

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-535387

(P2009-535387A)

(43) 公表日 平成21年10月1日(2009.10.1)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 277/20 (2006.01)	C O 7 D 277/42 C S P	4 C O 3 3
C O 7 D 277/42 (2006.01)	C O 7 D 277/48	4 C O 8 6
C O 7 D 277/48 (2006.01)	C O 7 D 277/46	
C O 7 D 277/46 (2006.01)	A 6 1 K 31/426	
A 6 1 K 31/426 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 78 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2009-508458 (P2009-508458)
 (86) (22) 出願日 平成19年5月3日 (2007.5.3)
 (85) 翻訳文提出日 平成20年12月29日 (2008.12.29)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2007/001613
 (87) 国際公開番号 W02007/129048
 (87) 国際公開日 平成19年11月15日 (2007.11.15)
 (31) 優先権主張番号 0608823.1
 (32) 優先日 平成18年5月4日 (2006.5.4)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

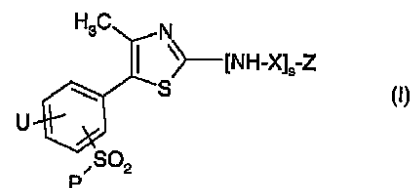
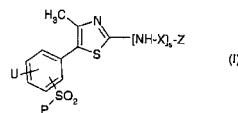
(71) 出願人 507288718
 クロマ セラピューティクス リミテッド
 CHROMA THERAPEUTICS
 LTD
 イギリス、オックスフォードシャー オー
 エックス14 4アールワイ、アビンドン
 、ミルトン パーク 93
 93 Milton Park, Abin
 gdon, Oxfordshire OX
 14 4RY, UNITED KINGD
 OM
 (74) 代理人 100065248
 弁理士 野河 信太郎

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 P I 3 キナーゼ阻害剤としてのチアゾール誘導体

(57) 【要約】

式 (I) の化合物は、P I 3 キナーゼ活性の阻害剤であり、とりわけ自己免疫性、炎症性および増殖性疾患の治療において有用である：



(式中、

s は 0 または 1 であり、

U は 水素 または ハロゲン であり、

X は、- (C = O)、任意に置換されていてもよい 2 価のフェニレン、ピリジニレン、ピリミジニレンもしくはピラジニレン基、または結合手であり、

P は 任意に置換されていてもよい C₁ ~ C₆ アルキル であり、Z は - (CH₂)_Z - X₁ - L₁ - NHCHR₁R₂ であるか、

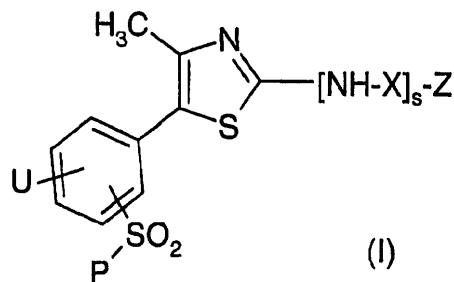
または Z は 任意に置換されていてもよい C₁ ~ C₆ アルキル であり、P は - (CH₂)_Z - X₁ - L₁ - NHCHR₁

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物：

【化 1】



10

(式中、

s は 0 または 1 であり、

U は水素またはハロゲンであり、

X は、 $-(C=O)-$ 、任意に置換されていてもよい 2 価のフェニレン、ピリジニレン、ピリミジニレンもしくはピラジニレン基、または結合手であり、P は任意に置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、Z は $-(CH_2)_z - X_1 - L_1 - NHCHR_1R_2$ であるか、または Z は任意に置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、P は $-(CH_2)_z - X_1 - L_1 - NHCHR_1R_2$ である：

20

(ここで、 R_1 はカルボン酸基 ($-COOH$) または 1 以上の細胞内のカルボキシエステラーゼ酵素によりカルボン酸基へ加水分解され得るエステル基であり、 R_2 は天然または非天然の α -アミノ酸の側鎖であり、 X_1 は (i) 結合手、 $-NR_4C(=O)NR_5-$ 、もしくは $-NR_4S(=O)_2-$ であるか、または X が $-(C=O)-$ であるときを除き、(ii) $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、もしくは $-S(=O)_2NR_4-$ (ここで、 R_4 および R_5 は独立して水素または任意に置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルである) であり、

z は 0 または 1 であり、

 L_1 は式 $-(Alk^1)_m(Q)_n(Alk^2)_p-$ の 2 価の基：

30

[ここで、m、n および p は独立して 0 または 1 であり、

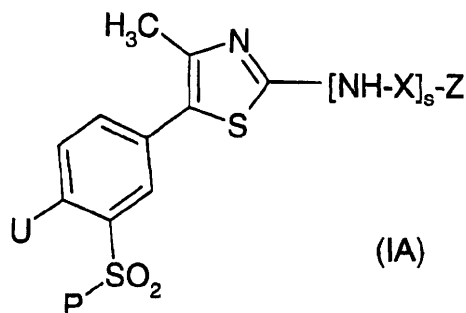
Q は、(i) 任意に置換されていてもよい、5 ~ 13 員環の、2 価の単環式もしくは 2 環式の炭素環式基または複素環式基であるか、あるいは (ii) m および p が共に 0 である場合、式 $-X^2-Q^1-$ または $-Q^1-X^2-$ の 2 価基 {ここで、 X^2 は $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^A-$ (ここで、 R^A は水素もしくは、任意に置換されていてもよい、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである) であり、 Q^1 は任意に置換されていてもよい、5 ~ 13 員環を有する、2 価の 1 もしくは 2 環式の炭素環式または複素環式基である} であり、 Alk^1 および Alk^2 は、独立して、エーテル ($-O-$)、チオエーテル ($-S-$)、もしくはアミノ結合 ($-NR^A$) (ここで、 R^A は水素または任意に置換されていてもよい、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである) を任意に含んでもよく、あるいは末端としていてもよい、任意に置換されていてもよい、2 価の $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル基、または任意に置換されていてもよい、直鎖状のもしくは分枝鎖状の $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレンもしくは $C_2 \sim C_6$ アルキニレン基を表す) を表す) 。

40

【請求項 2】

請求項 1 に記載の式 (IA) の化合物またはその塩、N-オキサイド、水和物もしくは溶媒和物。

【化 2】



10

【請求項 3】

U が塩素である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

P がメチルである、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 5】

X が - (C = O) - である、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 6】

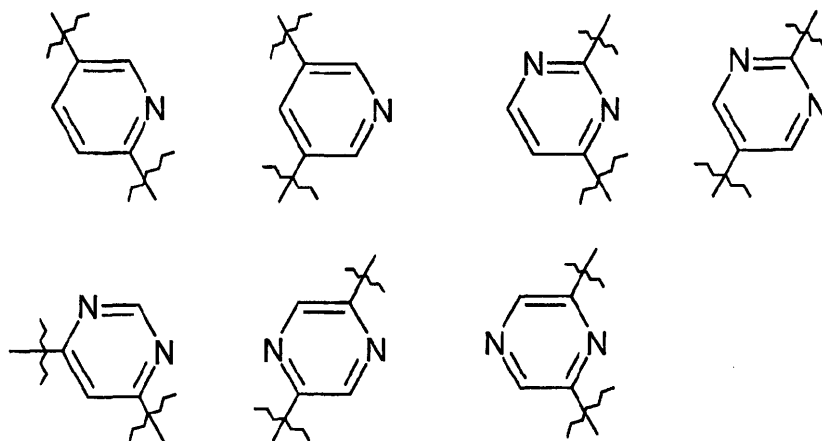
X₁ が結合手である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

X が 1, 3 - フェニレン、1, 4 - フェニレンまたは次の 2 価の基の 1 つである、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物。

20

【化 3】



30

【請求項 8】

X が結合手である、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 9】

z が 0 である、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 10】

40

存在するとき、基 L₁ 中の A_{1k¹} および A_{1k²} が - CH₂ - 、 - CH₂CH₂ - 、 - CH₂CH₂CH₂ - ならびに 2 価のシクロプロピル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル基から選択される、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 11】

存在するとき、基 L₁ 中の Q が 1, 4 - フェニレンである、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 12】

基 L₁ において m および p が 0 である、請求項 1 ~ 9 のいずれかまたは 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

50

基 L_1 において n および p が 0 であり、 m が 1 である、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 14】

基 L_1 において m 、 n および p がすべて 0 である、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 15】

X が $-(C=O)-$ であり、基 $-L_1-X_1-[CH_2]_z-$ が $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ または $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ である、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 16】

R_1 がカルボン酸基である、請求項 1 ~ 15 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 17】

R_1 が式 $-(C=O)OR_7$ のエステル基である、請求項 1 ~ 15 のいずれかに記載の化合物：

[式中、 R_7 は、 $R_8R_9R_{10}C-$ {ここで、

(i) R_8 は水素、または任意に置換されていてもよい、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル $-(Z^1)_a-[(C_1 \sim C_3)$ アルキル] $_b-$ または $(C_2 \sim C_3)$ アルケニル $-(Z^1)_a-[(C_1 \sim C_3)$ アルキル] $_b-$ (ここで、 a および b は独立して 0 または 1 であり、 Z^1 は $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR_{11}-$ (ここで、 R_{11} は水素または $(C_1 \sim C_3)$ アルキルである) である) であり、 R_9 および R_{10} は、独立して水素または $(C_1 \sim C_3)$ アルキル - であるか、または

(ii) R_8 は水素、または任意に置換されていてもよい $R_{12}R_{13}N-(C_1 \sim C_3)$ アルキル - (ここで、 R_{12} は水素または $(C_1 \sim C_3)$ アルキルであり、 R_{13} は水素または $(C_1 \sim C_3)$ アルキルであるか、または R_{12} および R_{13} はそれらが結合している窒素と一緒にあって、任意に置換されていてもよい、5 もしくは 6 の環原子の単環式複素環、または 8 ~ 10 の環原子の 2 環式複素環系を形成する) であり、 R_9 および R_{10} は独立して水素または $(C_1 \sim C_3)$ アルキル - であるか、あるいは、

(iii) R_8 および R_9 はそれらが結合している炭素と一緒にあって、任意に置換されていてもよい、3 ~ 7 の環原子の単環式炭素環または 8 ~ 10 の環原子の 2 環式炭素環系を形成し、 R_{10} は水素である} である]。

【請求項 18】

R_{10} が水素である、請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 19】

R_7 がメチル、エチル、 n - もしくはイソプロピル、 n - 、 sec - もしくは $tert$ - プロピル、シクロヘキシル、アリル、フェニル、ベンジル、2 - 、3 - もしくは 4 - ピリジルメチル、 N - メチルピペリジン - 4 - イル、テトラヒドロフラン - 3 - イルまたはメトキシエチルである、請求項 17 または 18 に記載の化合物。

【請求項 20】

R_7 がシクロペンチルである、請求項 17 または 18 に記載の化合物。

【請求項 21】

R_2 が水素である、請求項 1 ~ 27 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 22】

R_2 がフェニル、ベンジル、シクロヘキシルまたはイソブチルである、請求項 1 ~ 19 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 23】

R_1 が式 $-(C=O)OR_7$ (ここで、 R_7 はシクロペンチルである) のエステル基であり、 R_2 が水素、フェニル、ベンジルまたはイソブチルである、請求項 1 ~ 15 のいずれかに記載の化合物

【請求項 24】

式 (IE) を有する、請求項 1 に記載の化合物：

10

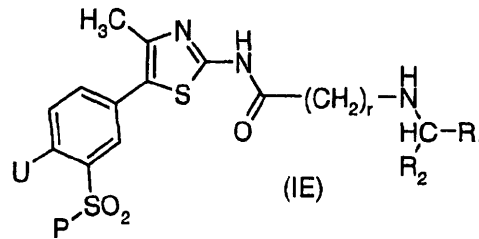
20

30

40

50

【化 4】



(式中、

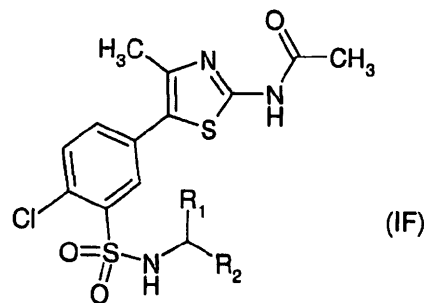
10

Uは塩素であり、Pはメチルであり、 R_1 はカルボン酸基であるか、または請求項17～20のいずれかもしくは23に記載のエステル基であり、 R_2 は請求項21または22で定義されたものである)。

【請求項25】

式(IF)を有する、請求項1に記載の化合物：

【化 5】



20

(式中、

R_1 はカルボン酸基であるか、または請求項17～20のいずれかもしくは23に記載のエステル基であり、 R_2 は請求項21または22で定義されたものである)。

【請求項26】

明細書中の個々の実施例のいずれかの化合物の構造を有する、請求項1に記載の化合物。

30

【請求項27】

請求項1～26のいずれかに記載の化合物を、医薬的に許容される担体と共に含む医薬組成物。

【請求項28】

PI3キナーゼ酵素の活性を阻害するための組成物の調製における、請求項1～26のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項29】

PI3キナーゼ および/またはPI3キナーゼ 活性を阻害するための、エクスビボまたはインビボでの、請求項28に記載の使用。

【請求項30】

酵素を、その阻害に有効な請求項1～26のいずれかに記載の化合物の量と接触させることを含む、PI3キナーゼ酵素の活性を阻害する方法。

40

【請求項31】

PI3キナーゼ および/またはPI3キナーゼ 活性を阻害するための、エクスビボまたはインビボでの、請求項30に記載の方法。

【請求項32】

腫瘍性、免疫性または炎症性疾患を患う対象に、請求項1～26のいずれかに記載の化合物の有効量を投与することを含む、上記疾患の治療方法。

【請求項33】

癌細胞増殖の治療のための、請求項28に記載の使用または請求項30に記載の方法。

50

【請求項 3 4】

腸癌、卵巣癌、頭部および頸部および子宮頸部扁平癌、胃および肺癌、退形成乏突起膠腫、多形性膠芽腫または髄芽細胞腫を含む癌の治療のための、請求項 2 8 に記載の使用または請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 4】

リウマチ様関節炎、乾癬、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、慢性閉塞性肺疾患、喘息、多発性硬化症、糖尿病、アトピー性皮膚炎、移植片対宿主病または全身性紅斑性狼瘡の治療のための、請求項 2 8 に記載の使用または請求項 3 0 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

この発明は、一連のアミノ酸エステル、それらを含む組成物、それらの製造方法、およびリウマチ様関節炎、乾癬、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、慢性閉塞性肺疾患、喘息、多発性硬化症、糖尿病、アトピー性皮膚炎、移植片対宿主病、全身性紅斑性狼瘡等を含む自己免疫性および炎症性疾患の治療のための、PI3キナーゼ阻害剤としての医薬におけるそれらの使用に関する。

本発明は、癌、前立腺肥大、繊維症および糖尿病性網膜症のような増殖性疾患の治療におけるそのような化合物の使用にも関する。

【背景技術】

【0002】

20

ホスホイノチド 3 - キナーゼ (PI3キナーゼ) の経路は、原形質膜脂質、ホスファチジルイノシトール 3, 4 - ビスホスフェート (PtdIns (4, 5) P₂) のリン酸化を介する多くの生物学的事例の調節において、鍵となるセカンドメッセンジャー、ホスファチジル 3, 4, 5 - トリホスフェート (PtdIns (3, 4, 5) P₃) を産生するために、中心的な役割を果たしている (Krystal G., Semin. Immunol., 2000, 12, 397-403)。

【0003】

増殖因子およびホルモンによる細胞の刺激に対する、イノシトール環のD-3の位置でのPtdIns (4, 5) P₂のそのようなリン酸化は、細胞増殖、細胞成長、細胞周期入り、細胞移動、膜輸送、ブドウ糖輸送、超酸化物の産生および細胞生存に至る事例の、調節された一連の動きを引き起こす。

30

【0004】

PI3キナーゼは構造および基質特異性により3つの亜科中に分類され得る (Vanhaesebroeckら., Annu. Rev. Biochem., 2001, 70, 535-602)。

これらの亜科の特徴を有する最良のものは、2つのサブグループからなるクラスIのPI3キナーゼである。

【0005】

クラスIAおよびクラスIBの酵素は、チロシンキナーゼ受容体および異なる3量体のG - 蛋白結合受容体の末端へそれぞれシグナルを発信する。

クラスIAのPI3キナーゼは、p85調節サブユニットとp110触媒サブユニットからなり (Cantley, Science, 2002, 296, 1655-1657)、3つの触媒アイソフォーム (p110、p110およびp110) および5つの調節アイソフォーム (特定の遺伝子によりコード化される、p85、p85およびp55ならびに、p85の遺伝子の代替挿入により産生される、p55およびp50) がある (WardおよびFinan, Current Opinion in Pharmacology, 2003, 3, 426)。

40

【0006】

調節サブユニットは、穏やかな細胞中、低活性な状態のp110触媒サブユニットを維持し、SH2ドメインおよび他の蛋白質のホスホチロシン残基の相互作用による活性化を仲介する。

さらに、p85は、p110および末端分子の活性化のための統合の場を提供する蛋白

50

質、キナーゼC (PKC)、SHP1、Rac、Rhoならびに変異したRas、のような細胞内の蛋白質からのシグナルを結合および統合する。

【0007】

クラスIBのPI3キナーゼのみが、今日までp101調節蛋白質と複合した、p110触媒サブユニットである。

すべてのクラスIのPI3キナーゼが、p110の自動リン酸化および複合体の活性を下方調整するp85のリン酸化による、内在する蛋白質キナーゼ活性を有する。

【0008】

クラスIIのPI3キナーゼは、調節サブユニットを欠き、基質としてホスファチジルイノシトール (PtdIns) およびホスファチジルイノシトール - 4 - モノホスフェート (PtdIns (4) P) を利用する単量体の蛋白質である (Ouditら, J. Mol. Cell. Cardiol. 2004, 37, 449)。

3つの哺乳類のクラスIIのアイソフォームは、PI3K - C2、PI3K - C2およびPI3K - C2と同定された。

【0009】

クラスIIIのPI3キナーゼは、アダプターp150および触媒 (Vps34、100kDa) サブユニットから成る、ヘテロ2量体の種類である。

プレクストリン相同ドメイン (PH) でシグナルを発信する蛋白質は、PtdIns (3, 4, 5) P₃への直接的な結合により、クラスIのPI3キナーゼ活性化部位に蓄積する。

【0010】

PHドメインは、約100のアミノ酸の球状蛋白質ドメインであり、キナーゼ (Akt、PDK1、Btk)、ヌクレオチド交換因子 (例えば、Vav、GRP1、ARNO、Sos1)、GTP - ase活性化因子 (例えば、GAP1^m、センタウリンズ (centaurins))、ホスホリパーゼ (例えば、PLC2) を含む蛋白質の様々な配列で見られる。

【0011】

特殊な意義での、セリン/トレオニンキナーゼAktは、クラスIのPI3キナーゼの主要で直接的な下流部門の課題の1つである。

PI3キナーゼは、細胞外の刺激に対するPtdIns (3, 4, 5) P₃の産生を仲介し、その刺激は、そのPHドメインのPtdIns (3, 4, 5) P₃と結合した膜との結合を介して、細胞質から細胞膜へのAktの補充を引き起こす。

【0012】

そのような結合は、活性化に至るPDK1による、Thr308でのリン酸化を容易にする、Akt内での立体配座の変更を誘発する。

Aktは、副生存経路 (例えば、CREB) の調節および副アポトシス経路 (BAD、プロパサーゼ - 9およびフォークヘッド (FHKR) コピー因子を含む) の下方調整の両方により、細胞の生存を調節する。

【0013】

このPtdIns (3, 4, 5) P₃のシグナルの発信は、PtdIns (3, 4, 5) P₃をPtdIns (4, 5) P₂に変換する、脂質ホスファターゼPTEN (ホスファターゼおよび染色体10で消滅したテンシン (tensin) 相同物) により否定的に調整される。

【0014】

癌におけるPI3キナーゼの経路での変異は一般的であり、悪性形質転換で役割を有する。

P110a (PIK3CA) を記号化する遺伝子の増幅または変異は、一般的に腸癌、卵巣癌、頭部および頸部および子宮頸部扁平癌、胃および肺癌、退形成乏突起膠腫、多形性膠芽腫および髄芽細胞腫で起こる。

【0015】

PIK3CAの身体のみスセンス変異は、HER2により増幅され、ホルモン受容体に陽性な乳癌で頻繁である。

10

20

30

40

50

AktおよびPTENは、ヒトの癌における、頻繁なゲノムのおよび後成の革新の課題でもある。

P I 3 キナーゼ - A k t の経路は、EGFRの発癌性効果のためにも必要とされている。

【 0 0 1 6 】

炎症部位への白血球走化性は、主としてサイトカインのシグナルの発信により仲介される。

P110 の調整は、p101アダプターを介して仲介され、そのアダプターは、G P C R s の活性化により放出された、G_i サブユニットにより拘束されることが示された (Stephensら, Cell 1997, 89, 105-114)。

【 0 0 1 7 】

クラス I B の P I 3 キナーゼを欠くマウス、P l 3 K^{-/-}は、インビトロおよびインビボで、化学誘引薬への好中球および大食球の、減少した移動を示した (Hirschら, Science 2000, 287, 1049-1053およびLi ら, Science 2000, 287, 1046-1049)。

【 0 0 1 8 】

fMLP、C5 a もしくは IL - 8 のようなGPCR作用薬で刺激されたとき、好中球を欠くp110は、PtdIns (3 , 4 , 5) P₃を産生し得ない。

大食球中で、ケイカモンRANTESは小さなGTPase Racおよびその課題のPAK 2 を活性化することが、報告された (Weiss-Haljiti J. Biol. Chem 2004, 279, 43273-43284)。

【 0 0 1 9 】

この応答は、G_iの活性化ならびに主としてP I 3 キナーゼ およびR a cのそれに続く活性化による。

Racは、単量体GTPasesのRho族の亜族ならびに活性なGTPに結合する (Rac^{GTP}) 状態と不活性なGDPに結合する (Rac^{GDP}) 状態間の循環を構成する。

【 0 0 2 0 】

Rho GTPasesは、化学走性間の細胞の移動、食細胞活動および多くの他の細胞による応答のために必要とされる、細胞体質のメカニズムを調節するために、細胞内の受容体および膜組成からのシグナルを統合する。

【 0 0 2 1 】

このP I 3 キナーゼ の応答のロスは、細胞内に存在する抗原と細胞内で接触するためにリンパ球の性能を低下することができ、このようにして細胞の生存を妨げ、免疫促進剤に応答するための細胞の性能を低下させ得た (Costelloら, Nature, Immunol 2002, 3, 1082)。

【 発明の開示 】

【 0 0 2 2 】

本発明は、P I 3 キナーゼの阻害剤である化合物に関する。
これらの化合物は、例えば、腫瘍性、免疫性および炎症性疾患の治療および予防における医薬として用いられる

【 0 0 2 3 】

これらの化合物は、アミノ酸のモチーフ、または細胞内のカルボキシエステラーゼにより加水分解され得るアミノ酸エステルのモチーフの、分子内での存在により特徴付けられる。

親油性のアミノ酸エステルのモチーフを有する本発明の化合物は、細胞膜を通過し、分子内のカルボキシエステラーゼにより酸へ加水分解される。

【 0 0 2 4 】

極性の加水分解に係る生成物質は、直ちに細胞膜を通過しないため、細胞中で蓄積する。
したがって、化合物のP I 3 キナーゼ活性は、細胞内で引き延ばされ、高められる。

本発明の化合物は、国際特許出願WO 03072552の開示内容に含まれるP I 3 キナーゼの阻害剤に関連するが、本発明の化合物は上記のようなアミノ酸エステルのモチーフを有する点においてそれらと異なっている。

10

20

30

40

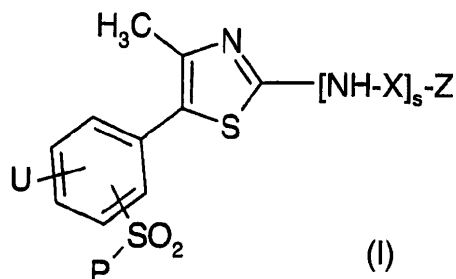
50

【 0 0 2 5 】

発明の詳細な説明

本発明により、式 (I) の化合物が提供される。

【 化 1 】



10

【 0 0 2 6 】

(式中、

s は 0 または 1 であり、

U は水素またはハロゲンであり、

X は、 $-(C=O)-$ 、任意に置換されていてもよい 2 価のフェニレン、ピリジニレン、ピリミジニレンもしくはピラジニレン基、または結合手であり、

P は任意に置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、Z は $-(CH_2)_z-X_1-L_1$ - $NHCHR_1R_2$ であるか、または Z は任意に置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、P は $-(CH_2)_z-X_1-L_1-NHCHR_1R_2$ である：

20

【 0 0 2 7 】

(ここで、 R_1 はカルボン酸基 ($-COOH$) または 1 以上の細胞内のカルボキシエステラーゼ酵素によりカルボン酸基へ加水分解され得るエステル基であり、

R_2 は天然または非天然の α -アミノ酸の側鎖であり、

X_1 は (i) 結合手、 $-NR_4C(=O)NR_5-$ もしくは $-NR_4S(=O)_2-$ であるか、または X が $-(C=O)-$ であるときを除き、(ii) $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ もしくは $-S(=O)_2NR_4-$ (ここで、 R_4 および R_5 は独立して水素または任意に置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルである) であり、

30

z は 0 または 1 であり、

L_1 は式 $-(Alk^1)_m(Q)_n(Alk^2)_p-$ の 2 価の基：

【 0 0 2 8 】

[ここで、m、n および p は独立して 0 または 1 であり、

Q は、(i) 任意に置換されていてもよい、5 ~ 13 員環の、2 価の単環式もしくは 2 環式の炭素環式基または複素環式基であるか、あるいは (ii) m および p が共に 0 である場合、式 $-X^2-Q^1-$ または $-Q^1-X^2-$ の 2 価基 {ここで、 X^2 は $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^A-$ (ここで、 R^A は水素もしくは、任意に置換されていてもよい、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである) であり、 Q^1 は任意に置換されていてもよい、5 ~ 13 員環を有する、2 価の単もしくは 2 環式の炭素環式または複素環式基である} であり、

40

Alk^1 および Alk^2 は、独立して、エーテル ($-O-$)、チオエーテル ($-S-$) もしくはアミノ結合 ($-NR^A$) (ここで、 R^A は水素または任意に置換されていてもよい、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである) を任意に含んでいてもよく、あるいは末端としていてもよい、任意に置換されていてもよい、2 価の $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル基、または任意に置換されていてもよい、直鎖状のもしくは分枝鎖状の $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレンもしくは $C_2 \sim C_6$ アルキニレン基を表す) を表す)。

【 0 0 2 9 】

上記の式 (I) の化合物は、その塩、特に医薬的に許容される塩、N - オキサイド、水和物および溶媒和物の形態に製造され得る。

本明細書中の化合物に関する特許請求の範囲、または本明細書中で「本発明の化合物」

50

、「本発明に関する化合物」、「式(I)の化合物」などという場合は、そのような化合物の塩、N-オキサイド、水和物および溶媒和物を含む。

【0030】

上記の定義は高分子量の分子を含むかもしれないが、医化学の実務での一般的な原則に従い、この発明に関する化合物は、600以下の分子量を有することが好ましい。

もう1つの広汎な観点では、本発明は、PI3キナーゼ、特にPI3キナーゼ、およびPI3キナーゼ活性を阻害するための組成物の調製における、上記で定義された式(I)の化合物、またはそのN-オキサイド、水和物もしくは溶媒和物の使用を提供する。

【0031】

本発明が関連する化合物は、PI3キナーゼ活性、特にPI3キナーゼおよびPI3キナーゼ活性の、エキスピボまたはインピボでの阻害のために用いられ得る。

本発明のある観点では、本発明の化合物は、腫瘍性、免疫性および炎症性疾患の治療用組成物の調製に用いられ得る。

【0032】

例えば、これらの化合物は、腸癌、卵巣癌、頭部および頸部および子宮頸部扁平癌、胃および肺癌、退形成乏突起膠腫、多形性膠芽腫および髄芽細胞腫を含む癌のような細胞増殖性疾患の治療において；リウマチ様関節炎、乾癬、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、慢性閉塞性肺疾患、喘息、多発性硬化症、糖尿病、アトピー性皮膚炎、移植片対宿主病、全身性紅斑性狼瘡等のような炎症性もしくは免疫性疾患において；心筋虚血、再灌流傷害等のような心臓血管系疾患において用いられ得る。

