

(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2009-503107

(P2009-503107A)

(43) 公表日 平成21年1月29日(2009.1.29)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C O 7 D 277/20 (2006.01)</b>	C O 7 D 277/46 C S P	4 C O 3 3
<b>C O 7 D 277/46 (2006.01)</b>	C O 7 D 277/48	4 C O 5 5
<b>C O 7 D 277/48 (2006.01)</b>	C O 7 D 277/56	4 C O 5 6
<b>C O 7 D 277/56 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/426	4 C O 6 3
<b>A 6 1 K 31/426 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4439	4 C O 6 9
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 94 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2008-525195 (P2008-525195)	(71) 出願人	507411350
(86) (22) 出願日	平成18年8月3日 (2006.8.3)		アポジー・バイオテクノロジー・コーポレーション
(85) 翻訳文提出日	平成20年3月31日 (2008.3.31)		Apogee Biotechnology Corporation
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/030327		アメリカ合衆国17033ペンシルベニア州ハーシー、ポスト・オフィス・ボックス916
(87) 国際公開番号	W02007/019251	(74) 代理人	100068526
(87) 国際公開日	平成19年2月15日 (2007.2.15)		弁理士 田村 恭生
(31) 優先権主張番号	60/705,608	(74) 代理人	100100158
(32) 優先日	平成17年8月4日 (2005.8.4)		弁理士 鯨島 睦
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100126778
			弁理士 品川 永敏
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 スフィンゴシンキナーゼ阻害剤およびそれらの使用方法

## (57) 【要約】

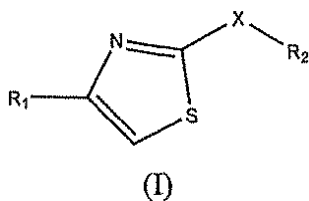
本発明は、スフィンゴシンキナーゼを阻害するため、および過剰増殖性疾患、炎症性疾患、または血管新生性疾患を治療または予防するための化合物、その医薬組成物、および方法に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I:

## 【化 1】



10

[ 式中、

Xは-C(R<sub>3</sub>,R<sub>4</sub>)N(R<sub>5</sub>)-、-C(O)N(R<sub>4</sub>)-、-N(R<sub>4</sub>)C(O)-、-C(R<sub>4</sub>,R<sub>5</sub>)-、-N(R<sub>4</sub>)-、-O-、-S-、-C(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)-または-N(R<sub>4</sub>)S(O)<sub>2</sub>-であり；

R<sub>1</sub>は H、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、アルキルアリール、アルケニルアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アルキル-ヘテロシクロアルキル、アシル、アロイル、ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルカノイル、オキシ(=O)、-COOH、-OH、-SH、-S-アルキル、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>(アルキル)、-OC(O)アルキル、カルバモイル、モノもしくはジアルキルアミノカルバモイル、モノもしくはジアルキルカルバモイル、モノもしくはジアルキルアミノ、アミノアルキル、モノ-もしくはジアルキルアミノアルキル、チオカルバモイル、またはモノもしくはジアルキルチオカルバモイルであり；

20

R<sub>2</sub>はH、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、アルキルアリール、アルケニルアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アルキル-ヘテロシクロアルキル、アシル、アロイル、ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルカノイル、オキシ(=O)、-COOH、-OH、-SH、-S-アルキル、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>(アルキル)、-OC(O)アルキル、カルバモイル、モノもしくはジアルキルアミノカルバモイル、モノもしくはジアルキルカルバモイル、モノもしくはジアルキルアミノ、アミノアルキル、モノ-もしくはジアルキルアミノアルキル、チオカルバモイル、またはモノもしくはジアルキルチオカルバモイルであり；

30

上記R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>基の各々のアルキルおよび環部分は、独立して(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、-OC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-CONR' R''、-OC(O)NR' R''、-NR' C(O)R''、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、ヒドロキシアルキル、-CN、-CO<sub>2</sub>H、-SH、-S-アルキル、-SOR' R''、-SO<sub>2</sub>R'、-NO<sub>2</sub>、またはNR' R''、(R'およびR''は独立してHまたは(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルであり、置換基の各アルキル部分はハロゲン、CN、OH、NH<sub>2</sub>から独立して選択される1、2、または3個の基でさらに適宜置換される)である、5個までの基で適宜置換され；および

R<sub>3</sub>はH、アルキル、好ましくは低級アルキル、またはオキシであり、ただし、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が同一炭素上であり、R<sub>3</sub>がオキシであるとき、R<sub>4</sub>は存在せず；

40

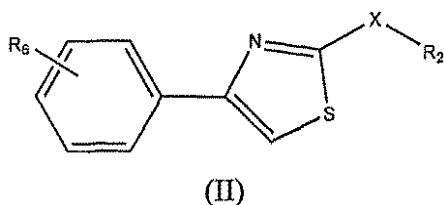
R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>は独立してHまたは(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルである]

の化合物またはその医薬的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

## 【請求項 2】

式 II:

## 【化 2】



[ 式中、

Xは-C(R<sub>3</sub>,R<sub>4</sub>)N(R<sub>5</sub>)-、-C(O)N(R<sub>4</sub>)-、-N(R<sub>4</sub>)C(O)-、-C(R<sub>4</sub>,R<sub>5</sub>)-、-N(R<sub>4</sub>)-、-O-、-S-、-C(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)-または-N(R<sub>4</sub>)S(O)<sub>2</sub>-であり；

10

R<sub>2</sub>はH、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、アルキルアリール、アルケニルアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アルキル-ヘテロシクロアルキル、アシル、アロイル、ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルカノイル、オキソ(=O)、-COOH、-OH、-SH、-S-アルキル、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>(アルキル)、-OC(O)アルキル、カルバモイル、モノもしくはジアルキルアミノカルバモイル、モノもしくはジアルキルカルバモイル、モノもしくはジアルキルアミノ、アミノアルキル、モノ-もしくはジアルキルアミノアルキル、チオカルバモイル、またはモノもしくはジアルキルチオカルバモイルであり；

上記の各々のアルキルおよび環部分は、独立して(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、-OC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-CONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、-OC(O)NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、-NR<sub>3</sub>C(O)R<sub>4</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、ヒドロキシアルキル、-CN、-CO<sub>2</sub>H、-SH、-S-アルキル、-SOR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、-NO<sub>2</sub>、またはNR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>である、5個までの基で適宜置換され；

20

R<sub>3</sub>はH、アルキル、好ましくは低級アルキル、またはオキソであり、ただし、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が同一炭素上であり、R<sub>3</sub>がオキソであるとき、R<sub>4</sub>は存在せず；

R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>は独立してHまたはアルキル、好ましくは低級アルキルであり；および

R<sub>6</sub>はハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルカノイル、-COOH、-OH、-SH、-S-アルキル、-CN、-NO<sub>2</sub>、または-NH<sub>2</sub>である ]  
の化合物およびその医薬的に許容される塩。

30

## 【請求項 3】

1-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-3-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレア、  
テトラデカン酸[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミド、  
ヘキサデカン酸[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミド、  
ウンデカ-10-エン酸[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミド、  
N-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-3-(4-ニトロ-フェニル)-アクリルアミド、  
オクタデカ-9-エン酸[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミド、  
N-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-3-フェニル-アクリルアミド、  
酪酸4-{2-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イルカルバモイル]-ビニル}-2-メトキシ-フェニルエステル、  
N-[4-(3-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシ-フェニル)-アクリルアミド、  
酢酸4-{2-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イルカルバモイル]-ビニル}-2-メトキシ-フェニルエステル、  
酪酸2-ブチリルオキシ-5-{2-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イルカルバモイル]-ビニル}-フェニルエステル、  
酢酸4-{2-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イルカルバモイル]-ビニル}-フェニルエステル、

40

50

酪酸2-{2-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イルカルバモイル]-ビニル}-フェニル  
 エステル、  
 酪酸3-{2-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イルカルバモイル]-ビニル}-フェニル  
 エステル、  
 酪酸4-{2-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イルカルバモイル]-ビニル}-フェニル  
 エステル、  
 酪酸4-{[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イルカルバモイル]-メチル}-2-メトキシ-  
 フェニルエステル、  
 酪酸2-ブチリルオキシ-5-{[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イルカルバモイル]-メ  
 チル}-フェニルエステル、  
 酪酸5-{2-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イルカルバモイル]-ビニル}-2-メトキシ-  
 フェニルエステル、  
 酪酸2-メトキシ-4-[2-(4-p-トリル-チアゾール-2-イルカルバモイル)-ビニル]-フェニル  
 エステル、  
 酪酸4-{2-[4-(4-ブromo-フェニル)-チアゾール-2-イルカルバモイル]-ビニル}-2-メトキシ-  
 フェニルエステル、  
 3-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-N-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-ア  
 クリルアミド、  
 2-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-N-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-ア  
 セトアミド、  
 N-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-3-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-プロピオ  
 ンアミド、  
 酪酸4-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イルカルバモイル]-2-メトキシ-フェニル  
 エステル、  
 酪酸2-ブチリルオキシ-4-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イルカルバモイル]-フ  
 エニルエステル、  
 酪酸2-ブチリルオキシ-4-{2-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イルカルバモイル]-  
 エチル}-フェニルエステル、  
 酪酸2,6-ビス-ブチリルオキシ-4-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イルカルバモイ  
 ル]-フェニルエステル、  
 酪酸4-{2-[4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イルカルバモイル]-ビニル}-2-メト  
 キシ-フェニルエステル、  
 酪酸4-{2-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イルカルバモイル]-エチル}-2-メトキシ-  
 フェニルエステル、  
 酪酸4-{[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イルカルバモイル]-メチル}-2-ニトロ-フ  
 エニルエステル、  
 酪酸2-アミノ-4-{[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イルカルバモイル]-メチル}-フ  
 エニルエステル、  
 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸エチルエステル、  
 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸、  
 4-(4-クロロ-フェニル)チアゾール-2-カルボン酸(ピリジン-4-イルメチル)アミド、  
 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸4-ジメチルアミノ-ベンジルアミド、  
 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸3,5-ジフルオロ-ベンジルアミド、  
 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸4-クロロ-3-トリフルオロメチル-ベン  
 ジルアミド、  
 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸2-クロロ-4-フルオロ-ベンジルアミド  
 、  
 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸3-クロロ-4-フルオロ-ベンジルアミド  
 、  
 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸3,4-ジフルオロ-ベンジルアミド、

10

20

30

40

50

- 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸[2-(3-ブromo-4-メトキシ-フェニル)-エチル]-アミド、
- 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸3,4,5-トリフルオロ-ベンジルアミド、
- 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸3-トリフルオロメトキシ-ベンジルアミド、
- 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸[2-(3-フェノキシ-フェニル)-エチル]-アミド、
- 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸[2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)-エチル]-アミド、
- 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-アミド、
- N-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-3-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-プロピオンアミド、
- 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸(2-エチルスルファニル-エチル)-アミド、
- 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸2-フルオロ-4-トリフルオロメチル-ベンジルアミド、
- 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸(3,5-ジフルオロ-フェニル)-アミド、
- 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸4-メチルスルファニル-ベンジルアミド、
- 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸4-トリフルオロメトキシ-ベンジルアミド、
- 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-ベンジルアミド、
- 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸4-フェノキシ-ベンジルアミド、
- 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸(ビフェニル-4-イルメチル)-アミド、
- 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸[1-(4-クロロ-フェニル)-エチル]-アミド、
- 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸(3-tert-ブチルアミノ-プロピル)-アミド、
- 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸4-トリフルオロメチル-ベンジルアミド、
- 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-アミド、
- 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジルアミド、
- 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸(2-ピリジン-4-イル-エチル)-アミド、
- 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸(1H-テトラゾール-5-イル)-アミド、
- 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸4-メタンスルホニル-ベンジルアミド、
- 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸(2-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル-エチル)-アミド、
- N-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-3-フルオロ-ベンズアミド、
- N-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-2-フルオロ-4-トリフルオロメチル-ベンズアミド、
- N-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-ベンズアミド、
- 2,4-ジクロロ-N-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-ベンズアミド、
- 2-クロロ-N-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド、
- N-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-2-(4-フルオロ-フェニル)-アセトアミド、
- [4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-ビス-(3-フェニル-プロピル)-アミン、

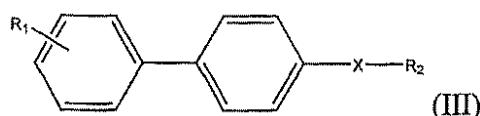
ジベンジル-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミン、  
 ベンジル-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミン、  
 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸(2-ピリジン-4-イル)-アミド、  
 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸3-フルオロ-5-トリフルオロメチル-ベンジルアミド、  
 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミド、  
 [4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-(3,5-ジフルオロ-フェノキシメチル)-アミン、  
 [4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-(2,5-ジフルオロ-フェノキシメチル)-アミン、  
 [4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-(3,5-ジフルオロ-ベンジルオキシメチル)-アミンである、請求項2に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

10

【請求項4】

式III:

【化3】



20

[式中、

Xは-C(R<sub>3</sub>,R<sub>4</sub>)N(R<sub>5</sub>)-、-C(O)N(R<sub>4</sub>)-、-N(R<sub>4</sub>)C(O)-、-C(R<sub>4</sub>,R<sub>5</sub>)-、-N(R<sub>4</sub>)-、-O-、-S-、-C(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)-または-N(R<sub>4</sub>)S(O)<sub>2</sub>-であり；

R<sub>1</sub>は ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルカノイル、-COOH、-OH、-SH、-S-アルキル、-CN、-NO<sub>2</sub>、または-NH<sub>2</sub>であり。

R<sub>2</sub>はH、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、アルキルアリール、アルケニルアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アルキル-ヘテロシクロアルキル、アシル、アロイル、ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルカノイル、オキソ(=O)、-COOH、-OH、-SH、-S-アルキル、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>(アルキル)、-OC(O)アルキル、カルバモイル、モノもしくはジアルキルアミノカルバモイル、モノもしくはジアルキルカルバモイル、モノもしくはジアルキルアミノ、アミノアルキル、モノ-もしくはジアルキルアミノアルキル、チオカルバモイル、またはモノもしくはジアルキルチオカルバモイルであり；

30

上記の各々のアルキルおよび環部分は、独立して(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、-OC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-CONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、-OC(O)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、-NR<sub>4</sub>C(O)R<sub>5</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、ヒドロキシアルキル、-CN、-CO<sub>2</sub>H、-SH、-S-アルキル、-SOR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、-NO<sub>2</sub>、またはNR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>である、5個までの基で適宜置換され；および

40

R<sub>3</sub>はH、アルキル、好ましくは低級アルキル、またはオキソであり、ただし、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が同一炭素上であり、R<sub>3</sub>がオキソであるとき、R<sub>4</sub>は存在せず；

R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>は独立してHまたはアルキル、好ましくは低級アルキルである]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項5】

4'-クロロ-ビフェニル-3-カルボン酸[2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)-エチル]-アミド、

4'-クロロ-ビフェニル-3-カルボン酸(ピリジン-4-イルメチル)-アミド、

4'-クロロ-ビフェニル-3-カルボン酸(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

4'-クロロ-ビフェニル-3-カルボン酸(4-ヒドロキシ-フェニル)-アミド、

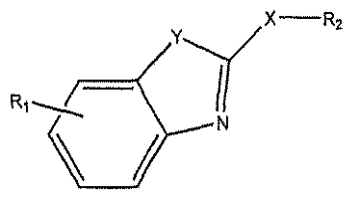
50

4'-クロロ-ビフェニル-3-カルボン酸(2-ピリジン-4-イル-エチル)-アミド、  
 (4'-クロロ-ビフェニル-3-イルメチル)-ピリジン-4-イルメチル-アミン、  
 (4'-クロロ-ビフェニル-3-イルメチル)-[2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)-エチル]-ア  
 ミンである、請求項4に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、水和物もしくは  
 は溶媒和物。

【請求項6】

式IV:

【化4】



10

[ 式中、

Xは-C(R<sub>3</sub>,R<sub>4</sub>)N(R<sub>5</sub>)-、-C(O)N(R<sub>4</sub>)-、-N(R<sub>4</sub>)C(O)-、-C(R<sub>4</sub>,R<sub>5</sub>)-、-N(R<sub>4</sub>)-、-O-、-S-、-  
 C(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)-または-N(R<sub>4</sub>)S(O)<sub>2</sub>-であり；

YはOまたはSであり；

R<sub>1</sub>は ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、  
 アルカノイル、-COOH、-OH、-SH、-S-アルキル、-CN、-NO<sub>2</sub>、または-NH<sub>2</sub>であり；

20

R<sub>2</sub>はH、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニ  
 ル、ヘテロアルキル、アリール、アルキルアリール、アルケニルアリール、ヘテロシクリ  
 ル、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アルキル-ヘテ  
 ロシクロアルキル、アシル、アロイル、ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアル  
 コキシ、ヒドロキシアルキル、アルカノイル、オキソ(=O)、-COOH、-OH、-SH、-S-アルキ  
 ル、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>(アルキル)、-OC(O)アルキル、カルバモイル、モノもしくは  
 ジアルキルアミノカルバモイル、モノもしくはジアルキルカルバモイル、モノもしくは  
 アルキルアミノ、アミノアルキル、モノ-もしくはジアルキルアミノアルキル、チオカル  
 バモイル、またはモノもしくはジアルキルチオカルバモイルであり；

上記の各々のアルキルおよび環部分は、独立して(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、ハロゲン、ハロア  
 ルキル、-OC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-CONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、-OC(O)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、-NR  
 4C(O)R<sub>5</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、ヒドロキシアルキル、-CN、-CO<sub>2</sub>H、-SH  
 、-S-アルキル、-SOR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、-NO<sub>2</sub>、またはNR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>である、5個までの基で適宜置  
 換され；および

30

R<sub>3</sub>はH、アルキル、好ましくは低級アルキル、またはオキソであり、ただし、R<sub>3</sub>およびR  
 4が同一炭素上であり、R<sub>3</sub>がオキソであるとき、R<sub>4</sub>は存在せず；

R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>は独立してHまたはアルキル、好ましくは低級アルキルである ]  
 の化合物、またはその医薬的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項7】

N-(5-クロロ-ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-ニトロ-ベンズアミド、  
 N-(5-クロロ-ベンゾオキサゾール-2-イル)-3-フェニル-アクリルアミド、  
 N-(5-クロロ-ベンゾオキサゾール-2-イル)-3-(4-ニトロ-フェニル)-アクリルアミド、  
 ウンデカ-10-エン酸(5-クロロ-ベンゾオキサゾール-2-イル)-アミド、  
 テトラデカン酸(5-クロロ-ベンゾオキサゾール-2-イル)-アミド、  
 ヘキサデカン酸(5-クロロ-ベンゾオキサゾール-2-イル)-アミド、  
 1-(5-クロロ-ベンゾオキサゾール-2-イル)-3-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル  
 )-ウレア、  
 1-ベンゾチアゾール-2-イル-3-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレア、  
 酪酸4-[(6-クロロ-ベンゾチアゾール-2-イルカルバモイル)-メチル]-2-メトキシ-フェニ  
 ルエステル、

40

50

N-(5-クロロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシ-ベンズアミド、  
N-(5-クロロ-ベンゾオキサゾール-2-イル)-3-フルオロ-ベンズアミドである、  
請求項6に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 8】

請求項 1、2、3、4、5、6、または7に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物を、医薬的に許容される担体、媒体または助剤とともに含む、医薬組成物。

【請求項 9】

該阻害を必要とする患者におけるスフィンゴシンキナーゼを阻害する方法であって、請求項1、2、3、4、5、6、または7に記載の化合物もしくは塩を、医薬的に許容される担体、媒体または助剤とともにまたは無しに、該阻害を必要とする該患者に投与することを特徴とする方法。

10

【請求項 10】

患者におけるスフィンゴシンキナーゼの異常活性化を有する障害を治療する方法であって、治療的有効量の請求項1に記載の化合物もしくは塩、または請求項1、2、3、4、5、6、または7に記載の化合物もしくは塩を含む組成物を、医薬的に許容される担体、媒体または助剤とともにまたは無しに患者に投与することを特徴とする方法。

【請求項 11】

治療的有効量の請求項1、2、3、4、5、6、または7に記載のスフィンゴシンキナーゼ阻害化合物または塩を、請求項1に記載の化合物または塩と、医薬的に許容される担体、媒体または助剤との組み合わせと併用してまたはその併用なしに、治療を必要とする患者に投与することを特徴とする、過剰増殖性疾患、炎症性疾患または血管新生性疾患である疾患を治療する方法。

20

【請求項 12】

過剰増殖性疾患が癌、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、メサングウム細胞増殖性障害および乾癬である、請求項11に記載の方法。

【請求項 13】

癌が頭頸部癌、肺癌、胃腸管癌、乳癌、婦人科癌、精巣癌、尿道癌、神経系癌、内分泌癌、皮膚癌、肉腫、縦隔癌、後腹膜癌、心血管癌、肥満細胞症、癌肉腫、円柱腫、歯の癌、鼻腔神経芽細胞腫、尿膜管癌、メルケル細胞癌、傍神経節腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、慢性白血病、急性白血病、骨髄増殖性癌、プラズマ細胞疾患および骨髄異形成症候群である、請求項12に記載の方法。

30

【請求項 14】

メサングウム細胞増殖性障害が糸球体腎炎、糖尿病性腎症、悪性腎硬化症、血栓性微小血管症候群、移植拒絶反応または糸球体疾患である、請求項12に記載の方法。

【請求項 15】

炎症性疾患が炎症性大腸炎、関節炎、アテローム性動脈硬化症、喘息、アレルギー、炎症性腎疾患、循環性ショック、多発性硬化症、慢性閉塞性肺疾患、皮膚炎、歯周病、乾癬およびT細胞媒介免疫疾患である、請求項11に記載の方法。

【請求項 16】

炎症性大腸炎が潰瘍性大腸炎、クローン病および不確定大腸炎である、請求項15に記載の方法。

40

【請求項 17】

T細胞媒介免疫疾患がアレルギー性脳脊髄炎、アレルギー性神経炎、同種移植拒絶反応、移植片対宿主疾患、心筋炎、甲状腺炎、腎炎、全身性エリテマトーデスまたはインスリン依存性糖尿病である、請求項15に記載の方法。

【請求項 18】

関節炎が関節リウマチ、変形性関節炎、カブラン症候群、フェルティール症候群、シェーグレン症候群、強直性脊椎炎、スティル病、軟骨石灰化症、痛風、リウマチ熱、ライター病またはウィスラー症候群である、請求項15に記載の方法。

50



## 【請求項 19】

炎症性腎疾患が糸球体腎炎、糸球体障害、ネフローゼ症候群、間質性腎炎、ループス腎炎、グッドパスチャー病、ヴェグナー肉芽腫症、腎血管炎、IgA腎症および特発性糸球体疾患である、請求項15記載の方法。

## 【請求項 20】

皮膚炎が乾癬、アトピー性皮膚炎、接触過敏症およびにきびである、請求項15に記載の方法。

## 【請求項 21】

該血管新生性疾患が糖尿病性網膜症、関節炎、癌、乾癬、カポジ肉腫、血管腫、心筋血管新生、アテローム性プラーク血管新生または脈絡膜血管新生、未熟児網膜症（後水晶体線維増殖症）、黄斑変性症、角膜移植拒絶反応、ルペオース、神経性緑内障およびオスラー・ウェバー病などの眼内血管新生性疾患である、請求項11に記載の方法。

10

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

関連出願の参照

この出願は、米国特許法119(e)項において、本明細書に引用される2005年8月4日出願の仮出願番号60/705,608に基づく優先権を主張した非仮出願である。

## 【0002】

政府助成金

20

本発明は、アメリカ合衆国公衆衛生局により与えられる政府支援助成金R43 CA097833でなされた。従って、US政府は本発明におけるある程度の権利を有することができる。

## 【0003】

発明の分野

本発明は、スフィンゴシンキナーゼを阻害することができる化合物およびこれらの化合物の合成方法に関する。本発明はまた、これらの化合物を含む医薬組成物、ならびに過剰増殖性疾患、炎症性疾患または血管新生性疾患の治療または予防のためのこれらの化合物および医薬組成物の使用方法にも関する。

## 【背景技術】

## 【0004】

30

発明の背景

スフィンゴ脂質の相互変換の機序および効果は、増大する多数の科学調査の対象である。スフィンゴミエリンは、細胞膜のための構成要素であるだけでなく、重大な細胞効果を有する強力な脂質メッセンジャーのための前駆体として振る舞う。以下に記載されているように、これらの脂質の刺激誘発代謝は、過剰増殖性、炎症性および血管新生性疾患の生物学に非常に関与する。結果的に、これらの代謝経路の操作は種々の疾患の新規な治療方法となる。

## 【0005】

セラミドはいくつかの刺激に対するスフィンゴミエリンの加水分解により産生し、成長因子および炎症性サイトカインを含む。セラミドは癌性細胞におけるアポトーシスを誘発する。さらに、セラミドはセラミダーゼの作用により加水分解されて、スフィンゴシンを産生することができる。次いでスフィンゴシンはスフィンゴシンキナーゼ（SK）によりリン酸化されて、スフィンゴシン-1-ホスフェート（S1P）を産生する。S1Pが増殖性および抗アポトーシス作用を発揮する重大な二次メッセンジャーであることが証拠により示される。さらに、セラミドはタキソールおよびエトポシドなどの抗癌剤に対するアポトーシスを増強する。さらに、セラミドは静止正常細胞を殺さないで腫瘍細胞におけるアポトーシスを誘発するようだ。種々の細胞系における研究は、S1Pが増殖を誘発し、アポトーシスから細胞を保護することができることを一貫して示す。同時に、データは、セラミドとS1Pの細胞レベル間のバランスがアポトーシスにより癌細胞が増殖するかまたは死ぬかを決定することを示す。それゆえ、過剰増殖性細胞内のS1Pの産生を軽減することによるこの

40

50

バランスの変更は、異常細胞増殖から生じる障害を治療する有効な方法である。

【0006】

スフィンゴシンキナーゼは細胞におけるS1P産生に關与する。SKをコード化するRNAはたいていの組織において発現され、対応する正常組織よりも腫瘍組織にて高レベルで起こることが多い。タンパク質キナーゼC (PKC) 活性化剤、ウシ胎仔血清、血小板由来成長因子、上皮成長因子および腫瘍壊死因子-アルファ (TNF) などの種々の増殖因子は、急速に細胞内SK活性を上昇させる。これは増殖を促進し、標的細胞のアポトーシスを阻害する。さらに、SKの発癌性が示されている。これらの研究において、SKのNIH/3T3線維芽細胞へのトランスフェクションは、軟寒天にて病巣形成および細胞増殖を促進し、これらの細胞がNOD/SCIDマウスにて腫瘍を形成することを可能にするのに十分であった。さらに、ドミナント・ネガティブSK変異によるトランスフェクション、または非特異的SK阻害剤D-エリトロ-N,N-ジメチルスフィンゴシン (DMS) による細胞の治療によるSKの阻害は、発癌性H-Rasにより媒介される形質転換を遮断した。Rasの異常な活性化ならびにrasファミリー遺伝子の過剰発現および変異が癌において起こることが多いので、これらの発見はこの疾患におけるSKの有意な役割を示す。

10

【0007】

細胞増殖およびアポトーシスを調節する際のその役割に加えて、S1Pは免疫機能を媒介する細胞へのいくつかの重要な効果を有することを示している。血小板、単球およびマスト細胞は活性化のときにS1Pを分泌し、組織の損傷部位における炎症カスケードを促進する。核因子カッパB (NF- $\kappa$ B) の活性化による接着分子発現を誘発するTNF の能力がS1Pにより模倣され、DMSにより遮断されるので、SKの活性化はシグナリング応答に必要である。同様に、S1Pは、シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) の発現およびプロスタグランジンE<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) の合成を誘発するTNF の能力を模倣し、RNA干渉によるSKのノックダウンはTNF に対するS1Pではないこれらの応答を遮断する。S1Pはまた、TNF および他の刺激による好中球活性化中のCa<sup>2+</sup>流入の媒体でもあり、超氧化物および他の毒性ラジカルの産生を引き起こす。それゆえ、免疫細胞およびそれらの標的組織内のS1Pの産生の軽減は、異常炎症から生じる障害を治療するための有効な方法であることができる。そのような障害の例としては、炎症性大腸炎、関節炎、アテローム性動脈硬化症、喘息、アレルギー、炎症性腎疾患、循環性ショック、多発性硬化症、慢性閉塞性肺疾患、皮膚炎、歯周病、乾癬およびT細胞媒介免疫疾患が挙げられる。

20

30

【0008】

血管新生は種々の成長因子または他の刺激が新しい血管の形成を促進させる体内の状態を意味し、この過程は種々の疾患の病変に重要である。それぞれの場合において、過剰な血管新生は、疾患を発達させ、および/または患者における所望でない効果を産生する。保存生化学的機序がこれらの新しい血管を形成する血管内皮細胞の増殖を調節するので、これらの機序を阻害する方法の同定により、種々の疾患の治療および予防のための有用性を有することが期待される。より具体的には、いくつかの成長因子は病理性血管新生を引き起こすものが同定されている。例えば、血管内皮成長因子 (VEGF) は血管新生能および細胞分裂能を有する。具体的には、VEGFは血管内皮細胞増殖を誘発し、新しい血管の形成を助ける。スフィンゴシンキナーゼはVEGFの作用の重要な媒体である。例えば、SKはタンパク質キナーゼのVEGF誘発活性化を媒介することが示されている。VEGFはまた、S1Pへの増強された細胞内シグナリング応答およびその血管新生作用の相乗作用と関連する、S1Pレセプターを特異的に誘発することも示されている。S1PのSKによる産生は、COX-2、接着分子の産生およびさらなるVEGF産生を引き起こすNF- $\kappa$ B活性を刺激し、これらはすべて血管新生を促進する。さらに、一酸化窒素合成酵素の内皮イソ型 (eNOS) の発現はSKにより調整され、次いでeNOSは血管新生も調節する。それゆえ、内皮細胞内のS1Pの産生の軽減は、異常血管新生から生じる障害を治療する有効な方法であるようである。そのような障害の例としては、関節炎、癌、乾癬、カボジ肉腫、血管腫、心筋血管新生、アテローム性動脈硬化症および眼内血管新生性疾患が挙げられる。

40

【発明の開示】

50

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0009】

スフィンゴ脂質由来シグナリングにおける高いレベルの興味にもかかわらず、この経路の酵素のほとんど知られていない阻害剤があり、インビボにおけるSKの薬理的阻害の有用性は以前に示されていない。特に、該分野は強力かつ選択的なSKの阻害剤の欠乏に苦しむ。薬理学的研究は今まで、SK活性を阻害する3つの化合物：DMS、D,L-トレオ-ジヒドロスフィンゴシンおよびN,N,N-トリメチル-スフィンゴシンを用いてきた。しかし、これらの化合物はSKの特異的な阻害剤ではなく、いくつかの他のタンパク質および脂質キナーゼを阻害することが示されている。それゆえ、SKの改善された阻害剤が抗増殖剤、抗炎症剤および抗血管新生剤としての使用に必要である。本出願において、我々はこれらの所望の活性を示す新規化合物について記載する。

10

## 【課題を解決するための手段】

## 【0010】

## 発明の概要

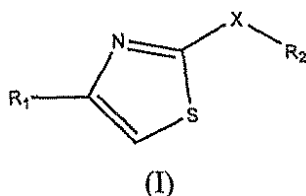
本発明は、以下に示される式I、式II、式IIIおよび式IVの化合物、これらの化合物の合成方法、そのような化合物を含む医薬組成物、および過剰増殖性疾患、炎症性疾患または血管新生性疾患の治療または予防にてそのような化合物または組成物を用いる方法、より具体的には、SKを阻害することができる化合物を包含する。

## 【0011】

一つの態様において、本発明は式I:

20

## 【化1】



[ 式中、

Xは-C(R<sub>3</sub>,R<sub>4</sub>)N(R<sub>5</sub>)-、-C(O)N(R<sub>4</sub>)-、-N(R<sub>4</sub>)C(O)-、-C(R<sub>4</sub>,R<sub>5</sub>)-、-N(R<sub>4</sub>)-、-O-、-S-、-C(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)-または-N(R<sub>4</sub>)S(O)<sub>2</sub>-であり;

30

R<sub>1</sub>はR<sub>2</sub>独立してH、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、アルキルアリール、アルケニルアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アルキル-ヘテロシクロアルキル、アシル、アロイル、ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルカノイル、オキソ(=O)、-COOH、-OH、-SH、-S-アルキル、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>(アルキル)、-OC(O)アルキル、カルバモイル、モノもしくはジアルキルアミノカルバモイル、モノもしくはジアルキルカルバモイル、モノもしくはジアルキルアミノ、アミノアルキル、モノ-もしくはジアルキルアミノアルキル、チオカルバモイル、またはモノもしくはジアルキルチオカルバモイルであり;

上記の各々のアルキルおよび環部分は、独立して(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、-OC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-CONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、-OC(O)NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、-NR<sub>3</sub>C(O)R<sub>4</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、ヒドロキシアルキル、-CN、-CO<sub>2</sub>H、-SH、-S-アルキル、-SOR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、-NO<sub>2</sub>、またはNR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>である、5個までの基で適宜置換され; および

40

R<sub>3</sub>はH、アルキル、好ましくは低級アルキル、またはオキソであり、ただし、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が同一炭素上であり、R<sub>3</sub>がオキソであるとき、R<sub>4</sub>は存在せず;

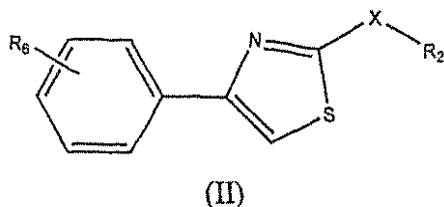
R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>は独立してHまたはアルキル、好ましくは低級アルキルである ]  
の化合物およびその医薬的に許容される塩を提供する。

## 【0012】

本発明の別の態様は式II:

50

## 【化 2】



[ 式中、

Xは-C(R<sub>3</sub>,R<sub>4</sub>)N(R<sub>5</sub>)-、-C(O)N(R<sub>4</sub>)-、-N(R<sub>4</sub>)C(O)-、-C(R<sub>4</sub>,R<sub>5</sub>)-、-N(R<sub>4</sub>)-、-O-、-S-、-C(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)-または-N(R<sub>4</sub>)S(O)<sub>2</sub>-であり；

10

R<sub>2</sub>はH、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、アルキルアリール、アルケニルアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アルキル-ヘテロシクロアルキル、アシル、アロイル、ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルカノイル、オキソ(=O)、-COOH、-OH、-SH、-S-アルキル、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>(アルキル)、-OC(O)アルキル、カルバモイル、モノもしくはジアルキルアミノカルバモイル、モノもしくはジアルキルカルバモイル、モノもしくはジアルキルアミノ、アミノアルキル、モノ-もしくはジアルキルアミノアルキル、チオカルバモイル、またはモノもしくはジアルキルチオカルバモイルであり；

上記の各々のアルキルおよび環部分は、独立して(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、-OC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-CONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、-OC(O)NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、-NR<sub>3</sub>C(O)R<sub>4</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、ヒドロキシアルキル、-CN、-CO<sub>2</sub>H、-SH、-S-アルキル、-SOR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、-NO<sub>2</sub>、またはNR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>である、5個までの基で適宜置換され；

20

R<sub>3</sub>はH、アルキル、好ましくは低級アルキル、またはオキソであり、ただし、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が同一炭素上であり、R<sub>3</sub>がオキソであるとき、R<sub>4</sub>は存在せず；

R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>は独立してHまたはアルキル、好ましくは低級アルキルであり；および

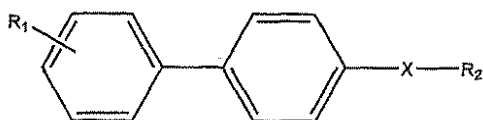
R<sub>6</sub>はハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルカノイル、-COOH、-OH、-SH、-S-アルキル、-CN、-NO<sub>2</sub>、または-NH<sub>2</sub>である ]  
 の化合物およびその医薬的に許容される塩を提供する。

30

## 【 0 0 1 3 】

本発明の別の態様は式 III：

## 【化 3】



[ 式中、

Xは-C(R<sub>3</sub>,R<sub>4</sub>)N(R<sub>5</sub>)-、-C(O)N(R<sub>4</sub>)-、-N(R<sub>4</sub>)C(O)-、-C(R<sub>4</sub>,R<sub>5</sub>)-、-N(R<sub>4</sub>)-、-O-、-S-、-C(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)-または-N(R<sub>4</sub>)S(O)<sub>2</sub>-であり；

40

R<sub>1</sub>はハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルカノイル、-COOH、-OH、-SH、-S-アルキル、-CN、-NO<sub>2</sub>、または-NH<sub>2</sub>であり。

R<sub>2</sub>はH、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、アルキルアリール、アルケニルアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アルキル-ヘテロシクロアルキル、アシル、アロイル、ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルカノイル、オキソ(=O)、-COOH、-OH、-SH、-S-アルキル、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>(アルキル)、-OC(O)アルキル、カルバモイル、モノもしくは

50

ジアルキルアミノカルバモイル、モノもしくはジアルキルカルバモイル、モノもしくはジアルキルアミノ、アミノアルキル、モノ-もしくはジアルキルアミノアルキル、チオカルバモイル、またはモノもしくはジアルキルチオカルバモイルであり；

上記の各々のアルキルおよび環部分は、独立して( $C_1$ - $C_6$ )アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、 $-OC(O)(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)O(C_1-C_6$ アルキル)、 $-CONR_4R_5$ 、 $-OC(O)NR_4R_5$ 、 $-NR_4C(O)R_5$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $C_1-C_6$ アルコキシ、ヒドロキシアルキル、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-SH$ 、 $-S$ -アルキル、 $-SOR_4R_5$ 、 $-SO_2R_4R_5$ 、 $-NO_2$ 、または $NR_4R_5$ である、5個までの基で適宜置換され；および

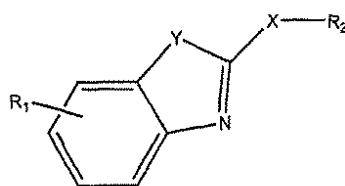
$R_3$ はH、アルキル、好ましくは低級アルキル、またはオキソであり、ただし、 $R_3$ および $R_4$ が同一炭素上であり、 $R_3$ がオキソであるとき、 $R_4$ は存在せず；

$R_4$ および $R_5$ は独立してHまたは( $C_1$ - $C_6$ )アルキルである ]  
の化合物およびその医薬的に許容される塩を提供する。

【0014】

本発明の別の態様は式IV:

【化4】



式 (IV)

[ 式中、

Xは $-C(R_3, R_4)N(R_5)-$ 、 $-C(O)N(R_4)-$ 、 $-N(R_4)C(O)-$ 、 $-C(R_4, R_5)-$ 、 $-N(R_4)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R_4)-$ または $-N(R_4)S(O)_2-$ であり；

YはOまたはSであり；

$R_1$ は ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルカノイル、 $-COOH$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S$ -アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、または $-NH_2$ であり；

