記の製造方法において、必要に応じて濾過、濃縮、抽出等の単離工程、及び/又はカラムクロマトグラフィ、再結晶化等の精製工程を経て目的化合物を得ることができる。

20

【0161】

かくして、本発明の化合物が製造される。上記化合物が合成されたことは、例えば ^1H -NMR測定、 ^{13}C -NMR測定、質量分析等の公知の手段により確認することができる。

【0162】

2. 医薬組成物、LSD1阻害剤

本発明の化合物又はその塩は、後述の実施例で実証するように、Lysine-specific histone demethylase 1 (LSD1) に対する高くかつ選択的な阻害活性を有する。従って、本発明は、一般式(I)で表される化合物又はその塩を有効成分とするLSD1阻害剤を提供する。LSD1阻害剤は、具体的には医薬組成物(医薬、医薬製剤)や生物試験用試薬として使用することができる。

30

【0163】

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。

【0164】

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。好ましい治療対象の1つとして、急性骨髄性白血病、急性前骨髄性白血病、急性単球性白血病、急性赤白血病、白血病の前段階である骨髄異形成症候群などを含む急性骨髄性白血病が挙げられる。この場合、本発明の医薬組成物は、急性骨髄性白血病の治療薬である。

40

【0165】

本発明の化合物又はその塩が、各種がん細胞の細胞増殖を抑制することができることは、本願実施例で実証するとおりである。また、本発明の医薬組成物の有効性は、マウスなどの疾患モデル動物への投与によっても検証することができる。また、LSD1に対する阻害活性を有する化合物が、急性骨髄性白血病の治療薬として用いることができることは、Sc

50

henk T et al: Nature Medicine 18, 605-11 (2012)に記載されている。本発明の化合物又はその塩は、LSD1に対する選択的な阻害活性を有するため、副作用が小さく好ましい医薬組成物であると考えられる。

【0166】

本発明の医薬組成物の別の態様において、ウイルス性疾患を治療するための医薬組成物（抗ウイルス薬）として提供される。ウイルス性疾患の病原ウイルスは、特に限定されるものではなく、DNAウイルス、RNAウイルスのいずれであってもよい。

【0167】

DNAウイルスとしては、単純ヘルペスウイルス1型（HSV-1）、単純ヘルペスウイルス2型（HSV-2）、水痘帯状疱疹ウイルス（VZV）、ヒトサイトメガロウイルス（HCMV）、EBウイルス（EBV）などのヘルペスウイルス科のウイルス単純ヘルペスウイルス1型（HSV-1）、単純ヘルペスウイルス2型（HSV-2）、水痘帯状疱疹ウイルス（VZV）、ヒトサイトメガロウイルス（HCMV）、EBウイルス（EBV）などのヘルペスウイルス科のウイルス；アデノウイルス科のウイルス；パピローマウイルスなどのパポウイルス科のウイルス；パルボウイルス科のウイルス；B型肝炎ウイルス（HBV）などのペパドナ科のウイルスが挙げられる。

10

【0168】

RNAウイルスとしては、ロタウイルスなどのレオウイルス科のウイルス；麻疹ウイルスなどのパラミクソウイルスのウイルス；インフルエンザウイルス（A型、B型、C型）などのオルトミクソウイルスのウイルス；A型肝炎ウイルス（HAV）、ポリオウイルスなどのピコルナウイルス科のウイルス；C型肝炎ウイルス（HCV）などのフラビウイルス科のウイルス；HTLV-1、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）などのレトロウイルス科のウイルスが挙げられる。

20

【0169】

LSD1に対する阻害活性を有する化合物が、抗ウイルス作用を有することは、Liang Y et al.: Nature Medicine 15, 1312 - 1317 (2009)に記載されている。本発明を拘束するものではないが、LSD1の阻害を介して、ウイルス由来遺伝子の転写が抑制されるためと考えられる。本発明の化合物又はその塩は、LSD1に対する選択的な阻害活性を有するため、副作用が小さく好ましい医薬組成物であると考えられる。

【0170】

本発明の医薬組成物の別の態様において、ヘモグロビン異常症を治療するための医薬組成物（ヘモグロビン異常症治療薬）として提供される。

30

【0171】

ヘモグロビン異常症としては、鎌状赤血球症、サラセミア（ -サラセミア、 -サラセミア；特に -サラセミア。）などが挙げられる。

【0172】

LSD1に対する阻害活性を有する化合物が、ヘモグロビン異常症の治療に有効であることは、Shi L, et al: Nat Medicine 19, 291 - 294 (2013)に記載されている。本発明を拘束するものではないが、LSD1の阻害によって、胎児性ヘモグロビン（ γ -グロビン）の発現量が亢進して、遺伝子異常によって発現が抑制された β もしくは δ ヘモグロビンの代わりを担うことで症状緩和に寄与すると考えられる。

40

【0173】

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。

【0174】

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。

50

【 0 1 7 5 】

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 ~ 1 0 0 0 m g、好ましくは一日あたり 0 . 5 ~ 5 0 m g 体重であり、非経口投与の場合には一日あたり 0 . 0 1 ~ 1 0 0 m g、好ましくは 0 . 1 ~ 1 0 m g 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。

【 0 1 7 6 】

本発明の医薬組成物は、治療対象に応じて、他の医薬とともに適用することができる。治療対象が悪性腫瘍又はがんである場合、併用できる医薬として、公知の抗腫瘍剤や抗癌剤が挙げられる。治療対象が急性骨髄性白血病などの急性骨髄性白血病である場合、併用できる医薬として、オールトランスレチノイン酸 (トレチノイン) を挙げることができる。

10

【 0 1 7 7 】

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。

20

【 実施例 】

【 0 1 7 8 】

以下、本発明を具体化した実施例について詳細に説明する。

【 0 1 7 9 】

< HPLC の条件 (1) >

以下に、主に化合物の分取のために用いた HPLC の条件を示す。

カラム : Inertsil ODS-3 (250 mm x 20 mm)

測定波長 : 254 nm

流速 : 10.0 mL/min

[i] 溶媒 A : water (0.1%TFA)

溶媒 B : MeCN (0.1%TFA)

30

グラディエント条件

Gradient (I) 0 min (30%B) - 2 min (30%B) - 25 min (70%B) - 30 min (70%B) - 35min (30%B) - 40min (30%B)

[ii] 溶媒 A : water (0.1%TFA)

溶媒 B : MeOH (0.1%TFA)

Gradient (II) : 0 min (30%B) - 2 min (30%B) - 25 min (70%B) - 35 min (70%B) - 40min (30%B) - 45min (30%B)

Gradient (III) : 0 min (25%B) - 2 min (25%B) - 20 min (70%B) - 25 min (70%B) - 28min (25%B) - 30min (25%B)

Gradient (IV) : 0 min (35%B) - 30 min (100%B) - 37 min (100%B) - 40min (35%B) - 45min (35%B)。

40

【 0 1 8 0 】

< HPLC の条件 (2) >

以下に、主に化合物の分析のために用いた HPLC の条件を示す。

カラム : ODS-3 (150 mm x 4.6 mm)

測定波長 : 213 nm

注入量 : 20 μL

流速 : 1.0 mL/min

[i] 溶媒 A : water (0.1%TFA)

溶媒 B : MeCN (0.1%TFA)

50

グラディエント条件

Gradient (I): 0 min (30%B)-2 min (30%B)-20 min (70%B)-30 min (70%B)-35min (30%B)
-40min (30%B)

Gradient (VI): 0 min (35%B)-25 min (95%B)-30 min (95%B)-35min (35%B)-40min (35%B)
)

Gradient(VII): 0 min (35%B)-30 min (95%B)-35min (95%B)-37min (35%B)-45min (35%B)

[ii] 溶媒A : water (0.1%TFA)

溶媒B : MeOH (0.1%TFA)

(II) 0 min (35%B)-2 min (35%B)-15 min (75%B)-25 min (75%B)-30 min (35%B)-35 min
(35%B)

(III) 0 min (20%B)-2 min (20%B)-20 min (65%B)-30 min (65%B)-35 min (20%B)-40 min
(20%B)

(IV) 0 min (25%B)-2 min (25%B)-20 min (70%B)-25 min (70%B)-28 min (25%B)-30 min
(25%B)

(V) 0 min (35%B)-25 min (100%B)-30 min (100%B)-35 min (35%B)-40 min (35%B)。

【 0 1 8 1 】

[化合物の合成]

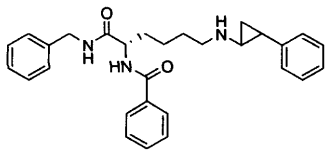
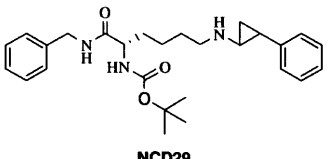
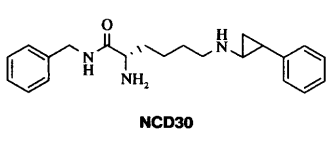
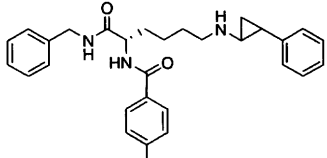
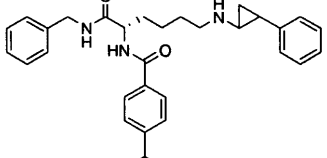
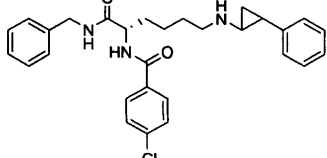
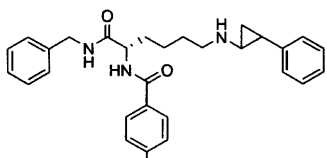
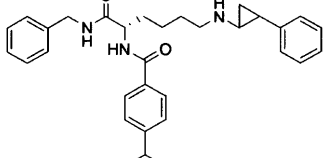
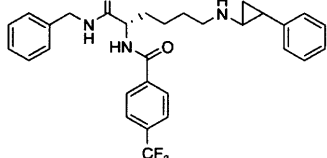
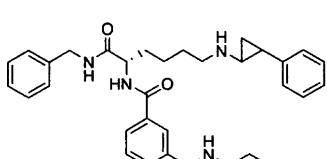
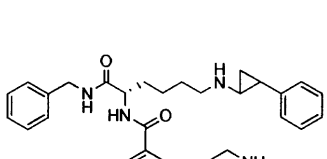
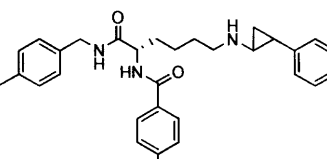
実施例1-21 (Example 1-21) では下記に示すフェニルシクロプロピルアミン誘導体を合
成した。以下その詳細について説明する

【 0 1 8 2 】

10

20

【化 3 0】

 <p>NCD18 Example 1</p>	 <p>NCD29 Example 2</p>	 <p>NCD30 Example 3</p>
 <p>NCD21 Example 4</p>	 <p>NCD22 Example 5</p>	 <p>NCD23 Example 6</p>
 <p>NCD24 Example 7</p>	 <p>NCD25 Example 8</p>	 <p>NCD26 Example 9</p>
 <p>NCD27 Example 10</p>	 <p>NCD28 Example 11</p>	 <p>NCD31 Example 12</p>

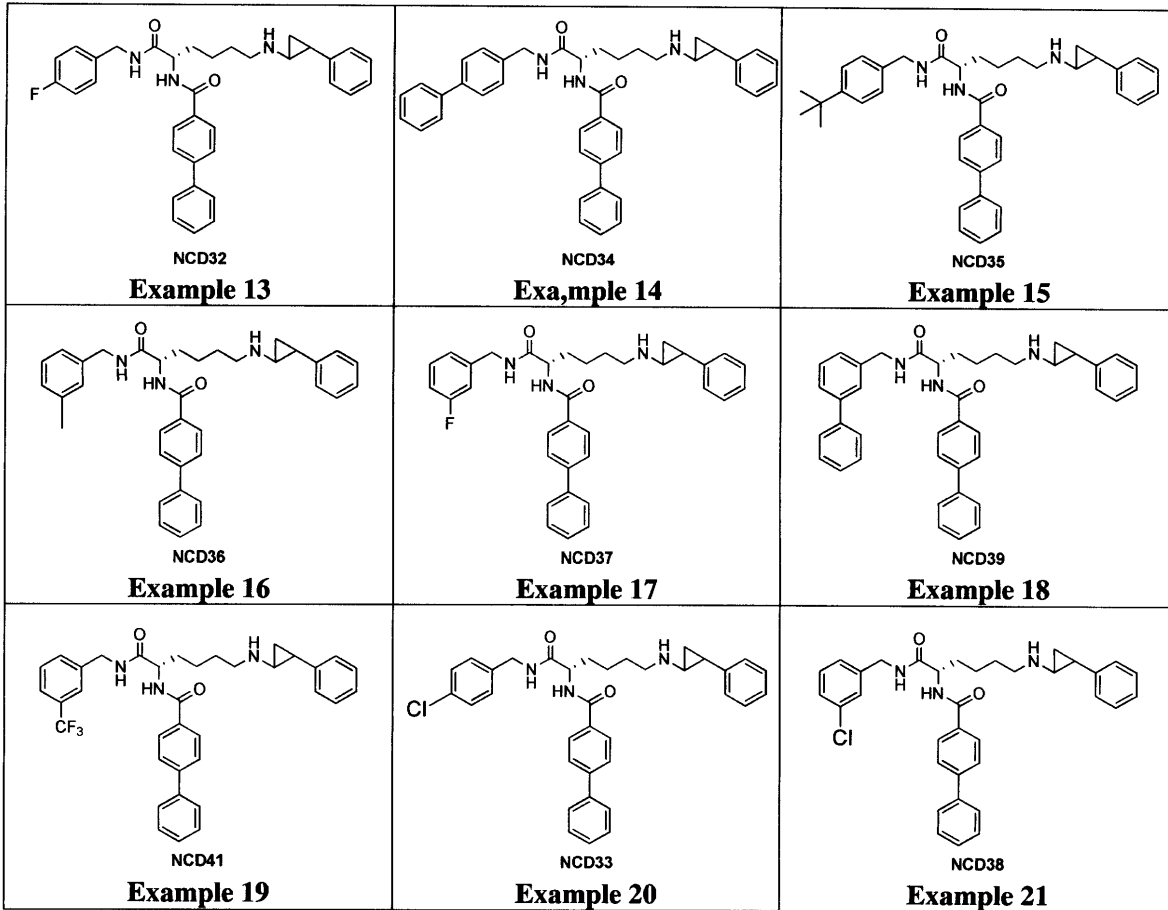
10

20

30

【 0 1 8 3 】

【化31】



10

20

【0184】

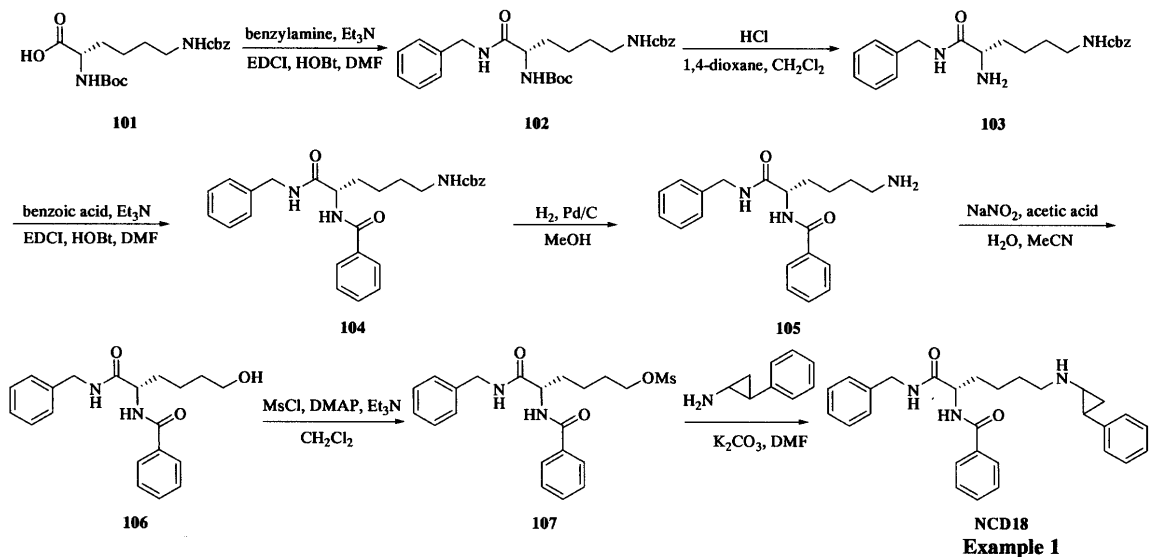
<実施例1のフェニルシクロプロピルアミン誘導体の合成>

2-(ベンゼンカルボニル)アミノ-N-ベンジル-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)ヘキサナムド (実施例1、NCD18)を下記の合成ルートにしたがって合成した。

【0185】

30

【化32】



40

【0186】

工程1-1: 6-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-ベンジルヘキサナムド(102)の合成

N-tert-ブトキシカルボニル-N-ベンジルオキシカルボニル-L-リシン (101) (1.01

50

g) をN, N-ジメチルホルムアミド (40 ml) に溶解し、EDCI・HCl (762 mg)、HOBt・H₂O (609 mg)、トリエチルアミン (546 mg)、ベンジルアミン (338 mg) を加え、室温で13.5時間攪拌した。反応液をクロロホルム (100 ml) で希釈し、水 (600 ml)、飽和重曹水 (300 ml)、飽和食塩水 (300 ml) で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を濃縮し、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 = 1 : 1) で精製し、化合物 (102) (1.16 g, 収率94%) を白色固体として得た。化合物 (102) の¹H NMRデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz, ; ppm) 8.30 (1H, t, J = 5.99 Hz), 7.38-7.20 (11H, m), 6.86 (H, d, J = 7.99 Hz), 5.00 (2H, s), 4.27 (2H, t, J = 5.24 Hz), 3.89 (1H, q, J = 7.32 Hz), 2.96 (2H, d, J = 6.49 Hz), 1.57-1.17 (15H, m)。

【 0 1 8 7 】

工程1-2 : 2-アミノ-6-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-N-ベンジルヘキサンアミド塩酸塩(103) の合成

工程1-1で得られた7-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-ベンジルヘキサンアミド(102) (1.10 g) をジクロロメタン (15 ml) に溶解させ、4N塩酸1, 4-ジオキサン溶液(5.9 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。生じた白色沈殿をろ取し、化合物 (103) (908 mg, 収率95%) を白色固体として得た。化合物(103) の¹H NMRデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz, ; ppm) 8.92 (1H, t, J = 5.74 Hz), 8.12 (3H, s), 7.38-7.25 (11H, m), 5.01 (2H, s), 4.34 (2H, d, J = 5.99 Hz), 3.75 (1H, m), 2.97 (2H, t, J = 6.74 Hz), 1.73-1.71 (2H, m), 1.42-1.28 (4H, m)。

【 0 1 8 8 】

工程1-3 : 2-(N-ベンゼンカルボニル)アミノ-6-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-N-ベンジルヘキサンアミド(104) の合成

工程1-2で得られた2-アミノ-7-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-N-ベンジルヘキサンアミド塩酸塩(103) (908 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (28 ml) に溶解し、EDCI・HCl (726 mg)、HOBt・H₂O (588 mg)、トリエチルアミン (765 mg)、安息香酸 (372 mg) を加え、室温で19時間攪拌した。反応液をクロロホルム (200 ml) で希釈し、水 (600 ml)、飽和重曹水 (300 ml)、飽和食塩水 (300 ml) で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を濃縮し、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 クロロホルム) で精製し、化合物 (104) (1.05 g, 収率99%) を白色固体として得た。化合物(104) の¹H NMRデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz, ; ppm) 8.49-8.43 (2H, m), 7.91 (2H, d, J = 6.99 Hz), 7.53-7.22 (14H, m), 4.98 (2H, s), 4.44-4.43 (1H, m), 4.29 (2H, d, J = 5.49 Hz), 2.98 (2H, s), 1.41-1.24 (4H, m)。

【 0 1 8 9 】

工程1-4 : 6-アミノ-2-(N-ベンゼンカルボニル)アミノ-N-ベンジルヘキサンアミド(105) の合成

工程1-3で得られた2-(N-ベンゼンカルボニル)アミノ-6-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-N-ベンジルヘキサンアミド塩酸塩(104) (1.05 g) をメタノール (45 ml) とクロロホルム (15 ml) に溶解し、5 wt%のパラジウムを活性炭に担持した触媒 (Pd/C) (385 mg) を加え、水素雰囲気化、室温で23時間攪拌した。反応液をセライトろ過後、ろ液を濃縮し、残渣を再びメタノール (16 ml) に溶解し、5 wt%のパラジウムを活性炭に担持した触媒 (Pd/C) (334 mg) を加え、水素雰囲気化、室温で5.5時間攪拌した。反応液をセライトろ過後、ろ液を濃縮し、化合物 (105) (643 mg, 収率85%) を無色アモルファスとして得た。化合物 (105) の¹H NMRデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz, ; ppm) 8.57-8.53 (2H, m), 7.94 (2H, d, J = 7.49 Hz), 7.90 (2H, s), 7.54 (1H, t, J = 7.49 Hz), 7.47 (2H, t, J = 7.49 Hz), 7.31 (2H, t, J = 7.49 Hz), 7.26-7.21 (3H, m), 4.47 (1H, q, J = 7.49 Hz), 4.30 (2H, d, J = 5.99 Hz), 2.77-2.73 (2H, m), 1.82-1.79 (2H, m), 1.59-1.56 (2H, m), 1.45-1.35 (2H, m)

10

20

30

40

50

).

