

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5378499号
(P5378499)

(45) 発行日 平成25年12月25日 (2013.12.25)

(24) 登録日 平成25年10月4日 (2013.10.4)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 417/10 (2006.01)

C O 7 D 417/10 C S P

C O 7 D 417/14 (2006.01)

C O 7 D 417/14

A 6 1 K 31/427 (2006.01)

A 6 1 K 31/427

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

請求項の数 6 (全 22 頁)

(21) 出願番号 特願2011-501712 (P2011-501712)
 (86) (22) 出願日 平成21年3月5日 (2009.3.5)
 (65) 公表番号 特表2011-515461 (P2011-515461A)
 (43) 公表日 平成23年5月19日 (2011.5.19)
 (86) 国際出願番号 PCT/KR2009/001095
 (87) 国際公開番号 W02009/119980
 (87) 国際公開日 平成21年10月1日 (2009.10.1)
 審査請求日 平成22年11月16日 (2010.11.16)
 (31) 優先権主張番号 10-2008-0027820
 (32) 優先日 平成20年3月26日 (2008.3.26)
 (33) 優先権主張国 韓国 (KR)

(73) 特許権者 502153215
 チョン・クン・ダン・ファーマシューティ
 カル・コーポレーション
 大韓民国 ソウル市 120-756 ソ
 ダエムン・ク チュンジョン・ロ 3-ガ
 368
 (74) 代理人 100102668
 弁理士 佐伯 憲生
 (72) 発明者 チェ ナムソン
 大韓民国 330-831 チュンチョン
 ナムド チョンアンシ ソンゴウプ オセ
 クダンリ 15-20

最終頁に続く

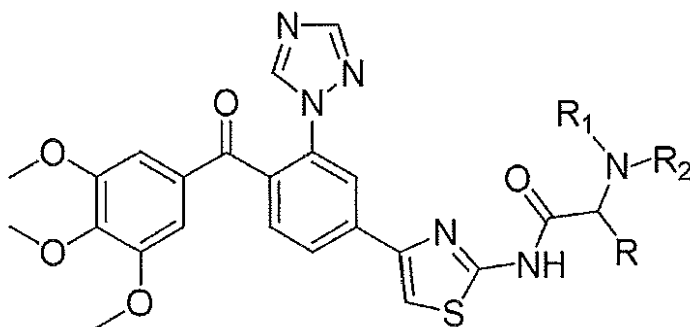
(54) 【発明の名称】 微小管形成阻害剤として有用なベンゾフェノンチアゾール誘導体及びその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

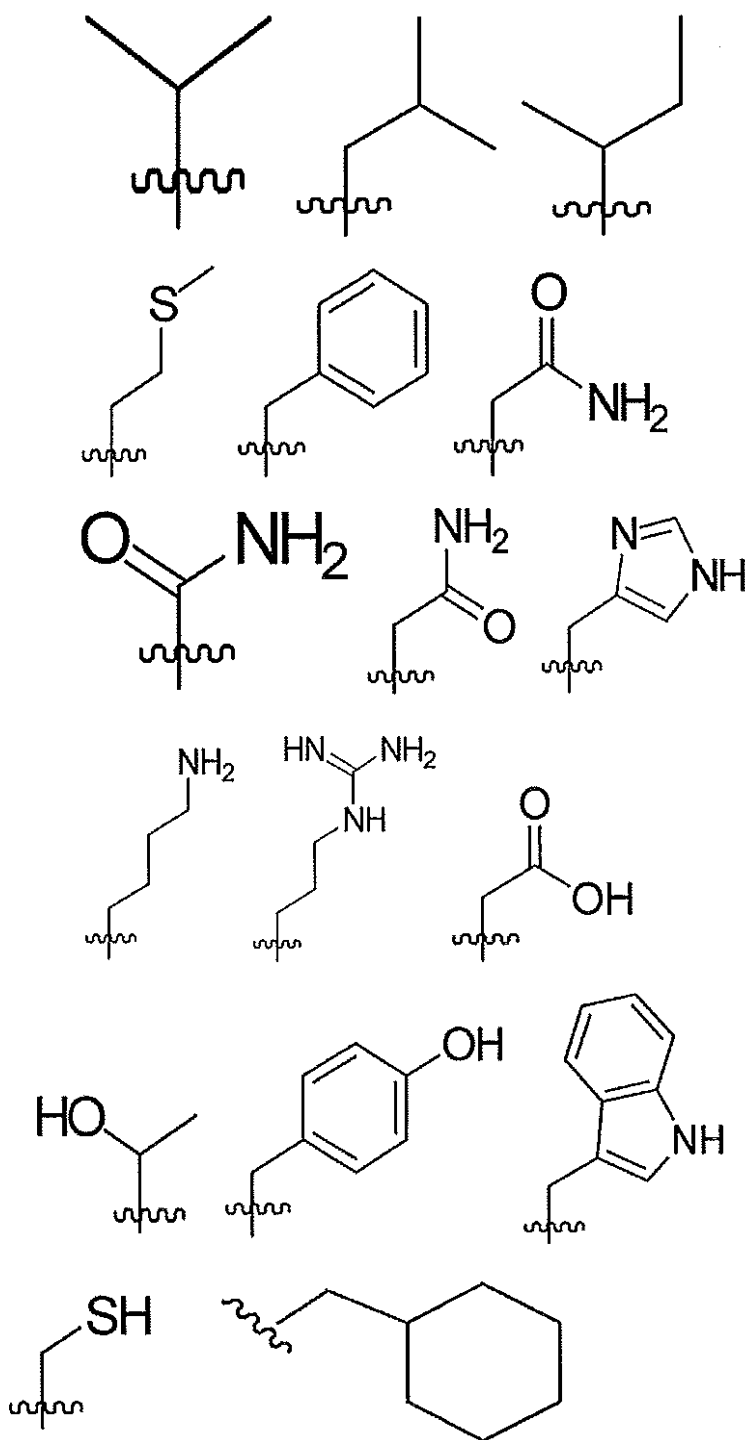
下記の式 1 :

【化 4】



(式中の、 R_1 及び R_2 はそれぞれ独立して、水素(H)又はメチル(CH_3)であり； R は水素、メチル、エチル又は下記の残基から選ばれる一つである

【化 5】



10

20

30

40

) : で表される化合物、又はその異性体、薬学的に許容されるその塩、その水和物若しくはその溶媒和物。

【請求項 2】

次の化合物：

化合物 6 1 5

N - (4 - (3 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシベンゾイル) フェニル) チアゾール - 2 - イル) - 2 - アミドアセトアミド；

化合物 6 2 4

50

(S) - N - (4 - (3 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (3, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) フェニル) チアゾール - 2 - イル) - 2 - アミノ - 3 - メチルブタンアミド;

化合物 6 2 5

(S) - N - (4 - (3 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (3, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) フェニル) チアゾール - 2 - イル) - 2 - アミノ - 3 - フェニルプロパンアミド;

化合物 6 3 1

N - (4 - (3 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (3, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) フェニル) チアゾール - 2 - イル) - 2 - (ジメチルアミノ) アセトアミド;

10

化合物 6 4 6

(S) - N - (4 - (3 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (3, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) フェニル) チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキシアミド;

化合物 6 4 7

(S) - N - (4 - (3 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (3, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) フェニル) チアゾール - 2 - イル) - 2 - アミノ - 4 - メチルペンタンアミド;

化合物 6 4 8

20

(S) - N - (4 - (3 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (3, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) フェニル) チアゾール - 2 - イル) - 2 - アミノ - 3 - シクロヘキシルプロパンアミド;

化合物 6 5 2

N - (4 - (3 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (3, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) フェニル) チアゾール - 2 - イル) - 2 - アミノ - 3 - メチルブタンアミド;