前記の疾患がPI3キナーゼ活性を伴うことは公知である。

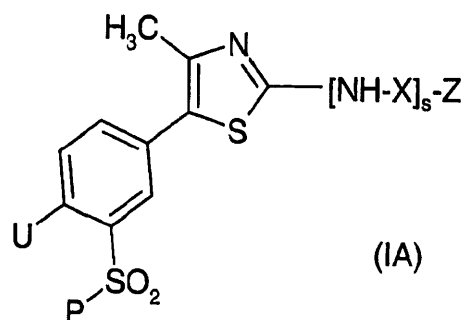
【0033】

もう1つの観点では、本発明は前記疾患類の、またそのような疾患を患う対象者に本発明の化合物の有効量を投与することを含む治療方法を提供する。

【0034】

本発明の化合物の具体的な一部は、式(IA)の化合物からなる。

【化2】



(式中、U、P、X、Zおよびsは、式(I)に関連して定義されたとおりである)

【0035】

用語

用語「エステル」または「エステル化されたカルボキシ基」は、概念的にアルコールR^xOHから誘導される、R^xがエステルを特徴付ける基である、基R^xO(C=O)-を意味する。

【0036】

ここで用いられている用語「(C_a-C_b)アルキル」(ここで、aおよびbは整数である)は、a~bの炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル基をいう。

したがって、aが1およびbが6であるとき、この用語は例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、およびn-ヘキシルを含む。

【0037】

ここで用いられている用語「2価の(C_a-C_b)アルキレン基」(ここで、aおよびb

は整数である)は、 $a \sim b$ の炭素原子および2つの未飽和の価を有する、飽和炭化水素鎖をいう。

【0038】

ここで用いられている用語「 $(C_a - C_b)$ アルケニル」(ここで、 a および b は整数である)は、適用できる場合にはEまたはZいずれかの立体化学の少なくとも1つの2重結合を有し、 $a \sim b$ の炭素原子を有する、直鎖状または分枝鎖状のアルケニル部分をいう。

この用語は、例えば、ビニル、アリル、1-および2-ブテニルならびに2-メチル-2-プロペニルを含む。

【0039】

ここで用いられている用語「2価の $(C_a - C_b)$ アルケニレン基」は、 $a \sim b$ の炭素原子、少なくとも1つの2重結合および2つの未飽和の価を有する、炭化水素鎖を意味する。

10

【0040】

ここで用いられている用語「 $(C_a - C_b)$ アルキニル」(ここで、 a および b は整数である)は、 $a \sim b$ の炭素原子を有し、さらに1つの3重結合を有する直鎖状または分枝鎖状の炭化水素基をいう。

a が2であり b が6であるとき、この用語は、例えばエチニル、1-プロピニル、1-および2-ブチニル、2-メチル-2-プロピニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニルならびに5-ヘキシニルを含む。

20

【0041】

ここで用いられている用語「2価の $(C_a - C_b)$ アルキニレン基」(ここで、 a および b は整数である)は、 $a \sim b$ の炭素原子および少なくとも1つの3重結合を有する2価の炭化水素鎖をいう。

【0042】

ここで用いられている用語「炭素環式」は、全て炭素であり、16までの環原子数を有する、1、2または3環式の基をいい、アリールおよびシクロアルキルを含む。

ここで用いられている用語「シクロアルキル」は、3~8の炭素原子を有する単環式の飽和炭素環式基をいい、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルを含む。

30

【0043】

ここで用いられる無条件の用語「アリール」は、1、2または3環式の炭素環式芳香族基をいい、共有結合により直接結合した2つの単環式の炭素環式芳香族環を有する基を含む。

そのような基の具体例は、フェニル、ビフェニルおよびナフチルである。

【0044】

ここで用いられる無条件の用語「ヘテロアリール」は、硫黄、窒素および酸素から選択される1以上のヘテロ原子を含む1、2または3環式の芳香族基をいい、共有結合により直接結合している2つのそのような単環式環、または1つのそのような単環式環および1つの単環式アリール環を有する基を含む。

40

【0045】

そのような基の具体例は、チエニル、ベンズチエニル、フリル、ベンズフリル、ピロリル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、チアゾリル、ベンズチアゾリル、イソチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、ベンズオキサゾリル、イソオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、ベンズトリアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、インドリルおよびインダゾリルである。

【0046】

ここで用いられる無条件の用語「ヘテロ環式」または「ヘテロ環式の」は、上記で定義されたような「ヘテロアリール」を含み、非芳香族という意味で、硫黄、窒素および酸素

50

から選択される 1 以上のヘテロ原子を含む、1、2 または 3 環式の非芳香族基、およびその他のそのような基または単環式の炭素環式基に共有結合している、1 以上の上記のようなヘテロ原子を含む、単環式の非芳香族基からなる基に関する。

【0047】

そのような基の具体例は、ピロリル、フラニル、チエニル、ピペリジニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピロリジニル、ピリミジニル、モルホリニル、ピペラジニル、インドリル、モルホリニル、ベンズフラニル、ピラニル、イソオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、メチレンジオキシフェニル、エチレンジオキシフェニル、マレイミドおよびスクシンイミド基である。

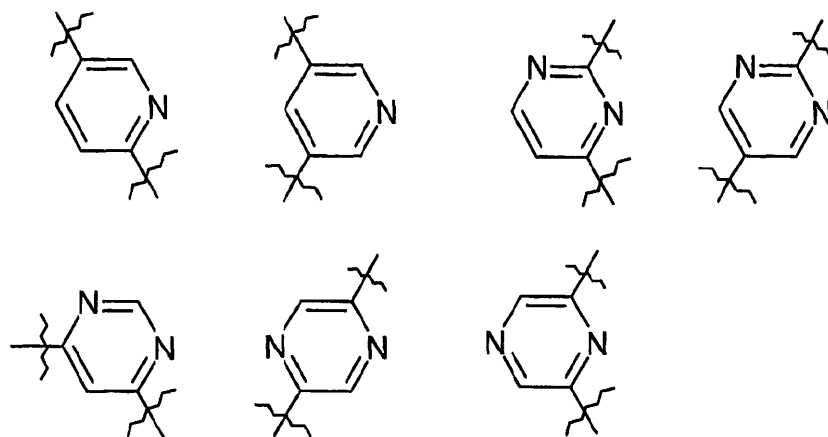
10

【0048】

「2 価のフェニレン、ピリジニレン、ピリミジニレンまたはピラジニレン基」は、2 つの未飽和の価を有する、ベンゼン、ピリジン、ピリミジンまたはピラジン環であり、1, 3 - フェニレン、1, 4 - フェニレンおよび以下のものを含む。

【0049】

【化 3】



20

【0050】

30

特に文中で規定されていない限り、ここでのいずれかの部分に適用される「置換された」という用語は、4 つまでの矛盾のない置換基で置換されていることを意味し、置換基のそれぞれは独立して、例えば ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、メルカプト、メルカプト ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルキルチオ、ハロ (フッ素、臭素および塩素を含む)、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシおよびトリフルオロメチルチオのような完全にまたは部分的にフッ素化された ($C_1 \sim C_3$) アルキル、($C_1 \sim C_3$) アルコキシもしくは ($C_1 \sim C_3$) アルキルチオ、ニトロ、ニトリル ($-CN$)、オキソ ($=O$)、フェニル、フェノキシ、5 または 6 の環原子を有する単環式ヘテロアリールまたはヘテロアリールオキシ、 $-COOR^A$ 、 $-COR^A$ 、 $-OCOR^A$ 、 $-SO_2R^A$ 、 $-CONR^AR^B$ 、 $-SO_2NR^AR^B$ 、 $-NR^AR^B$ 、 $-OCONR^AR^B$ 、 $-NR^B COR^A$ 、 $-NR^B COOR^A$ 、 $-NR^B SO_2 OR^A$ または $-NR^A CONR^AR^A$ (ここで、 R^A および R^B は独立して、水素もしくは ($C_1 \sim C_6$) アルキル基であるか、または R^A および R^B が同じ窒素原子に結合している場合、 R^A および R^B は該窒素と一緒になってモノホリニル、ピペリジニルもしくはピペラジニル環のような環状アミノ環を形成していてもよい) であり得る。

40

【0051】

置換基が 5 または 6 の環原子を有する、フェニル、フェノキシまたは単環式のヘテロアリールもしくはヘテロアリールオキシである場合、該フェニルまたはヘテロアリール環はそれ自体がフェニル、フェノキシ、ヘテロアリールまたはヘテロアリールオキシ以外の上

50

記のいずれかの置換基により置換されていてもよい。

「任意の置換基」または「置換基」は、上記の特定の基の1つであり得る。

【0052】

用語「天然または非天然の α -アミノ酸の側鎖」は、式 $\text{NH}_2 - \text{CH}(\text{R}^Y) - \text{COOH}$ の天然または非天然のアミノ酸の基 R^Y をいう。

天然の α -アミノ酸の側鎖の例は、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、シスチン、グルタミン酸、ヒスチジン、5-ヒドロキシリシン、4-ヒドロキシプロリン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン、 α -アミノアジピン酸、 α -アミノ-n-酪酸、3,4-ジヒドロキシフェニルアラニン、ホモセリン、 β -メチルセリン、オルニチン、ピペコリン酸およびチロシンの側鎖を含む。

【0053】

官能性の置換基、例えばアミノ、カルボキシ、ヒドロキシ、メルカプト、グアニジル、イミダゾリル、またはインドリル基を特徴的な側鎖内に含む天然の α -アミノ酸は、アルギニン、リシン、グルタミン酸、アスパラギン酸、トリプトファン、ヒスチジン、セリン、トレオニン、チロシンおよびシステインを含む。

【0054】

本発明の化合物中の R_2 がこれらの側鎖の1つであるとき、官能性の置換基は任意に保護されていてもよい。

用語「保護された」は、天然の α -アミノ酸の側鎖中の官能性の置換基に関連して用いられるとき、実質的には非官能性であるそのような置換基の誘導体を意味する。

【0055】

例えば、カルボキシ基はエステル化されていてもよく（例えば $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルエステルのように）、アミノ基はアミド（例えば $\text{NHCO}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルアミドのように）またはカルバメート（例えば、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルまたは $\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{Ph}$ カルバメートのように）に変換されていてもよく、ヒドロキシ基はエーテル（例えば $\text{OC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルまたは $\text{O}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルフェニルエーテル）またはエステル（例えば $\text{OC}(=\text{O})(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルエステル）に変換されていてもよく、またチオール基はチオエーテル（例えば *tert*-ブチルまたはベンジルチオエーテル）またはチオエステル（例えば $\text{SC}(=\text{O})(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルチオエステル）に変換されていてもよい。

非天然の α -アミノ酸の側鎖の例は、本発明の化合物中で用いられる好適な R_2 基の考察中で、以下に言及される側鎖が含まれる。

【0056】

ここで用いられている用語「塩」は、塩基付加物、酸付加物および4級塩を含む。

酸性である本発明の化合物は、医薬的に許容される塩を含み、水酸化アルカリ金属、例えば水酸化ナトリウムおよびカリウム；または水酸化アルカリ土類金属、例えば水酸化カルシウム、バリウムおよびマグネシウム；または有機塩基、例えば、N-メチル-D-グルカミン、コリン トリス（ヒドロキシメチル）アミノ-メタン、L-アルギニン、L-リシン、N-エチルピペリジンおよびジベンジルアミンなどの塩基との塩を形成することができる。

【0057】

塩基性であるそれらの化合物(I)は、医薬的に許容される塩を含み、無機酸、例えば塩酸または臭化水素酸のようなハロゲン化水素酸、硫酸、硝酸またはリン酸など、および有機酸、例えば酢酸、酒石酸、琥珀酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、サリチル酸、クエン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、安息香酸、ベンゼンスルホン酸、グルタミン酸、乳酸およびマンデル酸などとの塩を形成することができる。

【0058】

好適な塩については、StahlおよびWermuthによるHandbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection. And Useを参照(Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)。

【 0 0 5 9 】

用語「溶媒和物」は、ここでは、本発明の化合物および化学量論的な量の 1 以上の医薬的に許容される溶媒分子、例えばエタノールを含む、分子複合体を記述するのに用いられる。

用語「水和物」は上記の溶媒が水であるときに用いられる。

【 0 0 6 0 】

1 以上の現実のまたは可能性のあるキラル中心を含む本発明の化合物は、不斉炭素原子の存在のため鏡像異性体として、またはそれぞれのキラル中心での R もしくは S の立体化学に関する多くのジアステレオマーとして存在し得る。

本発明は、そのような鏡像異性体およびジアステレオマーおよびそれらの混合物のすべてを含む。

10

【 0 0 6 1 】

本発明のエステルは、細胞内のエステラーゼによりカルボン酸へ変換される。

エステルおよびカルボン酸の両方が、それら自身に P I 3 キナーゼを阻害する活性を有する。

したがって、本発明の化合物はエステルだけでなく、対応するカルボン酸加水分解物も含む。

【 0 0 6 2 】

式 (I) および (I A) 中の置換基

P および Z の一方は、任意に置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、他方は基 - $(CH_2)_Z - X_1 - L_1 - NHCHR_1R_2$ である。

20

一つの具体的な場合、P は任意に置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、Z は基 - $(CH_2)_Z - X_1 - L_1 - NHCHR_1R_2$ である。

P および Z の任意に置換されてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基は、任意に置換されていてもよいメチル、エチルならびに n - およびイソプロピルを含む。例えば、P はメチルであり得る。

【 0 0 6 3 】

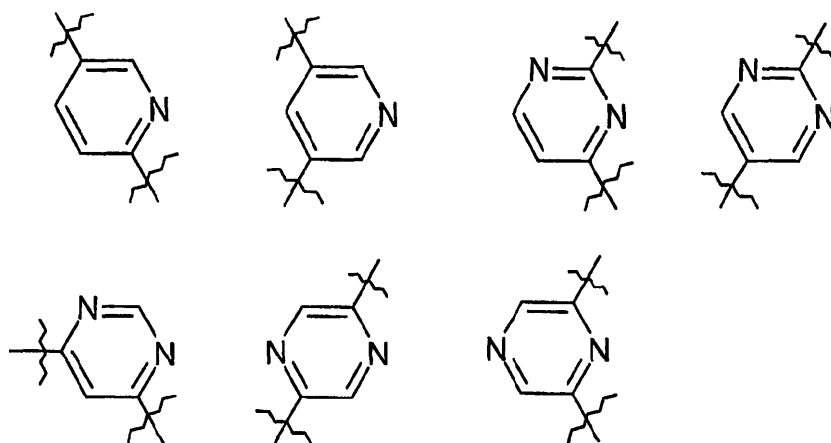
U は、例えば水素、フッ素、塩素または臭素であり得る。ここでは、塩素が好ましい。

X は、例えば - $(C=O)$ 、結合手、1, 3 - フェニレン、1, 4 - フェニレンまたは次の 2 価基の 1 つであり得る。

30

【 0 0 6 4 】

【 化 4 】



40

【 0 0 6 5 】

P または Z 基 - $(CH_2)_Z - X_1 - L_1 - NHCHR_1R_2$ において、- $NHCHR_1R_2$ 部分は、もちろんそのアミノ基を介して結合部分 - $(CH_2)_Z - X_1 - L_1 -$ の L_1 に結合している - アミノ酸またはエステルのモチーフである。

上記の結合部分 - $(CH_2)_Z - X_1 - L_1 -$ は、 - アミノ酸またはエステルのモチーフ

50

を分子の残部に結合させるために用いられる特殊な化学の結果により生じる。

【0066】

R_1 はカルボン酸基であり得る。このクラスの化合物は、カルボン酸またはその塩として投与され得るけれども、それらは R_1 がエステル基である対応する化合物上で細胞内のエステラーゼの作用により細胞内で生成されるのが好ましい。

エステル基 R_1 は、本発明の化合物において、1以上の細胞内のカルボキシエステラーゼ酵素によりカルボン酸基に加水分解され得るものでなければならない。

【0067】

本発明の化合物のエステル基を対応する酸に加水分解し得る細胞内のカルボキシエステラーゼ酵素は、3つの公知のヒト酵素のアイソタイプhCE-1、hCE-2およびhCE-3を含む。

10

これらは主要な酵素であると考えられているが、ビフェニルハイドrolラーゼ(BPH)のような他の酵素も、結合体を加水分解する役割を有している。

【0068】

一般に、カルボキシエステラーゼが遊離アミノ酸エステルを親の酸に加水分解すると、分子の残部に共有結合しているとき、エステルのモチーフも加水分解する。

したがって、ここに記載される破壊された細胞の分析は、必要とされる加水分解の側面を有するエステルのための直線的で、速やかで、簡単な第一のスクリーンを提供する。

【0069】

そのようにして選択されるエステルのモチーフは、選択された共役化学を介して、本発明のPI3阻害剤に組み込まれたとき、それがまだその背後にあるカルボキシセルラーゼの基質であることを確認するため、同じカルボキシエステラーゼ分析で再評価され得る。

20

【0070】

それらが細胞内のカルボキシセルラーゼ酵素により加水分解され得ることを要件とすると、具体的なエステル基 R_1 の例は、式-(C=O)OR₇のものを含む：

[式中、 R_7 は、 $R_8R_9R_{10}C$ -{ここで、

(i) R_8 は水素、または任意に置換されていてもよい、($C_1 \sim C_3$)アルキル-(Z^1)_a-[($C_1 \sim C_3$)アルキル]_b-または($C_2 \sim C_3$)アルケニル-(Z^1)_a-[($C_1 \sim C_3$)アルキル]_b-(ここで、aおよびbは独立して0または1であり、 Z^1 は-O-、-S-または-NR₁₁-(ここで、 R_{11} は水素または($C_1 \sim C_3$)アルキルである)である)であり、 R_9 および R_{10} は、独立して水素または($C_1 \sim C_3$)アルキル-であるか、または

30

【0071】

(ii) R_8 は水素、または任意に置換されていてもよい $R_{12}R_{13}N$ -($C_1 \sim C_3$)アルキル-(ここで、 R_{12} は水素または($C_1 \sim C_3$)アルキルであり、 R_{13} は水素または($C_1 \sim C_3$)アルキルであるか、または R_{12} および R_{13} はそれらが結合している窒素と一緒にあって、任意に置換されていてもよい、5もしくは6の環原子の単環式複素環、または8~10の環原子の2環式複素環系を形成する)であり、 R_9 および R_{10} は独立して水素または($C_1 \sim C_3$)アルキル-であるか、あるいは、

40

【0072】

(iii) R_8 および R_9 はそれらが結合している炭素と一緒にあって、任意に置換されていてもよい、3~7の環原子の単環式炭素環または8~10の環原子の2環式炭素環系を形成し、 R_{10} は水素である}である]。

【0073】

これらのクラス内で、 R_{10} はしばしば水素である。

R_7 の特別な例は、メチル、エチル、n-もしくはイソプロピル、n-、sec-もしくはtert-ブチル、シクロヘキシル、アリル、フェニル、ベンジル、2-、3-もしくは4-ピリジルメチル、N-メチルピペリジン-4-イル、テトラヒドロフラン-3-イルまたはメトキシエチルを含む。今のところ、 R_7 はシクロペンチルであるのが好ましい。

50

【 0 0 7 4 】

大食球が、特殊な T N F および I L - 1 で、サイトカインの放出を介して炎症性疾患で鍵となる役割を演ずることは公知である (van Roonら Arthritis and Rheumatism, 2003, 1229-1238)。

リウマチ性関節炎では、大食球は関節炎および関節破壊のメンテナンスの主要な貢献者である。

【 0 0 7 5 】

大食球は、腫瘍の成長および発達にも関与する (Naldini and Carraro Curr Drug Targets Inflamm Allergy, 2005, 3-8)。

したがって、大食球細胞の増殖を選択的に標的とする作用物質は、癌および自己免疫性疾患の治療において価値を有する。

10

特異な細胞のタイプを標的とすることは、低減された副作用に至ることが期待される。

【 0 0 7 6 】

本発明者らは、エステラーゼのモチーフが阻害剤に結合しているということが、阻害剤が加水分解されるか否か、それゆえに阻害剤が異なる細胞のタイプ内に蓄積するか否かを決定するという、観察に基づく大食球への P I 3 阻害剤を標的とする方法を見出した。

具体的には、大食球がヒトカルボキシエステラーゼ h C E - 1 を含むが、他の細胞のタイプは含まないことが見出された。

【 0 0 7 7 】

本発明の化合物では、エステラーゼのモチーフである N H C H R₁ R₂ の窒素が、カルボニル (- C (= O) -) に直接結合していないとき、エステルは h C E - 1 によってのみ加水分解され、その結果、阻害剤は大食球中にのみ蓄積する。

20

【 0 0 7 8 】

ここで、「単球」が特定されていなければ、用語大食球は、大食球 (大食球を伴った腫瘍を含む) および / または単球を指すために用いられる。

エステル基 R₁ が細胞内のカルボキシエステラーゼ酵素により加水分解され得るということとを要件とすると、側鎖基 R₂ は重大ではない。

【 0 0 7 9 】

アミノ酸の側鎖は以下のものを含む：

C₁ ~ C₆ アルキル、フェニル、2 - 、3 - または 4 - ヒドロキシフェニル、2 - 、3 - 、または 4 - メトキシフェニル、2 - 、3 - または 4 - ビリジルメチル、ベンジル、フェニルエチル、2 - 、3 - または 4 - ヒドロキシベンジル、2 - 、3 - または 4 - ベンジルオキシベンジル、2 - 、3 - または 4 - C₁ ~ C₆ アルコキシベンジルおよびベンジルオキシ (C₁ ~ C₆ アルキル) - 基；

30

官能基が保護されていてもよい、天然の - アミノ酸の特徴的な基；

【 0 0 8 0 】

基 - [A l k]_n R₁₄ (ここで、A l k は 1 以上の - O - もしくは - S - 原子または - N (R₁₅) - 基 (ここで、R₁₅ は水素原子または (C₁ ~ C₆) アルキル基である) により任意に中断されていてもよい、(C₁ ~ C₆) アルキルまたは (C₂ ~ C₆) アルケニル基である) であり、n は 0 または 1 であり、R₁₄ は任意に置換されていてもよいシクロアルキルまたはシクロアルケニル基である) ；

40

【 0 0 8 1 】

フェニル環において式 - O C H₂ C O R₁₆ の基で置換されたベンジル基 (ここで、R₁₆ は、ヒドロキシ、アミノ、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、フェニル (C₁ ~ C₆) アルコキシ、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノ、ジ ((C₁ ~ C₆) アルキル) アミノ、フェニル (C₁ ~ C₆) アルキルアミノ、アミノ酸または酸ハライド、そのエステルまたはアミド誘導体の残基、この残基はアミド結合を介して結合しており、上記のアミノ酸はグリシン、 - または - アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、セリン、トレオニン、システイン、メチオニン、アスパラギン、グルタミン、リシン、ヒスチジン、アルギニン、グルタミン酸およびアスパラギン酸から選択される) ；

50

【 0 0 8 2 】

非置換または複素環においてハロ、ニトロ、カルボキシ、(C₁~C₆)アルコキシ、シアノ、(C₁~C₆)アルカノイル、トリフルオロメチル(C₁~C₆)アルキル、ヒドロキシ、ホルミル、アミノ、(C₁~C₆)アルキルアミノ、ジ-(C₁~C₆)アルキルアミノ、メルカプト、(C₁~C₆)アルキルチオ、ヒドロキシ(C₁~C₆)アルキル、メルカプト(C₁~C₆)アルキルまたは(C₁~C₆)アルキルフェニルメチルでモノまたはジ置換された複素環式(C₁~C₆)アルキル基；ならびに

【 0 0 8 3 】

基 - C R_a R_b R_c、ここで、

R_a、R_bおよびR_cはそれぞれ独立して、水素、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、フェニル(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキルであるか、または、

R_cは水素であり、R_aおよびR_bは独立してフェニルもしくはピリジルのようなヘテロアリールであるか、または、

【 0 0 8 4 】

R_cは水素、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、フェニル(C₁~C₆)アルキルもしくは(C₃~C₈)シクロアルキルであり、R_aおよびR_bはそれらが結合する炭素原子と一緒にあって3~8員のシクロアルキルまたは5~6員の複素環式環を形成するか、または、

R_a、R_bおよびR_cはそれらが結合している炭素原子と一緒にあって3環式の環(例えば、アダマンチル)を形成するか、または、

【 0 0 8 5 】

R_aおよびR_bは、それぞれ独立して、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、フェニル(C₁~C₆)アルキル、またはR_cについて以下で定義される水素以外の基であるか、またはR_aおよびR_bはそれらが結合する炭素原子と一緒にあってシクロアルキル環もしくは複素環を形成し、R_cは水素、-OH、-SH、ハロゲン、-CN、-CO₂H、(C₁~C₄)パーフルオロアルキル、-CH₂OH、-CO₂(C₁~C₆)アルキル、-O(C₁~C₆)アルキル、-O(C₂~C₆)アルケニル、-S(C₁~C₆)アルキル、-SO(C₁~C₆)アルキル、-SO₂(C₁~C₆)アルキル、-S(C₂~C₆)アルケニル、-SO(C₂~C₆)アルケニル、-SO₂(C₂~C₆)アルケニルまたは基-Q²-W(ここで、Q²は結合手または-O-、-S-、-SO-もしくは-SO₂-を表し、Wはフェニル、フェニルアルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₃~C₈)シクロアルキルアルキル、(C₄~C₈)シクロアルケニル、(C₄~C₈)シクロアルケニルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキル基を表し、基Wはヒドロキシ、ハロゲン、-CN、-CO₂H、-CO₂(C₁~C₆)アルキル、-CONH₂、-CONH(C₁~C₆)アルキル、-CONH((C₁~C₆)アルキル)₂、-CHO、-CH₂OH、(C₁~C₄)パーフルオロアルキル、-O(C₁~C₆)アルキル、-S(C₁~C₆)アルキル、-SO(C₁~C₆)アルキル、-SO₂(C₁~C₆)アルキル、-NO₂、-NH₂、-NH(C₁~C₆)アルキル、-N((C₁~C₆)アルキル)₂、-NHCO(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₄~C₈)シクロアルケニル、フェニルまたはベンジルから独立して選択される1以上の置換基により任意に置換されていてもよい)である)。

【 0 0 8 6 】

個々のR₂基の例は、水素(グリシンの「側鎖」)、ベンジル、フェニル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシル、ピリジン-3-イルメチル、tert-ブトキシメチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、1-ベンジルチオ-1-メチルエチル、1-メチルチオ-1-メチルエチル、1-メルカプト-1-メチルエチルおよびフェニルエチルを含む。

今のところ、好ましいR₂基はフェニル、ベンジル、シクロヘキシルおよびイソブチル

を含む。

【0087】

全身に投与される本発明の化合物については、化合物が前全身性の新陳代謝に影響されにくい、カルボキシエステラーゼの開裂の遅いエステルが好ましい。

したがって、標的物に無傷で達する化合物の性能は増加され、エステルは標的物の細胞内で酸物質に変換され得る。

【0088】

しかしながら、エステルが直接的に標的物に適用されるか、または例えば吸引によりそこへ指向される局部投与については、全身への暴露およびその結果として起こる好ましくない副作用を低減するため、エステルはエステラーゼの開裂速度の速いことが望ましいこともある。

10

【0089】

この発明の化合物内において、 α -アミノ酸エステルの α -炭素に隣接する炭素がモノ置換されている、すなわち R_2 が $-\text{CH}_2\text{R}^Z$ (R^Z はモノ置換基である)であると、該エステルは R_2 が例えばフェニルまたはシクロヘキシルである場合のように、該炭素がジまたはトリ置換されている場合より、さらに速く開裂する傾向がある。

【0090】

上記のように、PまたはZ基- $(\text{CH}_2)_z-\text{X}_1-\text{L}_1-\text{NHCH(R}_1\text{)R}_2$ において、結合部分- $(\text{CH}_2)_z-\text{X}_1-\text{L}_1-$ は、分子のアミノ酸エステルのモチーフ- $\text{NHCH(R}_1\text{)R}_2$ のアミノチアゾール部分に結合するために選択される個々の化学戦略から生じる。

20

明確に、カップリングのための化学戦略は広範に変動し、したがって L_1 、 X_1 および z の様々な多くの組合せが可能である。

【0091】

アミノ酸エステルのモチーフとアミノチアゾール部分との結合化学を作り上げる様々な正確な組合せは、概して化合物の本来の結合態様に無関係である。

他方、結合化学は、ある場合には、酵素との付加的な結合の相互作用を起こす。

【0092】

結合部分- $(\text{CH}_2)_z-\text{X}_1-\text{L}_1-$ の構造は、本発明の化合物におけるX部分の特性に依存して変動し得る。

例えば、Xがカルボニル基- $(\text{C}=\text{O})-$ であるとき、 X_1 が $-\text{C}(\text{C}=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{C}=\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{C}=\text{O})\text{NR}_4-$ または $-\text{S}(\text{C}=\text{O})_2\text{NR}_4-$ であるとき z が0であることの適合性の理由とはならないようである。