【 0 1 9 0 】

工程1-5 : 2-(N-ベンゼンカルボニル)アミノ-6-ヒドロキシ-N-ベンジルヘキサンアミド(106) の合成

工程1-4で得られた2-(N-ベンゼンカルボニル)アミノ-6-アミノ-N-ベンジルヘキサンアミド(105) (48 mg) を水 (1.6 ml) とアセトニトリル (1.1 ml) に溶解し、氷冷下で亜硝酸ナトリウム (156 mg)、酢酸 (40.6 mg) を加え氷冷下で1時間攪拌した。1時間後、反応液を室温に戻し、1.5時間攪拌した。続いて反応液を70 °Cまで加熱し、さらに20分間攪拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチル (60 ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (100 ml) で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を濃縮し、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 = 2 : 1 から n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 6) で精製し、化合物 (106) (19.5 mg, 収率41%) を淡黄色固体として得た。化合物 (106) の¹H NMRデータを以下に示す。

【 0 1 9 1 】

工程1-6 : 2-(N-ベンゼンカルボニル)アミノ-6-(O-メタンスルホニル)-N-ベンジルヘキサンアミド(107) の合成

工程1-5で得られた2-(N-ベンゼンカルボニル)アミノ-6-ヒドロキシ-N-ベンジルヘキサンアミド(106) (723 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、塩化メタンスルホニル(375 mg)、ジメチルアミノピリジン (26 mg)、トリエチルアミン (643 mg) を氷冷下に加え、室温で1時間攪拌した。反応液をジクロロメタン (20 ml) で希釈し、水 (40 ml)、2N塩酸 (40 ml)、飽和食塩水(40 ml) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を濃縮し、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 = 5 : 1 から n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、化合物 (107) (480 mg, 収率54%) を白色固体として得た。化合物 (107) の¹H NMRデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz, ; ppm) 8.53-8.48 (2H, m), 7.91 (2H, d, J = 6.99 Hz), 7.54 (1H, t, J = 7.24 Hz), 7.47 (2H, t, J = 7.49 Hz), 7.31 (2H, t, J = 7.49 Hz), 7.26-7.21 (3H, m), 4.50 (1H, m), 4.30 (2H, d, J = 5.99 Hz), 4.18 (2H, t, J = 6.49 Hz), 3.14 (3H, s), 1.82-1.77 (2H, m), 1.69-1.67 (2H, m), 1.45-1.39 (2H, m)。

【 0 1 9 2 】

工程1-7 : 2-(N-ベンゼンカルボニル)アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-ベンジルヘキサンアミドトリフルオロ酢酸塩 (実施例1、NCD18) の合成

工程1-6で得られた2-(N-ベンゼンカルボニル)アミノ-6-(O-メタンスルホニル)-N-ベンジルヘキサンアミド(107) (86.4 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (0.7 ml) に溶解し、トランス-2-フェニルシクロプロピルアミン塩酸塩 (250 mg)、炭酸カリウム (129 mg) を加え、60 °Cで11時間攪拌した。反応液をジクロロメタン (20 ml) で希釈し、飽和重曹水 (40 ml)、飽和食塩水 (40 ml) で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を濃縮し、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 クロロホルムからクロロホルム : メタノール = 80 : 1) で精製し、淡黄色固体を得た。得られた淡黄色固体をさらにHPLCで精製し (Gradient (I))、化合物 (実施例1、NCD18) (34.2 mg, 収率29%) を無色アモルファスとして得た。化合物 (実施例1、NCD18) の¹H NMR、¹³C NMR、HRMS (FAB)、純度のデータを以下に示す。

¹H-NMR (CD₃OD, 500MHz, ; ppm) 7.86 (2H, d, J = 6.99 Hz), 7.55 (1H, t, J = 7.24 Hz), 7.46 (2H, t, J = 7.74 Hz), 7.31-7.27 (6H, m), 7.23-7.21 (2H, m), 7.16-7.14 (2H, m), 4.61-4.59 (1H, m), 4.41-4.38 (2H, m), 3.18-3.13 (2H, m), 2.95-2.92 (1 H, m), 2.44-2.41 (1H, m), 1.96-1.76 (4H, m), 1.53-1.36 (2H, m)¹³C-NMR (CD₃OD, 50

10

20

30

40

50

0MHz, ; ppm) 171.4, 170.4, 139.8, 139.3, 135.1, 133.0, 129.8, 129.6, 129.5, 128.5, 128.2, 128.1, 127.4, 55.0, 44.1, 39.0, 32.5, 26.7, 24.1, 22.5, 22.5, 13.4, 13.4

HRMS calcd. for $C_{29}H_{34}O_2N_3$, 456.2655, found, 456.2651HPLC t_R = 12.39 min (Gradient (l), purity 100.0%).

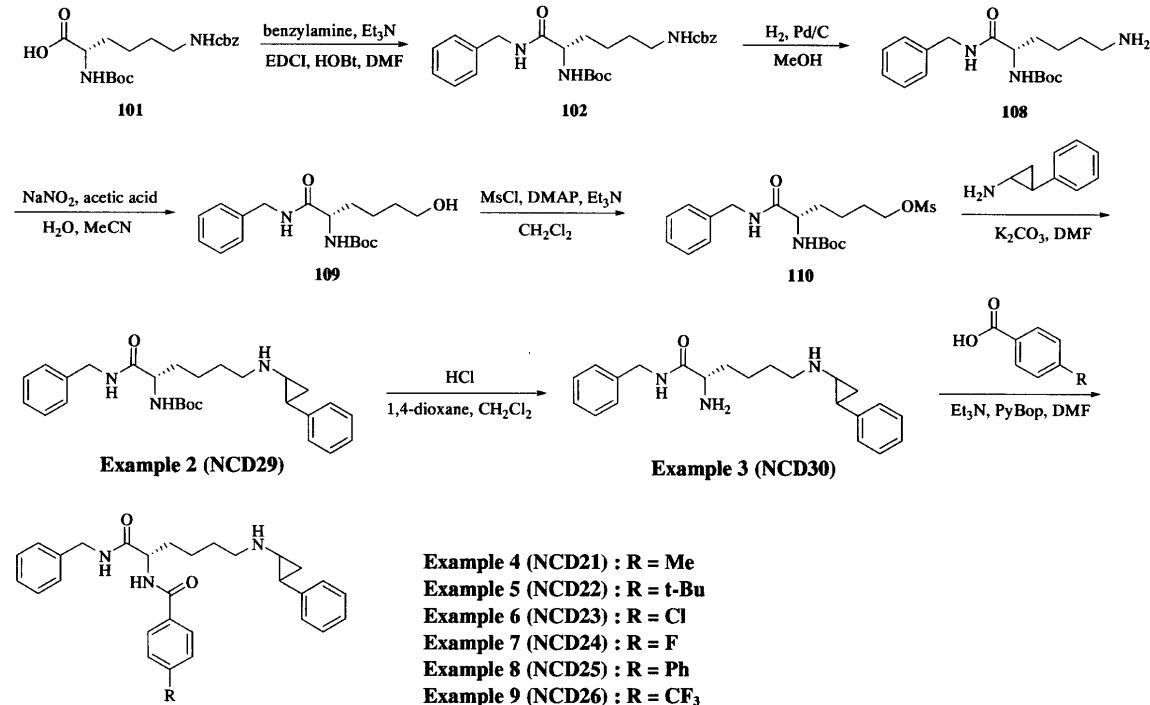
【 0 1 9 3 】

< 実施例2-7のフェニルシクロプロピルアミン誘導体の合成 >

実施例2-7のフェニルシクロプロピルアミン誘導体を下記の合成ルートにしたがって合成した。

【 0 1 9 4 】

【 化 3 3 】



【 0 1 9 5 】

工程2-1 : 6-アミノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-ベンジルヘキサナムド(108)の合成

工程1-1で得られた6-(N-ベンジロキシカルボニル)アミノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-ベンジルヘキサナムド(102) (10.0 g) をメタノール (100 ml) に溶解し、5 wt%のパラジウムを活性炭に担持した触媒 (Pd/C) (4.05 g) を加え、水素雰囲気化、室温で13.5時間攪拌した。反応液をセライトろ過後、ろ液を濃縮し、化合物 (108) (7.51 g, 収率quant) を無色アモルファスとして得た。化合物 (108) の¹H NMRデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz, ; ppm) 8.33-8.30 (1H, m), 7.30 (2H, t, J = 7.49 Hz), 7.24-7.21 (3H, m), 6.88 (1H, d, J = 7.49 Hz), 4.27 (2H, t, J = 6.24 Hz), 3.92-3.88 (1H, m), 2.90-2.87 (2H, m), 1.60-1.46 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.36-1.18 (4H, m)。

【 0 1 9 6 】

工程2-2 : 2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-ヒドロキシ-N-ベンジルヘキサナムド(109)の合成

工程2-1で得られた6-アミノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-ベンジルヘキサナムド(108) (7.52 g) を4N塩酸1, 4-ジオキサン溶液で中和後、水(600 ml) に溶解し、氷冷下で亜硝酸ナトリウム (34.4 g)、酢酸 (6.91 g) を加え氷冷下で1.5時間攪拌した。1.5時間後、反応液を室温に戻し、3.5時間攪拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチル(30

10

20

30

40

50

0 ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (300 ml) で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を濃縮し、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 = 2 : 1 から n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 6) で精製し、化合物 (109) (2.31 g, 収率31%) を黄色アモルファスとして得た。化合物 (109) の¹H-NMRデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz, ; ppm) 8.32-8.29 (1H, m), 7.29 (2H, t, J = 7.49 Hz), 7.24-7.21 (3H, m), 6.85 (1H, d, J = 7.99 Hz), 4.36 (1H, s), 4.27 (2H, t, J = 5.24 Hz), 3.93-3.88 (1H, m), 1.62-1.47 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.34-1.24 (4H, m)。

【0197】

工程2-3 : 2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-(0-メタンスルホニル)-N-ベンジルヘキサンアミド(110)の合成

工程2-2で得られた2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-ヒドロキシ-N-ベンジルヘキサンアミド(109) (1.89 g) をジクロロメタン (45 ml) に溶解し、塩化メタンスルホニル (970 mg)、ジメチルアミノピリジン (50.1 mg)、トリエチルアミン (1.14 g) を-20 で加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液をジクロロメタン (40 ml) で希釈し、10%クエン酸水溶液 (100 ml)、飽和食塩水 (100 ml) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を濃縮し、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 = 2 : 1 から n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) で精製し、化合物 (110) (1.91 g, 収率82%) を白色固体として得た。化合物 (110) の¹H-NMRデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz, ; ppm) 8.34 (1H, t, J = 5.99 Hz), 7.30 (2H, t, J = 7.49 Hz), 7.25-7.21 (3H, m), 6.92 (1H, d, J = 7.99 Hz), 4.28-4.27 (2H, m), 4.16 (2H, t, J = 6.24 Hz), 3.95-3.90 (1H, m), 3.15 (3H, s), 1.66-1.52 (4H, m), 1.39 (9H, s), 1.38-1.32 (2H, m)。

【0198】

工程2-4 : 2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-ベンジルヘキサンアミド (実施例2, NCD29)の合成

工程2-3で得られた2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-(0-メタンスルホニル)-N-ベンジルヘキサンアミド(110) (1.49 g) をN, N-ジメチルホルムアミド (2.0 ml) に溶解し、トランス-2-フェニルシクロプロピルアミン(2.62 g)、炭酸カリウム (2.54 g) を加え、40 で21.5時間攪拌した。反応液をジクロロメタン (40 ml) で希釈し、飽和重曹水 (100 ml)、飽和食塩水 (100 ml) で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を濃縮し、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 クロロホルムからクロロホルム : メタノール = 50 : 1) で精製し、化合物 (実施例2, NCD29) (1.36 g, 収率83%) を黄色アモルファスとして得た。化合物 (実施例2, NCD29) の¹H-NMRデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz, ; ppm) 8.30 (1H, t, J = 5.49 Hz), 7.30-7.20 (7H, m), 7.10 (1H, t, J = 7.24 Hz), 7.02 (2H, d, J = 7.49 Hz), 6.86 (1H, d, J = 7.49 Hz), 4.31-4.22 (2H, m), 3.92-3.87 (1H, m), 2.54 (2H, t, J = 6.24 Hz), 2.18 (1H, s), 1.76 (1H, s), 1.61-1.48 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.31-1.23 (4H, m), 0.95-0.88 (2H, m)。

【0199】

工程2-5 : 2-アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-ベンジルヘキサンアミド2塩酸塩 (実施例3, NCD30)の合成

工程2-4で得られた2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-ベンジルヘキサンアミド (実施例2, NCD29) (1.36 g) をジクロロメタン (30 ml) に溶解させ、氷冷下で4N塩酸1, 4-ジオキサン溶液 (7.5 ml) を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を濃縮し、化合物 (実施例3, NCD30) (1.43 g, 収率quant) を黄色アモルファスとして得た。化合物 (実施例3, NCD30) の¹H-NMRデータを以下に示す。

10

20

30

40

50

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz, ; ppm) 9.57 (2H, s), 9.10 (1H, t, J = 5.74 Hz), 8.30 (3H, s), 7.36-7.21 (8H, m), 7.18 (2H, d, J = 6.99 Hz), 4.38 (2H, t, J = 5.49 Hz), 3.82 (1H, s), 2.98-2.91 (3H, m), 2.58-2.54 (1H, m), 1.78 (2H, q, J = 7.65 Hz), 1.68 (2H, quin, J = 7.74Hz), 1.60-1.58 (1H, m), 1.40-1.32 (2H, m), 1.26 (1H, q, J = 6.98 Hz)。

【 0 2 0 0 】

工程2-6 : 2-[N-(4-メチルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-ベンジルヘキサジアミドトリフルオロ酢酸塩 (実施例4, NCD21) の合成

工程2-5で得られた2-アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-ベンジルヘキサジアミド2塩酸塩 (実施例3, NCD30) (105 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (2.0 ml) に溶解し、PyBOP (163 mg)、トリエチルアミン (54.0 mg)、4-メチル安息香酸 (38.7 mg) を加え、室温で2.5時間撹拌した。反応液をジクロロメタン (20 ml) で希釈し、飽和重曹水 (60 ml)、飽和食塩水 (60 ml) で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を濃縮し、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 クロロホルムからクロロホルム : メタノール = 40 : 1) で精製し、黄色アモルファスを得た (59.5 mg 収率47%)。得られたアモルファスをHPLCで精製し (Gradient (I))、化合物 (実施例4, NCD21) を無色アモルファスとして得た。化合物 (実施例4, NCD21) の¹H-NMR, ¹³C-NMR、MS (FAB)、純度のデータを以下に示す。¹H-NMR (DMSO-d₆, 600MHz, ; ppm) 8.81-8.77 (2H, m), 8.46 (1H, t, J = 5.70 Hz), 8.39 (1H, d, J = 7.80 Hz), 7.81 (2H, d, J = 7.80 Hz), 7.31-7.16 (10H, m), 7.17 (2H, d, J = 7.20 Hz), 4.49-4.46 (1H, m), 4.29 (2H, d, J = 6.00 Hz), 3.06 (2H, s), 2.96 (1H, s), 2.41-2.38 (1H, m), 2.36 (3H, s), 1.85-1.76 (2H, m), 1.65-1.61 (2H, m), 1.47-1.36 (3H, m), 1.28 (1H, q, J = 6.60 Hz)¹³C-NMR (DMSO-d₆ 600MHz, ; ppm) 171.7, 166.3, 157.8, 141.1, 139.3, 138.5, 131.2, 128.6, 128.3, 128.1, 127.5, 126.9, 126.6, 126.4, 126.2, 53.1, 47.1, 41.9, 31.0, 25.0, 22.8, 20.9, 20.5, 12.5
HRMS calcd. for C₃₀H₃₆O₂N₃ (MH- CF₃COO⁻), 470.2808, found, 470.2812HPLC t_R = 19.24 min (Gradient (II)), purity 96.7%)。

【 0 2 0 1 】

工程3-1 : 2-[N-(4-tert-ブチルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-ベンジルヘキサジアミド塩酸塩 (実施例5, NCD22) の合成
工程2-5で得られた2-アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-ベンジルヘキサジアミド2塩酸塩 (実施例3, NCD30) (96.6 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (2.0 ml) に溶解し、PyBOP (162 mg)、トリエチルアミン (52.3 mg)、4-tert-ブチル安息香酸 (51.1 mg) を加え、室温で5時間撹拌した。反応液をジクロロメタン (20 ml) で希釈し、飽和重曹水 (60 ml)、飽和食塩水 (60 ml) で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、氷冷下4N塩酸酢酸エチル溶液で中和した。中和した溶液を濃縮し、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 クロロホルムからクロロホルム : メタノール = 50 : 1) で精製し、白色固体を得た。得られた白色固体をジクロロメタン-ジエチルエーテルから再結晶し、化合物 (実施例5, NCD22) (83.8 mg, 収率71%) を白色固体として得た。化合物 (実施例5, NCD22) の融点、¹H-NMR、¹³C-NMR、MS (FAB)、元素分析のデータを以下に示す。

融点 101-103

¹H-NMR (DMSO-d₆, 600MHz, ; ppm) 9.03 (2H, s), 8.48 (1H, t, J = 6.00 Hz), 8.41 (1H, d, J = 7.80 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.40 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.40 Hz), 7.32-7.28 (4H, m), 7.26-7.21 (4H, m), 7.17 (2H, d, J = 7.20 Hz), 4.50-4.46 (1H, m), 4.29 (2H, d, J = 6.00 Hz), 3.03-3.02 (2H, m), 2.93 (1H, s), 2.47-2.43 (1H, m), 1.85-1.75 (2H, m), 1.69-1.62 (2H, m), 1.49-1.33 (3H, m), 1.30 (9H, s), 1.28-1.24 (1H, m)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 500MHz, ; ppm) 171.7, 166.2, 154.1, 139.4, 138.6, 131.2, 128

.3, 128.1, 127.3, 126.9, 126.6, 126.4, 126.2, 124.8, 53.1, 47.0, 41.9, 37.3, 34.5, 30.9, 30.8, 25.0, 22.8, 20.5, 12.5

MS (FAB) m/z 512 (M-Cl⁻)

Anal. Calcd. for C₃₃H₄₂ClN₃O₂ · H₂O: C, 70.01; H, 7.83; N, 7.42. Found: C, 69.80; H, 7.53; N, 7.64.

【 0 2 0 2 】

工程4-1 : 2-[N-(4-クロロベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-ベンジルヘキサジアミド塩酸塩 (実施例6, NCD23) の合成

工程2-5で得られた2-アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-ベンジルヘキサジアミド2塩酸塩 (実施例3, NCD30) (99.1 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (2.0 ml) に溶解し、PyBOP (163 mg)、トリエチルアミン (52.7 mg)、4-クロロ安息香酸 (45.7 mg) を加え、室温で5時間撹拌した。反応液をジクロロメタン (20 ml) で希釈し、飽和重曹水 (60 ml)、飽和食塩水 (60 ml) で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、氷冷下4N塩酸酢酸エチル溶液で中和した。中和した溶液を濃縮し、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 クロロホルムからクロロホルム : メタノール = 80 : 1) で精製し、白色固体を得た。得られた白色固体をジクロロメタン-ジエチルエーテルから再結晶し、化合物 (実施例6, NCD23) (60.5 mg, 49%) を白色固体として得た。化合物 (実施例6, NCD23) の融点、¹H NMR、¹³C NMR、MS (FAB)、元素分析のデータを以下に示す。

10

融点 107-109

20

¹H-NMR (DMSO-d₆, 600MHz, ; ppm) 9.10 (2H, s), 8.62 (1H, d, J = 7.80 Hz), 8.53 (1H, t, J = 6.00 Hz), 7.95 (2H, d, J = 8.40 Hz), 7.55 (2H, d, J = 9.00 Hz), 7.32-7.29 (4H, m), 7.26-7.21 (4H, m), 7.17 (2H, d, J = 7.80 Hz), 4.48-4.44 (1H, m), 4.29 (2H, d, J = 6.00 Hz), 3.03 (2H, s), 2.93 (1H, s), 2.47-2.44 (1H, m), 1.83-1.77 (2H, m), 1.69-1.64 (2H, m), 1.50-1.36 (3H, m), 1.28-1.24 (1H, m); ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 500MHz, ; ppm) 171.6, 165.4, 139.3, 138.6, 136.0, 132.7, 129.5, 128.3, 128.1, 126.9, 126.6, 126.4, 126.2, 53.4, 47.0, 41.9, 37.2, 30.9, 30.6, 25.0, 22.8, 20.4, 12.5

MS (FAB) m/z 490 (M-Cl⁻)

Anal. Calcd. for C₂₉H₃₃Cl₂N₃O₂ · H₂O: C, 63.97; H, 6.48; N, 7.72. Found: C, 63.63; H, 6.35; N, 7.74.

30

【 0 2 0 3 】

工程5-1 : 2-[N-(4-フルオロベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-ベンジルヘキサジアミド塩酸塩 (実施例7, NCD24) の合成

工程2-5で得られた2-アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-ベンジルヘキサジアミド2塩酸塩 (実施例3, NCD30) (98.7 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (2.0 ml) に溶解し、PyBOP (162 mg)、トリエチルアミン (54.8 mg)、4-フルオロ安息香酸 (40.8 mg) を加え、室温で5時間撹拌した。反応液をジクロロメタン (20 ml) で希釈し、飽和重曹水 (60 ml)、飽和食塩水 (60 ml) で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、氷冷下4N塩酸酢酸エチル溶液で中和した。中和した溶液を濃縮し、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 クロロホルムからクロロホルム : メタノール = 80 : 1) で精製し、白色固体を得た。得られた白色固体をジクロロメタン-ジエチルエーテルから再結晶し、化合物 (実施例7, NCD24) (67.3 mg, 収率57%) を白色固体として得た。化合物 (実施例7, NCD24) の融点、¹H NMR、¹³C NMR、MS (FAB)、元素分析のデータを以下に示す。

40

融点 90-91

¹H-NMR (DMSO-d₆, 600MHz, ; ppm) 9.05 (2H, s), 8.55 (1H, d, J = 7.80 Hz), 8.52 (1H, t, J = 6.00 Hz), 8.02-7.99 (2H, m), 7.32-7.29 (6H, m), 7.26-7.21 (4H, m), 7.17 (2H, d, J = 7.20 Hz), 4.48-4.44 (1H, m), 4.29 (2H, d, J = 6.60 Hz), 3.03 (2H, s), 2.93 (1H, s), 2.48-2.45 (1H, m), 1.85-1.74 (2H, m), 1.69-1.62 (2H, m), 1.4

50

9-1.36 (3H, m), 1.28-1.23 (1H, m)

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 500MHz, ; ppm) 171.6, 165.4, 164.8, 162.9, 139.4, 138.6, 130.5, 130.5, 130.2, 130.2, 128.3, 128.1, 126.9, 126.6, 126.4, 126.2, 115.0, 114.9, 53.3, 47.0, 41.9, 37.2, 30.9, 25.0, 22.8, 20.4, 12.5; MS (FAB) m/z 474 (M-Cl $^-$) Anal. Calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{ClFN}_3\text{O}_2 \cdot 6/5\text{H}_2\text{O}$: C, 65.51; H, 6.71; N, 7.90. Found: C, 65.48; H, 6.50; N, 7.98.