$R_2$ はH、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、アルキルアリール、アルケニルアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アルキル-ヘテロシクロアルキル、アシル、アロイル、ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルカノイル、オキソ(=O)、 $-COOH$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S$ -アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2$ (アルキル)、 $-OC(O)$ アルキル、カルバモイル、モノもしくはジアルキルアミノカルバモイル、モノもしくはジアルキルカルバモイル、モノもしくはジアルキルアミノ、アミノアルキル、モノ-もしくはジアルキルアミノアルキル、チオカルバモイル、またはモノもしくはジアルキルチオカルバモイルであり；

上記の各々のアルキルおよび環部分は、独立して( $C_1$ - $C_6$ )アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、 $-OC(O)(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)O(C_1-C_6$ アルキル)、 $-CONR_4R_5$ 、 $-OC(O)NR_4R_5$ 、 $-NR_4C(O)R_5$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $C_1-C_6$ アルコキシ、ヒドロキシアルキル、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-SH$ 、 $-S$ -アルキル、 $-SOR_4R_5$ 、 $-SO_2R_4R_5$ 、 $-NO_2$ 、または $NR_4R_5$ である、5個までの基で適宜置換され；および

$R_3$ はH、アルキル、好ましくは低級アルキル、またはオキソであり、ただし、 $R_3$ および $R_4$ が同一炭素上であり、 $R_3$ がオキソであるとき、 $R_4$ は存在せず；

$R_4$ および $R_5$ は独立してHまたは( $C_1$ - $C_6$ )アルキルである ]  
の化合物およびその医薬的に許容される塩を提供する。

【0015】

本発明はまた、式I、II、IIIまたはIVの化合物または塩、および少なくとも一つの医薬

的に許容される担体、溶媒、アジュバントまたは希釈剤を含む、医薬組成物も提供する。

【 0 0 1 6 】

本発明はまた、過剰増殖性疾患、炎症性疾患または血管新生性疾患の治療方法または予防方法も提供する。

本発明はまた、細胞におけるスフィンゴシンキナーゼの阻害方法も提供する。

【 0 0 1 7 】

本発明化合物は、強力かつ選択的なSKの阻害剤である。それゆえ、本発明は抗増殖剤、抗炎症剤および抗血管新生剤として有用なSKの阻害剤を提供する。

本発明の特に好ましい具体的態様は、以下のいくつかの好ましい具体的態様および特許請求の範囲のより詳細な記載から明らかとなるであろう。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 1 8 】

好ましい具体的態様の記載

本明細書に引用されるすべての特許および刊行物はすべての目的のために本明細書に組み込まれる。

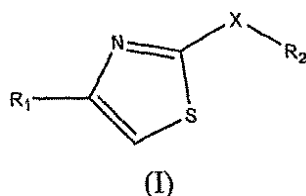
特定の式の置換基がその式について明確に定義されていなければ、その特定の式が引用する先の式と関連して説明される定義を持ち越すと理解される。

【 0 0 1 9 】

上記のとおり、本発明は式I:

【化 5】

20



[ 式中、

Xは-C(R<sub>3</sub>,R<sub>4</sub>)N(R<sub>5</sub>)-、-C(O)N(R<sub>4</sub>)-、-N(R<sub>4</sub>)C(O)-、-C(R<sub>4</sub>,R<sub>5</sub>)-、-N(R<sub>4</sub>)-、-O-、-S-、-C(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)-または-N(R<sub>4</sub>)S(O)<sub>2</sub>-であり；

R<sub>1</sub>は H、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、アルキルアリール、アルケニルアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アルキル-ヘテロシクロアルキル、アシル、アロイル、ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルカノイル、オキソ(=O)、-COOH、-OH、-SH、-S-アルキル、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>(アルキル)、-OC(O)アルキル、カルバモイル、モノもしくはジアルキルアミノカルバモイル、モノもしくはジアルキルカルバモイル、モノもしくはジアルキルアミノ、アミノアルキル、モノ-もしくはジアルキルアミノアルキル、チオカルバモイル、またはモノもしくはジアルキルチオカルバモイルであり；

30

R<sub>2</sub>はH、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、アルキルアリール、アルケニルアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アルキル-ヘテロシクロアルキル、アシル、アロイル、ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルカノイル、オキソ(=O)、-COOH、-OH、-SH、-S-アルキル、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>(アルキル)、-OC(O)アルキル、カルバモイル、モノもしくはジアルキルアミノカルバモイル、モノもしくはジアルキルカルバモイル、モノもしくはジアルキルアミノ、アミノアルキル、モノ-もしくはジアルキルアミノアルキル、チオカルバモイル、またはモノもしくはジアルキルチオカルバモイルであり；

40

上記R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>基の各々のアルキルおよび環部分は、独立して(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、-OC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-CONR' R''、-OC(O)NR' R''、-NR' C(O)R''、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、ヒドロキシアルキル

50

、-CN、-CO<sub>2</sub>H、-SH、-S-アルキル、-SOR' R''、-SO<sub>2</sub>R'、-NO<sub>2</sub>、またはNR' R''、(R'およびR''は独立してHまたは(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルであり、置換基の各アルキル部分はハロゲン、CN、OH、NH<sub>2</sub>から独立して選択される1、2、または3個の基でさらに適宜置換される)である、5個までの基で適宜置換され; および

R<sub>3</sub>はH、アルキル、好ましくは低級アルキル、またはオキソであり、ただし、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が同一炭素上であり、R<sub>3</sub>がオキソであるとき、R<sub>4</sub>は存在せず;

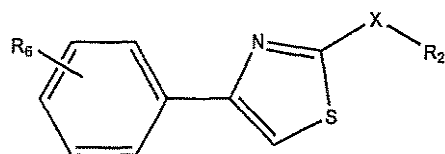
R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>は独立してHまたはアルキル、好ましくは低級アルキルである ]  
の化合物およびその医薬的に許容される塩を提供する。

【 0 0 2 0 】

好ましい式Iの化合物として、式II:

10

【 化 6 】



(II)

[ 式中、

Xは-C(R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>)N(R<sub>5</sub>)-、-C(O)N(R<sub>4</sub>)-、-N(R<sub>4</sub>)C(O)-、-C(R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>)-、-N(R<sub>4</sub>)-、-O-、-S-、-C(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)-または-N(R<sub>4</sub>)S(O)<sub>2</sub>-であり;

20

R<sub>2</sub>はH、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、アルキルアリール、アルケニルアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アルキル-ヘテロシクロアルキル、アシル、アロイル、ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルカノイル、オキソ(=O)、-COOH、-OH、-SH、-S-アルキル、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>(アルキル)、-OC(O)アルキル、カルバモイル、モノもしくはジアルキルアミノカルバモイル、モノもしくはジアルキルカルバモイル、モノもしくはジアルキルアミノ、アミノアルキル、モノ-もしくはジアルキルアミノアルキル、チオカルバモイル、またはモノもしくはジアルキルチオカルバモイルであり;

上記の各々のアルキルおよび環部分は、独立して(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、-OC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-CONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、-OC(O)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、-NR<sub>4</sub>C(O)R<sub>5</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、ヒドロキシアルキル、-CN、-CO<sub>2</sub>H、-SH、-S-アルキル、-SOR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、-NO<sub>2</sub>、またはNR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>である、5個までの基で適宜置換され;

30

R<sub>3</sub>はH、アルキル、好ましくは低級アルキル、またはオキソであり、ただし、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が同一炭素上であり、R<sub>3</sub>がオキソであるとき、R<sub>4</sub>は存在せず;

R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>は独立してHまたは(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルであり; および

R<sub>6</sub>はハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルカノイル、-COOH、-OH、-SH、-S-アルキル、-CN、-NO<sub>2</sub>、または-NH<sub>2</sub>である ]

で示されるそれら、およびその医薬的に許容される塩が挙げられる。

40

【 0 0 2 1 】

より好ましい式IIの化合物として、

式中、

Xが-C(R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>)N(R<sub>5</sub>)-、-C(O)N(R<sub>4</sub>)-、-N(R<sub>4</sub>)C(O)-、または-C(R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>)-であり;

R<sub>2</sub>がH、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、アルキルアリール、アルケニルアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アルキル-ヘテロシクロアルキル、アシル、アロイル、ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルカノイル、オキソ(=O)、-COOH、-OH、-SH、-S-アルキル、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>(アルキル)、-OC(O)アルキル、カルバモイル、モノもしくは

50

ジアルキルアミノカルバモイル、モノもしくはジアルキルカルバモイル、モノもしくはジアルキルアミノ、アミノアルキル、モノ-もしくはジアルキルアミノアルキル、チオカルバモイル、またはモノもしくはジアルキルチオカルバモイルであり；

上記の各々のアルキルおよび環部分が、独立して( $C_1$ - $C_6$ )アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、 $-OC(O)(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)O(C_1-C_6$ アルキル)、 $-CONR_4R_5$ 、 $-OC(O)NR_4R_5$ 、 $-NR_4C(O)R_5$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $C_1-C_6$ アルコキシ、ヒドロキシアルキル、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-SH$ 、 $-S$ -アルキル、 $-SOR_4R_5$ 、 $-SO_2R_4R_5$ 、 $-NO_2$ 、または $NR_4R_5$ である、5個までの基で適宜置換され；および

$R_3$ がH、アルキル、好ましくは低級アルキル、またはオキソであり、ただし、 $R_3$ および $R_4$ が同一炭素上であり、 $R_3$ がオキソであるとき、 $R_4$ は存在せず；

$R_4$ および $R_5$ が独立してHまたは( $C_1$ - $C_6$ )アルキルであり、および

$R_6$ がハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルカノイル、 $-COOH$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S$ -アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、または $-NH_2$ である、ものが挙げられる。

#### 【0022】

最も好ましい式IIの化合物として、  
式中、

Xが $-C(O)N(R_4)$ -または $-N(R_4)C(O)$ -であり；

$R_2$ がH、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、アルキルアリール、アルケニルアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アルキル-ヘテロシクロアルキル、アシル、アロイル、ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルカノイル、オキソ(=O)、 $-COOH$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S$ -アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2$ (アルキル)、 $-OC(O)$ アルキル、カルバモイル、モノもしくはジアルキルアミノカルバモイル、モノもしくはジアルキルカルバモイル、モノもしくはジアルキルアミノ、アミノアルキル、モノ-もしくはジアルキルアミノアルキル、チオカルバモイル、またはモノもしくはジアルキルチオカルバモイルであり；

上記の各々のアルキルおよび環部分が、独立して( $C_1$ - $C_6$ )アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、 $-OC(O)(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)O(C_1-C_6$ アルキル)、 $-CONR_4R_5$ 、 $-OC(O)NR_4R_5$ 、 $-NR_4C(O)R_5$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $C_1-C_6$ アルコキシ、ヒドロキシアルキル、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-SH$ 、 $-S$ -アルキル、 $-SOR_4R_5$ 、 $-SO_2R_4R_5$ 、 $-NO_2$ 、または $NR_4R_5$ である、5個までの基で適宜置換され；および

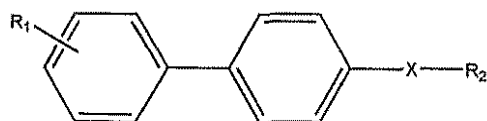
$R_4$ および $R_5$ が独立してHまたは( $C_1$ - $C_6$ )アルキルであり、および

$R_6$ がハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルカノイル、 $-COOH$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S$ -アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、または $-NH_2$ である、ものが挙げられる。

#### 【0023】

本発明はまた式III:

#### 【化7】



式 (III)

[ 式中、

Xは $-C(R_3, R_4)N(R_5)$ -、 $-C(O)N(R_4)$ -、 $-N(R_4)C(O)$ -、 $-C(R_4, R_5)$ -、 $-N(R_4)$ -、 $-O$ -、 $-S$ -、 $-C(O)$ -、 $-S(O)_2$ -、 $-S(O)_2N(R_4)$ -または $-N(R_4)S(O)_2$ -であり；

$R_1$ は ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、



アルカノイル、-COOH、-OH、-SH、-S-アルキル、-CN、-NO<sub>2</sub>、または-NH<sub>2</sub>であり；

R<sub>2</sub>はH、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、アルキルアリール、アルケニルアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アルキル-ヘテロシクロアルキル、アシル、アロイル、ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルカノイル、オキソ(=O)、-COOH、-OH、-SH、-S-アルキル、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>(アルキル)、-OC(O)アルキル、カルバモイル、モノもしくはジアルキルアミノカルバモイル、モノもしくはジアルキルカルバモイル、モノもしくはジアルキルアミノ、アミノアルキル、モノ-もしくはジアルキルアミノアルキル、チオカルバモイル、またはモノもしくはジアルキルチオカルバモイルであり；

10

上記の各々のアルキルおよび環部分は、独立して(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、-OC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-CONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、-OC(O)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、-NR<sub>4</sub>C(O)R<sub>5</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、ヒドロキシアルキル、-CN、-CO<sub>2</sub>H、-SH、-S-アルキル、-SOR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、-NO<sub>2</sub>、またはNR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>である、5個までの基で適宜置換され；および

R<sub>3</sub>はH、アルキル、好ましくは低級アルキル、またはオキソであり、ただし、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が同一炭素上であり、R<sub>3</sub>がオキソであるとき、R<sub>4</sub>は存在せず；

R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>は独立してHまたは(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルである ]  
の化合物およびその医薬的に許容される塩を提供する。

20

#### 【0024】

好ましい式IIIの化合物として、  
式中、

Xが-C(R<sub>3</sub>,R<sub>4</sub>)N(R<sub>5</sub>)-、-C(O)N(R<sub>4</sub>)-、-N(R<sub>4</sub>)C(O)-、または-C(R<sub>4</sub>,R<sub>5</sub>)-であり；

R<sub>1</sub>が ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルカノイル、-COOH、-OH、-SH、-S-アルキル、-CN、-NO<sub>2</sub>、または-NH<sub>2</sub>であり；

R<sub>2</sub>はH、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、アルキルアリール、アルケニルアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アルキル-ヘテロシクロアルキル、アシル、アロイル、ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルカノイル、オキソ(=O)、-COOH、-OH、-SH、-S-アルキル、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>(アルキル)、-OC(O)アルキル、カルバモイル、モノもしくはジアルキルアミノカルバモイル、モノもしくはジアルキルカルバモイル、モノもしくはジアルキルアミノ、アミノアルキル、モノ-もしくはジアルキルアミノアルキル、チオカルバモイル、またはモノもしくはジアルキルチオカルバモイルであり；

30

上記の各々のアルキルおよび環部分が、独立して(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、-OC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-CONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、-OC(O)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、-NR<sub>4</sub>C(O)R<sub>5</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、ヒドロキシアルキル、-CN、-CO<sub>2</sub>H、-SH、-S-アルキル、-SOR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、-NO<sub>2</sub>、またはNR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>である、5個までの基で適宜置換され；および

R<sub>3</sub>がH、アルキル、好ましくは低級アルキル、またはオキソであり、ただし、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が同一炭素上であり、R<sub>3</sub>がオキソであるとき、R<sub>4</sub>は存在せず；

40

R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>が独立してHまたは(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルである、  
ものが挙げられる。

#### 【0025】

最も好ましい式IIIの化合物として、  
式中、

Xが-C(O)N(R<sub>4</sub>)-または-N(R<sub>4</sub>)C(O)-であり；

R<sub>1</sub>が ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルカノイル、-COOH、-OH、-SH、-S-アルキル、-CN、-NO<sub>2</sub>、または-NH<sub>2</sub>であり；

R<sub>2</sub>がH、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニ

50

ル、ヘテロアルキル、アリール、アルキルアリール、アルケニルアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アルキル-ヘテロシクロアルキル、アシル、アロイル、ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルカノイル、オキソ(=O)、-COOH、-OH、-SH、-S-アルキル、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>(アルキル)、-OC(O)アルキル、カルバモイル、モノもしくはジアルキルアミノカルバモイル、モノもしくはジアルキルカルバモイル、モノもしくはジアルキルアミノ、アミノアルキル、モノ-もしくはジアルキルアミノアルキル、チオカルバモイル、またはモノもしくはジアルキルチオカルバモイルであり；

上記の各々のアルキルおよび環部分が、独立して(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、-OC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-CONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、-OC(O)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、-NR<sub>4</sub>C(O)R<sub>5</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、ヒドロキシアルキル、-CN、-CO<sub>2</sub>H、-SH、-S-アルキル、-SOR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、-NO<sub>2</sub>、またはNR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>である、5個までの基で適宜置換され；および

R<sub>3</sub>がH、アルキル、好ましくは低級アルキル、またはオキソであり、ただし、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が同一炭素上であり、R<sub>3</sub>がオキソであるとき、R<sub>4</sub>は存在せず；

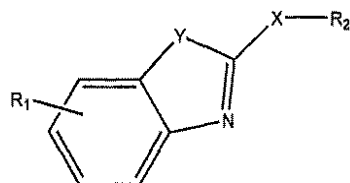
R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>が独立してHまたは(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルである]

ものが挙げられる。

#### 【0026】

本発明また式IV:

#### 【化8】



式 (IV)

[ 式中、

Xは-C(R<sub>3</sub>,R<sub>4</sub>)N(R<sub>5</sub>)-、-C(O)N(R<sub>4</sub>)-、-N(R<sub>4</sub>)C(O)-、-C(R<sub>4</sub>,R<sub>5</sub>)-、-N(R<sub>4</sub>)-、-O-、-S-、-C(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)-または-N(R<sub>4</sub>)S(O)<sub>2</sub>-であり；

YはOまたはSであり；

R<sub>1</sub>はハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルカノイル、-COOH、-OH、-SH、-S-アルキル、-CN、-NO<sub>2</sub>、または-NH<sub>2</sub>であり；

R<sub>2</sub>はH、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、アルキルアリール、アルケニルアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アルキル-ヘテロシクロアルキル、アシル、アロイル、ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルカノイル、オキソ(=O)、-COOH、-OH、-SH、-S-アルキル、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>(アルキル)、-OC(O)アルキル、カルバモイル、モノもしくはジアルキルアミノカルバモイル、モノもしくはジアルキルカルバモイル、モノもしくはジアルキルアミノ、アミノアルキル、モノ-もしくはジアルキルアミノアルキル、チオカルバモイル、またはモノもしくはジアルキルチオカルバモイルであり；

上記の各々のアルキルおよび環部分は、独立して(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、-OC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-CONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、-OC(O)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、-NR<sub>4</sub>C(O)R<sub>5</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、ヒドロキシアルキル、-CN、-CO<sub>2</sub>H、-SH、-S-アルキル、-SOR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、-NO<sub>2</sub>、またはNR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>である、5個までの基で適宜置換され；および

R<sub>3</sub>はH、アルキル、好ましくは低級アルキル、またはオキソであり、ただし、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が同一炭素上であり、R<sub>3</sub>がオキソであるとき、R<sub>4</sub>は存在せず；

$R_4$ および $R_5$ は独立してHまたは( $C_1$ - $C_6$ )アルキルである ]  
の化合物およびその医薬的に許容される塩を提供する。

【 0 0 2 7 】

好ましい式IVの化合物として、  
式中、

Xが $-C(R_3, R_4)N(R_5)-$ 、 $-C(O)N(R_4)-$ 、 $-N(R_4)C(O)-$ 、または $-C(R_4, R_5)-$ であり；

YがOまたはSであり；

$R_1$ がハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルカノイル、 $-COOH$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S$ -アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、または $-NH_2$ であり；

$R_2$ がH、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、アルキルアリール、アルケニルアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アルキル-ヘテロシクロアルキル、アシル、アロイル、ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルカノイル、オキソ(=O)、 $-COOH$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S$ -アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2$ (アルキル)、 $-OC(O)$ アルキル、カルバモイル、モノもしくはジアルキルアミノカルバモイル、モノもしくはジアルキルカルバモイル、モノもしくはジアルキルアミノ、アミノアルキル、モノ-もしくはジアルキルアミノアルキル、チオカルバモイル、またはモノもしくはジアルキルチオカルバモイルであり；

上記の各々のアルキルおよび環部分が、独立して( $C_1$ - $C_6$ )アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、 $-OC(O)(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)O(C_1-C_6$ アルキル)、 $-CONR_4R_5$ 、 $-OC(O)NR_4R_5$ 、 $-NR_4C(O)R_5$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $C_1-C_6$ アルコキシ、ヒドロキシアルキル、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-SH$ 、 $-S$ -アルキル、 $-SOR_4R_5$ 、 $-SO_2R_4R_5$ 、 $-NO_2$ 、または $NR_4R_5$ である、5個までの基で適宜置換され；および

$R_3$ がH、アルキル、好ましくは低級アルキル、またはオキソであり、ただし、 $R_3$ および $R_4$ が同一炭素上であり、 $R_3$ がオキソであるとき、 $R_4$ は存在せず；

$R_4$ および $R_5$ が独立してHまたは( $C_1$ - $C_6$ )アルキルである、  
のものが挙げられる。

【 0 0 2 8 】

最も好ましい式IVの化合物として、  
式中、

Xが $-C(O)N(R_4)-$ または $-N(R_4)C(O)-$ であり；

YがOまたはSであり；

$R_1$ はハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルカノイル、 $-COOH$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S$ -アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、または $-NH_2$ であり；

$R_2$ はH、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、アルキルアリール、アルケニルアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アルキル-ヘテロシクロアルキル、アシル、アロイル、ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルカノイル、オキソ(=O)、 $-COOH$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S$ -アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2$ (アルキル)、 $-OC(O)$ アルキル、カルバモイル、モノもしくはジアルキルアミノカルバモイル、モノもしくはジアルキルカルバモイル、モノもしくはジアルキルアミノ、アミノアルキル、モノ-もしくはジアルキルアミノアルキル、チオカルバモイル、またはモノもしくはジアルキルチオカルバモイルであり；

上記の各々のアルキルおよび環部分が、独立して( $C_1$ - $C_6$ )アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、 $-OC(O)(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)O(C_1-C_6$ アルキル)、 $-CONR_4R_5$ 、 $-OC(O)NR_4R_5$ 、 $-NR_4C(O)R_5$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $C_1-C_6$ アルコキシ、ヒドロキシアルキル、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-SH$ 、 $-S$ -アルキル、 $-SOR_4R_5$ 、 $-SO_2R_4R_5$ 、 $-NO_2$ 、または $NR_4R_5$ である、5個までの基で適宜置換され；および

$R_3$ 、 $R_4$ および $R_5$ が独立してHまたは( $C_1$ - $C_6$ )アルキルである、  
のものが挙げられる。

## 【 0 0 2 9 】

本発明はまた、これらに限定されないが、過剰増殖性疾患、炎症性疾患または血管新生性疾患を含む疾患または病態を有する患者を治療するか、またはそのような病態となることから患者を予防する方法も提供し、この方法は、治療の有効量の式(I)、(II)、(III)、もしくは(IV)の化合物またはその医薬的に許容される塩の、そのような治療または予防を必要とする患者への投与を含む。

## 【 0 0 3 0 】

本発明化合物が治療または予防に有用である、ある好ましい過剰増殖性疾患は、その非限定的な例として、頭頸部癌、肺癌、胃腸管癌、乳癌、婦人科癌、精巣癌、尿道癌、神経系癌、内分泌癌、皮膚癌、肉腫、縦隔癌、後腹膜癌、心血管癌、肥満細胞症、癌肉腫、円柱腫、歯の癌(dental cancer)、鼻腔神経芽細胞腫、尿管癌、メルケル細胞癌および傍神経節腫などの固形腫瘍、およびホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、慢性白血病、急性白血病、骨髄増殖性癌、プラズマ細胞疾患および骨髄異形成症候群などの造血癌などの癌である。先のリストは一例であり、網羅的または限定的なものではない。

10

## 【 0 0 3 1 】

本発明化合物で治療または予防できる他の好ましい疾患としては、とりわけ炎症性大腸炎、関節炎、アテローム性動脈硬化症、喘息、アレルギー、炎症性腎疾患、循環性ショック、多発性硬化症、慢性閉塞性肺疾患、皮膚炎、歯周病、乾癬およびT細胞媒介免疫疾患などの炎症性疾患が挙げられ、アレルギー性脳脊髄炎、アレルギー性神経炎、同種移植拒絶反応、移植片対宿主疾患、心筋炎、甲状腺炎、腎炎、全身性エリテマトーデスおよびインスリン依存性糖尿病を含む。

20

## 【 0 0 3 2 】

本発明化合物で治療または予防できる他の好ましい疾患としては、糖尿病性網膜症、関節炎、乾癬、カポジ肉腫、血管腫、心筋血管新生、アテローム性プラーク血管新生、および脈絡膜血管新生、未熟児網膜症(後水晶体線維増殖症)、黄斑変性症、角膜移植拒絶反応、ルベオーシス、神経性(neurovascular)緑内障およびオスラー・ウェバー病(Osterlind syndrome)などの眼内血管新生性疾患などの血管新生性疾患が挙げられる。

## 【 0 0 3 3 】

本発明はまた、式(I)、(II)、(III)または(IV)の化合物もしくはその医薬的に許容される塩を有効成分として、医薬的に許容される担体、媒体または助剤とともに含む、医薬組成物も提供する。

30

## 【 0 0 3 4 】

本発明の医薬組成物は、錠剤、カプレット、丸剤または糖衣錠などの種々の投与用形態にて製造することができるか、またはカプセルもしくは懸濁液の場合には瓶などの適切な容器に充填することができる。本明細書において「医薬的に許容される担体媒体」としては、特に所望の剤形に適するような任意のおよびすべての溶媒、希釈剤、または他の液体ビヒクル；分散または懸濁補助剤；界面活性剤；保存剤；固体結合剤；滑沢剤などが挙げられる。医薬組成物の製剤化に用いられる種々のビヒクルおよび担体、およびその既知の製造技術は文献(Remington's Pharmaceutical Sciences (Osol et al. eds., 15th ed., Mack Publishing Co.: Easton, PA, 1975))に開示されている。任意の所望でない生物学的効果を産生するか、そうでなければ医薬組成物の任意の他の成分と有害に相互作用するなどにより、任意の従来の担体媒体が本発明化合物と両立しない場合を除き、担体媒体の使用は本発明の範囲内に包含される。

40

## 【 0 0 3 5 】

本発明の医薬組成物において、有効薬剤は、担体媒体または助剤を含む組成物の総重量に基づいて、重量で少なくとも1%および99%以内の量で存在することができる。好ましくは、有効薬剤の割合は組成物の重量で1%~70%に変化する。腸内または非経口投与に適した医薬的な有機または無機の固体または液体担体媒体は、組成物を製造するために用いることができる。医薬のためのゼラチン、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、植物性および動物性脂肪および油、ポリアルキレングリコールガムまたは他

50

の既知の賦形剤もしくは希釈剤はすべて、担体媒体として適切であることができる。

【0036】

本発明の医薬組成物は、過剰増殖性疾患、炎症性疾患および血管新生性疾患からなる群から選択される疾患または病態を有する患者を治療するか、またはそのような病態となることから患者を予防する有効な任意の投与量および投与経路を用いて投与することができる。従って、本明細書において用語「治療の有効量」は、標的細胞に対して所望の効果を提供するのに十分な有効薬剤の量を意味する。必要とされる正確な量は、対象の種、年齢および一般的状態；特定のSK阻害剤；その投与の形態などに応じて、対象ごとに変化するだろう。

【0037】

10

本発明の医薬化合物は、好ましくは投与の容易性および投与量の均一性のための投与単位剤形にて製剤化される。本明細書において「投与単位剤形」は、治療される動物に適当な物理的に分離した治療剤の単位を意味する。各投与量は、所望の治療的効果を産生するよう計算された量の活性物質それ自体、または選択される医薬的な担体媒体とともに、含むべきである。典型的に医薬組成物は、約0.1 mg～約10,000 mg、好ましくは約1 mg～約1000 mgの薬剤を含む投与単位にて投与されよう。

【0038】

本発明の医薬組成物は、筋肉内注射、腹腔内投与または静脈内注入などにより、経口または非経口的に投与することができる。医薬組成物は、1日あたり約0.1～約1000 mg/kg、好ましくは約1～約100 mg/動物体重kgの投与量レベルにて1日1回以上で経口または非経口投与し、所望の治療効果を得ることができる。

20

【0039】

本発明の医薬組成物は該組成物の治療効果から利益を得ることができる任意の対象に投与することができるが、該組成物は特にヒトにおける疾患の治療に意図される。

【0040】

本発明の医薬組成物は典型的に、本明細書に記載の日用量を送達するために、1日1～4回投与するだろう。あるいは、これらの範囲内の投与量は、所望の治療的利益が得られるまで、拡大された期間、通常1～96時間かけて一定の注入により投与することができる。しかし、本明細書に記載の化合物および医薬組成物の投与のための正確な投与計画は、治療される動物の必要性、投与される治療のタイプ、および主治医の判断に必然的に依存するだろう。

30

【0041】

いくつかの状況において、本発明化合物は、異なる立体異性体形態にて存在することができるように、1以上の不斉炭素原子を含むことができる。例えばこれらの化合物は、ラセミ体、キラル非ラセミ体またはジアステレオマーであることができる。これらの状況において、単一の鏡像異性体、すなわち光学活性体は不斉合成またはラセミ体の分割により得ることができる。ラセミ体の分割は、例えば分割剤の存在下における結晶化；例えばキラルHPLCカラムを用いたクロマトグラフィー；またはラセミ混合物を分割剤で誘導体化してジアステレオマーを生成させ、クロマトグラフィーによりジアステレオマーを分離し、分割剤を除去して鏡像異性的に豊富な形態にてオリジナル化合物を生成させることなどの従来の方法により達成することができる。上記の任意の手順を繰り返して、化合物の鏡像異性体純度を増大することができる。

40

【0042】

本明細書に記載の化合物がオレフィン二重結合または他の幾何学的不斉中心を含む場合であって、特に明記されなければ、化合物はシス、トランス、Z-およびE-コンフィギュレーションを含むものである。同様に、すべての互変異性形態もまた、含むものである。

【0043】

本発明化合物の無毒性の医薬的に許容される塩としては、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、二リン酸塩、臭化水素酸塩および硝酸塩などの無機酸の塩、またはギ酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、酢酸塩、乳酸塩、メタ

50

ンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエチルスルホン酸塩、サリチル酸塩およびステアリン酸塩などの有機酸の塩が挙げられるが、これらに限定されない。同様に、医薬的に許容されるカチオンとしては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アルミニウム、リチウムおよびアンモニウムが挙げられるが、これらに限定されない。当業者は種々の無毒性の医薬的に許容される付加塩を認識するだろう。本発明はまた、本発明化合物のプロドラッグも包含する。

#### 【0044】

本発明はまた、本発明化合物のプロドラッグも包含する。当業者は種々の合成法を認識し、本発明により包含される化合物の無毒性の医薬的に許容される付加塩およびプロドラッグを製造するために用いることができる。

10

#### 【0045】

本発明は、SKの阻害剤であり、スフィンゴミエリンシグナル伝達経路の調節、および過剰増殖性疾患、炎症性疾患および血管新生性疾患の治療および予防に有用である、式I、II、IIIおよびIVの化合物を提供する。本発明化合物は、化合物の化学構造の知識のみに基づいて当業者により製造することができる。本発明化合物の製造のための化学は当業者に知られている。実際に、本発明化合物を製造する二以上の方法がある。製造方法の具体例は本明細書および当分野にて見ることができる。

#### 【0046】

上記のとおり、スフィンゴ脂質は、細胞増殖とアポトーシスとのバランスを調節するのに非常に重要である。スフィンゴシン-1-ホスフェートは酵素SKにより産生され、腫瘍細胞の増殖を刺激する。SKの作用によるセラミドの同時減少はアポトーシスを遮断する。本発明化合物はヒトSKの阻害剤である。それゆえ、本発明によるSK活性の阻害は、腫瘍細胞増殖を減衰し、アポトーシスを促進するだろう。それゆえ、本発明化合物は抗癌剤として有用である。さらに、細胞過剰増殖がアテローム性動脈硬化症および乾癬の発症に必要な過程であるので、SK阻害剤である本発明化合物はこれらおよび他の過剰増殖性疾患の治療に有用である。さらに、特定のクラスのリンパ球の不適切な活性化および/または増殖は慢性炎症性疾患および自己免疫疾患をもたらす。結果的に、本発明化合物はまた、これらの疾患の治療にも有用である。さらに、不適切な血管新生は以下に記載の種々の疾患をもたらす。結果的に、本発明化合物はまた、これらの疾患の治療にも有用である。

20

#### 【0047】

##### 定義

以下の定義および説明は、明細書および特許請求の範囲を含む本明細書の全体を通して用いられる用語のためのものである。

本明細書および特許請求の範囲にて用いられるように、単数形「a」、「an」および「the」は、特に明記されなければ、複数の対象を含むことに注意すべきである。従って、例えば「化合物」を含む組成物について、二以上の化合物の混合物を含む。用語「または」は、特に明記されなければ、一般に「および/または」を含む意味で用いられることに注意すべきである。

30

#### 【0048】

記号「-」は一般に、鎖における2の原子間の結合を示す。従って、 $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-CH(R}_1\text{)-CH}_3$ は2-置換-1-メトキシプロパン化合物を示す。さらに、記号「-」は、化合物への置換基の付着点を示す。従って、例えばアリール( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )アルキル-は、アルキル部分にて化合物に付着したベンジルなどのアルキルアリール基を示す。

40

#### 【0049】

複数の置換基が構造に付着するように示されている場合、該置換基は同一または異なることができると理解されよう。従って、例えば「適宜1、2または3の $\text{R}_q$ 基で置換されていてもよい $\text{R}_m$ 」は、 $\text{R}_m$ が、 $\text{R}_q$ 基が同一または異なることができる、1、2または3の $\text{R}_q$ 基で置換されていることを示す。

#### 【0050】

用語「適宜置換された」は、用語「置換されているか、または置換されていない」と互

50

換的に用いる。特に明記されなければ、適宜置換されていてもよい基は基のそれぞれ適切な位置にて置換基を有することができ、各置換基は他のものから独立している。

【0051】

本明細書において、用語「ハロゲン」または「ハロ」としては、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素が示される。

【0052】

用語「ヘテロ原子」は、窒素、酸素または硫黄を意味し、窒素および硫黄のいずれの酸化形態、およびいずれの塩基性窒素の四級化された形態も含む。また用語「窒素」としては、ヘテロ環における置換可能な窒素が挙げられる。例として、窒素、酸素または硫黄から選択される0-3のヘテロ原子を有する、飽和または部分的に不飽和の環において、窒素はN(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルなどの場合)、NH(ピロリジニルなどの場合)またはNR<sup>+</sup>(N-置換ピロリジニルなどの場合)であることができる。

10

【0053】

本明細書において用語「アルキル」は、そのみで、またはより大きな部分の一部として、直鎖、分枝鎖または環状(「シクロアルキル」とも称される)などの飽和脂肪族炭化水素基を意味する。アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、iso-、sec-およびtert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、3-エチルブチルなどが挙げられる。好ましくは、アルキル基は1~20の炭素原子(数的範囲、例えば「1-20」が本明細書に示されているときはいつでも、その基、この場合はアルキル基は1の炭素原子、2の炭素原子、3の炭素原子など、20までの炭素原子を含むことができることを意味する)を有する。より好ましくは、1~10の炭素原子を有する中間サイズのアルキルである。最も好ましくは、1~4の炭素原子を有する低級アルキルである。シクロアルキルは単環式または多環式縮合系であることができる。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルおよびアダマンチルが挙げられる。アルキルまたはシクロアルキル基は置換されていないか、または1、2、3以上の置換基で置換されていてよい。そのような置換基の例としては、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキル、アリール、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、ヘテロ環基および(ヘテロ環基)オキシが挙げられるが、これらに限定されない。例としては、フルオロメチル、ヒドロキシエチル、2,3-ジヒドロキシエチル、(2-または3-フラニル)メチル、シクロプロピルメチル、ベンジルオキシエチル、(3-ピリジニル)メチル、(2-チエニル)エチル、ヒドロキシプロピル、アミノシクロヘキシル、2-ジメチルアミノブチル、メトキシメチル、N-ピリジニルエチルおよびジエチルアミノエチルが挙げられる。

20

30

【0054】

本明細書において、用語「シクロアルキルアルキル」は、そのみで、またはより大きな部分の一部として、上記に定義されているアルキル基を通して親分子部分に付着したC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル基を意味する。シクロアルキルアルキル基の例としては、シクロプロピルメチルおよびシクロペンチルエチルが挙げられる。

【0055】

本明細書において、用語「アルケニル」は、そのみで、またはより大きな部分の一部として、少なくとも一つの炭素-炭素二重結合を有する直鎖、分枝鎖または環状基などの、少なくとも一つの炭素-炭素二重結合を有する脂肪族炭化水素を意味する。好ましくは、アルケニル基は2~20の炭素原子を有する。より好ましくは、2~10の炭素原子を有する中間サイズのアルケニルである。最も好ましくは、2~6の炭素原子を有する低級アルケニルである。アルケニル基は置換されていないか、または1、2、3以上の置換基で置換されていてよい。そのような置換基の例としては、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキル、アリール、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、ヘテロ環基および(ヘテロ環基)オキシが挙げられるが、これらに限定されない。もしあれば、二重結合および置換基の位置に依存して、二重結合の幾何学はentgegen (E)またはzusammen (Z)、シスまたはトランスであることができる。アルケニル

40

50

基の例としては、エテニル、プロペニル、シス-2-ブテニル、トランス-2-ブテニルおよび2-ヒドロキシ-2-プロペニルが挙げられる。

【0056】

本明細書において、用語「アルキニル」は、そのみで、またはより大きな部分の一部として、少なくとも一つの炭素-炭素三重結合を有する直鎖、分枝鎖または環状基などの、少なくとも一つの炭素-炭素三重結合を有する脂肪族炭化水素を意味する。好ましくは、アルキニル基は2~20の炭素原子を有する。より好ましくは、2~10の炭素原子を有する中間サイズのアルキニルである。最も好ましくは、2~6の炭素原子を有する低級アルキニルである。アルキニル基は置換されていないか、または1、2、3以上の置換基で置換されていてよい。そのような置換基の例としては、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキル、アリール、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、ヘテロ環基および(ヘテロ環基)オキシが挙げられるが、これらに限定されない。アルキニル基の例としては、エチニル、プロピニル、2-ブチニルおよび2-ヒドロキシ-3-ブチニルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0057】

本明細書において、用語「アルコキシ」は、そのみで、またはより大きな部分の一部として、酸素を通して親分子部分に付着した指示された数の炭素原子のアルキル基を示す。アルコキシ基の例としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシおよびイソプロポキシが挙げられる。アルコキシ基は1以上のハロ原子、例えばフルオロ、クロロまたはブロモなどでさらに置換されて、「ハロアルコキシ」基を提供することができる。そのような基の例としては、フルオロメトキシ、クロロメトキシ、トリフルオロメトキシおよびフルオロエトキシが挙げられる。

20

【0058】

本明細書において、用語「アリール」は、そのみで、またはより大きな部分の一部として、少なくとも一つの芳香環を含む芳香族炭化水素環系を意味する。芳香環は適宜縮合していてもよいが、そうでなければ、他の芳香族炭化水素環または非芳香族炭化水素環に付着していてもよい。さらに、アリール基は水素、ハロ、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ニトロ、シアノ、アルキルアミン、カルボキシまたはアルコキシカルボニルなどの種々の基で置換されていてよいが、または置換されていない。アリール基の例としては、例えばフェニル、ナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、ベンゾジオキソールおよびビフェニルが挙げられる。非置換アリール基の好ましい例としては、フェニルおよびビフェニルが挙げられる。好ましいアリール置換基としては、水素、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシおよびアルコキシが挙げられる。