30

【0093】

上記のアミノ酸エステルのモチーフの恩恵(細胞中への簡単な進入、細胞内でのエステラーゼの加水分解および活性なカルボン酸加水分解物の細胞内での蓄積)は、アミノ酸エステルのモチーフとアミノチアゾール部分との結合が、分子からのアミノ酸の開裂をもたらす、細胞内でのペプチダーゼ活性のための基質でないときに、最もよく達成されるということも認められるべきである。

もちろん、細胞内ペプチダーゼに対する安定性は、該化合物を分裂した細胞含有物と培養し、いずれかのそのような開裂について分析することにより、容易に試験される。

40

【0094】

上記の一般的な観察を念頭に置き、基- $(\text{CH}_2)_z-\text{X}_1-\text{L}_1-$ を作り上げる種々のものを順に示す。

アミノチアゾール部分に結合しているメチレン基が任意であるように、 z は0または1である；

【0095】

基 L_1 において、 Alk^1 および Alk^2 の例は、存在するとき、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{C})-\text{C}-$ 、 $-\text{C}(\text{C})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{C})-$ および $-\text{CH}_2\text{C}(\text{C})\text{CH}_2-$ を含む。

50

【0096】

A1k¹およびA1k²のその他の例は、 $-\text{CH}_2\text{W}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{W}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{WCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{WCH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{WCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{WCH}_2\text{CH}_2\text{WCH}_2-$ および $-\text{WCH}_2\text{CH}_2-$ （ここで、Wは $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2-$ である）を含む。

A1k¹およびA1k²のさらなる例は、2価のシクロプロピル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル基を含む。

【0097】

L₁において、nが0であるとき、その基は炭化水素鎖（任意に置換されていてもよく、エーテル、チオエーテルまたはアミノ結合を有していてもよい）である。L₁中に任意の置換基が存在しないことが好ましい。

10

【0098】

mおよびpの両方が0であるとき、L₁は5～13の環原子を有する2価の1もしくは2環式の炭素環式基または複素環式基（任意に置換されていてもよい）である。

nが1であり、mおよびpの少なくとも1つが1であるとき、L₁は一つもしくは複数の炭化水素鎖および5～13の環原子を有する1もしくは2環式の炭素環式基または複素環式基（任意に置換されていてもよい）を含む2価の基である。

【0099】

存在するとき、Qは例えば2価のペンチル、ナフチル、シクロプロピル、シクロペンチルもしくはシクロヘキシル基、またはピペリジニル、ピペラジニル、インドリル、ピリジル、チエニルもしくはピロリル基のような、5～13の環原子を有する1もしくは2環式の複素環式基であり得るが、1,4-フェニレンが今のところ好ましい。

20

【0100】

特に、本発明のある実施態様では、L¹、mおよびpは0であり、nは1である。他の実施態様では、nおよびpは0であり、mは1である。さらなる実施態様では、m、nおよびpは全て0である。その上さらなる実施態様では、mは0であり、Qが単環式の複素環式基であってnは1であり、pは0または1である。

【0101】

A1k¹およびA1k²は、存在するとき、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ および $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ から選択され、Qは存在するとき1,4-フェニレンであり得る。

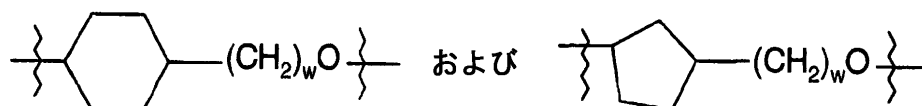
30

【0102】

基 $-\text{L}_1-\text{X}_1-[\text{CH}_2]_z-$ の特別の例は、 $-\text{C}(=\text{O})-$ および $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ ならびに $-(\text{CH}_2)_v-$ 、 $-(\text{CH}_2)_v\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_v-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_v\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_w-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_w\text{O}-$ 、

【0103】

【化5】



40

（式中、vは1、2、3、または4であり、wは1、2または3である）を含み、そのような $-\text{L}^1-\text{X}^1-[\text{CH}_2]_z-$ は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2\text{O}-$ である。

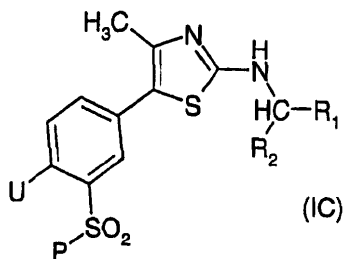
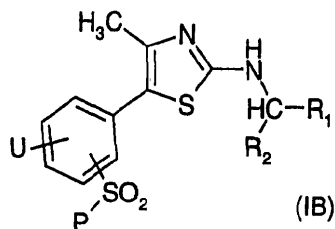
【0104】

本発明の特別の下位集合は、式(IB)の化合物、特に式(IC)の化合物からなる。

【0105】

50

【化 6】



(式中、U、P、 R_1 および R_2 は、上記で定義され、考察され、もしくは明確に記載されている)。

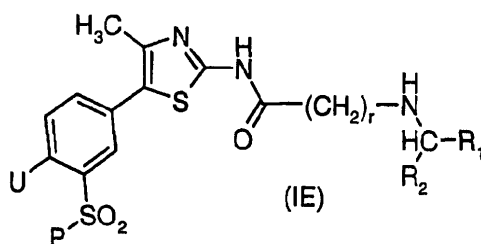
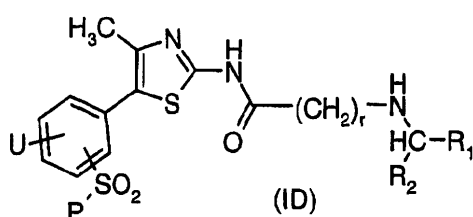
10

【0106】

本発明のさらに特別の下位集合は、式(I D)の化合物、特に式(I E)の化合物からなる。

【0107】

【化 7】



20

【0108】

(式中、U、P、 R_1 および R_2 は、上記で定義され、考察され、もしくは明確に記載されており、 r は1、2、3または4である。化合物(I D)および(I E)において、Uは例えば塩素であり、Pは例えばメチルであり得る)。

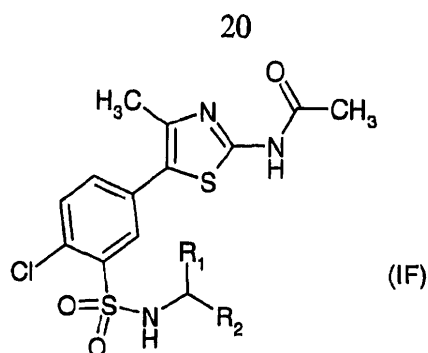
【0109】

本発明の化合物のさらにもう1つの特別の下位集合は、式(I F)の化合物からなる。

30

【0110】

【化 8】



40

(式中、 R_1 および R_2 は上記で式(I)に関連して定義されるか、より具体的に上記で考察されている)。

【0111】

上記のとおり、本発明が関連する化合物は、PI3キナーゼ群、特にPI3キナーゼおよび/またはPI3キナーゼ阻害剤であり、したがってヒトおよび他の哺乳類の腫瘍性、免疫性および炎症性疾患の治療において有用である。

【0112】

個々の患者に対する服用レベルは、用いられる特定の化合物の活性、年齢、体重、一般

50

的な健康状態、性別、食習慣、投与時間、投与経路、排泄速度、医薬の組合せおよび治療を受ける個々の疾患の症状を含む様々な要素に依存する。

最適な服用レベルおよび服用頻度は、臨床試験により決定される。

【0113】

本発明が関連する化合物は、薬物動態学的属性と整合性がとれたいずれかの経路による投与のために調製される。

経口投与可能な組成物は、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、トローチ剤、経口、局所もしくは無菌の非経口用の溶液もしくは懸濁液のような液体またはゲル製剤の形態であり得る。

【0114】

経口投与用の錠剤およびカプセル剤は、単回服用形態であってよく、結合剤、例えばシロップ、アカシア、ゼラチン、ソルビトール、トラガントまたはポリビニルピロリドン；充填剤、例えば乳糖、砂糖、とうもろこし澱粉、リン酸カルシウム、ソルビトールまたはグリシン；錠剤用滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコールまたはシリカ；崩壊剤、例えば馬鈴薯澱粉、またはラウリル硫酸ナトリウムのような許容される湿潤剤のような通常の賦形剤を含み得る。

錠剤は通常の医薬的な実務でよく知られる方法によりコーティングされていてもよい。

【0115】

経口用の液体製剤は、例えば水性もしくは油性の懸濁液、溶液、乳液、シロップまたはエリキシル剤の形態であるか、または使用前に水または他の適切な媒体で再調製するための乾燥製品として提供される。

【0116】

そのような液体製剤は、懸濁化剤、例えばソルビトール、シロップ、メチルセルロース、グルコースシロップ、ゼラチン、硬化食用油脂；乳化剤、例えばレシチン、ソルビタンモノオレートまたはアカシア；非水性媒体（食用オイルを含んでいてもよい）、例えばアーモンド油、分別ヤシ油、グリセリンのような油性エステル、プロピレングリコールまたはエタノール；防腐剤、例えばメチルもしくはプロピル p - ヒドロキシ安息香酸エステルまたはソルビン酸、および所望により風味剤または着色剤のような通常の添加剤を含んでいてもよい。

【0117】

皮膚への局所的な適用のため、医薬はクリーム、ローションまたは軟膏に調製され得る。

医薬のために用いられるクリームまたは軟膏製剤は、例えば英国薬局方のような調剤学の標準的な教科書に記載の、当技術分野においてよく知られる通常の製剤である。

【0118】

吸入による局所的な適用のため、医薬は例えば加圧式ジェット噴霧器もしくは超音波噴霧器によるか、あるいは好ましくは加圧ガス式定量エアゾル、または微粉末の非加圧ガス式投与、例えば吸入用カプセル剤またはその他の「乾燥粉剤」の投与システム用に調製される。

【0119】

例えば加圧ガス（例えば、定量エアゾルの場合のフリゲン）のような賦形剤、界面活性物質、乳化剤、安定化剤、防腐剤、風味剤および充填剤（例えば、粉末吸入の場合のラクトース）が、そのような吸入製剤に存在していてもよい。

吸入目的のため、患者にとって適当な吸入技術を用い、最適な粒子径のエアロゾルが生成され、投与され得る多数の器具が入手可能である。

【0120】

定量エアゾルのため、特に粉末吸入器の場合、アダプター（スパーサー、エクспанダー）および洋梨型の容器（例えば、ネブレイター（Nebulator（商標））、ヴォルマティック（Volumatic（商標）））ならびにパファスプレーを放出する自動器具（オートヘイラー（Autohaler（商標）））の使用に加えて、多くの技術的な解決法が利用可能である

10

20

30

40

50

(例えば、ディスクヘイラー (Diskhaler (商標))、ロタディスク (Rotadisk (商標))、ターボヘイラー (Turbohaler (商標)) または、例えば欧州特許出願 EP 0505321 に記載の吸入器)。

【0121】

眼への局所的適用のため、医薬は適切な無菌の水性媒体または非水性媒体中の溶液または懸濁液に調製され得る。

添加剤、例えばメタ重亜硫酸ナトリウムまたはエデト酸 2 ナトリウムのような緩衝剤；酢酸フェニル水銀もしくは硝酸フェニル水銀、塩化ベンザルコニウムまたはクロルヘキシジンのような殺菌剤ならびに防かび剤を含む防腐剤、およびハイプロメロース (hypromellose) のような増粘剤も含まれ得る。

【0122】

無菌の媒体中の有効成分は非経口でも投与され得る。

用いられる媒体および濃度にもよるが、薬剤は媒体中に懸濁または溶解され得る。

有利には、局所麻酔剤、防腐剤および緩衝剤のようなアジュバントが媒体中に溶解され得る。

【0123】

合成

本発明の化合物は、以下の実施例で記載される多くの方法により製造され得る。

以下に記載される反応において、反応中の好ましくない副反応を回避するため、最終生成物中で必要な場合、反応性の官能基、例えばヒドロキシ、アミノ、カルボキシ基を保護することが必要な場合もある (例えば、Greene, T. W., 「Protecting Groups in Organic Synthesis」 John Wiley and Sons, 1999 を参照)。

通常のプロtection基を標準的技法と併せて用いてもよい。

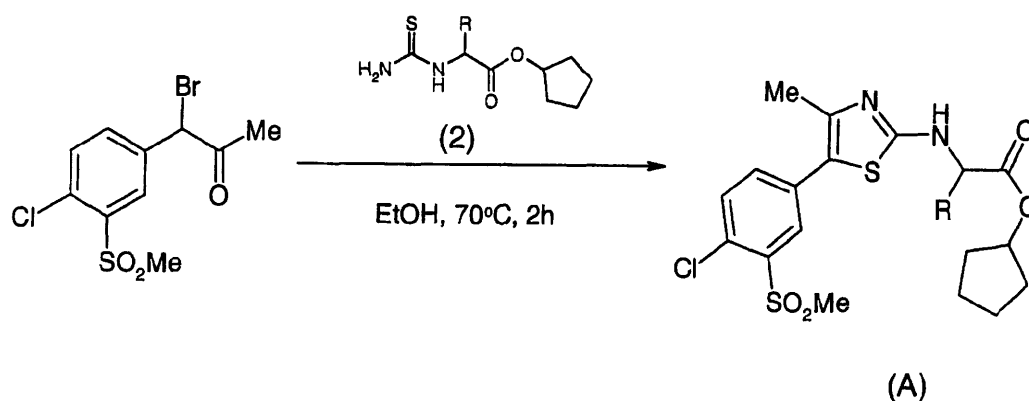
【0124】

本発明の一部の化合物に到る一般的な経路は、スキーム 1 に代表される。

【0125】

スキーム 1

【化 9】



【0126】

かくして、WO 03072552 に記載された方法を用いて、式 (2) のチオ尿素および類似の試剤を 1 - プロモ - 1 - (4 - クロロ - 3 - メタンシルホニルフェニル) - プロパン - 2 - オンおよび類似の試剤と縮合させて、チアゾール (A) および類似の化合物を得る。

【0127】

スキーム 2 で示されるように、炭酸カリウムまたは炭酸カルシウムのような金属塩基の存在下、ジクロロメタンのような不活性な塩素系溶媒中、式 (3) に類似のアミノ酸エステルをチオホスゲンと反応させることにより、式 (2) のチオ尿素を製造することができる。

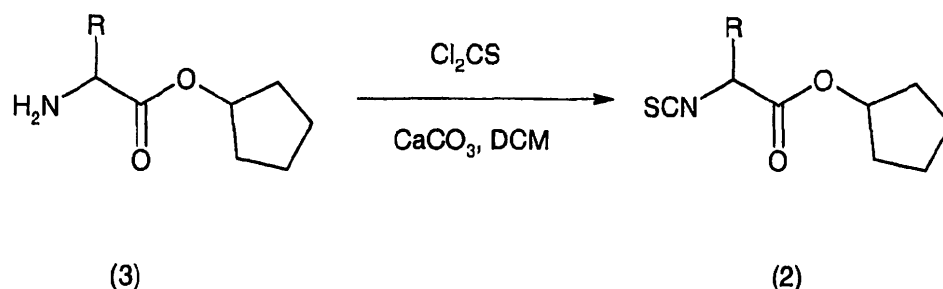
そのような方法は、当業者によく知られた文献中に記載にされている (例えば、March'

s Advanced Organic Chemistry, John Wiley and Sons, 1992)。

【 0 1 2 8 】

スキーム 2

【 化 1 0 】



10

【 0 1 2 9 】

本発明の一般式 (B) の化合物およびその類似化合物は、スキーム 3 に要約された経路により製造することができる。

かくして、ジクロロメタン中、常温で、式 (6) のカルバメートをトリフルオロ酢酸と処理することにより、チアゾール (B) が得られる。

【 0 1 3 0 】

DMF のような非プロトン性溶媒中、EDC および HOBT のようなカルボジイミドを用いて、一般式 (5) の適宜置換されたカルボン酸を式 (4) のアミノチアゾールとカップリングさせることにより、カルバメート (6) を製造することができる (WO 03072552)。

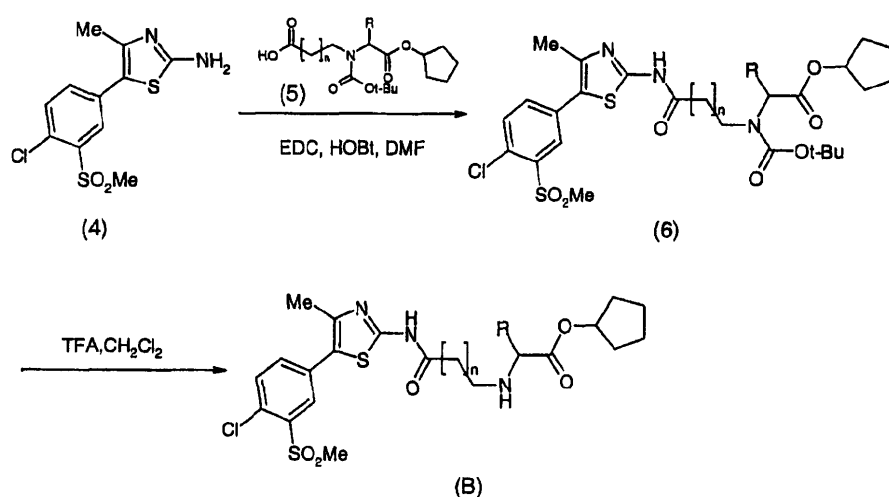
20

アミド結合の形成についてのいくつかの方法をこの工程に適用できることは、当業者に知られている (March's Advanced Organic Chemistry, John Wiley and Sons, 1992)。

【 0 1 3 1 】

スキーム 3

【 化 1 1 】



30

40

【 0 1 3 2 】

スキーム 4 に記載のようにして、一般式 (5) のカルボン酸を製造することができる。

かくして、パラジウム触媒下、THF またはエタノールのような溶媒中、常温での式 (7) のベンジルエステルを水素化することにより、式 (5) の酸を得る。

【 0 1 3 3 】

ジクロロメタンまたは THF のような不活性溶媒中、トリエチルアミンのようなアミン塩基の存在下、式 (8) のアミノ酸エステルをジ-tert-ブトキシカルボネートと反応させることにより、式 (7) のベンジルエステルを製造することができる。

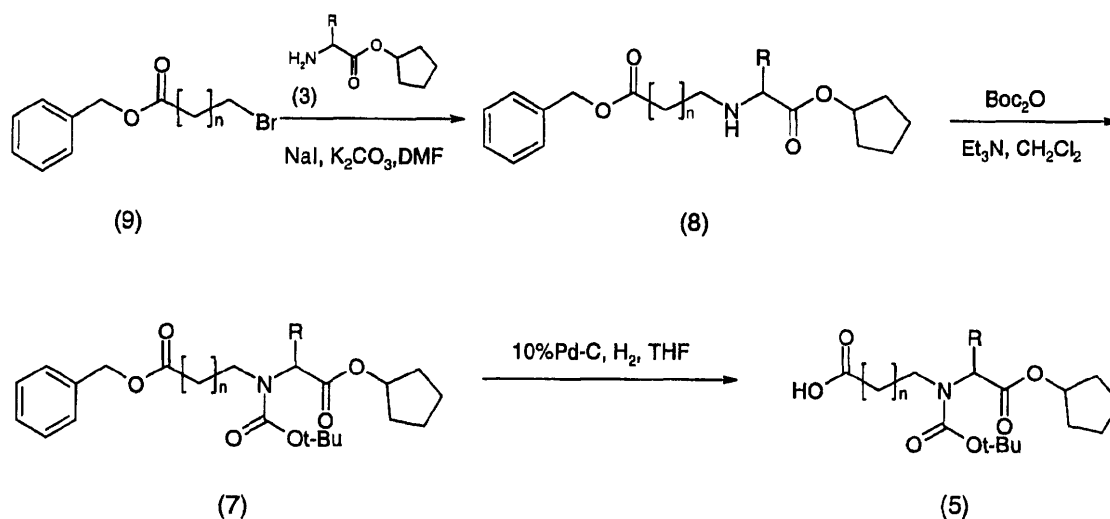
50

ヨウ化ナトリウムおよび炭酸カリウムの存在下、DMFのような非イオン性溶媒中で、L-ロイシンシクロペンチルエステルのような一級アミノ酸エステルを、プロモアルカン酸ベンジルエステル(9)でアルキル化することにより、アミノ酸エステル(8)を製造することができる。

【0134】

スキーム4

【化12】



10

20

【0135】

スキーム5で示されるように、水酸化リチウムまたは水酸化ナトリウム水溶液を用い、テトラドロフランのような有機相溶性溶媒の存在下に、一般式(A)のエステルを加水分解処理することにより、本発明の一般式(C)のアミノ酸および類似化合物を製造することができる。

【0136】

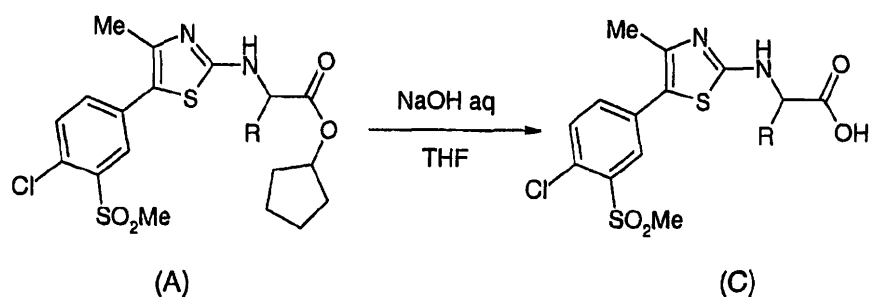
同様に、スキーム3に記載される式(B)のエステルを、例えばt-ブトキシカルボニル誘導体としてN-保護し、次いでN-保護された酸に加水分解し、さらにスキーム6で示されるように、ジクロロメタン中、常温で、例えばトリフルオロ酢酸で脱保護して、一般式(D)のアミノ酸を得ることもできる。

30

【0137】

スキーム5

【化13】

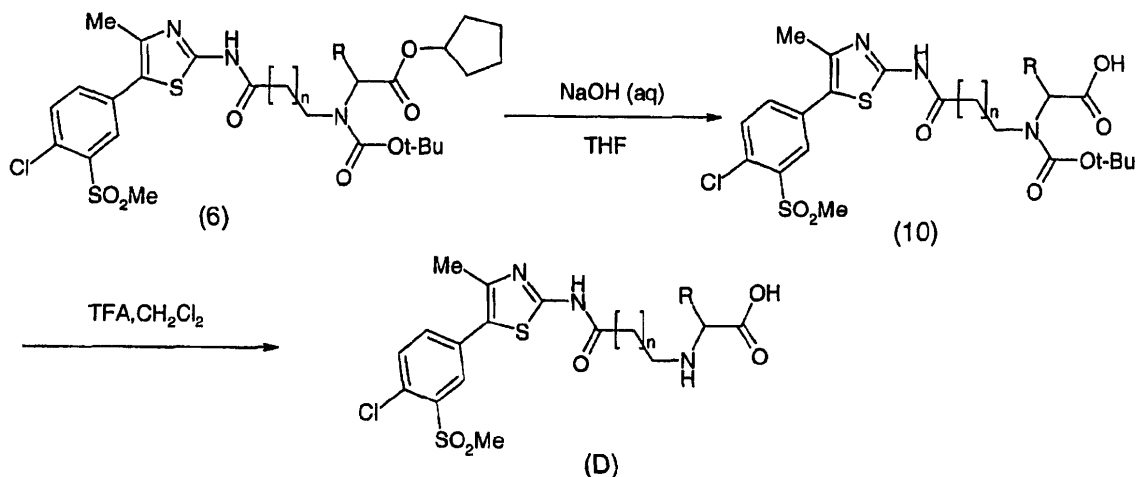


40

【0138】

スキーム6

【化 1 4】



10

【 0 1 3 9】

さらなる経路において、スキーム 7 に記載の方法により、一般式 (E) のアミノ酸エステルおよび類似のエステルを製造することができる。

WO 03072552 に記載の方法を用い、式 (11) のチオ尿素を 1 - ブロモ - 1 - (4 - クロロ - 3 - メタンスルホニルフェニル) - プロパン - 2 - オンと縮合させて、式 (12) のチアゾールを得ることができる。

20

【 0 1 4 0】

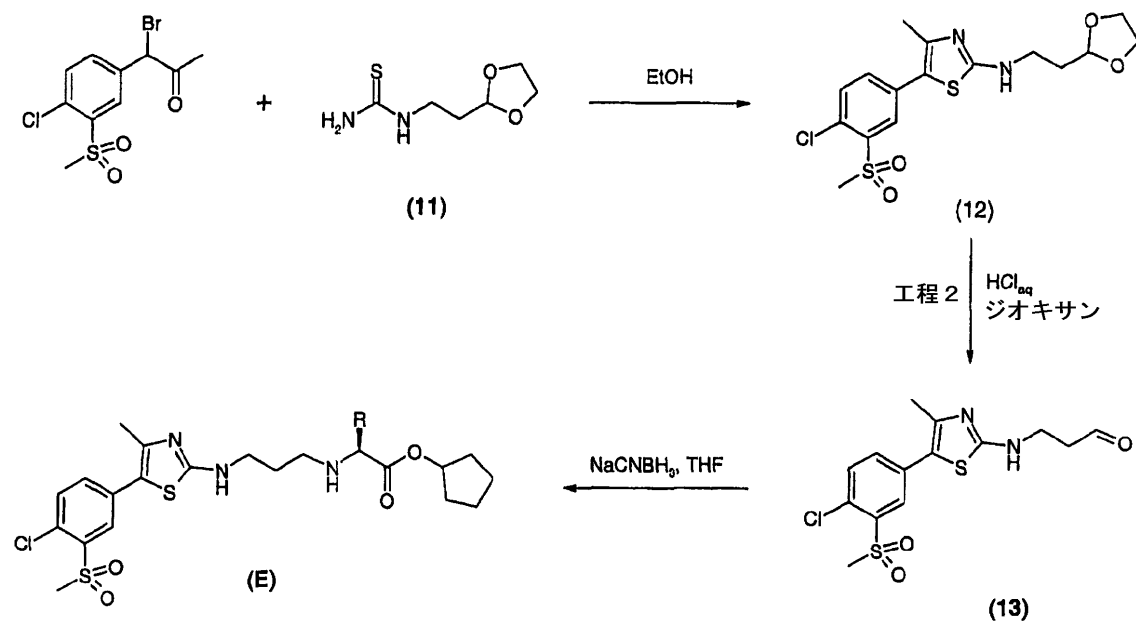
(12) のアルドール保護官能性を水性酸性条件下で脱保護することにより、式 (13) のアルデヒドを得ることができる。

アルデヒド (13) をアミノ酸エステルと反応させて、一般式 (E) の化合物および類似のエステルを得ることができる。

【 0 1 4 1】

スキーム 7

【化 1 5】



30

40

【 0 1 4 2】

さらなる経路において、スキーム 8 に記載の方法により、式 (F) のアミノ酸エステルおよび類似のエステルを製造することができる。

かくして、スルホニルクロライド (14) を一般式 (15) のアミノ酸エステルと反応

50

させて、式(16)のスルホンアミドを得ることができる。

【0143】

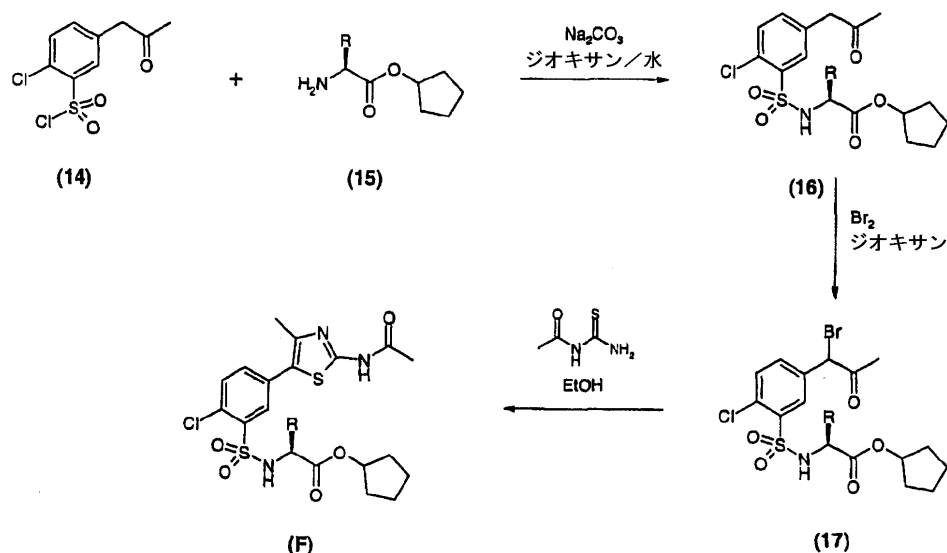
ジオキサン中、(16)を臭素で処理して、一般式(17)のプロモケトンを得ることができる。