化合物 6 5 3

(R) - N - (4 - (3 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (3, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) フェニル) チアゾール - 2 - イル) - 2 - アミノ - 3 - メチルブタンアミド;

30

から選ばれる化合物、又はその異性体、薬学的に許容されるその塩、その水和物若しくはその溶媒和物。

【請求項 3】

化合物が、(S) - N - (4 - (3 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (3, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) フェニル) チアゾール - 2 - イル) - 2 - アミノ - 3 - メチルブタンアミドである、請求項 1 又は 2 に記載の化合物、又はその異性体、薬学的に許容されるその塩、その水和物若しくはその溶媒和物。

【請求項 4】

化合物が、(S) - N - (4 - (3 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (3, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) フェニル) チアゾール - 2 - イル) - 2 - アミノ - 3 - フェニルプロパンアミドである、請求項 1 又は 2 に記載の化合物、又はその異性体、薬学的に許容されるその塩、その水和物若しくはその溶媒和物。

40

【請求項 5】

請求項 1 又は 2 に記載の化合物、又はその異性体、薬学的に許容されるその塩、その水和物若しくはその溶媒和物、及び薬学的に許容される賦形剤又は担体を含含有してなる医薬組成物であって、組成物が、悪性腫瘍の治療に有用である医薬組成物。

【請求項 6】

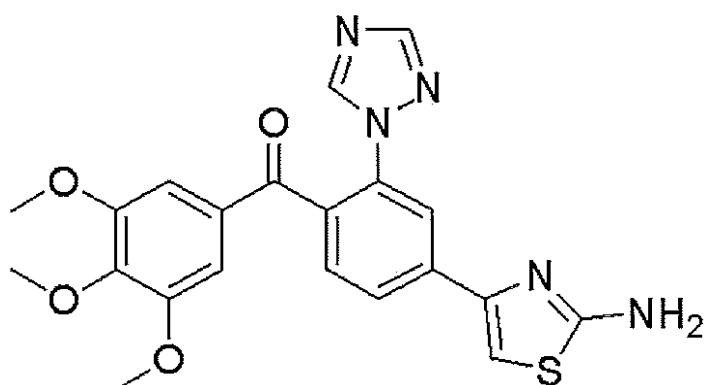
化合物 5 1 6 [{ 4 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル } (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) メタノン]

50

を式 3 又は 5 で表される化合物と反応させることを含んでなる、式 6 で表される化合物を製造する方法。

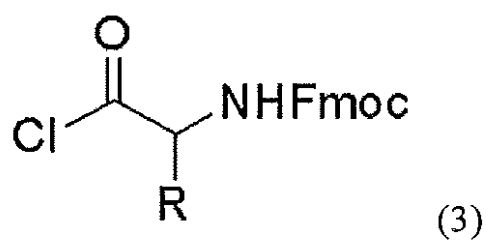
【化 6】

[化合物 5 1 6]



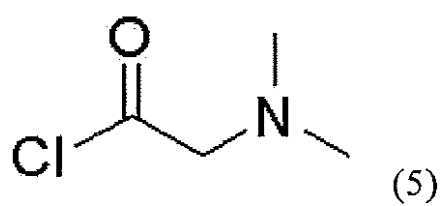
10

【化 7】



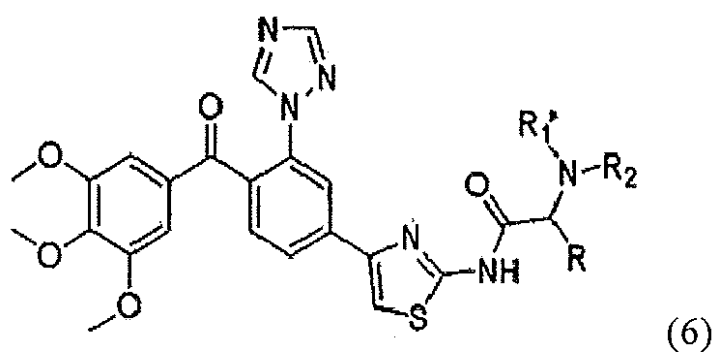
20

【化 8】



30

【化 9】

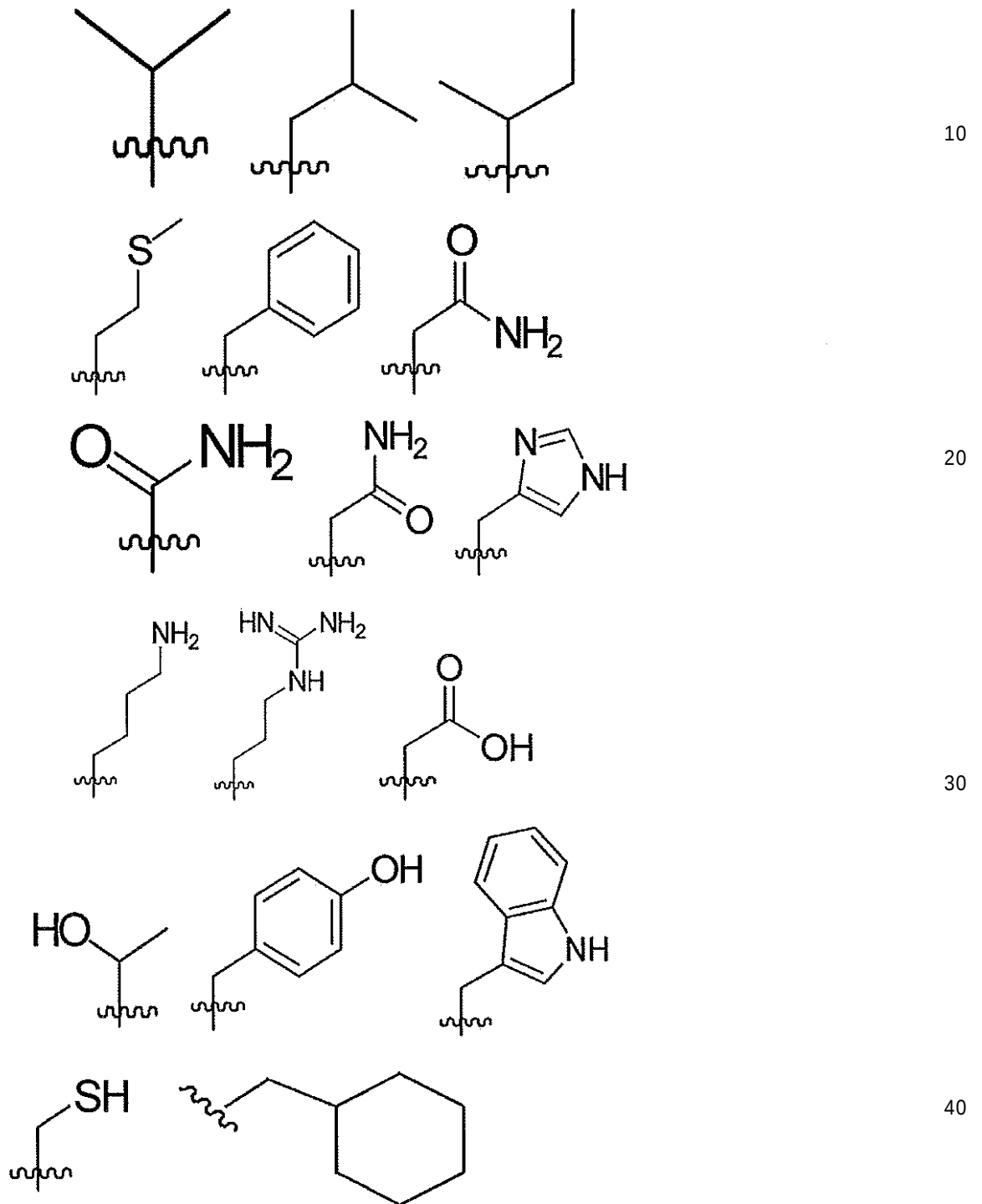


40

50

(式中の、 R_1 は Fmoc (N - a - 9 - フルオレニルメトキシカルボニル) 基又は CH_3 であり； R_2 は H 又は CH_3 であり；及び、R は水素、メチル、エチル、又は下記の残基から選ばれる一つである)。