30

【0059】

本明細書において、用語「ヘテロアルキル」は、そのみで、またはより大きな部分の一部として、炭素原子が1以上のヘテロ原子で置き換えられている、1以上のヘテロ原子を有する本明細書に定義されているアルキル基を意味する。そのようなヘテロアルキル基はそれぞれ、用語エーテル、チオエーテル、アミンなどを用いて示される。

【0060】

本明細書において、用語「ヘテロシクリル」は、そのみで、またはより大きな部分の一部として、ヘテロ原子が窒素、硫黄および酸素から選択することができる、飽和、部分的に不飽和および不飽和のヘテロ環基を意味する。該ヘテロシクリル基は置換されていないか、または環系内で1以上の原子にて置換されていてよい。ヘテロ環は1以上のオキソ基を含むことができる。

40

【0061】

本明細書において、用語「ヘテロシクロアルキル」は、そのみで、またはより大きな部分の一部として、窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも一つのヘテロ原子を含む、非芳香環系を意味する。ヘテロシクロアルキル環は適宜縮合していてもよいが、そうでなければ他のヘテロシクロアルキル環および/または非芳香族炭化水素環に付着していてもよい。好ましいヘテロシクロアルキル基は3~7員である。ヘテロシクロアルキル基の

50



例としては、例えばピペラジン、モルホリン、ピペリジン、テトラヒドロフラン、ピロリジンおよびピラゾールが挙げられる。好ましい単環ヘテロシクロアルキル基としては、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、ピロリジニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、1,3-ジオキサニル、1,4-ジオキサニル、テトラヒドロフランニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニルなどが挙げられる。ヘテロシクロアルキル基はまた、部分的に不飽和であることもできる。そのような基の例としては、ジヒドロチエニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロフリルおよびジヒドロチアゾリルが挙げられる。

#### 【0062】

本明細書において、用語「ヘテロアリール」は、そのみで、またはより大きな部分の一部として、窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも一つのヘテロ原子を含む芳香環系を意味する。ヘテロアリール環は縮合していてもよいが、そうでなければ1以上のヘテロアリール環、芳香族もしくは非芳香族炭化水素環またはヘテロシクロアルキル環に付着していてもよい。さらに、ヘテロアリール基は置換されていないか、もしくは環系の1以上の原子にて置換されていてよいが、または1以上のオキソ基を含むことができる。ヘテロアリール基の例としては、例えばピリジン、フラン、チオフェン、カルバゾールおよびピリミジンが挙げられる。好ましいヘテロアリール基の例としては、チエニル、ベンゾチエニル、ピリジル、キノリル、ピラジニル、ピリミジル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、フラニル、ベンゾフラニル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、イソチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピロリル、インドリル、ピラゾリル、ベンゾピラゾリル、プリニル、ベンゾオキサゾリルおよびカルバゾリルが挙げられる。

10

20

#### 【0063】

用語「アシル」は、直鎖、分枝鎖または環状のアルキル基が上記のとおりであるH-C(O)-またはアルキル-C(O)-基を意味する。アシル基の例としては、ホルミル、アセチル、プロパノイル、2-メチルプロパノイル、ブタノイルおよびカプロイルが挙げられる。

#### 【0064】

用語「アロイル」は、アリール基が上記のとおりである、アリール-C(O)-基を意味する。アロイル基の例としては、ベンゾイルおよび1-および2-ナフトイルが挙げられる。

#### 【0065】

用語「溶媒和」は、本発明化合物と1以上の溶媒分子との物理的結合を意味する。この物理的結合は種々の程度のイオン結合および共有結合を含み、水素結合を含む。いくつかの場合において、溶媒和物は、例えば1以上の溶媒分子が結晶固体の結晶格子に組み込まれるときに単離可能であろう。「溶媒和物」は液相および単離可能な溶媒和物の両方を含む。溶媒和物の例としては、エタノレート、メタノレートなどが挙げられる。「水和物」は溶媒分子がH<sub>2</sub>Oである溶媒和物である。

30

#### 【0066】

同じ分子式を有するが、空間における原子の結合または配置の性質または配列の異なる化合物は「異性体」と称される。空間における原子の配置の異なる異性体は「立体異性体」と称される。互いの鏡像ではない立体異性体は「ジアステレオマー」と称され、互いに重ね合わせることができない鏡像であるものは「鏡像異性体」と称される。化合物が不斉中心、例えば4つの異なる基に結合する炭素原子を有するとき、一对の鏡像異性体が可能である。鏡像異性体はその不斉中心の絶対配置により特徴付けることができ、当業者によく知られているカーン・プレローグのR-およびS-順位則により記載される。さらに、鏡像異性体は化合物の溶液が偏光面を回転するような方法により特徴付けられ、右旋性または左旋性（すなわち、それぞれ(+)または(-)異性体）として指定することができる。キラル化合物は個々の鏡像異性体またはその混合物として存在することができる。同じ割合の鏡像異性体を含む混合物は「ラセミ体混合物」と称される。

40

#### 【0067】

本発明化合物は1以上の不斉中心を有することができ；それゆえ、そのような化合物は個々の(R)-もしくは(S)-立体異性体またはその混合物として産生することができる。特に

50

明記されなければ、明細書および特許請求の範囲は個々の鏡像異性体ならびにその混合物、そうでなければラセミ体を含むものである。

【0068】

本発明のいくつかの化合物は、互変異性および/または構造異性体の現象を示すことができる。例えば、本明細書記載のいくつかの化合物は炭素-炭素二重結合についてEまたはZコンフィギュレーションを採用することができるか、またはEおよびZの混合物であることができる。本発明はいずれの互変異性体または構造異性体およびその混合物も包含する。

【0069】

特に明記されなければ、本明細書記載の構造はまた、1以上の同位体豊富原子の存在という点のみ異なる化合物を含むことを意味する。例えば、水素の重水素もしくは三重水素による置換、または炭素の $^{13}\text{C}$ -もしくは $^{14}\text{C}$ -豊富炭素による置換を除いてもとの構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。そのような化合物は、例えば生物学的アッセイにおける分析ツールまたはプローブとして有用である。

【0070】

本明細書において「SK関連障害」、「SK駆動障害」および「異常SK活性」はすべて、すなわちSK触媒活性下、より一般的には当該活性にわたって不適当であると特徴付けられる病態を意味する。不適当な触媒活性は、(1)正常にSKを発現しない細胞におけるSK発現、(2)アポトーシスおよび/または分化に対して、限定されるものではないが、細胞増殖、遺伝子調整などの望ましくない細胞過程を引き起こす増大したSK触媒活性の結果のいずれかとして生じうる。SK発現におけるそのような変化は、その触媒活性が増強されるような、SKの増大した発現および/またはSKの変異、(3)細胞過程における望ましくない減少を引き起こす減少したSK触媒活性により起こりうる。SK関連障害のいくつかの例は、限定されるものではないが、本出願中に記載されている。

【0071】

用語「方法」は、限定されるものではないが、知られているか、または化学、医薬、生物学、生化学および医学分野の実践者による既知の手法、手段、技術および手順から容易に発展される、手法、手段、技術および手順を含む、与えられた仕事を達成するための手法、手段、技術および手順を意味する。

【0072】

用語「調節」または「調節する」は、SKの触媒活性の修正を意味する。特に、調節は、SKが曝露される化合物または塩の濃度に応じた、SK触媒活性の活性化、好ましくは阻害を意味する。

【0073】

本明細書において、用語「触媒活性」は、SKの影響下におけるスフィンゴシンのリン酸化反応速度を意味する。

【0074】

本明細書において、用語「接触」は、本発明化合物が直接的に、すなわちSK自体と相互作用することにより、または間接的に、すなわちSKの細胞内局在化を変化させることにより、SKの触媒活性に影響しうるように、本発明化合物およびSKと一緒にすることを意味する。そのような「接触」は、インビトロ、すなわち試験管、ペトリ皿などにおいて達成することができる。試験管において、接触は化合物およびSKのみ、または全細胞を含むことができる。細胞はまた、細胞培養皿中にて維持するか、または増殖することもでき、その環境中にて化合物と接触させることもできる。本明細書において、SK関連障害に影響する特定の化合物の能力は、インビボにおける化合物のより複雑な有機体との使用が試されるまでに決定することができる。有機体外の細胞について、複数の方法が存在し、当業者によく知られており、限定されるものではないが、直接細胞マイクロ・インジェクション、および生体膜を通した化合物の移動を促進する多くの技術を含む、化合物のSKとの接触を可能にする。

【0075】

本明細書において、用語「インビトロ」は、人工的な環境、例えばこれに限定されるものではないが、試験管または細胞培養系中にて行われる手順を意味する。当業者は例えば、単離SK酵素がインビトロ環境中でモジュレータと接触することができることを理解するだろう。あるいは、単離された細胞はインビトロ環境中でモジュレータと接触することができる。

【0076】

本明細書において用語「インビボ」は、限定されるものではないが、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、ウシ、ウマ、ブタ、イヌ、ネコまたは霊長類などの生体内で行われる手順を意味する。

【0077】

本明細書において用語「 $IC_{50}$ 」または「50%阻害濃度」は、生物学的過程が50%だけ減少する化合物の濃度を意味する。これらの過程としては、酵素反応、すなわちSK触媒活性の阻害、または細胞内特性、すなわち細胞増殖、アポトーシスもしくはS1Pの細胞産生を挙げることができるが、これらに限定されない。

【0078】

本明細書において、「投与する」または「投与」は、本発明の化合物もしくは塩または本発明の化合物もしくは塩を含む医薬組成物のSK関連障害の予防または治療のための有機体への送達を意味する。

【0079】

本明細書において、用語「予防する」、「予防した」および「予防」は、有機体がSK関連障害を有することを妨害する方法を意味する。

本明細書において、用語「治療する」、「治療した」および「治療」は、SK媒介障害および/またはその付随する症状を緩和または廃止する方法を意味する。

【0080】

用語「有機体」は少なくとも一つの細胞からなる任意の生物体を意味する。有機体は、単一体、例えば単一の真核細胞として、または哺乳動物としての複合体としてであることができる。本発明の好ましい態様において、有機体は哺乳動物である。本発明の特に好ましい態様において、哺乳動物はヒトである。

【0081】

「医薬組成物」は、本明細書に記載の1以上の化合物またはその医薬的に許容される塩と他の化学成分、例えば生理学的に許容される担体および賦形剤などとの混合物を意味する。医薬組成物の目的は、化合物の有機体への投与を容易にすることである。

【0082】

用語「医薬的に許容される塩」は、親化合物の生物学的有効性を保持する塩を意味する。そのような塩としては以下のものが挙げられる：(1)親化合物の遊離塩基と、塩酸、臭化水素酸、硝酸、リン酸、硫酸および過塩素酸などの無機酸、または酢酸、シュウ酸、(D)もしくは(L)-リンゴ酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸またはマロン酸などの有機酸、好ましくは塩酸または(L)-リンゴ酸との反応により得られる酸付加塩；または(2)親化合物に存在する酸性プロトンが金属イオン、例えばアルカリ金属イオン、アルカリ土類イオンまたはアルミニウムイオンにより置き換えられるか；またはエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミンなどの有機塩基で配位されるときに形成される塩。

【0083】

本明細書において、用語「生理学的に許容される担体」は、有機体に有意な刺激を引き起こさず、投与された化合物の生物学的活性および特性を無効にしない、担体または希釈剤を意味する。典型的に、これは、薬理学的/毒物学的観点から患者に許容され、組成物、製剤、安定性、患者許容性およびバイオアベイラビリティに関する物理的/化学的観点から製造における医薬化学者に許容される特性および/または物質を含む。

【0084】

10

20

30

40

50

「賦形剤」は、化合物の投与をさらに容易にするために医薬組成物に加えられる不活性物質を意味する。賦形剤の例としては、限定されるものではないが、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、種々の糖および種々のタイプのデンプン、セルロース誘導体（微結晶性セルロースなど）、ゼラチン、植物油、ポリエチレングリコール、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などが挙げられる。

【0085】

本明細書において用語「治療的有効量」は、治療される疾患の少なくとも一つの症状を減少もしくは低減するか、または1以上の臨床的指標もしくは疾患の症状の開始を減少もしくは遅らせるのに有効な投与される化合物の量を意味する。癌の治療に関して、治療的有効量は以下の効果を有する量を意味する：(1)腫瘍サイズの減少、(2)腫瘍の転移の阻害、すなわちある程度の遅延、好ましくは停止、(3)腫瘍の増殖の阻害、すなわちある程度の遅延、好ましくは停止、および/または(4)癌に伴う1以上の症状のある程度の緩和、好ましくは除去。

【0086】

本発明化合物はまた、プロドラッグとしても作用することができる。用語「プロドラッグ」は、インビボにて親薬物に変換される物質を意味する。プロドラッグは、場合によって親薬物より早く投与することができるので、有用であることが多い。それらは例えば、経口投与により生物学的に利用可能であることができるが、親薬物はそうではない。プロドラッグはまた、医薬組成物にて親薬物よりも改善された溶解性も有することができる。プロドラッグの例は、限定されるものではないが、エステル（「プロドラッグ」）、カーバメートまたは尿素として投与される本発明化合物であろう。

【0087】

本発明化合物はまた、有機体、例えばヒトの体内における酵素により代謝されて、SKの活性を調節することができる代謝体を生成することもできる。そのような代謝体は本発明の範囲内である。

【0088】

適応

触媒活性が本発明の化合物および組成物により調節されるスフィンゴシンキナーゼ（SK）は、種々の疾患にて異常に活性化されるシグナリング経路に関与する鍵酵素である。次の議論は、過剰増殖性、炎症性および血管新生性疾患におけるSKの役割を説明し、その結果、本発明の化合物および組成物の使用の例を提供する。SKが異常に活性化される別の疾患の予防および/または治療のためのこれらの化合物および組成物の使用もまた、本発明の範囲内である。

【0089】

過剰増殖性疾患

本発明は、過剰増殖性疾患の治療および/または予防に有用な化合物、医薬組成物および方法に関する。より具体的には、本発明は、過剰増殖性疾患、例えば癌、乾癬、メサングウム細胞増殖性障害、アテローム性動脈硬化症および再狭窄の治療および/または予防のためのSK酵素学的活性を阻害する化合物および医薬組成物に関する。次の議論は、いくつかのこれらの過剰増殖性疾患におけるSKの役割を示す。同じ過程が上記の疾患に関与するため、本発明の化合物、医薬組成物および方法は種々の疾患の治療および/または予防に有用であろう。

【0090】

スフィンゴシン-1-ホスフェートおよびセラミドは、癌細胞増殖およびアポトーシスに対して拮抗作用を有する。スフィンゴミエリンは細胞膜のための構成要素であるだけでなく、著しい細胞効果を有する強力な脂質メッセンジャーのための前駆体としても供する。これらの脂質の刺激誘発代謝は癌細胞生物学に重大に関与する。結果的に、これらの代謝経路は、抗癌剤の発展のための刺激された標的を提示する。

【0091】

セラミドは、成長因子または他の刺激に応じて、スフィンゴミエリンの加水分解により

産生する。セラミドは腫瘍細胞中にアポトーシスを誘発するが、セラミダーゼの作用によりさらに加水分解されてスフィンゴシンを産生し、次いで、スフィンゴシンはSKにより急速にリン酸化されてS1Pを産生し、これは増殖性および抗アポトーシス作用を発揮する重大な第二メッセンジャーである。例えばS1Pのマウス卵母細胞へのマイクロインジェクションにより、DNA合成を誘発する。さらに、S1Pは、カスパーゼ活性化の減少と関連して、セラミド誘発アポトーシスを有効に阻害する。さらに、セラミドはタキソールおよびエトポシドなどの抗癌剤に応じてアポトーシスを増強する。種々の細胞系におけるこれらの研究は、一貫して、S1Pが増殖を誘発し、セラミド誘発アポトーシスから細胞を保護することができることを示す。

#### 【0092】

セラミド/S1P抵抗 (rheostat) と称することができる重大なバランスは細胞の運命を決定するという仮説が立てられている。このモデルにおいて、セラミドとS1Pの細胞内濃度のバランスは、細胞が増殖するか、またはアポトーシスを受けるかを決定する。マイトジェンまたは細胞内癌タンパクにさらされたときに、細胞はS1Pの細胞内レベルにおける急速な増大およびセラミドレベルの減少を経験する。この状況は細胞生存および増殖を促進する。対照的に、セラミダーゼおよび/またはSKの活性化の非存在下におけるスフィンゴミエリナーゼの活性化はセラミド、次いでアポトーシスの蓄積をもたらす。

#### 【0093】

SKは細胞におけるS1P産生に關与する酵素である。RNAコード化SKはたいていの組織にて検出される。PKC活性化因子、ウシ胎仔血清および血小板由来成長因子 (Olivera et al., 1993, Nature 365: 557)、EGFおよびTNF (Dressler et al., 1992, Science 255: 1715) などの種々の増殖因子は、急速に細胞内SK活性を上昇させる。SK活性はERKによる酵素のリン酸化により増大されるが (Pitson et al., 2003, Embo J 22: 5491)、S1Pは、細胞増殖のための増幅カスケードを設定するRas-Raf-Mek-Erk経路を通るシグナリングを促進する。

#### 【0094】

スフィンゴシンキナーゼおよびS1Pは癌の病因に重要な役割を担う。SKの発癌性の役割は示されている。これらの研究において、SKのNIH/3T3線維芽細胞へのトランスフェクションは、軟寒天中において病巣形成および細胞増殖を促進し、NOD/SCIDマウスにおいてこれらの細胞に腫瘍を形成させるのに十分であった (Xia et al., 2000, Curr Biol 10: 1527)。さらに、優性阻害SK突然変異体でのトランスフェクションまたは非特異的SK阻害剤DMSでの細胞の治療によるSKの阻害は、発癌性H-Rasにより媒介される形質転換を遮断した。Rasの異常な活性化は癌において起こることが多いので、これらの発見はこの疾患におけるSKの有意な役割を示唆する。SKはまた、MCF-7細胞におけるエストロゲンシグナリングおよびエストロゲン依存性腫瘍発生に関連している (Nava et al., 2002, Exp Cell Res 281: 115)。SK活性が過剰増殖性疾患に関連している他の経路または標的としては、RasおよびMAPキナーゼ経路によるVEGFシグナリング (Shu et al., 2002, Mol Cell Biol 22: 7758)、タンパク質キナーゼC (Nakade et al., 2003, Biochim Biophys Acta 1635: 104)、TNF (Vann et al., 2002, J Biol Chem 277: 12649)、肝細胞核因子-1およびレチノイン酸受容体アルファ、細胞内カルシウムおよびカスパーゼ活性化が挙げられる。S1Pの下流標的の解明は細胞生物学における興味の問題を残しているが、これらの経路の十分な検証は、SK阻害剤の新型抗増殖薬としての発展を正当化するために確立されている。

#### 【0095】

細胞内過剰増殖は、癌、乾癬、メサングウム細胞増殖性障害、アテローム性動脈硬化症および再狭窄などの種々の疾患の特性であるが、これらに限定されない。それゆえ、本発明の化合物、医薬組成物および方法は、固形腫瘍、造血性癌 (hematopoietic cancer) および腫瘍転移などの癌の予防および/または治療に有用であろう。そのような癌としては、頭頸部癌、肺癌、胃腸管癌、乳癌、婦人科癌、精巣癌、尿道癌、神経系癌、内分泌癌、皮膚癌、肉腫、縦隔癌、後腹膜癌、心血管癌、肥満細胞症、癌肉腫、円柱腫、歯の癌、鼻腔神経芽細胞腫、尿管癌、メルケル細胞癌および傍神経節腫などの固形腫瘍を挙げるこ

10

20

30

40

50

とができるが、これらに限定されない。さらに、そのような癌としては、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、慢性白血病、急性白血病、骨髄増殖性癌、プラズマ細胞疾患および骨髄異形成症候群などの造血性癌を挙げることができるが、これらに限定されない。

【0096】

乾癬は、限定されているか、または広範囲に及びうる、境界の明瞭な紅く硬化した鱗状のプラークにより特徴付けられる、外観を損なう一般的慢性皮膚疾患である。該疾患はめったに致命的なものとはならないが、患者の生活の質に重大な有害効果を有し、有効な治療の欠乏によりさらに複雑化する。それゆえ、この病態に有効かつ安全な薬物について満たされていない大きな必要性がある。乾癬は局所的ケラチノサイト過剰増殖、T細胞媒介炎症および限局性血管新生により特徴付けられる。SKの異常活性化はこれらすべての過程に  
10

【0097】

メサングウム細胞過剰増殖障害は、腎臓におけるメサングウム細胞の異常過剰増殖によりもたらされる障害である。メサングウム過剰増殖障害としては、糸球体腎炎、糖尿病性腎症および悪性腎硬化症などの種々のヒト腎疾患ならびに血栓性微小血管症候群、移植拒絶反応および糸球体疾患などの障害が挙げられる。メサングウム細胞の過剰増殖は作用がSKを通して増大するシグナリングに依存する成長因子により誘発されるので、本発明のSK阻害化合物、医薬組成物および方法はこれらのメサングウム細胞過剰増殖障害の治療に役立つことが期待される。

【0098】

以下に記載の炎症過程に加えて、アテローム性動脈硬化症および再狭窄は損傷の部位における血管平滑筋細胞の過剰増殖により特徴付けられる。血管平滑筋細胞の過剰増殖は作用がSKを通して増大するシグナリングに依存する成長因子により誘発されるので、本発明のSK阻害化合物、医薬組成物および方法はこれらの血管障害の治療に役立つことが期待される。  
20

【0099】

炎症性疾患

本発明はまた、炎症性疾患の治療および/または予防に有用な化合物、医薬組成物および方法にも関する。より具体的には、本発明は、アレルギー性脳脊髄炎、アレルギー性神経炎、同種移植拒絶反応、移植片対宿主疾患、心筋炎、甲状腺炎、腎炎、全身性エリテマトーデスおよびインスリン依存性糖尿病を含む、炎症性大腸炎、関節炎、アテローム性動脈硬化症、喘息、アレルギー、炎症性腎疾患、循環性ショック、多発性硬化症、慢性閉塞性肺疾患、皮膚炎、歯周病、乾癬およびT細胞媒介免疫疾患などの炎症性疾患の治療および/または予防のためのSKの酵素活性を阻害する化合物および医薬組成物に関する。次の議論は、これらいくつかの炎症性疾患におけるSKの役割を示す。同じ過程が上記疾患に関与するので、本発明の化合物、医薬組成物および方法は種々の疾患の治療および/または予防に有用であろう。  
30

【0100】

炎症性大腸炎 (IBD) は、下部の腸の病理学的炎症により特徴づけられる障害の群を包含する。クローン病および潰瘍性大腸炎はIBDの最もよく知られている形態であり、提案される機序が伝染性および免疫学的メディエータを巻き込むにもかかわらず、それらの病因学は依然として不明であるので、両者は「特発性」IBDの範疇に入る。病因学における研究およびIBDの治療は、ヒトにおいて見られる臨床的および免疫病理学的障害を模倣するいくつかの動物モデルの発症によりすごく容易にされている。これらのモデルでの研究から、IBDの完全な徴候が体液性と細胞性免疫反応の相乗効果に依存することは明らかである。免疫細胞およびサイトカインがIBDの病因において重大な役割を果たすという概念はよく確立されているが；これが起こる分子機序は未だ明らかに定義されていない。以下に記載されているように、腸内の炎症を促進するサイトカインはIBDに悩まされ、すべて一般的なメディエータ、スフィンゴシンキナーゼ (SK) を活性化する。最も顕著なことに、腫瘍壊死因子- (TNF) は、このサイトカイン、すなわちレミケードに対して向けら  
40  
50

れる抗体治療が有望な治療であることができるように、IBDにおける有意な役割を果たすことが示されている。TNF はIBDに寄与することが示されているいくつかの過程を活性化し、Th1反応の開始および持続の両方に必要である。例えば、TNF は炎症性酵素一酸化窒素合成酵素（NOS）およびシクロオキシゲナーゼ-2（COX-2）の増大に関わっている核因子カッパB（NF- $\kappa$ B）の誘発を通じた作用を示している。COX-2は、プロスタグランジンの産生を通して、IBDの炎症において重要な役割を果たすことが示されており、NOSにより産生される一酸化窒素により媒介されるような酸化ストレスもまた、IBD炎症を悪化させることを示している。

#### 【0101】

IBDにおける免疫活性化の一般的な経路は、マスト細胞、単球、マクロファージおよび多形核好中球の局所流入であり、炎症過程の二次的増幅をもたらし、疾患の臨床症状を産生する。これは、IBDの患者の回腸および結腸の粘膜におけるマスト細胞数の著しい増大をもたらし、TNF における劇的な増大を伴う（He, 2004, World J Gastroenterology 10 (3): 309）。ヒスタミンおよびトリプターゼなどの別のマスト細胞分泌産物は、IBDに重要であることができる。それゆえ、炎症カスケードがIBDの病理学に重大な役割を果たすことは明らかである。

#### 【0102】

スフィンゴ脂質相互変換の機序および効果は、増大する多数の学術調査の対象となっている。スフィンゴミエリンは細胞膜の構成成分だけでなく、強力な生物活性脂質セラミドおよびスフィンゴシン1-ホスフェート（S1P）のための前駆体としても供される。セラミド：S1P抵抗は、セラミドおよびS1Pの相対的細胞濃度が細胞が増殖するかまたはアポトーシスを受けるかどうかを決定するように、細胞の運命を決定すると考えられる。セラミドはTNF などの炎症ストレスに応じてスフィンゴミエリンの加水分解により産生され、セラミダーゼにより加水分解されてスフィンゴシンを産生することができる。次いで、スフィンゴシンはスフィンゴシンキナーゼ（SK）により急速にリン酸化され、S1Pを産生する。セラミダーゼおよびSKはまた、S1Pの細胞内濃度の急速な増大およびセラミドレベルの減少を引き起こし、サイトカインおよび成長因子により活性化される。この状況は細胞増殖を促進し、アポトーシスを阻害する。食細胞におけるアポトーシスの自由化はIBDにおける慢性的炎症状態の重要な要素であり、S1PはFas、TNF およびセラミドに応じてアポトーシスから好中球を保護することが示されている。同様に、マクロファージのアポトーシスはS1Pにより遮断される。

#### 【0103】

細胞増殖およびアポトーシスの調整におけるその役割に加えて、S1Pは免疫機能を媒介する細胞へのいくつかの重要な効果を有することが示されている。血小板、単球およびマスト細胞は組織の損傷部位にて炎症性カスケードを促進し、活性化の際にS1Pを分泌する。NF- $\kappa$ Bの活性化による接着分子発現を誘発するTNF の能力がS1Pにより模倣され、SK阻害剤ジメチルスフィンゴシンにより遮断されるので、SKの活性化はシグナリング反応に必要である（Xia et al., 1998, Proc Natl Acad Sci U S A 95: 14196）。同様に、S1PはCOX-2の発現およびPGE<sub>2</sub>の合成を誘発するTNF の能力を模倣し、RNA干渉によるSKのノックダウンはTNF （S1Pではない）へのこれらの反応を遮断する（Pettus et al., 2003, FASEB J 17: 1411）。S1Pはまた、超酸化物および他の毒性ラジカルの産生を引き起こし、TNF および他の刺激による好中球活性化中のCa<sup>2+</sup>流入のメディエータでもある（Mackinnon, 2002, Journal of Immunology 169(11): 6394）。

#### 【0104】

IBDの病理学におけるスフィンゴ脂質代謝物の役割についてのモデルは、結腸上皮細胞および補充されたマスト細胞、マクロファージおよび好中球における事象の組合せを伴う。疾患の初期において、免疫反応または他の活性化シグナルは、マクロファージおよびマスト細胞からの炎症性サイトカイン、特にTNF の放出を促進する。TNF の作用はそのS1P産生の活性化により媒介される。例えば、TNF はスフィンゴミエリナーゼ、セラミダーゼおよびSKの活性化により、内皮細胞（Xia et al., 1998, Proc Natl Acad Sci U S A 9

10

20

30

40

50

5: 14196)、好中球(Niwa et al., 2000, Life Sci 66: 245)および単球におけるS1P産生を誘発する。S1Pは粘膜上皮細胞、マクロファージ、マスト細胞および好中球における多様な作用を有するため、該経路における中心的なプレイヤーである。粘膜細胞内にてS1PはNF- $\kappa$ Bを活性化し、それにより、接着分子である、PGE<sub>2</sub>合成をもたらすCOX-2および一酸化窒素を産生するNOSの発現を誘発する。ともに、これらの化学誘因物質および接着分子は粘膜への好中球浸潤を促進する。同時に、S1Pはさらに上皮組織に炎症を起こし破壊する、酸素遊離ラジカルの放出をもたらす好中球を活性化する。同様に、S1Pはマスト細胞の活性化および脱顆粒を促進する。

#### 【0105】

IBDに關与する過程は作用がSKを通して増大するシグナリングに依存するサイトカインおよび成長因子により誘発されるので、本発明のSK阻害化合物、医薬組成物および方法はIBDの治療に役立つことが期待される。

10

#### 【0106】

関節リウマチ(RA)は滑膜の過形成、大量の細胞浸潤、軟骨および骨の浸食、および異常な免疫反応により特徴付けられる、慢性的全身性疾患である。関節リウマチの病因および治療の研究は、ヒトにおいて見られる臨床的および免疫病理学的障害を模倣する動物モデルの発展により大いに促進されている。これらのモデルにおける研究から、RAの完全な明示が体液性免疫反応と細胞性免疫反応の相乗効果に依存していることが明らかである。免疫細胞、特に好中球およびサイトカインが関節炎の病因において重要な役割を果たすという考えがよく確立されている。しかし、これが起こる機序は完全に解明されていない。

20

#### 【0107】

リウマチ性炎症の初期段階は、組織への白血球浸潤、特に好中球により特徴付けられる。RAの場合、これは主に、白血球浸潤が熱感、発赤、腫れおよび疼痛の典型的な症状を産生する滑膜炎および滑膜肥厚をもたらす関節にて起こる。疾患が発展するにつれて、細胞の異常な集合が侵入し、関節内の軟骨および骨を破壊して、変形および慢性的な疼痛をもたらす。炎症性サイトカインTNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ およびIL-8はこの浸潤の重要なメディエータとして作用し、これらのサイトカインはRAの患者の滑液中に存在する。

#### 【0108】

白血球は、接着分子、サイトカインおよび化学走化性因子の統合作用の結果としての炎症性損傷の部位に局在化する。ウサギにおけるリポ多糖誘発性関節炎において、炎症の初期段階におけるTNF- $\alpha$ およびIL-1 $\beta$ の産生は白血球浸潤の経時変化と並行である。好中球の血管内皮への付着は間質への細胞の管外遊出における第一工程である。この工程はセレクチン、インテグリンおよび内皮接着分子、例えばICAM-1およびVCAM-1により媒介される。TNF- $\alpha$ はICAM-1およびVCAM-1の発現を誘発し、老化した関節にて高濃度で存在するため、このタンパク質は該疾患の病理学に中心的な役割を果たすようだ。これはレミケードなどの抗TNF- $\alpha$ 治療の臨床的活性によりサポートされる。内皮への付着後に、白血球は化学誘引物質濃度勾配に沿って移動する。RAの進行におけるさらなる重要な過程は、血管新生を通じた滑膜への血液供給の増強である。重要な血管新生因子VEGFの発現は、TNF- $\alpha$ などの炎症性サイトカインにより強く誘発される。ともに、これらのデータは、関節障害の病因におけるTNF- $\alpha$ 、白血球、白血球接着分子、白血球化学誘引物質および血管新生の重要な役割を提示する。

30

40

#### 【0109】

疾患の初期において、免疫反応または他の活性化シグナルは、炎症性サイトカイン、特にTNF- $\alpha$ およびIL-1 $\beta$ のマクロファージおよびマスト細胞からの放出を促進する。セラミドはTNF- $\alpha$ およびIL-1 $\beta$ などの炎症ストレスに対するスフィンゴミエリンの加水分解により産生される(Dressler et al., 1992, Science 255: 1715)。セラミドはさらにセラミダーゼにより加水分解されて、スフィンゴシンを産生することができ、これは次いでSKにより急速にリン酸化されてS1Pを産生する。セラミダーゼおよびSKはまた、サイトカインおよび成長因子によっても活性化され、S1Pの細胞内濃度の急速な増大およびセラミドレベルの減少をもたらす。この状況は細胞増殖を促進し、アポトーシスを阻害する。食細胞

50



におけるアポトーシスの自由化は関節炎における慢性的な炎症状態の重要な要素であり、S1PはFas、TNF およびセラミドに対するアポトーシスから好中球を保護することが示されている。同様に、マクロファージのアポトーシスはS1Pにより遮断される。

#### 【0110】

細胞増殖およびアポトーシスの調整におけるその役割に加えて、S1Pは、内皮細胞、白血球、軟骨細胞および滑膜細胞への多様な作用を有するので、該経路における中心的なプレイヤーである。内皮細胞内で、S1PはNF- $\kappa$ Bを活性化し、それにより複数の接着分子およびPGE<sub>2</sub>合成をもたらすCOX-2の発現を誘発する。ともに、この化学誘引物質および接着分子は滑膜への好中球浸潤を促進する。同時に、S1Pは好中球を直接活性化し、関節組織を破壊する酸素遊離ラジカルの放出をもたらす。RAの進行はTh1からTh2環境への変化を伴い、スフィンゴシンはTh1細胞に対して選択的に抑制性である。結果的に、スフィンゴシンのS1Pへの変換の阻害は疾患の進行を弱めるべきである。血小板、単球およびマスト細胞は活性化時にS1Pを分泌し、組織の損傷部位における炎症カスケードを促進する (Yatomi et al., 1995, Blood 86: 193)。S1Pはまた、関節破壊に寄与する軟骨細胞からのプロテアーゼの分泌も促進する。最終的に、VEGFのS1P媒介発現は、滑膜細胞の過剰増殖をサポートするのに必要な血管新生を促進する。結果的に、スフィンゴシンのS1Pへの変換の阻害は疾患の進行を弱めるべきである。

10

#### 【0111】

関節炎に關与する過程は作用がSKを通して増大するシグナリングに依存するサイトカインおよび成長因子により誘発されるので、本発明のSK阻害化合物、医薬組成物および方法は関節炎の予防および/または治療に役立つことが期待される。

20

#### 【0112】

アテローム性動脈硬化症は、炎症反応に特徴的な一連の協調的な細胞内事象および分子事象を含む複雑な血管疾患である。血管損傷に対して、一次アテローム性動脈硬化症は、たいてい単球、血小板およびTリンパ球により媒介される急性炎症反応により開始される。これらの炎症性細胞は活性化され、局在的に発現される化学走化性因子および内皮細胞表面に発現される接着分子を通して内皮下脈管性間隙に補充される。別の循環する炎症細胞の損傷した血管壁への連続的補充は、血管平滑筋 (VSM) 細胞の移動および増殖をさらに活性化することにより炎症反応を促進する。この慢性的な血管の炎症反応は、単球/マクロファージおよびVSM細胞からなる酸化体豊富な炎症環境である、線維性被膜形成を引き起こす。時間とともに、この線維性被膜は、常在の単球/マクロファージにより分泌される細胞外マトリックスプロテイナーゼにより不安定化され、破裂しうる。破裂した線維性被膜は容易に血管を塞いで、急性の心虚血または脳虚血を引き起こしうる。このアテローム性動脈硬化症の発症機序は、単球/マクロファージの活性化およびVSM細胞の移動および増殖がアテローム性動脈硬化症の発症および進行に重大な役割を果たすことを示す。重要なことに、これは、これらの血管炎症細胞または平滑筋細胞の増殖作用を遮断する治療アプローチがアテローム性動脈硬化症の進行および/または発症を予防することができるべきであることも示す。

30

#### 【0113】

SKは血小板にて非常に発現され、循環スフィンゴシンをリン酸化してS1Pを産生することができる。血管損傷に対して、血小板は、S1Pレセプターを活性化することによりVSM細胞への細胞分裂促進作用を発揮することができる損傷部位に大量のS1Pを放出する。S1Pはまた、活性化された内皮細胞およびVSM細胞にても産生する。これらの細胞にて、細胞内産生S1Pは第二メッセンジャー分子として機能し、細胞増殖およびアポトーシスの抑制を伴うCa<sup>2+</sup>恒常性を調整する。さらに、食細胞におけるアポトーシスの自由化はアテローム性動脈硬化症の慢性的な炎症状態の重要な要素であり、S1Pは顆粒球をアポトーシスから保護する。それとともに、これらの研究はSKの活性化がS1P形成を支持してスフィンゴ脂質代謝を変化させ、炎症性および過剰増殖性細胞応答をもたらすことを示す。

40

#### 【0114】

細胞増殖およびアポトーシスの調整におけるその役割に加えて、S1Pは免疫機能を媒介

50

する細胞へのいくつかの重要な効果を有することが示されている。血小板および単球は活性化の際にサイトカイン、成長因子およびS1Pを分泌し、組織の損傷部位にて炎症性カスケードを促進する。例えば、TNF は核因子カッパB (NF B) の誘発を通して作用することが示されており、これは炎症性酵素一酸化窒素合成酵素 (NOS) およびシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) の増大に関係する。COX-2はそのプロスタグランジンの産生を通じたアテローム性動脈硬化症の炎症における重要な役割を果たすことができ、NOSにより産生される一酸化窒素により媒介されるような酸化的ストレスもまた炎症を悪化させることを示す。NF Bの活性化による接着分子発現を誘発する炎症性サイトカインの能力がS1Pにより模倣されるため、SKの活性化はシグナリング反応に必要である。同様に、S1PはCOX-2の発現およびPGE<sub>2</sub>の合成を誘発するTNF の能力を模倣し、SKのRNA干渉によるノックダウンはこれらのTNF (S1Pではない) への応答を遮断する。S1Pはまた、顆粒球活性化中のCa<sup>2+</sup>流入のメディエータでもあり、超酸化物および他の毒性ラジカルの産生をもたらす。

10

#### 【0115】

ともに、これらの研究は、SKがアテローム性動脈硬化症のための新規標的分子であることを示す。抗アテローム性動脈硬化症薬としてのSKの阻害剤の使用は白血球の有害な活性化ならびに浸潤および平滑筋細胞過剰増殖を予防し、本発明の化合物、医薬組成物および方法をアテローム性動脈硬化症の治療および/または予防に有用なものとする。

#### 【0116】

喘息病変における生理学的評価項目は、炎症による気管支の狭窄である。大部分の喘息の場合、炎症はアレルゲンへの曝露により開始され、その後増幅される。吸入時、これらのアレルゲンは、循環IgEに結合した後、気管支粘膜に存在する炎症細胞により発現される高親和性Fc RI表面レセプターに結合する。この細胞外結合は炎症細胞内の一連のシグナリング事象を引き起こし、最終的にこれらの細胞の活性化および該細胞を気管支気道に一例に並べて腫れを引き起こす複数の因子の分泌に至り、気管支を制限して空気交換を減少させる。アレルゲンへの初期の曝露に対する炎症反応は完全には弱まることができない。さらに、別の曝露は気管支過敏性と称される過剰な反応を引き起こしうる。この過敏性状態は気道リモデリングを通して制限された気道の永続的な病態を引き起こしうる。結果的に、初期のアレルゲン曝露への抑制のない炎症反応は慢性的な炎症および永続的な気管支狭窄をもたらす。それゆえ、この過剰な炎症の阻害または減退は喘息を伴う症状を減少するようだ。