エタノール中、(17)をアセチルチオ尿素と反応させて、一般式(F)のエステルおよび類似のエステルを得ることができる。

【0144】

スキーム8

【化16】



10

20

【0145】

以下の実施例は、本発明のいくつかの個々の化合物の製造および特性を示す。温度は全てである。

次の略語が用いられる。

【0146】

MeOH = メタノール

EtOH = エタノール

EtOAc = 酢酸エチル

Boc = tert-ブトキシカルボニル

DCM = ジクロロメタン

【0147】

DMF = ジメチルホルムアミド

DMSO = ジメチルスルホキシド

TFA = トリフルオロ酢酸

THF = テトラヒドロフラン

Na_2CO_3 = 炭酸ナトリウム

【0148】

HCl = 塩酸

DIPEA = ジイソプロピルエチルアミン

NaH = 水素化ナトリウム

NaOH = 水酸化ナトリウム

NaHCO_3 = 炭酸水素ナトリウム

【0149】

Pd/C = パラジウム炭素

TME = tert-ブチルメチルエーテル

30

40

50

N_2 = 窒素

P y B o p = ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシ - トリス - ピロリジノ - ホスホニウム
ヘキサフルオロホスフェート

Na_2SO_4 = 硫酸ナトリウム

【 0 1 5 0 】

Et_3N = トリエチルアミン

NH_3 = アンモニア

T M S C l = トリメチルクロロシラン

NH_4Cl = 塩化アンモニウム

L i A l H₄ = 水素化アルミニウムリチウム

【 0 1 5 1 】

p y B r O P = ブロモ - トリス - ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート

M g S O₄ = 硫酸マグネシウム

ⁿB u L i = n - ブチルリチウム

C O₂ = 二酸化炭素

E D C I = N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩

【 0 1 5 2 】

Et_2O = ジエチルエーテル

L i O H = 水酸化リチウム

H O B t = 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール

E L S = エバポレイティブ光散乱

T L C = 薄層クロマトグラフィ

【 0 1 5 3 】

m l = ミリリットル(s)

g = グラム(s)

m g = ミリグラム(s)

m o l = モル(s)

m m o l = ミリモル(s)

L C M S = 高速液体クロマトグラフィ/質量分析器

N M R = 核磁気共鳴

R T = 室温

【 0 1 5 4 】

マイクロ波照射は、マイクロ波反応装置に照準を合わせた C E M ディスカバーを用いて行った。

ジーンバック・シリーズ I (GeneVac Series1) を用いて加温することなく、またはバックランプ (VacRamp) を取り付けたジーンバック・シリーズ I I を用いて 3 0 であるいはブチ (Buchi) 回転式エバポレーターを用いて、溶媒を除去した。

シリサイクル (Silicycle) から得た粒子径 4 0 ~ 6 3 μm (2 3 0 ~ 4 0 0 メッシュ) のシリカゲルを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィにより化合物を精製した。

【 0 1 5 5 】

プレパラティブ HPLC による化合物の精製は、逆相サーモハイパーシル - キーストーン・ハイパープレップ (ThermoHypersil - Keystone Hyperprep) HS C18 カラム (1 2 μm 、100 × 21.2 mm)、比率 20 - 100 % B (A = 水 / 0 . 1 % TFA、B = アセトニトリル / 0 . 1 % TFA) 9 . 5 分以上、流速 = 3 0 m l / 分、注射溶媒 2 : 1 DMSO : アセトニトリル (1 . 6 m l)、UV 検出 2 1 5 n m、を用いるギルソンシステムズ (Gilson systems) で行った。

【 0 1 5 6 】

¹H N M R スペクトルは、ブルカー 400 MHz AV またはブルカー 300 MHz AV 分光計を用いて、重水素化溶媒中で測定した。ケミカルシフト は p p m である。薄層クロマトグラフィ (TLC) 分析は、キーゼルゲル 6 0 F₂₅₄ (MERCK) プレートを用い、UV 光で視覚化して

10

20

30

40

50

行った。

【 0 1 5 7 】

HPLCMS分析は、アジレントHP1100、ウォーターズ600またはウォーターズ1525LCシステムズで、逆相ハイパーシル (Hypersil) BDS C18カラム (5 μ m、2.1 \times 50 mm) を用い、比率 0 - 9 5 % B (A = 水 / 0 . 1 % TFA、B = アセトニトリル / 0 . 1 % TFA)、2 . 1 0 分かけて、流速 1 . 0 m l / 分で行った。

【 0 1 5 8 】

UVスペクトルは、ギルソンG1315 ダイオード・アレー・ディテクター、G1214 単波長UV検出器、ウォーターズ2487二波長UV検出器、ウォーターズ2488二波長UV検出器またはウォーターズ2996ダイオードアレーUV検出器を用い、215 nmで記録した。

10

【 0 1 5 9 】

マスペクトルは、m / z 範囲 1 5 0 ~ 8 5 0 で、1 秒当たり 2 走査または 1 . 2 秒当たり 1 走査のサンプリング割合で、Z - スプレー・インターフェイスを組み合わせたマイクロマス (Micromass) LCTまたはZ - スプレーもしくはMUXインターフェイスを組み合わせたマイクロマスLCTを用いて得た。

データは、オープン・リンクス (OpenLynx) およびオープン・リンクス・ブラウザ (Browser) のソフトウェアを用いて、まとめ、報告した。

【 0 1 6 0 】

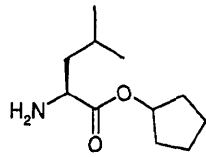
中間体

以下に記載される実施例で製造のための中間体として、次のアミノ酸エステルを用いた。

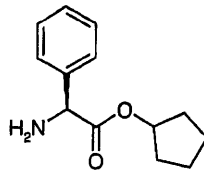
20

【 0 1 6 1 】

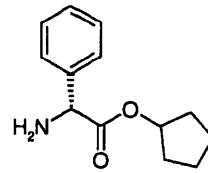
【化 1 7】



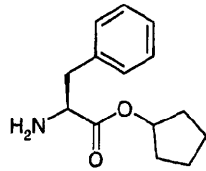
中間体 A



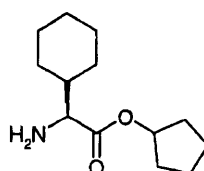
中間体 B



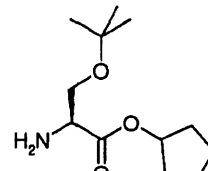
中間体 C



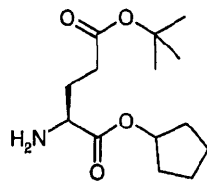
中間体 D



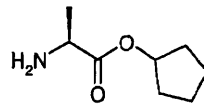
中間体 E



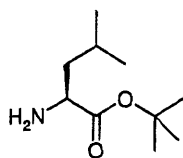
中間体 F



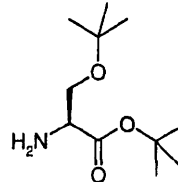
中間体 H



中間体 I



中間体 J



中間体 K

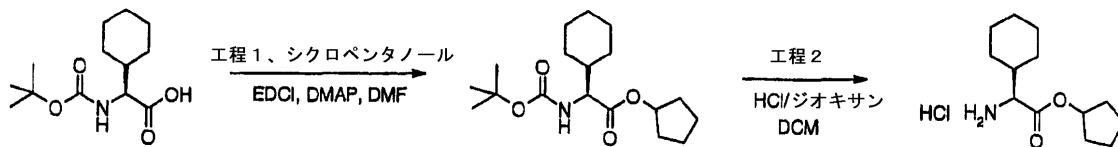
【 0 1 6 2】

上記中間体の製造方法

製法 I (中間体 A、D、E および I の製造のために用いられる)

【 0 1 6 3】

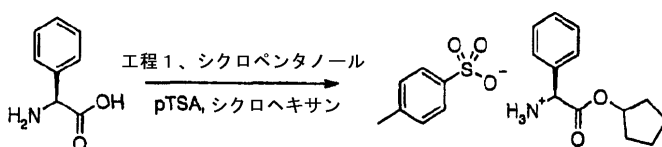
【化 1 8】



【 0 1 6 4】

製法 II (中間体 B および C の製造のために用いられる)

【化 1 9】



10

20

30

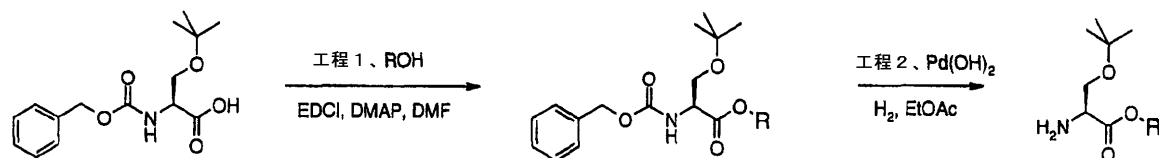
40

50

【 0 1 6 5 】

製法 I I I (中間体 F および H の製造のために用いられる)

【 化 2 0 】



【 0 1 6 6 】

製法 I (中間体 E、シクロペンチル (2 S) - アミノ (シクロヘキシル) アセテートにつ
いて例示)

10

【 0 1 6 7 】

工程 1

0 の (S) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - シクロヘキシル - プロピオン酸 (5 g , 19.4 mmol) の DMF (50 ml) 溶液に、シクロペンタノール (8.8 ml , 97.15 mmol)、EDC (4.09 g , 21.37 mmol) および最後に DMAP (237 mg , 1.94 mmol) を加えた。反応混合物を室温に温め、18 時間攪拌した。DMF を真空下に除去して澄明な油状物を得た。この油状物を水と EtOAc に分離した。有機相を乾燥し ($MgSO_4$)、真空下に濃縮した。粗抽出物をカラムクロマトグラフィ (25 % EtOAc のヘプタン溶液) で精製して、澄明な油状物として所期の物質を得た (14.87 g , 55 %)

20

1H NMR (300 MHz , d_6 - DMSO) : 7.09 (1 H , d)、5.08 (1 H , t)、3.76 (1 H , t)、1.50 - 1.85 (10 H , br m)、1.39 (9 H , s)、1.00 - 1.25 (9 H , br m)

【 0 1 6 8 】

工程 2 (中間体 E)

工程 1 の物質 (14.87 g , 45.69 mmol) を DCM (100 ml) 中に溶解し、4M HCl / ジオキサン (22.8 ml , 91.38 mmol) で処理し、反応混合物を室温で 24 時間攪拌した。減圧下に粗混合物を濃縮して、橙色の油状物を得た。Et₂O でこれを粉砕して、白色の沈殿物を得た。これを Et₂O でさらに洗浄して、白色の粉末として所期の物質を得た (7.78 g , 65 %)。

30

1H NMR (300 MHz , d_6 - DMSO) : 8.45 (3 H , br s)、5.22 (1 H , t)、3.28 (1 H , d)、1.95 - 1.50 (10 H , br m)、1.30 - 0.90 (9 H , br m)

【 0 1 6 9 】

この経路を介して中間体 A、D、G および I も製造した。

それぞれの化合物のデータは以下のとおりである。

中間体 A シクロペンチル L - ロイシネート

m/z 200 [$M + H$]⁺、 1H NMR (300 MHz , $CDCl_3$) : 0.90 (6 H , t , $J = 6.4$ Hz)、1.23 - 1.94 (11 H , m)、3.38 (1 H , dd , $J = 8.4$, 5.9 Hz)、5.11 - 5.22 (1 H , m)

40

【 0 1 7 0 】

中間体 D シクロペンチル L - フェニルアラニネート

m/z 234 [$M + H$]⁺、 1H NMR (300 MHz , $CDCl_3$) : 7.23 - 7.18 (5 H , m)、5.44 (1 H , m)、5.14 (1 H , m)、3.44 - 3.34 (2 H , m)、1.94 - 1.41 (8 H , br m)

【 0 1 7 1 】

中間体 I シクロペンチル L - アラニネート

m/z 158 [$M + H$]⁺、 1H NMR (300 MHz , CD_3OD) : 1.48 (3 H , d)、1.70 - 1.77 (6 H , m)、1.87 - 1.97 (2 H , m)、4.03 (2 H ,

50

q)、5.28 (1H, m)

【0172】

製法 I I (中間体 B、シクロペンチル(2S)-アミノ(フェニル)アセテート トシレートについて例示)

(S)-フェニルグリシン(5g, 33.1mmol)のシクロヘキサン(150ml)スラリーに、シクロペンタノール(29.84ml, 33.1mmol)およびp-トルエンスルホン酸(6.92g, 36.4mmol)を加えた。反応液をディーン-スターク(Dean-Stark)レシーバーで固定し、完全に溶解させるため135℃に加熱した。12時間後、反応液を室温に冷却して、白色固体の沈殿物を得た。減圧下で乾燥する前に、固形物を濾別し、EtOAcで洗浄して、所期の物質を白色の固体として得た(11.01g, 85%)。

10

¹H NMR(300MHz, d₆-DMSO) : 8.82(2H, br s)、8.73(1H, br s)、7.47(7H, m)、7.11(2H, d)、5.25(1H, br s)、5.18(1H, m)、2.29(3H, s)、1.87-1.36(8H, m)

【0173】

中間体 C もこの経路で製造した。この中間体についてのデータは次のとおりである。

中間体 C シクロペンチル(2R)-アミノ(フェニル)アセテート トシレート塩

¹H NMR(300MHz, d₆-DMSO) : 8.80(2H, br s)、8.74(1H, br s)、7.44(7H, m)、7.13(2H, d)、5.28(1H, br s)、5.21(1H, m)、2.26(3H, s)、1.85-1.30(8H, m)

20

【0174】

製法 I I I (中間体 F、シクロペンチル O-tert-ブチル-L-セリネートについて例示)

工程 1

0 の(S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-tert-ブトキシ-プロピオン酸(25g, 84.65mmol)のDMF(250ml)溶液に、シクロペンタノール(15.36ml, 169.3mmol)、EDCI(17.85g, 93.11mmol)および最後にDMAP(1.03g, 8.46mmol)を加えた。反応混合物を室温に温め、18時間攪拌した。DMFを真空下に除去して、黄色の油状物を得た。これを水とEtOAcに分離した。有機相を乾燥し(MgSO₄)、真空下に濃縮した。粗抽出物をカラムクロマトグラフィ(25%EtOAcのヘプタン溶液)で精製して、所期の物質を澄明な油状物として得た。これを同定することなく、次の工程で直接用いた。

30

【0175】

工程 2

工程 1 での生成物をEtOAc(150ml)中に溶解し、Pd(OH)₂(10mol%)で処理し、水素雰囲気下で32時間攪拌した。反応終了後、セライトを用いた濾過により触媒を除去し、濾液を真空下に濃縮して、所期の物質を澄明な油状物として得た(15.96g, 2工程で82%)。

¹H NMR(300MHz, d₆-DMSO) : 5.17(1H, t)、3.45(1H, m)、3.34(2H, q)、1.90-1.50(9H, br m)、1.08(9H, s)

40

【0176】

中間体 H もこの経路で製造した。この中間体についてのデータは次のとおりである。

中間体 H 5-tert-ブチル 1-シクロペンチル L-グルタメート

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) : 1.47(9H, s)、1.53-1.99(10H, m)、2.38(2H, t)、3.41(1H, dd)、5.21(1H, m)

【0177】

中間体 J および K は商業的に入手可能である。

上記の中間体すべてを遊離塩基として、アミノ酸のカップリング反応で用いた。

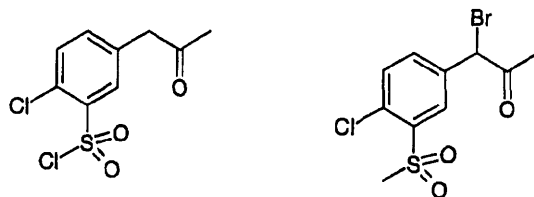
適切な無機塩基(例えば、NaHCO₃)で上記の塩を滴定することにより、それぞれの遊離塩基を製造できることは、当業者にとって自明である。

50

【 0 1 7 8 】

以下に記載の実施例における製造のため、その他の次の中間体も用いた。

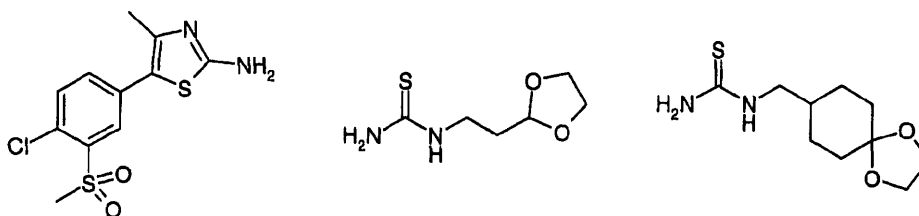
【 化 2 1 】



中間体 L

中間体 M

10



中間体 N

中間体 O

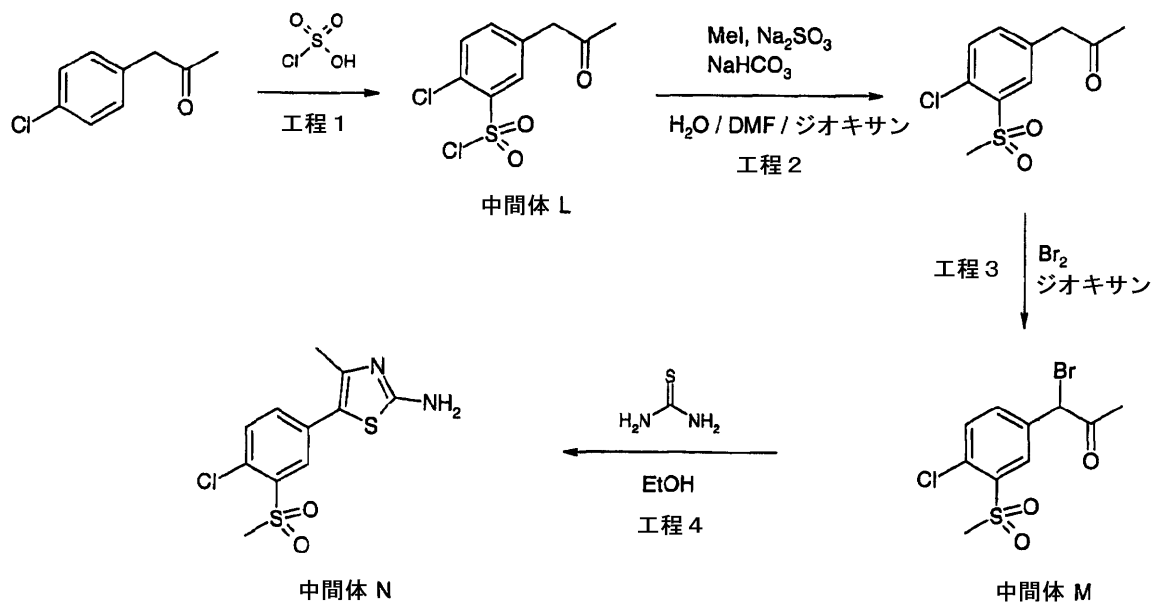
中間体 P

20

【 0 1 7 9 】

中間体 L、M および N の合成

【 化 2 2 】



30

40

【 0 1 8 0 】

工程 1 中間体 L

クロロスルホン酸 (30 ml) に 2 - クロロフェニルアセトン (4 g, 23.7 mmol) を -10 で滴下した。反応液を室温に温め 36 時間攪拌した。反応終了後、粉碎した氷 (500 ml) にゆっくりと加えることにより、反応液を急冷した。水溶液を次いで EtOAc (3 × 100 ml) で抽出し、1 つにまとめた有機相を乾燥し (MgSO₄)、真空下に濃縮して、表題の化合物を得た (6.7 g, 98%)。

m/z 289 [M + Na]⁺, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 7.96 (1 H, d, J = 2.1 Hz), 7.62 (1 H, d, J = 8.7 Hz), 7.49 (1 H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 3.86 (2 H, s), 2.30 (3 H, s)

50

【 0 1 8 1 】

工程 2

水 (1 0 0 ml) 中の Na_2SO_3 (5 . 9 7 g , 4 7 . 7 mmol) および NaHCO_3 (3 . 9 8 g , 4 7 . 4 mmol) の混合物を 7 0 ° で攪拌した。これに工程 1 の生成物 (6 . 3 3 g , 2 3 . 7 mmol) のジオキサン (2 0 0 ml) 溶液を加えた。次いで、7 0 ° で 1 時間攪拌を継続した。次いで、反応液を室温に冷却し、真空下に濃縮した。残留物を DMF (2 0 0 ml) 中に再溶解し、MeI (2 . 9 5 ml , 4 7 . 7 mmol) で処理した。次いで、混合物を 4 0 ° に 1 時間で加温した。次いで、真空下に溶媒のほとんどを濃縮し、残留物を水 (2 0 0 ml) 中へ流し込み、EtOAc (3 × 2 0 0 ml) で抽出した。有機相を食塩水 (2 0 0 ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO_4) 、濃縮して、橙色の油状物 (5 . 9 5 g 、定量的) を得た。さらに精製もしくは同定をすることなく、次の工程でこの油状物を用いた。

10

【 0 1 8 2 】

工程 3 中間体 M 1 - ブロモ - 1 - [4 - クロロ - 3 - (メチルスルホニル) フェニル] アセトン

工程 2 の生成物 (5 . 9 5 g , 2 3 . 7 mmol) の 1 , 4 - ジオキサン (1 5 0 ml) 溶液に臭素 (9 1 2 μ l , 1 7 . 8 mmol) を室温で滴下した。反応液を室温で 2 4 時間攪拌し、次いで溶媒を真空下に除去した (浴温度を 3 0 ° より低く保った) 。残留物を EtOAc (2 5 0 ml) に溶解し、飽和 NaHCO_3 水溶液 (2 0 0 ml) 、水 (2 0 0 ml) および食塩水 (2 0 0 ml) で洗浄し、次いで乾燥し (MgSO_4) 、真空下に濃縮して、橙色の油状物を得た。これをフラッシュクロマトグラフィ (EtOAc / ヘプタン、1 : 1) で精製して、上記の物質を澄明な油状物として得た (1 . 3 1 g , 1 7 %) 。

20

^1H NMR (3 0 0 MHz , CDCl_3) : 2 . 4 6 (3 H , s) 、 3 . 3 1 (3 H , s) 、 5 . 4 3 (1 H , s) 、 7 . 6 1 (1 H , d , $J = 9 . 8 \text{ Hz}$) 、 7 . 4 3 (1 H , dd , $J = 1 . 1 , 9 . 8 \text{ Hz}$) 、 8 . 1 7 (1 H , d , $J = 1 . 1 \text{ Hz}$)

【 0 1 8 3 】

工程 4 中間体 N 5 - [4 - クロロ - 3 - (メチルスルホニル) フェニル] - 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - アミン

チオ尿素 (8 0 4 mg , 4 mmol) を工程 3 の生成物 (1 . 3 1 g , 4 mmol) のエタノール (4 0 ml) 溶液に加え、反応液を 7 0 ° で 1 . 5 時間攪拌した。冷却して白色の沈殿物を生成させ、それを濾過により単離し、EtOH (1 0 ml) および Et_2O (1 0 ml) で洗浄して、表題の化合物をクリーム色の粉末として得た (9 8 4 mg , 8 1 %) 。

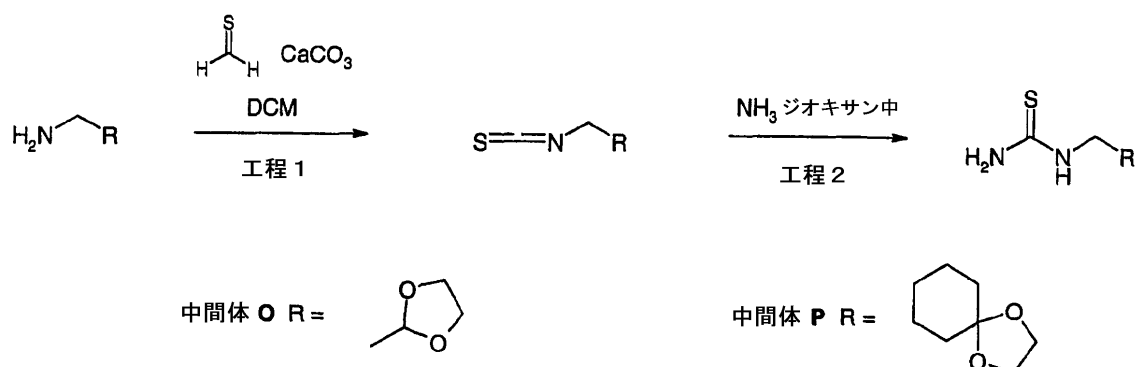
30

^1H NMR (3 0 0 MHz , CD_3OD) : 2 . 3 5 (3 H , s) 、 3 . 7 4 (3 H , s) 、 7 . 6 0 - 7 . 8 3 (2 H , m) 、 8 . 1 4 (1 H , d , $J = 1 . 1 \text{ Hz}$)

【 0 1 8 4 】

中間体 O および P の合成 (中間体 O について例示)

【 化 2 3 】



40

【 0 1 8 5 】

工程 1

強く攪拌した 2 - [1 , 3] ジオキソラン - 2 - イル - エチルアミン (1 . 0 g , 8 . 5

50

4 mmol) の DCM (20 ml) 溶液および水 (10 ml) に、 CaCO_3 (1.36 g, 13.66 mmol) を加えた。チオホスゲン (0.85 ml, 11.10 mmol) を 5 分かけて滴下し、生じた 2 相の混合物を室温で 18 時間強く攪拌した。反応混合物を水 (40 ml) で希釈し、有機相を分離した。水層を DCM (2 × 40 ml) で抽出し、合わせた有機層を水 (50 ml)、次いで食塩水 (50 ml) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、真空下に濃縮して、黄色の油状物を得た (1.36 g, 100%)。この物質をさらに精製することなく、次の工程で用いた。

【0186】

工程 2 中間体 O 1 - [2 - (1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) エチル] チオ尿素

0.5 M NH_3 のジオキサン (51.5 ml) 溶液に工程 1 の生成物 (1.36 g, 8.58 mmol) を溶解し、室温で 36 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に蒸発乾固し、フラッシュクロマトグラフィ (DCM 中 2 ~ 10 % MeOH) で精製して、黄色の油状物として上記の物質を得た (1.55 g, 100%)。

10

LCMS 純度 100%、 m/z 177 [$\text{M} + \text{H}$]⁺

【0187】

中間体 P も 1 - (1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デク - 8 - イル) メタンアミンからこの経路で製造した。

この中間体についてのデータは次のとおりである。

1 - (1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デク - 8 - イルメチル) チオ尿素 (中間体 P)

20

LCMS 純度 100%、 m/z 215 [$\text{M} + \text{H}$]⁺

【実施例】

【0188】

以下は、本発明により請求される化合物の代表的な実施例である。

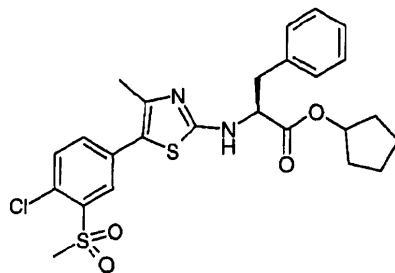
【0189】

実施例 1

シクロペンチル N - {5 - [4 - クロロ - 3 - (メチルスルホニル) フェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル} - L - フェニルアラニネート

【化 24】

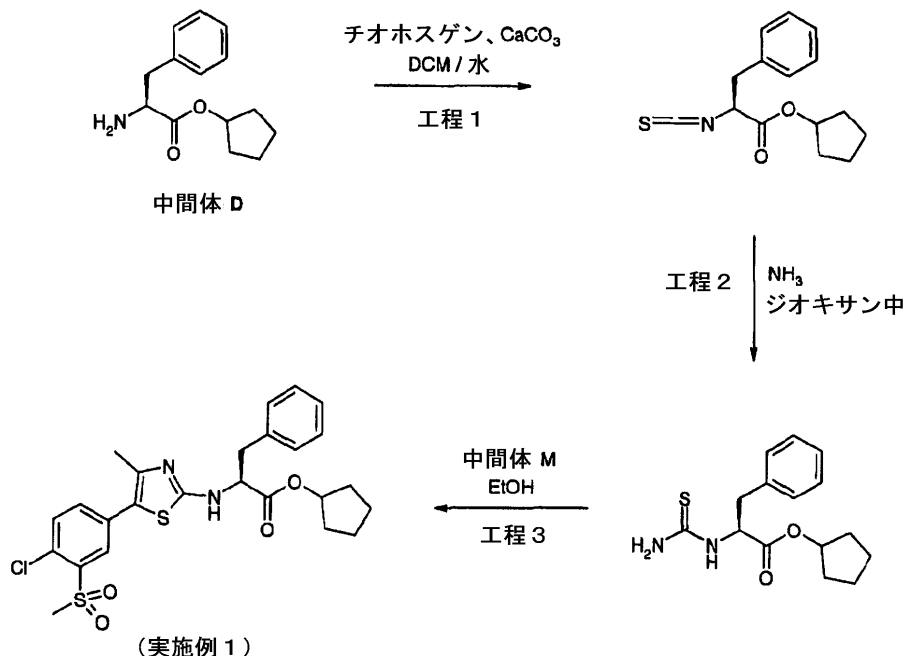
30



【0190】

実施例 1 の化合物を次の方法により製造した。

【化 2 5】



10

工程 1

20

DCM (20 ml) および水 (10 ml) の混液中の中間体 D (2.0 g, 8.58 mmol) の溶液に、CaCO₃ (1.37 g, 13.73 mmol) を加えた。生じる白色の懸濁液を攪拌し、チオホルゲン (0.85 ml, 11.16 mmol) をゆっくりと加え (5 分かけて)、反応液を室温で 1 時間攪拌した。次いで反応混合物を水 (20 ml) で希釈した。有機層を単離し、水層を DCM (20 ml) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (20 ml) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、真空下に蒸発させて橙色の油状物を得た (2.1 g, 89%)。これをさらに精製もしくは同定することなく、次の工程で用いた。