【化 10】



【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は微小管形成阻害剤として有用なチアゾールを含有するベンゾフェノン誘導体、その異性体、薬学的に許容されるその塩、その水和物又はその溶媒和物、これを含む

医薬組成物、その治療剤としての用途及びその製造方法に係る。本発明のベンゾフェノンチアゾール誘導体は微小管の形成を阻害し、悪性腫瘍の活性的な増殖細胞を殺滅して、一般的な細胞増殖を制御する。

【背景技術】

【0002】

本出願人は、韓国特許出願第10-2006-0094019号(2006年9月27日出願)、その優先権主張出願である韓国特許出願第10-2007-0083856号(2007年8月21日出願)及びPCT国際出願PCT/KR2007/004625号(2007年9月21日出願)において、微小管形成阻害活性を有する新規なベンゾフェノン誘導体を開示した。

10

【0003】

PCT/KR2007/004625号に開示されている化合物のうち、特に化合物516[{ 4 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル } (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) メタノン] は強力な有糸分裂阻害活性と細胞毒性を示すことが分かったが、動物実験の結果、その低い溶解度による組織における沈着によって毒性が引き起こされることが明らかになった。

【0004】

それ故に、本発明者らは、ベンゾフェノン誘導体の溶解度改善を通じて一層優れた薬効と低い毒性を有する化合物を開発するために努力してきたところ、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は、化合物516[{ 4 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル } (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) メタノン] の誘導体として、効果的な有糸分裂阻害活性と優れた抗癌活性、及び改善された溶解度そしてそれによる著しく減少した毒性を有する、新規なベンゾフェノンチアゾール化合物を提供する。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】韓国特許出願第10-2006-0094019号

【特許文献2】韓国特許出願第10-2007-0083856号

【特許文献3】PCT国際出願PCT/KR2007/004625号

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

従って、本発明は前述した問題点を解決するために案出されたもので、本発明の1つの目的は、直接又は間接的に活性な有糸分裂細胞に対して毒性があり、悪性腫瘍、ウイルス及び細菌感染、再発性血管閉塞、炎症性疾患、自己免疫疾患及び乾癬の治療に有用な化合物を提供することである。

【0007】

従って、本発明は、微小管の形成を阻害するのに有用な新規なベンゾフェノンチアゾール誘導体、又はその異性体、薬学的に許容されるその塩、その水和物又はその溶媒和物を提供する。

40

【0008】

本発明の他の目的は、微小管の形成を阻害するのに有用なチアゾールを含有するベンゾフェノン誘導体、その異性体、薬学的に許容されるその塩、その水和物又はその溶媒和物を有効成分として含む医薬組成物を提供することである。

【0009】

本発明のさらに他の目的は、微小管の形成を阻害するのに有用なチアゾールを含有するベンゾフェノン誘導体、その異性体、薬学的に許容されるその塩、その水和物又はその溶媒和物の製造方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

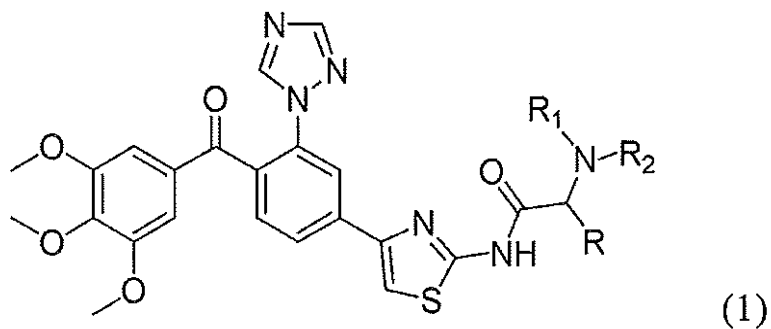
50

【 0 0 1 0 】

本発明によると、前述の及びその他の目的は、式 1 で表される化合物、その異性体、薬学的に許容されるその塩、その水和物又はその溶媒和物を提供することによって達成される。

【 0 0 1 1 】

【 化 1 】



10

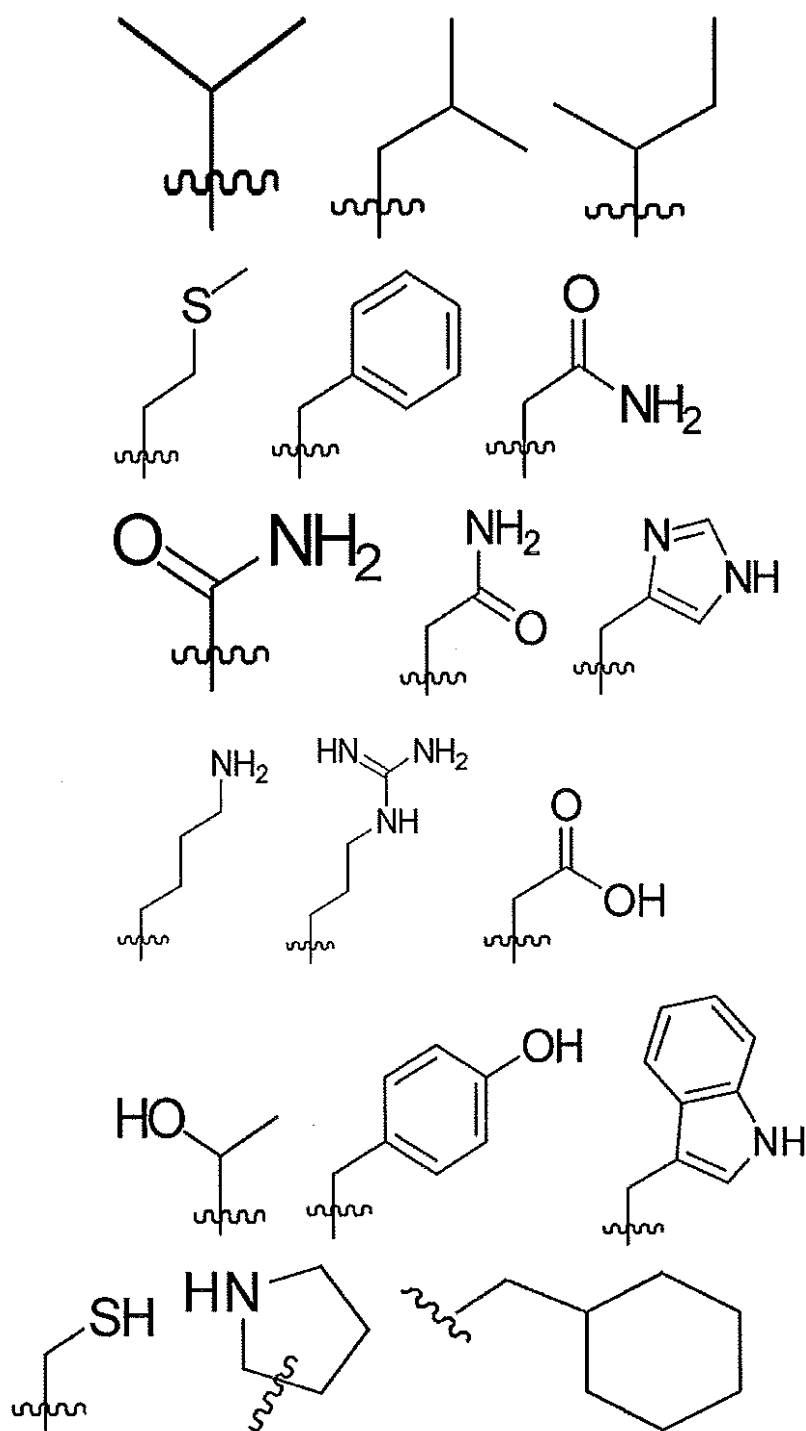
【 0 0 1 2 】

上記式において、 R_1 及び R_2 は、それぞれ独立して、水素(H)又はメチル(CH_3)である。R は水素、メチル、エチル、又は、 R_1 及び R_2 が互いに連結して環を形成している