20

30

#### 【0117】

多くの研究は喘息をもたらす炎症過程におけるマスト細胞の関与を明らかにしており、SKは気管支炎症過程における重要な過程であるアレルゲン刺激マスト細胞活性化に関与することが示されている。ラット好塩基性白血病RBL-2H3細胞において、高親和性Fc RIレセプターに結合したIgE/AgはSK活性化およびスフィンゴシンのS1Pへの変換を引き起こす (Choi et al., 1996, Nature 380: 634)。新たに形成されたS1Pは細胞内カルシウムレベルを増大させ、これはマスト細胞活性化に必要である。あるいは、高濃度スフィンゴシンはIgE/Ag曝露媒介ロイコトリエン合成を減少し、サイトカイン転写および分泌を低下させる (Prieschl et al., 1999, J Exp Med 190: 1)。

#### 【0118】

40

マスト細胞活性化におけるSKおよびS1Pの重要な役割に加えて、S1Pはまた、喘息炎症経路における下流シグナリングへの直接的な効果も有する。Ammitとその共同研究者は、アレルゲン課題の24時間後に喘息性患者から集めた気管支肺胞洗浄 (BAL) 液において非喘息性対象と比較して、S1Pレベルが増大したことを示した (Ammit et al., 2001, FASEB J 15: 1212)。活性化マスト細胞がS1Pを産生し分泌するという発見と同時に、これらの結果はS1Pと喘息性炎症反応との相互関係を明らかにする。SKおよびS1P曝露の細胞応答への役割の可能性を評価するために、ASM培養をS1Pの存在下、成長させた (Ammit et al., 2001 Id.). さらに、気道平滑筋 (ASM) 細胞をS1P-およびSK-依存刺激物、例えばTNF およびIL-1 に応答させる。S1Pによる治療はホスホイノシチド加水分解および細胞内カルシウム流通を増大させ、これらはともにASM収縮を促進する。さらに、S1P治療はDNA合成

50

、細胞数、およびASM細胞のG<sub>1</sub>からS相への加速された進行を増大する。

【0119】

ASM細胞への直接的な効果に加えて、S1Pはまた、白血球補充および細胞外成分相互作用の容易化を通して炎症反応を増幅させるサイトカインの分泌および細胞接着分子の発現も調整する。TNF などのS1PはIL-6分泌を誘発し、VCAM-1、ICAM-1およびE-セレクトリンなどの細胞接着分子の発現を増大させる (Shimamura et al., 2004, Eur J Pharmacol 486: 141)。S1Pのマスト細胞活性化への効果に加えて、喘息病因の気管支炎症相におけるS1P、従ってSKの複数の役割は、この疾患の急性および慢性の両方の相における薬理的介入の機会を明らかに示す。

【0120】

とりわけ、SKは新規抗喘息治療の標的である。抗喘息薬などのSKの阻害剤の使用は、白血球のサイトカイン媒介活性化を阻害し、それにより、白血球の有害な活性化を予防し、ならびに気道平滑筋細胞過剰増殖を予防し、本発明の化合物、医薬組成物および方法を喘息の治療および/または予防に有用なものとするだろう。

【0121】

喘息などの慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は、肺組織における異常な好中球活性化と関連する気道閉塞および気道過敏性を伴う。これは慢性気管支炎、線維症または肺気腫として臨床的に明らかにされており、これはともに米国における第四の主な死因を構成する。COPDにおける化学的損傷による炎症細胞の活性化が喘息中に活性化されるものと同様のNF B媒介経路を通して起こるので、本発明の化合物、医薬組成物および方法はまた、COPDの治療および/または予防にも有用であるようだ。

【0122】

炎症は乾癬、アトピー性皮膚炎、接触過敏症およびにきびなどの種々の皮膚障害に関与し、これらは母集団の20%以上に影響を与える。局所コルチコステロイド剤が広く使用されているにもかかわらず、それらの悪影響は長期間の使用を予防する。炎症反応が典型的に上記のシグナリング経路の異常な活性化に関与するので、本発明の化合物、医薬組成物および方法はまた、これらの皮膚疾患の治療にも有用であるようだ。

【0123】

アレルギー性脳脊髄炎、アレルギー性神経炎、同種移植拒絶反応、移植片対宿主疾患、心筋炎、甲状腺炎、腎炎、全身性エリテマトーデスおよびインスリン依存性糖尿病などの種々の疾患は、T細胞の不適切な活性化により誘発されうる。これらの疾患の病因の共通の特徴としては、単核細胞による浸潤、CD4およびCD8自己反応性T細胞の発現、およびIL-1、IL-6およびTNF などの炎症性メディエータによる過活動のシグナリングが挙げられる。炎症反応が典型的に上記シグナリング経路の異常な活性化に関与するので、本発明の化合物、医薬組成物および方法はまた、これらのT細胞媒介免疫疾患の治療にも有用であるようだ。

【0124】

血管新生性疾患

本発明はまた、望ましくない血管新生を伴う疾患の治療および/または予防に有用な化合物、医薬組成物および方法にも関する。より具体的には、本発明は、糖尿病性網膜症、関節炎、癌、乾癬、カポジ肉腫、血管腫、心筋血管新生、アテローム性プラーク血管新生、および脈絡膜血管新生、未熟児網膜症 (後水晶体線維増殖症)、黄斑変性症、角膜移植拒絶反応、ルベオーシス、神経性緑内障およびオスラー・ウェバー病などの眼内血管新生性疾患などの血管新生性疾患の治療および/または予防のためのスフィンゴシンキナーゼの酵素活性を阻害する化合物および組成物の使用に関する。以下の議論は、これらいくつかの血管新生性疾患におけるSKの役割を示す。同じ過程が上記疾患に関与するので、本発明の化合物、医薬組成物および方法は種々の疾患の治療および/または予防に有用であるう。

【0125】

血管新生は、種々の成長因子または他の刺激が新生血管の形成を促進する体内における

10

20

30

40

50

状態を意味する。以下に示すとおり、この過程は種々の疾患の病変に重要である。それぞれの場合において、過剰な血管新生は疾患を進行させ、および／または患者に望ましくない効果を産生する。保存された生化学的機序はこれらの新生血管を形成する血管内皮細胞の増殖、すなわち血管新生を調整するので、これらの機序を阻害する方法の同定は種々の疾患の治療および／または予防のための有用性を有することが期待される。以下の議論は、本発明の化合物、組成物および方法がこれらいくつかの疾患の血管新生を阻害するためにどのように用いることができるかをさらに詳細に提供する。

#### 【0126】

糖尿病性網膜症は視力障害の主な原因であり、成長因子の発現の上昇がこの疾患における病理性血管新生に寄与する。特に、血管内皮成長因子（VEGF）は糖尿病性網膜における新生血管形成の顕著な原因であり（Frank et al., 1997, Arch Ophthalmol 115: 1036）、Sone et al., 1997, Diabetologia 40: 726）、VEGFは増殖性糖尿病性網膜症の患者にて上昇することが示されている（Aiello et al., 1994, N Engl J Med 331: 1480）。糖尿病性網膜症に加えて、加齢性黄斑変性症および脈絡膜血管新生などのいくつかの他の消耗性眼疾患はVEGFおよび他の成長因子により媒介される過剰血管新生を伴う（Grant et al., 2004, Expert Opin Investig Drugs 13: 1275）。

10

#### 【0127】

網膜において、VEGFは色素上皮、感覚神経網膜、周皮細胞および血管平滑筋層にて発現する。VEGFは内皮細胞増殖を誘発し、網膜における新生血管形成を助ける（Pe'er et al., 1995, Lab Invest 72: 638）。同時に、網膜における塩基性線維芽細胞成長因子（bFGF）が活性化され、この因子はVEGFとの相乗効果で作用し、これら二つが一緒になって、内皮下マトリックスが正常な血管におけるよりもずっと弱い新生血管形成を誘発する。さらにVEGFは、浸出液が網膜組織にて形成される、間質における流動体外流出を容易化する。VEGFはまた、流動体が漏れうる細胞間管を起こしうる過程である内皮細胞の穿孔も促進し、細胞間の密着結合を分離する。従って、網膜におけるVEGF活性の軽減は、網膜症過程の基礎になる網膜血管新生および脈管漏出の発症および進行を有効に軽減するようだ。

20

#### 【0128】

炎症性サイトカインTNF はまた、内皮細胞の細胞骨格を変えるので、糖尿病性網膜症に関与し、漏洩障壁機能および内皮細胞活性化をもたらすことも示されている（Camussi et al., 1991, Int Arch Allergy Appl Immunol 96: 84）。網膜内皮細胞におけるこれらの変化は、糖尿病性網膜症の病理学に中心的なものである。

30

#### 【0129】

VEGFとSKの作用との関連は網膜症の促進に関与しうる。SKは、ras-およびマイトジェン-活性化タンパク質キナーゼのVEGF誘発活性化を媒介することを示している（Shu et al., 2002, Mol Cell Biol 22: 7758）。VEGFはS1Pに対する細胞内シグナリング反応を増強し、それによりその血管由来作用を増大させることを示している（Igarashi et al., 2003, Proc Natl Acad Sci U S A 100: 10664）。S1Pはまた、NF B活性を刺激し（Xia et al., 1998, Proc Natl Acad Sci U S A 95: 14196）、COX-2、接着分子および別のVEGF産生を引き起こし、これらすべては血管新生に関連していることも示している。さらに、血管内皮細胞における重要なシグナリング分子であり、血管由来反応などの多様な機能を調節する、一酸化窒素合成酵素（eNOS）の内皮イソフォームの発現は、SKにより調整される（Igarashi et al., 2000 J Biol Chem 275: 32363）。明らかに、SKは血管新生の中心的レギュレータであり、その薬理学的操作が治療的に有用であることができるという我々の仮説を支持する。S1Pはまた、血管由来であることが示されているNF B産生を刺激することも示されている。NF BはCox2、接着分子および別のVEGF産生を引き起こし、これらすべては血管新生に関連している。

40

#### 【0130】

この経路における介入の最も魅力的な部分の一つは、酵素SKによるスフィンゴシンのS1Pへの変換である。SKは哺乳動物細胞におけるS1P合成の産生に関与する重要な酵素であり、これは細胞生存および増殖を容易化し、VEGF（Shu et al., 2002, Mol Cell Biol 22:

50

7758) およびTNF (Xia et al., 1998, Proc Natl Acad Sci U S A 95: 14196) への応答などの、血管新生および炎症に關与する重大な過程を媒介する。それゆえ、S1P産生の阻害は、糖尿病性網膜症に対する治療的介入の潜在的に重要な点である。

#### 【0131】

癌における血管新生の役割はよく認識されている。腫瘍の成長は、栄養物が腫瘍細胞に提供されうるような血管新生に依存する。腫瘍血管新生中の内皮細胞増殖を促進する主な因子はVEGFである。上記のように、VEGFレセプターを通したシグナリングはSKの作用に依存する。それゆえ、本発明の化合物、医薬組成物および方法は癌の治療に有用性を有するだろう。

#### 【0132】

この病変を引き起こす3つの主な疾患が加齢性黄斑変性症、近視および眼外傷であるにもかかわらず、50より多くの眼疾患が脈絡膜血管新生の形成に関連している。これらの原因の多くが特発性であるにもかかわらず、知られている原因の中で変性、感染、脈絡膜腫瘍および/または外傷に関連する。ソフトコンタクトレンズを装着している者の中で、脈絡膜血管新生は眼球への酸素の欠乏により引き起こされうる。脈絡膜血管新生が作用がSKを通して増大するシグナリングに依存する成長因子により誘発されるので、本発明のSK阻害化合物、医薬組成物および方法は脈絡膜血管新生の障害の治療に役立つことが期待される。

#### 【0133】

血管腫は、マスト細胞、線維芽細胞およびマクロファージの蓄積を伴う血管内皮の増殖により特徴付けられる血管新生性疾患である。それらは初期の最も多い腫瘍であり、急速な新生児成長(増殖期)により特徴付けられる。6~10月齢までに、血管腫の増殖速度は子供の成長速度に比例するようになり、次いで次の5~8年間は非常に遅く退行する(退行期)。多くの血管腫は単一の腫瘍として起こるが、影響された幼児の約20%が複数の腫瘍を有し、任意の身体部位に現れうる。いくつかの研究はこれらの損傷の病理組織の洞察を提供している。特に、増殖する血管腫は、高レベルの増殖する細胞核抗原(S相における細胞のマーカー)、IV型コラゲナーゼ、VEGFおよびFGF-2を発現する。血管腫は作用がSKを通して増大するシグナリングに依存する成長因子により誘発されるので、本発明のSK阻害化合物、医薬組成物および方法は血管腫の治療に役立つことが期待される。

#### 【0134】

乾癬およびカポジ肉腫は皮膚の血管由来および増殖性障害である。血管過剰増生乾癬性損傷は高レベルの血管由来誘発剤IL-8を発現するが、内因性阻害剤TSP-1の発現を減少する。カポジ肉腫(KS)はヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染と関連する最も一般的な腫瘍であり、この設定においてヒトヘルペスウイルス8による感染をほぼ常に伴う。典型的なKSの特徴は、血管を形成する腫瘍細胞および内皮細胞であると考えられる、増殖する紡錘状細胞である。KSは、IL-1、TNF- およびIFN- などの異なる炎症性メディエータおよび血管由来因子に高く応答する、サイトカイン媒介疾患である。乾癬およびKSの進行は作用がSKを通して増大するシグナリングに依存する成長因子により誘発されるので、本発明のSK阻害化合物、医薬組成物および方法はこれらの障害の治療に役立つことが期待される。

#### 【実施例】

#### 【0135】

本発明は以下の実施例を参照してより理解することができる。これらの実施例は本発明の具体的態様を代表するものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

代表的な本発明化合物としては、第1表、第2表および第3表に記載のものが挙げられる。構造は、CambridgeSoft Corporation, 100 CambridgePark Drive, Cambridge, MA 02140, USAから入手可能なChemdraw Ultra, バージョン7.0.1を用いて命名した。

#### 【0136】

第1表、代表的な本発明化合物

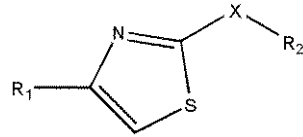
10

20

30

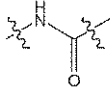

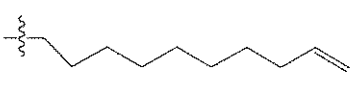
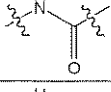

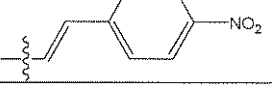
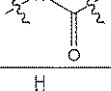

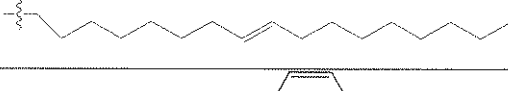
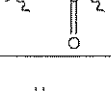
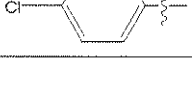

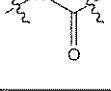
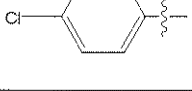
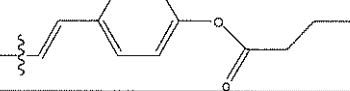
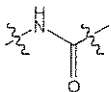
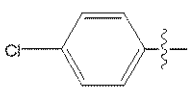
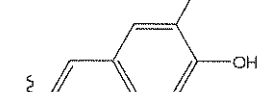
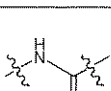
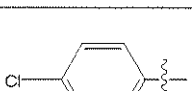
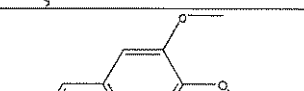
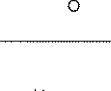

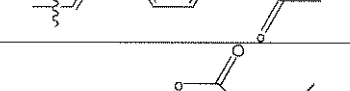
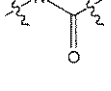
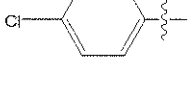
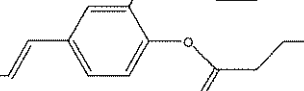
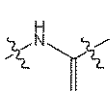
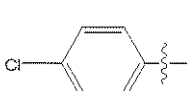

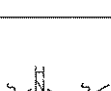

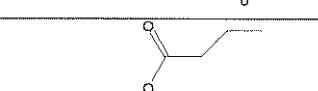
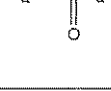
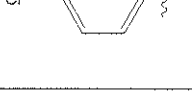
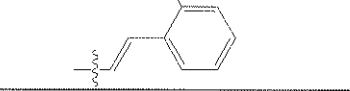
40

【表 1 - 1】



#	X	R1	R2	化学名
1				1-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-3-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレア
2				テトラデカン酸[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミド
3				ヘキサデカン酸[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミド

【表 1 - 2】

#	X	R1	R2	化学名
4				ウンデカ-10-エン酸[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミト <sup>o</sup>
5				N-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-3-(4-ニトロ-フェニル)-アクリルアミト <sup>o</sup>
6				オクタデカ-9-エン酸[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミト <sup>o</sup>
7				N-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-3-フェニル-アクリルアミト <sup>o</sup>
8				酪酸 4-{2-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イルカルハ <sup>o</sup> モイル]-ヒ <sup>o</sup> ニル}-2-メトキシ-フェニルエステル
9				N-[4-(3-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-3-(4-ヒト <sup>o</sup> ロキシ-3-メトキシ-フェニル)-アクリルアミト <sup>o</sup>
10				酪酸 4-{2-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イルカルハ <sup>o</sup> モイル]-ヒ <sup>o</sup> ニル}-2-メトキシ-フェニルエステル
11				酪酸 2-フ <sup>o</sup> チリルオキシ-5-{2-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イルカルハ <sup>o</sup> モイル]-ヒ <sup>o</sup> ニル}-フェニルエステル
12				酪酸 4-{2-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イルカルハ <sup>o</sup> モイル]-ヒ <sup>o</sup> ニル}-フェニルエステル
13				酪酸 2-{2-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イルカルハ <sup>o</sup> モイル]-ヒ <sup>o</sup> ニル}-フェニルエステル
14				酪酸 3-{2-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イルカルハ <sup>o</sup> モイル]-ヒ <sup>o</sup> ニル}-フェニルエステル
15				酪酸 4-{2-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イルカルハ <sup>o</sup> モイル]-ヒ <sup>o</sup> ニル}-フェニルエステル

10

20

30

40

【表 1 - 3】

#	X	R1	R2	化学名
16				酪酸4- $\{$ 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イルカルハ $\pi$ モイル $\}$ -メチル $\}$ -2-メトキシ-フェニルエステル
17				酪酸2-ブチルオキシ-5- $\{$ 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イルカルハ $\pi$ モイル $\}$ -メチル $\}$ -フェニルエステル
18				酪酸5- $\{$ 2-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イルカルハ $\pi$ モイル]-ビニル $\}$ -2-メトキシ-フェニルエステル
19				酪酸2-メトキシ-4-[2-(4-p-トリル)-チアゾール-2-イルカルハ $\pi$ モイル]-ビニル]-フェニルエステル
20				酪酸4- $\{$ 2-[4-(4-ブromo-フェニル)-チアゾール-2-イルカルハ $\pi$ モイル]-ビニル $\}$ -2-メトキシ-フェニルエステル
21				3-ヘンソ $\pi$ [1,3]シ $\pi$ オキソール-5-イル-N-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アクリルアミト $\pi$
22				2-ヘンソ $\pi$ [1,3]シ $\pi$ オキソール-5-イル-N-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アセトアミト $\pi$
23				N-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-3-(3,4-シ $\pi$ メトキシ-フェニル)-プロピオンアミト $\pi$
24				酪酸4-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イルカルハ $\pi$ モイル]-2-メトキシ-フェニルエステル
25				酪酸2-ブチルオキシ-4-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イルカルハ $\pi$ モイル]-フェニルエステル

10

20

30

40



【表 1 - 4】

#	X	R1	R2	化学名
26				酪酸2-フチリロキシ-4-{ 2-[4-(4-クロロ-フェニル)-チ アゾール-2-イルカルハ <sup>°</sup> モ イル]-エチル}-フェニルエ ステル
27				酪酸2,6-ビス-フチリロ キシ-4-[4-(4-クロロ-フェ ニル)-チアゾール-2-イル カルハ <sup>°</sup> モイル]-フェニ ルエステル
28				酪酸4-{2-[4-(4-フルオ ロ-フェニル)-チアゾール- 2-イルカルハ <sup>°</sup> モイル]-ビ ニル}-2-メトキシ-フェ ニルエステル
29				酪酸4-{2-[4-(4-クロロ -フェニル)-チアゾール-2 -イルカルハ <sup>°</sup> モイル]-エ チル}-2-メトキシ-フェ ニルエステル
30				酪酸4-{[4-(4-クロロ- フェニル)-チアゾール-2- イルカルハ <sup>°</sup> モイル]-メチ ル}-2-ニトロ-フェニル エステル
31				酪酸2-アミノ-4-{[4-(4 -クロロ-フェニル)-チアゾ ール-2-イルカルハ <sup>°</sup> モ イル]-メチル}-フェニル エステル
32				4-(4-クロロ-フェニル)-チ アゾール-2-カルボン酸エ チルエステル
33				4-(4-クロロ-フェニル)-チ アゾール-2-カルボン酸
34				4-(4-クロロ-フェニル)-チ アゾール-2-カルボン酸 (ピリジン-4-イルメチル) アミド
35				4-(4-クロロ-フェニル)-チ アゾール-2-カルボン酸 4-ジメチルアミノ-ベン ゼンシルアミド
36				4-(4-クロロ-フェニル)-チ アゾール-2-カルボン酸 3,5-ジフルオロ-ベンゼ ンシルアミド
37				4-(4-クロロ-フェニル)-チ アゾール-2-カルボン酸 4-クロロ-3-トリフルオ ロメチル-ベンゼンシル アミド

10

20

30

40

【表 1 - 5】

#	X	R1	R2	化学名
38				4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボニル酸 2-クロロ-4-フルオロ-ヘンシールアミド
39				4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボニル酸 3-クロロ-4-フルオロ-ヘンシールアミド
40				4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボニル酸 3,4-ジフルオロ-ヘンシールアミド
41				4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボニル酸 [2-(3-フロモ-4-メトキシ-フェニル)-エチル]-アミド
42				4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボニル酸 3,4,5-トリフルオロ-ヘンシールアミド
43				4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボニル酸 3-トリフルオロメトキシ-ヘンシールアミド
44				4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボニル酸 [2-(3-フェノキシ-フェニル)-エチル]-アミド
45				4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボニル酸 [2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)-エチル]-アミド
46				4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボニル酸 (4-メチル-ピペラジン-1-イル)-アミド
47				N-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-3-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-プロピオンアミド
48				4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボニル酸 (2-エチルスルファニル-エチル)-アミド
49				4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボニル酸 2-フルオロ-4-トリフルオロメチル-ヘンシールアミド

10

20

30

40

【表 1 - 6】

#	X	R1	R2	化学名
50				4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸(3,5-シフルオロ-フェニル)-アミト
51				4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸 4-メチルスルファニル-ベンシールアミト
52				4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸 4-トリフルオロメトキシ-ベンシールアミト
53				4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸 4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-ベンシールアミト
54				4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸 4-フェノキシ-ベンシールアミト
55				4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸(ヒフェニル-4-イルメチル)-アミト
56				4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸[1-(4-クロロ-フェニル)-エチル]-アミト
57				4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸(3-tert-ブチルアミノ-プロピル)-アミト
58				4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸 4-トリフルオロメチル-ベンシールアミト
59				4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-アミト
60				4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸 3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンシールアミト
61				4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸(2-ピリジン-4-イル-エチル)-アミト

10

20

30

40

【表 1 - 7】

#	X	R1	R2	化学名
62				4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸(1H-テトラゾール-5-イル)-アミト
63				4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸4-メタンスルホニル-ベンジルアミト
64				4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸(2-ベンジゾ[1,3]シオキソール-5-イル-エチル)-アミト
65				N-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-3-フルオロ-ベンズアミト
66				N-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-2-フルオロ-4-トリフルオロメチル-ベンズアミト
67				N-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-ベンズアミト
68				2,4-ジクロロ-N-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-ベンズアミト
69				2-クロロ-N-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-2-フェニル-アセトアミト
70				N-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-2-(4-フルオロ-フェニル)-アセトアミト
71				[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-ビス-(3-フェニル-プロピル)-アミン
72				シベンジル-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミン
73				ベンジル-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミン
74				4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸(2-ピリジン-4-イル)-アミト
75				4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸3-フルオロ-5-トリフルオロメチル-ベンジルアミト

10

20

30

40

【表 1 - 8】

#	X	R1	R2	化学名
76				4-(4-クロロ-フェニル)-チアソール-2-カルボニル酸(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミド
77				[4-(4-クロロ-フェニル)-チアソール-2-イル]-(3,5-ジフルオロ-フェノキシメチル)-アミン
78				[4-(4-クロロ-フェニル)-チアソール-2-イル]-(2,5-ジフルオロ-フェノキシメチル)-アミン
79				[4-(4-クロロ-フェニル)-チアソール-2-イル]-(3,5-ジフルオロ-ベンジルオキシメチル)-アミン

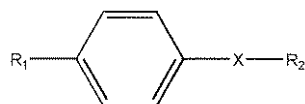
10

【 0 1 3 7 】

第 2 表 . 追加の代表的な本発明化合物

【表 2】

20



#	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	化学名
80				4'-クロロ-ヒフェニル-3-カルボニル酸[2-(1-メチル-ピペリジン-2-イル)-エチル]-アミド
81				4'-クロロ-ヒフェニル-3-カルボニル酸(ヒリジン-4-イルメチル)-アミド
82				4'-クロロ-ヒフェニル-3-カルボニル酸(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミド
83				4'-クロロ-ヒフェニル-3-カルボニル酸(4-ヒドロキシ-フェニル)-アミド
84				4'-クロロ-ヒフェニル-3-カルボニル酸(2-ヒリジン-4-イル-エチル)-アミド
85				(4'-クロロ-ヒフェニル-3-イルメチル)-ヒリジン-4-イルメチル-アミン
86				(4'-クロロ-ヒフェニル-3-イルメチル)-[2-(1-メチル-ピペリジン-2-イル)-エチル]-アミン

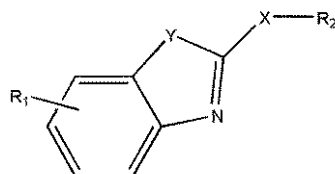
30

40

【 0 1 3 8 】

第 3 表 . 追加の代表的な本発明化合物

【表 3】



#	X	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	化学名
87		O	5-クロロ-		N-(5-クロロ-ベンゾ <sup>o</sup> オキサゾ <sup>o</sup> ール-2-イル)-2-ニトロ-ベンズ <sup>o</sup> アミト <sup>o</sup>
88		O	5-クロロ		N-(5-クロロ-ベンゾ <sup>o</sup> オキサゾ <sup>o</sup> ール-2-イル)-3-フェニル-アクリルアミト <sup>o</sup>
89		O	5-クロロ		N-(5-クロロ-ベンゾ <sup>o</sup> オキサゾ <sup>o</sup> ール-2-イル)-3-(4-ニトロ-フェニル)-アクリルアミト <sup>o</sup>
90		O	5-クロロ-		ウンデカ-10-エン酸(5-クロロ-ベンゾ <sup>o</sup> オキサゾ <sup>o</sup> ール-2-イル)-アミト <sup>o</sup>
91		O	5-クロロ-		テトラデカン酸(5-クロロ-ベンゾ <sup>o</sup> オキサゾ <sup>o</sup> ール-2-イル)-アミト <sup>o</sup>
92		O	5-クロロ-		ヘキサデカン酸(5-クロロ-ベンゾ <sup>o</sup> オキサゾ <sup>o</sup> ール-2-イル)-アミト <sup>o</sup>
93		O	5-クロロ-		1-(5-クロロ-ベンゾ <sup>o</sup> オキサゾ <sup>o</sup> ール-2-イル)-3-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレア
94		S	H-		1-ベンゾ <sup>o</sup> チアゾ <sup>o</sup> ール-2-イル-3-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレア
95		S	5-クロロ-		酪酸4-[(6-クロロ-ベンゾ <sup>o</sup> チアゾ <sup>o</sup> ール-2-イルカルハ <sup>o</sup> モイル)-メチル]-2-メトキシ-フェニルエステル
96		S	H-		N-(5-クロロ-ベンゾ <sup>o</sup> チアゾ <sup>o</sup> ール-2-イル)-2-ヒドロキシ-ベンズ <sup>o</sup> アミト <sup>o</sup>
97		O	5-クロロ-		N-(5-クロロ-ベンゾ <sup>o</sup> オキサゾ <sup>o</sup> ール-2-イル)-3-フルオロ-ベンズ <sup>o</sup> アミト <sup>o</sup>

10

20

30

40

一般的方法。NMRスペクトルはCDCl<sub>3</sub>、DMSO-d<sub>6</sub>中バリアン300装置にて得た。<sup>1</sup>H-および<sup>13</sup>C-NMRスペクトルについて、ケミカルシフトはTMSに対して提示される。溶媒は使用前に乾燥し、蒸留した。無水条件を得る反応を窒素雰囲気下にて行い、カラムクロマトグラフィーをシリカゲルで行った(Merck、シリカゲル60、230-400メッシュ)。すべての試薬および市販の物質をさらなる精製をせずに用いた。

## 【0139】

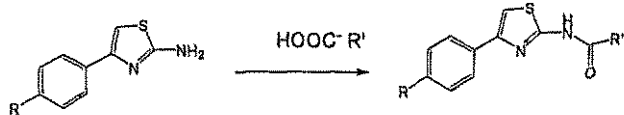
実施例1. 本発明の化合物の合成のための一般的方法。

表1、2および3に示される化合物の合成の一般的方法をスキーム1に記載する。

スキーム1.

50

## 【化 9】



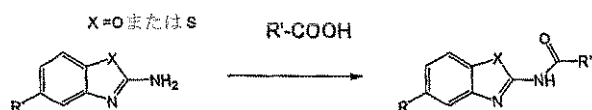
化合物 1-31, 65-70, 74



化合物 34-64, 75, 76, 80-84



化合物 80-84



化合物 87-97

## 【0140】

様々な置換化合物は種々の前駆体とカルボキシレートまたはアミンとの縮合により効率的に合成することができ、そのような多種の化合物は市販されている。以下の実施例はこの工程の生成物のいくつかの代表物を提供するが；これらの方法を適合して、本発明の対象であると考えられる多くの構造的に関連する化合物を得ることができる。

20

## 【0141】

実施例2. フェニルチアゾールの合成。

以下に記載される方法を、置換フェニルチアゾール、ピフェニル、ベンゾオキサゾールおよびベンゾチアゾールのライブラリーを調製するのに使用した。以下に提供されるデータには、： 合成方法、合成量、アミド化反応の収率、該化合物の質量スペクトル(MS)データ、および該化合物のNMRスペクトルデータが含まれる。

## 【0142】

化合物 2. テトラデカン酸[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミド(B231201)

ミリストイルクロリド(47 mg、0.19 mmol)を乾燥した100 mL丸底反応フラスコにシリンジで入れた。無水ジオキサン(5 mL)をそれに加え、続いて2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)チアゾール(40 mg、0.19 mmol)およびピリジン(100  $\mu\text{L}$ )を加えた。該混合物を2時間加熱還流した。室温に冷却し溶媒を除去した後、該残渣をジクロロメタン(50 mL)に溶解し、水(50 mL)で洗浄した。該有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥した。クロロホルムで溶出するシリカ塊で過し濃縮した後、クロロホルムに溶けにくい該残渣をクロマトトロン(chromatotron)(シリカ、ヘキサン-クロロホルム)で精製し、白色固体(73 mg、0.17 mmol)を得た。 $R_f = 0.38$ (クロロホルム、シリカ)。 $Y = 91\%$ 。NMRおよびMSによりそれが標的化合物であることを確認した。

30

40

## 【0143】

化合物 3. ヘキサデカン酸[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミド(B231203)

パルミトイルクロリド(101 mg、0.37 mmol)を乾燥した100 mL丸底反応フラスコにシリンジで入れた。無水ジオキサン(8 mL)をそれに加え、続いて2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)チアゾール(79 mg、0.37 mmol)およびピリジン(100  $\mu\text{L}$ )を加えた。該混合物を2.5時間加熱還流した。室温に冷却し溶媒を除去した後、該残渣をジクロロメタン(50 mL)に溶解し、水(50 mL)で洗浄した。該有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥した。クロロホルムで溶出するシリカ塊で過した後、濃縮した残渣をクロマトトロン(シリカ、ヘキサン-クロロ

50

ホルム)で精製し、白色固体(130 mg、0.29 mmol)を得た。 $R_f = 0.35$ (クロロホルム、シリカ)。Y = 78%。NMRおよびMSによりそれが標的化合物であることを確認した。

【0144】

化合物 4. ウンデカ-10-エン酸[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミド(B231205)

10-ウンデセノイルクロリド(47 mg、0.23 mmol)を乾燥した100 mL丸底反応フラスコにシリンジで入れた。無水ジオキサン(5 mL)をそれに加え、続いて2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)チアゾール(50 mg、0.23 mmol)およびピリジン(100  $\mu$ L)を加えた。該混合物を1.5時間加熱還流した。室温に冷却し溶媒を除去した後、該残渣をジクロロメタン(50 mL)に溶解し、水(50 mL)で洗浄した。該有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥した。クロロホルムで溶出するシリカ塊でろ過した後、濃縮した残渣をクロマトロン(シリカ、クロロホルム)で精製し、白色固体(85 mg、0.225 mmol)を得た。 $R_f = 0.35$ (クロロホルム、シリカ)。Y = 98%。NMRおよびMSによりそれが標的化合物であることを確認した。

10

【0145】

化合物 5. N-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-3-(4-ニトロ-フェニル)-アクリルアミド(B231209)

トランス-4-ニトロシンナオイルクロリド(45 mg、0.21 mmol)および2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)チアゾール(45 mg、0.21 mmol)を乾燥した100 mL丸底反応フラスコに入れた。無水ジオキサン(5 mL)をそれに加え、続いてピリジン(100  $\mu$ L)を加えた。該混合物を1時間加熱還流した。室温に冷却し溶媒を除去した後、該残渣をジクロロメタン(50 mL)に溶解し、水(50 mL)で洗浄した。該有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥した。1%メタノール/クロロホルムで溶出するシリカ塊でろ過した後、濃縮した残渣(溶解性が低いため、該クロマトロンに充填するのが非常に難しかった)をクロマトロン(シリカ、クロロホルム)で精製し、黄色固体(90 mg、0.23 mmol)を得た。 $R_f = 0.23$ (1%メタノール/クロロホルム、シリカ)。Y > 100%。NMRおよびMSによりそれが標的化合物であることを確認した。

20

【0146】

化合物 6. オクタデカ-9-エン酸[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミド(B231212)

オレオイルクロリド(45 mg、0.15 mmol)を乾燥した100 mL丸底反応フラスコにシリンジで入れた。無水ジオキサン(5 mL)をそれに加え、続いて2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)チアゾール(29 mg、0.14 mmol)およびピリジン(100  $\mu$ L)を加えた。該混合物を1.5時間加熱還流した。室温に冷却し溶媒を除去した後、該残渣をジクロロメタン(50 mL)に溶解し、水(50 mL)で洗浄した。該有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥した。クロロホルムで溶出するシリカ塊でろ過した後、濃縮した残渣をクロマトロン(シリカ、クロロホルム)で精製し、白色固体(30 mg、0.063 mmol)を得た。 $R_f = 0.41$ (クロロホルム、シリカ)。Y = 45%。NMRおよびMSによりそれが標的化合物であることを確認した。

30

【0147】

化合物 7. N-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-3-フェニル-アクリルアミド(B231216)

トランス-シンナオイルクロリド(48 mg、0.29 mmol)および2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)チアゾール(61 mg、0.29 mmol)を乾燥した100 mL丸底反応フラスコに入れた。無水ジオキサン(5 mL)をそれに加え、続いてピリジン(100  $\mu$ L)を加えた。該混合物を1時間加熱還流した。室温に冷却し溶媒を除去した後、該残渣をジクロロメタン(50 mL)に溶解し、水(50 mL)で洗浄した。該有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥した。1%メタノール/クロロホルムで溶出するシリカ塊でろ過した後、濃縮した残渣をクロマトロン(シリカ、クロロホルム)で精製し、黄色固体(80 mg、0.23 mmol)を得た。 $R_f = 0.23$ (クロロホルム、シリカ)。Y = 81%。NMRおよびMSによりそれが標的化合物であることを確認した。

40

【0148】

化合物 8. 酪酸4-{2-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イルカルバモイル]}-ピニ

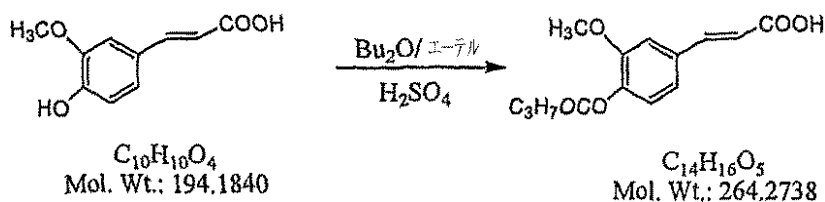
50



ル}-2-メトキシ-フェニルエステル(B240219)

酪酸4-(2-カルボキシ-ビニル)-2-メトキシ-フェニルエステル(B250427)

【化10】



4-ヒドロキシ-3-メトキシ桂皮酸(10.0 g、51.5 mmol)をBu<sub>2</sub>O(35 mL)と混合し、懸濁液が得られ、続いてH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(0.8 mL)を加えた。5分間攪拌した後、それは黄色溶液となった。エーテル(200 mL)をそれに加えた。該反応混合物はエマルジョンになった。該反応を室温で一晩続けた(18時間)。該混合物を氷水(500 mL)に注ぎ入れた。該混合物をEtOAc(300 + 200 mL)で抽出した。該EtOAc溶液をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。ろ過して該溶媒を除去した後、該油状液体を暗所で一晩置いた。固体が認められた。ろ過した後、該固体を多量のヘキサンで洗浄し、白色固体(12.1 g、Y = 89%)を得た。R<sub>f</sub> = 0.27(5% MeOH / クロロホルム); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 7.75(d、J = 15.8 Hz、1 H)、7.00-7.20(m、3 H)、6.40(d、J = 15.8 Hz、1 H)、3.87(s、3 H)、2.58(t、J = 7.2 Hz、2 H)、1.80(dd、J = 7.2 Hz、J = 7.2 Hz、2 H)、1.06(t、J = 7.2 Hz); <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>) 171.2、171.0、151.0、144.4、127.7、123.3、122.9、113.7、56.1、35.9、18.6、13.7.