【0191】

工程 2

30

工程 1 からの生成物 (0.3 g, 1.09 mmol) を 0.5 M の NH₃ のジオキサン (6.55 ml) 溶液に溶解し、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に蒸発乾固し、フラッシュクロマトグラフィ (2% MeOH の DCM 溶液) で精製して、黄色の油状物として上記の化合物を得た (0.2 g, 62%)。

LCMS 純度 92%、 m/z 293 [M + H]⁺

【0192】

工程 3

40

EtOH (2 ml) 中の中間体 M (50 mg, 0.15 mmol) および工程 2 の生成物 (49 mg, 0.17 mmol) の混合物を 70℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に蒸発乾固し、EtOAc (5 ml) および NaHCO₃ 飽和水溶液 (1 ml) に分配した。EtOAc 層を乾燥し (Na₂SO₄)、真空下に濃縮して、暗橙色の油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィ (30% EtOAc ヘプタン中) で精製して、所期の物質を黄色の固体として得た (51 mg, 64%)。

LCMS 純度 95%、 m/z 519 [M + H]⁺、¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 1.40 - 1.75 (8 H, m)、2.15 (3 H, s)、2.90 - 3.10 (2 H, m)、3.35 (3 H, s)、4.05 - 4.55 (1 H, m)、5.00 - 5.05 (1 H, m)、7.05 - 7.20 (5 H, m)、7.50 - 7.55 (2 H, m)、7.90 - 7.95 (1 H, m)

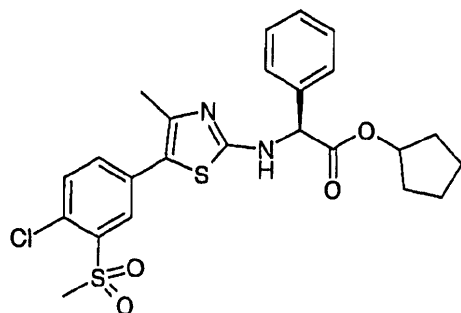
【0193】

実施例 2

シクロペンチル (2S) - ({ 5 - [4 - クロロ - 3 - (メチルスルホニル)フェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル } アミノ) (フェニル) アセテート

50

【化 2 6】



10

【 0 1 9 4 】

実施例 1 の化合物についての記載されたのと同様の方法で、中間体 B および中間体 M から実施例 2 の化合物を製造した。

LCMS 純度 98%、 m/z 505 $[M+H]^+$ 、 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : 1.45 - 1.90 (8 H, m)、2.30 (3 H, s)、3.35 (3 H, s)、5.15 - 5.25 (1 H, m)、5.45 - 5.50 (1 H, m)、7.35 - 7.50 (5 H, m)、7.65 - 7.70 (2 H, m)、8.05 - 8.10 (1 H, m)

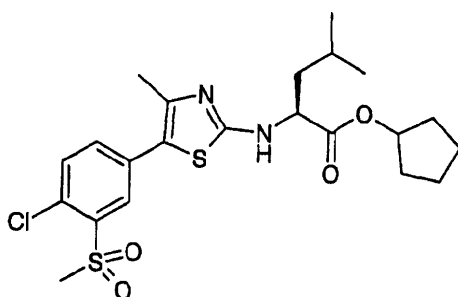
【 0 1 9 5 】

実施例 3

シクロペンチル N - { 5 - [4 - クロロ - 3 - (メチルスルホニル)フェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル } - L - ロイシネート

20

【化 2 7】



30

【 0 1 9 6 】

実施例 1 の化合物について記載されたのと同様の方法で、中間体 A および中間体 M から実施例 3 の化合物を製造した。

LCMS 純度 98%、 m/z 485 $[M+H]^+$ 、 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : 0.85 - 0.95 (6 H, m)、1.45 - 1.80 (11 H, m)、2.15 (3 H, s)、3.35 (3 H, s)、4.25 - 4.35 (1 H, m)、5.05 - 5.15 (1 H, m)、7.55 - 7.60 (2 H, m)、7.80 - 7.90 (1 H, m)

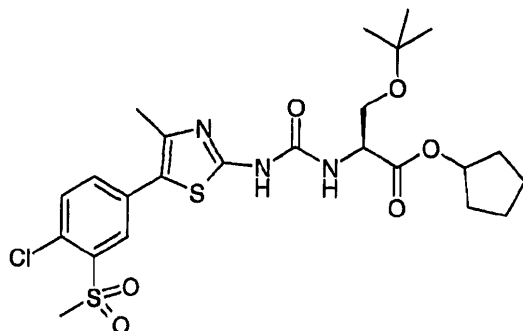
【 0 1 9 7 】

実施例 4

シクロペンチル O - tert - ブチル - N - ({ 5 - [4 - クロロ - 3 - (メチルスルホニル)フェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル } カルバモイル) - L - セリネート

40

【化 2 8】

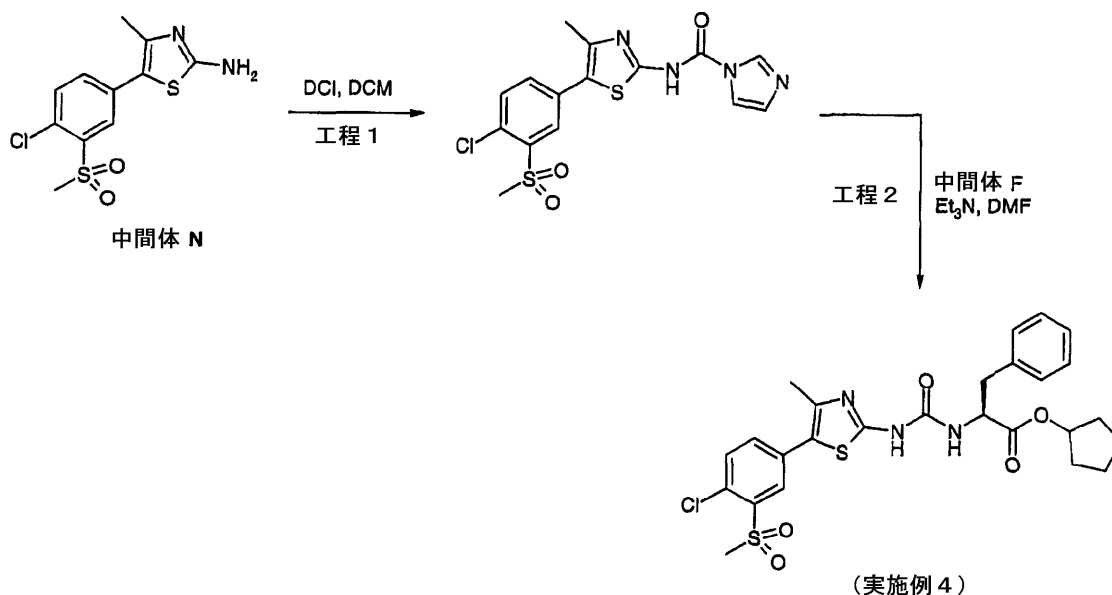


10

【 0 1 9 8】

実施例 4 の化合物を次の方法により製造した。

【化 2 9】



20

30

【 0 1 9 9】

工程 1

中間体 N (203 mg, 0.67 mmol) および DCI (160 mg, 1 mmol) の DCM (8 ml) 懸濁液を、N₂雰囲気下で 40℃ に 3 時間加温した。生成した沈殿物を濾取し、DCM (10 ml) で洗浄して、白色の固体を得た (240 mg, 90%)。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : 8.16 (1H, s)、7.72 - 7.79 (3H, m)、7.09 (2H, s)、3.36 (3H, s)、2.39 (3H, s)

【 0 2 0 0】

工程 2

工程 1 の生成物 (80 mg, 0.202 mmol) および中間体 F (46 mg, 0.202 mmol) の DMF (3 ml) 懸濁液に、Et₃N (57 μl, 0.404 mmol) を加えた。反応液を室温で 1 時間攪拌し、その後溶媒を真空下に除去し、得られた残留物をプレパラティブ HPLC (MeCN / 水) で精製して、表題の化合物を得た (6 mg, 5%)。

LCMS 純度 95%、m/z 558 / 560 [M + H]⁺、¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : 8.15 (1H, d, J = 1.9 Hz)、7.75 - 7.73 (2H, m)、5.27 - 5.21 (1H, m)、4.50 (1H, t, J = 2.9 Hz)、3.91 (1H, dd, J = 8.9, 2.8 Hz)、3.66 (1H, dd, J = 8.9, 3.1 Hz)、3.36 (3H, s)、2.39 (3H, s)、1.92 - 1.59 (8H, m)、1.22 (9H, s)

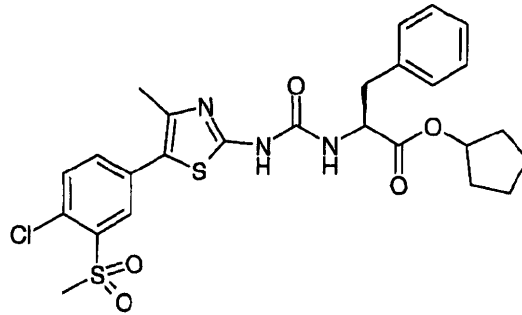
40

50

【 0 2 0 1 】

実施例 5

シクロペンチル N - ({ 5 - [4 - クロロ - 3 - (メチルスルホニル)フェニル] - 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } カルバモイル) - L - フェニルアラニネート
【化 3 0】



10

【 0 2 0 2 】

実施例 4 の化合物について記載されたのと同様の方法で、中間体 N および中間体 D から、実施例 5 の化合物を製造した。

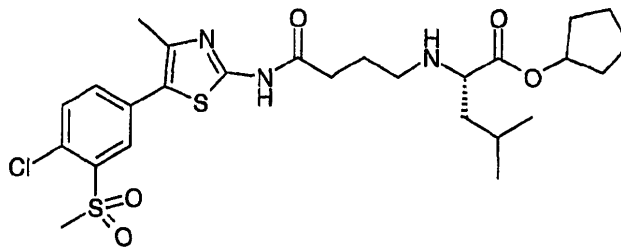
LCMS 純度 100%、 m/z 562 / 564 $[M+H]^+$ 、 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : 1.55 - 1.95 (8 H, m)、2.35 (3 H, s)、3.10 - 3.20 (2 H, m)、3.35 (3 H, s)、4.60 - 4.65 (1 H, m)、5.15 - 5.25 (1 H, m)、7.20 - 7.35 (5 H, m)、7.70 - 7.80 (2 H, m)、8.15 - 8.20 (1 H, m)

20

【 0 2 0 3 】

実施例 6

シクロペンチル N - [4 - ({ 5 - [4 - クロロ - 3 - (メチルスルホニル)フェニル] - 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アミノ) - 4 - オキソブチル] - L - ロイシネート
【化 3 1】

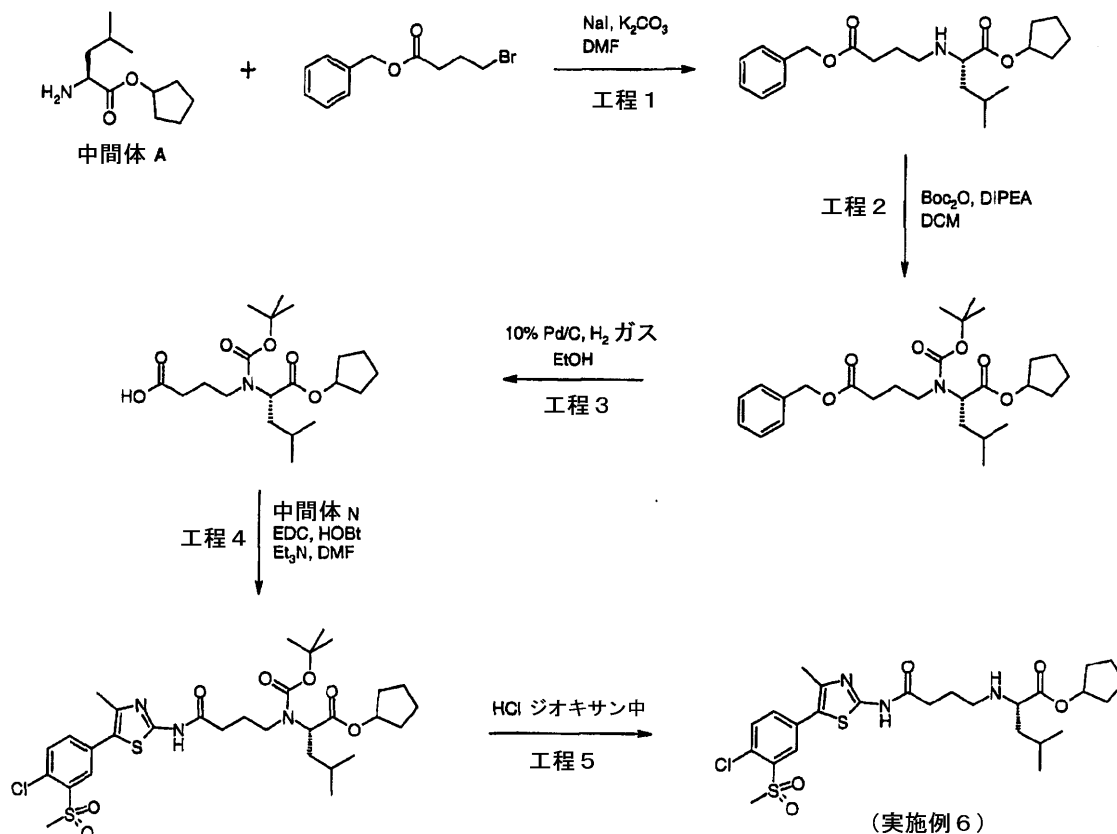


30

【 0 2 0 4 】

次の方法により実施例 6 の化合物を製造した。

【化 3 2】



10

20

【 0 2 0 5】

工程 1

攪拌した中間体 A (1 . 2 g , 3 . 2 4 mmol) の DMF (1 0 ml) 懸濁液に、4 - プロモ酪酸ベンジルエステル (1 g , 3 . 8 9 mmol)、NaI (0 . 4 8 6 g , 3 . 2 4 mmol) および K₂CO₃ (0 . 8 9 g , 6 . 4 8 mmol) を加えた。1 . 5 時間室温で攪拌を継続した。反応混合物を EtOAc (1 0 0 ml) で希釈し、水 (2 × 5 0 ml) で洗浄した。次いで、EtOAc 層を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、真空下に濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ (0 . 0 6 % NH₃ / 2 . 9 4 % MeOH / 9 7 % DCM) により精製して、所期の物質を黄色油状物として得た (9 1 7 mg , 7 5 %)。

m / z 3 7 6 [M + H]⁺

30

【 0 2 0 6】

工程 2

DCM (2 ml) 中の工程 1 の生成物 (1 0 0 mg , 0 . 2 6 6 mmol)、Boc₂O (6 9 . 7 mg , 0 . 3 2 mmol) および DIPEA (0 . 0 5 1 ml , 0 . 2 9 3 mmol) の混合物を室温で 1 8 時間攪拌した。反応混合物を 0 . 5 M の HCl 水溶液 (2 ml)、次いで NaHCO₃ 飽和水溶液 (1 ml) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、真空下に濃縮した。プレパラティブ TLC (7 . 5 % EtOAc / ヘプタン) により精製して、所期の物質を得た (1 0 0 mg , 7 9 %)。

m / z 4 7 6 [M + H]⁺

40

【 0 2 0 7】

工程 3

EtOH (1 5 ml) 中の、工程 2 の生成物 (1 0 0 mg , 0 . 2 1 mmol) および 1 0 % Pd / C (1 0 % w / w) の混合物を、水素雰囲気下 (バルーン)、室温で、4 時間攪拌した。反応混合物をセライトのパッドを介して濾過し、EtOH (2 0 ml) で洗浄し、真空下に濃縮して、白色の固体を得た。残留 EtOH を除去するために、固体をトルエン / THF 混合液 (5 / 1) (2 0 ml) に溶解し、真空下に再度濃縮して、所期の物質を白色の粉末として得た (6 4 mg , 7 9 %)。

50

m/z 386 $[M+H]^+$ 、 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : 0.90 (6H, s)、1.35 (9H, s)、2.35 (2H, m)、2.90 - 3.50 (2H, m)、3.95 (1H, m)、5.10 (1H, m)

【0208】

工程 4

DMF (0.5 ml) 中の、攪拌した工程 3 の生成物 (65 mg, 0.168 mmol)、EDC (48 mg, 0.25 mmol) および HOBt (27 mg, 0.20 mmol) からなる混合物に、中間体 N (51 mg, 0.168 mmol) の DMF (0.5 ml) 溶液を室温で加えた。Et₃N (0.035 ml, 0.25 mmol) を加え、18 時間攪拌を続けた。反応混合物を水 (10 ml) で希釈し、EtOAc (15 ml) で抽出した。EtOAc 層を水 (2 × 5 ml) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、真

10

空下に濃縮した。プレパラティブ TLC (65% EtOAc / ヘプタン) により精製して、所期の物質を得た (25 mg, 22%)。

m/z 670 / 672 $[M+H]^+$

【0209】

工程 5

20% TFA を含む DCM (0.3 ml) 中の工程 4 の生成物 (10 mg, 0.0149 mmol) の溶液を、室温で 3 時間放置した。反応終了後、真空中に反応混合物を濃縮して、表題の化合物を得た (10 mg, 100%)。

LCMS 純度 96%、 m/z 570 / 572 $[M+H]^+$ 、 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : 0.90 - 1.05 (6H, m)、1.50 - 1.90 (11H, m)、1.95 - 2.05 (2H, m)、2.30 (3H, s)、2.60 (2H, m)、2.95 - 3.15 (2H, m)、3.35 (3H, s)、3.85 - 4.00 (1H, m)、5.20 - 5.30 (1H, m)、7.60 - 7.80 (2H, m)、8.05 (1H, s)

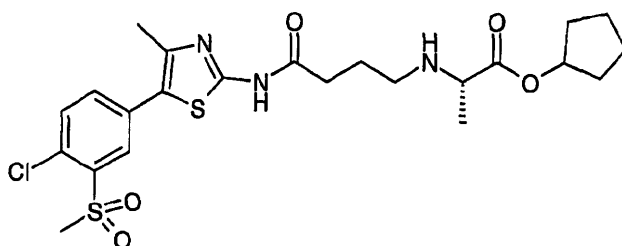
20

【0210】

実施例 7

シクロペンチル N - [4 - ({ 5 - [4 - クロロ - 3 - (メチルスルホニル)フェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル } アミノ) - 4 - オキシブチル] - L - アラニネート

【化 33】



30

【0211】

中間体 N および中間体 I から、実施例 6 の化合物について記載されたのと同様の方法で実施例 7 の化合物を製造した。

40

LCMS 純度 95%、 m/z 529 $[M+H]^+$ 、 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.15 (1H, d, $J = 1.7$ Hz)、7.80 - 7.72 (2H, m)、5.36 - 5.29 (1H, m)、4.16 - 4.06 (1H, m)、3.35 (3H, s)、3.22 - 3.14 (2H, m)、2.73 (2H, t, $J = 6.8$ Hz)、2.41 (3H, m)、2.17 - 2.05 (2H, m)、1.99 - 1.62 (9H, m)、1.57 (3H, d, $J = 7.2$ Hz)

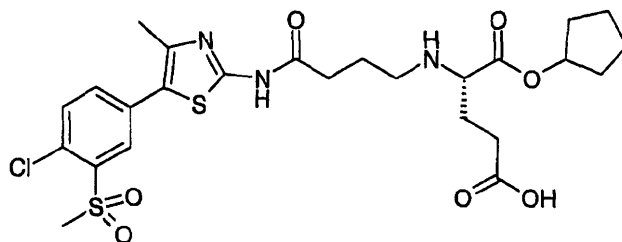
【0212】

実施例 8

(4S) - 4 - { [4 - ({ 5 - [4 - クロロ - 3 - (メチルスルホニル)フェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル } アミノ) - 4 - オキシブチル] アミノ } - 5 - (シクロペンチルオキシ) - 5 - オキソペンタン酸

50

【化 3 4】



【 0 2 1 3 】

10

中間体 N および中間体 H から、実施例 6 の化合物について記載されたのと同様の方法で実施例 8 の化合物を製造した。

LCMS 純度 93%、 m/z 586 $[M+H]^+$ 、 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.06 (1H, d, $J = 1.5$ Hz)、7.69 - 7.66 (2H, m)、5.27 - 5.20 (1H, m)、4.03 (1H, dd, $J = 8.4, 5.0$ Hz)、3.26 (3H, s)、3.17 - 3.05 (2H, m)、2.67 (2H, t, $J = 6.7$ Hz)、2.54 - 2.37 (2H, m)、2.33 (3H, s)、2.28 - 2.13 (1H, m)、2.12 - 1.95 (3H, m)、1.92 - 1.78 (2H, m)、1.77 - 1.48 (6H, m)

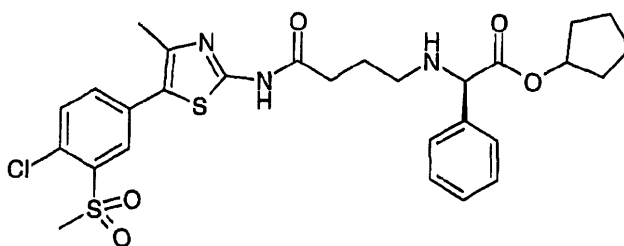
【 0 2 1 4 】

20

実施例 9

シクロペンチル (2R) - { [4 - ({ 5 - [4 - クロロ - 3 - (メチルスルホニル)フェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル } アミノ) - 4 - オキシブチル] アミノ } (フェニル) アセテート

【化 3 5】



30

【 0 2 1 5 】

中間体 N および中間体 C から、実施例 6 の化合物について記載されたのと同様の方法で実施例 9 の化合物を製造した。

LCMS 純度 94%、 m/z 590 / 592 $[M+H]^+$ 、 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : 1.35 - 2.20 (10H, m)、2.35 (3H, s)、2.65 - 2.75 (2H, m)、2.95 - 3.20 (2H, m)、3.35 (3H, s)、5.15 - 5.20 (1H, m)、5.30 - 5.35 (1H, m)、7.45 - 7.55 (5H, m)、7.75 - 7.80 (2H, m)、8.15 (1H, s)

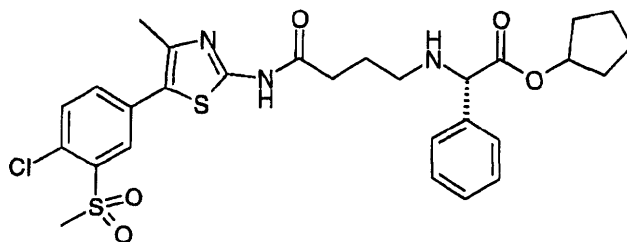
40

【 0 2 1 6 】

実施例 10

シクロペンチル (2S) - { [4 - ({ 5 - [4 - クロロ - 3 - (メチルスルホニル)フェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル } アミノ) - 4 - オキシブチル] アミノ } (フェニル) アセテート

【化 3 6】



【 0 2 1 7 】

10

中間体 N および中間体 B から、実施例 6 の化合物について記載されたのと同様の方法で実施例 10 の化合物を製造した。

LCMS 純度 99%、 m/z 590 / 592 $[M+H]^+$ 、 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : 1.35 - 2.20 (10H, m)、2.35 (3H, s)、2.65 - 2.75 (2H, m)、2.95 - 3.20 (2H, m)、3.35 (3H, s)、5.15 - 5.25 (1H, m)、5.30 - 5.40 (1H, m)、7.45 - 7.55 (5H, m)、7.75 - 7.80 (2H, m)、8.15 (1H, s)

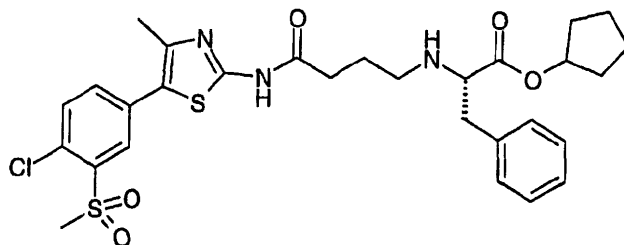
【 0 2 1 8 】

実施例 11

シクロペンチル N-[4-(5-{4-クロロ-3-(メチルスルホニル)フェニル}-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル}アミノ)-4-オキソブチル]-L-フェニルアラニネート

20

【化 3 7】



30

【 0 2 1 9 】

中間体 N および中間体 D から、実施例 6 の化合物について記載されたのと同様の方法で実施例 11 の化合物を製造した。

LCMS 純度 92%、 m/z 604 / 606 $[M+H]^+$ 、 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : 1.20 - 1.80 (8H, m)、1.95 - 2.10 (2H, m)、2.35 (3H, s)、2.60 (2H, m)、2.95 - 3.25 (4H, m)、3.40 (3H, s)、4.15 - 4.30 (1H, m)、5.05 - 5.15 (1H, m)、7.15 - 8.10 (8H, m)

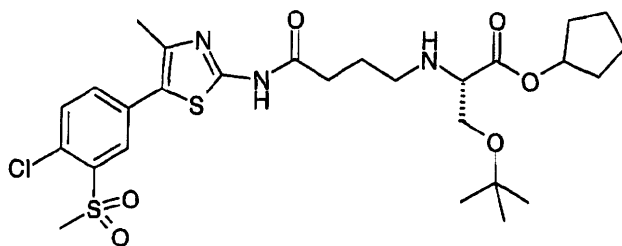
【 0 2 2 0 】

実施例 12

シクロペンチル O-tert-ブチル-N-[4-(5-{4-クロロ-3-(メチルスルホニル)フェニル}-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル}アミノ)-4-オキソブチル]-L-セリネート

40

【化 3 8】



【 0 2 2 1】

10

中間体 N および中間体 F から、実施例 6 の化合物について記載されたのと同様の方法で実施例 1 2 の化合物を製造した。

LCMS 純度 98%、 m/z 600 $[M+H]^+$ 、 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.09 (1 H, d, $J = 1.3$ Hz)、7.52 - 7.48 (2 H, m)、5.26 - 5.18 (1 H, m)、4.05 (1 H, q, $J = 7.2$ Hz)、4.00 - 3.95 (1 H, m)、3.92 - 3.85 (1 H, m)、3.77 (1 H, dd, $J = 9.8, 3.0$ Hz)、3.24 (3 H, s)、3.21 - 3.11 (2 H, m)、2.84 - 2.65 (2 H, m)、2.33 (3 H, s)、2.21 - 2.07 (2 H, m)、1.88 - 1.75 (2 H, m)、1.73 - 1.48 (6 H, m)、1.09 (9 H, s)

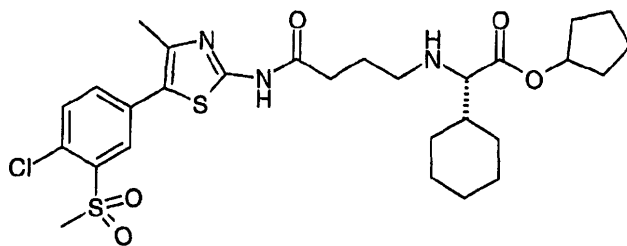
【 0 2 2 2】

20

実施例 1 3

シクロペンチル (2S) - { [4 - ({ 5 - [4 - クロロ - 3 - (メチルスルホニル)フェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル } アミノ) - 4 - オキソブチル] アミノ } (シクロヘキシル) アセテート