20

【 0 0 1 3 】

【化 2】



10

20

30

40

【 0 0 1 4 】

式 1 で表される好ましい化合物の例を次の表 1 に示す。

【 0 0 1 5 】

【表 1】

表 1

化合物 615		化合物 624	
化合物 625		化合物 631	
化合物 646		化合物 647	
化合物 648		化合物 652	
化合物 653			

【 0 0 1 6 】

本発明の他の態様によれば、式 1 の化合物、その異性体、薬学的に許容されるその塩、その水和物又はその溶媒和物を有効成分とし、薬学的に許容される賦形剤又は担体を含む、微小管の形成を阻害するための医薬組成物を提供する。

以下、本発明の化合物の製造方法を詳細に説明する。

【 0 0 1 7 】

式 1 の化合物は各種の文献に知られている方法 (Nguyen-Hai Nam et al., Bioorg. Med. Chem. 2003, 11, 1021; Rebecca Braslau et al., Org. Lett. 2000, 10, 1399; Akira Oku et al., J. Org. Chem. 1986, 19, 3732; Francois Clemence et al., J. Med. Chem. 1988, 7, 1453; Yu Su et al., Org. Lett. 2005, 7, 367) に従って製造することができる。式 1 の化合物を製造する方法を次の反応式 I を参照して詳細に説明する。

【 0 0 1 8 】

10

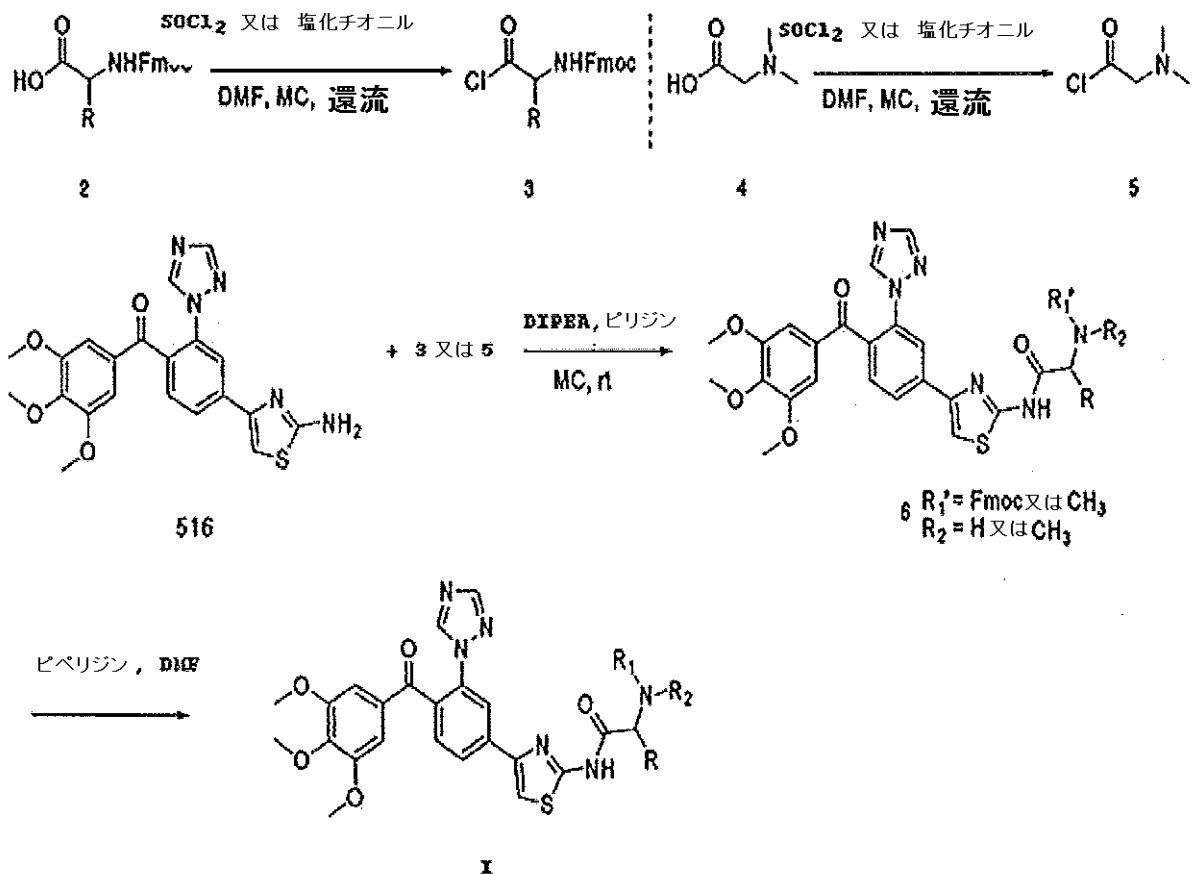
20

30

40

【化 3】

[反応式 1]



【 0 0 1 9 】

前記反応式 I において、

Fmoc は N - α - 9 - フルオレニルメトキシカルボニル基であり、

DIPEA はジイソプロピルエチルアミン(diisopropylethylamine)であり、

MC は塩化メチレン(methylene chloride)であり、

Ph はフェニル(phenyl)であり、

DMF は N , N - ジメチルホルムアミド(N,N-dimethylformamide)であり、

R、R₁ 及び R₂ は前記で定義した通りである。

【 0 0 2 0 】

前記反応式 I によれば、出発物質である式 2 の化合物又は式 4 の化合物に、それぞれ、塩化チオニル(SOCl₂)又は塩化オキサリル(oxalyl chloride)を加えて、式 3 の化合物又は式 5 の化合物を製造し、式 3 又は 5 の化合物を、化合物 516 [{ 4 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル } (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) メタノン] と反応させることによって、式 6 の化合物を製造し、次いで脱保護反応を実施する。

【発明の効果】

【 0 0 2 1 】

前述から明らかなように、本発明のベンゾフェノンチアゾール誘導体は、微小管の形成を阻害して、悪性腫瘍の活性的な増殖細胞を殺滅するので、悪性腫瘍、ウィルス及び細菌感染、再発性血管閉塞、炎症性疾患、自己免疫疾患及び乾癬の治療剤として有用である。

【図面の簡単な説明】

10

20

30

40

50

【 0 0 2 2 】

本発明の上記及びその他の目的、特徴及びその他の利点は、添付の図面を併用して以下の詳細な説明から明確に理解できるであろう。

【図 1】図 1 は、ヒト由来結腸直腸癌細胞株 (C X - 1) を用いた化合物 5 1 6 の薬効実験の結果であって、化合物 5 1 6 の各投与日における腫瘍体積を示したグラフである。

【図 2】図 2 は、ヒト由来結腸直腸癌細胞株 (C X - 1) を用いた化合物 6 2 4、6 2 5 及び 6 3 1 の薬効実験結果であって、化合物 6 2 4、6 2 5 及び 6 3 1 の各投与日における腫瘍体積を示したグラフである。

【図 3】図 3 は、ヒト由来結腸直腸癌細胞株 (H C T - 1 5) を用いた化合物 6 2 4 の薬効実験結果であって、化合物 6 2 4 の各投与日における腫瘍体積を示したグラフである。