10

20

【0149】

酪酸4-(2-カルボキシ-ビニル)-2-メトキシ-フェニルエステル(1.078 g、4.08 mmol)をジクロロメタン(12 mL)に懸濁し、続いて2 Mオキサリルクロリド / ジクロロメタン(3 mL)およびDMF(150 uL)を加えた。30分間攪拌した後、揮発性成分を真空内で除去した。該白色残渣を1,4-ジオキサン(20 mL)に懸濁し、続いて4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イルアミン(861 mg、4.08 mmol)およびピリジン(500 uL)を加えた。それは黄色懸濁液になった。該混合物の攪拌を沸騰させながら30分間続けた。室温に冷却した後、該溶媒を真空内で除去した。該残渣を水(50 mL)および酢酸エチル(100 mL)に分配した。該有機相をさらに0.5 N HCl(50 mL)、5% NaHCO<sub>3</sub>(50 mL)および水(50 mL)で洗浄した。該有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥した。セリット塊でろ過した後、多量の酢酸エチルで洗浄し、該溶媒を除去した。該残渣を酢酸エチル(30 mL)および5% NaHCO<sub>3</sub>(20 mL)および水(2 × 20 mL)に分配し、その後硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過した後、該溶媒を暗所で蒸発させた。該残渣を多量のエタノールで洗浄し、純粋な黄色化合物(1.01 g、2.21 mmol)を得た。Y = 54%。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 11.1(br s、1 H)、7.73(d、J = 8.7 Hz、2 H)、7.64(d、J = 15.6 Hz、1 H)、7.29(d、J = 8.7 Hz、2 H)、7.20(s、1 H)、6.97(d、J = 7.8 Hz、1 H)、6.85(d、J = 1.2 Hz、1 H)、6.76(dd、J = 7.8 Hz、1.2 Hz、1 H)、6.14(d、J = 15.3 Hz、1 H)、3.80(s、3 H)、2.59(t、J = 7.2 Hz、2 H)、1.82(dd、J = 7.2 Hz、7.2 Hz、2 H)、1.07(t、J = 7.2 Hz、3 H); <sup>13</sup>C NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) 170.7、163.2、157.9、150.9、147.7、141.7、140.7、133.1、133.0、132.1、128.6(2C)、127.2(2C)、123.3、120.2、119.6、112.2、109.1、55.8、35.0、18.0、13.3; MS(MALDI)m/z C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S(M + H<sup>+</sup>)計算値457、実測値457.

30

40

【0150】

化合物 9. N-[4-(3-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシ-フェニル)-アクリルアミド(B240301)

4-ヒドロキシ-3-メトキシ桂皮酸(194 mg、1 mmol)をTHF(7 mL)にArで保護しながら溶解した。該溶液を氷水浴で0 °Cに冷却し、続いてDCC(ジシクロヘキシルカルボジイミド)溶液[209 mg、1.01 mmol / THF(5 mL)]を加えた。該混合物を0 °Cで2、3分間攪拌し、続いてHOBt(1-ヒドロキシベンゾトリアゾール)(135 mg、1 mmol)、2-アミノ-5-クロロベンゾチアゾール(210 mg、1 mmol)およびDMAP(25 mg、0.20 mmol)を加えた。該混合物を0 °Cで1時間、その後室温で24時間攪拌した。室温でしばらくの間反応させた後、該固体が認められた。THFで洗浄するセリット塊でろ過した後、該溶媒を真空内で除去した。該残渣をE

50

tOAc(40 mL)にほとんど溶解させた。該フラスコのガラス壁に残った固体が幾分あった。該EtOAc溶液を10%クエン酸(40 mL)sat NaHCO<sub>3</sub>(40 mL)およびsat NaCl(40 mL)で洗浄した。その後該有機溶液をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。5%MeOH/CHCl<sub>3</sub>で溶出するシリカ塊でろ過した後、濃縮した残渣をCHCl<sub>3</sub>で溶出するクロマトロン(シリカ)で精製し、化合物が得られ、<sup>1</sup>H NMRで確認した。

【0151】

化合物 10. 酢酸4-{2-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イルカルバモイル]-ビニル}-2-メトキシ-フェニルエステル(B240419)

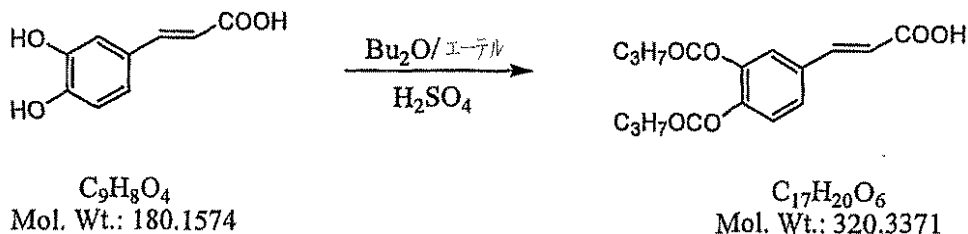
4-アセトキシ-3-メトキシ桂皮酸(130 mg、0.55 mmol)をジクロロメタン(5 mL)にArで保護しながら懸濁した。2 Mオキサリルクロリド/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.7 mL)およびDMF(50 μL)を室温でそれに加えた。0.5時間攪拌した後、該懸濁液は帯黄色溶液になった。この間に、多量のガスが放出した。該揮発性成分を真空内で除去し、該帯黄色残渣を次の反応に直接使用した。ジオキサン(20 mL)を該粗酸塩化物にArで保護しながら加え、続いて2-アミノ-4-(4-クロロベンゾ)チアゾール(177 mg、0.84 mmol)およびピリジン(200 μL)を加えた。該帯黄色溶液を100 (オイルバス)に2時間加熱した。冷却し該溶媒を減圧下で除去した後、該残渣をEtOAc(50 mL)に溶解し、水(2×50 mL)で洗浄した。該有機溶液をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。ろ過し濃縮した後、該残渣をクロロホルムで溶出するAl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-nクロマトグラフィーで精製し、該化合物(14 mg)を得た。該化合物の構造をNMRおよびMSにより確認した。

【0152】

化合物 11. 酪酸2-ブチリルオキシ-5-{2-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イルカルバモイル]-ビニル}-フェニルエステル(B240511)

酪酸2-ブチリルオキシ-4-(2-カルボキシ-ビニル)-フェニルエステル(B240427)

【化11】



3,4-ジヒドロキシ桂皮酸(1.006 g、5.6 mmol)を無水酪酸(7 mL)と混合し、続いてH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(0.1 mL)を加えた。該混合物を5分間攪拌した。それは暗色溶液になった。エーテル(20 mL)をそれに加えた。該反応を24時間続けた。該混合物を氷水(100 mL)に注ぎ入れた。該水混合物をEtOAc(50 mL)で抽出した。該EtOAc溶液を水(50 mL)で洗浄した。該洗浄により該溶液はエマルジョンとなり、非常にゆっくりと2相に分かれた。2相を分離した後、該茶色有機溶液をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。ろ過し濃縮した後、該残渣をシリカカラムに充填し、CHCl<sub>3</sub>~1%MeOH/CHCl<sub>3</sub>~3%MeOH/CHCl<sub>3</sub>で溶出し、帯黄色固体(1.4 g、Y=78%)を得た。

【0153】

3,4-ジブタノイル桂皮酸(326 mg、1.02 mmol)をジクロロメタン(5 mL)にArでの保護下で溶解した。2 Mオキサリルクロリド/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.8 mL)およびDMF(50 μL)を室温でそれに加えた。0.5時間攪拌した後、該懸濁液は帯黄色溶液になった。この間に、多量のガスが放出した。該揮発性成分を真空内で除去し、該帯黄色残渣を次の反応に直接使用した。ジオキサン(15 mL)を該粗酸塩化物にArでの保護下で加え、続いて2-アミノ-4-(4-クロロベンゾ)チアゾール(321 mg、1.52 mmol)およびピリジン(200 μL)を加えた。該帯黄色溶液を100 (オイルバス)で2時間加熱し、暗色溶液となった。冷却し該溶媒を減圧下で除去した後、該残渣をEtOAc(50 mL)に溶解し、水(2×50 mL)で洗浄した。該有機溶液をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。濃縮した後、該残渣をクロマトグラフィー(CHCl<sub>3</sub>)で精製した。得られた粗化合物をCHCl<sub>3</sub>中での沈殿によりさらに精製した。濃縮した母液を再びクロマトロン(シリカ、CHCl<sub>3</sub>)で精製して、該化合物(200 mg、Y=38%)が得られ、NMRおよびMSにより確認

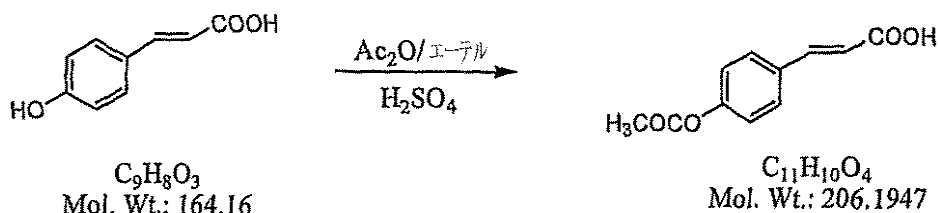
した。

【 0 1 5 4 】

化合物 12. 酢酸4-{2-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イルカルバモイル]-ビニル}-フェニルエステル(B240505)

3-(4-アセトキシ-フェニル)-アクリル酸(B240428)

【 化 1 2 】



10

4-ヒドロキシ桂皮酸(1.002 g、6.1 mmol)をAc<sub>2</sub>O(4 mL)と混合し、続いてH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(0.1 mL)を加えた。それを5分間攪拌し、該混合物は澄清溶液になった。エーテル(20 mL)をそれに加えた。該反応を室温で3時間続けた。該溶液を氷水(100 mL)に注ぎ入れた。該混合物をEtOAc(50 mL)で抽出した。該EtOAc溶液を水(50 mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。ろ過した後、濃縮した残渣を該クロマトグラフィー(3%MeOH/CHCl<sub>3</sub>)で精製し、白色固体(280 mg、Y=22%)を得た。該化合物の構造をNMRにより確認した。

【 0 1 5 5 】

4-アセトキシ桂皮酸(83 mg、0.40 mmol)をジクロロメタン(5 mL)にArでの保護下で懸濁した。2 Mオキサリルクロリド/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.7 mL)およびDMF(50 μL)を室温でそれに加えた。0.5時間攪拌した後、該懸濁液は帯黄色溶液になった。この間に、多量のガスが放出した。該揮発性成分を真空内で除去し、該帯黄色残渣を次の反応に直接使用した。該粗酸塩化物をピリジン(10 mL)にAr下で懸濁した。2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)チアゾール(114 mg、0.54 mmol)を2回でそれに加えた。該混合物を100 で0.5時間加熱した。室温に冷却した後、該溶媒を真空内で除去した。該残渣をEtOAc(50 mL)に溶解し、5%NaHCO<sub>3</sub>(50 mL)、1N HCl(50 mL)および水(50 mL)で洗浄した。該EtOAc溶液をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。ろ過した後、濃縮した残渣を、CHCl<sub>3</sub>~1%MeOH/CHCl<sub>3</sub>~3%MeOH/CHCl<sub>3</sub>で溶出するクロマトトロンにより精製し、該化合物を得た。該化合物の構造をNMRおよびMSにより確認した。

20

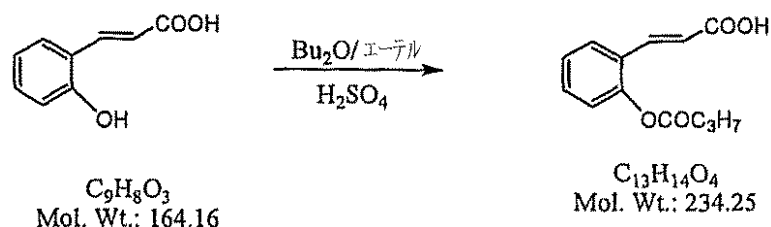
30

【 0 1 5 6 】

化合物 13. 酪酸2-{2-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イルカルバモイル]-ビニル}-フェニルエステル(B240624)

酪酸2-(2-カルボキシ-ビニル)-フェニルエステル(B240609)

【 化 1 3 】



40

2-ヒドロキシ桂皮酸(1.0 g、6.1 mmol)をBu<sub>2</sub>O(3.5 mL)と混合し、続いてH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(0.1 mL)を加えた。5分間攪拌した後、該混合物は黄色溶液となった。エーテル(20 mL)をそれに加えた。該反応を室温で一晩続けた。該混合物を氷水(50 mL)に注ぎ入れ、EtOAc(50 mL)で抽出した。該EtOAc溶液を水(50 mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。ろ過した後、濃縮した残渣を該クロマトグラフィー(CHCl<sub>3</sub>~3%MeOH/CHCl<sub>3</sub>)で精製し、白色固体を得た。

【 0 1 5 7 】

2-ブタノイル桂皮酸(128 mg、0.55 mmol)をジクロロメタン(5 mL)に溶解した。2 Mオキサリルクロリド/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.8 mL)およびDMF(50 μL)を室温でそれに加えた。それは帯黄

50

色溶液になった。0.5時間攪拌した後、該揮発性成分を真空内で除去し、該帯黄色残渣を次の反応に直接使用した。ジオキサン(20 mL)を該粗酸塩化物にArでの保護下に加え、続いて2-アミノ-4-(4-クロロベンゾ)チアゾール(174 mg、0.82 mmol)を加えた。それは懸濁液になった。ピリジン(200  $\mu$ L)を加えた後、該混合物は再び溶液になった。該黄色溶液を100 (オイルバス)で50分間加熱した。該反応混合物は暗緑色溶液になった。冷却し該溶媒を減圧下で除去した後、該残渣をEtOAc(50 mL)に溶解し、水(2  $\times$  50 mL)で洗浄した。該有機溶液をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。ろ過し濃縮した後、該混合物をクロロホルムで溶出するクロマトグラフィーで精製し、該純粋でない化合物が得られ、クロロホルムで溶出するクロマトトロン(シリカ)でさらに精製し、該純粋な化合物(9 mg)が得られ、MSにより確認した。

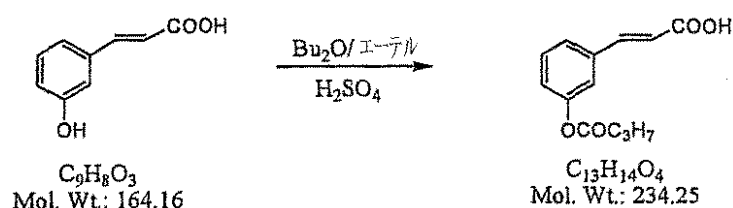
10

## 【0158】

化合物 14. 酪酸3-{2-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イルカルバモイル]-ビニル}-フェニルエステル(B240622)

酪酸3-(2-カルボキシ-ビニル)-フェニルエステル(B240610)

## 【化14】



20

3-ヒドロキシ桂皮酸(1.018 g、6.2 mmol)を無水酪酸(3.5 mL)と混合し、続いてH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(0.1 mL)を加えた。5分間攪拌した後、該混合物は茶色溶液になった。エーテル(20 mL)をそれに加えた。該反応を室温で30時間続けた。該混合物を氷水(50 mL)に注ぎ入れ、EtOAc(50 mL)で抽出した。注釈(Notes)。それはエマルジョンを形成し、分離は非常に難しかった。該EtOAc溶液を水(50 mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。ろ過した後、濃縮した残渣をクロマトグラフィーで精製し(CHCl<sub>3</sub> ~ 3% MeOH / CHCl<sub>3</sub>、Si)、該白色固体生成物(298 mg)を得た。

## 【0159】

3-ブタノイル桂皮酸(50 mg、0.21 mmol)をジクロロメタン(3 mL)に溶解した。2 Mオキサリルクロリド / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.3 mL)およびDMF(50  $\mu$ L)を室温でそれに加えた。該溶液は帯黄色溶液になった。0.5時間の反応の後、該揮発性成分を真空内で除去し、該帯黄色残渣を次の反応に直接使用した。ジオキサン(10 mL)を該粗酸塩化物に窒素での保護下に加え、続いて2-アミノ-4-(4-クロロベンゾ)チアゾール(67 mg、0.32 mmol)およびピリジン(100  $\mu$ L)を加えた。該黄色溶液を100 (オイルバス)に1時間加熱した。該反応混合物は暗色溶液になった。冷却し該溶媒を減圧下で除去した後、該残渣をEtOAc(50 mL)に溶解し、水(2  $\times$  50 mL)で洗浄した。該有機溶液をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。ろ過し濃縮した後、該混合物をクロロホルムで溶出するクロマトグラフィーで精製し、純粋でない化合物が得られ、さらにCHCl<sub>3</sub>/ヘキサン(4/1)で溶出するクロマトトロン(シリカ)で精製し、該純粋な生成物を得られ、MSにより確認した。

30

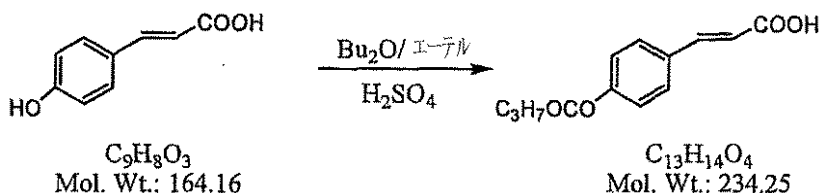
40

## 【0160】

化合物 15. 酪酸4-{2-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イルカルバモイル]-ビニル}-フェニルエステル(B240616)

酪酸4-(2-カルボキシ-ビニル)-フェニルエステル(B240611)

## 【化 1 5】



4-ヒドロキシ桂皮酸(1.029 g、6.3 mmol)を無水酪酸(3.5 mL)と混合し、続いて $\text{H}_2\text{SO}_4$ (0.1 mL)を加えた。5分間攪拌した後、エーテル(20 mL)をこの白色懸濁液に加えた。該反応混合物は溶液になった。該反応を室温で24時間続けた。該混合物を氷水(50 mL)に注ぎ入れた。該混合物を $\text{EtOAc}$ (50 mL)で抽出した。該 $\text{EtOAc}$ 溶液を水(50 mL)で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥した。ろ過した後、濃縮した残渣を該クロマトグラフィー( $\text{CHCl}_3 \sim 3\% \text{MeOH} / \text{CHCl}_3$ )で精製し、白色固体を得た。

10

## 【0 1 6 1】

4-ブタノイル桂皮酸(233 mg、1.0 mmol)をジクロロメタン(5 mL)に溶解した。2 Mオキサリルクロリド/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1.0 mL)およびDMF(50  $\mu\text{L}$ )を室温でそれに加えた。0.5時間の反応の後、該揮発性成分を真空内で除去し、該帯黄色残渣を次の反応に直接使用した。ジオキサン(10 mL)を該粗酸塩化物に窒素での保護下に加え、続いて2-アミノ-4-(4-クロロベンゾ)チアゾール(298 mg、1.41 mmol)およびピリジン(300  $\mu\text{L}$ )を加えた。該黄色溶液を100 (オイルバス)で1時間加熱した。該反応混合物は暗色溶液になった。冷却し該溶媒を減圧下で除去した後、該残渣を $\text{EtOAc}$ (50 mL)に溶解し、水( $2 \times 50$  mL)で洗浄した。該有機溶液を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥した。ろ過し濃縮した後、該混合物をクロロホルムで溶出するクロマトグラフィーで精製し、粗生成物が得られ、 $\text{CHCl}_3$ で溶出するクロマトロン(シリカ)でさらに精製し、まだ不純物を少し含む化合物を得た。それを $\text{CHCl}_3$ に部分的に溶解した。ろ過した後、該固体を集めて純粋な白色固体化合物(170 mg、 $Y = 40\%$ )が得られ、MSにより確認した。

20

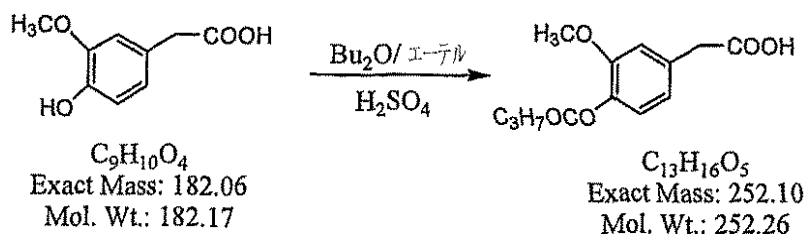
## 【0 1 6 2】

化合物 16. 酪酸4-[[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イルカルバモイル]-メチル]-2-メトキシ-フェニルエステル(B240816)

酪酸4-カルボキシメチル-2-メトキシ-フェニルエステル(B240809)

30

## 【化 1 6】



4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル酢酸(974 mg、5.3 mmol)を無水酪酸(3.5 mL)と混合し、続いて $\text{H}_2\text{SO}_4$ (0.1 mL)を加えた。5分間攪拌した後、それは黄色溶液となった。エーテル(20 mL)をそれに加えた。該反応を室温で24時間続けた。該混合物を氷水(50 mL)に注ぎ入れた。該混合物を $\text{EtOAc}$ ( $2 \times 50$  mL)で抽出した。該 $\text{EtOAc}$ 溶液を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥した。ろ過した後、該濃縮した油状残渣をクロマトグラフィーで精製し( $\text{CHCl}_3 \sim 3\% \text{MeOH} / \text{CHCl}_3$ )、帯黄色白色固体(961 mg、 $Y = 72\%$ )を得た。該化合物の構造をNMRにより確認した。

40

## 【0 1 6 3】

4-ブタノイル-3-メトキシフェニル酢酸(259 mg、1.03 mmol)をジクロロメタン(5 mL)に溶解した。DMF(50  $\mu\text{L}$ )および2 Mオキサリルクロリド/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1.2 mL)を室温でそれに加えた。0.5時間攪拌した後、該溶媒を真空内で除去した。該残渣をジオキサン(10 mL)に溶解した。2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)チアゾール(309 mg、1.46 mmol)をそれに加え、続いてピリジン(300  $\mu\text{L}$ )を加えた。該混合物を100 で1時間加熱した。それはより暗色

50

になった。室温に冷却した後、該溶媒を真空内で除去した。該残渣をEtOAc(50 mL)に溶解し、水(50 mL+ 30 mL)で洗浄した。該合わせた水をEtOAc(30 mL)で抽出した。該EtOAc溶液を硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過し濃縮した後、該残渣をCHCl<sub>3</sub>で溶出するクロマトグラフィーで精製した。該集めた画分を濃縮し、ヘキサン~CHCl<sub>3</sub>で溶出するクロマトトロン(シリカ)により再び精製し、固体生成物(180 mg、Y = 39%)を得た。

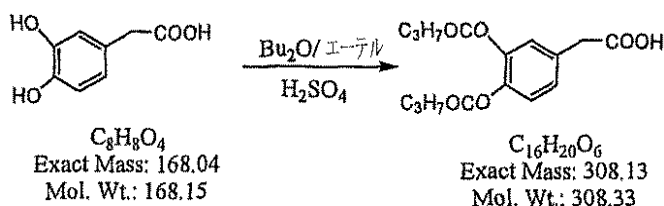
<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 9.67(bs, 1 H)、7.72(d, J = 8.4 Hz、2 H)、7.36(d, J = 8.4 Hz、2 H)、7.13(s, 1 H)、7.01(d, J = 8.1 Hz、1 H)、6.83(s, 1 H)、6.76(d, J = 8.1 Hz、1 H)、3.80(s, 3 H)、3.66(s, 2 H)、2.57(t, d = 7.2 Hz、2 H)、1.70-1.90(m, 2 H)、1.05(t, d = 7.2 Hz、3 H); <sup>13</sup>C(CDCl<sub>3</sub>) 171.6、168.4、151.5、148.6、139.5、133.8、132.6、131.3、128.8(2 C)、127.2(2 C)、123.5、121.6、113.4、108.2、55.9、43.2、35.9、18.6、13.7; MS(MALDI-TOF)m/z C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>CIN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S(M + H<sup>+</sup>) 計算値445、実測値445。

【0164】

化合物 17. 酪酸2-ブチリルオキシ-5-{[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イルカルバモイル]-メチル}-フェニルエステル(B240819)

酪酸2-ブチリルオキシ-5-カルボキシメチル-フェニルエステル(B240810)

【化17】



3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸(1.0 g、6.0 mmol)を無水酪酸(6 mL)と混合し、続いてH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(0.1 mL)を加えた。5分間攪拌した後、それは暗灰色溶液になった。エーテル(20 mL)をそれに加えた。該反応を室温で24時間続けた。該混合物を氷水(50 mL)に注ぎ入れた。それをEtOAc(2×50 mL)で抽出した。該EtOAc溶液をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。ろ過し濃縮した後、該油状残渣をクロマトグラフィーで精製し(CHCl<sub>3</sub>~3%MeOH/CHCl<sub>3</sub>、Si)、赤調(redish)シロップ(1.45 g、Y = 78%)を得た。該化合物の構造をNMRにより確認した。

【0165】

3,4-ジブタノイル-フェニル酢酸(319 mg、1.04 mmol)をジクロロメタン(5 mL)に溶解した。DMF(50 μL)および2 Mオキサリルクロリド/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.2 mL)を室温でそれに加えた。0.5時間攪拌した後、該溶媒を真空内で除去した。該残渣をジオキサン(10 mL)に溶解した。2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)チアゾール(309 mg、1.46 mmol)をそれに加え、続いてピリジン(300 μL)を加えた。該混合物を100 °Cで1時間加熱した。室温に冷却した後、該溶媒を真空内で除去した。該残渣をEtOAc(50 mL)に溶解し、水(50 mL+ 30 mL)で洗浄した。該合わせた水をEtOAc(30 mL)で抽出した。該EtOAc溶液を硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過し濃縮した後、該残渣をCHCl<sub>3</sub>で溶出するクロマトグラフィーで精製した。該集めた画分を濃縮し、ヘキサン~CHCl<sub>3</sub>~1%MeOH/クロロホルムで溶出するクロマトトロン(シリカ)により再び精製し、固体生成物(100 mg、Y = 19%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 10.38(bs, 1 H)、7.74(d, J = 8.4 Hz、2 H)、7.37(d, J = 8.4 Hz、2 H)、7.13(s, 1 H)、7.10(s, 1 H)、6.92-7.02(m, 2 H)、3.49(d, J = 3.9 Hz、2 H)、2.52(t, J = 7.4 Hz、2 H)、2.51(t, J = 7.4 Hz、2 H)、1.66-1.84(m, 4 H)、0.96-1.14(m, 6 H); <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>) 170.9、170.8、168.1(2 C)、148.4、142.1、141.5、133.9、132.6、131.4、128.9(2 C)、127.4、127.3(2 C)、124.5、123.8、108.3、41.9、35.9(2 C)、18.5、18.4、13.8、13.7; MS(MALDI-TOF)m/z C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>CIN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S(M + H<sup>+</sup>) 計算値501、実測値501。

【0166】

化合物 18. 酪酸5-{2-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イルカルバモイル]-ビニル}-2-メトキシ-フェニルエステル(B240812)

3-ブタノイル-4-メトキシ桂皮酸(277 mg、1.05 mmol)をジクロロメタン(5 mL)に溶解した。DMF(50 μL)および2 Mオキサリルクロリド/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.2 mL)を室温でそれに加えた。

0.5時間攪拌した後、該溶媒を真空内で除去した。該残渣をジオキサン(10 mL)に溶解した。2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)チアゾール(306 mg、1.45 mmol)をそれに加え、続いてピリジン(300  $\mu$ L)を加えた。該混合物を100 で0.5時間加熱した。室温に冷却した後、該溶媒を真空内で除去した。該残渣をEtOAc(50 mL)に溶解し、水(2  $\times$  50 mL)で洗浄した。該合わせた水をEtOAc(30 mL)で抽出した。該EtOAc溶液を硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過し濃縮した後、該残渣をヘキサン $\sim$ CHCl<sub>3</sub>で溶出するクロマトグラフィーで精製した。該集めた画分を濃縮し、ヘキサン $\sim$ CHCl<sub>3</sub>で溶出するクロマトロン(シリカ)により再び精製し、固体生成物(15 mg)を得た。NMRによりそれが該化合物であることを確認した。

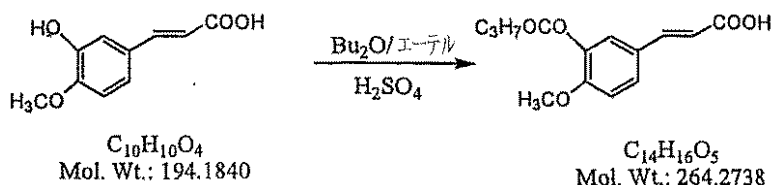
【0167】

化合物 19. 酪酸2-メトキシ-4-[2-(4-p-トリル-チアゾール-2-イルカルバモイル)-ピニル]-フェニルエステル(B240826)

10

酪酸5-(2-カルボキシ-ビニル)-2-メトキシ-フェニルエステル(B240803)

【化18】



3-ヒドロキシ-4-メトキシ桂皮酸(1.0 g、5.15 mmol)を無水酪酸(3.5 mL)と混合し、懸濁液が得られ、続いてH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(0.1 mL)を加えた。5分間攪拌した後、それは紫色溶液になった。エーテル(20 mL)をそれに加え、該反応混合物はエマルジョンになり、その後黄色溶液になった。該反応を室温で24時間続けた。該混合物を氷水(50 mL)に注ぎ入れた。該混合物をEtOAc(50 mL+ 30 mL)で抽出した。該EtOAc溶液をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。ろ過した後、該濃縮した油状残渣をクロマトグラフィーで精製し(CHCl<sub>3</sub>  $\sim$  3% MeOH / CHCl<sub>3</sub>、Si)、白色固体(1.16 g、Y = 85%)を得た。該化合物の構造をNMRにより確認した。

20

【0168】

4-ブタノイル-3-メトキシ桂皮酸(98 mg、0.37 mmol)をジクロロメタン(5 mL)に懸濁した。DMF(50  $\mu$ L)および2 Mオキサリルクロリド / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.6 mL)を室温でそれに加え、該懸濁液は帯黄色溶液になった。0.5時間攪拌した後、該溶媒を真空内で除去した。該残渣をジオキサン(5 mL)に溶解した。2-アミノ-4(p-トリル)チアゾール(107 mg、0.56 mmol)をそれに加え、続いてピリジン(110  $\mu$ L)を加えた。該混合物を100 で1時間加熱した。該混合物は暗黄色になった。室温に冷却した後、該溶媒を真空内で除去した。該残渣をEtOAc(50 mL)に溶解し、水(50 mL)で洗浄した。該EtOAc溶液を硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過し濃縮した後、該残渣をCHCl<sub>3</sub>で溶出するクロマトグラフィーで精製した。該集めた画分を濃縮し、ヘキサン $\sim$ CHCl<sub>3</sub>  $\sim$  1% メタノール / CHCl<sub>3</sub>で溶出するクロマトロン(シリカ)により再び精製し、固体生成物(70 mg、Y = 43%)を得た。NMRによりそれが該化合物であることを確認した。

30

【0169】

化合物 20. 酪酸4-{2-[4-(4-ブromo-フェニル)-チアゾール-2-イルカルバモイル]-ピニル}-2-メトキシ-フェニルエステル(B240827)

40

4-ブタノイル-3-メトキシ桂皮酸(91 mg、0.34 mmol)をジクロロメタン(5 mL)に懸濁した。DMF(50  $\mu$ L)および2 Mオキサリルクロリド / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.6 mL)を室温でそれに加え、該懸濁液は帯黄色溶液になった。0.5時間攪拌した後、該溶媒を真空内で除去した。該残渣をジオキサン(5 mL)に溶解した。2-アミノ-4-(4-ブromoフェニル)チアゾール(133 mg、0.52 mmol)をそれに加え、続いてピリジン(100  $\mu$ L)を加えた。該混合物を100 で1時間加熱した。室温に冷却した後、該溶媒を真空内で除去した。該残渣をEtOAc(50 mL)に溶解し、水(50 mL)で洗浄した。該EtOAc溶液を硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過し濃縮した後、該残渣をCHCl<sub>3</sub>で溶出するクロマトグラフィーで精製した。該集めた画分を濃縮し、再びCHCl<sub>3</sub>で溶出するクロマトロン(シリカ)により精製し、該固体生成物(50 mg、Y = 29%)を得た。NMRによりそれが該化合物であることを確認した。

50

## 【 0 1 7 0 】

化合物 21. 3-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル-N-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アクリルアミド(B240830)

3,4-(メチレンジオキシ)桂皮酸(195 mg、1.02 mmol)をジクロロメタン(5 mL)に懸濁した。DMF(50  $\mu$ L)および2 Mオキサリルクロリド/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.5 mL)を室温でそれに加えた。0.5時間攪拌した後、該溶媒を真空内で除去した。該残渣をジオキサン(10 mL)に溶解した。2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)チアゾール(299 mg、1.42 mmol)をそれに加え、続いてピリジン(300  $\mu$ L)を加えた。該混合物を100 で0.5時間加熱した。室温に冷却した後、該溶媒を真空内で除去した。該残渣をEtOAc(50 mL)に溶解し、水(2 $\times$ 50 mL)で洗浄した。該EtOAc溶液を硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過し濃縮した後、該残渣をCHCl<sub>3</sub>で溶出するクロマトグラフィー[アルミナ(n)]で精製した。該集めた画分を濃縮した。該沈殿物をろ過し、集めた。それは該生成物(~90 mg)であった。該ろ液をCHCl<sub>3</sub>で溶出するクロマトロン(シリカ)で精製し、第2バッチの該生成物(20 mg)を得た。(Y=28%)。NMRによりそれが該化合物であることを確認した。

10

## 【 0 1 7 1 】

化合物 22. 2-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル-N-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アセトアミド(B240831)

3,4-(メチレンジオキシ)フェニル酢酸(185 mg、1.03 mmol)をジクロロメタン(5 mL)に溶解した。DMF(50  $\mu$ L)および2 Mオキサリルクロリド/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.5 mL)を室温でそれに加えた。0.5時間攪拌した後、該溶媒を真空内で除去した。該残渣をジオキサン(10 mL)に溶解した。2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)チアゾール(299 mg、1.42 mmol)をそれに加え、続いてピリジン(300  $\mu$ L)を加えた。該混合物を100 で50分間加熱した。室温に冷却した後、該溶媒を真空内で除去した。該残渣をEtOAc(50 mL)に溶解し、水(2 $\times$ 50 mL)で洗浄した。該EtOAc溶液を硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過し濃縮した後、該残渣をCHCl<sub>3</sub>で溶出するクロマトグラフィーで精製した。該集めた画分を濃縮し、再びCHCl<sub>3</sub>で溶出するクロマトロン(シリカ)により精製し、固体生成物(100 mg、Y=26%)を得た。NMRによりそれが該化合物であることを確認した。

20

## 【 0 1 7 2 】

化合物 23. N-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-3-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-プロピオンアミド(B240901)

3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピオン酸(211 mg、1.0 mmol)をジクロロメタン(5 mL)に溶解した。DMF(50  $\mu$ L)および2 Mオキサリルクロリド/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.5 mL)を室温でそれに加えた。0.5時間攪拌した後、該溶媒を真空内で除去した。該残渣をジオキサン(10 mL)に溶解した。2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)チアゾール(298 mg、1.41 mmol)をそれに加え、続いてピリジン(300  $\mu$ L)を加えた。該混合物を室温で0.5時間、その後100 で1時間攪拌した。室温に冷却した後、該溶媒を真空内で除去した。該残渣をEtOAc(50 mL)に溶解し、水(50 mL)で洗浄した。該EtOAc溶液を硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過し濃縮した後、該残渣をCHCl<sub>3</sub>で溶出するクロマトグラフィーで精製した。該集めた画分を濃縮し、再びCHCl<sub>3</sub>で溶出するクロマトロン(シリカ)により精製し、該固体生成物(200 mg、Y=50%)を得た。NMRおよびMSにより、それが該標的化合物であることを確認した。

30

40

## 【 0 1 7 3 】

化合物 24. 酪酸4-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イルカルバモイル]-2-メトキシ-フェニルエステル(B240902)

4-ブタノイル-3-メトキシ安息香酸(114 mg、0.48 mmol)をジクロロメタン(5 mL)に溶解した。DMF(50  $\mu$ L)および2 Mオキサリルクロリド/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.7 mL)を室温でそれに加えた。0.5時間攪拌した後、該溶媒を真空内で除去した。該残渣をジオキサン(10 mL)に溶解した。2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)チアゾール(146 mg、0.69 mmol)をそれに加え、続いてピリジン(150  $\mu$ L)を加えた。該混合物を100 で0.5時間加熱した。室温に冷却した後、該溶媒を真空内で除去した。該残渣をEtOAc(50 mL)に溶解し、水(50 mL)で洗浄した。該EtOAc溶液を硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過し濃縮した後、該残渣をCHCl<sub>3</sub>で溶出する

50



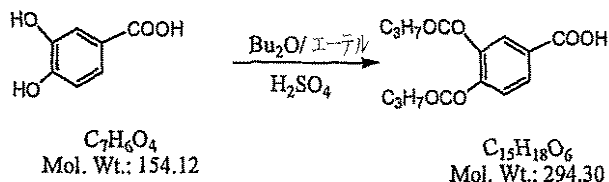
クロマトグラフィーで精製した。該集めた画分を濃縮し、ヘキサン～CHCl<sub>3</sub>で溶出するクロマトロン(シリカ)により再び精製し、固体生成物(90 mg、Y = 44%)を得た。NMRおよびMSにより、それが該化合物であることを確認した。

【0174】

化合物 25. 酪酸2-ブチリルオキシ-4-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イルカルバモイル]-フェニルエステル(B240921)

3,4-ビス-ブチリルオキシ-安息香酸(B240907)

【化19】



10

3,4-ジヒドロキシ安息香酸(1.025 g、6.7 mmol)を無水酪酸(6.5 mL)と混合し、懸濁液が得られ、続いてH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(0.1 mL)を加えた。5分間攪拌した後、それは溶液になった。エーテル(20 mL)をそれに加えた。該反応を室温で24時間続けた。該混合物を氷水(50 mL)に注ぎ入れ、EtOAc(50 mL)で抽出した。該EtOAc溶液をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。ろ過し濃縮した後、該油状残渣をクロマトグラフィーで精製し(CHCl<sub>3</sub> ~ 3% MeOH / CHCl<sub>3</sub>)、該生成物(1.45 g、Y = 74%)を得た。

【0175】

20

3,4-ジブチリルオキシ安息香酸(216 mg、0.73 mmol)をジクロロメタン(5 mL)に溶解した。DMF(50 μL)および2 Mオキサリルクロリド/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.6 mL)を室温でそれに加えた。該混合物は帯黄色溶液になった。0.5時間攪拌した後、該溶媒を真空内で除去した。該残渣をジオキサン(10 mL)に溶解した。2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)チアゾール(210 mg、1.0 mmol)をそれに加え、続いてピリジン(150 μL)を加えた。該混合物を100 °Cで1時間加熱した。室温に冷却した後、該溶媒を真空内で除去した。該残渣をEtOAc(50 mL)に溶解し、水(50 mL)で洗浄した。該EtOAc溶液を硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過し濃縮した後、該残渣をCHCl<sub>3</sub>で溶出するクロマトグラフィーで精製した。該集めた画分を濃縮し、再びCHCl<sub>3</sub>で溶出するクロマトロン(シリカ)により精製し、該生成物(120 mg、Y = 34%)を得た。

30

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 10.01(bs, 1 H)、7.70-7.80(m, 4 H)、7.35(d, J = 8.7 Hz, 2 H)、7.30(dd, J = 8.4 Hz, J = 1.8 Hz, 1 H)、7.18(s, 1 H)、2.55(t, d = 7.5 Hz, 2 H)、2.54(t, d = 7.5 Hz, 2 H)、1.70-1.86(m, 4 H)、1.06(t, d = 7.5 Hz, 3 H)、1.05(t, d = 7.5 Hz, 3 H); <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>) 170.5、170.2、163.0、158.2、148.9、145.7、142.3、133.7、132.5、130.0、128.7(2 C)、127.2(2 C)、125.4、123.9、123.1、108.5、35.9、35.8、18.5、18.4、13.7(2 C); MS(MALDI-TOF)m/z C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S(M+H<sup>+</sup>)計算値487、実測値487。