【化 3 9】



30

【 0 2 2 3】

中間体 N および中間体 E から、実施例 6 の化合物について記載されたのと同様の方法で実施例 1 3 の化合物を製造した。

LCMS 純度 100%、 m/z 596 / 598 $[M+H]^+$ 、 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.15 (1 H, d, $J = 1.3$ Hz)、7.76 - 7.73 (2 H, m)、5.32 - 5.26 (1 H, m)、3.54 - 3.46 (2 H, m)、3.37 (3 H, s)、3.02 - 2.83 (2 H, m)、2.66 (2 H, t, $J = 6.7$ Hz)、2.41 (3 H, s)、2.09 - 1.99 (2 H, m)、1.97 - 1.87 (2 H, m)、1.83 - 1.63 (10 H, m)、1.36 - 1.23 (6 H, m)

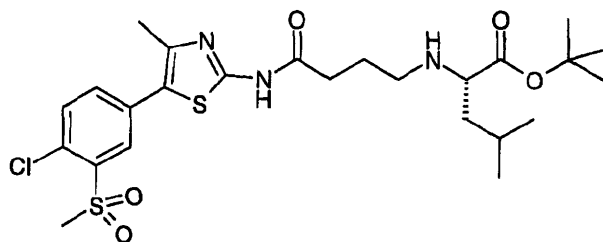
40

【 0 2 2 4】

実施例 1 4

tert - ブチル N - [4 - ({ 5 - [4 - クロロ - 3 - (メチルスルホニル)フェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル } アミノ) - 4 - オキソブチル] - L - ロイシネート

【化 4 0】



【 0 2 2 5】

10

中間体 N および中間体 J から、実施例 6 の化合物について記載されたのと同様の方法で実施例 13 の化合物を製造した。最終工程の Boc の脱保護は、2 M HCl を用い、Et₂O 中で行った。

LCMS 純度 92%、 m/z 558 / 560 [M + H]⁺、¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 0.75 - 0.90 (6 H, m)、1.30 - 1.45 (11 H, m)、1.55 - 1.65 (1 H, m)、1.75 - 1.85 (2 H, m)、2.30 (3 H, s)、2.40 - 2.65 (4 H, m)、3.00 - 3.10 (1 H, m)、3.35 (3 H, s)、7.60 - 7.70 (2 H, m)、8.05 (1 H, s)

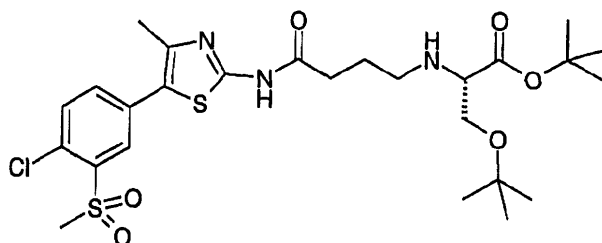
【 0 2 2 6】

20

実施例 15

tert - ブチル O - tert - ブチル - N - [4 - ({ 5 - [4 - クロロ - 3 - (メチルスルホニル)フェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル } アミノ) - 4 - オキシプロピル] - L - セリネート

【化 4 1】



30

【 0 2 2 7】

中間体 N および中間体 K から、実施例 6 の化合物について記載されたのと同様の方法で実施例 13 の化合物を製造した。最終工程の Boc の脱保護は、4 M HCl を用い、ジオキサン中、0 で行った。

LCMS 純度 92%、 m/z 432 [M + H]⁺、¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 8.05 (1 H, d, J = 1.9 Hz)、7.65 (1 H, d, J = 2.1 Hz)、7.64 (1 H, s)、3.56 (1 H, t, J = 6.1 Hz)、3.25 (3 H, s)、2.64 (2 H, t, J = 7.3 Hz)、2.30 (3 H, s)、2.14 - 2.04 (2 H, m)

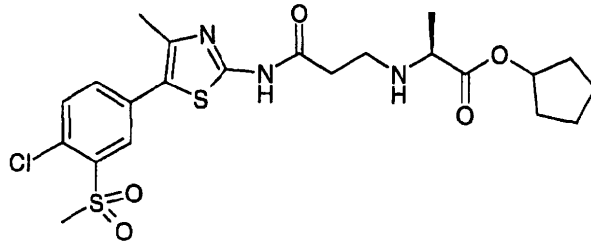
40

【 0 2 2 8】

実施例 16

シクロペンチル N - [3 - ({ 5 - [4 - クロロ - 3 - (メチルスルホニル)フェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル } アミノ) - 3 - オキシプロピル] - L - アラニネート

【化 4 2】



【 0 2 2 9 】

10

4 - プロモプロピオン酸ベンジルエステルから出発し、実施例 6 の化合物について記載されたのと同様の方法で、中間体 N および中間体 I から実施例 16 の化合物を製造した。

LCMS 純度 95%、 m/z 514 $[M+H]^+$ 、 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : 8.15 (1H, d, $J = 1.9$ Hz)、7.80 - 7.70 (2H, m)、5.37 - 5.29 (1H, m)、4.15 (1H, q, $J = 7.2$ Hz)、3.57 - 3.39 (2H, m)、3.36 (3H, s)、3.02 (2H, t, $J = 6.2$ Hz)、2.42 (3H, s)、2.02 - 1.62 (9H, m)、1.59 (3H, d, $J = 7.2$ Hz)

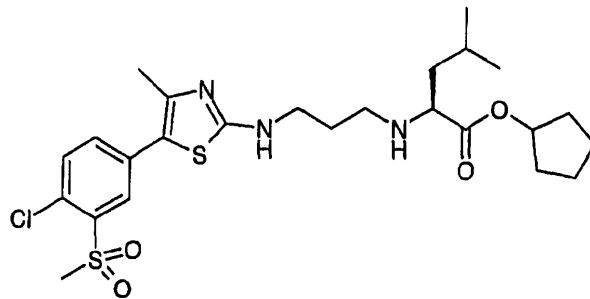
【 0 2 3 0 】

実施例 17

シクロペンチル N - [3 - ({ 5 - [4 - クロロ - 3 - (メチルスルホニル)フェニル] - 4 - メチル - 1,3 - チアゾール - 2 - イル } アミノ)プロピル] - L - ロイシネート

20

【化 4 3】

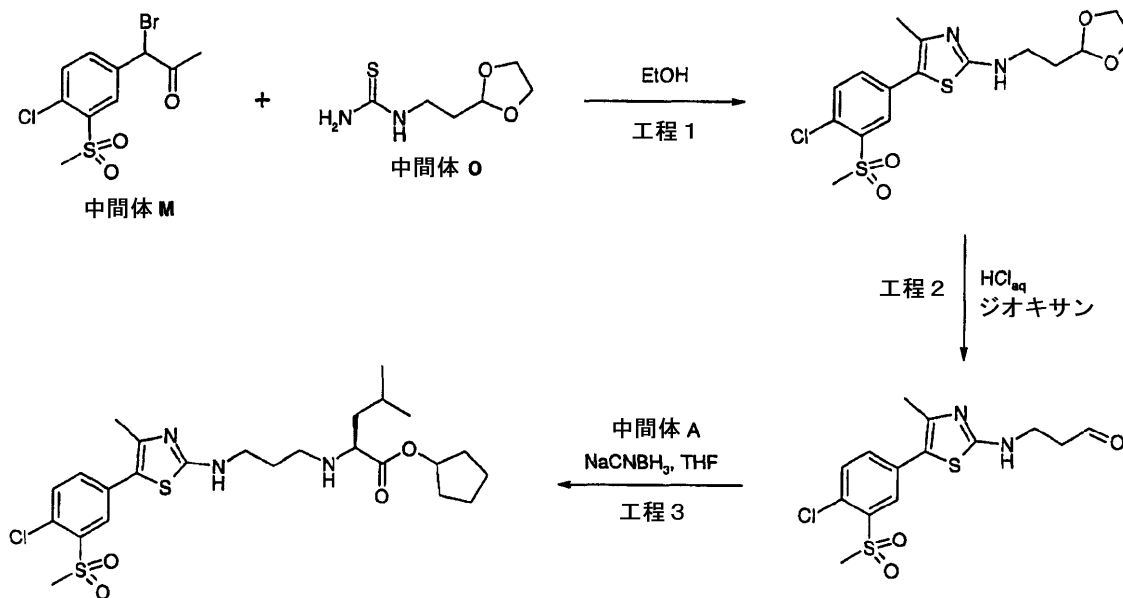


30

【 0 2 3 1 】

実施例 17 の化合物を次の方法により製造した。

【化 4 4】



(実施例 17)

10

【 0 2 3 2】

20

工程 1

中間体 O (0.244 g, 1.39 mmol) の EtOH (10 ml) 溶液を一部ずつ、中間体 M (0.451 g, 1.39 mmol) の EtOH (15 ml) 淡黄色溶液に室温で加えた。得られた溶液を 70 で一時間攪拌した。室温に冷却し、生成した固形物を濾過により単離し、EtOH、次いで TBME (0.51 g, 91%) で洗浄した。

m/z 403 / 405 [$M + H$]⁺、¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 2.05 - 2.15 (2 H, m)、2.35 (3 H, s)、3.35 (3 H, s)、3.60 - 3.65 (2 H, m)、3.85 - 4.05 (4 H, m)、5.00 - 5.05 (1 H, m)、7.75 - 7.85 (2 H, m)、8.15 (1 H, s)

【 0 2 3 3】

30

工程 2

工程 1 の生成物 (0.51 g, 1.27 mmol) の 1,4 - ジオキサン (40 ml) 溶液に、2 M HCl 水溶液 (20 ml) を室温で加えた。得られた懸濁液を室温で一時間攪拌した。反応混合物をヒートガンで徐々に温め、得られた無色の溶液を室温でさらに 1 時間攪拌した。反応混合物を NaHCO₃ 飽和水溶液でゆっくりと中和し、EtOAc (3 × 40 ml) で抽出した。合わせた有機相を水 (50 ml) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、真空下に濃縮して、所期の物質を得た (0.424 g, 94%)。

m/z 359 / 361 [$M + H$]⁺、¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 2.25 (3 H, s)、2.75 - 2.85 (2 H, m)、3.25 (3 H, s)、3.55 (2 H, m)、7.40 - 7.50 (2 H, m)、8.00 (1 H, s)、9.85 (1 H, br s)

40

【 0 2 3 4】

工程 3

THF (3 ml) 中の、工程 2 の生成物 (50 mg, 0.04 mmol) および中間体 A (41.8 mg, 0.21 mmol) の混合物に、pH 5 ~ 6 となるまで氷酢酸を滴下 (~2 滴) した。反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、NaCNBH₃ (35 mg, 0.56 mmol) を加えた。室温で 18 時間攪拌を継続した。N₂ 気流下に反応混合物を蒸発乾固し、EtOAc (7 ml) 中に再溶解し、NaHCO₃ 飽和水溶液 (3 ml) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、真空下に濃縮した。プレパラティブ HPLC により精製して、表題の化合物を得た (22 mg, 24%)。

LCMS 純度 100%、 m/z 542 / 544 [$M + H$]⁺、¹H NMR (400 MHz, d₆-D

50

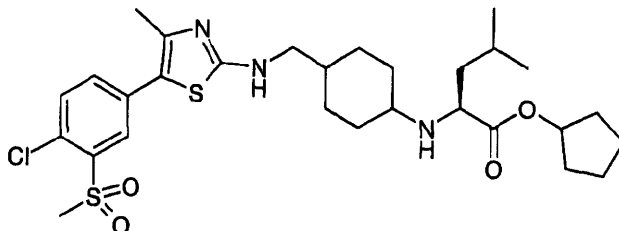
MSO) : 0.95 - 1.05 (6H, m)、1.65 - 2.05 (11H, m)、2.10 - 2.20 (2H, m)、2.35 (3H, s)、3.10 - 3.25 (2H, m)、3.35 (3H, s, DMSOのピークに隠れている)、3.55 - 3.65 (2H, m)、4.00 - 4.10 (1H, m)、5.35 - 5.40 (1H, m)、7.70 - 7.80 (2H, m)、8.15 (1H, s)

【0235】

実施例 18

シクロペンチル N - { 4 - [({ 5 - [4 - クロロ - 3 - (メチルスルホニル)フェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル } アミノ) メチル] シクロヘキシル } - L - ロイシネート

【化 45】



10

【0236】

中間体 M、中間体 P および中間体 A から、実施例 17 の化合物について記載されたのと同様の方法で実施例 18 の化合物を製造した。

LCMS 純度 97%、 m/z 596 / 598 $[M + H]^+$ 、 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : 0.80 - 0.95 (6H, m)、1.25 (9H, s)、1.45 - 1.80 (11H, m)、2.30 (3H, s)、2.55 - 2.65 (1H, m)、3.20 - 3.30 (2H, m)、3.35 (3H, s, MeODのピークに隠れている)、5.15 - 5.25 (1H, m)、7.65 - 7.70 (2H, m)、8.05 (1H, s)

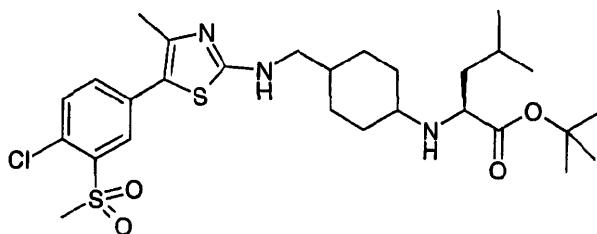
20

【0237】

実施例 19

tert - ブチル N - { 4 - [({ 5 - [4 - クロロ - 3 - (メチルスルホニル)フェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル } アミノ) メチル] シクロヘキシル } - L - ロイシネート

【化 46】



30

40

【0238】

中間体 M、中間体 P および中間体 J から、実施例 17 の化合物について記載されたのと同様の方法で実施例 19 の化合物を製造した。

LCMS 純度 98%、 m/z 584 / 586 $[M + H]^+$ 、 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : 0.85 - 1.00 (6H, m)、1.25 - 1.80 (21H, m)、2.35 (3H, s)、2.60 (1H, br s)、3.15 - 3.25 (2H, m, MeODのピークに隠れている)、3.35 (3H, s, MeODのピークに隠れている)、4.85 (1H, m, H_2O のピークに隠れている)、7.60 - 7.65 (2H, m)、8.05 (1H, s)

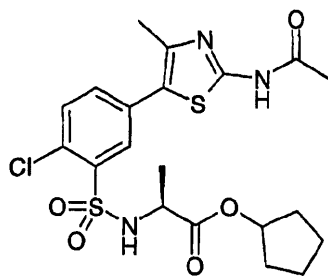
【0239】

50

実施例 20

シクロペンチル N - { [5 - (2 - アセトアミド - 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) - 2 - クロロフェニル] スルホニル } - L - アラニネート

【化 47】

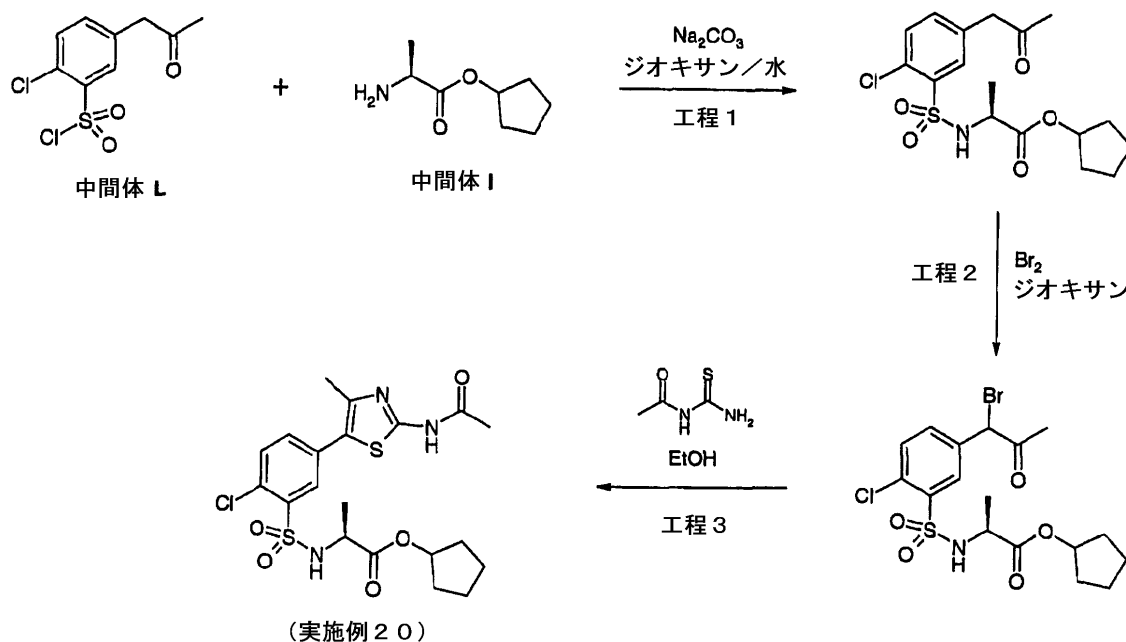


10

【0240】

実施例 20 の化合物を次の方法により製造した。

【化 48】



20

30

【0241】

工程 1

中間体 L (800 mg , 3 mmol) の 1 , 4 - ジオキサン (20 ml) 溶液に、 Na_2CO_3 (636 mg , 6 mmol) の水 (3 ml) 溶液を加え、次いで中間体 I (472 mg , 3 mmol) を加えた。反応液を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc (50 ml) で希釈し、水 (150 ml) 、次いで食塩水 (100 ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO_4) 、真空下に濃縮して、褐色の油状物を得た (740 mg , 64 %) 。これをさらに精製することなく、次の工程で直接用いた。

40

m/z 388 / 390 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 、 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 1.19 (3 H , t)、1.27 (2 H , d)、1.98 (6 H , s)、2.16 (2 H , s)、4.05 (3 H , q)、4.96 (1 H , m)、5.68 (1 H , d)、7.26 (1 H , dd)、7.42 (1 H , d)、7.79 (1 H , d)

【0242】

工程 2

工程 1 の生成物 (740 mg , 1.9 mmol) を 1 , 4 - ジオキサン (15 ml) に溶解し、臭素 (0.73 ml , 1.43 mmol) でゆっくりと処理した。反応液を室温で 1.5 時間攪拌した。真空下に溶媒を濃縮した (浴温度を 20 より低く保った) 。残留物を EtOAc (

50

50 ml) に溶解し、NaHCO₃ 飽和水溶液 (50 ml)、次いで食塩水 (50 ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、真空下に濃縮して、所期の物質を橙色の油状物として得た (691 mg, 78%)。これをさらに精製することなく、次の工程で直接用いた。

m/z 466 / 468 [M + H]⁺、¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.82 (2 H, d)、1.09 - 1.27 (11 H, m)、2.33 (2 H, d)、4.93 (1 H, m)、5.30 (1 H, d)、5.68 (1 H, m)、7.47 (1 H, m)、7.63 (1 H, m)、7.98 (1 H, m)

【0243】

工程 3

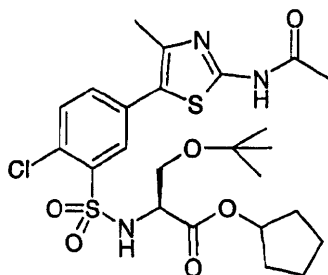
工程 2 の生成物 (685 mg, 1.5 mmol) を EtOH (25 ml) に溶解し、アセチルチオ尿素 (177 mg, 1.5 mmol) で処理した。反応液を 70 で 1.5 時間攪拌した。室温に冷却して沈殿物を生成させた。この沈殿物を濾過により単離し、少量の氷冷した EtOH で洗浄した。得られた褐色の固体をプレパラティブ HPLC (MeCN / 水) で精製して、表題の化合物を白色の固体として得た (25 mg, 3%)。

LCMS 純度 100%、 m/z 486 [M + H]⁺、¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : 8.05 (1 H, t, J = 1.3 Hz)、7.63 (2 H, d, J = 1.3 Hz)、4.01 (1 H, d, J = 7.2 Hz)、2.38 (3 H, s)、2.21 (3 H, s)、1.45 - 1.79 (9 H, m)、1.36 (3 H, d, J = 7.2 Hz)

【0244】

実施例 2 1

シクロペンチル N - { [5 - (2 - アセトアミド - 4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル) - 2 - クロロフェニル] スルホニル } - O - tert - ブチル - L - セリネート
【化 49】



【0245】

中間体 L および中間体 F から、実施例 20 の化合物について記載されたのと同様の方法で実施例 21 の化合物を製造した。

LCMS 純度 100%、 m/z 558 [M + H]⁺、¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 8.08 (1 H, s)、7.65 (2 H, s)、4.08 - 4.15 (1 H, m)、2.39 (3 H, s)、2.23 (3 H, s)、1.70 - 1.81 (2 H, m)、1.47 (9 H, m)、1.10 (9 H, s)

【0246】

実施例 2 2

シクロペンチル N - [2 - ({ [5 - (2 - アセトアミド - 4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル) - 2 - クロロフェニル] スルホニル } アミノ)エチル] - L - ロイシネート

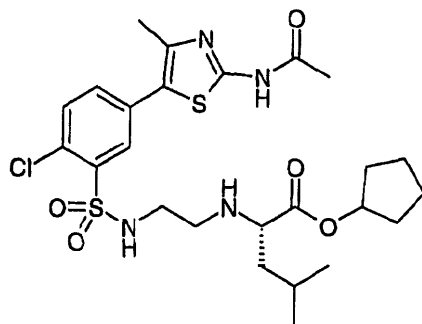
10

20

30

40

【化 5 0】

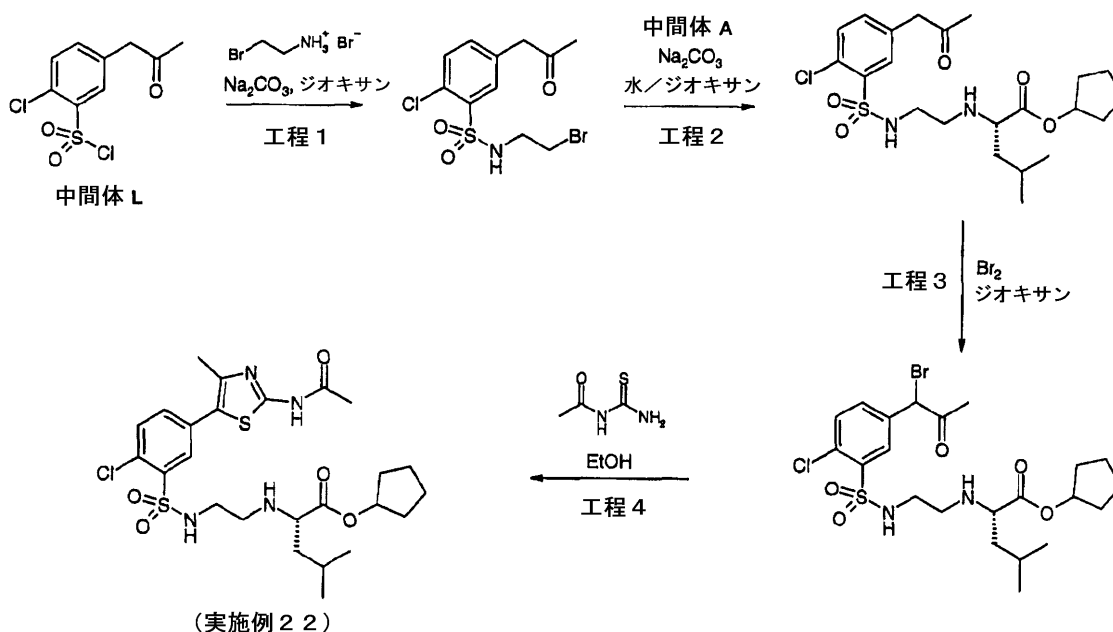


10

【 0 2 4 7】

実施例 2 2 の化合物を次の方法により製造した。

【化 5 1】



20

30

【 0 2 4 8】

工程 1

中間体 L (760 mg, 2.85 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (15 ml) 溶液に、 Na_2CO_3 (603 mg, 5.7 mmol)、次いで 2 - プロモエチルアミン HBr 塩 (584 mg, 2.85 mmol) を加えた。反応液を室温で 1 時間攪拌した。真空下に溶媒を除去し、残留物を EtOAc (50 ml) に再溶解し、水 (20 ml) で洗浄し、次いで乾燥し (MgSO_4)、濃縮して、褐色の泡状物を得た (808 mg, 80%)。これをさらに精製することなく、次の工程で直接用いた。

m/z 354 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 、 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 1.97 (3 H, s)、3.55 (2 H, t)、3.61 (2 H, d)、4.37 (2 H, t)、5.09 (1 H, br s)、7.28 (1 H, dd)、7.43 (1 H, d)、7.81 (1 H, d)

40

【 0 2 4 9】

工程 2

工程 1 の生成物 (400 mg, 1.13 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (8 ml) 溶液に、 Na_2CO_3 (240 mg, 2.26 mmol) の水 (2 ml) 溶液、次いで中間体 A (267 mg, 1.13 mmol) を加えた。反応液を室温で 36 時間攪拌した。真空下に溶媒を除去し、得られた残留物を EtOAc (50 ml) に溶解し、水 (50 ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィ (30% EtOAc のヘプタン溶液) で精製して、所期の物質を得た (64 mg, 12%)。

50

m/z 474 $[M+H]^+$ 、 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : 1.28 - 1.81 (14 H, m)、2.25 (3 H, s)、2.48 (1 H, m)、2.77 - 2.89 (2 H, m)、2.99 - 3.11 (2 H, m)、3.79 (2 H, s)、5.20 (1 H, m)、5.79 (1 H, t)、7.36 (1 H, dd)、7.50 (1 H, d)、7.92 (1 H, d)

【0250】

工程 3

工程 2 の生成物 (63 mg, 0.133 mmol) を 1,4-ジオキサン (10 ml) に溶解し、臭素 (5 μ l, 0.1 mmol) でゆっくりと処理した。反応液を室温で 76 時間攪拌した。真空下に溶媒を除去し (浴温度を 25 より低く保った)、残留物を EtOAc (15 ml) に溶解した。これを水 (20 ml)、 $NaHCO_3$ 飽和水溶液 (20 ml) および食塩水 (20 ml) で洗浄し、乾燥し ($MgSO_4$)、濃縮して、橙色の油状物を得た (72 mg, 98%)。これをさらに精製することなく、次の工程で直接用いた。

m/z 551 / 553 $[M+H]^+$

【0251】

工程 4

工程 3 の生成物 (70 mg, 0.13 mmol) およびアセチルチオ尿素 (15 mg, 0.13 mmol) を EtOH (3 ml) に溶解し、70 で 1.5 時間加熱した。真空下に溶媒を除去し、残留物をプレパラティブ HPLC (MeCN / 0.05 % TFA 水溶液) で精製して、表題の化合物をクリーム色の固体として得た (26 mg, 39%)。

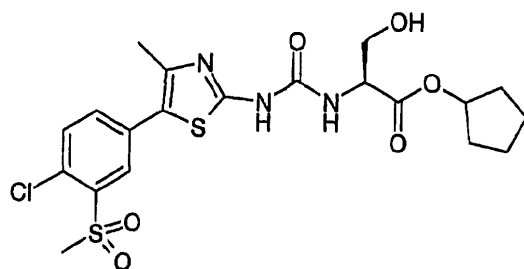
LCMS 純度 99%、 m/z 571 $[M+H]^+$ 、 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.11 (1 H, s)、7.22 (2 H, s)、5.33 (1 H, t, $J = 5.5$ Hz)、4.11 (1 H, t, $J = 4.4$ Hz)、3.20 - 3.27 (4 H, m)、2.41 (3 H, s)、2.23 (3 H, s)、1.88 - 1.98 (2 H, m)、1.66 - 1.84 (9 H, m)、1.02 (6 H, t, $J = 6.3$ Hz)

【0252】

実施例 23

シクロペンチル N - ({ 5 - [4 - クロロ - 3 - (メチルスルホニル)フェニル] - 4 - メチル - 1,3 - チアゾール - 2 - イル } カルバモイル) - L - セリネート

【化 5 2】



【0253】

実施例 23 の化合物を次の方法により製造した。

【化 5 3】



10

20

30

40

50

【0254】

工程 1

実施例 4 の化合物 (32 mg , 0.06 mmol) をジオキサン (5 ml) 中の 4 M HCl で、70 で、18 時間処理した。真空下に溶媒を除去し、粗生成物を Et₂O / ヘプタン 溶液で粉砕して、表題の化合物を淡褐色の固体として得た (5 mg , 16 %)。

LCMS 純度 85 %、 m/z 502 / 504 [M + H]⁺、¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : 8.08 (1H, s)、7.72 (2H, s)、5.16 (1H, t, J = 5.5 Hz)、4.36 (1H, t, J = 3.3 Hz)、3.90 (1H, dd, J = 10.9, 3.4 Hz)、3.79 (1H, dd, J = 10.9, 3.4 Hz)、3.27 (3H, s)、2.36 (3H, s)、1.86 - 1.75 (2H, m)、1.73 - 1.62 (4H, m)、1.60 - 1.50 (2H, m)