10

【図 4】図 4 は、ヒト由来肺がん細胞株 (A 5 4 9) を用いた化合物 6 2 4 の薬効実験結果であって、化合物 6 2 4 の各投与日における腫瘍体積を示したグラフである。

【図 5】図 5 は、ヒト由来胃がん細胞株 (M K N 4 5) を用いた化合物 6 2 4 の薬効実験結果であって、化合物 6 2 4 の各投与日における腫瘍体積を示したグラフである。

【図 6】図 6 は、ヒト由来非小細胞肺がん細胞株 (c a l u - 6) を用いた化合物 6 2 4 の薬効実験結果であって、化合物 6 2 4 の各投与日における腫瘍体積を示したグラフである。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 2 3 】

以下、実施例、製造例及び実験例を参照して本発明をさらに詳述する。但し、これら例は本発明の例示に過ぎず、本発明の範囲及び精神がこれらだけに限定されるものではない。

20

【実施例】

【 0 0 2 4 】

実施例 1：化合物 6 1 5 の合成

N - (4 - (3 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシベンゾイル) フェニル) チアゾール - 2 - イル) - 2 - アミノアセトアミドの合成

F m o c - グリシン (0 . 9 4 g、3 . 1 6 m m o l) 及び N , N - ジメチルホルムアミド (1 滴) を塩化メチレン (5 m L) に溶かし、室温で塩化チオニル (S O C l ₂) (0 . 3 m L) を加えて、得られた混合物を 1 時間還流撹拌した。反応終了後、反応溶液を室温に下げ、減圧乾燥して溶媒を除去し、得られた化合物 (1 g) を、塩化メチレン (1 0 m L) とピリジン (0 . 1 3 m L) に溶解した化合物 5 1 6 (0 . 4 5 g、1 . 0 7 m m o l) の溶液に加えて、得られた混合物を室温で一晩撹拌した。反応終了後、得られた生成物を減圧乾燥して溶媒を除去し、カラムクロマトグラフィー (S i O ₂ ; M C / M e O H 4 0 / 1 ~ 1 0 / 1) で精製して、固体の化合物 (0 . 5 4 g、7 1 . 6 %) を得た。得られた化合物 (0 . 4 6 g、0 . 6 4 m m o l) を N , N - ジメチルホルムアミド (3 m L) に溶かし、室温でピペリジン (7 6 μ L) を加えて、得られた混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応終了後、得られた溶液を減圧乾燥して溶媒を除去した後、得られた生成物をカラムクロマトグラフィー (S i O ₂ ; M C / M e O H 2 0 / 1 ~ 5 / 1) で精製して、白色固体の化合物 6 1 5 (2 4 6 . 6 m g、7 7 . 9 %) を得た。

30

40

【 0 0 2 5 】

¹ H N M R (4 0 0 M H z、アセトン) δ : 8 . 7 9 0 (s , 1 H)、8 . 3 7 2 (d , J = 1 . 4 8 H z , 1 H)、8 . 3 1 5 (d d , J = 8 . 0 , 1 . 6 H z , 1 H)、7 . 9 6 9 (s , 1 H)、7 . 8 9 3 (s , 1 H)、7 . 7 7 5 (d , J = 8 . 1 2 H z , 1 H)、3 . 8 2 9 - 3 . 8 1 5 (s , 9 H)、3 . 7 1 1 (s , 2 H)。

M S (E S I) m / z : 4 9 5 (M ⁺ + H)。

【 0 0 2 6 】

実施例 2：化合物 6 2 4 の合成

(S) - N - (4 - (3 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (3

50

、4、5 - トリメトキシベンゾイル) フェニル) チアゾール - 2 - イル) - 2 - アミノ - 3 - メチルブタンアミドの合成

前記化合物 6 1 5 の合成と同じ方法によって白色固体の化合物 6 2 4 (2 . 2 5 g、5 3 . 2 %) を得た。

【 0 0 2 7 】

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

MS (ESI) m/z : 5 3 7 ($\text{M}^+ + \text{H}$)。

【 0 0 2 8 】

実施例 3 : 化合物 6 2 5 の合成

(S) - N - (4 - (3 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシベンゾイル) フェニル) チアゾール - 2 - イル) - 2 - アミノ - 3 - フェニルプロパンアミドの合成

化合物 6 1 5 の合成と同じ方法によって、白色固体の化合物 6 2 5 (1 3 . 6 mg、2 1 . 2 %) を得た。

【 0 0 2 9 】

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

MS (ESI) m/z : 5 8 5 ($\text{M}^+ + \text{H}$)。

【 0 0 3 0 】

実施例 4 : 化合物 6 3 1 の合成

N - (4 - (3 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシベンゾイル) フェニル) チアゾール - 2 - イル) - 2 - (ジメチルアミノ) アセトアミドの合成

N , N - ジメチルグリシン (4 4 6 . 8 mg、4 . 3 3 mmol) 及び N , N - ジメチルホルムアミド (1 滴) を塩化メチレン (5 mL) に溶かし、室温で塩化チオニル (SOCl_2) (0 . 4 1 mL) を加えて、得られた混合物を 7 0 ° で 1 時間攪拌した。反応が終結した後、反応溶液を室温まで冷却して、減圧乾燥で溶媒を除去して、中間体である化合物 5 を得た。化合物 5 1 6 (9 4 . 6 mg、0 . 2 2 mmol) を塩化メチレン (5 mL) 及びピリジン (2 6 . 2 μL) に溶かし、化合物 5 (6 8 . 3 mg) を加えて、室温で一晩攪拌した。反応が終結した後、反応溶液を減圧乾燥して溶媒を除去した後、得られた生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 , MC / MeOH 4 0 / 1 ~ 5 / 1) で精製して、褐色の化合物 6 3 1 (2 4 . 1 mg、2 1 . 3 %) を得た。

【 0 0 3 1 】

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

MS (ESI) m/z : 5 2 3 ($\text{M}^+ + \text{H}$)。

【 0 0 3 2 】

実施例 5 : 化合物 6 4 6 の合成

(S) - N - (4 - (3 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (3

, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) フェニル) チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキシアミドの合成

化合物 615 の合成と同じ方法によって、白色固体の化合物 646 (7.8 mg、25.1%) を得た。

【0033】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、MeOD) δ : 8.817 (s, 1H)、8.268 (m, 2H)、7.940 (s, 1H)、7.845 (s, 1H)、7.744 (m, 1H)、6.970 (s, 2H)、4.068 - 4.037 (m, 1H)、3.826 (s, 3H)、3.789 (s, 6H)、3.181 (m, 1H)、2.686 - 2.617 (m, 1H)、2.344 - 2.263 (m, 1H)、2.344 (m, 1H)、2.05 - 1.841 (m, 3H)。

MS (ESI) m/z : 535 ($M^+ + H$)。

【0034】

実施例 6: 化合物 647 の合成

(S) - N - (4 - (3 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (3, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) フェニル) チアゾール - 2 - イル) - 2 - アミノ - 4 - メチルペンタンアミドの合成

化合物 615 の合成と同じ方法によって、白色固体の化合物 647 (8.5 mg、23.6%) を得た。

【0035】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、CDCl₃) δ : 8.311 (s, 1H)、8.105 - 8.055 (m, 2H)、7.942 (s, 1H)、7.649 (d, $J = 7.96$ Hz, 1H)、7.439 (s, 1H)、6.978 (s, 2H)、3.892 (s, 3H)、3.814 (s, 6H)、3.742 - 3.725 (m, 1H)、1.999 - 1.925 (m, 2H)、1.508 - 1.462 (m, 1H)、1.018 (t, $J = 5.96$ Hz, 6H)。