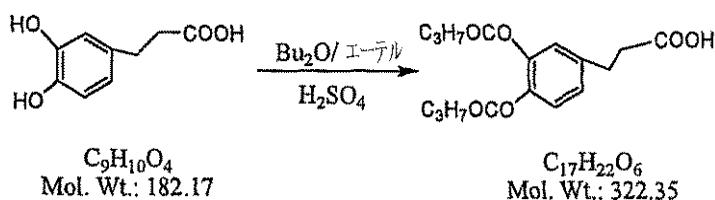
【0176】

化合物 26. 酪酸2-ブチリルオキシ-4-{2-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イルカルバモイル]-エチル}-フェニルエステル(B240920)

酪酸2-ブチリルオキシ-4-(2-カルボキシ-エチル)-フェニルエステル(B240908)

40

【化20】



3,4-ジヒドロキシヒドロ桂皮酸(1.0 g、5.5 mmol)を無水酪酸(5.5 mL)と混合し、茶色懸濁液が形成され、続いてH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(0.1 mL)を加えた。5分間攪拌した後、それは茶色溶液になった。エーテル(20 mL)をそれに加えた。該反応を室温で24時間続けた。該混合物を氷

50

水 (50 mL) に注ぎ入れた。該混合物をEtOAc(50 mL)で抽出した。該EtOAc溶液をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。該濃縮した油状残渣をクロマトグラフィーで精製し(CHCl<sub>3</sub> ~ 3% MeOH / CHCl<sub>3</sub>)、半固体(1.45 g、Y = 82%)を得た。

【0177】

3,4-ジブタノイルヒドロ桂皮酸(138 mg、0.43 mmol)をジクロロメタン(5 mL)に溶解した。DMF(50 μL)および2 Mオキサリルクロリド / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.6 mL)を室温でそれに加えた。0.5時間攪拌した後、該溶媒を真空内で除去した。該残渣をジオキサン(10 mL)に溶解した。2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)チアゾール(200 mg、0.95 mmol)をそれに加え、続いてピリジン(150 μL)を加えた。該混合物を100 °Cで1時間加熱した。冷却した後、該溶媒を真空内で除去した。該残渣をEtOAc(50 mL)に溶解し、水(50 mL)で洗浄した。該EtOAc溶液を硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過し濃縮した後、該残渣をCHCl<sub>3</sub>で溶出するクロマトグラフィーで精製した。該集めた画分を濃縮し、再びCHCl<sub>3</sub>で溶出するクロマトロン(シリカ)により精製し、該固体生成物(140 mg、Y = 63%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 11.21(bs, 1 H)、7.65(d, J = 8.4 Hz, 2 H)、7.32(d, J = 8.4 Hz, 2 H)、7.10(s, 1 H)、7.03(d, J = 8.7 Hz, 1 H)、6.74-6.80(m, 2 H)、2.79(t, J = 8.0 Hz, 2 H)、2.52(t, J = 7.5 Hz, 4 H)、2.20(t, J = 8.0 Hz, 2 H)、1.70-1.84(m, 4 H)、1.04(t, J = 7.5 Hz, 6 H); <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>) 171.0、170.8、169.9、159.4、148.2、141.8、140.4、138.5、133.9、132.6、129.0(2 C)、127.4(2 C)、126.0、123.3、123.0、108.4、37.0、35.9(2 C)、29.8、18.5(2 C)、13.7(2 C); MS(MALDI-TOF)m/z C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S(M+H<sup>+</sup>)計算値515、実測値515。

【0178】

化合物 27. 酪酸2,6-ビス-ブチリルオキシ-4-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イルカルバモイル]-フェニルエステル(B240914)

3,4,5-トリス-ブチリルオキシ-安息香酸(385 mg、1.01 mmol)をジクロロメタン(10 mL)に溶解した。DMF(50 μL)および2 Mオキサリルクロリド / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2 mL)を室温でそれに加えた。該懸濁液は帯黄色溶液になった。0.5時間攪拌した後、該溶媒を真空内で除去した。該残渣をジオキサン(10 mL)に溶解した。2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)チアゾール(301 mg、1.43 mmol)をそれに加え、続いてピリジン(200 μL)を加えた。該混合物を100 °Cで0.5時間加熱した。室温に冷却した後、該溶媒を真空内で除去した。該残渣をEtOAc(50 mL)に溶解し、水(50 mL)で洗浄した。該EtOAc溶液を硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過し濃縮した後、該残渣をCHCl<sub>3</sub>で溶出するクロマトグラフィーで精製した。該集めた画分を濃縮し、再びCHCl<sub>3</sub>で溶出するクロマトロン(シリカ)により精製し、該固体生成物(87 mg、Y = 15%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 7.74(d, J = 8.4 Hz, 2 H)、7.69(s, 1 H)、7.68(s, 1 H)、7.36(d, J = 8.4 Hz, 2 H)、7.17(s, 1 H)、2.46-2.58(m, 6 H)、1.68-1.86(m, 6 H)、1.05(t, J = 7.2 Hz, 9 H); <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>) 170.1(2 C)、168.9、162.3、157.8、148.9、143.8(2 C)、138.3、133.7、132.6、129.6、128.8(2 C)、127.2(2 C)、120.0(2 C)、108.5、35.9(2 C)、35.6、18.5、18.4(2 C)、13.7(3 C); MS(MALDI-TOF)m/z C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S(M+H<sup>+</sup>)計算値573、実測値573。

【0179】

化合物 28. 酪酸4-{2-[4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イルカルバモイル]-ビニル}-2-メトキシ-フェニルエステル(B240927)

4-ブタノイル-3-メトキシ桂皮酸(40 mg、0.15 mmol)をジクロロメタン(5 mL)に懸濁した。DMF(20 μL)および2 Mオキサリルクロリド / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1 mL)を室温でそれに加えた。該懸濁液は帯黄色溶液になった。0.5時間攪拌した後、該溶媒を真空内で除去した。該残渣をジオキサン(5 mL)に溶解した。2-アミノ-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール(47 mg、0.24 mmol)をそれに加え、続いてピリジン(50 μL)を加えた。該混合物を100 °Cで0.5時間加熱した。冷却した後、該溶媒を真空内で除去した。該残渣をEtOAc(50 mL)に溶解し、水(50 mL)で洗浄した。該EtOAc溶液を硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過し濃縮した後、該残渣をCHCl<sub>3</sub>で溶出するクロマトグラフィーで精製した。該集めた画分を濃縮し、再びCHCl<sub>3</sub>

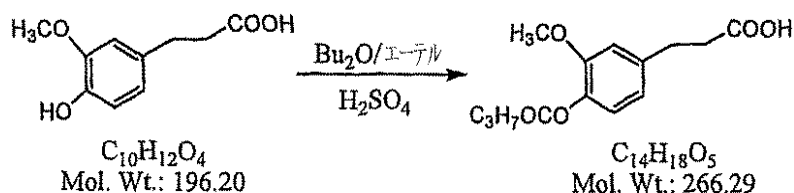
で溶出するクロマトロン(シリカ)により精製し、該固体生成物(30 mg、Y = 45%)を得た。NMRおよびMSにより、それが該標的化合物であることを確認した。

【0180】

化合物 29. 酪酸4-{2-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イルカルバモイル]-エチル}-2-メトキシ-フェニルエステル(B241116)

酪酸4-(2-カルボキシ-エチル)-2-メトキシ-フェニルエステル(B241028)

【化21】



10

3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)プロピオン酸(917 mg、4.68 mmol)を無水酪酸(3.5 mL)と混合し懸濁液が得られ、続いてH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(0.1 mL)を加えた。それは茶色溶液になった。5分間攪拌した後、エーテル(20 mL)をそれに加えた。該色は黄色になった。該反応を室温で24時間続けた。該混合物を氷水(50 mL)に注ぎ入れ、EtOAc(50 mL)で抽出した。該EtOAc溶液をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。ろ過し濃縮した後、該油状残渣をヘキサン~クロロホルム~3%MeOH/クロロホルムで溶出するクロマトグラフィーで精製し、帯黄色固体(610 mg、Y = 49%)を得た。

20

【0181】

3,4-ジブタノイルヒドロ桂皮酸(207 mg、0.78 mmol)をジクロロメタン(10 mL)に溶解した。DMF(50 μL)および2 Mオキサリルクロリド/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1 mL)を室温でそれに加えた。0.5時間攪拌した後、該溶媒を真空内で除去した。該残渣をジオキサン(10 mL)に溶解した。2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)チアゾール(185 mg、0.88 mmol)をそれに加え、続いてピリジン(200 μL)を加えた。該混合物を100 °Cで1時間加熱した。冷却した後、該溶媒を真空内で除去した。該残渣をEtOAc(50 mL)に溶解し、水(50 mL)で洗浄した。該EtOAc溶液を硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過し濃縮した後、該残渣をCHCl<sub>3</sub>で溶出するクロマトグラフィーで精製した。該集めた画分を濃縮し、再びCHCl<sub>3</sub>で溶出するクロマトロン(シリカ)により精製し、該固体生成物(210 mg、Y = 47%)を得た。NMRによりそれが該標的化合物であることを確認した。

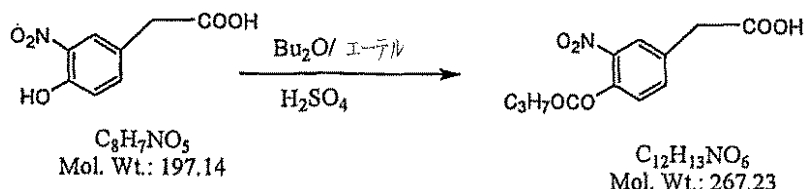
30

【0182】

化合物 30. 酪酸4-{[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イルカルバモイル]-メチル}-2-ニトロ-フェニルエステル(B241119)

酪酸4-カルボキシメチル-2-ニトロ-フェニルエステル(B241112)

【化22】



40

4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル酢酸(945 mg、4.8 mmol)を無水酪酸(3.5 mL)と混合し、続いてH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(0.1 mL)を加えた。5分間攪拌した後、それは黄色溶液となった。エーテル(20 mL)をそれに加えた。該反応を室温で24時間続けた。該混合物を氷水(50 mL)に注ぎ入れ、tOAc(2 × 50 mL)で抽出した。該EtOAc溶液をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。ろ過し濃縮した後、該油状残渣をクロマトグラフィーで精製し(CHCl<sub>3</sub> ~ 3%MeOH/CHCl<sub>3</sub>)、帯黄色白色固体(1.01 g、Y = 79%)を得た。

【0183】

3,4-(メチレンジオキシ)フェニル酢酸(223 mg、0.84 mmol)をジクロロメタン(10 mL)に

50

溶解した。DMF(50  $\mu$ L)および2 Mオキサリルクロリド/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1 mL)を室温でそれに加えた。0.5時間攪拌した後、該溶媒を真空内で除去した。該残渣をジオキサン(10 mL)に溶解した。2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)チアゾール(201 mg、0.95 mmol)をそれに加え、続いてピリジン(200  $\mu$ L)を加えた。該混合物を100 で50分間攪拌した。該混合物は黄色から暗色になった。室温に冷却した後、該溶媒を真空内で除去した。該残渣をEtOAc(50 mL)に溶解し、水(2 $\times$ 50 mL)で洗浄した。該EtOAc溶液を硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過し濃縮した後、該残渣を $\text{CHCl}_3$ で溶出するクロマトグラフィーで精製した。該集めた画分を濃縮し、再び $\text{CHCl}_3$ で溶出するクロマトロン(シリカ)により精製し、固体生成物(62 mg、Y = 16%)を得た。NMRによりそれが該標的化合物であることを確認した。

【0184】

10

化合物 31. 酪酸2-アミノ-4-{[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イルカルバモイル]-メチル}-フェニルエステル(B250106)

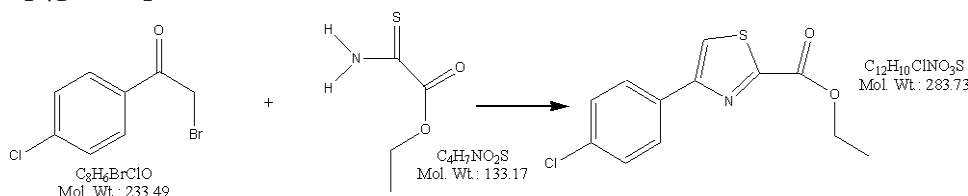
酪酸4-{[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イルカルバモイル]-メチル}-2-ニトロフェニルエステル(17 mg、0.04 mmol)および10%Pd/C(3 mg)をエタノール(0.7 mL)に懸濁した。該混合物を30 psiから始める水素圧下で3時間振とうした。該水素圧を約20 psiに減少した。TLCにより、出発物質が残っていないことが示された。UV下で2つのスポットがあった。ろ過し該溶媒を除去した後、該残渣を3%MeOH/クロロホルムで溶出するクロマトグラフィー(アルミナ)で精製し、該化合物( $R_f$  = 0.42、5%MeOH/クロロホルム)を得た。該化合物の構造をMSにより確認した。

【0185】

20

化合物 32. 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸エチルエステル(B241228)

【化23】



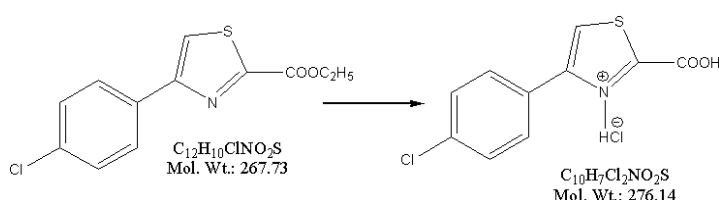
2-ブromo-4'-クロロアセトフェノン(7.0 g、30 mmol)をエタノール(200 mL)に溶解した。チオオキサム酸エチル(4.0 g、30 mmol)およびピリジン(2.5 mL)をそれに加えた。該黄色溶液を1時間還流した(オイルバス)。室温に冷却した後、該溶液を氷水(500 mL)に注ぎ入れた。ろ過した後、該沈殿物を冷却水で洗浄した。該集めた固体を乾燥し、オフホワイト色固体(4.7 g、Y = 55%)を得た。該化合物の構造をMNRにより確認した。

30

【0186】

化合物 33. 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸塩酸塩(B241227)

【化24】



40

4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸エチルエステル(268 mg、1mmol)をエタノール(10 mL)に懸濁し、続いて1N NaOH(3 mL、3 mmol)を加えた。該懸濁液は黄色溶液になった。該混合物を0.5時間加熱還流した。室温に冷却した後、該揮発性溶媒を真空内で除去した。該混合物を水(20 mL)で希釈し、エーテルで洗浄した。該水溶液を1N HClでPH 2に酸性化し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2 $\times$ 20 mL)で抽出した。該有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過して該溶媒を真空内で除去した後、帯黄色固体(245 mg、Y = 89%)を得た。

【0187】

化合物 34. 4-(4-クロロ-フェニル)チアゾール-2-カルボン酸(ピリジン-4-イルメチル)アミド(B241229)

50

4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸(100 mg、0.36 mmol)をTHF(5 mL)に溶解し、続いてCDI(カルボニルジイミダゾール、70 mg、0.43 mmol)を加えた。該スラリー混合物を室温で1時間攪拌した。4-(アミノメチル)ピリジン(45  $\mu$ L、0.42 mmol)をそれに加えた。該スラリー混合物は澄明黄色溶液になった。該反応を室温で15時間続けた。該溶媒を除去した後、該残渣をジクロロメタン(50 mL)に溶解した。それを水(50 mL)および5%重炭酸ナトリウム(50 mL)で洗浄した。該有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥した。5%MeOH/クロロホルムで溶出するシリカ塊でろ過し濃縮した後、該残渣をクロロホルム~3%MeOH/クロロホルムで溶出するクロマトトロン(シリカ)に適用し、オフホワイト色固体(約70 mg、Y=59%)を得た。 $R_f$ (5%MeOH/クロロホルム、シリカ)は0.29であった。

【0188】

10

化合物 35. 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸4-ジメチルアミノ-ベンジルアミド(B241230)

4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸(103 mg、0.37 mmol)をTHF(5 mL)に溶解し、続いてCDI(73 mg、0.44 mmol)を加えた。該スラリー混合物を室温で1時間攪拌した。4-(ジメチルアミノ)ベンジルアミン(65 mg、0.43 mmol)をそれに加えた。該スラリー混合物は澄明黄色溶液になった。該反応を室温で一晩続けた。該溶媒を除去した後、該残渣をジクロロメタン(50 mL)に溶解した。それを水(50 mL)および5%重炭酸ナトリウム(50 mL)で洗浄した。該有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥した。5%MeOH/クロロホルムで溶出するシリカ塊でろ過および濃縮の後、該残渣をクロロホルム~3%MeOH/クロロホルムで溶出するクロマトトロン(シリカ)に適用し、 $R_f$ =0.7(5%MeOH/クロロホルム、シリカ)の成分を得た。それは黄色固体(about 50 mg、Y=36%)であった。NMRにより該化合物であることが示された。

20

【0189】

化合物 36. 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸3,5-ジフルオロ-ベンジルアミド(B250108)

4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸(70 mg、0.25 mmol)をTHF(5 mL)に溶解し、続いてCDI(57 mg、0.35 mmol)を加えた。該スラリー混合物を室温で1時間攪拌した。3,5-ジフルオロベンジルアミン(44 mg、0.31 mmol)THF(2 mL)に溶解した。それをそれに加えた。該スラリー混合物は澄明黄色溶液になった。該反応を室温で一晩続けた。それは懸濁液になった。該溶媒を除去した後、該残渣を水で2回洗浄した(2 $\times$ 10 mL)。ろ過した後、該残渣をジクロロメタン(40 mL)に溶解し、0.5 N HCl(20 mL)および水(20 mL)で洗浄した。該有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥した。クロロホルムで溶出するシリカ塊でろ過した後、該溶媒を除去し、黄色固体(63 mg、Y=69%)を得た。 $R_f$ 値(クロロホルム、シリカ、UV)は0.5であった。

30

【0190】

化合物 37. 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸4-クロロ-3-トリフルオロメチル-ベンジルアミド(B250109)

4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸(63 mg、0.23 mmol)をTHF(5 mL)に溶解し、続いてCDI(50 mg、0.31 mmol)を加えた。該スラリー混合物を室温で1時間攪拌した。THF(2 mL)に溶解した4-クロロ3-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン(55 mg、0.26 mmol)をそれに加えた。該反応を室温で一晩続けた。それは懸濁液になった。該溶媒を除去した後、該残渣を水で2回洗浄した(2 $\times$ 10 mL)。ろ過した後、該残渣をジクロロメタン(40 mL)に溶解し、0.5 N HCl(20 mL)および水(20 mL)で洗浄した。該有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥した。 $R_f$ 値(クロロホルム、シリカ、UV)は0.55であった。クロロホルムで溶出するシリカ塊でろ過した後、該溶媒を除去し、黄色固体(65 mg、Y=66%)を得た。

40

【0191】

化合物 38. 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸2-クロロ-4-フルオロ-ベンジルアミド(B250110)

4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸(61 mg、0.25 mmol)をTHF(5 mL)に溶解し、続いてCDI(50 mg、0.31 mmol)を加えた。該スラリー混合物を室温で1時間攪拌した

50

。THF(2 mL)に溶解した2-クロロ4-フルオロベンジルアミン(41 mg、0.26 mmol)をそれに加えた。該スラリー混合物は澄明黄色溶液になった。該反応を室温で一晩続けた。該溶媒を除去した後、該残渣を水で2回洗浄した(2×10 mL)。ろ過した後、該残渣をジクロロメタン(40 mL)に溶解し、0.5 N HCl(20 mL)および水(20 mL)で洗浄した。該有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥した。R<sub>f</sub>値(クロロホルム、シリカ)は0.55であった。クロロホルムで溶出するシリカ塊でろ過した後、該溶媒を除去し、半固体(63 mg、Y = 66%)を得た。

【0192】

化合物 39. 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸3-クロロ-4-フルオロ-ベンジルアミド(B250111)

4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸(62 mg、0.22 mmol)をTHF(5 mL)に溶解し、続いてCDI(45 mg、0.28 mmol)を加えた。該スラリー混合物を室温で1時間攪拌した。THF(2 mL)に溶解した3-クロロ4-フルオロベンジルアミン(41 mg、0.26 mmol)をそれに加えた。該反応を室温で一晩続けた。該溶媒を除去した後、該残渣を水で2回洗浄した(2×10 mL)。ろ過した後、該残渣をジクロロメタン(40 mL)に溶解し、0.5 N HCl(20 mL)および水(20 mL)で洗浄した。該有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥した。R<sub>f</sub>値(クロロホルム、シリカ)は0.32であった。クロロホルムで溶出するシリカ塊でろ過し濃縮した後、該残渣をクロロホルムで溶出するクロマトトロン(シリカ)に適用し、固体(61 mg、Y = 73%)を得た。

【0193】

化合物 40. 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸3,4-ジフルオロ-ベンジルアミド(B250112)

4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸(62 mg、0.22 mmol)をTHF(5 mL)に溶解し、続いてCDI(44 mg、0.27 mmol)を加えた。該スラリー混合物を室温で1時間攪拌した。THF(2 mL)に溶解した3,4-ジフルオロベンジルアミン(41 mg、0.29 mmol)をそれに加えた。該スラリー混合物は澄明黄色溶液になった。該反応を室温で一晩続けた。該溶媒を除去した後、該残渣を水で2回洗浄した(2×10 mL)。ろ過した後、該残渣をジクロロメタン(40 mL)に溶解し、0.5 N HCl(20 mL)および水(20 mL)で洗浄した。該有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥した。R<sub>f</sub>値(クロロホルム、シリカ)は0.28であった。クロロホルムで溶出するシリカ塊でろ過し濃縮した後、該残渣をクロロホルムで溶出するクロマトトロン(シリカ)に適用し、固体(56 mg、Y = 70%)を得た。

【0194】

化合物 41. 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸[2-(3-ブロモ-4-メトキシ-フェニル)-エチル]-アミド(B250113)

4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸(59 mg、0.21 mmol)をTHF(5 mL)に溶解し、続いてCDI(44 mg、0.27 mmol)を加えた。該スラリー混合物を室温で1時間攪拌した。THF(2 mL)に溶解した3-ブロモ-4-メトキシフェネチルアミン(60 mg、0.26 mmol)をそれに加えた。該反応を室温で一晩続けた。該溶媒を除去した後、該残渣を水で2回洗浄した(2×10 mL)。ろ過した後、該残渣をジクロロメタン(40 mL)に溶解し、0.5 N HCl(20 mL)および水(20 mL)で洗浄した。該有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥した。R<sub>f</sub>値(クロロホルム、シリカ)は0.22であった。1%MeOH/クロロホルムで溶出するシリカ塊でろ過および濃縮の後、該残渣をクロロホルムで溶出するクロマトトロン(シリカ)に適用し固体(54 mg、Y = 59%)を得た。NMRにより、それが該化合物であることを確認した。

【0195】

化合物 42. 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸3,4,5-トリフルオロ-ベンジルアミド(B250114)

4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸(60 mg、0.22 mmol)をTHF(5 mL)に溶解し、続いてCDI(62 mg、0.38 mmol)を加えた。該スラリー混合物を室温で1時間攪拌した。THF(2 mL)に溶解した3-ブロモ-4-メトキシフェネチルアミン(45 mg、0.28 mmol)をそれに加えた。該反応を室温で一晩続けた。該溶媒を除去した後、該残渣を水で2回洗浄した(2×10 mL)。ろ過した後、該残渣をジクロロメタン(40 mL)に溶解し、0.5 N HCl(20 mL)

、5%NaHCO<sub>3</sub>(20 mL)および水(20 mL)で洗浄した。該有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥した。R<sub>f</sub>値(クロロホルム、シリカ)は0.29であった。クロロホルムで溶出するシリカ塊でろ過した後、濃縮した残渣をヘキサン~クロロホルムで溶出するクロマトトロン(シリカ)に適用し、それぞれ[R<sub>f</sub> = 0.28(マイナー)および0.22(メジャー)、クロロホルム中]の2つの成分を得た。該メジャーの方は該プロトンNMRに基づき該化合物である。それは帯黄色固体(26 mg、Y = 31%)である。

【0196】

化合物 43. 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸3-トリフルオロメトキシ-ベンジルアミド(B250115)

4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸(63 mg、0.23 mmol)をTHF(5 mL)に溶解し、続いてCDI(56 mg、0.35 mmol)を加えた。該スラリー混合物を室温で1時間攪拌した。THF(2 mL)に溶解した3-(トリフルオロメトキシ)ベンジルアミン(53 mg、0.28 mmol)をそれに加えた。該反応を室温で一晩続けた。該溶媒を除去した後、該残渣を水で2回洗浄した(2×10 mL)。ろ過した後、該残渣をジクロロメタン(40 mL)に溶解した。それを0.5 N HCl(20 mL)、5%NaHCO<sub>3</sub>(20 mL)および水(20 mL)で洗浄した。該有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥した。クロロホルムで溶出するシリカ塊でろ過し濃縮した後、該残渣をヘキサン~クロロホルムで溶出するクロマトトロン(シリカ)に適用し、該生成物(R<sub>f</sub> = 0.19、クロロホルム)、(38 mg、Y = 40%)を得た。

【0197】

化合物 44. 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸[2-(3-フェノキシ-フェニル)-エチル]-アミド(B250116)

4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸(75 mg、0.27 mmol)をTHF(5 mL)に溶解し、続いてCDI(58 mg、0.36 mmol)を加えた。該スラリー混合物を室温で1時間攪拌した。THF(2 mL)に溶解した3-フェノキシフェネチルアミン(72 mg、0.34 mmol)をそれに加えた。該反応を室温で一晩続けた。該溶媒を除去した後、該残渣を水で2回洗浄した(2×10 mL)。ろ過した後、該残渣をジクロロメタン(40 mL)に溶解した。それを0.5 N HCl(20 mL)、5%NaHCO<sub>3</sub>(20 mL)および水(20 mL)で洗浄した。該有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥した。R<sub>f</sub>値(クロロホルム、シリカ)は0.25であった。クロロホルムで溶出するシリカ塊でろ過し濃縮した後、該残渣をヘキサン~クロロホルムで溶出するクロマトトロン(シリカ)に適用し該生成物を得た。それは帯黄色固体(41 mg、Y = 35%)であった。

【0198】

化合物 45. 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸[2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)-エチル]-アミド(B250120)

2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)-エチルアミン(37 mg、0.29 mmol)をジクロロメタン(5 mL)に溶解し、続いて4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸塩酸塩(80 mg、0.29 mmol)、HOBt(53 mg、0.39 mmol)、EDC[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](72 mg、0.38 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(70 μL)を加えた。該混合物を室温で2日間攪拌した。ジクロロメタン(30 mL)で希釈した後、該混合物を水(30 mL)で洗浄した。該水溶液をジクロロメタン(30 mL)で抽出した。該合わせたジクロロメタンを水(30 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。1%MeOH/クロロホルムで溶出するアルミナ塊を通過させ濃縮した後、該残渣をヘキサン~クロロホルムで溶出するクロマトトロン(アルミナ)で精製し、黄色半固体(70 mg、Y = 69%)を得た。R<sub>f</sub> = 0.33(アルミナ、1%MeOH/クロロホルム)。該化合物の構造をNMRおよびMSにより確認した。

【0199】

化合物 46. 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-アミド(B250121)

4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸(99 mg、0.36 mmol)をTHF(5 mL)に溶解し、続いてCDI(77 mg、0.48 mmol)を加えた。該スラリー混合物を室温で1時間攪拌した。THF(2 mL)に溶解した1-アミノ-4-メチルピペラジン(47 mg、0.36 mmol)をそれに加えた。該反応を室温で18時間続けた。該溶媒を除去した後、該残渣をジクロロメタンに溶解し

、1%MeOH / クロロホルムで溶出する中性アルミナ塊カラムに直接通過させた。濃縮した後、該残渣をヘキサン～クロロホルムで溶出するクロマトロン(アルミナ)に適用し、白色固体(25 mg、Y = 21%)を得た。NMRおよびMSに基づき、それは該化合物であった。 $R_f = 0.42$ (MeOH:クロロホルム:水酸化アンモニウム 1:9:0.5、シリカ);  $R_f = 0.39$ (1%MeOH / クロロホルム、アルミナ)。

【0200】

化合物 47. N-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-3-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-プロピオンアミド(B250222)

3-(2,4-ジフルオロフェニル)プロピオン酸(186 mg、1.0 mmol)をジクロロメタン(10 mL)に溶解した。DMF(50  $\mu$ L)および2 Mオキサリルクロリド /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.7 mL)を室温でそれに加えた。0.5時間攪拌した後、該溶媒を真空内で除去した。該残渣をジオキサン(10 mL)に溶解した。2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)チアゾール(211 mg、1.0 mmol)をそれに加え、続いてピリジン(200  $\mu$ L)を加えた。該混合物を沸騰させながら0.5時間加熱した。冷却した後、該溶媒を真空内で除去した。該残渣をEtOAc(50 mL)に溶解し、水(50 mL)で洗浄した。該EtOAc溶液を硫酸ナトリウムで乾燥した。シリカ塊でろ過し濃縮した後、該残渣を $\text{CHCl}_3$ で溶出するクロマトロン(シリカ)で精製し、該生成物を得た。 $R_f = 0.40$ 、(139 mg、Y = 37%)。NMRによりそれが該標的化合物であることを確認した。

【0201】

化合物 48. 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸(2-エチルスルファニル-エチル)-アミド(B250223)

4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸(51 mg、0.18 mmol)をTHF(5 mL)に溶解し、続いてCDI(34 mg、0.21 mmol)を加えた。該スラリー混合物を室温で1時間攪拌した。THF(2 mL)に溶解した2-(エチルチオ)エチルアミン(25 mg、0.24 mmol)をそれに加えた。該反応を室温で24時間続けた。該溶媒を除去した後、該残渣をジクロロメタンに溶解した。クロロホルムで溶出するシリカ塊でろ過し濃縮した後、該残渣をクロロホルムで溶出するクロマトロン(シリカ)に適用し、2つの成分を得た。 $R_f$ 値(クロロホルム)は、(1)0.24、(2)主0.12(該標的化合物、オフホワイト色半固体(47 mg、Y = 80%))であった。該化合物の構造をNMRにより確認した。

【0202】

化合物 49. 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸2-フルオロ-4-トリフルオロメチル-ベンジルアミド(B250224)

4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸(53 mg、0.19 mmol)をTHF(5 mL)に溶解し、続いてCDI(37 mg、0.23 mmol)を加えた。該スラリー混合物を室温で1時間攪拌した。THF(2 mL)に溶解した2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン(43 mg、0.22 mmol)をそれに加えた。該反応を室温で24時間続けた。該溶媒を除去した後、該残渣をジクロロメタンに溶解した。クロロホルムで溶出するシリカ塊でろ過し濃縮した後、該残渣をヘキサン～クロロホルムで溶出するクロマトロン(シリカ)に適用し、1つの主成分を得た。 $R_f$ 値(クロロホルム、シリカ)は0.26であった。それは白色固体(62 mg、Y = 79%)である。該化合物の構造をNMRにより確認した。

【0203】

化合物 50. 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸(3,5-ジフルオロ-フェニル)-アミド(B250225)

4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸(52 mg、0.19 mmol)をTHF(5 mL)に溶解し、続いてCDI(38 mg、0.23 mmol)を加えた。該スラリー混合物を室温で1時間攪拌した。3,5-ジフルオロアニリン(29 mg、0.22 mmol)をそれに加えた。該反応を室温で24時間続けた。該溶媒を除去した後、該残渣をジクロロメタンに溶解した。クロロホルムで溶出するシリカ塊でろ過し濃縮した後、該残渣をヘキサン～クロロホルムで溶出するクロマトロン(シリカ)に適用し、該生成物を得た。 $R_f$ 値(クロロホルム、シリカ)は0.55であった。それは白色固体(32 mg、Y = 48%)である。該化合物の構造をNMRにより確認した。

【0204】

10

20

30

40

50



化合物 51. 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸4-メチルスルファニル-ベンジルアミド (B250301)

4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸 (52 mg、0.19 mmol) を THF (5 mL) に溶解し、続いて CDI (35 mg、0.22 mmol) を加えた。該スラリー混合物を室温で1時間攪拌した。THF (2 mL) に溶解した4-(メチルチオ)ベンジルアミン (34 mg、0.22 mmol) をそれに加えた。該反応を室温で20時間続けた。該溶媒を除去した後、該残渣をジクロロメタンに溶解した。クロロホルムで溶出するシリカ塊でろ過し濃縮した後、該残渣をクロロホルムで溶出するクロマトトロン(シリカ)に適用し、 $R_f = 0.15$  (クロロホルム、シリカ) である該化合物を得た。それはオフホワイト色半固体 (47 mg、 $Y = 80\%$ ) であった。該化合物の構造を NMR により確認した。

10

【0205】

化合物 52. 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸4-トリフルオロメトキシ-ベンジルアミド (B250302)

4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸 (51 mg、0.18 mmol) を THF (5 mL) に溶解し、続いて CDI (34 mg、0.21 mmol) を加えた。該スラリー混合物を室温で1時間攪拌した。THF (2 mL) に溶解した4-(トリフルオロメトキシ)ベンジルアミン (42 mg、0.22 mmol) をそれに加えた。該反応を室温で24時間続けた。該溶媒を除去した後、該残渣をジクロロメタンに溶解した。クロロホルムで溶出するシリカ塊でろ過し濃縮した後、該残渣をクロロホルムで溶出するクロマトトロン(シリカ)に適用し、 $R_f = 0.22$  (クロロホルム、シリカ) である該生成物を得た。それはオフホワイト色半固体 (42 mg、 $Y = 56\%$ ) であった。該化合物の構造を NMR および MS により確認した。

20

【0206】

化合物 53. 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-ベンジルアミド (B250303)

4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸 (51 mg、0.18 mmol) を THF (5 mL) に溶解し、続いて CDI (37 mg、0.23 mmol) を加えた。該スラリー混合物を室温で1時間攪拌した。THF (2 mL) に溶解した4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン (45 mg、0.23 mmol) をそれに加えた。該反応を室温で24時間続けた。該溶媒を除去した後、該残渣をジクロロメタンに溶解した。クロロホルムで溶出するシリカ塊でろ過した後、濃縮した残渣をクロロホルムで溶出するクロマトトロン(シリカ)に適用し、成分 ( $R_f = 0.25$ 、クロロホルム、シリカ) を得た。それはオフホワイト色半固体 (47 mg、 $Y = 80\%$ ) であった。該化合物の構造を NMR により確認した。

30

【0207】

化合物 54. 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸4-フェノキシ-ベンジルアミド (B250307)

4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸 (49 mg、0.18 mmol) を THF (5 mL) に溶解し、続いて CDI (34 mg、0.21 mmol) を加えた。該スラリー混合物を室温で1時間攪拌した。THF (2 mL) に溶解した4-フェノキシベンジルアミン (41 mg、0.21 mmol) をそれに加えた。該反応を室温で24時間続けた。該溶媒を除去した後、該残渣をジクロロメタンに溶解した。クロロホルムで溶出するシリカ塊でろ過し濃縮した後、該残渣をクロロホルムで溶出するクロマトトロン(シリカ)に適用し、 $R_f = 0.19$  (クロロホルム、シリカ) である1つの主成分を得た。それはオフホワイト色半固体 (30 mg、 $Y = 40\%$ ) であった。該化合物の構造を NMR および MS により確認した。

40

【0208】

化合物 55. 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸(ビフェニル-4-イルメチル)-アミド (B250308)

4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸 (53 mg、0.19 mmol) を THF (5 mL) に溶解し、続いて CDI (37 mg、0.23 mmol) を加えた。該スラリー混合物を室温で1時間攪拌した。4-フェニルベンジルアミン (40 mg、0.22 mmol) をそれに加えた。該反応を室温で24時間続けた。該溶媒を除去した後、該残渣をジクロロメタンに溶解した。クロロホルムで溶出

50

するシリカ塊でろ過し濃縮した後、該残渣をクロロホルムで溶出するクロマトロン(シリカ)に適用し、1つの主成分を得た。 $R_f$ 値(クロロホルム、シリカ)は0.24であった。それは帯黄色固体(40 mg、 $Y = 52\%$ )であった。該化合物の構造をNMRおよびMSにより確認した。

【0209】

化合物 56. 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸[1-(4-クロロ-フェニル)-エチル]-アミド(B250309)

4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸(49 mg、0.18 mmol)をTHF(5 mL)に溶解し、続いてCDI(34 mg、0.21 mmol)を加えた。該スラリー混合物を室温で1時間攪拌した。1-(4-クロロフェニル)エチルアミン(34 mg、0.22 mmol) / THF(2 mL)をそれに加えた。該反応を室温で24時間続けた。該溶媒を除去した後、該残渣をジクロロメタンに溶解した。クロロホルムで溶出するシリカ塊でろ過し濃縮した後、該残渣をクロロホルムで溶出するクロマトロン(シリカ)に適用し、1つの主成分を得た。 $R_f$ 値(クロロホルム、シリカ)は0.27であった。それは半固体、21 mg、 $Y = 31\%$ であった。該化合物の構造を該NMRおよびMSにより確認した。

10

【0210】

化合物 57. 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸(3-tert-ブチルアミノ-プロピル)-アミド(B250310)

4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸(51 mg、0.18 mmol)をTHF(5 mL)に溶解し、続いてCDI(36 mg、0.22 mmol)を加えた。該スラリー混合物を室温で1時間攪拌した。3-tert-ブチルアミノプロピルアミン(29 mg、0.22 mmol) / THF(2 mL)をそれに加えた。該反応を室温で24時間続けた。該溶媒を除去した後、該残渣をジクロロメタンに溶解し、3%MeOH / クロロホルムで溶出する小アルミナ(n)カラムを通過させた。濃縮した後、該残渣を2%MeOH / クロロホルムで溶出するクロマトロン[アルミナ(n)]に適用し、1つの主成分を得た。 $R_f$ 値[クロロホルム、アルミナ(n)]は0.10であった。それは黄色油状物(52 mg、 $Y = 82\%$ )であった。該化合物の構造をNMRおよびMSにより確認した。

20

【0211】

化合物 58. 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸4-トリフルオロメチル-ベンジルアミド(B250311)

4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸(48 mg、0.17 mmol)をTHF(5 mL)に溶解し、続いてCDI(33 mg、0.20 mmol)を加えた。該スラリー混合物を室温で1時間攪拌した。4-トリフルオロメチル-ベンジルアミン(36 mg、0.21 mmol) / THF(2 mL)をそれに加えた。該反応を室温で24時間続けた。該溶媒を除去した後、該残渣をジクロロメタンに溶解した。クロロホルムで溶出するシリカ塊でろ過し濃縮した後、該残渣をクロロホルムで溶出するクロマトロン(シリカ)に適用し1つの主成分を得た。 $R_f$ 値(クロロホルム、シリカ)は0.27であった。それは白色固体粉末(47 mg、 $Y = 70\%$ )であった。該化合物の構造を該NMRおよびMSにより確認した。

30

【0212】

化合物 59. 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-アミド(B250314)

4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸(51 mg、0.18 mmol)をTHF(5 mL)に溶解し、続いてCDI(35 mg、0.22 mmol)を加えた。該スラリー混合物を室温で1時間攪拌した。3-(1-ピロリジノ)プロピルアミン(29 mg、0.23 mmol) / THF(2 mL)をそれに加えた。該反応を室温で24時間続けた。該溶媒を除去した後、該残渣をジクロロメタンに溶解し、1%MeOH / クロロホルムで溶出する小アルミナ(n)カラムを通過させた。濃縮した後、該残渣をクロロホルムで溶出するクロマトロン[アルミナ(n)]に適用し、1つの主成分を得た。 $R_f$ 値[1%MeOH / クロロホルム、アルミナ(n)]は0.35であった。それは淡黄色固体粉末(38 mg、 $Y = 60\%$ )であった。該化合物の構造をNMRおよびMSにより確認した。

40

【0213】

化合物 60. 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸3,5-ビス-トリフルオロ

50

## メチル-ベンジルアミド (B250315)

4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸 (49 mg、0.18 mmol) を THF (5 mL) に溶解し、続いて CDI (34 mg、0.21 mmol) を加えた。該スラリー混合物を室温で1時間攪拌した。3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジルアミン (51 mg、0.21 mmol) をそれに加えた。該反応を室温で24時間続けた。該溶媒を除去した後、該残渣をジクロロメタンに溶解した。クロロホルムで溶出するシリカ塊でろ過し濃縮した後、該残渣をクロロホルムで溶出するクロマトトロン (シリカ) に適用し、1つの主成分を得た。R<sub>f</sub> 値 (クロロホルム、シリカ) は 0.30 であった。それは半固体 (58 mg、Y = 69%) であった。該化合物の構造を NMR および MS により確認した。

【 0 2 1 4 】

10

## 化合物 61. 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸 (2-ピリジン-4-イル-エチル)-アミド (B250316)

4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸 (51 mg、0.18 mmol) を THF (5 mL) に溶解し、続いて CDI (35 mg、0.22 mmol) を加えた。該スラリー混合物を室温で1時間攪拌した。4-(2-アミノエチル)ピリジン (26 mg、0.21 mmol) / THF (2 mL) をそれに加えた。該反応を室温で24時間続けた。該溶媒を除去した後、該残渣をジクロロメタンに溶解し、クロロホルムで溶出する小アルミナ (n) カラムを通過させた。濃縮した後、該残渣をクロロホルムで溶出するクロマトトロン [アルミナ (n)] で精製し、1つの主成分、淡黄色固体粉末 (20 mg、Y = 32%) を得た。R<sub>f</sub> 値 [クロロホルム、アルミナ (n)] は 0.18 であった。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.56 (d, J = 5.3 Hz, 2 H)、7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2 H)、7.70 (s, 1 H)、7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2 H)、7.21 (d, J = 5.3 Hz, 2 H)、3.78 (dt, J = 6.9 Hz, J = 6.9 Hz, 2 H)、3.00 (t, J = 6.9 Hz, 2 H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) 163.1、159.3、155.0、149.9 (2 C)、147.3、134.5、131.9、129.0 (2 C)、127.5 (2 C)、124.0 (2 C)、118.5、39.9、35.2; MS (MALDI-TOF) m/z C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>OS (M+H<sup>+</sup>) 計算値 344、実測値 344.