【 0 2 0 4 】

工程6-1 : 2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-ベンジルヘキサナムド塩酸塩 (実施例8, NCD25) の合成

工程2-5で得られた2-アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-ベンジルヘキサナムド2塩酸塩 (実施例3, NCD30) (101 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (2.0 ml) に溶解し、PyBOP (161 mg)、トリエチルアミン (56.9 mg)、4-フェニル安息香酸 (58.3 mg) を加え、室温で5時間攪拌した。反応液をジクロロメタン (20 ml) で希釈し、飽和重曹水 (60 ml)、飽和食塩水 (60 ml) で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、氷冷下4N塩酸酢酸エチル溶液で中和した。中和した溶液を濃縮し、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 クロロホルムからクロロホルム : メタノール = 80 : 1) で精製し、白色固体を得た。得られた白色固体をジクロロメタン-ジエチルエーテルから再結晶し、化合物 (実施例8, NCD25) (64.0 mg, 収率51%) を白色固体として得た。化合物 (実施例8, NCD25) の融点、 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、MS (FAB)、元素分析のデータを以下に示す。

融点 143-146

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 600MHz, ; ppm) 9.09 (2H, s), 8.57 (1H, d, $J = 7.80$ Hz), 8.53 (1H, t, $J = 6.00$ Hz), 8.03 (2H, d, $J = 7.80$ Hz), 7.78 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.73 (2H, d, $J = 7.20$ Hz), 7.50 (2H, t, $J = 7.80$ Hz), 7.42 (1H, t, $J = 7.20$ Hz), 7.32-7.24 (6H, m), 7.23-7.20 (2H, m), 7.17 (2H, d, $J = 7.20$ Hz), 4.52-4.49 (1H, m), 4.31 (2H, d, $J = 6.00$ Hz), 3.04 (2H, s), 2.94 (1H, s), 2.49-2.46 (1H, m), 1.86-1.78 (2H, m), 1.70-1.64 (2H, m), 1.50-1.47 (3H, m), 1.28-1.25 (1H, m) ^{13}C -NMR (CD $_3$ OD, 500MHz, ; ppm) 171.7, 166.1, 142.8, 139.4, 139.1, 138.7, 132.8, 128.9, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.0, 126.8, 126.6, 126.4, 126.2, 53.3, 47.0, 41.9, 37.2, 30.9, 25.0, 22.9, 20.4, 12.5MS (FAB) m/z 532 (M-Cl $^-$)

Anal. Calcd. for $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{ClN}_3\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 71.72; H, 6.88; N, 7.17. Found: C, 71.55; H, 6.64; N, 7.42.

【 0 2 0 5 】

工程7-1 : 2-[N-(4-トリフルオロメチルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-ベンジルヘキサナムド塩酸塩 (実施例9, NCD26) の合成

工程2-5で得られた2-アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-ベンジルヘキサナムド2塩酸塩 (実施例3, NCD30) (97.8 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (2.0 ml) に溶解し、PyBOP (165 mg)、トリエチルアミン (57.0 mg)、4-トリフルオロメチル安息香酸 (55.7 mg) を加え、室温で5時間攪拌した。反応液をジクロロメタン (20 ml) で希釈し、飽和重曹水 (60 ml)、飽和食塩水 (60 ml) で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、氷冷下4N塩酸酢酸エチル溶液で中和した。中和した溶液を濃縮し、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 クロロホルムからクロロホルム : メタノール = 50 : 1) で精製し、白色固体を得た。得られた白色固体をジクロロメタン-ジエチルエーテルから再結晶し、化合物 (実施例9, NCD26) (66.7 mg, 収率55%) を白色固体として得た。化合物 (実施例9, NCD26) の融点、 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、MS (FAB)、元素分析のデータを以下に示す。

融点 98-101

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 600MHz, ; ppm) 9.10 (2H, s), 8.79 (1H, d, $J = 7.80$ Hz), 8.56 (1H, t, $J = 6.00$ Hz), 8.12 (2H, d, $J = 8.40$ Hz), 7.86 (2H, d, $J = 8.40$ Hz), 7.3

0 (4H, q, J = 7.40 Hz), 7.26-7.21 (4H, m), 7.17 (2H, d, J = 7.80 Hz), 4.51-4.47 (1H, m), 4.34-4.27 (2H, m), 3.04 (2H, s), 2.94 (1H, s), 2.46-2.44 (1H, m), 1.85-1.76 (2H, m), 1.69-1.62 (2H, m), 1.49-1.37 (3H, m), 1.28-1.25 (1H, m) ^{13}C -NMR (C D₃OD, 500MHz, ; ppm) 171.4, 165.3, 139.3, 138.7, 137.8, 131.2, 128.4, 128.3, 128.1, 126.9, 126.6, 126.4, 126.2, 125.1, 125.1, 125.1, 125.0, 53.5, 47.0, 41.9, 37.2, 30.8, 25.0, 22.8, 20.4, 12.5MS (FAB) m/z 524 (M-Cl⁻)

Anal. Calcd. for C₃₀H₃₃ClF₃N₃O₂ · 3/2H₂O: C, 61.38; H, 6.18; N, 7.16. Found: C, 61.00; H, 5.83; N, 7.27.

【 0 2 0 6 】

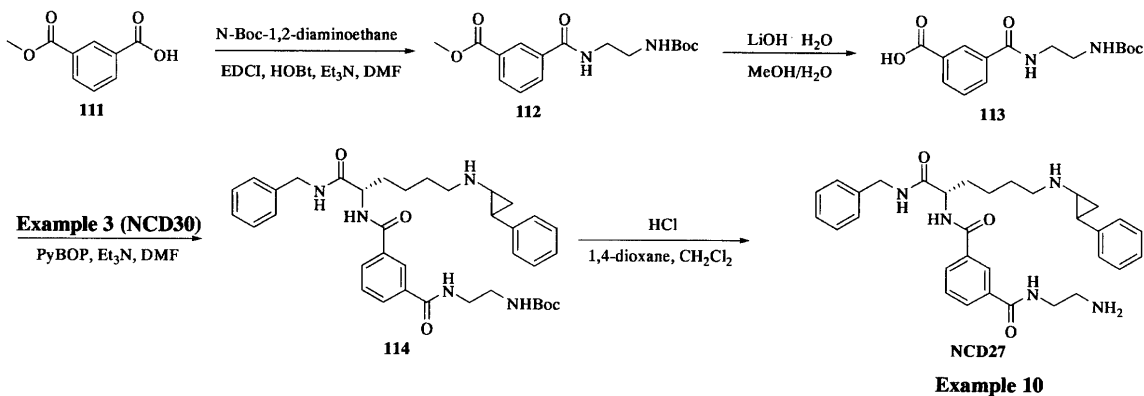
< 実施例10のフェニルシクロプロピルアミン誘導体の合成 >

10

実施例10のフェニルシクロプロピルアミン誘導体を下記の合成ルートにしたがって合成した。

【 0 2 0 7 】

【 化 3 4 】



20

【 0 2 0 8 】

工程8-1：メチル-3-[(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチルカルバモイル]安息香酸エステル(112)の合成

モノメチルイソフタル酸 (111) (1.01 g) をN, N-ジメチルホルムアミド (25 ml) に溶解し、EDCI · HCl (1.60 g)、HOBT · H₂O (1.26 g)、トリエチルアミン (848 mg)、N-tert-ブトキシカルボニル-1, 2-ジアミノエタン (1.00 g) を加え、室温で16時間攪拌した。反応液をクロロホルム (100 ml) で希釈し、水 (300 ml)、飽和重曹水 (300 ml)、飽和食塩水 (300 ml) で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を濃縮し、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 = 17 : 50 からn-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 5) で精製し、化合物 (112) (1.47 g, 収率81%) を白色固体として得た。化合物(112)の¹H NMRデータを以下に示す。¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz, ; ppm) 8.69-8.68 (1H, m), 8.43 (1H, s), 8.11-8.09 (2H, m), 7.63 (1H, t, J = 7.74 Hz), 6.94-6.91 (1H, m), 3.89 (3H, s), 3.31-3.28 (2H, m), 3.12 (2H, q, J = 5.82 Hz), 1.37 (9H, s)。

30

【 0 2 0 9 】

工程8-2：3-[(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチルカルバモイル]安息香酸 (113)の合成

工程8-1で得られたメチル-3-[(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチルカルバモイル]安息香酸エステル(112) (447 mg) をメタノール (18 ml) と水 (5 ml) に溶解させ、水酸化リチウム-水和物 (590 mg) の水溶液 (10 ml) を氷冷下に加え、室温で5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を水 (50 ml) に溶解し、ジクロロメタンで洗浄した。水層をクエン酸でpH2~3程度にし酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、化合物 (113) (438 mg, 収率quant) を白色固体として得た。化合物 (113)の¹H NMRデータを以下に示す。¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz, ; ppm) 8.67-8.65 (1H, m), 8.42 (1H, s), 8.07 (2H, d, J = 7.49 Hz), 7.59 (1H, t, J = 7.49 Hz), 6.94-6.91 (1H, m), 3.31-3.28 (2H, m), 3.11

40

50

(2H, m), 1.37 (9H, s)。

【 0 2 1 0 】

工程8-3 : 2-{3-[(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチルカルバモイル]ベンゼンカルボニルアミノ}-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-ベンジルヘキサジアミド塩酸塩(114)の合成

工程2-5で得られた2-アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-ベンジルヘキサジアミド塩酸塩(実施例3, NCD30) (102 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド(2.0 ml) に溶解し、PyBOP (162 mg)、トリエチルアミン(53.6 mg)、工程8-2で得られた3-[(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチルカルバモイル]安息香酸(113) (86.6 mg) を加え、室温で5時間攪拌した。反応液をジクロロメタン(20 ml) で希釈し、飽和重曹水(60 ml)、飽和食塩水(60 ml) で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、氷冷下4N塩酸酢酸エチル溶液で中和した。中和した溶液を濃縮し、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 クロロホルムからクロロホルム:メタノール = 40:1) で精製し、化合物(114) (84.1 mg, 収率52%) を白色固体として得た。化合物(114)の¹H-NMRデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz, ; ppm) 8.99 (1H, s), 8.66-8.61 (2H, m), 8.55-8.54 (1H, m), 8.39 (1H, s), 8.05 (1H, d, J = 6.99 Hz), 7.98 (2H, d, J = 6.99 Hz), 7.56 (1H, t, J = 7.49 Hz), 7.32-7.21 (8H, m), 7.16 (2H, d, J = 6.99 Hz), 4.51-4.50 (1H, m), 4.31-4.29 (2H, m), 3.33-3.30 (2H, m), 3.12-3.11 (2H, m), 3.03 (2H, s), 2.93 (1H, s), 2.45-2.40 (1H, m), 1.84-1.78 (2H, m), 1.67-1.61 (2H, m), 1.50-1.42 (2H, m), 1.37 (10H, s), 1.27-1.23 (1H, m)。

【 0 2 1 1 】

工程8-4 : 2-{3-[(2-アミノ)エチルカルバモイル]ベンゼンカルボニルアミノ}-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-ベンジルヘキサジアミドトリフルオロ酢酸塩(NCD27, 実施例10)の合成

工程8-3で得られた2-{3-[(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチルカルバモイル]ベンゼンカルボニルアミノ}-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-ベンジルヘキサジアミド(114) (89.1 mg) をジクロロメタン(2.0 ml) に溶解させ、氷冷下で4N塩酸酢酸エチル溶液(0.46 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をHPLCで精製し(Gradient (III))、化合物(実施例10, NCD27) (47.3 mg, 収率51%) を無色アモルファスとして得た。化合物(実施例10, NCD27)の¹H-NMR、¹³C-NMR、HRMS (FAB)、純度のデータを以下に示す。

¹H-NMR (CD₃OD, 500MHz, ; ppm) 8.36 (1H, s), 8.05-8.02 (2H, m), 7.60 (1H, t, J = 7.74 Hz), 7.31-7.28 (6H, m), 7.24-7.21 (2H, m), 7.16 (2H, d, J = 6.99 Hz), 4.62-4.59 (1H, m), 4.41 (2H, d, J = 4.49 Hz), 3.68 (2H, t, J = 5.99 Hz), 3.18-3.14 (4H, m), 2.97-2.93 (1H, m), 2.45-2.41 (1H, m), 2.00-1.85 (2H, m), 1.77 (2H, s), 1.60-1.37 (4H, m)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 500MHz, ; ppm) 171.6, 166.4, 165.9, 158.0, 157.8, 139.3, 138.5, 134.2, 134.1, 130.2, 129.9, 128.3, 128.1, 128.1, 127.0, 126.7, 126.6, 126.4, 126.2, 53.3, 47.1, 42.0, 38.5, 37.2, 37.1, 31.0, 25.0, 22.8, 20.5, 12.5. HRMS calcd. for C₃₂H₄₀O₃N₅ (MH⁺-2TFA), 542.3131, found, 542.3126 HPLC t_R = 20.08 min (Gradient (III)), purity 99.9%。

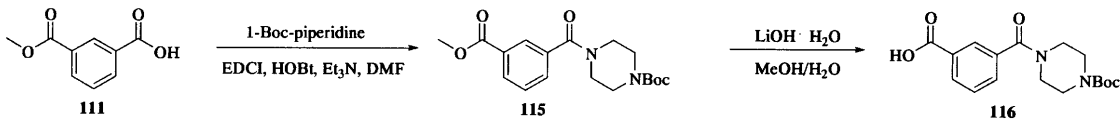
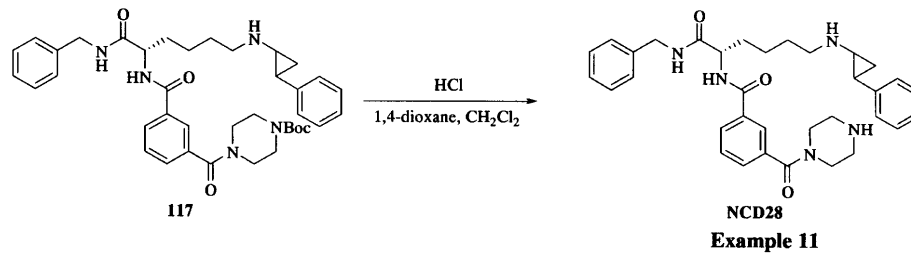
【 0 2 1 2 】

< 実施例11のフェニルシクロプロピルアミン誘導体の合成 >

実施例11のフェニルシクロプロピルアミン誘導体を下記の合成ルートにしたがって合成した。

【 0 2 1 3 】

【化35】

Example 3 (NCD30)
PyBOP, Et₃N, DMF

Example 11

【0214】

工程9-1：メチル-3-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-カルボニル)安息香酸エステル(115)の合成

モノメチルイソフタル酸 (111) (1.01 g) をN, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、EDCI・HCl (1.61 g)、HOBT・H₂O (1.28 g)、トリエチルアミン (847 mg)、4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン (1.16 g) を加え、室温で16時間攪拌した。反応液をクロロホルム (100 ml) で希釈し、水 (300 ml)、飽和重曹水 (300 ml)、飽和食塩水 (300 ml) で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を濃縮し、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 = 3 : 10 からn-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 5) で精製し、化合物 (115) (1.49 g, 収率76%) を白色固体として得た。化合物(115)の¹H NMRデータを以下に示す。

¹H-NMR (CD₃OD, 500MHz, ; ppm) 8.12 (1H, d, J = 7.99 Hz), 8.06 (1H, s), 7.67 (1H, d, J = 7.49 Hz), 7.59 (1H, t, J = 7.74 Hz), 3.92 (3H, s), 3.74 (2H, s), 3.54-3.41 (6H,m), 1.46 (9H, s)。

【0215】

工程9-2：3-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-カルボニル)安息香酸 (116) の合成

工程9-1で得られたメチル-3-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-カルボニル)安息香酸エステル(115) (491 mg) をメタノール (24 ml) と水 (5 ml) に溶解させ、水酸化リチウム一水和物 (594 mg) の水溶液 (10 ml) を氷冷下に加え、室温で5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を水 (50 ml) に溶解し、ジクロロメタンで洗浄した。水層をクエン酸でpH 2 ~ 3程度にし酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、化合物 (116) (473 mg, 収率quant) を無色アモルファスとして得た。化合物 (116) の¹H NMRデータを以下に示す。

¹H-NMR (CD₃OD, 500MHz, ; ppm) 8.13 (1H, d, J = 7.49 Hz), 8.06 (1H, s), 7.66 (1H, d, J = 7.49 Hz), 7.59 (1H, t, J = 7.74 Hz), 3.74 (2H, s), 3.54-3.42 (6H,m), 1.46 (9H, s)。

【0216】

工程9-3：2-{3-[(4-tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-カルボニル]ベンゼンカルボニルアミノ}-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-ベンジルヘキサナムド塩酸塩(117)の合成

工程2-5で得られた2-アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-ベンジルヘキサナムド2塩酸塩 (実施例3, NCD30) (100 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (2.0 ml) に溶解し、PyBOP (164 mg)、トリエチルアミン (52.3 mg)、工程9-2で得られた3-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-カルボニル)安息香酸 (118) (98.7 mg) を加え、室温で5時間攪拌した。反応液をジクロロメタン (20 ml) で希釈し、飽和重曹水 (60 ml)、飽和食塩水 (60 ml) で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、氷冷下4N塩酸酢酸エチル溶液で中和した。中和した溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュ

10

20

30

40

50

ユカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルムからクロロホルム：メタノール = 40：1）で精製し、化合物（117）（82.9 mg，収率50%）を白色固体として得た。化合物（117）の¹H NMRデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz, ; ppm) 9.08 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 8.48 Hz), 8.55 (1H, t, J = 5.74 Hz), 8.01 (1H, d, J = 7.24 Hz), 7.97 (1H, s), 7.58-7.54 (2H, m), 7.31-7.22 (8H, m), 7.17 (2H, d, J = 6.99 Hz), 4.51-4.46 (1H, m), 4.30 (2H, d, J = 5.99 Hz), 3.62 (2H, s), 3.41-3.23 (6H, m), 3.03 (2H, s), 2.94 (1H, s), 2.48-2.43 (1H, m), 1.84-1.78 (2H, m), 1.68-1.62 (2H, m), 1.50-1.46 (3H, m), 1.41 (9H, s), 1.28-1.24 (1H, m)。

【 0 2 1 7 】

工程9-4：2-[3-(ピペラジン-1-カルボニル)ベンゼンカルボニルアミノ]-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-ベンジルヘキサナムド2トリフルオロ酢酸塩(実施例11, NCD28)の合成

工程9-3で得られた2-{3-[(4-tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-カルボニル]ベンゼンカルボニルアミノ}-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-ベンジルヘキサナムド塩酸塩(117) (80.9 mg) をジクロロメタン (2.0 ml) に溶解させ、氷冷下で4N塩酸酢酸エチル溶液 (0.66 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をHPLCで精製し (Gradient (III))、化合物 (実施例11, NCD28) (33.2 mg, 収率35%) を無色アモルファスとして得た。化合物 (実施例11, NCD28) の¹H NMR、¹³C NMR、HRMS (FAB)、純度のデータを以下に示す。

¹H-NMR (CD₃OD, 500MHz, ; ppm) 8.06 (1H, d, J = 7.99 Hz), 8.00 (1H, s), 7.72 (1H, d, J = 7.49 Hz), 7.66 (1H, t, J = 7.74 Hz), 7.36-7.34 (6H, m), 7.29-7.26 (2H, m), 7.20 (2H, d, J = 7.99 Hz), 4.66-4.63 (1H, m), 4.45 (2H, s, J = 4.49 Hz), 3.99-3.65 (4H, s), 3.18-3.14 (2H, m), 2.95-2.93 (1H, m), 1.98-1.93 (1H, m), 1.89-1.83 (1H, m), 1.80-1.73 (2H, m), 1.55-1.45 (3H, m), 1.39-1.35 (1H, m) ¹³C-NMR (CD₃OD, 500MHz, ; ppm) 174.0, 171.7, 169.2, 139.8, 139.2, 136.1, 135.9, 131.4, 130.5, 130.2, 129.8, 129.6, 128.5, 128.3, 128.1, 127.6, 127.4, 55.2, 49.8, 44.4, 44.1, 39.0, 32.5, 26.7, 24.2, 22.5, 13.4HRMS calcd. for C₃₄H₄₂O₃N₅ (MH⁺-2TFA), 568.3249, found, 568.3288HPLC t_R = 18.23 min (Gradient (VI), purity 99.9%)。

【 0 2 1 8 】

< 実施例12-19のフェニルシクロプロピルアミン誘導体の合成 >

実施例12-19のフェニルシクロプロピルアミン誘導体を下記の合成ルートにしたがって合成した。

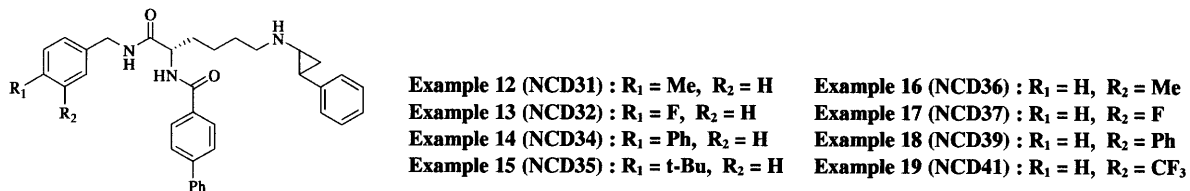
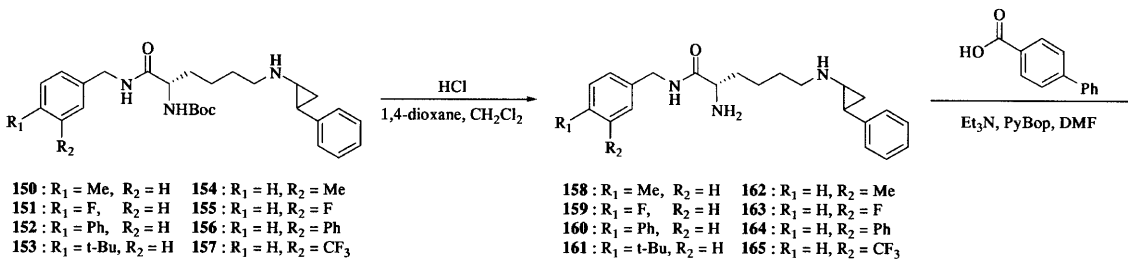
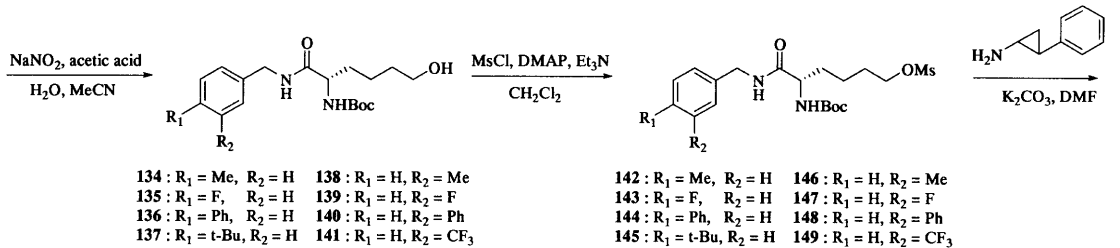
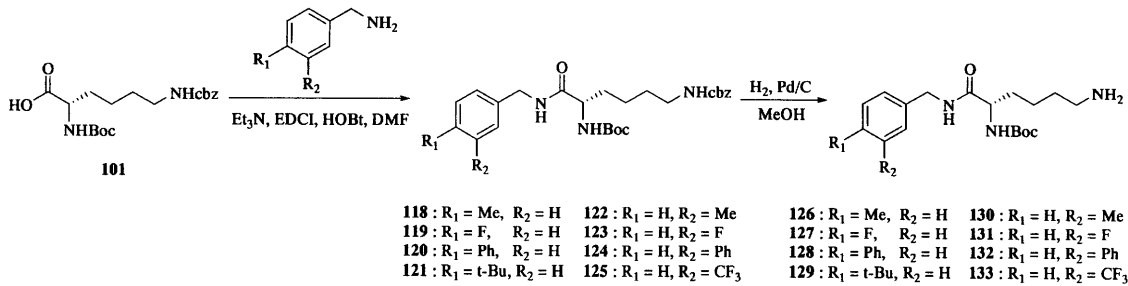
【 0 2 1 9 】