MS (ESI) m/z : 551 ($M^+ + H$)。

【0036】

実施例 7: 化合物 648 の合成

(S) - N - (4 - (3 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (3, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) フェニル) チアゾール - 2 - イル) - 2 - アミノ - 3 - シクロヘキシルプロパンアミドの合成

化合物 615 の合成と同じ方法によって、白色固体の化合物 648 (46.8 mg、36%) を得た。

【0037】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、CDCl₃) δ : 8.305 (s, 1H)、8.099 - 8.049 (m, 2H)、7.936 (s, 1H)、7.643 (d, $J = 8.04$ Hz, 1H)、7.434 (s, 1H)、7.257 (s, 1H)、6.972 (s, 2H)、3.886 (s, 3H)、3.783 - 3.748 (m, 7H)、2.044 - 1.309 (m, 13H)。

MS (ESI) m/z : 631 ($M^+ + 40$)。

【0038】

実施例 8: 化合物 652 の合成

N - (4 - (3 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (3, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) フェニル) チアゾール - 2 - イル) - 2 - アミノ - 3 - メチルブタンアミドの合成

前記化合物 615 の合成と同じ方法によって、Fmoc - パリン(ラセミ型異性体)を用いて、白色固体の化合物 652 (258.2 mg、63.1%) を得た。

【0039】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、CDCl₃) δ : 8.338 (s, 1H)、8.17

10

20

30

40

50

2 (d , J = 1 . 5 2 H z , 1 H) 、 8 . 0 3 5 (d d , J = 8 . 0 8 , 1 . 4 0 H z , 1 H) 、 7 . 9 3 7 (s , 1 H) 、 7 . 6 5 3 (d , J = 8 . 0 8 H z , 1 H) 、 7 . 3 8 1 (s , 1 H) 、 6 . 9 8 5 (s , 2 H) 、 3 . 8 1 9 (s , 6 H) 、 3 . 5 5 6 (d , J = 3 . 6 H z , 1 H) 、 2 . 4 8 1 (m , 1 H) 、 1 . 0 9 2 (d , J = 6 . 9 6 H z , 3 H) 、 0 . 9 0 9 (d , J = 6 . 9 2 H z , 3 H) 。

MS (ESI) m/z : 537 (M⁺ + H)。

【0040】

実施例 9 : 化合物 653 の合成

(R) - N - (4 - (3 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシベンゾイル) フェニル) チアゾール - 2 - イル) - 2 - アミノ - 3 - メチルブタンアミドの合成

前記化合物 615 の合成と同じ方法によって、Fmoc - D - バリンを用いて白色固体の化合物 653 (2 . 2 5 g , 53 . 2 %) を得た。

【0041】

¹H NMR (400 MHz , CDCl₃) δ : 8 . 338 (s , 1 H) 、 8 . 172 (d , J = 1 . 52 H z , 1 H) 、 8 . 035 (d d , J = 8 . 08 , 1 . 40 H z , 1 H) 、 7 . 937 (s , 1 H) 、 7 . 653 (d , J = 8 . 08 H z , 1 H) 、 7 . 381 (s , 1 H) 、 6 . 985 (s , 2 H) 、 3 . 819 (s , 6 H) 、 3 . 556 (d , J = 3 . 6 H z , 1 H) 、 2 . 481 (m , 1 H) 、 1 . 092 (d , J = 6 . 96 H z , 3 H) 、 0 . 909 (d , J = 6 . 92 H z , 3 H) 。

MS (ESI) m/z : 537 (M⁺ + H)。

【0042】

試験例 1 : 水に対する溶解度の測定

本発明に係る化合物は、動物実験で確認したように、化合物 516 の低い溶解度に起因する組織への沈着による毒性を克服しようと開発されたものである。これを考慮して、これらの化合物の水に対する溶解度を測定した。

【0043】

1 . 実験方法

(1) 検量線の作成

化合物を濃度が 1 mg / mL になるようにアセトニトリルに溶解して、移動相によって、5、12.5、25、50、100 μg / mL の濃度になるように希釈した。

【0044】

(2) 検体の調製

1 . 化合物を蒸留水に加えてそれぞれの検体の濃度が 10 mg / mL になるように調節して、恒温攪拌器 (25 、 200 rpm) で約 7 日間攪拌し、ろ過して、適正濃度になるように、移動相によって希釈した。

【0045】

2 . 化合物を蒸留水に加えて、それぞれの検体の濃度が 10 mg / mL になるように調節して、30 分間超音波処理し、5 分間攪拌し、ろ過し、再び 30 分間超音波処理して、適正濃度になるように移動相によって希釈した。

【0046】

2 . HPLC 条件

UV : 215 nm

流速 : 1 mL / mL

注入量 : 10 μL

カラム温度 : 25

カラム : Kromasil C8 (4 . 6 × 150 mm , 5 μm)

移動相 : 20 mM 酢酸アンモニウム、pH 5 . 0 / ACN (60 / 40)

【0047】

3 . 試験結果

10

20

30

40

50

本発明の化合物の溶解度を化合物 5 1 6 の溶解度と比較して、得られた結果を次の表 2 に示す。

【 0 0 4 8 】

【表 2】

表 2

	化合物 5 1 6	化合物 6 1 5	化合物 6 2 4	化合物 6 2 5	化合物 6 3 1	化合物 6 4 6	化合物 6 4 7	化合物 6 4 8
溶解度 (mg/mL)	0.5	23.3	14.9	11.0	25.4	29.1	12.1	12.5

10

【 0 0 4 9 】

表 2 から分るように、化合物 5 1 6 が 0 . 5 m g / m L の極めて低い溶解度を示した一方、本発明の化合物は 1 0 m g / m L 又はそれ以上の高い溶解度を示した。これは現在入手可能な対照薬物 A C 7 7 0 0 と同等又はそれ以上である (Anticancer Drug Des.1999,D ec;14(6):539-48 を参照されたい)。

【 0 0 5 0 】

20

試験例 2：本発明の化合物のマウスに対する薬学的効果

1．実験動物

Central Lab Animal Inc.から入手した雄性 B A L B / c ヌードマウス (4 週齢) をヒト異種移植実験に使用した。隔離された無菌飼育ケージで、マウスに滅菌飼料及び飲水を自由に供給して、ケージの温度を 23 ± 0.5 に維持した。

【 0 0 5 1 】

2．細胞株

異種移植試験のためのヒト癌モデル、C X - 1 (ヒト結腸腺癌) を D K F Z (German Cancer Research Center) から入手し、そして H C T - 1 5 (ヒト結腸直腸腺癌)、C C L - 2 2 5) 及び A 5 4 9 (ヒト肺癌、C C L - 1 8 5) を A T C C (American Type Culture Collection, Rockville, MD, USA) から入手した。ヒト癌細胞、M K N 4 5 (ヒト胃腺癌、# 8 0 1 0 3) 及び c a l u - 6 (ヒト肺癌、# 3 0 0 5 6) は K C L B (Korean Cell Line Bank) から入手した。

30

【 0 0 5 2 】

C X - 1 を 1 0 % 熱不活性化ウシ胎仔血清 (Gibco) と 1 % Antibiotics-Antymycotics (Gibco) を補完した D M E M (Dulbecco's Modified Eagle's Medium, Gibco) を使用して、培養器 (3 7 、 5 % C O ₂、9 5 % 空気) で培養した。その他の細胞株は 1 0 % 熱不活性化ウシ胎仔血清 (Gibco) と 1 % Antibiotics-Antymycotics (Gibco) を補完した R P M 1 6 4 0 (Gibco BRL) 培地を使用して、培養器 (3 7 、 5 % C O ₂、9 5 % 空気) で培養した。