20

【 0 2 1 5 】

## 化合物 62. 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸 (1H-テトラゾール-5-イル)-アミド (B250317)

4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸 (49 mg、0.18 mmol) を THF (5 mL) に溶解し、続いて CDI (34 mg、0.21 mmol) を加えた。該スラリー混合物を室温で1時間攪拌した。5-アミノテトラゾール (19 mg、0.22 mmol) をそれに加えた。該反応を室温で24時間続けた。該溶媒を除去した後、該残渣をエーテルおよび次に水で、2回洗浄した。ろ過し、乾燥した後、オフホワイト色固体を得た (18 mg、Y = 33%)。注釈: 良好な TLC 結果は認められなかった。

30

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.66 (s, 1 H)、8.26 (d, J = 8.4 Hz, 2 H)、7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2 H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 160.1、158.0、154.4、150.0、133.2、131.9、128.7 (2 C)、128.2 (2 C)、121.8; MS (MALDI-TOF) m/z C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>6</sub>OS (M+H<sup>+</sup>) 計算値 307、実測値 307.

【 0 2 1 6 】

## 化合物 63. 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸 4-メタンスルホニル-ベンジルアミド (B250318)

4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸塩酸塩 (50 mg、0.18 mmol) および HOBt (42 mg、0.31 mmol) をジクロロメタン (5 mL) に懸濁し、続いて EDC [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] (52 mg、0.27 mmol) および ジイソプロピルエチルアミン (110 μL) を加えた。10分間攪拌した後、4-メチルスルホニルベンジルアミン塩酸塩 (46 mg、0.21 mmol) をそれに加えた。該混合物を室温で12時間攪拌した。ジクロロメタン (30 mL) で希釈した後、該混合物を水 (30 mL) で洗浄した。該ジクロロメタンを硫酸ナトリウムで乾燥した。1% MeOH / クロロホルムで溶出するシリカ塊を通過させ、濃縮した後、該残渣をヘキサン~クロロホルムで溶出するクロマトトロン (シリカ) で精製し、黄色半固体 (10 mg、Y = 14%) を得た。R<sub>f</sub> = 0.14 (シリカ、1% MeOH / クロロホルム)。該化合物の構造を NMR および MS により確認した。

40

【 0 2 1 7 】

50

化合物 64. 4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸(2-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-エチル)-アミド(B250321)

4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸塩酸塩(50 mg、0.18 mmol)、HOBt(42 mg、0.31 mmol)をジクロロメタン(5 mL)に懸濁し、続いてEDC(52 mg、0.27 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(110  $\mu$ L)を加えた。該混合物は溶液になった。10分後、3,4-メチレンジオキシフェネチルアミン(42 mg、0.21 mmol)をそれに加えた。該混合物を室温で12時間攪拌した。ジクロロメタン(30 mL)で希釈した後、該混合物を水(30 mL)で洗浄した。該ジクロロメタンを硫酸ナトリウムで乾燥した。クロロホルムで溶出するシリカ塊を通過させ濃縮した後、該残渣をヘキサン~クロロホルムで溶出するクロマトトロン(シリカ)で精製し、該化合物(13 mg、Y = 19%)を得た。該化合物の構造をNMRおよびMSにより確認した。

10

【0218】

化合物 65. N-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-3-フルオロ-ベンズアミド(B250322)

3-フルオロベンゾイルクロリド(160 mg、1.0 mmol)をジオキサン(10 mL)に溶解した。2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)チアゾール(212 mg、1.0 mmol)をそれに加え、続いてピリジン(150  $\mu$ L)を加えた。該混合物を室温で2時間攪拌し、その後加熱し、煮沸を30分間維持した。室温に冷却した後、該溶媒を真空内で除去した。該残渣をEtOAc(50 mL)に溶解し、水(50 mL)で洗浄した。該EtOAc溶液を硫酸ナトリウムで乾燥した。シリカ塊でろ過し濃縮した後、該残渣をヘキサン~CHCl<sub>3</sub>で溶出するクロマトトロン(シリカ)で精製し白色固体生成物(177 mg、Y = 53%)を得た。NMRおよびMSにより、それが該化合物であることを確認した。

20

【0219】

化合物 66. N-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-2-フルオロ-4-トリフルオロメチル-ベンズアミド(B250323)

2-フルオロ-4-トリフルオロメチル-ベンゾイルクロリド(228 mg、1.0 mmol)をジオキサン(10 mL)に溶解した。2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)チアゾール(212 mg、1.0 mmol)をそれに加え、続いてピリジン(150  $\mu$ L)を加えた。該混合物を室温で2時間攪拌し、その後加熱し、煮沸を30分間維持した。室温に冷却した後、該溶媒を真空内で除去した。該残渣をEtOAc(50 mL)に溶解し、水(50 mL)で洗浄した。該EtOAc溶液を硫酸ナトリウムで乾燥した。シリカ塊でろ過し濃縮した後、該残渣をヘキサン~CHCl<sub>3</sub>で溶出するクロマトトロン(シリカ)で精製し該化合物(190 mg、Y = 47%)を得た。NMRおよびMSにより、それが該化合物であることを確認した。

30

【0220】

化合物 67. N-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-ベンズアミド(B250324)

4-フルオロベンゾイルクロリド(161 mg、1.01 mmol)をジオキサン(10 mL)に溶解した。2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)チアゾール(214 mg、1.01 mmol)をそれに加え、続いてピリジン(150  $\mu$ L)を加えた。該混合物を室温で2時間攪拌し、その後加熱し、煮沸を30分間維持した。室温に冷却した後、該溶媒を真空内で除去した。該残渣をEtOAc(50 mL)に溶解し、水(50 mL)で洗浄した。該EtOAc溶液を硫酸ナトリウムで乾燥した。シリカ塊でろ過し濃縮した後、該残渣をヘキサン~CHCl<sub>3</sub>で溶出するクロマトトロン(シリカ)で精製し、該化合物(146 mg、Y = 43%)を得た。NMRによりそれが該化合物であることを確認した。

40

【0221】

化合物 68. 2,4-ジクロロ-N-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-ベンズアミド(B250328)

2,4-ジクロロベンゾイルクロリド(209 mg、1.0 mmol)をジオキサン(10 mL)に溶解した。2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)チアゾール(211 mg、1.0 mmol)をそれに加え、続いてピリジン(150  $\mu$ L)を加えた。該混合物を室温で2時間攪拌し、その後加熱し、煮沸を30分間維持した。室温に冷却した後、該溶媒を真空内で除去した。該残渣をクロロホルム(50

50

mL)に溶解し、水(50 mL)で洗浄した。該水溶液をクロロホルム(50 mL)で抽出した。該クロロホルム溶液を硫酸ナトリウムで乾燥した。シリカ塊でろ過し濃縮した後、該残渣をヘキサン~CHCl<sub>3</sub>で溶出するクロマトトロン(シリカ)で精製し、固体生成物(R<sub>f</sub> = 0.45、クロロホルム)(219 mg、Y = 57%)を得た。NMRおよびMSにより、それが該化合物であることを確認した。

#### 【0222】

化合物 69. 2-クロロ-N-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド(B250329)

2-クロロ-2-フェニルアセチルクロリド(189 mg、1.0 mmol)をジオキサン(10 mL)に溶解した。2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)チアゾール(211 mg、1.0 mmol)をそれに加え、続いてピリジン(150  $\mu$ L)を加えた。該混合物を室温で2時間攪拌し、その後加熱し、煮沸を30分間維持した。室温に冷却した後、該溶媒を真空内で除去した。該残渣をクロロホルム(50 mL)に溶解し、水(50 mL)で洗浄した。該水溶液をクロロホルム(50 mL)で抽出した。該合わせたクロロホルム溶液を硫酸ナトリウムで乾燥した。シリカ塊でろ過し濃縮した後、該残渣をヘキサン~CHCl<sub>3</sub>で溶出するクロマトトロン(シリカ)で精製し、固体生成物(R<sub>f</sub> = 0.36、クロロホルム)(76 mg、Y = 21%)を得た。NMRおよびMSにより、それが該化合物であることを確認した。

10

#### 【0223】

化合物 70. N-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-2-(4-フルオロ-フェニル)-アセトアミド(B250330)

20

4-フルオロフェニルアセチルクロリド(186 mg、1.08 mmol)をジオキサン(10 mL)に溶解した。2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)チアゾール(228 mg、1.08 mmol)をそれに加え、続いてピリジン(150  $\mu$ L)を加えた。該混合物を室温で2時間攪拌し、その後加熱し、煮沸を30分間維持した。室温に冷却した後、該溶媒を真空内で除去した。該残渣をクロロホルム(50 mL)に溶解し、水(50 mL)で洗浄した。該水溶液をクロロホルム(50 mL)で抽出した。該合わせたクロロホルム溶液を硫酸ナトリウムで乾燥した。シリカ塊でろ過し濃縮した後、該残渣(クロロホルム、さらに5%MeOH/クロロホルムにも溶けにくい)の一部をヘキサン~CHCl<sub>3</sub>で溶出するクロマトトロン(シリカ板)で精製し、固体生成物(R<sub>f</sub> = 0.18、クロロホルム)[12 mg + 18 mg(純粋でない)]を得た。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) 7.90(d, J = 8.7 Hz, 2 H)、7.68(s, 1 H)、7.48(d, J = 8.7 Hz, 2 H)、7.36(dd, J = 8.7 Hz, J = 5.7 Hz, 2 H)、7.16(dd, J = 8.7 Hz, J = 8.7 Hz, 2 H)、3.78(s, 2 H); <sup>13</sup>C NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) 169.2、161.0(d, J = 240 Hz, 1 C)、157.8、147.4、132.9、132.1、131.0(d, J = 8.0 Hz, 2 C)、130.9、128.6(2 C)、127.2(2 C)、115.0(d, J = 21 Hz, 2 C)、108.7、40.7; MS(MALDI-TOF)m/z C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>ClFN<sub>2</sub>OS(M+H<sup>+</sup>) 計算値347、実測値347

30

#### 【0224】

化合物 71. [4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-ビス-(3-フェニル-プロピル)-アミン(B240331A)

60%NaH(226 mg、5.7 mmol)、2-アミノ-4-(4-クロロベンゾ)チアゾール(420 mg、2 mmol)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(576 mg、4.2 mmol)をDMF(10 mL)にAr下で懸濁した。室温で10分間攪拌した後、3-プロモ-1-フェニルプロパン(883 mg、4.43 mmol)をシリンジに加えた。該反応を室温で1時間、その後70 (オイルバス)で20時間行った。室温に冷却した後、該反応を氷でクエンチした。水(30 mL)をそれに加えた。該混合物をCHCl<sub>3</sub>(2  $\times$  30 mL)で抽出した。該集めた有機溶液を水(2  $\times$  40 mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。ろ過し濃縮した後、該残渣を5%~10%EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカカラムに適用し、2つの化合物、B240331A(R<sub>f</sub> = 0.59、シリカ、15%酢酸エチル/ヘキサン)およびB240331B(R<sub>f</sub> = 0.20、シリカ、15%酢酸エチル/ヘキサン)を得た。

40

B240331A(17 mg、0.04 mmol、Y = 2%); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 7.72(d, J = 8.4 Hz, 2 H)、7.10-7.48(m, 12 H)、6.64(s, 1 H)、3.47(t, J = 7.5 Hz, 4 H)、2.67(t, J = 7.5 Hz, 4 H)、1.88-2.20(m, 4 H); <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>) 169.5、150.4、141.2、133.6、132.8、128.4、128

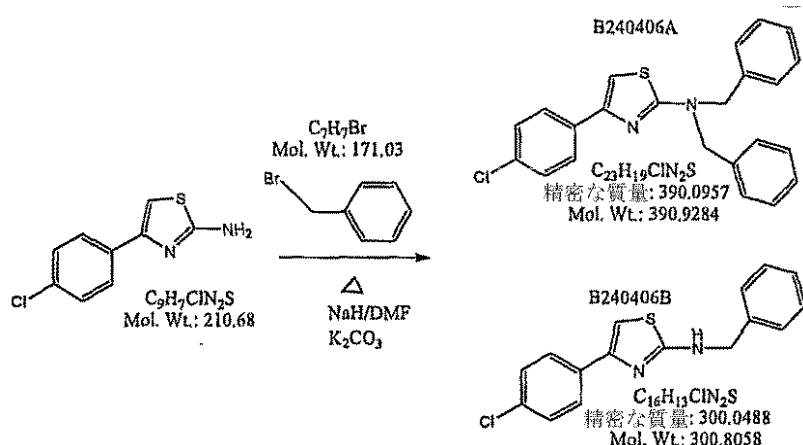
50

.3、127.2、125.9、100.2、51.0(2 C)、33.2(2 C)、28.8(2 C); MS(MALDI-TOF)m/z  $C_{27}H_{28}ClN_2S(M+H^+)$  計算値447、実測値447.

【0225】

化合物 73. ベンジル-[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミン(B240406B)

【化25】



10

60%NaH(188 mg、4.7 mmol)、2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)チアゾール(421 mg、2 mmol)および $K_2CO_3$ (552 mg、4.0 mmol)をDMF(10 mL)にAr下で懸濁した。室温で10分間攪拌した後、臭化ベンジル(819 mg、4.8 mmol)をシリンジで加えた。該反応を室温で1時間、その後70 (オイルバス)で15時間行った。室温に冷却した後、該混合物を水(30 mL)で分液漏斗に移した。該混合物を $CHCl_3$ (2×30 mL)で抽出した。該有機溶液を水(40 mL)で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥した。ろ過し濃縮した後、該残渣を5%酢酸エチル~10%酢酸エチル/ヘキサンで溶出するクロマトグラフィーで精製し、3つの成分、B240406A(65 mg)、B240406B(30 mg)およびB240406C(30 mg)を得た。化合物 240406A( $R_f$  = 0.57、シリカ、15%酢酸エチル/ヘキサン); 化合物 240406B( $R_f$  = 0.25、シリカ、15%酢酸エチル/ヘキサン); 化合物 240406C( $R_f$  = 0.21、シリカ、15%酢酸エチル/ヘキサン)。該化合物の構造をNMRおよびMSの両方で確認した。

20

【0226】

化合物 87. N-(5-クロロ-ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-ニトロ-ベンズアミド(B231106)

2-ニトロベンゾイルクロリド(124 mg、0.67 mmol)を乾燥した100 mL丸底反応フラスコに入れた。無水ベンゼン(5 mL)をそれに加え、続いて2-アミノ-5-クロロベンゾオキサゾール(113 mg、0.67 mmol)およびTEA(150  $\mu$ L)を加えた。該混合物を室温で0.5時間攪拌した。その後それを1.5時間加熱還流した。室温に冷却し溶媒を除去した後、該残渣を95%エタノール中で結晶化し、黄色固体(114 mg)を得た。Y = 54%。NMRおよびMSによりそれが標的化合物であることを確認した。

30

【0227】

化合物 89. N-(5-クロロ-ベンゾオキサゾール-2-イル)-3-(4-ニトロ-フェニル)-アクリルアミド(B231110)

40

トランス-4-ニトロシンナオイルクロリド(100 mg、0.50 mmol)を乾燥した100 mL丸底反応フラスコに入れた。無水ベンゼン(5 mL)をそれに加え、続いて2-アミノ-5-クロロベンゾオキサゾール(85 mg、0.50 mmol)およびTEA(100  $\mu$ L)を加えた。該混合物を室温で0.5時間攪拌した。その後それを1時間加熱還流した。室温に冷却し溶媒を除去した後、該残渣は熱95%エタノールに部分的に可溶であり、オレンジ色粉末固体(30 mg)を得た。該ろ液を空气中で濃縮し、室温で結晶化し、2番目のオレンジ色固体(33 mg)を得た。

Y<sub>全体</sub> = 37%。NMRおよびMSによりそれが標的化合物であることを確認した。

【0228】

化合物 90. ウンデカ-10-エン酸(5-クロロ-ベンゾオキサゾール-2-イル)-アミド(B231

50

117)

10-ウンデセノイルクロリド(120 mg、0.59 mmol)を乾燥した100 mL丸底反応フラスコにシリンジで入れた。無水ベンゼン(5 mL)をそれに加え、続いて2-アミノ-5-クロロベンゾオキサゾール(100 mg、0.59 mmol)およびTEA(100  $\mu$ L)を加えた。該混合物を室温で0.5時間攪拌した。それをその後2時間加熱還流した。室温に冷却し溶媒を除去した後、該残渣をエタノール中で結晶化し、白色粉末固体(65 mg、0.19 mmol)を得た。Y = 33%。NMRおよびMSによりそれが標的化合物であることを確認した。

## 【0229】

化合物 91. テトラデカン酸(5-クロロ-ベンゾオキサゾール-2-イル)-アミド(B231119)ミリストイルクロリド(152 mg、0.62 mmol)を乾燥した100 mL丸底反応フラスコにシリンジで入れた。無水ベンゼン(5 mL)をそれに加え、続いて2-アミノ-5-クロロベンゾオキサゾール(104 mg、0.62 mmol)およびTEA(100  $\mu$ L)を加えた。該混合物を室温で0.5時間攪拌した。その後それを2時間加熱還流した。室温に冷却し溶媒を除去した後、該残渣を中で結晶化し、エタノール灰色粉末固体(95 mg、0.25 mmol)を得た。Y = 40%。NMRおよびMSによりそれが標的化合物であることを確認した。

10

## 【0230】

化合物 92. ヘキサデカン酸(5-クロロ-ベンゾオキサゾール-2-イル)-アミド(B231124)パルミトイルクロリド(153 mg、0.56 mmol)を乾燥した100 mL丸底反応フラスコにシリンジで入れた。無水ベンゼン(5 mL)をそれに加え、続いて2-アミノ-5-クロロベンゾオキサゾール(95 mg、0.56 mmol)およびTEA(100  $\mu$ L)を加えた。該混合物を室温で0.5時間攪拌した。それをその後2時間加熱還流した。室温に冷却し溶媒を除去した後、該残渣をエタノール中で結晶化し、灰色粉末固体(94 mg、0.23 mmol)を得た。Y = 41%。NMRおよびMSによりそれが標的化合物であることを確認した。

20

## 【0231】

化合物 95. 酪酸4-[(6-クロロ-ベンゾチアゾール-2-イルカルバモイル)-メチル]-2-メトキシ-フェニルエステル(B241019)

4-ブタノイル-3-メトキシフェニル酢酸(90 mg、0.36 mmol)をジクロロメタン(10 mL)に溶解した。DMF(50  $\mu$ L)および2 Mオキサリルクロリド/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.4 mL)を室温でそれに加えた。0.5時間攪拌した後、該溶媒を真空内で除去した。該残渣をジオキサン(10 mL)に溶解した。2-アミノ-6-クロロベンゾチアゾール(93 mg、0.5 mmol)をそれに加え、続いてピリジン(60  $\mu$ L)を加えた。該反応を室温で0.5時間、その後100 °Cで1時間行った。該混合物は淡黄色になった。室温に冷却した後、該溶媒を真空内で除去した。該残渣をEtOAc(30 mL)に溶解し、水(30 mL)で洗浄した。該EtOAc溶液を硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過し濃縮した後、該残渣を $\text{CHCl}_3$ で溶出するシリカ-クロマトグラフィーで精製した。該集めた画分を濃縮し、ヘキサン $\sim$  $\text{CHCl}_3$ で溶出するクロマトトロン(シリカ)で再び精製し、固体生成物(70 mg、Y = 46%)を得た。

30

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ) 9.20(bs, 1 H)、7.79(d, J = 2.1 Hz, 1 H)、7.63(d, J = 8.7 Hz, 1 H)、7.38(d, J = 8.7 Hz, J = 2.1 Hz, 1 H)、7.06(d, J = 7.5 Hz, 1 H)、6.89(s, 1 H)、6.88(d, J = 7.5 Hz, 1 H)、3.83(s, 2 H)、3.82(s, 3 H)、2.58(t, d = 7.5 Hz, 2 H)、1.72-1.88(m, 2 H)、1.06(t, d = 7.5 Hz, 3 H);  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ) 171.5、168.9、157.9、151.6、146.6、139.6、133.3、131.0、129.6、127.0、123.6、121.6(2 C)、121.0、113.4、55.9、43.4、35.9、18.6、13.7; MS(MALDI-TOF)m/z  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}(\text{M}+\text{H}^+)$  計算値419、実測値419。

40

## 【0232】

## 実施例3. ヒトSK活性の阻害のためのアッセイ

組換えヒトSKの阻害剤を同定するためのアッセイは確立されている(French et al., 2003, Cancer Res 63: 5962)。ヒトSKのためのcDNAをpGEX細菌性発現ベクターにサブクローニングし、これはグルタチオン-S-トランスフェラーゼとの融合タンパク質としての酵素の発現をもたらす、次いで融合タンパク質を固定化グルタチオンのカラムにて精製する。SK活性を規定の条件下における組換えSKの $[^3\text{H}]$ スフィンゴシンおよび1 mM ATPとのイン

50

キュベーションにより測定した後、塩基性条件下におけるクロロホルム：メタノールのアッセイ混合物を抽出する。これにより未反応の $[^3\text{H}]$ スフィンゴシンは有機相に分離され、新たに合成した $[^3\text{H}]$ S1Pは水相に分離される。次いで水相のアリコートにおける放射能を $[^3\text{H}]$ S1P形成の測定として定量する。低バックグラウンドレベルの $[^3\text{H}]$ スフィンゴシンの水相への分離があり、組換えSKの添加は $[^3\text{H}]$ S1Pの形成を多いに増大する。陽性対照、DMSは、25  $\mu\text{M}$ を超えた濃度にてSK活性を完全に阻害する。

#### 【0233】

別のアッセイ手順において、組換えヒトSKを標識されていないスフィンゴシンおよび上記のATPとインキュベーションした。30分後、反応をアセトニトリルの添加により終了し、新たに合成したS1Pを直接抽出した。次いでサンプルにおけるS1Pの量は以下のように定量する。 $\text{C}_{17}$ ベースD-エリトロ-スフィンゴシンおよび $\text{C}_{17}$  S1PをスフィンゴシンおよびS1Pのそれぞれのための内部標準として用いる。これらの17-炭素脂肪酸連結スフィンゴ脂質は天然に産生されておらず、これらの同位体を優れた標準とする。次いで脂質は、1 mM メタノール性ギ酸アンモニウム / 2 mM 水性ギ酸アンモニウムで溶出したC8-逆相カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーによりフラクション化する。Finnigan LCQ Classic LC-MS/MSを複数の反応に用いて、陽イオン化モードをモニタリングし、スフィンゴシンについて300 (前駆体イオン) ~ 282 (生成物イオン) およびS1Pについて380 ~ 264の $m/z$ にてイオンを得る。各スフィンゴ脂質についての合成標準物のピークエリア比をプロットすることにより校正曲線を生成し、サンプル中の正常化されたスフィンゴシンおよびS1Pの量を測定するために用いる。

10

20

#### 【0234】

##### 実施例4．本発明化合物によるヒトSKの阻害

本発明の各化合物は上記のLC/MS/MSアッセイを用いて組換えSKを阻害する能力について試験した。典型的に、化合物をジメチルスルホキシドに個別に溶解し、6マイクログラム/mlの最終濃度にて試験した。アッセイの結果を第4表に示す。データは、式I、II、IIIまたはIVの化合物が組換えSKのインビトロ活性を阻害する様々な能力を示すことを示す。いくつかの化合物は、6マイクログラム/ml (約15マイクロモラーに対応) の濃度におけるSK活性の完全な抑制をもたらした。以下の実施例に記載されるように、マウスに化合物を経口投与により与えることにより、化合物の有意な血中濃度を達成することができ、化合物が治療的に有用であるという十分な可能性があることを示す。

30

#### 【0235】

多くの化合物が精製SK酵素を阻害したにもかかわらず、無傷細胞における内因性SKを阻害する能力を測定するために有用であった。我々は、試験化合物による治療後にMDA-MB-231ヒト乳癌細胞が1  $\mu\text{M}$ の最終濃度にて $[^3\text{H}]$ スフィンゴシンでインキュベーションされる無傷細胞アッセイを先に記載している (French et al., 2003, Cancer Res 63: 5962)。細胞は外因性 $[^3\text{H}]$ スフィンゴシンを取り、内因性SKの作用を通してこれを $[^3\text{H}]$ S1Pに変換する。得られた $[^3\text{H}]$ S1Pを上記の電荷ベース分離により単離する。本アッセイの結果を第4表に示す。データは、精製SKを阻害する多くの化合物はまた無傷細胞におけるSK活性も阻害することを示す。有効性の研究について、MDA-MB-231細胞を変化する濃度の試験化合物に曝露した後、 $[^3\text{H}]$ スフィンゴシンの $[^3\text{H}]$ S1Pへの変換についてアッセイした。各化合物は用量依存型 $[^3\text{H}]$ S1P形成を減少し、 $\text{IC}_{50}$ 値は5 ~ 34  $\mu\text{M}$ の範囲であった。データは、式I、II、IIIまたはIVの化合物は無傷細胞におけるSK活性を有効に阻害することを示す。

40

#### 【0236】

##### 第4表．SK活性の阻害

ヒトSKは6  $\mu\text{g/ml}$ の指定された化合物でインキュベーションした後、上記の活性についてアッセイした。「組換えSK (阻害%)」の欄の値は、阻害されたSK活性の百分率を示す。MDA-MB-231細胞は20  $\mu\text{g/ml}$ の指定された化合物でインキュベーションした後、上記の内因性SK活性についてアッセイした。「細胞内S1P (阻害%)」の欄の値は、阻害されたS1P産生の百分率を示す。さらに、MDA-MB-231細胞を種々の濃度のいくつかの化合物で処理し、該細胞により産生されたS1Pの量を測定した。「細胞内S1P  $\text{IC}_{50}$  ( $\mu\text{M}$ )」の欄の値は、

50



S1Pの産生を50%だけ阻害するのに必要な化合物の濃度を示す。ND = 測定せず。

【表 4 - 1】

化合物	組換え <b>SK</b> (阻害%)	細胞内 <b>S1P</b> (阻害%)	細胞内 <b>S1P</b> <b>IC<sub>50</sub></b> ( $\mu$ M)
1	ND	32	ND
2	30	43	ND
3	88	34	ND
4	53	39	ND
5	0	25	ND
6	0	21	ND

【表 4 - 2】

化合物	組換え SK (阻害%)	細胞内S1P (阻害%)	細胞内 S1P IC <sub>50</sub> (μM)
7	71	21	ND
8	ND	80	34
9	ND	32	ND
10	100	48	ND
11	ND	55	ND
12	ND	13	ND
13	0	0	ND
14	0	39	ND
15	73	23	ND
16	ND	83	ND
17	ND	57	ND
18	ND	65	ND
19	36	53	ND
20	6	62	ND
21	26	41	ND
22	34	33	ND
23	45	14	ND
24	0	69	ND
25	0	79	ND
26	0	79	ND
27	ND	68	ND
28	87	65	ND
29	0	ND	ND
30	0	ND	ND
31	58	ND	ND
32	ND	ND	ND
33	ND	ND	ND
34	0	28	ND
35	80	17	ND
36	14	0	ND
37	23	0	ND
38	75	0	ND
39	69	0	ND
40	56	0	ND
41	22	0	ND
42	79	0	ND
43	59	0	ND
44	69	0	ND
45	42	0	ND
46	80	0	ND
47	21	ND	ND
48	56	ND	ND
49	67	ND	ND
50	21	ND	ND
51	36	ND	ND
52	78	ND	ND
53	44	ND	ND
54	25	ND	ND
55	20	ND	ND
56	81	ND	ND
57	16	ND	ND

10

20

30

40

【表 4 - 3】

化合物	組換え SK (阻害%)	細胞内S1P (阻害%)	細胞内 S1P IC <sub>50</sub> (μM)
58	86	ND	ND
59	46	ND	ND
60	87	ND	ND
61	0	ND	ND
62	60	ND	ND
63	3	ND	ND
64	90	ND	ND
65	66	ND	ND
66	61	ND	ND
67	41	ND	ND
68	73	ND	ND
69	55	ND	ND
70	54	ND	ND
71	44	15	ND
72	79	27	ND
76	ND	81	5
74	ND	ND	ND
75	3	ND	ND
76	51	ND	ND
77	85	ND	ND
78	70	ND	ND
79	53	ND	ND
80	ND	70	ND
81	ND	14	ND
82	ND	67	ND
83	ND	55	ND
84	ND	76	ND
85	ND	ND	ND
86	ND	ND	ND
87	ND	64	22
88	ND	46	ND
89	ND	74	5.8
90	ND	39	ND
91	ND	0	ND
92	ND	4	ND
93	ND	53	ND
94	ND	13	ND
95	ND	ND	ND
96	ND	18	ND
97	71	38	ND

## 【0237】

実施例5．本発明のSK阻害剤の選択性

タンパク質キナーゼ阻害剤の開発に関するこれまでの試みでの一般的な問題は、標的キナーゼに対する選択性の欠乏である。その理由は、これらの化合物の多くがキナーゼ間に高く保存されるヌクレオチド結合ドメインと相互作用するためである。本発明化合物が非選択的なキナーゼ阻害剤であるか否かを決定するために、20の精製キナーゼの種々の一団へのSK阻害剤、化合物73の効果を測定した。化合物は50 μMの単一濃度にて試験した。SK阻害剤のキナーゼおよび効果は第5表に示す。

## 【0238】

20の種々の試験キナーゼがこの化合物により全く有意に阻害されなかったという点において、データは化合物73のSKについての高特異性を示す。該一団は、セリン/トレオニンキナーゼおよびチロシンキナーゼの両方、ならびに脂質との相互作用により調整されるい

くつかを含む。データは、とりわけ本発明化合物の生物学的効果がタンパク質キナーゼの阻害の阻害により媒介されないことを示す。

【 0 2 3 9 】

第 5 表 . 化合物 73 の選択性

値は、50  $\mu$ M の化合物 73 の存在下における指定されたキナーゼの対照活性の百分率を示す。

【表 5】

キナーゼ	化合物 73	キナーゼ	化合物 73
Ca <sup>2+</sup> /カルモジュリン PK IV	113 $\pm$ 3	MEK キナーゼ 1	104 $\pm$ 3
Abl	100 $\pm$ 1	CHK1	124 $\pm$ 11
Aurora-A	100 $\pm$ 0	EGFR	99 $\pm$ 9
タンパク質キナーゼ C $\alpha$	92 $\pm$ 1	Fyn	102 $\pm$ 0
タンパク質キナーゼ C $\epsilon$	91 $\pm$ 2	cSrc	119 $\pm$ 6
CDK1/サイクリン B	100 $\pm$ 0	IKK $\alpha$	152 $\pm$ 7
CDK2/サイクリン E	102 $\pm$ 7	PKA	94 $\pm$ 4
P38 MAP キナーゼ 1	88 $\pm$ 1	PKB $\alpha$	102 $\pm$ 1
P38 MAP キナーゼ 2	101 $\pm$ 0	PKB $\gamma$	100 $\pm$ 10
PDK1	98 $\pm$ 6	cRaf	104 $\pm$ 1

10

20

【 0 2 4 0 】

実施例 6 . 本発明の SK 阻害剤の細胞毒性プロファイル

無傷細胞における化合物の生物学的有効性をさらに評価するために、ヒト癌細胞系を用いて各化合物を細胞毒性について評価した。これらの実験は広く用いられている方法に従った。試験された細胞系は MCF-7 ヒト乳がん細胞を含む。指定された細胞系は試験化合物の種々の用量で 48 時間処理した。次いで細胞生存は SRB 結合アッセイを用いて測定し (Skehan et al., 1990, J Natl Cancer Inst 82: 1107)、増殖を 50% だけ阻害した化合物の濃度 (IC<sub>50</sub>) を計算した。本発明化合物の細胞毒性は第 6 表に概略した。値 ( $\mu$ M) は複製試験についての平均  $\pm$  標準偏差を示す。データが示すように、本発明化合物は低マイクロモル濃度の抗増殖性である。とりわけ、データは、これらの化合物が無傷細胞に入り、その増殖を予防することができ、上記適応に有用なものとなることを示す。

30

【 0 2 4 1 】

第 6 表 . 本発明化合物の抗癌活性

ヒト乳がん細胞 (MCF-7) への指定された化合物の細胞毒性を測定した。値は、細胞増殖の阻害についての平均 IC<sub>50</sub> を示す。ND = 測定せず。

【表 6 - 1】

化合物	MCF-7 IC <sub>50</sub> (μM)	化合物	MCF-7 IC <sub>50</sub> (μM)
1	ND	51	ND
2	1.9	52	ND
3	111	53	ND
4	33	54	ND
5	16	55	ND
6	105	56	ND
7	18	57	ND
8	6.6	58	ND
9	7.8	59	ND
10	24	60	ND
11	10	61	ND
12	125	62	ND
13	2.3	63	ND
14	2.9	64	ND
15	2.9	65	ND
16	5.6	66	ND
17	4	67	ND
18	2.7	68	ND
19	ND	69	ND
20	ND	70	ND
21	ND	71	111
22	ND	72	127
23	ND	73	8.3
24	ND	74	120
25	ND	75	ND
26	ND	76	ND
27	ND	77	ND
28	ND	78	ND
29	26	79	ND
30	32	80	ND
31	ND	81	ND
32	ND	82	ND
33	ND	83	ND
34	38	84	ND
35	130	85	ND
36	ND	86	ND
37	ND	87	9.8
38	ND	88	1.3
39	ND	89	1.2
40	ND	90	19
41	ND	91	2.6
42	ND	92	7.6
43	ND	93	ND
44	ND	94	ND

10

20

30

40

【表 6 - 2】

化合物	MCF-7 IC <sub>50</sub> (μM)	化合物	MCF-7 IC <sub>50</sub> (μM)
45	ND	95	ND
46	ND	96	24
47	ND	97	1.7
48	ND		
49	ND		
50	ND		

50

## 【 0 2 4 2 】

## 実施例7．本発明のSK阻害剤の抗癌活性の調査

上記データは、本発明化合物のヒト乳癌細胞の増殖を阻害する能力を示す。代表的な化合物の抗癌活性の範囲を調べるために、いくつかの主な腫瘍タイプを示す種々のヒト腫瘍細胞系の一群に対する化合物8および73の化学療法的有効性を測定した。データは第7表に記載し、本発明化合物が広範な癌に対して抗癌活性を有することを示す。

## 【 0 2 4 3 】

## 第7表．ヒト腫瘍細胞系に対するSK阻害剤の有効性

まばらにプレートされた細胞をSK阻害剤で48時間処理し、細胞バイアビリティはスルホローダミンB染色を用いて測定し、ビヒクル-(DMSO)処理細胞と比較した。値は、少なくとも三回の別々の実験についての平均 ± 標準偏差である。

10

【表 7】

細胞系	組織	IC <sub>50</sub> (μM)	
		化合物 8	化合物 73
1025LU	黒色腫	30.1 ± 3.9	8.3 ± 2.4
A-498	腎臓	38.3 ± 7.7	4.0 ± 1.9
Caco-2	結腸	2.6 ± 1.2	6.3 ± 5.2
DU145	前立腺	21.2 ± 1.3	6.5 ± 3.6
Hep-G2	肝臓	81.5 ± 38.9	13.8 ± 8.7
HT-29	結腸	54.7 ± 0.1	29.9 ± 9.4
MCF-7	乳房, ER+	25.2 ± 4.7	1.8 ± 0.7
MDA-MB-231	乳房, ER-	30.1 ± 3.9	26.6 ± 6.7
Panc-1	膵臓	19.0 ± 2.5	6.7 ± 2.4
SK-OV-3	卵巣	23.7 ± 3.2	10.2 ± 0.3
T24	膀胱	25.2 ± 2.9	22.7 ± 4.8

20

## 【 0 2 4 4 】

## 実施例8．本発明のSK阻害剤のインビボ毒性

例えば、化合物8および73はDMSO中少なくとも15 mg/ml ( ~ 30-40 mM ) まで可溶性であることが分かった：腹腔内 ( IP ) 投与についてのPBSまたは経口投与についてのPEG400。IP投与を用いた急性毒性研究は、少なくとも50 mg/kgまでの化合物8および73で処理した雌Swiss-Websterマウスにおける即時または遅延毒性を全く示さなかった。15日にわたって1日おきに同じマウスに繰り返した注射により同様の毒性の欠乏が示された。各化合物もまた、目立った毒性を示すことなく、少なくとも100 mg/kgまでの用量にてマウスに経口投与することができた。