10

20

30

【化36】



【0220】

工程10-1 : 6-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-(4-メチルベンジル)ヘキサナムド (118) の合成

N-tert-ブトキシカルボニル-N-ベンジルオキシカルボニル-L-リシン (101) (5.01 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (45 ml) に溶解し、EDCl・HCl (3.10 g)、HOBT・H₂O (2.41 g)、トリエチルアミン (2.66 g)、4-メチルベンジルアミン (1.91 g) を加え、室温で11時間攪拌した。反応液をクロロホルム (150 ml) で希釈し、水 (600 ml)、飽和重曹水 (300 ml)、飽和食塩水 (300 ml) で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を濃縮し、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 (展開溶媒クロロホルムからクロロホルム : メタノール = 80 : 1 で精製し、化合物 (118) (5.85 g, 収率92%) を白色固体として得た。化合物 (118) の¹H NMRデータを以下に示す。¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz, ; ppm) 8.24 (1H, t, J = 5.99 Hz), 7.38-7.29 (5H, m), 7.24-7.18 (1H, m), 7.13-7.08 (4H, m), 6.83 (1H, d, J = 7.99 Hz), 5.00 (2H, s), 4.26-4.17 (2H, m), 3.91-3.85 (1H, m), 2.99-2.93 (2H, m), 2.26 (3H, s), 1.62-1.46 (2H, m), 1.40-1.20 (4H, m), 1.38 (9H, s)。

【0221】

工程11-1 : 6-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-(4-フルオロベンジル)ヘキサナムド (119) の合成

4-メチルベンジルアミンの代わりに4-フルオロベンジルアミン (1.91 g) を用い、実施例12の工程10-1と同様の方法により、化合物 (119) (6.08 g, 収率95%) を白色固体として得た。化合物 (119) の¹H NMRデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz, ; ppm) 8.31 (1H, t, J = 6.00 Hz), 7.40-7.20 (8H, m),

7.11 (2H, t, $J = 8.15$ Hz), 6.85 (2H, d, $J = 7.50$ Hz), 5.01 (2H, s), 4.25 (2H, d, $J = 6.00$ Hz), 3.92-3.84 (1H, m), 3.00-2.93 (2H, m), 1.55-1.24 (6H, m), 1.38 (9H, s)。

【 0 2 2 2 】

工程12-1 : 6-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-(4-フェニルベンジル)ヘキサナムド (120) の合成

4-メチルベンジルアミンの代わりに4-フェニルベンジルアミン(2.90 g) を用い、実施例12の工程10-1と同様の方法により、化合物(120) (6.20 g, 収率86%) を白色固体として得た。化合物 (120) の¹H NMRデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz, ; ppm) 8.35 (1H, t, $J = 5.99$ Hz), 7.64 (2H, d, $J = 6.99$ Hz), 7.59 (2H, d, $J = 8.48$ Hz), 7.45 (2H, t, $J = 7.49$ Hz), 7.37-7.29 (8H, m), 7.26-7.23 (1H, m), 6.88 (1H, d, $J = 8.49$ Hz), 5.00 (2H, s), 4.36-4.27 (2H, m), 3.93-3.89 (1H, m), 2.99-2.94 (2H, m), 1.64-1.47 (2H, m), 1.40-1.20 (4H, m), 1.39 (9H, s)。

10

【 0 2 2 3 】

工程13-1 : 6-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-(4-tert-ブチルベンジル)ヘキサナムド (121) の合成

4-メチルベンジルアミンの代わりに4-tert-ブチルベンジルアミン (2.57 g) を用い、実施例12の工程10-1と同様の方法により、化合物 (121) (6.15 g, 収率89%) を白色固体として得た。化合物 (121) の¹H NMRデータを以下に示す。

20

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz, ; ppm) 8.23 (1H, t, $J = 5.99$ Hz), 7.38-7.30 (7H, m), 7.24-7.18 (1H, m), 7.16 (1H, d, $J = 7.99$ Hz), 6.82 (1H, d, $J = 8.48$ Hz), 5.00 (2H, s), 4.27-4.17 (2H, m), 3.91-3.85 (1H, m), 2.99-2.92 (2H, m), 1.62-1.46 (2H, m), 1.35-1.20 (4H, m), 1.38 (9H, s), 1.25 (9H, s)。

【 0 2 2 4 】

工程14-1 : 6-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-(3-メチルベンジル)ヘキサナムド (122) の合成

4-メチルベンジルアミンの代わりに3-メチルベンジルアミン (1.92 g) を用い、実施例12の工程10-1と同様の方法により、化合物 (122) (5.88 g, 収率93%) を白色固体として得た。化合物 (122) の¹H NMRデータを以下に示す。

30

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz, ; ppm) 8.26 (1H, t, $J = 5.74$ Hz), 7.38-7.31 (5H, m), 7.24-7.22 (1H, m), 7.17 (1H, t, $J = 7.49$ Hz), 7.05-7.01 (3H, m), 6.85 (1H, d, $J = 7.99$ Hz), 5.00 (2H, s), 4.23 (2H, d, $J = 5.99$ Hz), 3.94-3.83 (1H, m), 2.98-2.93 (2H, m), 2.51 (3H, s), 1.62-1.46 (2H, m), 1.40-1.18 (4H, m), 1.38 (9H, s)。

【 0 2 2 5 】

工程15-1 : 6-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-(3-フルオロベンジル)ヘキサナムド (123) の合成

4-メチルベンジルアミンの代わりに3-フルオロベンジルアミン(1.99 g) を用い、実施例12の工程10-1と同様の方法により、化合物(123) (6.23 g, 収率97%) を白色固体として得た。化合物 (123) の¹H NMRデータを以下に示す。

40

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz, ; ppm) 8.37 (1H, t, $J = 5.99$ Hz), 7.38-7.29 (6H, m), 7.26-7.20 (1H, m), 7.08-7.02 (3H, m), 6.92 (1H, d, $J = 7.99$ Hz), 5.00 (2H, s), 4.33-4.24 (2H, m), 3.90-3.84 (1H, m), 3.00-2.92 (2H, m), 1.62-1.46 (2H, m), 1.40-1.20 (4H, m), 1.38 (9H, s)。

【 0 2 2 6 】

工程16-1 : 6-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-(3-フェニルベンジル)ヘキサナムド (124) の合成

4-メチルベンジルアミンの代わりに3-フェニルベンジルアミン (1.00 g) を用い、実施例12の工程10-1と同様の方法により、化合物 (124) (2.85 g, 収率94%) を白色固体として得た。化合物 (124) の¹H NMRデータを以下に示す。

50

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz, ; ppm) 8.37 (1H, t, $J = 6.00$ Hz), 7.66 (2H, d, $J = 7.50$ Hz), 7.55-7.23 (12H, m), 6.90 (1H, d, $J = 7.80$ Hz), 5.01 (2H, s), 4.36 (2H, t, $J = 4.95$ Hz), 3.94-3.87 (1H, m), 2.99-2.93 (2H, m), 1.63-1.51 (2H, m), 1.37-1.21 (4H, m), 1.37 (9H, s)。

【 0 2 2 7 】

工程17-1 : 6-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-(3-トリフルオロメチルフルオロベンジル)ヘキサナムド (125) の合成

4-メチルベンジルアミンの代わりに3-トリフルオロメチルベンジルアミン(2.76 g)を用い、実施例12の工程10-1と同様の方法により、化合物(125) (5.90 g, 収率84%)を白色固体として得た。化合物 (125) の $^1\text{H NMR}$ データを以下に示す。

10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz, ; ppm) 8.45 (1H, t, $J = 5.74$ Hz), 7.60-7.54 (4H, m), 7.38-7.31 (5H, m), 7.26-7.22 (1H, m), 6.94 (1H, d, $J = 7.99$ Hz), 5.00 (2H, s), 4.41-4.31 (2H, m), 3.90-3.86 (1H, m), 2.98-2.94 (2H, m), 1.60-1.46 (2H, m), 1.40-1.20 (4H, m), 1.38 (9H, s)。

【 0 2 2 8 】

工程10-2 : 6-アミノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-(4-メチルベンジル)ヘキサナムド (126) の合成

工程10-1で得られた6-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-(4-メチルベンジル)ヘキサナムド (118) (5.85 g) をメタノール (150 ml) に溶解し、5 wt%のパラジウムを活性炭に担持した触媒 (Pd/C) (1.86 g) を加え、水素雰囲気化、室温で6.5時間攪拌した。反応液をセライトろ過後、ろ液を濃縮し、化合物 (126) (4.35 g, 収率quant) を無色アモルファスとして得た。化合物(126) の $^1\text{H NMR}$ データを以下に示す。

20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz, ; ppm) 8.25 (1H, t, $J = 7.99$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.48$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 7.99$ Hz), 6.85 (1H, d, $J = 7.99$ Hz), 4.26-4.17 (2H, m), 3.92-3.85 (1H, m), 2.54-2.51 (2H, m), 2.27 (3H, s), 1.62-1.46 (2H, m), 1.46-1.20 (4H, m), 1.38 (9H, s)。

【 0 2 2 9 】

工程11-2 : 6-アミノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-(4-フルオロベンジル)ヘキサナムド (127) の合成

30

6-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-(4-メチルベンジル)ヘキサナムド (118) の代わりに工程11-1で得られた6-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-(4-フルオロベンジル)ヘキサナムド (119) (6.08 g) を用い、実施例12の工程10-2と同様の方法により、化合物(127) (4.47 g, 収率quant) を無色アモルファスとして得た。化合物 (127) の $^1\text{H NMR}$ データを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz, ; ppm) 8.34 (1H, t, $J = 5.49$ Hz), 7.27 (2H, t, $J = 6.49$ Hz), 7.12 (2H, t, $J = 8.48$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 7.99$ Hz), 4.29-4.21 (2H, m), 3.92-3.85 (1H, m), 2.54-2.51 (2H, m), 1.62-1.46 (2H, m), 1.40-1.20 (4H, m), 1.38 (9H, s)。

40

【 0 2 3 0 】

工程12-2 : 6-アミノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-(4-フェニルベンジル)ヘキサナムド (128) の合成

6-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-(4-メチルベンジル)ヘキサナムド (118) の代わりに工程12-1で得られた6-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-(4-フェニルベンジル)ヘキサナムド (120) (6.20 g) を用い、実施例12の工程10-2と同様の方法により、化合物(128) (6.20 g, 収率86%) を無色アモルファスとして得た。化合物 (128) の $^1\text{H NMR}$ データを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz, ; ppm) 8.36 (1H, t, $J = 5.85$ Hz), 7.64 (2H, d, $J = 7.$

50

95 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.40 Hz), 7.46 (2H, t, J = 7.50 Hz), 7.38-7.32 (3H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.40 Hz), 4.39-4.25 (2H, m), 3.96-3.88 (1H, m), 2.90 (2H, s), 1.61-1.50 (2H, m), 1.40-1.20 (4H, m), 1.40 (9H, s)。

【 0 2 3 1 】

工程13-2 : 6-アミノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-(4-tert-ブチルベンジル)ヘキサナムド (129) の合成

6-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-(4-メチルベンジル)ヘキサナムド (118) の代わりに工程13-1で得られた6-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-(4-tert-ブチルベンジル)ヘキサナムド (121) (6.15 g) を用い、実施例12の工程10-2と同様の方法により、化合物(129) (4.95 g, 収率quant) を無色アモルファスとして得た。化合物 (129) の¹H NMRデータを以下に示す。

10

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz, ; ppm) 8.24 (1H, t, J = 6.24 Hz), 7.31 (2H, d, J = 7.99 Hz), 7.16 (2H, d, J = 7.49 Hz), 6.85 (1H, d, J = 7.99 Hz), 4.27-4.18 (2H, m), 3.92-3.86 (1H, m), 2.57 (1H, t, J = 6.99 Hz), 1.62-1.46 (1H, m), 1.35-1.20 (4H, m), 1.38 (9H, s), 1.25 (9H, s)。

【 0 2 3 2 】

工程14-2 : 6-アミノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-(3-メチルベンジル)ヘキサナムド (130) の合成

6-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-(4-メチルベンジル)ヘキサナムド (118) の代わりに工程14-1で得られた6-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-(3-メチルベンジル)ヘキサナムド (122) (5.88 g) を用い、実施例12の工程10-2と同様の方法により、化合物 (130) (4.33 g, quant) を無色アモルファスとして得た。化合物 (130) の¹H NMRデータを以下に示す。

20

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz, ; ppm) 8.29-8.25 (1H, m), 7.17 (1H, t, J = 7.49 Hz), 7.06-7.01 (3H, m), 6.87 (1H, d, J = 7.99 Hz), 4.23 (2H, d, J = 5.49 Hz), 3.92-3.86 (1H, m), 2.27 (3H, s), 1.62-1.46 (2H, m), 1.46-1.20 (4H, m), 1.38 (9H, s)。

【 0 2 3 3 】

工程15-2 : 6-アミノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-(3-フルオロベンジル)ヘキサナムド (131) の合成

6-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-(4-メチルベンジル)ヘキサナムド (118) の代わりに工程15-1で得られた6-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-(3-フルオロベンジル)ヘキサナムド (123) (6.22 g) を用い、実施例12の工程10-2と同様の方法により、化合物(131) (4.02 g, 収率89%) を無色アモルファスとして得た。化合物 (131) の¹H NMRデータを以下に示す。

30

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz, ; ppm) 8.39 (1H, t, J = 5.74 Hz), 7.35-7.31 (1H, m), 7.09-7.02 (3H, m), 6.94 (1H, d, J = 7.49 Hz), 4.33-4.24 (2H, m), 3.91-3.85 (1H, m), 1.62-1.46 (2H, m), 1.40-1.20 (4H, m), 1.39 (9H, s)。

40

【 0 2 3 4 】

工程16-2 : 6-アミノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-(3-フェニルベンジル)ヘキサナムド (132) の合成

6-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-(4-メチルベンジル)ヘキサナムド (118) の代わりに工程16-1で得られた6-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-(3-フェニルベンジル)ヘキサナムド (124) (2.85 g) を用い、実施例12の工程10-2と同様の方法により、化合物(132) (2.21 g, 収率quant) を無色アモルファスとして得た。化合物 (132) の¹H NMRデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz, ; ppm) 8.39 (1H, t, J = 6.30 Hz), 7.48 (2H, d, J = 7.

50

20 Hz), 7.55-7.37 (6H, m), 7.24 (1H, d, J = 7.50 Hz), 6.93 (1H, d, J = 8.10 Hz), 4.36 (2H, t, J = 5.70 Hz), 3.95-3.88 (1H, m), 1.63-1.47 (2H, m), 1.37-1.24 (4H, m), 1.37 (9H, s)。

【 0 2 3 5 】

工程17-2 : 6-アミノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-(3-トリフルオロメチルベンジル)ヘキサナムド (133) の合成

6-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-(4-メチルベンジル)ヘキサナムド (118) の代わりに工程17-1で得られた6-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-(3-トリフルオロメチルベンジル)ヘキサナムド (125) (5.90 g) を用い、実施例12の工程10-2と同様の方法により、化合物(133) (4.29 g, 収率quant) を無色アモルファスとして得た。化合物 (133) の¹H-NMRデータを以下に示す。

10

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz, ; ppm) 8.50 (1H, t, J = 5.85 Hz), 7.64-7.57 (4H, m), 6.97 (1H, d, J = 7.20 Hz), 5.00 (2H, s), 4.40 (2H, d, J = 5.70 Hz), 3.97-3.89 (1 H, m), 1.65-1.50 (2H, m), 1.40-1.30 (4H, m), 1.42 (9H, s)。

【 0 2 3 6 】

工程10-3 : 2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-ヒドロキシ-N-(4-メチルベンジル)ヘキサナムド (134) の合成

工程10-2で得られた6-アミノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-(4-メチルベンジル)ヘキサナムド (126) (4.35 g) を4N塩酸1, 4-ジオキサン溶液で中和後、水(600 ml) に溶解し、氷冷下で亜硝酸ナトリウム (18.93 g)、酢酸 (3.89 g) を加え氷冷下で1.5時間攪拌した。1.5時間後、反応液を室温に戻し、2.0時間攪拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチル(150 ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (200 ml) で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を濃縮し、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 = 2 : 1からn-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 6) で精製し、化合物 (134) (1.69 g, 収率39%) を黄色アモルファスとして得た。化合物 (134) の¹H-NMRデータを以下に示す。

20

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz, ; ppm) 8.24 (1H, t, J = 5.99 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.48 Hz), 7.10 (2H, d, J = 7.99 Hz), 6.82 (1H, d, J = 7.99 Hz), 4.36 (1H, t, J = 6.49 Hz), 4.26-4.17 (2H, m), 3.91-3.86 (1H, m), 2.26 (3H, s), 1.62-1.47 (2H, m), 1.40-1.20 (4H, m), 1.38 (9H, s)。

30

【 0 2 3 7 】

工程11-3 : 2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-ヒドロキシ-N-(4-フルオロベンジル)ヘキサナムド (135) の合成

6-アミノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-(4-メチルベンジル)ヘキサナムド (128) の代わりに工程11-2で得られた6-アミノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-(4-フルオロベンジル)ヘキサナムド (127) (4.95 g) を用い、実施例12の工程10-3と同様の方法により化合物(135) (1.10 g, 収率31%) を黄色アモルファスとして得た。化合物 (135) の¹H-NMRデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz, ; ppm) 8.32 (1H, t, J = 6.24 Hz), 7.29-7.26 (2H, m), 7.11 (2H, t, J = 8.73 Hz), 6.86 (1H, d, J = 7.99 Hz), 4.36 (1H, t, J = 4.74 Hz), 4.24 (2H, d, J = 5.99 Hz), 3.90-3.86 (1H, m), 1.62-1.46 (2H, m), 1.40-1.20 (4H, m), 1.38 (9H, s)。

40

【 0 2 3 8 】

工程12-3 : 2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-ヒドロキシ-N-(4-フェニルベンジル)ヘキサナムド (136) の合成

6-アミノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-(4-メチルベンジル)ヘキサナムド (126) の代わりに工程12-2で得られた6-アミノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-(4-フェニルベンジル)ヘキサナムド (128) (5.55 g) を用い、実施例12の工程10-3と同様の方法により化合物(136) (1.04 g, 収率25%) を黄色アモルファスとして得た。化合

50

物 (136) の¹H NMRデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz, ; ppm) 8.36 (1H, t, J = 5.85 Hz), 7.65 (2H, d, J = 7.20 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.40 Hz), 7.46 (2H, t, J = 7.35 Hz), 7.38-7.32 (3H, m), 6.89 (1H, d, J = 8.13 Hz), 4.39-4.25 (2H, m), 3.96-3.89 (1H, m), 1.64-1.51 (2H, m), 1.40-1.20 (4H, m), 1.40 (9H, s)。

【 0 2 3 9 】

工程13-3 : 2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-ヒドロキシ-N-(4-tert-ブチルベンジル)ヘキサナムド (137) の合成

6-アミノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-(4-メチルベンジル)ヘキサナムド (126) の代わりに工程13-2で得られた6-アミノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-(4-tert-ブチルベンジル)ヘキサナムド (129) (4.95 g) を使い、実施例12の工程10-3と同様の方法により化合物(137) (1.12 g, 収率29%) を黄色アモルファスとして得た。化合物 (137) の¹H NMRデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz, ; ppm) 8.23 (1H, t, J = 5.74 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.48 Hz), 7.16 (2H, d, J = 7.99 Hz), 6.81 (1H, d, J = 8.48 Hz), 4.36 (1H, s), 4.27-4.18 (2H, m), 3.92-3.88 (1H, m), 1.62-1.44 (2H, m), 1.35-1.20 (4H, m), 1.38 (9H, s), 1.26 (9H, s)。

【 0 2 4 0 】

工程14-3 : 2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-ヒドロキシ-N-(3-メチルベンジル)ヘキサナムド (138) の合成

6-アミノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-(4-メチルベンジル)ヘキサナムド (126) の代わりに工程14-2で得られた6-アミノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-(3-メチルベンジル)ヘキサナムド (130) (4.33 g) を使い、実施例12の工程10-3と同様の方法により化合物(138) (897 mg, 収率21%) を黄色アモルファスとして得た。化合物 (138) の¹H NMRデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz, ; ppm) 8.26 (1H, t, J = 5.99 Hz), 7.17 (1H, t, J = 7.74 Hz), 7.10-7.01 (3H, m), 6.84 (1H, d, J = 7.99 Hz), 4.35 (1H, t, J = 4.99 Hz), 4.23 (2H, d, J = 5.99 Hz), 3.92-3.86 (1H, m), 3.40-3.35 (2H, m), 2.27 (3H, s), 1.62-1.46 (2H, m), 1.40-1.20 (4H, m), 1.38 (9H, s)。

【 0 2 4 1 】

工程15-3 : 2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-ヒドロキシ-N-(3-フルオロベンジル)ヘキサナムド (139) の合成

6-アミノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-(4-メチルベンジル)ヘキサナムド (126) の代わりに工程15-2で得られた6-アミノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-(3-フルオロベンジル)ヘキサナムド (131) (4.02 g) を使い、実施例12の工程10-3と同様の方法により化合物(139) (1.25 g, 収率35%) を黄色アモルファスとして得た。化合物 (139) の¹H NMRデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz, ; ppm) 8.39 (1H, t, J = 6.00 Hz), 7.38-7.31 (1H, m), 7.11-7.03 (3H, m), 6.94 (1H, d, J = 7.80 Hz), 4.38 (1H, t, J = 5.10 Hz), 4.31-4.24 (2H, m), 3.94-3.87 (1H, m), 1.65-1.51 (2H, m), 1.40-1.20 (4H, m), 1.39 (9H, s)。

【 0 2 4 2 】

工程16-3 : 2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-ヒドロキシ-N-(3-フェニルベンジル)ヘキサナムド (140) の合成

6-アミノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-(4-メチルベンジル)ヘキサナムド (126) の代わりに工程16-2で得られた6-アミノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-(3-フェニルベンジル)ヘキサナムド (132) (2.21 g) を使い、実施例12の工程10-3と同様の方法により化合物(140) (692 mg, 収率31%) を黄色アモルファスとして得た。化合物 (140) の¹H NMRデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz, ; ppm) 8.39 (1H, t, J = 6.00 Hz), 7.66 (2H, d, J = 7.