40

【 0 0 5 3 】

3．インビボ抗がん活性

インビボでのヒト異種移植試験を以下の方法で実施した。インビトロで増殖したヒト由来癌細胞株 (C X - 1 , H C T - 1 5 , A 5 4 9 , M K N 4 5 , c a l u - 6) を B A L B / c ヌードマウスの腹部に皮下注射してインビボで増殖させた。2 0 ~ 2 5 日目に、マウスを頸椎脱臼法で致死させ、マウスで増殖した固形癌を無菌的に分離して、結合或いは壊死組織又は皮膚を除去した新鮮な癌細胞を採取した。腫瘍の断片を B A L B / c ヌードマウスに移植した。

【 0 0 5 4 】

ヒト由来癌細胞株を B A L B / c ヌードマウスに移植した後 1 5 ~ 3 0 日目に、所定の

50

サイズに癌細胞が増殖したマウスを集めて実験に使用した。癌移植後に腫瘍細胞のサイズが $100 \sim 200 \text{ mm}^3$ に成長したとき、それぞれの実験群に、投与スケジュールに合わせて薬物をマウス 10 g 当たり 0.1 mL の用量で注射した。

【0055】

投与後、抗腫瘍活性を、最終日に測定した腫瘍体積を対照群の腫瘍体積と比較して得られた腫瘍生育 (tumor growth) の抗腫瘍抑制率 (inhibition rate, $\text{IR} \%$) で評価した。対照薬物として、現在臨床第 III フェーズが進行中の Sanofi-Aventis 社の AC7700 を用いた。

$$\text{腫瘍サイズ} = (\text{短径})^2 \times (\text{長径}) / 2$$

$$\text{IR} (\%) = [1 - (\text{薬物投与群の平均腫瘍サイズ}) / (\text{対照群の平均腫瘍サイズ})] \times 100$$

【0056】

(1) ヒト由来結腸直腸癌モデル (CX-1) を用いた化合物 516 の薬効試験の結果を次の表 3 と図 1 に示す。図 1 は化合物 516 の各投与日における腫瘍体積を示したグラフである。

【0057】

【表 3】

表 3

実験群 (n=6)	用量 / 日	投与方法	体重変化 (%)	IR (%)	死亡動物数
対照群	-	-	+18.4	-	0 / 6
AC7700	100 mg / kg	q 4 d × 4 (i. p.)	+13.2	48%	2 / 6
化合物 516	5 mg / kg	q 4 d × 4 (i. p.)	+15.2	36%	2 / 6

【0058】

前記表 3 及び図 1 から分かるように、CX-1 異種移植モデルの結果において、化合物 516 は対照薬物、AC7700 と比較して著しく優れた薬効を示したが、インビボにおける強い毒性によって 6 日目及び 7 日目に 2 匹の動物が死亡し、化合物 516 が極めて狭い安全域を有していることを示している。

【0059】

(2) ヒト由来結腸直腸癌モデル (CX-1) を用いた化合物 624、625 及び 631 の薬効試験の結果を次の表 4 及び図 2 に示す。図 2 は化合物 624、625 及び 631 の各投与日における腫瘍体積を示したグラフである。

【0060】

【表 4】

表 4

実験群 (n=6)	用量 / 日	投与方法	体重変化 (%)	I R (%)	死亡動物数
対照群	-	-	+24.5	-	0 / 6
AC7700	100mg / kg	q4d × 4 (i.p.)	+22.8	34%	0 / 6
化合物624	5mg / kg	q4d × 4 (i.p.)	+25.7	28%	0 / 6
	10mg / kg		+14.7	64%	
化合物625	5mg / kg	q4d × 4 (i.p.)	+28.9	21%	0 / 6
	10mg / kg		+24.5	43%	
化合物631	5mg / kg	q4d × 4 (i.p.)	+24.8	23%	0 / 6
	10mg / kg		+26.7	20%	
	20mg / kg		+20.9	37%	

10

【0061】

前記表4及び図2から分かるように、CX-1異種移植モデルの結果において、化合物624、625及び631は対照薬物、AC7700と比較して著しく優れた薬効を示し、化合物516と比較して体重減少もなく、死亡動物もなかった。これはこれらの化合物が顕著に改善された安全性を有していることを示している。特に、化合物624は対照薬物の2倍の薬効を示した。

20

【0062】

(3) ヒト由来結腸直腸癌モデル(HCT-15)を用いた化合物624の薬効試験の結果を次の表5及び図3に示す。図3は化合物624の各投与日における腫瘍体積を示したグラフである。

【0063】

【表5】

表 5

実験群 (n=6)	用量 / 日	投与方法	体重変化 (%)	I R (%)	死亡動物数
対照群	-	-	-3.4	-	0 / 6
AC7700	80mg / kg	q4d × 4 (i.p.)	+5.5	66%	1 / 6
化合物624	5mg / kg	q4d × 4 (i.p.)	+1.8	12%	0 / 6
	7.5mg / kg		+3.2	63%	0 / 6
	10mg / kg		+6.6	69%	0 / 6

30

【0064】

前記表5及び図3から分かるように、さらに実施したHCT-15異種移植モデルの結果においても、化合物624は対照薬物と比較して著しく優れた薬効を示した。

【0065】

(4) ヒト由来肺癌モデル(A549)を用いた化合物624の薬効試験の結果を次の表6及び図4に示す。図4は化合物624の各投与日における腫瘍体積を示したグラフである。

【0066】

40

【表 6】

表 6

実験群 (n=7)	用量 / 日	投与方法	体重変化 (%)	I R (%)	死亡動物数
対照群	-	-	+ 5. 4	-	0 / 7
AC7700	80 mg / kg	q 4 d × 4 (i. p.)	+ 2. 6	6 4 %	0 / 7
化合物 6 2 4	5 mg / kg	q 4 d × 4 (i. p.)	- 1. 7	3 9 %	0 / 7
	7. 5 mg / kg		+ 1. 7	6 1 %	0 / 7
	1 0 mg / kg		- 1. 2	7 1 %	0 / 7

10

【 0 0 6 7 】

前記表 6 及び図 4 から分かるように、さらに実施した A 5 4 9 異種移植モデルの結果においても、化合物 6 2 4 は対照薬物と比較して著しく優れた薬効を示した。

【 0 0 6 8 】

(5) ヒト由来胃癌モデル (M K N 4 5) を用いた化合物 6 2 4 の薬効試験の結果を次の表 7 及び図 5 に示す。図 5 は化合物 6 2 4 の各投与日における腫瘍体積を示したグラフである。

【 0 0 6 9 】

20

【表 7】

表 7

実験群 (n=6)	用量 / 日	投与方法	体重変化 (%)	I R (%)	死亡動物数
対照群	-	-	- 1 5. 3	-	0 / 6
AC7700	80 mg / kg	q 4 d × 4 (i. p.)	+ 7. 8	5 5 %	0 / 6
化合物 6 2 4	5 mg / kg	q 4 d × 4 (i. p.)	- 1 1. 8	2 1 %	0 / 6
	7. 5 mg / kg		+ 2. 9	4 6 %	0 / 6
	1 0 mg / kg		+ 4. 3	6 8 %	0 / 6

30

【 0 0 7 0 】

前記表 7 及び図 5 から分かるように、さらに実施した M K N 4 5 異種移植モデルの結果においても、化合物 6 2 4 は対照薬物と比較して著しく優れた薬効を示した。

【 0 0 7 1 】

(6) ヒト由来非小細胞肺癌モデル (c a l u - 6) を用いた化合物 6 2 4 の薬効試験の結果を次の表 8 及び図 6 に示す。図 6 は化合物 6 2 4 の各投与日にける腫瘍体積を示したグラフである。