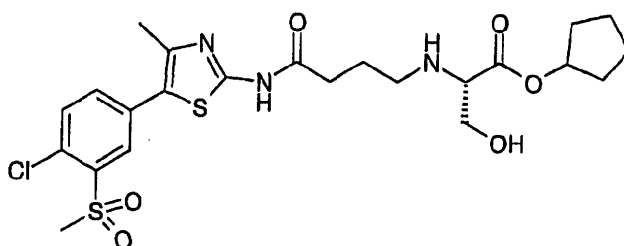
10

【0255】

実施例 24

シクロペンチル N - [4 - ({ 5 - [4 - クロロ - 3 - (メチルスルホニル)フェニル] - 4 - メチル - 1,3 - チアゾール - 2 - イル } アミノ) - 4 - オキソブチル] - L - セリネート

【化 54】



20

【0256】

実施例 23 の化合物について記載されたのと同様の方法で、実施例 12 の化合物から実施例 24 の化合物を製造した。

LCMS 純度 95 %、 m/z 544 [M + H]⁺、¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : 8.05 (1H, d, J = 1.5 Hz)、7.67 - 7.64 (2H, m)、5.28 - 5.20 (1H, m)、4.07 - 4.01 (1H, m)、3.95 (2H, d, J = 3.0 Hz)、3.66 - 3.44 (2H, m)、3.25 (3H, s)、2.63 (2H, t, J = 6.7 Hz)、2.31 (3H, s)、2.07 - 2.00 (2H, m)、1.88 - 1.79 (2H, m)、1.76 - 1.50 (6H, m)

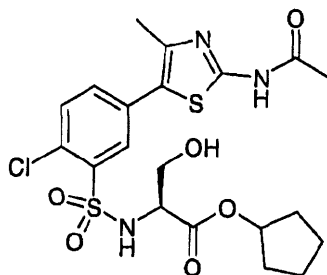
30

【0257】

実施例 25

シクロペンチル N - { [5 - (2 - アセトアミド - 4 - メチル - 1,3 - チアゾール - 5 - イル) - 2 - クロロフェニル] スルホニル } - L - セリネート

【化 55】



40

【0258】

実施例 23 の化合物について記載されたのと同様の方法で、実施例 21 の化合物から実施例 25 の化合物を製造した。

50

LCMS 純度 100%、 m/z 502 $[M+H]^+$ 、 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.09 (1H, s)、7.66 (2H, s)、4.06 (1H, t, $J = 5.2$ Hz)、2.40 (3H, s)、2.24 (3H, s)、1.69 - 1.79 (2H, m)、1.46 - 1.65 (9H, m)、1.10 (9H, m)

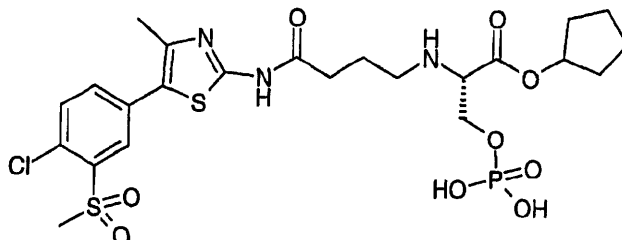
【0259】

実施例 26

シクロペンチル N - [4 - ({ 5 - [4 - クロロ - 3 - (メチルスルホニル)フェニル] - 4 - メチル - 1,3 - チアゾール - 2 - イル } アミノ) - 4 - オキソブチル] - O - ホスホノ - L - セリネート

【化 56】

10

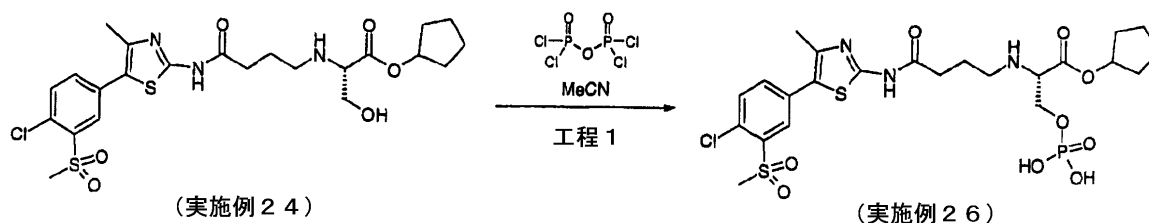


【0260】

実施例 26 の化合物を次の方法により製造した。

20

【化 57】



【0261】

工程 1

30

実施例 24 の化合物 (80 mg, 0.147 mmol) の MeCN (5 ml) 溶液に、ピロホスホリルクロライド (81 μ l, 0.588 mmol) を 5 で加えた。混合物を 5 で 2.5 時間攪拌した。次いで混合物を氷水 (50 ml) 中に流し込み、EtOAc で洗浄した。水層を 2M NaOH 水溶液で pH 7 まで塩基性とし、次いで EtOAc (3 x 50 ml) で抽出した。生成物が水層中に残留したので、真空下に水を除去した。得られた白色の固体をプレパラティブ HPLC (MeCN / 0.05% TFA 水溶液) で精製して、表題の化合物を澄明な油状物として得た (32 mg, 35%)。

LCMS 純度 100%、 m/z 624 $[M+H]^+$ 、 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.16 (1H, d, $J = 1.6$ Hz)、7.70 - 7.82 (2H, m)、5.33 - 5.41 (1H, m)、4.37 - 4.47 (2H, m)、4.34 (1H, br s)、3.36 (3H, s)、2.72 (2H, t, $J = 6.8$ Hz)、2.41 (3H, s)、2.10 - 2.21 (2H, m)、1.71 - 2.02 (8H, m)、1.62 - 1.69 (2H, m)

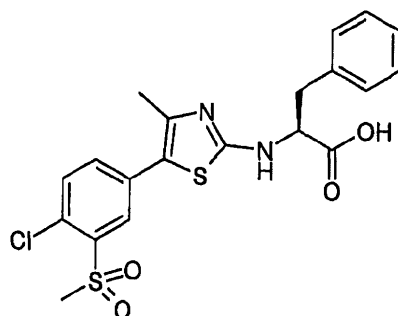
40

【0262】

実施例 27

N - { 5 - [4 - クロロ - 3 - (メチルスルホニル)フェニル] - 4 - メチル - 1,3 - チアゾール - 2 - イル } - L - フェニルアラニン

【化 5 8】

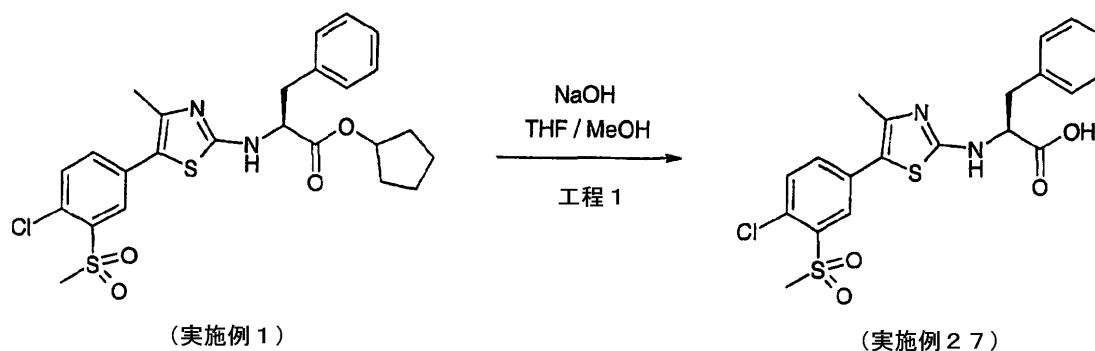


10

【 0 2 6 3】

実施例 27 の化合物を次の方法により製造した。

【化 5 9】



20

【 0 2 6 4】

工程 1

THF (0.5 ml) および MeOH (0.5 ml) の混液中の実施例 1 の化合物 (20 mg, 0.038 mmol) の溶液に、2M NaOH 水溶液 (0.5 ml) を加えた。混合物を室温で 1.5 時間放置した。反応終了後、反応混合物をほぼ濃縮乾固した。pH 5 ~ 6 になるまで 1M HCl 水溶液を滴下し、沈殿物を生成させた。弱い圧力下での濾過により淡黄色の固体を得、真空下に乾燥した (12 mg, 70%)。

30

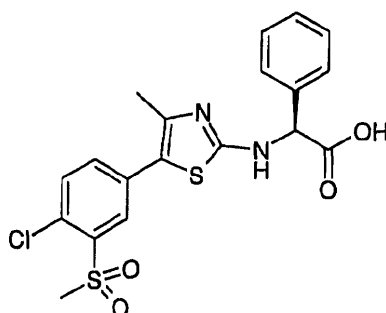
LCMS 純度 99%、 m/z 451 $[M+H]^+$ 、 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : 2.30 (3H, s)、3.05 - 3.15 (1H, m)、3.35 (3H, s, MeOD のピークに隠れている)、3.35 - 3.45 (1H, m)、4.70 - 4.75 (1H, m)、7.20 - 7.35 (5H, m)、7.65 - 7.75 (2H, m)、8.05 - 8.10 (1H, m)

【 0 2 6 5】

実施例 28

(2S) - ({ 5 - [4 - クロロ - 3 - (メチルスルホニル)フェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル } アミノ) (フェニル) 酢酸

【化 6 0】



40

【 0 2 6 6】

50

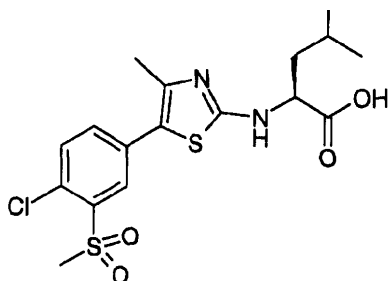
実施例 27 の化合物について記載されたのと同様の方法で、実施例 2 の化合物から実施例 28 の化合物を製造した。

LCMS 純度 99%、 m/z 437 $[M+H]^+$ 、 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : 2.30 (3H, s)、3.35 (3H, s, MeODのピークに隠れている)、3.35 - 3.45 (1H, m)、5.50 - 5.55 (1H, m)、7.35 - 7.45 (3H, m)、7.50 - 7.60 (2H, m)、7.65 - 7.75 (2H, m)、8.05 - 8.10 (1H, m)
【0267】

実施例 29

N - { 5 - [4 - クロロ - 3 - (メチルスルホニル)フェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル } - L - ロイシン
【化 61】

10



【0268】

20

実施例 27 の化合物について記載されたのと同様の方法で、実施例 3 の化合物から実施例 29 の化合物を製造した。

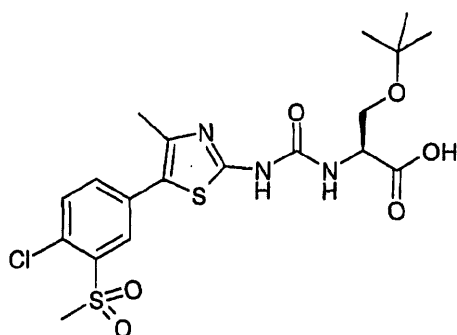
LCMS 純度 92%、 m/z 417 $[M+H]^+$ 、 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : 0.95 - 1.05 (6H, m)、1.70 - 1.90 (3H, m)、2.30 (3H, s)、3.35 (3H, s, MeODのピークに隠れている)、4.40 - 4.50 (1H, m)、7.65 - 7.75 (2H, m)、8.05 - 8.15 (1H, m)

【0269】

実施例 30

O - tert - ブチル - N - ({ 5 - [4 - クロロ - 3 - (メチルスルホニル)フェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル } カルバモイル) - L - セリン
【化 62】

30



40

【0270】

実施例 27 の化合物について記載されたのと同様の方法で、実施例 4 の化合物から実施例 30 の化合物を製造した。

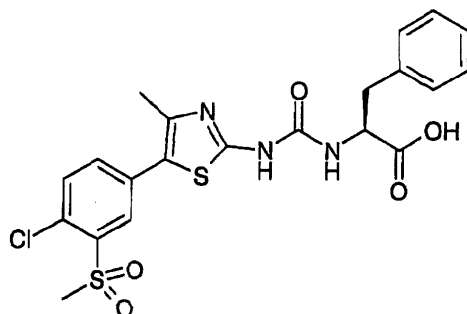
LCMS 純度 97%、 m/z 490 / 492 $[M+H]^+$ 、 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.15 (1H, d, $J = 1.9$ Hz)、7.74 (1H, d, $J = 2.1$ Hz)、7.72 (1H, s)、4.28 (1H, t, $J = 3.4$ Hz)、3.87 - 3.80 (1H, m)、3.76 - 3.70 (1H, m)、3.35 (3H, s)、2.38 (3H, s)、1.21 (9H, s)

【0271】

50

実施例 3 1

N - ({ 5 - [4 - クロロ - 3 - (メチルスルホニル)フェニル] - 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } カルバモイル) - L - フェニルアラニン
【化 6 3】



10

【 0 2 7 2 】

実施例 2 7 の化合物について記載されたのと同様の方法で、実施例 5 の化合物から実施例 3 1 の化合物を製造した。

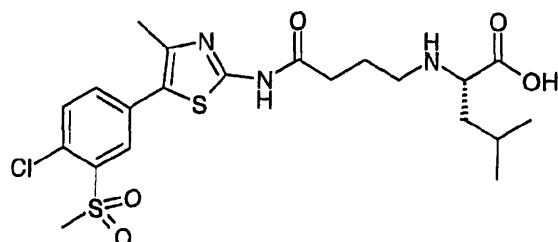
LCMS 純度 1 0 0 %、 m/z 4 9 4 / 4 9 6 $[M + H]^+$ 、 1H NMR (4 0 0 MHz, CD_3OD) : 2 . 3 5 (3 H , s)、3 . 0 5 - 3 . 2 0 (2 H , m)、3 . 3 5 (3 H , s , $MeOD$ のピークに隠れている)、4 . 6 5 - 4 . 7 5 (1 H , m)、7 . 1 5 - 7 . 3 5 (5 H , m)、7 . 7 5 - 7 . 8 0 (2 H , m)、8 . 1 5 (1 H , s)

20

【 0 2 7 3 】

実施例 3 2

N - [4 - ({ 5 - [4 - クロロ - 3 - (メチルスルホニル)フェニル] - 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アミノ) - 4 - オキシブチル] - L - ロイシン
【化 6 4】



30

【 0 2 7 4 】

実施例 2 7 の化合物について記載されたのと同様の方法で、実施例 6 の化合物から実施例 3 2 の化合物を製造した。

LCMS 純度 9 2 %、 m/z 5 7 0 / 5 7 2 $[M + H]^+$ 、 1H NMR (4 0 0 MHz, CD_3OD) : 1 . 1 5 - 1 . 2 5 (6 H , m)、1 . 8 0 - 1 . 9 5 (1 H , m)、1 . 9 5 - 2 . 0 5 (2 H , m)、2 . 2 0 - 2 . 3 0 (2 H , m)、2 . 5 5 (3 H , s)、2 . 8 0 - 2 . 9 0 (2 H , m)、3 . 3 0 - 3 . 3 5 (2 H , m)、3 . 5 0 (3 H , s)、4 . 1 0 - 4 . 2 0 (1 H , m)、7 . 8 5 - 7 . 9 5 (2 H , m)、8 . 3 0 (1 H , s)

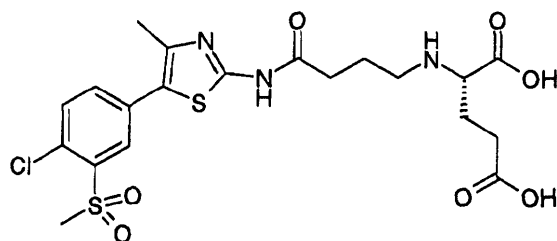
40

【 0 2 7 5 】

実施例 3 3

N - [4 - ({ 5 - [4 - クロロ - 3 - (メチルスルホニル)フェニル] - 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アミノ) - 4 - オキシブチル] - L - グルタミン酸

【化 6 5】



【 0 2 7 6】

実施例 27 の化合物について記載されたのと同様の方法で、実施例 8 の化合物から実施例 33 の化合物を製造した。

10

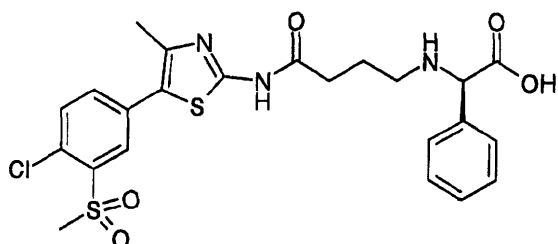
LCMS 純度 92%、 m/z 518 $[M+H]^+$

【 0 2 7 7】

実施例 34

(2R) - { [4 - ({ 5 - [4 - クロロ - 3 - (メチルスルホニル)フェニル] - 4 - メチル - 1,3 - チアゾール - 2 - イル } アミノ) - 4 - オキソブチル] アミノ } (フェニル) 酢酸

【化 6 6】



20

【 0 2 7 8】

実施例 27 の化合物について記載されたのと同様の方法で、実施例 9 の化合物から実施例 34 の化合物を製造した。

30

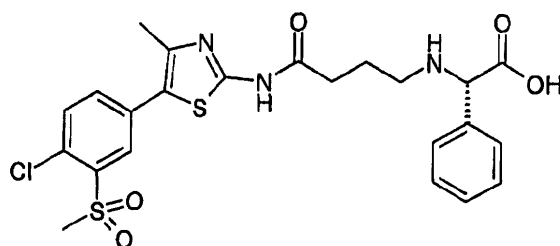
LCMS 純度 95%、 m/z 522 / 524 $[M+H]^+$ 、 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : 1.90 - 2.20 (2H, m)、2.35 (3H, s)、2.60 - 2.70 (2H, m)、2.95 - 3.20 (2H, m)、3.35 (3H, s)、5.15 - 5.20 (1H, m)、7.45 - 7.55 (5H, m)、7.75 - 7.80 (2H, m)、8.15 (1H, s)

【 0 2 7 9】

実施例 35

(2S) - { [4 - ({ 5 - [4 - クロロ - 3 - (メチルスルホニル)フェニル] - 4 - メチル - 1,3 - チアゾール - 2 - イル } アミノ) - 4 - オキソブチル] アミノ } (フェニル) 酢酸

【化 6 7】



40

【 0 2 8 0】

実施例 27 の化合物について記載されたのと同様の方法で、実施例 10 の化合物から実施例 35 の化合物を製造した。

50

LCMS 純度 96%、 m/z 522 / 524 $[M+H]^+$ 、 1H NMR (400 MHz, CD_3OD)

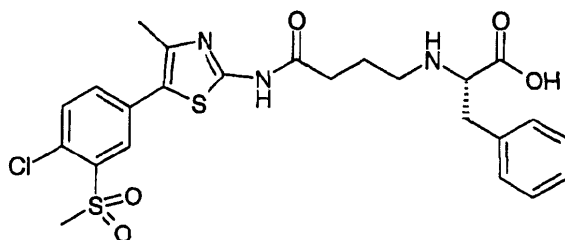
: 2.00 - 2.20 (2H, m)、2.35 (3H, s)、2.60 - 2.70 (2H, m)、2.95 - 3.20 (2H, m)、3.35 (3H, s)、5.15 - 5.20 (1H, m)、7.50 - 7.60 (5H, m)、7.75 - 7.80 (2H, m)、8.15 (1H, s)

【0281】

実施例 36

N - [4 - ({ 5 - [4 - クロロ - 3 - (メチルスルホニル)フェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル } アミノ) - 4 - オキシブチル] - L - フェニルアラニン

【化 68】



10

【0282】

実施例 27 の化合物について記載されたのと同様の方法で、実施例 11 の化合物から実施例 36 の化合物を製造した。

LCMS 純度 97%、 m/z 536 / 538 $[M+H]^+$ 、 1H NMR (400 MHz, CD_3OD)

20

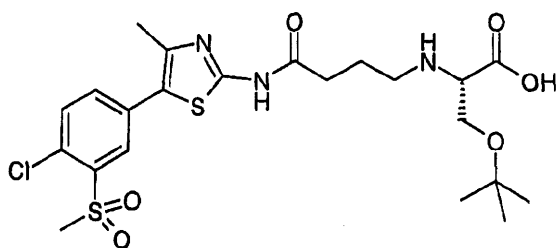
: 1.95 - 2.05 (2H, m)、2.35 (3H, s)、2.55 - 2.65 (2H, m)、3.05 - 3.15 (2H, m)、3.34 (2H, m, MeODのピークに隠れている)、3.40 (3H, s)、4.20 - 4.25 (1H, m)、7.15 - 7.30 (5H, m)、7.65 - 7.70 (2H, m)、8.05 (1H, s)

【0283】

実施例 37

O - tert - ブチル - N - [4 - ({ 5 - [4 - クロロ - 3 - (メチルスルホニル)フェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル } アミノ) - 4 - オキシブチル] - L - セリン

【化 69】



30

【0284】

実施例 27 の化合物について記載されたのと同様の方法で、実施例 12 の化合物から実施例 37 の化合物を製造した。

40

LCMS 純度 95%、 m/z 532 $[M+H]^+$ 、 1H NMR (300 MHz, CD_3OD)

: 8.16 (1H, d, $J = 1.7$ Hz)、7.77 - 7.75 (2H, m)、3.88 (1H, d, $J = 3.6$ Hz)、3.83 - 3.76 (1H, m)、3.69 - 3.64 (1H, m)、3.37 (3H, s)、3.27 - 3.22 (2H, m)、2.75 - 2.69 (2H, m)、2.42 (3H, s)、2.18 - 2.07 (2H, m)、1.26 (9H, s)

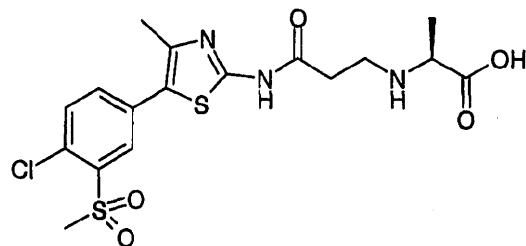
【0285】

実施例 38

N - [3 - ({ 5 - [4 - クロロ - 3 - (メチルスルホニル)フェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル } アミノ) - 3 - オキシプロピル] - L - アラニン

50

【化 70】



【0286】

10

実施例 27 の化合物について記載されたのと同様の方法で、実施例 16 の化合物から実施例 38 の化合物を製造した。

LCMS 純度 95%、 m/z 446 $[M+H]^+$ 、 1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) : 8.01 (1H, s)、7.85 - 7.77 (2H, m)、3.30 - 3.21 (3H, m)、3.17 - 2.98 (4H, m)、2.86 (2H, t, $J = 6.4$ Hz)、2.38 (3H, s)、1.29 (3H, d, $J = 7.0$ Hz)

注：強い水のピークの存在によりNMRの積分は正確ではない。

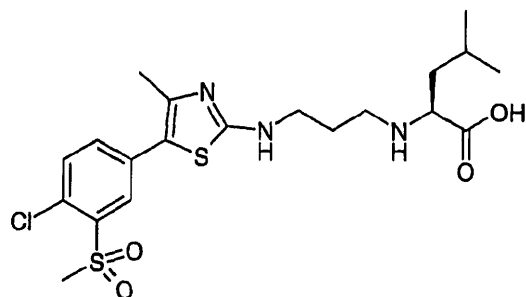
【0287】

実施例 39

N - [3 - ({ 5 - [4 - クロロ - 3 - (メチルスルホニル)フェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル } アミノ)プロピル] - L - ロイシン

20

【化 71】



30

【0288】

実施例 27 の化合物について記載されたのと同様の方法で、実施例 17 の化合物から実施例 39 の化合物を製造した。

LCMS 純度 90%、 m/z 474 / 476 $[M+H]^+$ 、 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : 0.95 - 1.05 (6H, m)、1.65 - 1.75 (1H, m)、1.75 - 1.95 (2H, m)、2.15 - 2.20 (2H, m)、2.35 (3H, s)、3.15 - 3.25 (2H, m)、3.35 (3H, s, MeODのピークに隠れている)、3.45 - 3.60 (2H, m)、3.95 - 4.05 (1H, m)、7.70 - 7.75 (2H, m)、8.10 (1H, s)

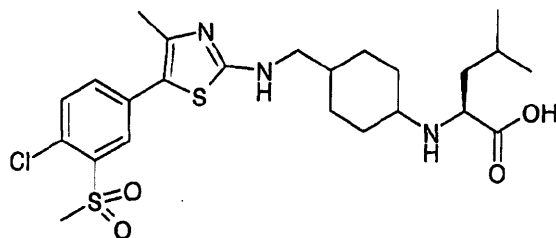
40

【0289】

実施例 40

N - { 4 - [({ 5 - [4 - クロロ - 3 - (メチルスルホニル)フェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル } アミノ)メチル]シクロヘキシル } - L - ロイシン

【化 7 2】



【 0 2 9 0 】

実施例 27 の化合物について記載されたのと同様の方法で、実施例 18 の化合物から実施例 40 の化合物を製造した。

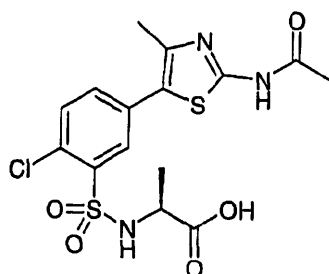
LCMS 純度 90%、 m/z 528 / 530 $[M+H]^+$ 、 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : 0.85 - 1.00 (6H, m)、1.65 - 1.80 (9H, m)、1.85 - 1.95 (2H, m)、2.00 - 2.15 (1H, m)、2.30 (3H, s)、3.20 (1H, m, MeOD のピークに隠れている)、3.30 (3H, s)、3.35 - 3.45 (2H, m)、3.95 - 4.00 (1H, m)、7.65 - 7.75 (2H, m)、8.05 (1H, s)

【 0 2 9 1 】

実施例 41

N - { [5 - (2 - アセトアミド - 4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル) - 2 - クロロフェニル] スルホニル } - L - アラニン

【化 7 3】



30

【 0 2 9 2 】

実施例 27 の化合物について記載されたのと同様の方法で、実施例 20 の化合物から実施例 41 の化合物を製造した。

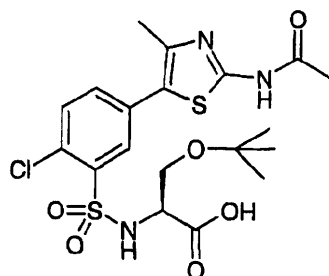
LCMS 純度 98%、 m/z 418 $[M+H]^+$ 、 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.07 (1H, s)、7.63 (2H, d, $J = 1.0$ Hz)、3.57 (1H, d, $J = 6.9$ Hz)、2.39 (3H, s)、2.22 (3H, s)、1.34 (3H, d, $J = 7.0$ Hz)

【 0 2 9 3 】

実施例 42

N - { [5 - (2 - アセトアミド - 4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル) - 2 - クロロフェニル] スルホニル } - O - tert - ブチル - L - セリン

【化 7 4】



50

【 0 2 9 4 】

実施例 27 の化合物について記載されたのと同様の方法で、実施例 21 の化合物から実施例 42 の化合物を製造した。

LCMS 純度 100%、 m/z 490 $[M+H]^+$ 、 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.09 (1H, s)、7.63 (2H, s)、4.15 (1H, t, $J = 4.3$ Hz)、3.68 (1H, dd)、3.56 (1H, dd, $J = 9.3, 4.2$ Hz)、2.38 (3H, s)、2.22 (3H, s)、1.08 (9H, s)

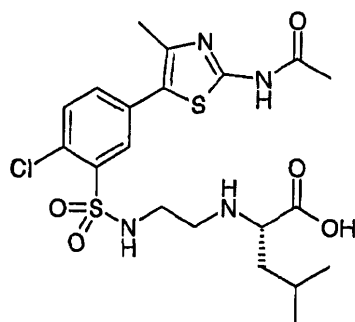
【 0 2 9 5 】

実施例 43

N - [2 - ({ [5 - (2 - アセトアミド - 4 - メチル - 1,3 - チアゾール - 5 - イル) - 2 - クロロフェニル]スルホニル } アミノ)エチル] - L - ロイシン

10

【化 7 5】



20

【 0 2 9 6 】

実施例 27 の化合物について記載されたのと同様の方法で、実施例 22 の化合物から実施例 43 の化合物を製造した。

LCMS 純度 100%、 m/z 503 $[M+H]^+$ 、 1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) : 7.95 (1H, s)、7.71 (2H, s)、2.91 - 3.10 (4H, m)、2.81 (1H, t, $J = 6.9$ Hz)、2.36 (3H, s)、2.16 (3H, s)、2.08 (1H, s)、1.82 (1H, s)、0.80 (7H, dd, $J = 9.4, 6.6$ Hz)