10

20

30

40

50

20 Hz), 7.55-7.34 (6H, m), 7.24 (1H, d, J = 7.50 Hz), 6.91 (1H, d, J = 7.80 Hz), 4.39-4.34 (2H, m), 4.07-4.00 (1H, m), 3.95-3.88 (1H, m), 1.65-1.50 (2H, m), 1.40-1.27 (4H, m), 1.37 (9H, s)。

【 0 2 4 3 】

工程17-3 : 2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-ヒドロキシ-N-(3-トリフルオロメチルベンジル)ヘキサナムド (141) の合成

6-アミノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-(4-メチルベンジル)ヘキサナムド (126) の代わりに工程17-2で得られた6-アミノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-(3-トリフルオロメチルベンジル)ヘキサナムド (133) (4.29 g) を用い、実施例12の工程10-3と同様の方法により化合物(141) (885 mg, 収率21%) を黄色アモルファスとして得た。化合物 (141) の¹H NMRデータを以下に示す。

10

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz, ; ppm) 8.46 (1H, t, J = 5.85 Hz), 7.61-7.53 (4H, m), 6.93 (1H, d, J = 7.80 Hz), 4.44-4.30 (2H, m), 3.93-3.85 (1H, m), 1.65-1.50 (2H, m), 1.40-1.30 (4H, m), 1.42 (9H, s)。

【 0 2 4 4 】

工程10-4 : 2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-(0-メタンスルホニル)-N-(4-メチルベンジル)ヘキサナムド (142) の合成

工程10-3で得られた2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-ヒドロキシ-N-(4-メチルベンジル)ヘキサナムド (134) (1.69 g) をジクロロメタン (28 ml) に溶解し、塩化メタンスルホニル (853 mg)、ジメチルアミノピリジン(43.3 mg)、トリエチルアミン (989 mg) を0 で加え、室温で1.0時間攪拌した。反応液をジクロロメタン (30 ml) で希釈し、10%クエン酸水溶液 (100 ml)、飽和食塩水 (100 ml) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィ (展開溶媒 n-ヘキサン : 酢酸エチル = 60 : 40からn-ヘキサン : 酢酸エチル = 35 : 65) で精製し、化合物 (142) (1.22 g, 収率59%) を白色固体として得た。化合物(142) の¹H NMRデータを以下に示す。

20

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz, ; ppm) 8.27 (1H, t, J = 5.74 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.48 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.48 Hz), 6.88 (1H, d, J = 7.49 Hz), 4.26-4.19 (2H, m), 4.16 (2H, t, J = 6.49 Hz), 3.94-3.89 (1H, m), 3.15 (3H, s), 2.27 (3H, s), 1.68-1.50 (4H, m), 1.40-1.30 (2H, m), 1.39 (9H, s)。

30

【 0 2 4 5 】

工程11-4 : 2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-(0-メタンスルホニル)-N-(4-フルオロベンジル)ヘキサナムド (143) の合成

2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-ヒドロキシ-N-(4-メチルベンジル)ヘキサナムド (134) の代わりに工程11-3で得られた2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-ヒドロキシ-N-(4-フルオロベンジル)ヘキサナムド (135) (1.10g) を用い、実施例12の工程10-4と同様の方法により化合物(143) (1.02 g, 収率76%) を白色固体として得た。化合物 (143) の¹H NMRデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz, ; ppm) 8.36 (1H, t, J = 5.99 Hz), 7.29-7.26 (2H, m), 7.12 (2H, t, J = 8.73 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.48 Hz), 4.25 (1H, d, J = 5.49 Hz), 4.16 (2H, t, J = 6.49 Hz), 3.93-3.89 (1H, m), 3.15 (3H, s), 1.66-1.50 (4H, m), 1.40-1.30 (2H, m), 1.38 (9H, s)。

40

【 0 2 4 6 】

工程12-4 : 2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-(0-メタンスルホニル)-N-(4-フェニルベンジル)ヘキサナムド (144) の合成

2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-ヒドロキシ-N-(4-ベンジル)ヘキサナムド(134)の代わりに工程12-3で得られた2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-ヒドロキシ-N-(4-フェニルベンジル)ヘキサナムド (136) (1.04g) を用い、実施例12の工程10-4と同様の方法により化合物(144) (1.03 g, 収率83%) を白色固体として得た。化合物 (144) の¹H NMRデータを以下に示す。

50

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300MHz, ; ppm) 8.39 (1H, t, $J = 5.85$ Hz), 7.65 (2H, d, $J = 7.95$ Hz), 7.60 (2H, d, $J = 8.10$ Hz), 7.46 (2H, t, $J = 7.50$ Hz), 7.38-7.33 (3H, m), 6.94 (1H, d, $J = 8.10$ Hz), 4.32 (2H, d, $J = 5.70$ Hz), 4.18 (2H, t, $J = 6.45$ Hz), 3.98-3.91 (1H, m), 3.16 (3H, s), 1.68-1.54 (4H, m), 1.40-1.30 (2H, m), 1.40 (9H, s)。

【 0 2 4 7 】

工程13-4 : 2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-(0-メタンスルホニル)-N-(4-tert-ブチルベンジル)ヘキサナムド (145) の合成

2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-ヒドロキシ-N-(4-メチルベンジル)ヘキサナムド (134) の代わりに工程13-3で得られた2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-ヒドロキシ-N-(4-tert-ブチルベンジル)ヘキサナムド (137) (1.12g) を用い、実施例12の工程10-4と同様の方法により化合物(145) (875 mg, 収率65%) を白色固体として得た。化合物 (145) の $^1\text{H NMR}$ データを以下に示す。

10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500MHz, ; ppm) 8.28-8.25 (1H, m), 7.32 (2H, d, $J = 7.99$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.48$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 8.48$ Hz), 4.24-4.21 (2H, m), 4.16 (2H, t, $J = 6.49$ Hz), 3.94-3.88 (1H, m), 3.15 (3H, s), 1.68-1.48 (4H, m), 1.35-1.20 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.26 (9H, s)。

【 0 2 4 8 】

工程14-4 : 2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-(0-メタンスルホニル)-N-(3-メチルベンジル)ヘキサナムド (146) の合成

20

2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-ヒドロキシ-N-(4-メチルベンジル)ヘキサナムド (134) の代わりに工程14-3で得られた2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-ヒドロキシ-N-(3-メチルベンジル)ヘキサナムド (138) (897 mg) を用い、実施例12の工程10-4と同様の方法により化合物(146) (833 mg, 収率76%) を白色固体として得た。化合物 (146) の $^1\text{H NMR}$ データを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500MHz, ; ppm) 8.29 (1H, t, $J = 5.99$ Hz), 7.18 (1H, t, $J = 7.49$ Hz), 7.06-7.02 (3H, m), 6.90 (1H, d, $J = 7.99$ Hz), 4.24 (2H, d, $J = 5.99$ Hz), 4.16 (2H, t, $J = 6.49$ Hz), 3.95-3.90 (1H, m), 3.15 (3H, s), 2.27 (3H, s), 1.68-1.50 (4H, m), 1.40-1.30 (2H, m), 1.39 (9H, s)。

【 0 2 4 9 】

30

工程15-4 : 2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-(0-メタンスルホニル)-N-(3-フルオロベンジル)ヘキサナムド (147) の合成

2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-ヒドロキシ-N-(4-メチルベンジル)ヘキサナムド (134) の代わりに工程15-3で得られた2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-ヒドロキシ-N-(3-フルオロベンジル)ヘキサナムド (139) (1.25g) を用い、実施例12の工程10-4と同様の方法により化合物(147) (1.14 g, 収率75%) を白色固体として得た。化合物 (147) の $^1\text{H NMR}$ データを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300MHz, ; ppm) 8.41 (1H, t, $J = 5.85$ Hz), 7.38-7.31 (1H, m), 7.10-6.97 (4H, m), 4.37-4.22 (2H, m), 4.17 (2H, t, $J = 5.85$ Hz), 3.96-3.88 (1H, m), 3.16 (3H, s), 1.69-1.52 (4H, m), 1.40-1.29 (2H, m), 1.39 (9H, s)。

40

【 0 2 5 0 】

工程16-4 : 2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-(0-メタンスルホニル)-N-(3-フェニルベンジル)ヘキサナムド (148) の合成

2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-ヒドロキシ-N-(4-メチルベンジル)ヘキサナムド (134) の代わりに工程16-3で得られた2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-ヒドロキシ-N-(3-フェニルベンジル)ヘキサナムド (140) (692 mg) を用い、実施例12の工程10-4と同様の方法により化合物(148) (632 mg, 収率77%) を白色固体として得た。化合物 (148) の $^1\text{H NMR}$ データを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300MHz, ; ppm) 8.42 (1H, t, $J = 5.85$ Hz), 7.56 (2H, d, $J = 7.50$ Hz), 7.56-7.34 (6H, m), 7.24 (1H, d, $J = 7.80$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 8.10$ Hz),

50

4.44-4.29 (2H, m), 4.16 (2H, t, J = 6.30 Hz), 3.98-3.91 (1H, m), 3.15 (3H, s), 1.70-1.55 (4H, m), 1.40-1.27 (2H, m), 1.37 (9H, s)。

【 0 2 5 1 】

工程17-4 : 2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-(0-メタンスルホニル)-N-(3-トリフルオロメチルベンジル)ヘキサナムド (149) の合成

2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-ヒドロキシ-N-(4-メチルベンジル)ヘキサナムド (134) の代わりに工程17-3で得られた2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-ヒドロキシ-N-(3-トリフルオロメチルベンジル)ヘキサナムド (141) (885 mg) を用い、実施例12の工程10-4と同様の方法により化合物(149) (786 mg, 収率74%) を白色固体として得た。化合物 (149) の¹H NMRデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz, ; ppm) 8.50 (1H, t, J = 6.00 Hz), 7.61-7.55 (4H, m), 7.01 (1H, d, J = 7.80 Hz), 4.45-4.30 (2H, m), 4.17 (2H, t, J = 6.30 Hz), 3.95-3.87 (1H, m), 3.16 (3H, s), 1.67-1.54 (4H, m), 1.35-1.27 (2H, m), 1.39 (9H, s)。

【 0 2 5 2 】

工程10-5 : 2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(4-メチルベンジル)ヘキサナムド (150) の合成

工程10-4で得られた2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-(0-メタンスルホニル)-N-(4-メチルベンジル)ヘキサナムド (142) (152 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (0.8 ml) に溶解し、トランス-2-フェニルシクロプロピルアミン(232 mg)、炭酸カリウム (125 mg) を加え、40 で18.5時間攪拌した。反応液をジクロロメタン (20 ml) で希釈し、飽和重曹水 (50 ml)、飽和食塩水 (50 ml) で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を濃縮し、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 クロロホルムからクロロホルム : メタノール = 80 : 1) で精製し、化合物 (150) (119 mg, 収率73%) を黄色アモルファスとして得た。化合物 (150) の¹H NMRのデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz, ; ppm) 8.25 (1H, t, J = 5.85 Hz), 7.22 (2H, t, J = 7.35 Hz), 7.14-7.01 (7H, m), 6.85 (1H, d, J = 8.10 Hz), 4.30-4.15 (2H, m), 3.93-3.85 (1H, m), 2.26 (3H, s), 2.22-2.17 (1H, m), 1.79-1.73 (1H, m), 1.61-1.45 (2H, m), 1.39-1.23 (4H, m), 1.38 (9H, s), 0.96-0.90 (2H, m)。

【 0 2 5 3 】

工程11-5 : 2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(4-フルオロベンジル)ヘキサナムド (151) の合成

2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-(0-メタンスルホニル)-N-(4-メチルベンジル)ヘキサナムド (142) の代わりに工程11-4で得られた2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-(0-メタンスルホニル)-N-(4-フルオロベンジル)ヘキサナムド (143) (152 mg) を用い、実施例12の工程10-5と同様の方法により化合物(151) (130 mg, 収率79%) を黄色アモルファスとして得た。化合物 (151) の¹H NMRのデータを以下に示す。¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz, ; ppm) 8.33 (1H, t, J = 6.00 Hz), 7.30-7.20 (4H, m), 7.14-7.08 (3H, m), 7.04-7.01 (2H, m), 6.89 (1H, d, J = 7.50 Hz), 4.25 (2H, d, J = 4.80 Hz), 3.92-3.84 (1H, m), 2.22-2.16 (1H, m), 1.79-1.73 (1H, m), 1.60-1.47 (2H, m), 1.39-1.17 (4H, m), 1.38 (9H, s), 0.96-0.90 (2H, m)。

【 0 2 5 4 】

工程12-5 : 2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(4-フェニルベンジル)ヘキサナムド (152) の合成

2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-(0-メタンスルホニル)-N-(4-メチルベンジル)ヘキサナムド (142) の代わりに工程12-4で得られた2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-(0-メタンスルホニル)-N-(4-フェニルベンジル)ヘキサナムド (144) (182 mg) を用い、実施例12の工程10-5と同様の方法により化合物(152) (107 mg, 収率58%) を黄色アモルファスとして得た。化合物 (152) の¹H NMRのデータを以下に示す。¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz, ; ppm) 8.39-8.35 (1H, m), 7.64 (2H, d, J = 7.20 Hz), 7.59 (2H, d,

J = 8.10 Hz), 7.46 (2H, t, J = 7.50 Hz), 7.38-7.32 (3H, m), 7.21 (2H, t, J = 7.35 Hz), 7.09 (1H, t, J = 7.20 Hz), 7.03-7.00 (2H, m), 6.91 (1H, d, J = 7.80 Hz), 4.39-4.24 (2H, m), 3.97-3.88 (1H, m), 2.58-2.53 (2H, m), 2.21-2.15 (1H, m), 1.79-1.73 (1H, m), 1.65-1.47 (2H, m), 1.40-1.23 (4H, m), 1.39 (9H, s), 0.97-0.87 (2H, m)。

【 0 2 5 5 】

工程13-5 : 2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(4-tert-ブチルベンジル)ヘキサナムド (153) の合成

2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-(0-メタンスルホニル)-N-(4-メチルベンジル)ヘキサナムド (142) の代わりに工程13-4で得られた2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-(0-メタンスルホニル)-N-(4-tert-ブチルベンジル)ヘキサナムド (145) (162 mg) を用い、実施例10の工程10-5と同様の方法により化合物(153) (99.1 mg, 収率56%) を黄色アモルファスとして得た。化合物 (153) の¹H-NMRのデータを以下に示す。¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz, ; ppm) 8.24 (1H, t, J = 6.00 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.40 Hz), 7.24-7.10 (7H, m), 7.03 (2H, d, J = 8.40 Hz), 6.85 (1H, d, J = 7.80 Hz), 4.30-4.15 (2H, m), 3.93-3.86 (1H, m), 2.22-2.16 (1H, m), 1.80-1.73 (1H, m), 1.60-1.46 (2H, m), 1.37-1.23 (4H, m), 1.38 (9H, s), 1.25 (9H, s), 0.96-0.88 (2H, m)。

10

【 0 2 5 6 】

工程14-5 : 2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-メチルベンジル)ヘキサナムド (154) の合成

2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-(0-メタンスルホニル)-N-(4-メチルベンジル)ヘキサナムド (142) の代わりに工程14-4で得られた2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-(0-メタンスルホニル)-N-(3-メチルベンジル)ヘキサナムド (146) (152 mg) を用い、実施例12の工程10-5と同様の方法により化合物(154) (110 mg, 収率68%) を黄色アモルファスとして得た。化合物 (154) の¹H-NMRのデータを以下に示す。

20

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz, ; ppm) 8.27 (1H, t, J = 5.70 Hz), 7.38-7.01 (9H, m), 6.87 (1H, d, J = 7.80 Hz), 4.23 (2H, d, J = 6.00 Hz), 3.93-3.86 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.22-2.16 (1H, m), 1.79-1.72 (1H, m), 1.61-1.45 (2H, m), 1.37-1.18 (4H, m), 1.39 (9H, s), 0.97-0.87 (2H, m)。

30

【 0 2 5 7 】

工程15-5 : 2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-フルオロベンジル)ヘキサナムド (155) の合成

2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-(0-メタンスルホニル)-N-(4-メチルベンジル)ヘキサナムド (142) の代わりに工程15-4で得られた2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-(0-メタンスルホニル)-N-(3-フルオロベンジル)ヘキサナムド (147) (152 mg) を用い、実施例10の工程10-5と同様の方法により化合物(155) (117 mg, 収率71%) を黄色アモルファスとして得た。化合物 (155) の¹H-NMRのデータを以下に示す。¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz, ; ppm) 8.39 (1H, t, J = 6.00 Hz), 7.36-7.29 (1H, m), 7.22 (2H, t, J = 7.35 Hz), 7.31-7.01 (6H, m), 6.95 (1H, d, J = 7.80 Hz), 4.29 (2H, d, J = 5.70 Hz), 3.94-3.84 (1H, m), 2.21-2.16 (1H, m), 1.80-1.73 (1H, m), 1.61-1.48 (2H, m), 1.39-1.22 (4H, m), 1.39 (9H, s), 0.96-0.90 (2H, m)。

40

【 0 2 5 8 】

工程16-5 : 2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-フェニルベンジル)ヘキサナムド (156) の合成

2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-(0-メタンスルホニル)-N-(4-メチルベンジル)ヘキサナムド (142) の代わりに工程16-4で得られた2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-(0-メタンスルホニル)-N-(3-フェニルベンジル)ヘキサナムド (148) (179 mg) を用い、実施例12の工程10-5と同様の方法により化合物(156) (128.2 mg, 収率69%) を黄色アモルファスとして得た。化合物 (156) の¹H-NMRのデータを以下に示す。¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz, ; ppm) 8.40-8.35 (1H, m), 7.65 (2H, d, J = 6.90 Hz), 7.55-7.08 (

50

10H, m), 7.01 (2H, d, J = 6.90 Hz), 6.91 (1H, d, J = 8.10 Hz), 4.36 (2H, d, J = 5.70 Hz), 3.96-3.88 (1H, m), 2.20-2.15 (1H, m), 1.79-1.72 (1H, m), 1.65-1.47 (2H, m), 1.40-1.23 (4H, m), 1.37 (9H, s), 0.95-0.88 (2H, m)。

【 0 2 5 9 】

工程17-5 : 2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-トリフルオロメチルベンジル)ヘキサナムド (157) の合成

2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-(0-メタンシルホニル)-N-(4-メチルベンジル)ヘキサナムド (142) の代わりに工程17-4で得られた2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-(0-メタンシルホニル)-N-(3-トリフルオロメチルベンジル)ヘキサナムド (149) (167 mg) を用い、実施例12の工程10-5と同様の方法により化合物(157) (118 mg, 収率65%) を黄色アモルファスとして得た。化合物 (157) の¹H-NMRのデータを以下に示す。¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz, ; ppm) 8.46 (1H, t, J = 6.00 Hz), 7.60-7.52 (4H, m), 7.22 (2H, t, J = 7.35 Hz), 7.13-7.01 (3H, m), 6.95 (1H, d, J = 7.80 Hz), 4.36 (2H, d, J = 5.70 Hz), 3.92-3.86 (1H, m), 2.22-2.16 (1H, m), 1.79-1.73 (1H, m), 1.61-1.49 (2H, m), 1.37-1.23 (4H, m), 1.38 (9H, s), 0.96-0.89 (2H, m)。

10

【 0 2 6 0 】

工程10-6 : 2-アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(4-メチルベンジル)ヘキサナムド二塩酸塩(158) の合成

工程10-5で得られた2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(4-メチルベンジル)ヘキサナムド (150) (119 mg) をジクロロメタン (2.0 ml) に溶解させ、氷冷下で4N塩酸1, 4-ジオキサン溶液(0.7 ml) を加え、室温で1.0時間攪拌した。反応液を濃縮し、化合物 (158) (1.43 g, 収率quant) を黄色アモルファスとして得た。化合物 (158) の¹H-NMRデータを以下に示す。

20

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz, ; ppm) 9.54 (2H, s), 9.04 (1H, t, J = 5.70 Hz), 8.28 (3H, s), 7.34-7.13 (9H, m), 4.30 (2H, d, J = 5.70 Hz), 3.83-3.77 (1H, m), 2.98 (3H, s), 2.29 (9H, s), 1.81-1.54 (5H, m), 1.41-1.23 (3H, m)。

【 0 2 6 1 】

工程11-6 : 2-アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(4-フルオロベンジル)ヘキサナムド二塩酸塩(159) の合成

2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(4-メチルベンジル)ヘキサナムド (150) の代わりに工程11-5で得られた2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(4-フルオロベンジル)ヘキサナムド (151) (130 mg) を用い、実施例10の工程10-6と同様の方法により化合物(159) (113 mg, 収率quant) を黄色アモルファスとして得た。化合物 (159) の¹H-NMRデータを以下に示す。

30

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz, ; ppm) 9.54 (2H, s), 9.13 (1H, t, J = 5.85 Hz), 8.29 (3H, s), 7.37- 7.15 (9H, m), 4.40-4.27 (2H, m), 3.85-3.78 (1H, m), 3.03-2.89 (3H, m), 1.83-1.54 (5H, m), 1.41-1.23 (3H, m)。

【 0 2 6 2 】

工程12-6 : 2-アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(4-フェニルベンジル)ヘキサナムド二塩酸塩(160) の合成

2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(4-メチルベンジル)ヘキサナムド (150) の代わりに工程12-5で得られた2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(4-フェニルベンジル)ヘキサナムド (152) (107 mg) を用い、実施例12の工程10-6と同様の方法により化合物(160) (100 mg, 収率quant) を黄色アモルファスとして得た。化合物 (160) の¹H-NMRデータを以下に示す。

40

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz, ; ppm) 9.42 (2H, s), 9.10 (1H, t, J = 5.85 Hz), 8.26 (3H, s), 7.65 (4H, d, J = 8.10 Hz), 7.49-7.00 (10H, m), 4.45-4.33 (2H, m), 3.87-3.79 (1H, m), 3.04-2.90 (3H, m), 1.84-1.52 (5H, m), 1.46-1.22 (3H, m)。

50

【 0 2 6 3 】

工程13-6 : 2-アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(4-tert-ブチルベンジル)ヘキサナムド二塩酸塩(161)の合成

2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(4-tert-ブチルベンジル)ヘキサナムド (150) の代わりに工程13-5で得られた2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(4-tert-ブチルベンジル)ヘキサナムド (153) (99.1 mg) を用い、実施例12の工程10-6と同様の方法により化合物 (161) (112 mg, 収率quant) を黄色アモルファスとして得た。化合物 (161) の¹H NMRデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz, ; ppm) 9.52 (2H, s), 9.01 (1H, t, J = 5.70 Hz), 8.27 (3H, s), 7.37-7.17 (9H, m), 4.37-4.24 (2H, m), 3.83-3.76 (1H, m), 3.05-2.89 (3H, m), 2.29 (9H, s), 1.79-1.54 (5H, m), 1.43-1.23 (3H, m), 1.26 (9H, s).