30

## 【 0 2 4 5 】

## 実施例9．本発明の代表的なSK阻害剤の薬物動態

経口薬物動態学的研究を化合物8について行った。該化合物をPEG400に溶解し、強制経口投与により100 mg/kgの用量にて雌Swiss-Websterマウスに投与した。マウスを麻酔し、血液を5分、30分、1、2および8時間にて心穿刺により取り出した。試験化合物の濃度を液-液抽出、適当な内部標準およびUV検出を有する逆相HPLCを用いて測定した。対照血液サンプルに実行し、化合物特異的ピークを同定した。WINNONLIN分析ソフトウェアパッケージ ( Pharsight ) を用いて薬物動態学的パラメータを計算した。非コンパートメントおよびコンパートメントモデルを試験し、ベスト・フィット式に由来する第8表に示される結果を得た。

40

## 【 0 2 4 6 】

## 第8表．化合物8についての経口薬物動態学的データ

【表 8】

化合物	用量 (mg/kg)	AUC <sub>0→∞</sub> ( $\mu$ g <sup>*</sup> h/mL)	( $\mu$ M <sup>*</sup> h)	t <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> ( $\mu$ M)	t <sub>1/2</sub> (h)
8	100	475	1500	1.0	34.4	31.9

## 【0247】

経口投与の1時間後に大量のSK阻害剤を血液中にて検出することができることをこれらの研究は示す。化合物8は、曲線下面積（AUC）およびC<sub>max</sub>（血液中にて達する最大濃度）値が少なくとも8時間、組換えSK触媒活性ならびに無傷細胞モデルにおけるS1P形成についてのIC<sub>50</sub>を超えるような優れたPK特性を有する。高い半減期は長期の活性を示し、これは頻繁な投与計画の必要性をなくすであろう。これらのPK特性は本発明化合物が優れた薬物特性、具体的には低毒性で高経口アベイラビリティを有することを示す。

10

## 【0248】

実施例10．本発明のSK阻害剤の抗腫瘍活性

代表的SK阻害剤の抗腫瘍活性は、免疫応答性Balb/cマウスの皮下にて成長するマウスJC乳腺腺癌細胞系を使用する同系腫瘍モデルを用いて評価した（Lee et al., 2003, Oncol Res 14: 49）。これらの細胞は、形質転換されていない細胞に対して上昇したSK活性レベルならびにP-糖タンパク質活性による多剤耐性表現型を発現する。

## 【0249】

データは図1および2に示す。図1において、Balb/cマウス、6-8週齢はリン酸緩衝生理食塩水中にて懸濁させた1,000,000 JC細胞で皮下注射した。SK阻害剤化合物8および73を50% DMSOに溶解し、50 mg/kgの用量で一日おきにマウスに腹腔内注入により投与した。体重および腫瘍容積を毎日モニターした。図1において、腫瘍成長は各動物について1日目に対する腫瘍容積として表現する。

20

## 【0250】

図1に示されるように、どちらか一方のSK阻害剤で処理した動物における腫瘍成長は、対照動物における腫瘍成長よりも有意に低下（15日目に>70%減少）した。化合物8および73は、それぞれ66および69%だけ対照に対して腫瘍成長を阻害した。図1の挿入図はこの実験中の動物の体重を示す。いずれかのSK阻害剤から明白な毒性の欠乏を示したが、3群の動物の体重に有意な差は観察されなかった。

30

## 【0251】

化合物8の用量応答研究は、10 kg/kg以上の用量にて経口投与されたときに化合物が抗腫瘍活性を有することを示した（図2）。マウスへの毒性はいずれの用量においても観察されなかった。結果を第9表に示す。

## 【0252】

第9表．SK阻害剤のインビボ抗腫瘍活性

腹腔内（ip）または経口（po）投与を用いたJC腫瘍モデルにて、示された化合物を試験した。対照動物における腫瘍に対して少なくとも60%だけ腫瘍成長を抑制したならば、化合物を活性であると示す。

【表 9】

化合物	インビボ活性
8	活性-ipおよびpo
73	活性-ip

40

## 【0253】

実施例11．SK阻害剤によるTNF 誘発プロスタグランジン合成の阻害

Cox-2活性へのSK阻害剤の効果を測定するために、ELISAアッセイを用いて、TNF で処置したIEC6ラット腸内上皮細胞およびヒト内皮細胞によるPGE<sub>2</sub>産生を測定した。いずれかの細胞タイプのTNF への曝露はCox-2活性の著しい増大をもたらし、PGE<sub>2</sub>の産生として測

50

定した（図3）。このTNF $\alpha$ によるCox-2活性の誘発は化合物8により強く抑制した。

#### 【0254】

実施例12．炎症性大腸炎の急性モデルにおけるSK阻害剤のインビボ効果

IBDの硫酸デキストランナトリウム（DSS）モデルを用いてSK阻害剤で実験を行った。これらの実験において、雄C57BL/6マウスは随意に食事および水を摂取する標準的齧歯動物とした。それらの順応後、動物をDSS（ICN Biomedicals, Inc.からの40,000 MW, Aurora, OH）処置および薬物処置のために5または6群に無作為に分けた。SK阻害剤をPEG400に溶解し、用量あたり0.1 mLの容積にて強制経口投与により毎日1回与えた。有効成分オサラジンがインビボにて5-アミノサリチル酸に変換される、FDA認可抗大腸炎薬ディペンタムを陽性対照として用いた。マウスに標準的な飲料水または2% DSSを与え、毎日50 mg/kgの用量にてSK阻害剤またはディペンタムで経口処置した。各動物の体重を毎日測定し、4～6日目の各動物について疾患活動性指標（DAI）を記録した。6日目に、動物を頸椎脱臼により犠牲にし、全結腸を取り出し、最短0.1 cmまで測定した。

#### 【0255】

薬物活性指標（DAI）は体重損失、便の硬さおよび便中の血液をモニターし、疾患重篤度の基準となる。溶媒対照として標準的な飲料水およびPEGを受けた動物は、実験を通して非常に低いDAIを有した（図4）。マウスの飲料水中のDSSへの曝露は体重損失および緩い血便の産生などのIBD症状を著しく誘発した。疾患の強度は、4日目からマウスを犠牲にした6日目まで徐々に増大した。DSSを化合物8またはディペンタムとともに受けた動物の処置は、マウスにおけるIBD徴候の強度を減少し、6日目において最も劇的に減少した。SK阻害剤およびディペンタムはDSSを受けたマウスのDAIを減少する能力に本質的に対応した。この急性モデルは、IBDの急速な劇的症状を産生し、薬物試験について非常に厳しいアッセイとなることに留意すべきである。

#### 【0256】

6日目に、動物を頸椎脱臼により犠牲にし、全結腸を瘢痕および損傷による収縮を評価するために測定した。水対照群と比較して、DSSおよびPEGで処置したマウスの結腸は有意に収縮した（図5）。化合物8またはディペンタムでも処置されたDSS処置マウスは中間の長さの結腸を有し、薬物による実質的な保護を示した。また、SK阻害剤への応答はディペンタムで処置したマウスのものと少なくとも同じくらい良かった。

#### 【0257】

結腸への好中球流入の反射型であるミエロペルオキシダーゼ（MPO）活性は、炎症の基準として用いられることが多く、マウスの結腸にてDSS-大腸炎研究から評価された。図6に示されるように、MPO活性は水対照と比較して、DSSのみの動物にて非常に上昇した。MPO活性における増大は化合物8またはディペンタムの日用量を受けたマウスにて著しく軽減した。この好中球マーカーの活性における減少はH&E染色結腸切片にて観察された顆粒球の発生の減少と一致する。それゆえ、結腸MPOレベルは炎症性白血球による組織浸潤の程度についての優れたバイオマーカーであるようだ。

#### 【0258】

炎症に関与するいくつかのサイトカインは、小サンプル容積にて複数のサイトカインおよび成長因子の定量化を可能にするLuminex 100系を用いて測定した。我々は、Th1サイトカインIFN $\gamma$ 、調整IL-10サイトカイン、ならびに大腸炎のDSSモデルにおけるマウスからの結腸サンプルにおけるマクロファージ由来炎症性サイトカイン、TNF $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6を試験した。図7はこれらのアッセイの結果を示し、DSS処置は結腸におけるすべてのサイトカインの蓄積を促進したことを示した。重要なことに、すべての炎症性タンパク質、すなわちIFN $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6およびTNF $\alpha$ の上昇は、SK阻害剤またはディペンタムのいずれかで処置したマウスにて軽減された。逆に、抗炎症性サイトカインIL-10のレベルはSK阻害剤により抑制されなかった。

#### 【0259】

実施例13．炎症性大腸炎の慢性モデルにおけるSK阻害剤のインビボ効果

IBDの35日目モデルを用いて、複数の周期のDSS誘発性炎症を経験するマウスにおけるSK



阻害剤の有効性を評価した。この慢性モデルは、飲料水中のDSS濃度がより低く、動物がDSSへの断続的曝露（1-7日目にDSS、8-13日目に水、14-21日目にDSS、22-27日目に水、次いで35日目の研究完了までDSS）を受けることを除き、急性モデルと同様である。これらの実験において、SK阻害剤またはディペンタムによるマウスの処置は、28日目に始め、研究完了まで毎日続けた。DAI指標は28日目まで1日おきに、次いで35日目まで毎日モニターした。動物を35日目に犠牲にし、結腸長の変化およびサイトカインプロファイルを測定した。

#### 【0260】

マウスの飲料水中のDSSへの周期的曝露は、DAIにて可逆的な増大をもたらした（図8）。DSSへの第三曝露中の化合物8またはディペンタムによるマウスの処置は、対照マウスにより経験されるDAIにおける増大を有意に抑制した（35日目において $P < 0.001$ ）。

10

#### 【0261】

DSS処置マウスの結腸長は、炎症誘発性癒痕化を示す水処置対照動物（ $4.9 \pm 0.2$  cm 対  $7.8 \pm 0.3$  cm）よりも有意に短かった。急性モデルのように、化合物8またはディペンタムで処置された動物の結腸は、中間の長さ（それぞれ $5.8 \pm 0.1$ および $6.1 \pm 0.2$  cm）であった。動物は第一および第二DSS周期について未処置であったので、これは有意な発見である。それゆえ、炎症誘発性結腸収縮の抑制は、有効な抗IBD薬により逆転することができる。

#### 【0262】

この慢性モデルにおけるSK阻害剤の効果の最終測定として、S1PレベルはLC-MS/MS法を用いたDSS処置動物の結腸にてアッセイした。この技術は、SK阻害剤で処置された動物における生物学的活性とS1Pレベルの変化との相関関係を試験することを可能にする。DSS大腸炎実験からの動物由来結腸サンプルは冷PBSにて均質化し、内部標準（スフィンゴシンの $C_{17}$ アナログおよびS1P）と混ぜ、液-液抽出で処理した。各スフィンゴ脂質について内部標準に対する分析物の比を測定した。S1Pレベルは、水対照と比較してDSSのみ処置したマウスにおいて上昇した（図9）。化合物8による処置（経口 毎日50mg/kg；犠牲前7日）はS1Pレベルの有意な減少をもたらした（図9）。

20

#### 【0263】

実施例14．マウスにおけるコラーゲン誘発性関節炎モデルにおけるSK阻害剤のインビボ効果

30

SK阻害剤化合物8の抗関節炎活性をコラーゲン誘発性関節炎モデルにて評価した。雌DBA/1マウスに、完全フロイントアジュバント中2 mg/mLにて乳化したトリ免疫化グレードタイプIIコラーゲンで尾に皮下注射した。3週間後、マウスは未完全フロイントアジュバント中コラーゲン追加免疫を受け、関節炎症状ついてその後毎日モニターした。マウスが前肢厚み閾値（threshold paw thickness）および臨床スコアに達するとすぐに、それらを以下の処置群に無作為抽出した：化合物8（経口、毎週6日間毎日50 mg/kg与えた）またはビヒクル（同じスケジュール下に与えられたポリエチレングリコール400）。各動物における疾患の重篤度はデジタルキャリパーで後肢容積の測定により定量化した。各肢は認識された炎症活性に基づきスコアされ、ここに各肢は以下のように0~3のスコアとした：0 = 正常；1 = 軽度だが、足首もしくは手首の明確な発赤および腫れ、または影響された指の数にかかわらず個々の指に限定される明らかな発赤および腫れ；2 = 足首および手首の中程度の発赤および腫れ、および3 = 0~12の範囲の総合スコアである指を含む全肢の重篤な発赤および腫れ。処置群間の差異はANOVAを用いて試験した。

40

#### 【0264】

図10に示すように、化合物8による処置は劇的に炎症反応を遅め、平均臨床スコア（図10A）または平均後肢直径（図10B）として測定し、有意な減少が両方の評価項目について処置の4日目にて開始した。12日目の実験終了までに化合物8は、ビヒクル処置マウスと比較して、後肢厚みの増大の72%減少および臨床スコアの65%減少をもたらした。症状の30%減少はこのアッセイにおける抗関節炎活性の指示と考えられるので、SK阻害剤はこのモデルにおける有効性についての基準を超える。

50

## 【0265】

12日目にて、マウスを安楽死させ、それらの後肢を取り出し、皮膚と筋肉をはぎ取り、ホルマリン固定し、脱灰し、パラフィン包埋した。次いで肢を切断し、ヘマトキシリン/エオシンで染色した。脛骨足根骨関節を炎症の重篤度および滑膜の過形成について組織学的に評価した。コラーゲン誘発性関節炎は、誘発されていないマウスと比較して、重篤な炎症および滑膜細胞浸潤ならびに有意な骨吸収として明らかにされた重篤な表現型をもたらした。化合物8で処置されたマウスは、肢厚みおよび臨床的スコアデータと関連する、有意に減少した組織学的損傷を有した。

## 【0266】

当然のことながら、上記の開示は本発明のある特定の実施形態を強調し、全ての修正またはそれと同等な別法は、添付の特許請求の範囲に記載の本発明の精神および範囲内である。

## 【0267】

本発明ならびにそれを製造および使用する様式および方法は、ここに十分に、明確、簡潔および正確な用語で記載され、当該関連技術分野における当業者が同一物を製造し、および使用することが可能である。当然ながら、上記は好ましい本発明の実施形態を記載し、添付の特許請求の範囲に記載の本発明の精神および範囲から離れることなくその中で修正がされることができ。発明とみなされる題目を特に指摘しはつきりと請求するために、以下の請求項は本明細書をまとめる。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0268】

【図1】図1. SK阻害剤による腫瘍成長の阻害。Balb/c雌マウスは、PBSに懸濁させたJCマウス腺癌細胞で皮下注射した。明白な腫瘍成長後、動物は、50% DMSOを0.1 mL (対照、丸) または50 mg/kgの化合物8 (四角) もしくは化合物73 (三角) のいずれかを奇数日に腹腔内投与により処置した。全体重および腫瘍容積測定は18日まで行った。\*  $p < 0.05$ 。挿入：一連の研究中の各群からのマウスの平均体重。

【図2】図2. 化合物8による腫瘍成長の阻害のための用量応答関係。Balb/c雌マウスはPBSに懸濁させたJC細胞で皮下注射した。明白な腫瘍成長後、動物はPEG400 100  $\mu$ l (対照、丸) または化合物8 3.5 mg/kg (菱形)、10 mg/kg (逆三角)、35 mg/kg (三角) または100 mg/kg (四角) のいずれかを奇数日に強制経口投与により処置した。全体重および腫瘍容積測定は18日まで行った。

【図3】図3. 化合物8によるTNF 誘発性Cox-2活性の阻害。ラットIEC6細胞 (パネルA) またはヒト内皮細胞 (パネルB) は、溶媒対照としてのジメチルスルホキシド (DMSO)、またはDMSO存在下のTNF /mL 100 ngもしくは化合物8 10  $\mu$ g/mLで18時間インキュベートした。培地に分泌されるPGE<sub>2</sub>のレベルはELISAにより定量化した。値は典型的な実験における三重サンプルについて平均  $\pm$  標準偏差を示す。

【図4】図4. 急性DSS大腸炎モデルにおけるDAIへの化合物8およびディペンタムの効果。C57BL/6マウスは以下のように6日間処置した：標準的飲料水およびPEG (DSSなし) の毎日経口投与、飲料水中2% DSSおよびPEG (DSSのみ) の毎日経口投与；飲料水中2% DSSおよびPEG中化合物8 (DSS + 化合物8) 50 mg/kgの毎日経口投与、または飲料水中2% DSSおよびPEG中50 mg/kg ディペンタム (DSS + ディペンタム) の毎日経口投与。指定された日に、疾患活動性指標は各群について算出した。値は群あたり5~6マウスについて平均  $\pm$  標準偏差を示す。

【図5】図5. 急性DSS大腸炎モデルにおける結腸長への化合物8およびディペンタムの効果。図4に記載の実験からのマウスを6日目に犠牲し、結腸を各動物から集め、測定した。データは結腸長の平均  $\pm$  標準偏差を示す。

【図6】図6. 急性DSS大腸炎モデルにおける結腸への好中球浸潤への化合物8およびディペンタムの効果。図4に記載の動物の結腸からのミエロペルオキシダーゼ (MPO) 活性を測定した。値は組織グラムあたりの単位における平均  $\pm$  標準偏差MPO活性である。

【図7】図7. 急性DSS大腸炎モデルにおける結腸性サイトカインレベルへの化合物8およ

10

20

30

40

50

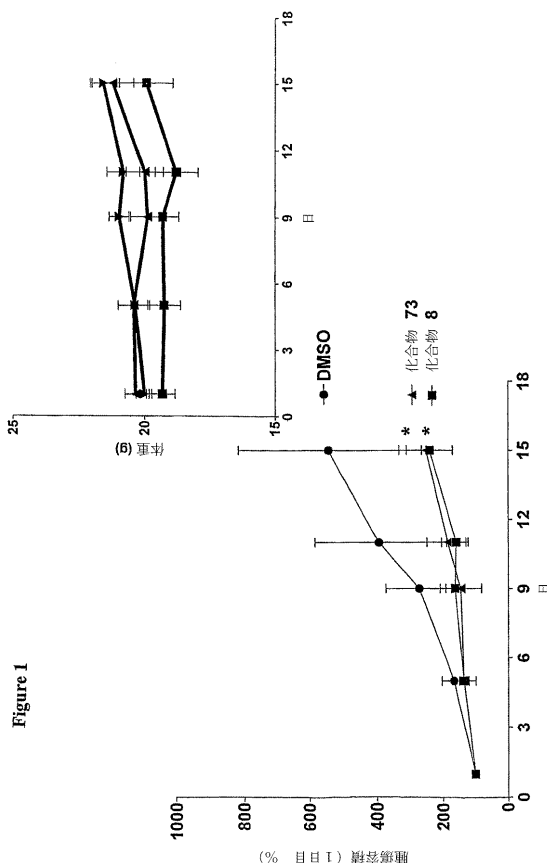
びディペンタムの効果。図4に記載の Maus から の 結 腸 サ ン プ ル を 抽 出 し、示されたサイトカインのレベルについて評価した。値は、群あたり4~5サンプルにおける各サイトカインの平均±標準偏差量を示す。

【図8】図8．慢性DSS大腸炎モデルにおける薬物活性指標(DAI)への化合物8の効果。Maus にDSS (1.5%周期1および1%周期2)の2周期(1周期あたり7日)、標準的飲料水の2周期を与え、28日目にDAIにより8Mausの群に無作為抽出した。次いで、Mausを以下のように処置した：DSSなし(四角) - 7日間毎日標準的飲料水およびPEG400による経口投与(水対照)；DSSのみ(三角) - 7日間毎日1.5% DSSを含む飲料水およびPEGによる経口投与；DSS + 化合物8(逆三角) - 7日間毎日1.5% DSSを含む飲料水および化合物8(50 mg/kg)による経口投与；DSS + ディペンタム(菱形) - 1.5% DSSを含む飲料水およびディペンタム(50 mg/kg)による経口投与。\* $p < 0.001$ 対DSSなしの群。

【図9】図9．慢性DSS大腸炎モデルにおける動物の結腸におけるS1Pレベルへの化合物8の効果。図8に記載の Maus から の 結 腸 サ ン プ ル を 抽 出 し、LC/MS/MSによりS1Pのレベルについて評価した。値は、群あたり8サンプルについての平均±標準偏差を示す；\* $p < 0.05$ 対DSSなしの群。

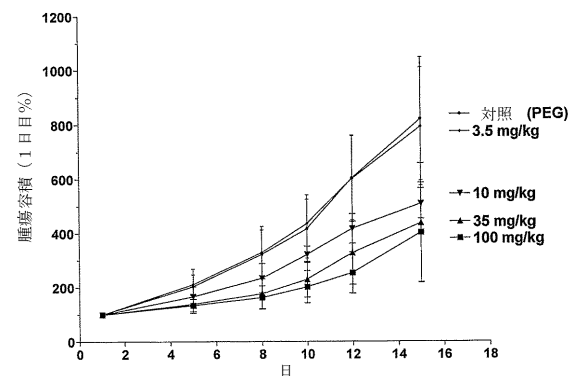
【図10】図10．Mausにおけるコラーゲン誘発性関節炎(CIA)モデルにおける疾患進行への化合物8の効果。雌DBA/1Mausにコラーゲンを注射し、3週間後追加免疫した後、関節炎の症状についてモニターした。疾患が明らかとなって、Mausの群を以下のように12日間処置した：(三角)化合物8(週あたり6日間毎日経口で50 mg/kg与えた)；または(四角)ビヒクル(同じスケジュール下PEG400を与えた)。処置の示された日に、平均臨床スコア(A)および平均後肢直径(B)を測定した。\* $p < 0.05$ 対PEG400のみの群。

【図1】



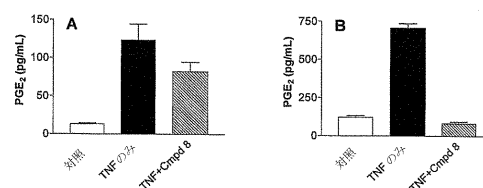
【図2】

Figure 2



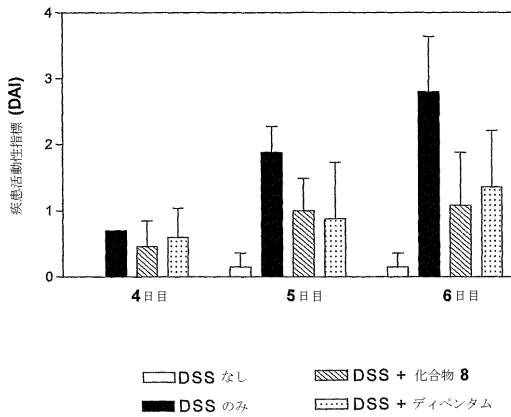
【図3】

Figure 3Aおよび3B



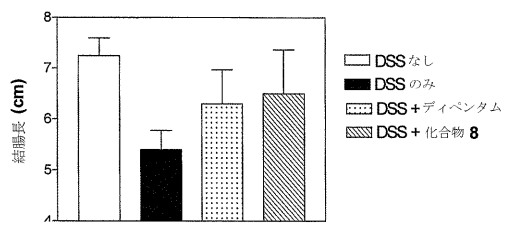
【 図 4 】

Figure 4



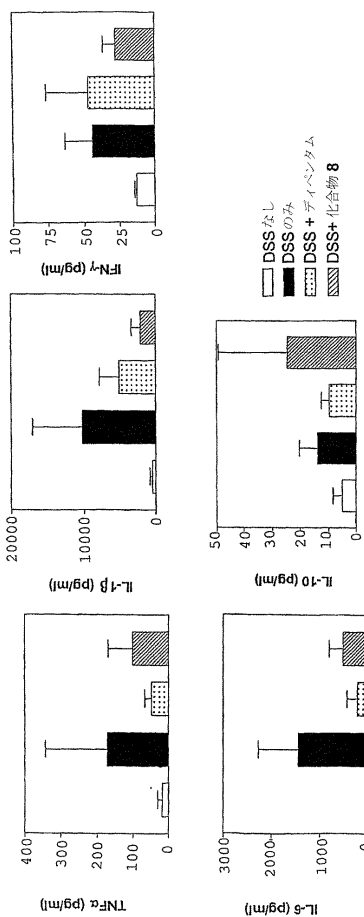
【 図 5 】

Figure 5



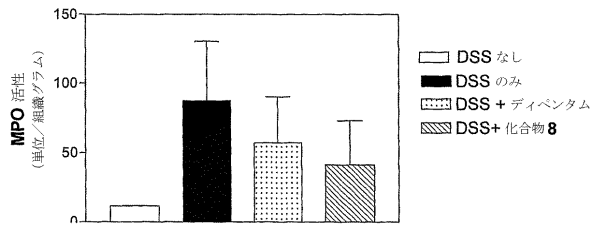
【 図 7 】

Figure 7



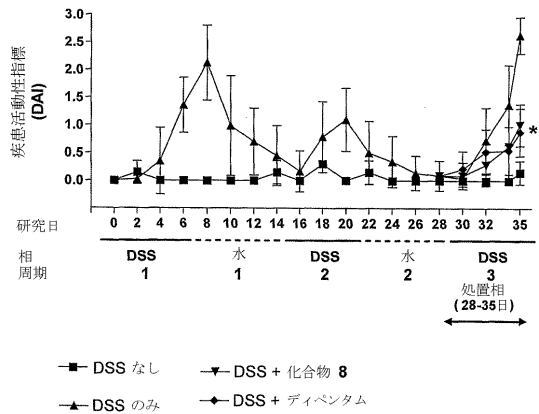
【 図 6 】

Figure 6



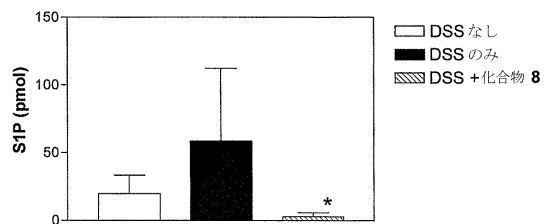
【 図 8 】

Figure 8



【 図 9 】

Figure 9



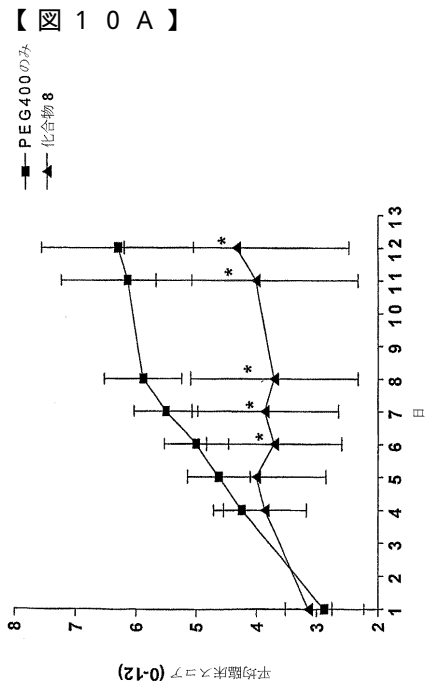


Figure 10A

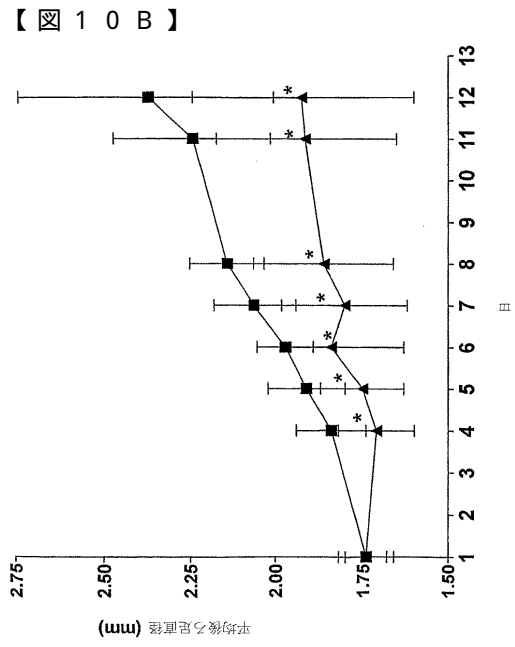


Figure 10B

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2006/030327

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>				
INV. C07D277/48	C07D277/46	C07D277/42	C07D277/56	A61K31/426
A61K31/427	A61K31/4439	A61K31/496	A61K31/5377	A61K31/40
A61K31/4409	A61K31/4465	A61K31/167	A61K31/423	A61K31/428
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>				
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D C07C 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, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data				
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages			Relevant to claim No.
X	WO 03/105840 A (PENNSYLVANIA STATE RESEARCH FOUNDATION) 24 December 2003 (2003-12-24) the whole document, particularly page 30, compound 3, and claim 3			1-3,8-21
X	FREY R R ET AL: "Trifluoromethyl ketones as inhibitors of histone deacetylase" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 12, no. 23, 2 December 2002 (2002-12-02), pages 3443-3447, XP001202152 the whole document, particularly compound 20 ----- -/-			1,2,8-21
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.				
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier 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 "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family				
Date of the actual completion of the international search  14 March 2007			Date of mailing of the international search report  29/03/2007	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer  Allard, Michel	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2006/030327

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WADA C K ET AL: "Alpha-keto amides as inhibitors of histone deacetylase" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 13, no. 19, 16 October 2003 (2003-10-16), pages 3331-3335, XP002409578 the whole document, particularly compounds 28-32	1,2,8-21
X	KREUTZBERG A ET AL: "Entzündungshemmende Wirkstoffe. XI. Ringschlussreaktion an 5-Phenyl-2-thiobiuret" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 25, 1988, pages 1821-1824, XP002409579 the whole document, particularly compounds 3	1,2,8-21
X	DATABASE CHEMCATS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002409589 retrieved from STN Database accession no. 2005:1558453 RN 304864-22-0 & "Interchim Intermediates (Catalog)" 18 January 2005 (2005-01-18), INTERCHIM Order Number F0098-0280	1-3
X	DATABASE CHEMCATS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002409590 retrieved from STN Database accession no. 2005:1111268 RN 444155-73-1 & "Interchim Intermediates (Catalog)" 18 January 2005 (2005-01-18), INTERCHIM Order Number BAS 01842782	1-3
X	DATABASE CHEMCATS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002409591 retrieved from STN Database accession no. 2001:23459 RN 313274-50-9 & "Pharma Library Collection (Catalog)" 15 March 2005 (2005-03-15), PHARMA LIBRARY Order Number NS60852	1-3
	-/-	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2006/030327

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CHEMCATS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002409592 retrieved from STN Database accession no. 2005:3173847 RN 313469-46-4 & "Ambinter Stock Screening Collection (Catalog)" 3 July 2005 (2005-07-03), AMBINTER Order umber T0503-5521 -----	1-3
X	DATABASE CHEMCATS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002409593 retrieved from STN Database accession no. 2005:3449916 RN 802931-65-3 & "Ambinter Stock Screening Collection (Catalog)" 3 July 2005 (2005-07-03), AMBINTER Order Number T5370094 -----	1-3
X	DATABASE CHEMCATS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002409594 retrieved from STN Database accession no. 2001:1425611 RN 331739-59-4 & "Screening Collection (Catalog)" 11 August 2003 (2003-08-11), SCREENING Order Number A1344/0060704 -----	1-3
X	DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002409595 retrieved from STN RN 805285-51-2, 551925-08-7, 476316-86-6 and 457941-23-0 -----	1-3
X	US 2005/054627 A1 (CARTER P H ET AL) 10 March 2005 (2005-03-10) paragraphs [0616] and [0617] -----	1-3
X	WO 2004/005267 A (JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.) 15 January 2004 (2004-01-15) example 1, first step -----	1-3
	----- -/--	



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No  
 PCT/US2006/030327

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	VIG O P ET AL: "Insect juvenile hormone analogues: part XI. Syntheses of some heteroaromatic undecenyl & geranyl amides & their homologues" INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, vol. 21B, November 1982 (1982-11), pages 1052-1055, XP008072146 the whole document, particularly compound XIII	1-3
X	KATAGI T ET AL: "Syntheses and antiinflammatory activity of malonamic acid, malonamate and malonamide derivatives of some heterocyclic compounds" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 33, no. 11, 1985, pages 4878-4888, XP001053177 the whole document, particularly compounds 4-10 and 21-24	6,8-21
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 54, no. 15, 10 August 1960 (1960-08-10), Columbus, Ohio, US; abstract no.: 15404e, XP002422374 abstract & JP 34 006630 B (DAI-NIPPON DRUG MANUFG. CO) 31 July 1959 (1959-07-31)	6,8-21
X	EP 1 388 341 A (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH) 11 February 2004 (2004-02-11) the whole document	6,8-21
X	COBURN R A ET AL: "Potential salicylamide antiplaque agents: in vitro antibacterial activity against Actinomyces viscosus" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 24, 1981, pages 1245-1249, XP000992845 the whole document, particularly compounds 6 and 11	6,8-21
X	US 3 094 462 A (GARDOCKI J F ET AL) 18 June 1963 (1963-06-18) the whole document, particularly example II	6,8-21
X	US 4 171 364 A (PAGET C J ET AL) 16 October 1979 (1979-10-16) the whole document, particularly table 11	6,8-21
X	WO 01/57008 A (BASF AKTIENGESSELLSCHAFT) 9 August 2001 (2001-08-09) the whole document	6,8-21

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2006/030327**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 9-21 are directed to a diagnostic method practised on 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:

see additional sheet

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.:  
1-3, 6, 7, and 8-21 in part
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 Application No. PCT/US2006 /030327

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-3, and 8-21 in part

Thiazole derivatives and their use  
---

2. claims: 4, 5 and 8-21 in part

Biphenyl derivatives and their use  
---

3. claims: 6, 7 and 8-21 in part

Benzoxa(thia)zole derivatives and their use  
---

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/030327

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03105840	A	24-12-2003	AU 2003245555 A1	31-12-2003
			US 2004034075 A1	19-02-2004
US 2005054627	A1	10-03-2005	AU 2004268968 A1	10-03-2005
			BR PI0413713 A	17-10-2006
			CA 2536384 A1	10-03-2005
			EP 1656345 A1	17-05-2006
			IS 8313 A	20-02-2006
			JP 2007502843 T	15-02-2007
			KR 20060117903 A	17-11-2006
			MX PA06001819 A	04-05-2006
			US 2007032526 A1	08-02-2007
			WO 2005021500 A1	10-03-2005
WO 2004005267	A	15-01-2004	AU 2003267980 A1	23-01-2004
JP 34006630	B		NONE	
EP 1388341	A	11-02-2004	AU 2003260325 A1	25-02-2004
			BR 0313294 A	12-07-2005
			CA 2494298 A1	19-02-2004
			WO 2004014369 A1	19-02-2004
			JP 2005538123 T	15-12-2005
			MX PA05000697 A	08-04-2005
US 3094462	A	18-06-1963	NONE	
US 4171364	A	16-10-1979	NONE	
WO 0157008	A	09-08-2001	AR 030189 A1	13-08-2003
			AU 3669801 A	14-08-2001
			BG 107062 A	30-04-2003
			BR 0108085 A	18-03-2003
			CA 2398754 A1	09-08-2001
			CN 1422262 A	04-06-2003
			EP 1254123 A1	06-11-2002
			HU 0300359 A2	28-06-2003
			JP 2003521543 T	15-07-2003
			MX PA02007632 A	23-08-2004
			NO 20023713 A	04-10-2002
			PL 357099 A1	12-07-2004
			SK 12712002 A3	04-02-2003
			ZA 200206235 A	13-02-2004

## 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 K 31/4439 (2006.01)  
 C 0 7 D 417/12 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/496 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/427 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/40 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4409 (2006.01)  
 C 0 7 D 207/09 (2006.01)  
 C 0 7 D 213/38 (2006.01)  
 C 0 7 D 213/40 (2006.01)  
 A 6 1 P 1/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)  
 A 6 1 P 1/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)  
 A 6 1 P 5/14 (2006.01)  
 A 6 1 P 7/08 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)  
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 11/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 11/08 (2006.01)  
 A 6 1 P 13/12 (2006.01)  
 A 6 1 P 17/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 17/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 19/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 19/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 27/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 27/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 37/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 37/08 (2006.01)  
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)  
 C 0 7 D 263/58 (2006.01)  
 C 0 7 D 277/82 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/428 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/423 (2006.01)

C 0 7 D 417/12  
 A 6 1 K 31/496  
 A 6 1 K 31/427  
 A 6 1 K 31/5377  
 A 6 1 K 31/40  
 A 6 1 K 31/4409  
 C 0 7 D 207/09  
 C 0 7 D 213/38  
 C 0 7 D 213/40  
 A 6 1 P 1/00  
 A 6 1 P 1/04  
 A 6 1 P 1/02  
 A 6 1 P 3/10  
 A 6 1 P 5/14  
 A 6 1 P 7/08  
 A 6 1 P 9/00  
 A 6 1 P 9/10 1 0 1  
 A 6 1 P 9/10 1 0 3  
 A 6 1 P 9/10  
 A 6 1 P 11/00  
 A 6 1 P 11/06  
 A 6 1 P 11/08  
 A 6 1 P 13/12  
 A 6 1 P 17/06  
 A 6 1 P 17/00  
 A 6 1 P 19/02  
 A 6 1 P 19/00  
 A 6 1 P 19/06  
 A 6 1 P 25/00  
 A 6 1 P 27/02  
 A 6 1 P 27/06  
 A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 P 37/06  
 A 6 1 P 37/08  
 A 6 1 P 29/00  
 A 6 1 P 29/00 1 0 1  
 A 6 1 P 43/00 1 0 5  
 A 6 1 P 43/00 1 1 1  
 C 0 7 D 263/58  
 C 0 7 D 277/82  
 A 6 1 K 31/428  
 A 6 1 K 31/423

(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, 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, 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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, L

C, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 チャールズ・ディ・スミス

アメリカ合衆国 2 9 4 2 5 サウスカロライナ州チャールストン、ボックス 2 5 0 1 4 0、キャルフ  
ン・ストリート 2 8 0 番

(72)発明者 ケビン・ジェイ・フレンチ

アメリカ合衆国 1 7 1 1 1 ペンシルベニア州ハリスバーグ、ベイウッド・ドライブ 6 5 2 3 番

(72)発明者 ツピン・シャ

アメリカ合衆国 1 7 0 3 3 ペンシルベニア州ハーシー、カルーセル・サークル 2 7 番

F ターム(参考) 4C033 AD09 AD15 AD16 AD17 AD20 AE05 AE14 AE17 AE20

4C055 AA01 BA01 CA01 DA06 DA27 DA28 DB04 DB07

4C056 AA01 AB01 AC02 AD03 AE03 CA25 CC01 CD05

4C063 AA01 BB09 CC62 CC81 DD03 DD12 DD47 DD62 EE01

4C069 AA06 AA07 BA01 BB02 BB34 BB38

4C086 AA01 AA02 AA03 BC07 BC17 BC21 BC70 BC82 BC84 GA07

GA08 GA10 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA33 ZA36 ZA39 ZA40

ZA45 ZA59 ZA61 ZA66 ZA67 ZA68 ZA81 ZA89 ZA96 ZB08

ZB11 ZB13 ZB15 ZB26 ZC20 ZC31 ZC35