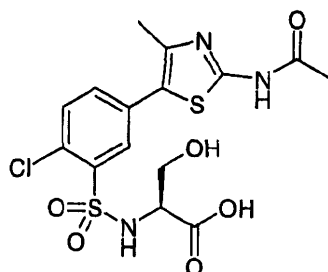
【 0 2 9 7 】

30

実施例 44

N - { [5 - (2 - アセトアミド - 4 - メチル - 1,3 - チアゾール - 5 - イル) - 2 - クロロフェニル]スルホニル } - L - セリン

【化 7 6】



40

【 0 2 9 8 】

実施例 27 の化合物について記載されたのと同様の方法で、実施例 25 の化合物から実施例 44 の化合物を製造した。

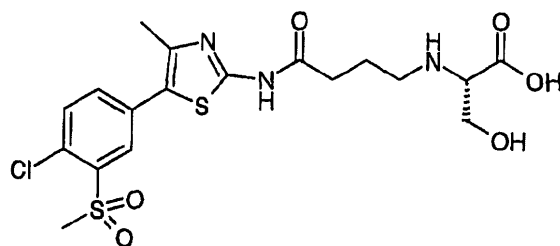
LCMS 純度 100%、 m/z 434 $[M+H]^+$ 、 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 12.20 (1H, s)、8.16 (1H, d, $J = 8.7$ Hz)、8.02 (1H, s)、7.68 (1H, s)、3.90 - 3.98 (1H, m)、3.64 (2H, d, $J = 5.2$ Hz)、2.37 (3H, s)、2.16 (3H, s)

【 0 2 9 9 】

50

実施例 4 5

N - [4 - ({ 5 - [4 - クロロ - 3 - (メチルスルホニル)フェニル] - 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アミノ) - 4 - オキソブチル] - L - セリン
【化 7 7】

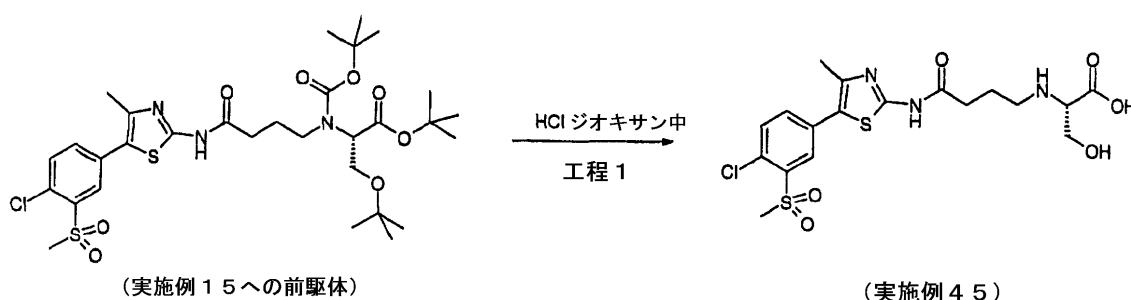


10

【 0 3 0 0 】

実施例 4 5 の化合物を次の方法により製造した。

【化 7 8】



20

【 0 3 0 1 】

実施例 1 5 の化合物の前駆体 (実施例 6 の化合物について記載されたようにして製造した - 1 5 3 mg、0 . 2 2 mmol) を、ジオキサン (5 ml) 中の 4M HCl で処理し、7 0 に加熱した。反応液を 7 0 で 2 時間攪拌した。次いで真空下に溶媒を除去し、得られたゴム状物を Et₂O / ヘプタンで粉砕して、表題の化合物を白色の固体として得た (8 0 mg , 7 6 %) 。

30

LCMS 純度 9 5 %、m / z 4 7 6 [M + H]⁺、¹H NMR (3 0 0 MHz, d₆ - DMSO) : 1 2 . 3 6 (1 H , b r s)、9 . 1 7 (1 H , b r s)、9 . 0 5 (1 H , b r s)、8 . 0 1 (1 H , s)、7 . 8 2 (2 H , s)、4 . 1 1 - 4 . 0 4 (1 H , m)、4 . 0 0 - 3 . 8 4 (2 H , m)、3 . 4 3 (3 H , s)、3 . 1 9 - 3 . 1 5 (2 H , m)、2 . 5 8 (2 H , t , J = 7 . 0 H z)、2 . 3 9 (3 H , s)、2 . 0 8 - 1 . 9 5 (2 H , m)

【 0 3 0 2 】

生物学的結果

(A) 破壊細胞のカルボキシエステラーゼの分析

R₁ はエステル基である本発明の各化合物について、細胞内のエステラーゼにより加水分解されるという要件に合致するか否かを判定するために、以下の分析により試験を行う。

40

【 0 3 0 3 】

細胞抽出液の調製

U937 または Hut78 の腫瘍細胞 (~ 1 0⁹) を、4 倍の体積のダルベッコス (Dulbeccos) P BS (~ 1 リットル) 中で洗浄し、5 2 5 g、1 0 分間、4 でペレット化した。

これを 2 度繰り返し、最終的な細胞ペレットを、3 5 ml の冷均質緩衝液 (トリズマ (Trizma) 1 0 mM、NaCl 1 3 0 mM、CaCl₂ 0 . 5 mM、pH 7 . 0、2 5) 中に再懸濁した。

【 0 3 0 4 】

50

窒素キャビテーション (7 0 0 psi、5 0 分間、4) によりホモジネートを製造した。

氷上にホモジネートを保ち、阻害剤の混合物を以下の最終的な濃度で補った。

ロイペプチン	1 μ M
アプロチニン	0 . 1 μ M
E 6 4	8 μ M
ペプスタチン	1 . 5 μ M
ベスタチン	1 6 2 μ M
キモスタチン	3 3 μ M

5 2 5 g、1 0 分間の遠心分離により細胞ホモジネートの清澄化した後、得られた上澄液をエステラーゼ活性源として用い、必要となるまで - 8 0 で保存した。 10

【 0 3 0 5 】

エステル開裂の測定

エステルの対応するカルボン酸への加水分解を、上記のとおり調製した細胞抽出液を用いて測定し得る。

この効果について、細胞抽出液 ($\sim 3 0 \mu$ g / 0 . 5 ml の総検定体積) を、2 5 での pH が 7 . 5 である、トリス塩酸 2 5 mM、1 2 5 mM NaCl 緩衝液中、3 7 で培養した。

【 0 3 0 6 】

開始時、2 . 5 μ M の最終濃度でエステル (基質) を加え、試料を 3 7 で適当な時間 (通常、0 ~ 8 0 分) 培養した。 20

3 倍の体積のアセトニトリルを加えることにより、反応を停止させた。

開始時の試料について、アセトニトリルをエステル化合物に先立って加えた。

12000g、5 分間の遠心分離の後、エステルおよびそれに対応するカルボン酸について、LCMS (Sciex API 3000、HP1100 バイナリポンプ、CTC PAL) を用いて、室温で試料を分析した。

【 0 3 0 7 】

クロマトグラフィは、AceCN (7 5 \times 2 . 1 mm) カラムおよび 5 ~ 9 5 % アセトニトリル水溶液 / 0 . 1 % 蟻酸の移動層に基づいた。

加水分解の割合を μ g / mL / 分で表す。

【 0 3 0 8 】

表 1 は、いくつかの異なる結合化学により様々な細胞内の酵素阻害剤と結合した、いくつかのアミノ酸エステルのモチーフが、全て分子内のカルボキシエステラーゼにより、対応する酸へ加水分解されていることを示すデータを表している。 30

【 0 3 0 9 】

【表 1】

アミノ酸エステル結合体の構造	R	リンカー	加水分解速度の範囲 U937細胞 (pg/mL/min)	アミノ酸エステル結合体の製造
		-CH ₂ CH ₂ O-	100-1000	WO2006117552
		-(CH ₂) ₃ O--CH ₂ NHCH ₂ -	1000-50000	WO2006117548
		-CH ₂ --CH ₂ NHCH ₂ -	>50000	WO2006117549
		-CH ₂ CH ₂ O-	>50000	WO2006117567
		-CH ₂ CH ₂ O-	1000-50000	WO2006117567
		-CH ₂ -	1000-50000	WO2006117567
		-CO-	>50000	WO2006117567
		-CH ₂ CH ₂ CONH-	100-1000	
		-CH ₂ CH ₂ CONH-	100-1000	
		-CH ₂ NH-	1000-50000	
		-CH ₂ --CH ₂ NHCH ₂ -	>50000	WO2006117549
		-CH ₂ --CH ₂ NHCH ₂ -	>50000	WO2006117549

10

20

30

40

【0310】

(B) PI3キナーゼ 活性の阻害

最終反応で、20 μl 量の PI3K (ヒト) を、10 μM のホスファチジルイノシトール-4,5-ビスホスフェートおよび MgATP (必要な濃度) を含む検定用緩衝液中で培養する。

50

【 0 3 1 1 】

MgATP混合物の添加により反応を開始する。

30分間の室温での培養の後、EDTAおよびビオチン化ホスファチジルイノシトール - 3, 4, 5 - トリスホスフェートを含む5 μ lの停止液を加えることにより、反応を停止する。

【 0 3 1 2 】

最後に、5 μ lの検出用緩衝液を加える。その緩衝液は、ユーロピウムで標識化した抗GST単クローン性抗体、GSTで放射性標識化したGRP1 PHドメインおよびストレプトアヴィディン - アロフィコシアニン (streptavidin - allophycocyanin) を含む。

【 0 3 1 3 】

次いで、時間分解蛍光法でプレート进行评估し、式 $HTRF = 10000 \times (Em665nm / Em620nm)$ により、均質時間分解蛍光 (HTRF) シグナルを決定する。

重複するデータは、DMSO中での、化合物のストック溶液に関する1/3の対数希釈から生じる。

9つの希釈段階を10 μ Mの最高濃度から調製し、化合物を含まないブランクが含まれる。

【 0 3 1 4 】

HTRFのPI3キナーゼの分析を、KMまたはその近傍でのATP濃度で行う。

HTRFの割合のデータを、対照の%活性へ変換し、4つのパラメーターを用い、S字状の服用反応 (様々な勾配) の応用を分析する。

QCの基準は、頂点、底辺、丘の勾配、 r^2 およびIC50、50%阻害を示す濃度に基づいて、以下に報告する。

【 0 3 1 5 】

(C) THP - 1細胞のLPS - 刺激

THP - 1細胞を、100 μ l、 4×10^4 の細胞/孔の濃度で、V - 底型で96の孔を有する組織培養処理したプレート内にめっきし、37、5%のCO₂雰囲気下で、16時間培養する。

【 0 3 1 6 】

阻害剤を含む100 μ lの組織培養媒体を加えた後、2時間で、細胞をLPS (E大腸菌株 005 : B5, シグマ) で、1 μ g / mlの最終濃度にて刺激し、37、5%のCO₂雰囲気下で、6時間培養する。

TNF - aのレベルをサンドイッチELISA (R & D システムズ # QTA00B) で、細胞を含まない上層液から測定した。

【 0 3 1 7 】

(D) ヒト全血についてのLPS - 刺激

静脈注射により、ヘパリン化したバキュテイナー (ベクトン ディッキンソン) を用いて全血採取し、等体積のRPMI1640組織培養媒体 (シグマ) 中で希釈する。

100 μ lをV - 底型で96の孔を有する組織培養処理したプレート内にめっきする。

阻害剤を含む100 μ lのRPMI1640媒体を加えた後、2時間で、血液をLPS (E大腸菌株 005 : B5, シグマ) により、100 μ g / mlの最終濃度で刺激し、37、5%のCO₂雰囲気下で、6時間培養する。

TNF - aのレベルをサンドイッチELISA (R & D システムズ # QTA00B) で、細胞を含まない上層液から測定した。

【 0 3 1 8 】

上記の分析 (B)、(C) および (D) のそれぞれについて、IC50の値は次のようにして3つのレンジの1つに配分される：

レンジA : IC50 < 100 nM

レンジB : 100 nM < IC50 < 1000 nM

レンジC : IC50 > 1000 nM

【 0 3 1 9 】

10

20

30

40

50

結果は表 2 に示されるとおりである。

表 2 の空白の個所は、その化合物が本出願日までに試験されていないことを示す。

【 0 3 2 0 】

【 表 2 - 1 】

実施例	阻害活性 対 PI3 キナーゼ γ	阻害活性 対 THP-1 TNF α 放出	阻害活性 対 ヒト全血 TNF α 放出
4	B	C	
6	B	B	C
7	C	B	B
8	B		
9	B	C	
10	B	C	
11	C	C	
12	C	C	
13	C	C	
14	C	C	
15	C	C	
16	C	B	
17	C	C	
18	C	C	
19	C	C	

10

20

30

【 0 3 2 1 】

【表 2 - 2】

20	A	C	
21	B	C	
22	C	C	
23	C	C	
24	C	A	B
25	B	C	
26	A	C	
30	C		
31	C		
32	C		
33	C		
34	C		
35	C		
36	C		
37	C		
38	C		
39	C		
40	C		
41	C		
42	C		
43	C		
44	C		
45	C		

10

20

30

【手続補正書】

【提出日】平成20年1月15日(2008.1.15)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

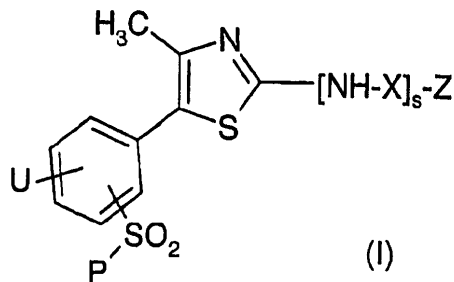
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物：

【化 1】



(式中、

s は 0 または 1 であり、

U は水素またはハロゲンであり、

X は、 $-(C=O)-$ 、任意に置換されていてもよい 2 価のフェニレン、ピリジニレン、ピリミジニレンもしくはピラジニレン基、または結合手であり、

(i) P は任意に置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、Z は $-(CH_2)_z - X_1 - L_1 - NHCHR_1R_2$ であるか、または Z は任意に置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、P は $-(CH_2)_z - X_1 - L_1 - NHCHR_1R_2$ である：

(ここで、 R_1 はカルボン酸基 ($-COOH$) または 1 以上の細胞内のカルボキシエステラーゼ酵素によりカルボン酸基へ加水分解され得るエステル基であり、

R_2 は天然または非天然の α -アミノ酸の側鎖であり、

X_1 は (i) 結合手、 $-NR_4C(=O)NR_5-$ もしくは $-NR_4S(=O)_2-$ であるか、または X が $-(C=O)-$ であるときを除き、(ii) $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ もしくは $-S(=O)_2NR_4-$ (ここで、 R_4 および R_5 は独立して水素または任意に置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルである) であり、

z は 0 または 1 であり、

L_1 は式 $-(Alk^1)_m(Q)_n(Alk^2)_p-$ の 2 価の基：

[ここで、m、n および p は独立して 0 または 1 であり、

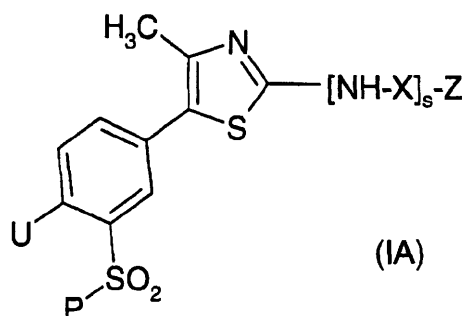
Q は、(i) 任意に置換されていてもよい、5 ~ 13 員環の、2 価の単環式もしくは 2 環式の炭素環式基または複素環式基であるか、あるいは (ii) m および p が共に 0 である場合、式 $-X^2-Q^1-$ または $-Q^1-X^2-$ の 2 価基 {ここで、 X^2 は $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^A-$ (ここで、 R^A は水素もしくは、任意に置換されていてもよい、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである) であり、 Q^1 は任意に置換されていてもよい、5 ~ 13 員環を有する、2 価の 1 もしくは 2 環式の炭素環式または複素環式基である} であり、

Alk^1 および Alk^2 は、独立して、エーテル ($-O-$)、チオエーテル ($-S-$) もしくはアミノ結合 ($-NR^A$) (ここで、 R^A は水素または任意に置換されていてもよい、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである) を任意に含んでいてもよく、あるいは末端としていてもよい、任意に置換されていてもよい、2 価の $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル基、または任意に置換されていてもよい、直鎖状のもしくは分枝鎖状の $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレンもしくは $C_2 \sim C_6$ アルキニレン基を表す) を表す)。ただし、上記の化合物は (S) - 2 - アミノ - 4 - {5 - (4 - クロロ - 3 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イルカルバモイル} - 酪酸またはそのシクロペンチルもしくは tert - ブチルエステルではない。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の式 (IA) の化合物またはその塩、N - オキサイド、水和物もしくは溶媒和物。

【化 2】



【請求項 3】

U が塩素である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

P がメチルである、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 5】

X が - (C = O) - である、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物。

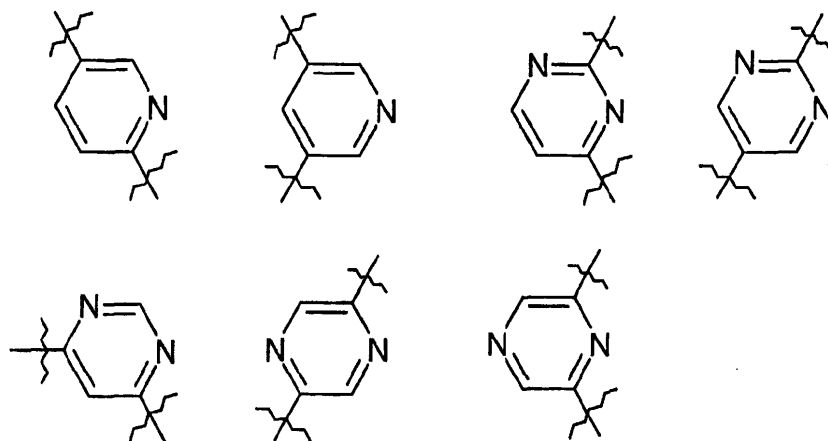
【請求項 6】

X₁ が結合手である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

X が 1, 3 - フェニレン、1, 4 - フェニレンまたは次の 2 価の基の 1 つである、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物。

【化 3】



【請求項 8】

X が結合手である、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 9】

z が 0 である、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 10】

存在するとき、基 L₁ 中の A 1 k¹ および A 1 k² が - CH₂ - 、 - CH₂CH₂ - 、 - CH₂CH₂CH₂CH₂ - ならびに 2 価のシクロプロピル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル基から選択される、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 11】

存在するとき、基 L₁ 中の Q が 1, 4 - フェニレンである、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 12】

基 L₁ において m および p が 0 である、請求項 1 ~ 9 のいずれかまたは 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

基 L_1 において n および p が 0 であり、 m が 1 である、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 14】

基 L_1 において m 、 n および p がすべて 0 である、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 15】

X が $-(C=O)-$ であり、基 $-L_1-X_1-[CH_2]_z-$ が $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ または $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ である、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 16】

R_1 がカルボン酸基である、請求項 1 ~ 15 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 17】

R_1 が式 $-(C=O)OR_7$ のエステル基である、請求項 1 ~ 15 のいずれかに記載の化合物：

[式中、 R_7 は、 $R_8R_9R_{10}C-$ {ここで、

(i) R_8 は水素、または任意に置換されていてもよい、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル $-(Z^1)_a-[(C_1 \sim C_3)$ アルキル] $_b-$ または $(C_2 \sim C_3)$ アルケニル $-(Z^1)_a-[(C_1 \sim C_3)$ アルキル] $_b-$ (ここで、 a および b は独立して 0 または 1 であり、 Z^1 は $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR_{11}-$ (ここで、 R_{11} は水素または $(C_1 \sim C_3)$ アルキルである) である) であり、 R_9 および R_{10} は、独立して水素または $(C_1 \sim C_3)$ アルキルであるか、または

(ii) R_8 は水素、または任意に置換されていてもよい $R_{12}R_{13}N-(C_1 \sim C_3)$ アルキル (ここで、 R_{12} は水素または $(C_1 \sim C_3)$ アルキルであり、 R_{13} は水素または $(C_1 \sim C_3)$ アルキルであるか、または R_{12} および R_{13} はそれらが結合している窒素と一緒にあって、任意に置換されていてもよい、5 もしくは 6 の環原子の単環式複素環、または 8 ~ 10 の環原子の 2 環式複素環系を形成する) であり、 R_9 および R_{10} は独立して水素または $(C_1 \sim C_3)$ アルキルであるか、あるいは、

(iii) R_8 および R_9 はそれらが結合している炭素と一緒にあって、任意に置換されていてもよい、3 ~ 7 の環原子の単環式炭素環または 8 ~ 10 の環原子の 2 環式炭素環系を形成し、 R_{10} は水素である} である]。

【請求項 18】

R_{10} が水素である、請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 19】

R_7 がメチル、エチル、 n -もしくはイソプロピル、 n -、 sec -もしくは $tert$ -ブチル、シクロヘキシル、アリル、フェニル、ベンジル、2-、3-もしくは4-ピリジルメチル、 N -メチルピペリジン-4-イル、テトラヒドロフラン-3-イルまたはメトキシエチルである、請求項 17 または 18 に記載の化合物。

【請求項 20】

R_7 がシクロペンチルである、請求項 17 または 18 に記載の化合物。

【請求項 21】

R_2 が水素である、請求項 1 ~ 27 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 22】

R_2 がフェニル、ベンジル、シクロヘキシルまたはイソブチルである、請求項 1 ~ 19 のいずれかに記載の化合物。

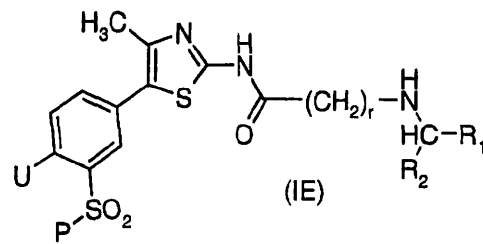
【請求項 23】

R_1 が式 $-(C=O)OR_7$ (ここで、 R_7 はシクロペンチルである) のエステル基であり、 R_2 が水素、フェニル、ベンジルまたはイソブチルである、請求項 1 ~ 15 のいずれかに記載の化合物

【請求項 24】

式 (I E) を有する、請求項 1 に記載の化合物：

【化 4】



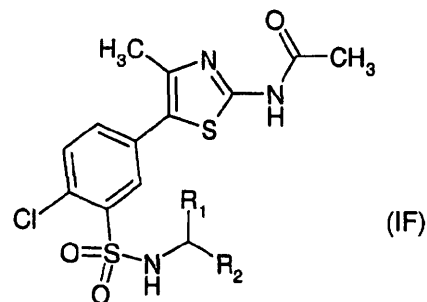
(式中、

U は塩素であり、P はメチルであり、 R_1 はカルボン酸基であるか、または請求項 17 ~ 20 のいずれかもしくは 23 に記載のエステル基であり、 R_2 は請求項 21 または 22 で定義されたものである)。

【請求項 25】

式 (I F) を有する、請求項 1 に記載の化合物：

【化 5】



(式中、

R_1 はカルボン酸基であるか、または請求項 17 ~ 20 のいずれかもしくは 23 に記載のエステル基であり、 R_2 は請求項 21 または 22 で定義されたものである)。

【請求項 26】

明細書中の個々の実施例のいずれかの化合物の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 27】

請求項 1 ~ 26 のいずれかに記載の化合物を、医薬的に許容される担体と共に含む医薬組成物。

【請求項 28】

P I 3 キナーゼ酵素の活性を阻害するための組成物の調製における、請求項 1 ~ 26 のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項 29】

P I 3 キナーゼ および / または P I 3 キナーゼ 活性を阻害するための、エクスピボまたはインピボでの、請求項 28 に記載の使用。

【請求項 30】

酵素を、その阻害に有効な請求項 1 ~ 26 のいずれかに記載の化合物の量と接触させることを含む、P I 3 キナーゼ酵素の活性を阻害する方法。

【請求項 31】

P I 3 キナーゼ および / または P I 3 キナーゼ 活性を阻害するための、エクスピボまたはインピボでの、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 32】

腫瘍性、免疫性または炎症性疾患を患う対象に、請求項 1 ~ 26 のいずれかに記載の化合物の有効量を投与することを含む、上記疾患の治療方法。

【請求項 33】

癌細胞増殖の治療のための、請求項 28 に記載の使用または請求項 30 に記載の方法。

【請求項 3 4】

腸癌、卵巣癌、頭部および頸部および子宮頸部扁平癌、胃および肺癌、退形成乏突起膠腫、多形性膠芽腫または髓芽細胞腫を含む癌の治療のための、請求項 2 8 に記載の使用または請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 5】

リウマチ様関節炎、乾癬、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、慢性閉塞性肺疾患、喘息、多発性硬化症、糖尿病、アトピー性皮膚炎、移植片対宿主病または全身性紅斑性狼瘡の治療のための、請求項 2 8 に記載の使用または請求項 3 0 に記載の方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2007/001613

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D277/42 C07D277/46 A61K31/426 A61P11/00 A61P35/00
A61P29/00 A61P3/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/072557 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; BRUCE IAN [GB]; FINAN PET) 4 September 2003 (2003-09-04) page 34; table 1; compound 60 page 35; table 1; compound 61 claims 1-13	1-35
X	WO 2005/021519 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; BLOOMFIELD GRAHAM CHARLES) 10 March 2005 (2005-03-10) page 46; table 5; compounds 45-47 page 47; table 5; compound 50 page 47; table 5; compounds 51,53 page 48; table 5; compound 67 claims 1-13	1-35

-/-

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *I* 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.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 July 2007

Date of mailing of the international search report

16/07/2007

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Marzi, Elena

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2007/001613

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2006/117567 A (CHROMA THERAPEUTICS LTD [GB]; DAVIDSON ALAN HORNSBY [GB]; DRUMMOND ALA) 9 November 2006 (2006-11-09) cited in the application page 1, lines 1-8 claims 1-16 pages 97-98; table 3	1-35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2007/001613**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 30-35 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2007/001613

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03072557 A	04-09-2003	AU 2003214080 A1	09-09-2003
		BR 0308030 A	28-12-2004
		CA 2477601 A1	04-09-2003
		CN 1639139 A	13-07-2005
		EP 1480962 A1	01-12-2004
		JP 2005522458 T	28-07-2005
		MX PA04008362 A	26-11-2004
		NZ 534657 A	31-05-2007
		US 2005119320 A1	02-06-2005
WO 2005021519 A	10-03-2005	AU 2004268050 A1	10-03-2005
		BR PI0413934 A	24-10-2006
		CA 2533175 A1	10-03-2005
		CN 1838953 A	27-09-2006
		EP 1689391 A2	16-08-2006
		IS 8372 A	24-03-2006
		JP 2007504109 T	01-03-2007
		KR 20060060704 A	05-06-2006
		MX PA06002217 A	27-04-2006
WO 2006117567 A	09-11-2006	NONE	

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 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/00	
A 6 1 P 37/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	

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

- (72)発明者 モファット, デビッド, チャールズ, フェストウス
イギリス、オックスフォードシャー オーエックス 1 4 4 アールワイ、アビンドン、ミルトン
パーク 9 2、クロマ セラピューティクス リミテッド
- (72)発明者 デイビス, スティーブン
イギリス、オックスフォードシャー オーエックス 1 4 4 アールワイ、アビンドン、ミルトン
パーク 9 2、クロマ セラピューティクス リミテッド
- (72)発明者 アレッソ, ソニア, マリア
イギリス、オックスフォードシャー オーエックス 1 4 4 アールワイ、アビンドン、ミルトン
パーク 9 2、クロマ セラピューティクス リミテッド
- (72)発明者 ローネイ, デルフィン, フランソワ, モニーク
イギリス、オックスフォードシャー オーエックス 1 4 4 アールワイ、アビンドン、ミルトン
パーク 9 2、クロマ セラピューティクス リミテッド

F ターム(参考) 4C033 AD05 AD13 AD15 AD17 AD20
4C086 AA01 AA02 AA03 BC82 MA02 MA05 NA14 ZA02 ZA59 ZA62
ZA66 ZA89 ZA96 ZB07 ZB08 ZB11 ZB15 ZB26 ZC20 ZC35

【要約の続き】

R₂であり、

R₁はカルボン酸基(-COOH)または1以上の細胞内のカルボキシエステラーゼ酵素によりカルボン酸基へ加水分解され得るエステル基であり、

R₂は天然または非天然の - アミノ酸の側鎖であり、

X₁は(i)結合手、-NR₄C(=O)NR₅-もしくは-NR₄S(=O)₂-であるか、またはXが-(C=O)

-であるときを除き、(ii)-C(=O)-、-S(=O)₂-もしくは-S(=O)₂NR₄- (ここで、R₄および

R₅は独立して水素または任意に置換されていてもよいC₁~C₆アルキルである)であり、

z および L_1 は明細書で定義されたとおりである)。