10

【 0 2 6 4 】

工程14-6 : 2-アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-メチルベンジル)ヘキサナムド二塩酸塩(162)の合成

2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(4-メチルベンジル)ヘキサナムド (150) の代わりに工程14-5で得られた2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-メチルベンジル)ヘキサナムド (154) (110 mg) を用い、実施例10の工程10-6と同様の方法により化合物(162) (107 mg, 収率quant) を黄色アモルファスとして得た。化合物 (162) の¹H NMRデータを以下に示す。

20

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz, ; ppm) 9.36 (2H, s), 8.99 (1H, t, J = 6.00 Hz), 8.23 (3H, s), 7.34-7.07 (9H, m), 4.31 (2H, t, J = 5.85 Hz), 3.83-3.76 (1H, m), 2.98 (3H, s), 2.29 (9H, s), 1.78-1.52 (5H, m), 1.36-1.24 (3H, m)。

【 0 2 6 5 】

工程15-6 : 2-アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-フルオロベンジル)ヘキサナムド二塩酸塩(163)の合成

2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(4-フルオロベンジル)ヘキサナムド (150) の代わりに工程15-5で得られた2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-フルオロベンジル)ヘキサナムド (155) (117 mg) を用い、実施例12の工程10-6と同様の方法により化合物(163) (111 mg, 収率quant) を黄色アモルファスとして得た。化合物 (163) の¹H NMRデータを以下に示す。

30

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz, ; ppm) 9.54 (2H, s), 9.13 (1H, t, J = 5.85 Hz), 8.29 (3H, s), 7.37- 7.15 (9H, m), 4.40-4.27 (2H, m), 3.85-3.78 (1H, m), 3.03-2.89 (3H, m), 1.83-1.54 (5H, m), 1.41-1.23 (3H, m)。

【 0 2 6 6 】

工程16-6 : 2-アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-フェニルベンジル)ヘキサナムド二塩酸塩(164)の合成

2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(4-フルオロベンジル)ヘキサナムド (150) の代わりに工程16-5で得られた2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-フェニルベンジル)ヘキサナムド (156) (128 mg) を用い、実施例12の工程10-6と同様の方法により化合物(164) (120 mg, 収率quant) を黄色アモルファスとして得た。化合物 (164) の¹H NMRデータを以下に示す。

40

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz, ; ppm) 9.51 (2H, s), 9.15 (1H, t, J = 5.70 Hz), 8.29 (3H, s), 7.67-7.16 (14H, m), 4.50-4.37 (2H, m), 3.89-3.79 (1H, m), 3.03-2.88 (3H, m), 1.84-1.53 (5H, m), 1.44-1.22 (3H, m)。

【 0 2 6 7 】

工程17-6 : 2-アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-トリフ

50

ルオロメチルベンジル)ヘキサジアミド二塩酸塩(165)の合成

2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(4-フルオロベンジル)ヘキサジアミド (150) の代わりに工程17-5で得られた2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-トリフルオロメチルベンジル)ヘキサジアミド (157) (118 mg) を用い、実施例12の工程10-6と同様の方法により化合物(165) (113 mg, 収率quant) を黄色アモルファスとして得た。化合物 (165) の¹H NMRデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz, ; ppm) 9.47 (2H, s), 9.22 (1H, t, J = 6.00 Hz), 8.28 (3H, s), 7.66-7.56 (4H, m), 7.34-7.17 (5H, m), 4.52-4.38 (2H, m), 3.89-3.82 (1H, m), 3.04-2.91 (3H, m), 1.83-1.53 (5H, m), 1.43-1.24 (3H, m)。

【 0 2 6 8 】

工程10-7 : 2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(4-メチルベンジル)ヘキサジアミド塩酸塩 (実施例12, NCD31)の合成

工程10-6で得られた2-アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(4-メチルベンジル)ヘキサジアミド二塩酸塩(158) (114 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (2.0 ml) に溶解し、PyBOP (174 mg)、トリエチルアミン (60.0 mg)、4-フェニル安息香酸 (60.8 mg) を加え、室温で14時間攪拌した。反応液をジクロロメタン (20 ml) で希釈し、飽和重曹水 (60 ml)、飽和食塩水 (60 ml) で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を氷冷下4N塩酸酢酸エチル溶液で中和した。中和した溶液を濃縮し、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 クロロホルムからクロロホルム : メタノール = 97 : 3) で精製し、黄色アモルファスを得た(79.4 mg, 収率52%)。得られたアモルファスをジクロロメタン-ジエチルエーテルから再結晶し、化合物 (実施例12, NCD31) を白色固体として得た。化合物 (実施例12, NCD31) の融点、¹H NMR、¹³C NMR、MS (FAB)、元素分析のデータを以下に示す。

融点117-118

¹H-NMR (CD₃OD, 300MHz, ; ppm) 7.96 (2H, d, J = 8.40 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.10 Hz), 7.66 (2H, d, J = 8.10 Hz), 7.47 (2H, t, J = 7.50 Hz), 7.41-7.10 (10H, m), 4.65-4.60 (1H, m), 4.37 (2H, s), 3.17 (2H, t, J = 7.80 Hz), 2.99-2.92 (1H, m), 2.49-2.42 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.01-1.74 (4H, m), 1.61-1.45 (3H, m), 1.37 (1H, q, J = 7.00 Hz)

¹³C-NMR (CD₃OD, 300MHz, ; ppm) 174.1, 170.1, 146.1, 141.2, 139.3, 138.1, 136.8, 133.8, 130.2, 130.1, 129.8, 129.2, 128.6, 128.2, 128.1, 127.5, 55.1, 44.0, 39.1, 32.6, 26.8, 24.2, 22.6, 21.6, 13.5

HRMS calcd. for C₃₆H₄₀O₂N₃ (MH-Cl⁻), 546.3121, found, 546.3117 Anal. Calcd. for C₃₆H₄₀ClO₂N₃ · 5/7H₂O: C, 72.66; H, 7.02; N, 7.06. Found: C, 72.53; H, 6.75; N, 7.08。

【 0 2 6 9 】

工程11-7 : 2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(4-フルオロベンジル)ヘキサジアミド塩酸塩 (実施例13, NCD32)の合成

2-アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(4-メチルベンジル)ヘキサジアミド二塩酸塩(158) の代わりに工程11-6で得られた2-アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(4-フルオロベンジル)ヘキサジアミド二塩酸塩(159) (124 mg) を用い、実施例12の工程10-7と同様の方法により、黄色アモルファスを得た (66.1 mg, 収率40%)。得られたアモルファスをジクロロメタン-ジエチルエーテルから再結晶し、化合物 (実施例13, NCD32) を白色固体として得た。化合物 (実施例13, NCD32) の融点、¹H NMR、¹³C NMR、MS (FAB)、元素分析のデータを以下に示す。融点95-96

¹H-NMR (CD₃OD, 300MHz, ; ppm) 7.96 (2H, dd, J = 8.40 Hz), 7.74 (2H, dt, J = 8.40 Hz), 7.67 (2H, dt, J = 7.20 Hz), 7.47 (2H, tt, J = 7.50 Hz), 7.41-7.14 (8H, m

), 7.03(2H, tt, J = 8.85 Hz), 4.64-4.59 (1H, m), 4.39 (2H, s), 3.16 (2H, t, J = 7.65 Hz), 2.95-2.90 (1H, m), 2.46-2.39 (1H, m), 2.04-1.73 (4H, m), 1.63-1.42 (3H, m), 1.36 (1H, q, J = 7.10 Hz)

¹³C-NMR (CD₃OD, 300MHz, ; ppm) 174.2, 170.1, 165.1, 161.9, 146.0, 141.2, 139.5, 136.0, 135.9, 133.8, 130.5, 130.4, 130.1, 129.8, 129.2, 128.1, 128.1, 127.4, 116.3, 116.0, 55.2, 43.4, 39.2, 32.5, 26.9, 24.2, 22.6, 13.6HRMS calcd. for C₃₅H₃₇FO₂N₃ (MH-Cl⁻), 550.2870, found, 550.2875Anal. Calcd. for C₃₅H₃₇ClFO₂N₃ · 5/8H₂O : C, 70.37; H, 6.45; N, 7.03. Found: C, 70.36; H, 6.14; N, 7.15.

【 0 2 7 0 】

工程12-7 : 2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(4-フェニルベンジル)ヘキサナムド塩酸塩 (実施例14, NCD34) の合成

2-アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(4-メチルベンジル)ヘキサナムド二塩酸塩(158)の代わりに工程12-6で得られた2-アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(4-フェニルベンジル)ヘキサナムド二塩酸塩(160) (100 mg) を用い、実施例12の工程10-7と同様の方法により、黄色アモルファスを得た (105 mg, 収率82%)。得られたアモルファスをジクロロメタン-ジエチルエーテルから再結晶し、化合物 (実施例14, NCD34) を白色固体として得た。化合物 (実施例14, NCD34) の融点、¹H NMR, ¹³C NMR、MS (FAB)、元素分析のデータを以下に示す。融点139-140

¹H-NMR (CD₃OD, 300MHz, ; ppm) 7.97 (2H, d, J = 7.80 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.40 Hz), 7.66 (2H, dt, J = 7.20 Hz), 7.57 (4H, tt, J = 7.20 Hz), 7.49-7.13(13H, m), 4.68-4.63 (1H, m), 4.46 (2H, s), 3.19-3.12 (2H, m), 2.95-2.90 (1H, m), 2.48-2.41 (1H, m), 2.03-1.75 (4H, m), 1.59-1.44 (3H, m), 1.35 (1H, q, J = 7.00 Hz)¹³C-NMR (CD₃OD, 300MHz, ; ppm) 174.2, 170.1, 146.1, 141.1, 141.5, 141.2, 139.3, 139.1, 133.8, 130.1, 129.9, 129.8, 129.3, 129.2, 128.4, 128.2, 127.9, 127.5, 55.2, 43.9, 39.1, 32.6, 26.8, 24.2, 22.6, 13.5HRMS calcd. for C₄₁H₄₂O₂N₃ (MH-Cl⁻), 608.3277, found, 608.3279Anal. Calcd. for C₄₁H₄₂ClO₂N₃ · 4/5H₂O: C, 74.76; H, 6.67; N, 6.38. Found: C, 74.54; H, 6.49; N, 6.63.

【 0 2 7 1 】

工程13-7 : 2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(4-tert-ブチルベンジル)ヘキサナムドトリフルオロ酢酸塩 (実施例15, NCD35) の合成

2-アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(4-メチルベンジル)ヘキサナムド二塩酸塩(158)の代わりに工程13-6で得られた2-アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(4-tert-ブチルベンジル)ヘキサナムド二塩酸塩(161) (96.1 mg) を用い、実施例12の工程10-7と同様の方法により、黄色アモルファスを得た (107 mg, 収率66%)。得られたアモルファスをHPLCで精製し (Gradient (IV))、化合物 (実施例15, NCD35) を無色アモルファスとして得た。化合物 (実施例15, NCD35) の¹H NMR, ¹³C NMR、MS (FAB)、元素分析のデータを以下に示す。

¹H-NMR (CD₃OD, 300MHz, ; ppm) 7.95 (2H, d, J = 7.80 Hz), 7.73 (2H, dt, J = 8.40 Hz), 7.66 (2H, dt, J = 6.90 Hz), 7.47 (2H, tt, J = 7.35 Hz), 7.41-7.14(10H, m), 4.66-4.61 (1H, m), 4.38 (2H, s), 3.18 (2H, t, J = 6.90 Hz), 2.98-2.92 (1H, m), 2.48-2.41 (1H, m), 2.02-1.74 (4H, m), 1.62-1.44 (3H, m), 1.37 (1H, q, J = 7.00 Hz), 1.28 (9H, s)

¹³C-NMR (CD₃OD, 300MHz, ; ppm) 174.1, 170.1, 151.4, 146.1, 141.2, 139.3, 136.8, 133.8, 130.1, 129.8, 129.2, 128.4, 128.2, 128.1, 127.5, 126.5, 55.1, 43.9, 39.1, 35.3, 32.6, 31.8, 26.7, 24.2, 22.5, 13.5HRMS calcd. for C₃₉H₄₆O₂N₃ (MH-CF₃COO⁻), 588.3590, found, 588.3586HPLC t_R = 23.99 min (Gradient (V), purity 100%)。

【 0 2 7 2 】

工程14-7 : 2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-フェニルシ

クロプロパン-1-アミノ)-N-(3-メチルベンジル)ヘキサナムド塩酸塩 (実施例16, NCD36) の合成

2-アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(4-メチルベンジル)ヘキサナムド二塩酸塩(158)の代わりに工程14-6で得られた2-アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-メチルベンジル)ヘキサナムド二塩酸塩(162)(105 mg)を用い、実施例12の工程10-7と同様の方法により、黄色アモルファスを得た(106 mg, 収率76%)。得られたアモルファスをジクロロメタン-ジエチルエーテルから再結晶し、化合物(実施例16, NCD36)を白色固体として得た。化合物(実施例16, NCD36)の融点、¹H-NMR、¹³C-NMR、MS(FAB)、元素分析のデータを以下に示す。融点101-103

¹H-NMR (CD₃OD, 300MHz, ; ppm) 7.96 (2H, d, J = 8.10 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.40 Hz), 7.66 (2H, d, J = 6.90 Hz), 7.47 (2H, tt, J = 7.35 Hz), 7.41-7.03 (10H, m), 4.66-4.61 (1H, m), 4.38 (2H, s), 3.18 (2H, t, J = 7.05 Hz), 2.97-2.92 (1H, m), 2.48-2.42 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.04-1.74 (4H, m), 1.61-1.44 (3H, m), 1.36 (1H, q, J = 7.00 Hz)

¹³C-NMR (CD₃OD, 300MHz, ; ppm) 174.2, 170.0, 146.0, 141.2, 139.7, 139.3, 133.8, 130.1, 129.8, 129.5, 129.2, 128.9, 128.2, 128.1, 128.1, 127.5, 125.6, 55.2, 44.1, 39.1, 32.5, 26.7, 24.2, 22.5, 21.5, 13.5 HRMS calcd. for C₃₆H₄₀O₂N₃ (MH-Cl⁻), 546.3121, found, 546.3125 Anal. Calcd. for C₃₆H₄₀ClO₂N₃ · H₂O: C, 72.04; H, 7.05; N, 7.00. Found: C, 72.01; H, 6.94; N, 7.16。 .

工程15-7 : 2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-フルオロベンジル)ヘキサナムド塩酸塩 (実施例17, NCD37) の合成

2-アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(4-メチルベンジル)ヘキサナムド二塩酸塩(158)の代わりに工程15-6で得られた2-アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-フルオロベンジル)ヘキサナムド二塩酸塩(163)(111 mg)を用い、実施例12の工程10-7と同様の方法により、黄色アモルファスを得た(78.8 mg, 収率54%)。得られたアモルファスをHPLCで精製し(Gradient (IV))、化合物(実施例17, NCD37)を無色アモルファスとして得た。化合物(実施例17, NCD37)の¹H-NMR、¹³C-NMR、MS(FAB)、純度のデータを以下に示す。

¹H-NMR (CD₃OD, 300MHz, ; ppm) 7.96 (2H, d, J = 8.10 Hz), 7.73 (2H, dt, J = 8.40 Hz), 7.66 (2H, d, J = 7.80 Hz), 7.47 (2H, tt, J = 7.20 Hz), 7.41-6.93 (10H, m), 4.67-4.61 (1H, m), 4.44-4.42 (2H, m), 3.22-3.16 (2H, m), 2.99-2.92 (1H, m), 2.48-2.41 (1H, m), 2.07-1.72 (4H, m), 1.65-1.44 (3H, m), 1.37 (1H, q, J = 7.10 Hz)¹

¹³C-NMR (CD₃OD, 300MHz, ; ppm) 174.3, 170.1, 166.0, 162.8, 146.0, 142.9, 142.8, 141.2, 139.3, 133.8, 131.4, 131.2, 130.1, 129.8, 129.2, 128.1, 128.1, 128.1, 127.4, 124.3, 124.2, 115.3, 115.0, 115.0, 114.7, 55.1, 43.6, 39.0, 32.4, 26.7, 24.2, 22.5, 13.4

HRMS calcd. for C₃₅H₃₇FO₂N₃ (MH- CF₃COO⁻), 550.2870, found, 550.2868 HPLC t_R = 13.35 min (Gradient (VI), purity 98.0%)。

【 0 2 7 3 】

工程16-7 : 2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-フェニルベンジル)ヘキサナムド塩酸塩 (実施例18, NCD39) の合成

2-アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(4-メチルベンジル)ヘキサナムド二塩酸塩(158)の代わりに工程16-6で得られた2-アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-フェニルベンジル)ヘキサナムド二塩酸塩(164)(120 mg)を用い、実施例12の工程10-7と同様の方法により、黄色アモルファスを得た(145 mg, 収率94%)。得られたアモルファスをHPLCで精製し(Gradient (IV))、化合物(実施例18, NCD39)を無色アモルファスとして得た。化合物(実施例18, NCD39)の¹H-NMR、¹³C-NMR、MS(FAB)、純度のデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300MHz, ; ppm) 7.94 (2H, d, $J = 7.80$ Hz), 7.70 (2H, d, $J = 7.80$ Hz), 7.65 (2H, dt, $J = 6.90$ Hz), 7.71-7.12 (17H, m), 4.67-4.62 (1H, m), 4.50-4.48 (2H, m), 3.16-3.11 (2H, m), 2.93-2.88 (1H, m), 2.46-2.39 (1H, m), 2.05-1.72 (4H, m), 1.63-1.42 (3H, m), 1.35 (1H, q, $J = 6.90$ Hz) $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 300MHz, ; ppm) 174.3, 170.0, 146.0, 142.8, 142.2, 142.2, 141.2, 140.5, 139.2, 133.7, 130.1, 129.9, 129.8, 129.2, 128.4, 128.1, 128.1, 128.1, 128.0, 127.5, 127.4, 127.0, 126.9, 55.2, 44.1, 39.0, 32.4, 26.7, 24.2, 22.5, 13.4HRMS calcd. for $\text{C}_{41}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{N}_3$ ($\text{MH}^- \text{CF}_3\text{COO}^-$), 608.3277, found, 608.3273HPLC $t_R = 22.67$ min (Gradient (V), purity 100%)。

【 0 2 7 4 】

10

工程17-7 : 2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-トリフルオロメチルベンジル)ヘキサナムド塩酸塩 (実施例19, NCD41) の合成

2-アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(4-メチルベンジル)ヘキサナムド2塩酸塩 (158) の代わりに工程17-6で得られた2-アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-トリフルオロメチルベンジル)ヘキサナムド二塩酸塩(165) (113 mg) を用い、実施例12の工程10-7と同様の方法により、黄色アモルファスを得た (84 mg, 収率60%)。得られたアモルファスをジクロロメタン-ジエチルエーテルから再結晶し、化合物 (実施例19, NCD41) を淡黄色固体として得た。化合物(実施例19, NCD41) の融点、 $^1\text{H NMR}$, $^{13}\text{C NMR}$ 、MS (FAB)、純度のデータを以下に示す。融点129-130

20

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300MHz, ; ppm) 7.96 (2H, d, $J = 7.80$ Hz), 7.74 (2H, dt, $J = 8.40$ Hz), 7.67 (2H, d, $J = 6.90$ Hz), 7.59-7.15 (12H, m), 4.67-4.62 (1H, m), 4.50 (2H, s), 3.22-3.16 (2H, m), 2.98-2.93 (1H, m), 2.47-2.40 (1H, m), 2.03-1.73 (4H, m), 1.63-1.35 (4H, m)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 300MHz, ; ppm) 174.5, 170.2, 146.1, 141.5, 141.3, 139.3, 135.6, 134.5, 133.8, 132.4, 132.1, 131.7, 131.3, 131.1, 130.4, 130.1, 129.8, 129.3, 129.2, 128.2, 128.1, 128.1, 127.5, 125.2, 125.2, 125.1, 125.0, 125.0, 55.3, 43.7, 39.1, 32.4, 28.2, 26.8, 24.3, 24.2, 22.5, 13.5HRMS calcd. for $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{O}_2\text{N}_3$ ($\text{MH}^- \text{Cl}^-$), 600.2838, found, 600.2834HPLC $t_R = 15.07$ min (Gradient (VI), purity 95.2%)。