【 0 0 7 2 】

40

【表 8】

表 8

実験群 (n = 6)	用量 / 日	投与方法	体重変化 (%)	I R (%)	死亡動物数
対照群	-	-	+ 3 0 . 0	-	0 / 6
AC 7 7 0 0	8 0 m g / k g	q 4 d × 4 (i. p.)	+ 2 2 . 4	8 0 %	0 / 6
化合物 6 2 4	5 m g / k g	q 4 d × 4 (i. p.)	+ 2 6 . 2	4 1 %	0 / 6
	7 . 5 m g / k g		+ 2 6 . 0	7 3 %	0 / 6
	1 0 m g / k g		+ 2 0 . 6	8 2 %	0 / 6

10

【 0 0 7 3 】

前記表 8 及び図 6 から分かるように、さらに実施した c a l u - 6 異種移植モデルの結果においても、化合物 6 2 4 は対照薬物と比較して著しく優れた薬効を示した。

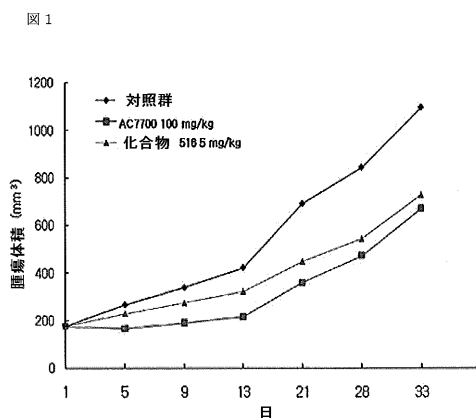
【産業上の利用可能性】

【 0 0 7 4 】

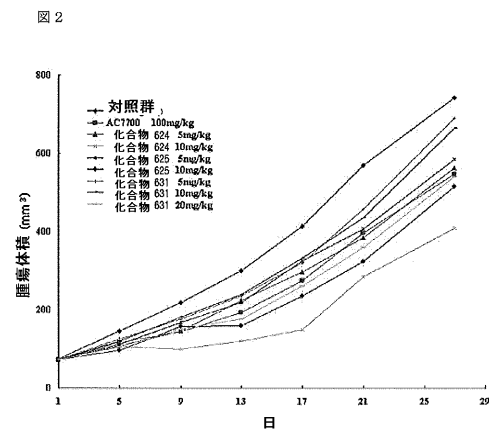
本発明は悪性腫瘍、ウィルス及び細菌感染、再発性血管閉塞、炎症性疾患、自己免疫疾患及び乾癬の治療剤に適用可能である。

20

【図 1】

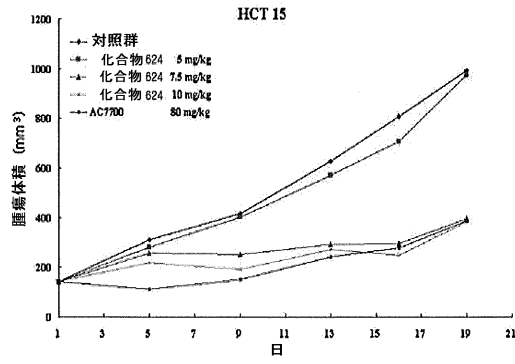


【図 2】



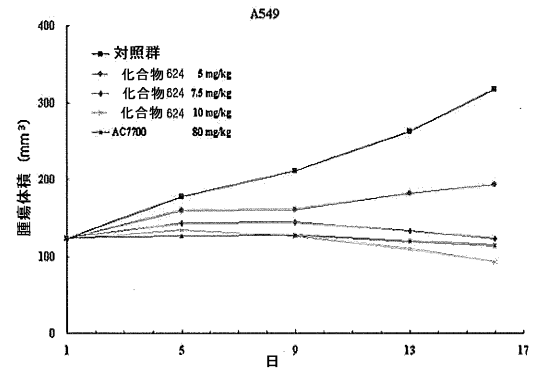
【図 3】

図 3



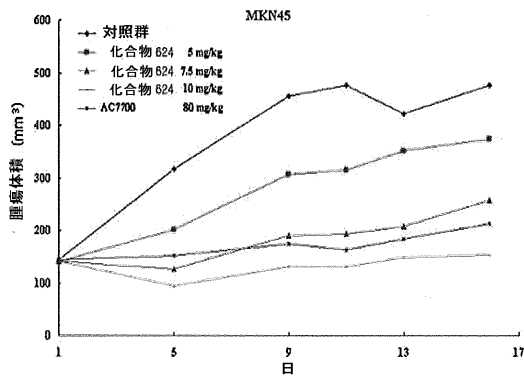
【図 4】

図 4



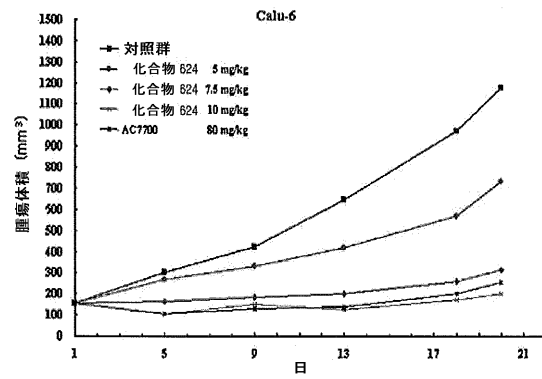
【図 5】

図 5



【図 6】

図 6



フロントページの続き

- (72)発明者 キム ヨンフン
大韓民国 330-831 チュンチョンナムド チョンアンシ ソンゴウブ オセクダンリ 1
5-20
- (72)発明者 イ ジェクウン
大韓民国 330-831 チュンチョンナムド チョンアンシ ソンゴウブ オセクダンリ 1
5-20
- (72)発明者 カン ヒリョン
大韓民国 330-831 チュンチョンナムド チョンアンシ ソンゴウブ オセクダンリ 1
5-20
- (72)発明者 チェ ホジン
大韓民国 330-831 チュンチョンナムド チョンアンシ ソンゴウブ オセクダンリ 1
5-20
- (72)発明者 ムン スンキ
大韓民国 330-831 チュンチョンナムド チョンアンシ ソンゴウブ オセクダンリ 1
5-20
- (72)発明者 キム スジン
大韓民国 330-831 チュンチョンナムド チョンアンシ ソンゴウブ オセクダンリ 1
5-20
- (72)発明者 パク ギュテ
大韓民国 330-831 チュンチョンナムド チョンアンシ ソンゴウブ オセクダンリ 1
5-20
- (72)発明者 ハン ビョンフン
大韓民国 330-831 チュンチョンナムド チョンアンシ ソンゴウブ オセクダンリ 1
5-20
- (72)発明者 キム ダルヒョン
大韓民国 330-831 チュンチョンナムド チョンアンシ ソンゴウブ オセクダンリ 1
5-20
- (72)発明者 チェ ジェフン
大韓民国 330-831 チュンチョンナムド チョンアンシ ソンゴウブ オセクダンリ 1
5-20
- (72)発明者 イ ソンスク
大韓民国 330-831 チュンチョンナムド チョンアンシ ソンゴウブ オセクダンリ 1
5-20
- (72)発明者 アン スンキル
大韓民国 330-831 チュンチョンナムド チョンアンシ ソンゴウブ オセクダンリ 1
5-20
- (72)発明者 イ キョンジュ
大韓民国 330-831 チュンチョンナムド チョンアンシ ソンゴウブ オセクダンリ 1
5-20
- (72)発明者 ペ スヨル
大韓民国 330-831 チュンチョンナムド チョンアンシ ソンゴウブ オセクダンリ 1
5-20

審査官 坂崎 恵美子

- (56)参考文献 国際公開第2004/078144(WO, A1)
国際公開第2005/009940(WO, A1)
国際公開第2006/063585(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 0 7 D 4 1 7 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 0 0

A 6 1 P 3 5 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)