30

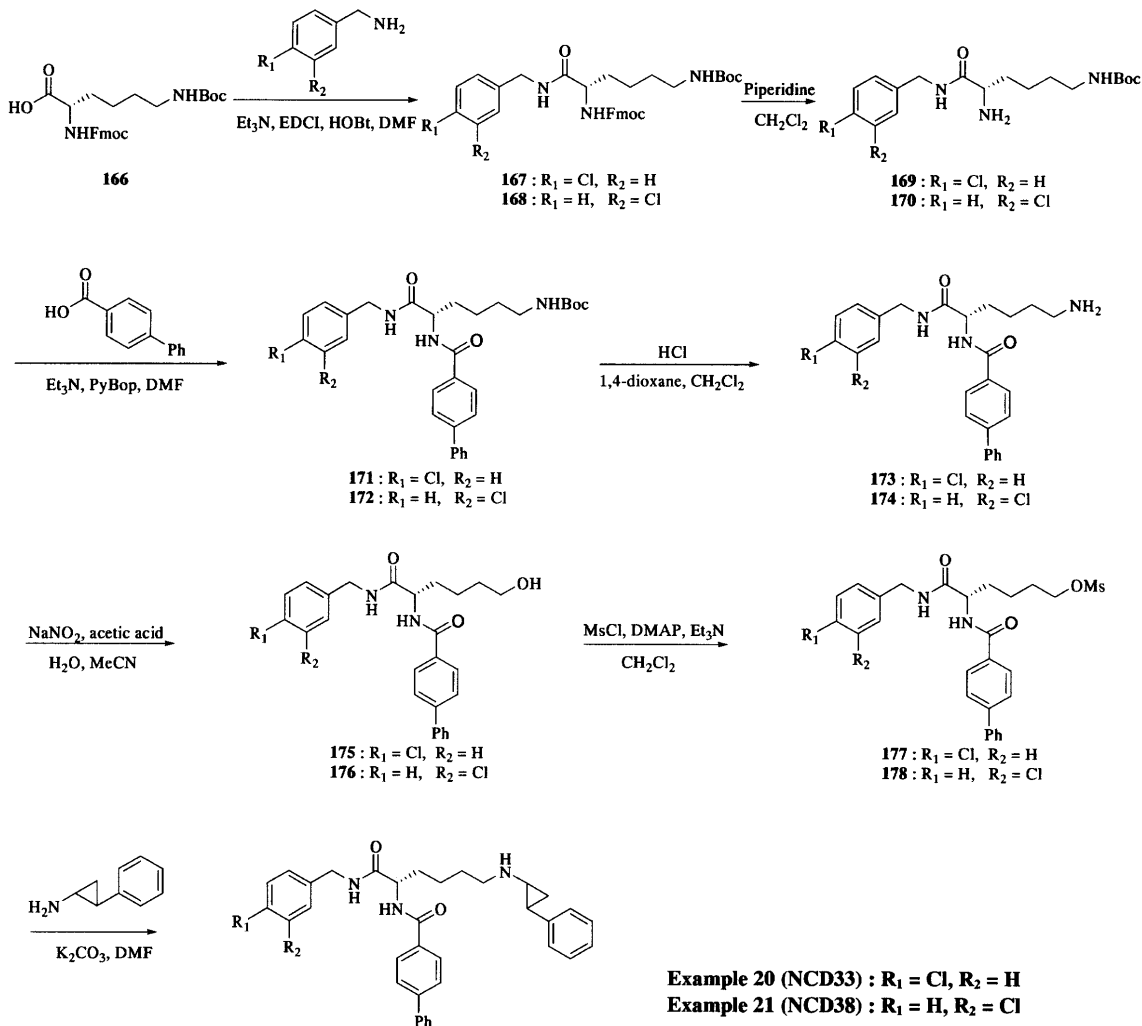
【 0 2 7 5 】

< 実施例20, 21のフェニルシクロプロピルアミン誘導体の合成 >

実施例20, 21のフェニルシクロプロピルアミン誘導体を下記の合成ルートにしたがって合成した。

【 0 2 7 6 】

【化37】



10

20

【0277】

工程18-1: 6-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-(N-フルオレニルメトキシカルボニル)アミノ-N-(4-クロロベンジル)ヘキサナムド (167) の合成

N-フルオレニルメトキシカルボニル-N-tert-ブトキシカルボニル-L-リシン (166) (5.01 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (75 ml) に溶解し、EDCI・HCl (2.53 g)、HOBT (1.73 g)、トリエチルアミン (1.30 g)、4-クロロベンジルアミン (1.81 g) を加え、室温で12.5時間攪拌した。反応液をクロロホルム (150 ml) で希釈し、水 (600 ml)、飽和重曹水 (300 ml)、飽和食塩水 (300 ml) で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を濃縮し、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 クロロホルムからクロロホルム:メタノール = 80:1 で精製し、化合物 (167) (2.92 g, 収率46%) を白色固体として得た。化合物 (167) の¹H-NMRデータを以下に示す。¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz, ; ppm) 8.54-8.52 (2H, m), 8.02 (2H, d, J = 8.40 Hz), 7.80-7.73 (4H, m), 7.53-7.36 (5H, m), 7.29 (2H, d, J = 8.70 Hz), 6.80 (1H, t, J = 5.40 Hz), 4.49-4.41 (1H, m), 4.29 (2H, d, J = 6.00 Hz), 2.93-2.86 (2H, m), 1.82-1.71 (2H, m), 1.42-1.26 (4H, m), 1.35 (9H, s)。

30

40

【0278】

工程19-1: 6-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-(N-フルオレニルメトキシカルボニル)アミノ-N-(3-クロロベンジル)ヘキサナムド (168) の合成

3-クロロベンジルアミン (1.82 g) を用い、実施例20の工程18-1と同様の方法により化合物 (168) (1.99 g, 収率31%) を白色固体として得た。化合物 (168) の¹H-NMRデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz, ; ppm) 8.57-8.54 (2H, m), 8.03 (2H, d, J = 8.40 Hz),

50

7.80-7.73 (4H, m), 7.53-7.21 (7H, m), 6.80 (1H, t, J = 5.70 Hz), 4.48-4.41 (1H, m), 4.32-4.29 (2H, m), 2.93-2.87 (2H, m), 1.82-1.74 (2H, m), 1.42-1.27 (4H, m), 1.35 (9H, s)。

【 0 2 7 9 】

工程18-2 : 6-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-アミノ-N-(4-クロロベンジル)ヘキサナムド (169) の合成

6-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-(N-フルオレニルメトキシカルボニル)アミノ-N-(4-クロロベンジル)ヘキサナムド (167) (2.92 g) をジクロロメタン (50 ml) に溶解し、ピペリジン (10 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液をエバポレーターで濃縮し、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 クロロホルム からクロロホルム : メタノール = 50 : 1 で精製し、化合物 (169) (1.20 g, 収率66%) を黄色アモルファスとして得た。化合物 (169) の¹H-NMRデータ (DMSO-d₆, 300MHz, ; ppm) 8.40-8.35 (1H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.40 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.10 Hz), 6.80-6.74 (1H, m), 4.26 (2H, d, J = 5.70 Hz), 3.16-3.12 (1H, m), 2.91-2.85 (2H, m), 1.90-1.78 (2H, m), 1.64-1.51 (1H, m), 1.42-1.24 (3H, m), 1.37 (9H, s)。

10

【 0 2 8 0 】

工程19-2 : 6-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-アミノ-N-(3-クロロベンジル)ヘキサナムド (170) の合成

6-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-(N-フルオレニルメトキシカルボニル)アミノ-N-(4-クロロベンジル)ヘキサナムド (167) の代わりに6-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-(N-フルオレニルメトキシカルボニル)アミノ-N-(3-クロロベンジル)ヘキサナムド (168) (1.99 g) を用い、実施例20の工程18-2と同様の方法により化合物(168) (1.05 g, 収率85%) を黄色アモルファスとして得た。化合物 (170) の¹H-NMRデータを以下に示す。

20

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz, ; ppm) 8.40 (1H, t, J = 5.85 Hz), 7.73-7.63 (4H, m), 7.22 (1H, d, J = 7.20 Hz), 6.76 (1H, t, J = 6.00 Hz), 4.63 (2H, d, J = 5.70 Hz), 3.26-3.20 (1H, m), 2.91-2.85 (2H, m), 1.84 (2H, s), 1.61-1.51- (1H, m), 1.37-1.23 (3H, m), 1.37 (9H, s)。

【 0 2 8 1 】

工程18-3 : 6-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-(4-フェニルベンゼンカルボニル)アミノ-N-(4-クロロベンジル)ヘキサナムド (171) の合成

6-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-アミノ-N-(4-クロロベンジル)ヘキサナムド (169) (1.20 g) をN, N-ジメチルホルムアミド (15 ml) に溶解し、EDCI・HCl (746 mg)、HOBT (526 mg)、トリエチルアミン (658 mg)、4-フェニル安息香酸 (771 mg) を加え、室温で12時間攪拌した。反応液をクロロホルム (150 ml) で希釈し、水 (600 ml)、飽和重曹水 (300 ml)、飽和食塩水 (300 ml) で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を濃縮し、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 クロロホルムからクロロホルム : メタノール = 97 : 3) で精製し、化合物 (171) (1.46 g, 収率82%) を白色固体として得た。化合物 (171) の¹H-NMRデータを以下に示す。

30

40

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz, ; ppm) 8.54-8.52 (2H, m), 8.02 (2H, d, J = 8.40 Hz), 7.80-7.73 (4H, m), 7.53-7.36 (5H, m), 7.29 (2H, d, J = 8.70 Hz), 6.80 (1H, t, J = 5.40 Hz), 4.49-4.41 (1H, m), 4.29 (2H, d, J = 6.00 Hz), 2.93-2.86 (2H, m), 1.82-1.71 (2H, m), 1.42-1.26 (4H, m), 1.35 (9H, s)。

【 0 2 8 2 】

工程19-3 : 6-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-(4-フェニルベンゼンカルボニル)アミノ-N-(3-クロロベンジル)ヘキサナムド (172) の合成

6-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-アミノ-N-(4-クロロベンジル)ヘキサナムド (169) (1.20 g) の代わりに6-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-アミノ-N-(3-ク

50

ロロベンジル)ヘキサナムド (170) (1.05 g) を用い、実施例20の工程18-3と同様の方法により化合物(172) (1.10 g, 収率70%) を白色固体として得た。化合物 (172) の¹H NMRデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz, ; ppm) 8.57-8.54 (2H, m), 8.03 (2H, d, J = 8.40 Hz), 7.80-7.73 (4H, m), 7.53-7.21 (7H, m), 6.80 (1H, t, J = 5.70 Hz), 4.48-4.41 (1H, m), 4.32-4.29 (2H, m), 2.93-2.87 (2H, m), 1.82-1.74 (2H, m), 1.42-1.27 (4H, m), 1.35 (9H, s)。

【 0 2 8 3 】

工程18-4 : 6-アミノ-2-(4-フェニルベンゼンカルボニル)アミノ-N-(4-クロロベンジル)ヘキサナムド塩酸塩 (173) の合成

6-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-(4-フェニルベンゼンカルボニル)アミノ-N-(4-クロロベンジル)ヘキサナムド (171) (1.46 g) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、氷冷下で4N塩酸1, 4-ジオキサン溶液(6.63 ml) を加え、室温で2.5時間撹拌した。反応液を濃縮し、化合物 (173) (1.29 g, 収率quant) を白色固体として得た。化合物(173) の¹H NMRデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz, ; ppm) 8.63-8.59 (2H, m), 8.05 (2H, d, J = 8.40 Hz), 7.81-7.73 (6H, m), 7.53-7.37 (5H, m), 7.29 (2H, d, J = 8.70 Hz), 4.51-4.44 (1H, m), 4.29 (2H, d, J = 6.00 Hz), 2.81-2.73 (2H, m), 1.85-1.77 (2H, m), 1.64-1.32 (4H, m)。

【 0 2 8 4 】

工程19-4 : 6-アミノ-2-(4-フェニルベンゼンカルボニル)アミノ-N-(3-クロロベンジル)ヘキサナムド塩酸塩 (174) の合成

6-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-(4-フェニルベンゼンカルボニル)アミノ-N-(4-クロロベンジル)ヘキサナムド (171) の代わりに6-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-(4-フェニルベンゼンカルボニル)アミノ-N-(3-クロロベンジル)ヘキサナムド (172) (1.10 g) を用い、実施例20の工程18-4と同様の方法により化合物(174) (973 mg, 収率quant) を白色固体として得た。化合物 (174) の¹H NMRデータを以下に示す。¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz, ; ppm) 8.65-8.61 (2H, m), 8.05 (2H, d, J = 8.40 Hz), 7.81-7.73 (6H, m), 7.53-7.22 (7H, m), 4.51-4.44 (1H, m), 4.33-4.30 (2H, m), 2.82-2.73 (2H, m), 1.87-1.79 (2H, m), 1.63-1.33 (4H, m)。

【 0 2 8 5 】

工程18-5 : 6-ヒドロキシ-2-(4-フェニルベンゼンカルボニル)アミノ-N-(4-クロロベンジル)ヘキサナムド (175) の合成

6-アミノ-2-(4-フェニルベンゼンカルボニル)アミノ-N-(4-クロロベンジル)ヘキサナムド塩酸塩 (173) (1.29 g) を水 (50 ml) とアセトニトリル (20 ml) に溶解し、氷冷下で亜硝酸ナトリウム (4.02 g) 、4N塩酸1, 4-ジオキサン溶液(3.31 ml) 加え、氷冷下で1.0時間撹拌した。1.5時間後、反応液を室温に戻し、2.0時間撹拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチル(100 ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (100 ml) で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を濃縮し、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 クロロホルム : メタノール = 100 : 1からクロロホルム : メタノール = 30 : 1) で精製し、化合物 (175) (561 mg, 収率47%) を白色固体として得た。化合物 (175) の¹H NMRデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz, ; ppm) 8.57-8.52 (2H, m), 8.02 (2H, d, J = 8.40 Hz), 7.80-7.73 (4H, m), 7.45-7.36 (5H, m), 7.29 (2H, d, J = 8.70 Hz), 4.50-4.42 (1H, m), 4.39 (1H, t, J = 5.10 Hz), 4.29 (2H, d, J = 6.00 Hz), 2.81-2.73 (2H, m), 1.82-1.74 (2H, m), 1.47-1.34 (4H, m)。

【 0 2 8 6 】

工程19-5 : 6-ヒドロキシ-2-(4-フェニルベンゼンカルボニル)アミノ-N-(3-クロロベンジル)ヘキサナムド (176) の合成

6-アミノ-2-(4-フェニルベンゼンカルボニル)アミノ-N-(4-クロロベンジル)ヘキサナムド

ド塩酸塩 (173) の代わりに6-アミノ-2-(4-フェニルベンゼンカルボニル)アミノ-N-(3-クロロベンジル)ヘキサナムド塩酸塩 (174) (973 mg) を用い、実施例20の工程18-5と同様の方法により化合物(176) (408 mg, 収率45%) を白色固体として得た。化合物 (176) の¹H NMRデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz, ; ppm) 8.58-8.54 (2H, m), 8.03 (2H, d, J = 8.40 Hz), 7.80-7.73 (4H, m), 7.53-7.22 (7H, m), 4.50-4.42 (1H, m), 4.38 (1H, t, J = 5.10 Hz), 4.31 (2H, d, J = 6.00 Hz), 3.42-3.36 (2H, m), 2.82-2.73 (2H, m), 1.84-1.75 (2H, m), 1.49-1.31 (4H, m)。

【 0 2 8 7 】

工程18-6 : 6- (0-メタンスルホニル)-2-(4-フェニルベンゼンカルボニル)アミノ-N-(4-クロロベンジル)ヘキサナムド (177) の合成

6-ヒドロキシ-2-(4-フェニルベンゼンカルボニル)アミノ-N-(3-クロロベンジル)ヘキサナムド (175) (561 mg) をピリジン (5 ml) に溶解し、塩化メタンスルホニル(229 mg) を0 で加え、室温で3.0時間攪拌した。反応液をクロロホルム (30 ml) で希釈し、3N塩酸(100 ml) 、飽和食塩水 (100 ml) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を濃縮し、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 クロロホルムからクロロホルム : メタノール = 95 : 5) で精製し、化合物 (177) (441 mg, 収率67%) を白色固体として得た。化合物 (177) の¹H NMRデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz, ; ppm) 8.60-8.56 (2H, m), 8.02 (2H, d, J = 8.70 Hz), 7.80-7.73 (4H, m), 7.45-7.37 (5H, m), 7.29 (2H, d, J = 8.40 Hz), 4.52-4.42 (1H, m), 4.29 (2H, d, J = 5.70 Hz), 4.20 (2H, t, J = 6.45 Hz), 3.16 (3H, s), 1.87-1.65 (4H, m), 1.52-1.35 (2H, m)。

【 0 2 8 8 】

工程19-6 : 6- (0-メタンスルホニル)-2-(4-フェニルベンゼンカルボニル)アミノ-N-(3-クロロベンジル)ヘキサナムド (178) の合成

6-ヒドロキシ-2-(4-フェニルベンゼンカルボニル)アミノ-N-(4-クロロベンジル)ヘキサナムド (175) の代わりに6-ヒドロキシ-2-(4-フェニルベンゼンカルボニル)アミノ-N-(3-クロロベンジル)ヘキサナムド (176) (480 mg) を用い、実施例20の工程18-6と同様の方法により化合物(178) (307 mg, 収率58%) を白色固体として得た。化合物 (178) の¹H NMRデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz, ; ppm) 8.63-8.58 (2H, m), 8.04 (2H, d, J = 8.40 Hz), 7.81-7.73 (4H, m), 7.53-7.22 (7H, m), 4.52-4.44 (1H, m), 4.32 (2H, t, J = 4.50 Hz), 4.20 (2H, t, J = 6.45 Hz), 3.16 (3H, s), 1.88-1.66 (4H, m), 1.53-1.39 (2H, m)。

【 0 2 8 9 】

工程18-7 : 2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(4-クロロベンジル)ヘキサナムド塩酸塩 (実施例20, NCD33) の合成

6- (0-メタンスルホニル)-2-(4-フェニルベンゼンカルボニル)アミノ-N-(4-クロロベンジル)ヘキサナムド (177) (139 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (0.5 ml) に溶解し、トランス-2-フェニルシクロプロピルアミン(169 mg) 、炭酸カリウム (67.4 mg) を加え、50 で24時間攪拌した。反応液をジクロロメタン (20 ml) で希釈し、飽和重曹水 (50 ml) 、飽和食塩水 (50 ml) で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を濃縮し、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 クロロホルムからクロロホルム : メタノール = 98 : 2) で精製し、黄色アモルファスを得た(109 mg, 収率72%) 。得られた黄色アモルファスをジクロロメタン-ジエチルエーテルから再結晶し、化合物 (実施例20, NCD33) を白色固体として得た。化合物 (実施例20, NCD33) の融点、¹H NMR, ¹³C NMR、MS (FAB)、元素分析のデータを以下に示す。融点 110-113

¹H-NMR (CD₃OD, 300MHz, ; ppm) ¹H-NMR (CD₃OD, 300MHz, ; ppm) 7.97 (2H, d, J =

8.10 Hz), 7.73 (2H, dt, J = 8.40 Hz), 7.66 (2H, dt, J = 7.20 Hz), 7.47 (2H, tt, J = 7.35 Hz), 7.41-7.13(10H, m), 4.64-4.59 (1H, m), 4.39 (2H, s), 3.17 (2H, t, J = 7.50 Hz), 2.97-2.91 (1H, m), 2.51-2.44 (1H, m), 2.04-1.75 (4H, m), 1.61-1.46 (3H, m), 1.36 (1H, q, J = 7.10 Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 300MHz, ; ppm) 174.4, 170.2, 146.1, 141.2, 139.4, 138.9, 134.0, 133.8, 130.2, 130.1, 129.8, 129.6, 129.3, 128.2, 128.1, 127.5, 55.2, 43.5, 39.2, 32.5, 26.8, 24.3, 22.6, 13.6

HRMS calcd. for $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{ClO}_2\text{N}_3$ (MH-Cl^-), 566.2574, found, 566.2578 Anal. Calcd. for $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{Cl}_2\text{O}_2\text{N}_3 \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$: C, 69.07; H, 6.24; N, 6.90. Found: C, 68.81; H, 5.89; N, 7.05.

【 0 2 9 0 】

工程19-7 : 2-[N-(4-フェニルベンゼンカルボニル)]アミノ-6-(トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-アミノ)-N-(3-クロロベンジル)ヘキサナムド塩酸塩 (実施例21, NCD38) の合成

6-(0-メタンシルホニル)-2-(4-フェニルベンゼンカルボニル)アミノ-N-(4-クロロベンジル)ヘキサナムド (177) の代わりに6-(0-メタンシルホニル)-2-(4-フェニルベンゼンカルボニル)アミノ-N-(3-クロロベンジル)ヘキサナムド (178) (136 mg) を用い、実施例20の工程18-7と同様の方法により化合物黄色アモルファスを得た (110 mg, 収率73%)。得られた黄色アモルファスをHPLCにより精製し (Gradient (IV))、化合物 (実施例21, NCD38) を無色アモルファスとして得た。化合物 (実施例21, NCD38) の $^1\text{H NMR}$, $^{13}\text{C NMR}$ 、MS (FAB)、純度のデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300MHz, ; ppm) 7.96 (2H, d, J = 8.70 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.70 Hz), 7.68-7.64 (2H, m), 7.47 (2H, tt, J = 7.35 Hz), 7.41-7.14 (10H, m), 4.65-4.60 (1H, m), 4.42-4.39 (2H, m), 3.18 (2H, t, J = 7.35 Hz), 2.98-2.92 (1H, m), 2.48-2.42 (1H, m), 2.07-1.75 (4H, m), 1.66-1.44 (3H, m), 1.37 (1H, q, J = 7.10 Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 300MHz, ; ppm) 174.4, 170.1, 146.0, 142.4, 141.2, 139.3, 135.4, 133.7, 131.1, 130.1, 129.8, 129.2, 129.2, 128.5, 128.3, 128.1, 128.1, 128.1, 127.4, 126.9, 55.2, 43.6, 39.1, 32.4, 26.7, 24.2, 22.5, 13.4 HRMS calcd. for $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{ClO}_2\text{N}_3$ ($\text{MH- CF}_3\text{COO}^-$), 566.2574, found, 566.2569 HPLC t_R = 22.34 min (Gradient (VI)), purity 98.0%。

【 0 2 9 1 】

[化合物の評価]

以上のようにして得られた実施例1～実施例21の化合物について、LSD1阻害活性試験、モノアミノオキシダーゼ阻害活性試験、並びに、HeLa細胞およびSH-SY-5Y細胞増殖阻害試験を行った。比較例として、trans-2-フェニルシクロプロピルアミン (t-PCPA、比較例1 (Comparative Example (Comp.Ex.) 1)) 及び特許文献1に記載の(S)-トランス-N-3-[3-(2-アミノシクロプロピル)フェノキシ]-1-ベンジルカルボモイルプロピルベンズアミド塩酸塩 (NCL-1、比較例2 (Comparative Example (Comp.Ex.) 2)) を用いた。

【 0 2 9 2 】

< LSD1阻害試験 >

LSD1酵素は以下のようにして調製した。

【 0 2 9 3 】

全長のLSD1 (1-851aa) のN末端にヒスチジン5残基を付加した組換えタンパク質をコードするプラスミドを調製し、このプラスミドで形質転換した組換え大腸菌を用いてLSD1を発現させた。その後、組換え大腸菌を超音波処理で溶解し、その可溶性画分をHisTrapクロマトグラフィーで精製し、LSD1酵素溶液を得た。LSD1の酵素活性は、LSD1の脱メチル化反応の際に生成する過酸化水素をペルオキシダーゼと試薬によって発色させ、吸光度法で定量することにより測定した。すなわち、384ウエルマイクロタイタープレート内で、50mM HEPES-NaOH buffer (pH7.5)、0.1mM 4-アミノアンチピリン、1mM 3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゼンスルホン酸、20 μM histone H3-lysine 4 dimethyl peptide、0.05

10

20

30

40

50

μM LSD1、 $0.35\ \mu\text{M}$ horseradish peroxidaseからなる $20\ \mu\text{l}$ の溶液を 25°C で30分間、経時的に酵素反応を測定した。測定にはSpectra Max M2e(Molecular Devices社)を用いて、生成物の 515nm での吸光度を測定して求めた。また、阻害活性については、ジメチルスルホキシド(dimethyl sulfoxide)添加時の酵素活性を100%とし、フェニルシクロプロピルアミン誘導体の添加濃度を様々に変えて残存活性を測定し、50%の活性を阻害する濃度(IC₅₀)を求めた。

【0294】

LSD1阻害試験の結果を表1~3に示す。実施例1~21の化合物は、いずれも比較例1及び比較例2と同程度又は比較例1及び比較例2よりも高いLSD1阻害活性を示した。特に実施例1、実施例4~6及び実施例8は、比較例1の約170~430倍、比較例2の約7~18倍の非常に高いLSD1阻害活性を有することが分かった。

10

【0295】

<モノアミンオキシダーゼ阻害試験>

LSD1阻害活性および細胞増殖阻害活性の高かった実施例8、19、20及び21について、モノアミンオキシダーゼA(MAO-A)及びモノアミンオキシダーゼB(MAO-B)阻害活性の測定を、Promega社のMAO-GloアッセイキットとSigma-Aldrich社から購入したMAO-AおよびMAO-Bを用いて以下のように行った。

【0296】

$12.5\ \mu\text{L}$ の4倍MAO基質(最終濃度 $40\ \mu\text{M}$)、 $12.5\ \mu\text{L}$ の4倍阻害剤溶液(最終濃度 $0.01\sim 100\ \mu\text{M}$)、 $25\ \mu\text{L}$ のMAO-A(最終濃度 $9\ \text{unit/mL}$)あるいは $25\ \mu\text{L}$ のMAO-B(最終濃度 $2.3\ \text{unit/mL}$)を混合し、室温で1時間反応させた。この反応液に $50\ \mu\text{L}$ のルシフェリン検出試薬を添加し、室温で20分反応させ、蛍光プレートリーダーも用いて蛍光強度(蛍光測定波長: $562\ \text{nm}$)を測定し、IC₅₀値(酵素を50%阻害する阻害剤濃度)を求めた。

20

【0297】

モノアミンオキシダーゼ阻害試験結果を表1~3に示す。実施例8、19、20及び21いずれの化合物も、IC₅₀値が比較例1の50倍以上であり、比較例1よりもはるかに低いMAO-A、MAO-B阻害活性を示した。

【0298】

【表 1】

Compound	Structure	IC ₅₀ (μM)		
		LSD1	MAO A	MAO B
Comp.Ex. 1 (t-PCPA)		41	1.5	1.4
Comp.Ex. 2 (NCL1)		2.5	129	326
Example 1 (NCD18)		0.16	NT	NT
Example 2 (NCD29)		1.2	NT	NT
Example 3 (NCD30)		0.06	NT	NT
Example 4 (NCD21)		0.44	NT	NT
Example 5 (NCD22)		0.79	NT	NT
Example 6 (NCD23)		0.20	NT	NT
Example 7 (NCD24)		0.25	NT	NT

10

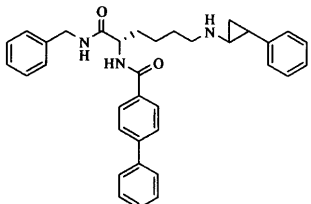
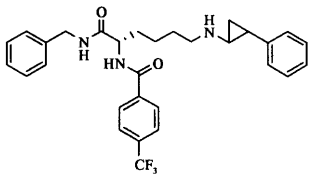
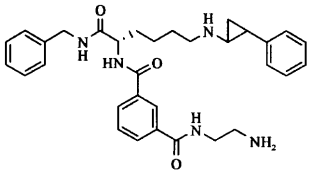
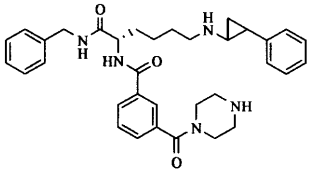
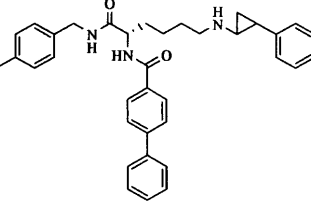
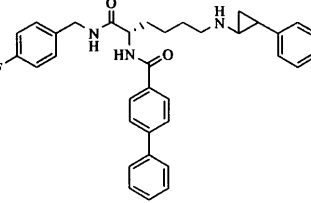
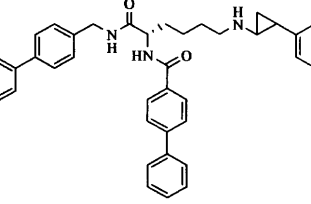
20

30

40

【 0 2 9 9 】

【表 2】

Compound	Structure	IC ₅₀ (μM)		
		LSD1	MAO A	MAO B
Example 8 (NCD25)		0.47	86	>100
Example 9 (NCD26)		0.38	NT	NT
Example 10 (NCD27)		0.10	NT	NT
Example 11 (NCD28)		0.25	NT	NT
Example 12 (NCD31)		0.60	NT	NT
Example 13 (NCD32)		0.75	NT	NT
Example 14 (NCD34)		2.7	NT	NT

10

20

30

40

【 0 3 0 0 】

【表 3】

Compound	Structure	IC ₅₀ (μM)		
		LSD1	MAO A	MAO B
Example 15 (NCD35)		1.2	NT	NT
Example 16 (NCD36)		0.68	NT	NT
Example 17 (NCD37)		0.67	NT	NT
Example 18 (NCD39)		0.98	NT	NT
Example 19 (NCD41)		0.58	>100	>100
Example 20 (NCD33)		0.45	>100	>100
Example 21 (NCD38)		0.77	>100	>100

【0301】

<がん細胞増殖阻害評価>

ヒト子宮頸がん由来細胞株HeLa細胞およびヒト神経芽腫細胞株SH-SY5Y細胞の増殖に対する化合物の阻害活性を測定することにより評価した。以下にその詳細を示す。

【0302】

細胞増殖阻害活性は、3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide

de (MTT) アッセイ法により求めた。このアッセイ法は、生きた細胞のミトコンドリアに含まれるNADHがMTTと反応して発色するときの吸光度を測定して、NADHの量を測定することを原理とするものであり、以下の手順で行った。

【 0 3 0 3 】

96ウェルマイクロタイタープレートにHeLa細胞を1ウェルあたり100 μ lの10%ウシ胎児血清含有RPMI1640培地に5000細胞ずつ播種し、CO₂インキュベーターで24時間培養した。培養後、化合物を添加した。次いで、さらに48時間培養後、5mg/mlのMTT液を1ウェルあたり10 μ l入れた。CO₂インキュベーターでさらに3時間培養した。可溶化溶液(0.04mol/l塩酸-イソプロパノール)を1ウェルあたり100 μ l入れて激しくボルテックス後、Fusion-a FP (PerkinElmer社製)で560nmの吸光度を測定し、細胞の生存量を求めた。また、阻害活性は、ジメチルスルホキシド(dimethyl sulfoxide)添加時の酵素活性を100%とし、フェニルシクロプロピルアミン誘導体の添加濃度を様々に変えて残存活性を測定し、50%の活性を阻害する濃度(GI₅₀)を求めた。

【 0 3 0 4 】

がん細胞増殖阻害評価の結果を表4に示す。実施例5、6、8、9、及び12~21の化合物は、いずれも比較例1及び比較例2より高いがん細胞増殖阻害活性を示した。特に、実施例15、16及び19~21は、非常に高いがん細胞増殖阻害活性を示した。

【 0 3 0 5 】

【表4】

compound	GI ₅₀ (μM)		
	HeLa	SH-SY5Y	
Comp.Ex. 1 (t-PCPA)	>500	503	
Comp.Ex. 2 (NCL1)	13	27	
Example 5 (NCD22)	12	4.8	10
Example 6 (NCD23)	13	11	
Example 8 (NCD25)	11	4.0	
Example 9 (NCD26)	13	5.4	
Example 12 (NCD31)	4.4	3.5	
Example 13 (NCD32)	4.4	3.9	20
Example 14 (NCD34)	5.2	6.4	
Example 15 (NCD35)	4.0	2.7	
Example 16 (NCD36)	4.2	2.3	
Example 17 (NCD37)	10.9	4.1	
Example 18 (NCD39)	9.7	3.8	30
Example 19 (NCD41)	4.3	2.9	
Example 20 (NCD33)	4.0	1.4	
Example 21 (NCD38)	4.3	2.7	

【0306】

40

< 白血病細胞増殖阻害評価 >

LSD1阻害活性および細胞増殖阻害活性の高かった実施例8 (NCD25)、実施例19 (NCD41) 及び実施例21 (NCD38) について、ヒト及びマウスの白血病細胞株に対する増殖阻害評価を以下の手順で行った。

【0307】

ヒト白血病細胞として、HL60、THP-1、K562、U937、KG1a、HEL及びMDS-Lを使用した。各々は、急性骨髄性白血病、急性前骨髄性白血病、急性単球性白血病、急性赤白血病、白血病の前段階である骨髄異形成症候群といった様々なサブタイプから樹立された細胞株である。マウス白血病細胞株は、正常マウス骨髄に白血病融合遺伝子であるMLL/AF9、MLL/S EPT6及びMLL/ENLをレトロウイルスで導入して白血病化させた細胞を用いた。

50

【0308】

細胞増殖阻害実験は、3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) アッセイの変法であるWST-8試薬(ナカライ社製)を用いて、製造者が提供する指示書に準じて行なった。このアッセイ法は、生きた細胞のミトコンドリアに含まれるNADHがWST-8と反応して発色するときの吸光度(450-490nmにピークがある。)を測定して、NADHの量を測定することを原理とするものである。具体的には、以下の手順で行った。

【0309】

各細胞を、培地(ヒト白血病細胞:10%ウシ胎児血清含有RPMI1640(Roswell Park Memorial Institute)培地。マウス白血病細胞:10%ウシ胎児血清及びマウスインターロイキン3(mIL-3)を5ng/ml含有するIMDM培地(Iscove's Modified Dulbecco's Medium)。)1mlあたり100,000細胞となるように調整し、96ウエルマイクロタイタープレートに各細胞を1ウエルあたり50 μ l、つまり5,000細胞ずつ播種した。次に、DMSOに溶解した試験化合物を様々な濃度で同じ培地に混和して、これを各ウエルに50 μ lずつ添加した。試験化合物の終濃度が0~50 μ Mとなるように、かつ、DMSOの添加量が同じとなるように、培地を調製し、細胞を、CO₂インキュベーターで培養した。添加前Day0及び、添加後1日目(day1)、2日目(day2)、3日目(day3)に、それぞれWST-8試薬を1ウエルあたり20 μ l添加してCO₂インキュベーターで1時間培養後、ARVO X3(PerkinElmer社製)で測定を行なった。

【0310】

具体的には、450nmの吸光度を測定し、同じウエルについて595nmの吸光度を測定して差し引くことでウエル自体のバックグラウンド補正を行い、さらに細胞のっていない培地だけのウエルについて同様の測定を行い、その値も差し引くことで、薬剤や培地による影響も補正して、細胞の生存量を数値化した。試験化合物が含まれない条件(ジメチルスルホキシド(dimethyl sulfoxide)のみ添加)下ではday1、day2、day3と指数関数的に生細胞数が増加することを確認した。day3(72時間培養相当)のデータを用いて、試験化合物が含まれない場合の生細胞数100%に対して、生細胞数50%にまで細胞増殖を阻害する試験化合物の濃度(GI₅₀)を求めた。

【0311】

結果を表5及び6に示す。比較例2はマウス白血病細胞株に対する増殖阻害効果は高いが、ヒト白血病細胞株に対しては細胞株によって増殖阻害効果にばらつきがみられた。一方、実施例8、19及び21は、ヒト白血病細胞株に対し、比較例2よりも高い増殖抑制効果を示した。また、実施例8、19及び21は、マウス白血病細胞株に対しても非常に高い増殖抑制効果を示した。

【0312】

All-trans-retinoic acid(ATRA)は急性前骨髄性白血病(APL)治療薬として用いられている。ATRAと比較例1(t-PCPA)とを併用することにより、ヒト白血病細胞株に対して高い増殖抑制効果を示すことが報告がされている。一方、実施例8、19及び21は、ヒト白血病細胞株に対して、ATRAと併用することなく単剤で高い増殖抑制効果を示した。

【0313】

【表5】

compound	Human leukemia cell line GI ₅₀ (μ M)							
	HL60	THP1	K562	U937	M7	KG1a	HEL	MDS-L
Comp.Ex.2 (NCL1)	6.1-13	>50	25-50	25-50	>50	>50	NT	NT
Example 8 (NCD25)	4.0-5.0	5.0-6.0	3.2	4.6	Around 6.0	Around 6.3	<1.3	<1.3
Example 19 (NCD41)	2.5-5.0	5.0-10	NT	10-20	NT	5.0-10	Around 5.0	<1.3
Example 21 (NCD38)	5.0-10	10-20	NT	10-20	NT	10-20	<1.3	<1.3

10

20

30

40

50

【 0 3 1 4 】

【 表 6 】

compound	Mouse MLL-fusion leukemia cell line GI ₅₀ (μM)		
	MLL/AF9	MLL/SEPT6	MLL/ENL
Comp.Ex.2 (NCL1)	<3.1	NT	<3.1
Example 8 (NCD25)	<2.0	4.0-5.0	NT
Example 19 (NCD41)	<1.25	2.5-5.0	NT
	<1.25	2.5-5.0	NT

10

【 0 3 1 5 】

< 正常細胞増殖阻害評価 >

LSD1阻害活性および細胞増殖阻害活性の高かった実施例8 (NCD25)、実施例19 (NCD41) 及び実施例21 (NCD38) について、ヒト正常細胞に対する増殖抑制評価を、以下の手順で行った。

20

【 0 3 1 6 】

正常の骨髄細胞は、骨髄より取り出した瞬間からその増殖活性を失い始めるため、液体培地での評価は困難である。通常、メチルセルロース培地に分化誘導に関わるサイトカインを加えた半固形培地を使用して、コロニー形成能力を評価する。骨髄細胞の一部には、造血系細胞の源である造血幹細胞および前駆細胞を含んでおり、これらの細胞は、半固形培地上でたった一つの細胞から数十、数百、時には数千という細胞から成る集塊 (コロニーと呼ばれる。) を作り出すことができる。このコロニー数をカウントすることで、骨髄細胞のコロニー形成能力を評価することが可能である。半固形培地でのコロニー形成能力は、生体内での造血幹細胞及び前駆細胞からの造血系細胞への実際の供給力及び構築力をよく反映する。つまり、ある化合物がある濃度でコロニー形成力を阻害する場合、その濃度で、実際の生体内でも骨髄抑制を来すものと推測される。

30

【 0 3 1 7 】

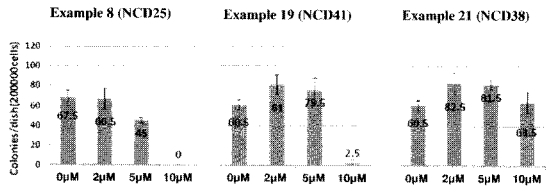
MethoCult M3434 (メチルセルロースベースの半固形培地。StemCell Technologies社。インターロイキン3 (IL-3)、インターロイキン6 (IL-6)、エリスロポエチン (EPO)、幹細胞因子 (SCF) を含む。) 3mlに、正常マウスの骨髄細胞600,000細胞 (300 μlのIMDM培地に懸濁したもの) を加えて、よく攪拌し、3.5cm培養皿あたり1.1mlずつ播種した。インキュベーター内で、5%CO₂、摂氏37度の条件下で10日間培養した。細胞数50個以上の塊をコロニーとして、各皿に形成されたコロニー数をカウントした。

【 0 3 1 8 】

結果を図1に示す。実施例8及び19では、5 μMまでの濃度では、コロニー形成能力が阻害されず、10 μMで著しく阻害された。また、実施例21では、10 μMでもコロニー形成能力が阻害されなかった。一方、マウス白血病への効果は表6に示すとおり、5 μMまでで顕著な効果を認めている。従って、これらの薬剤が、マウス白血病に効果を発揮できる濃度で、正常マウス骨髄細胞へ与える影響は小さいと判断される。特に実施例21では、広い安全域を確保することが可能と予見されるので、将来の臨床応用に可能性が広がるものと考えられる。

40

【 図 1 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2013/082011
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07C237/06(2006.01)i, A61K31/165(2006.01)i, A61K31/166(2006.01)i, A61K31/27(2006.01)i, A61K31/495(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P35/02 (2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D295/18(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07C237/06, A61K31/165, A61K31/166, A61K31/27, A61K31/495, A61P35/00, A61P35/02, A61P43/00, C07D295/18 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2014 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2014 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2014 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS/REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2010/143582 A1 (Nagoya City University), 16 December 2010 (16.12.2010), claims; examples (Family: none)	1-9
A	SCHMIDT, D. M. Z. and McCAFFERTY, D. G., Biochemistry, 46, 2007, p.4408-4416	1-9
A	WO 2010/043721 A1 (ORYZON GENOMICS, S.A.), 22 April 2010 (22.04.2010), claims; examples & US 2011/0263604 A1 & EP 2177502 A1	1-9
P,A	OGASAWARA, D. et al., Angewandte Chemie, International Edition, 2013.09.12, Vol.52, No.33, p.8620-8624	1-9
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 03 February, 2014 (03.02.14)		Date of mailing of the international search report 10 February, 2014 (10.02.14)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 3 / 0 8 2 0 1 1									
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))											
Int.Cl. C07C237/06(2006.01)i, A61K31/165(2006.01)i, A61K31/166(2006.01)i, A61K31/27(2006.01)i, A61K31/495(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P35/02(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D295/18(2006.01)i											
B. 調査を行った分野											
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))											
Int.Cl. C07C237/06, A61K31/165, A61K31/166, A61K31/27, A61K31/495, A61P35/00, A61P35/02, A61P43/00, C07D295/18											
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの											
<table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2014年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2014年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2014年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2014年	日本国実用新案登録公報	1996-2014年	日本国登録実用新案公報	1994-2014年
日本国実用新案公報	1922-1996年										
日本国公開実用新案公報	1971-2014年										
日本国実用新案登録公報	1996-2014年										
日本国登録実用新案公報	1994-2014年										
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)											
CAplus/REGISTRY (STN)											
C. 関連すると認められる文献											
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号									
A	WO 2010/143582 A1 (公立大学法人名古屋市立大学) 2010.12.16, 特許請求の範囲、実施例 (ファミリーなし)	1-9									
A	SCHMIDT, D. M. Z. and McCafferty, D. G., Biochemistry, 46, 2007, p. 4408-4416	1-9									
A	WO 2010/043721 A1 (ORYZON GENOMICS, S. A.) 2010.04.22, 特許請求の範囲、実施例 & US 2011/0263604 A1 & EP 2177502 A1	1-9									
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。											
* 引用文献のカテゴリー		の日の後に公表された文献									
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの		「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの									
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの		「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの									
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)		「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの									
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		「&」同一パテントファミリー文献									
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願											
国際調査を完了した日 03.02.2014		国際調査報告の発送日 10.02.2014									
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 品川 陽子	4H 3554								
		電話番号 03-3581-1101 内線	3443								

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP2013/082011
C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
P, A	OGASAWARA, D. et al., Angewandte Chemie, International Edition, 2013. 09. 12, Vol. 52, No. 33, p. 8620-8624	1-9

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K 31/165	(2006.01)	A 6 1 K	31/165	
A 6 1 P 31/12	(2006.01)	A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P 7/00	(2006.01)	A 6 1 P	7/00	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, T M), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, R S, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, H R, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG , NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(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 4 6 5 番地 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 4 6 5 番地 京都府公立大学法人 京都府立医科大学内

(72) 発明者 小笠原 大介
京都府京都市上京区河原町通広小路 上る 梶井町 4 6 5 番地 京都府公立大学法人 京都府立医科大学内

(72) 発明者 宮田 直樹
愛知県名古屋市瑞穂区田辺通 3 丁目 1 番地 公立大学法人名古屋市立大学 大学院薬学研究科内

(72) 発明者 水上 民夫
滋賀県長浜市田村町 1 2 6 6 番地 学校法人関西文理総合学園 長浜バイオ大学内

(72) 発明者 佐々木 隆造
滋賀県長浜市田村町 1 2 8 1 番地 8 株式会社フロンティアファーマ内

(72) 発明者 高 折 晃史
京都府京都市左京区吉田近衛町 国立大学法人京都大学大学院医学研究科内

(72) 発明者 河原 真大
京都府京都市左京区吉田近衛町 国立大学法人京都大学大学院医学研究科内

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC50 MA01 MA04 NA14 ZA51 ZB26 ZB27
ZB33 ZC20
4C206 AA01 AA02 AA03 GA07 GA08 HA21 MA01 MA04 NA14 ZA51
ZB26 ZB27 ZB33 ZC20
4H006 AA01 AA03 AB28 AB29

(注) この公表は、国際事務局 (W I P O) により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願 (日本語実用新案登録出願) の国際公開の効果は、特許法第 1 8 4 条の 1 0 第 1 項 (実用新案法第 4 8 条の 1 3 第 2 項) により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。