

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成26年4月24日(2014.4.24)

【公表番号】特表2013-523867(P2013-523867A)

【公表日】平成25年6月17日(2013.6.17)

【年通号数】公開・登録公報2013-031

【出願番号】特願2013-504265(P2013-504265)

【国際特許分類】

C 07 D 249/08	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)
A 61 P 35/00	(2006.01)
A 61 P 35/02	(2006.01)
A 61 K 45/00	(2006.01)
C 07 D 405/14	(2006.01)
C 07 D 413/14	(2006.01)
C 07 D 405/12	(2006.01)
C 07 D 403/12	(2006.01)
A 61 K 31/4196	(2006.01)
A 61 K 31/5377	(2006.01)
C 07 D 207/10	(2006.01)
A 61 K 31/4745	(2006.01)
A 61 K 31/7068	(2006.01)
A 61 K 31/506	(2006.01)
A 61 K 31/513	(2006.01)
A 61 K 31/4375	(2006.01)
A 61 K 33/24	(2006.01)
A 61 K 31/337	(2006.01)
A 61 K 31/675	(2006.01)
A 61 K 31/282	(2006.01)
A 61 K 39/395	(2006.01)

【F I】

C 07 D 249/08	5 3 5
A 61 P 43/00	1 1 1
A 61 P 35/00	
A 61 P 35/02	
A 61 K 45/00	
C 07 D 405/14	C S P
C 07 D 413/14	
C 07 D 405/12	
C 07 D 403/12	
A 61 K 31/4196	
A 61 K 31/5377	
C 07 D 207/10	
A 61 K 31/4745	
A 61 K 31/7068	
A 61 K 31/506	
A 61 K 31/513	
A 61 K 31/4375	
A 61 K 33/24	

A 6 1 K 31/337
A 6 1 K 31/675
A 6 1 K 31/282
A 6 1 K 39/395 N

【手続補正書】

【提出日】平成26年3月6日(2014.3.6)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

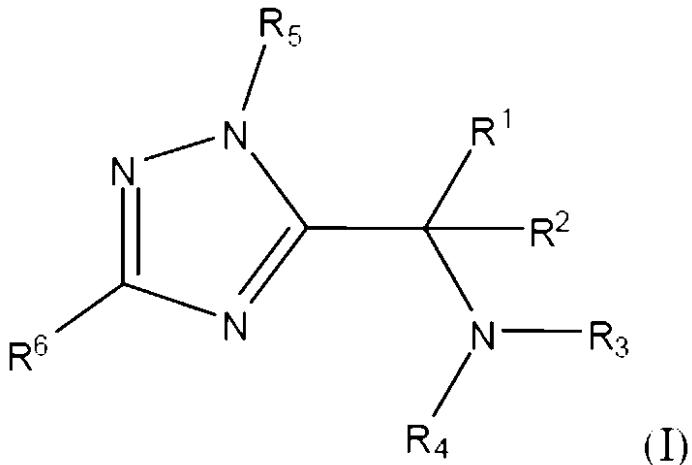
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)

【化1】



〔式中、

R¹はC₁-₆アルコキシ-C₁-₄-アルキル、C₁-₆直鎖アルキル、C₃-₆分枝鎖アルキルおよび-C₃-₆シクロアルキルから選択され；

R²はHおよびC₁-₆直鎖アルキルから選択され；

R³は-(CH₂)₀-₃置換または非置換ピロリジニルであり；

R⁴は-C(O)-CH₂OH、-C(O)-テトラヒドロフラニル、-C(O)-CH(CH₃)-OH、-C(O)-非置換モルホリニルおよび3個までのアルキル基で置換されている-C(O)-モルホリニルから選択され；

R⁵は置換または非置換ベンジルから選択され、ここで、置換基はCl、F、BrおよびIから選択され；

R⁶は3個までのハロゲン原子で置換されているフェニルから選択される。〕

の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

R¹がC₁-₆直鎖アルキル、C₃-₆分枝鎖アルキルおよび-C₃-₆シクロアルキルから選択される、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項3】

R¹がC₁-₆アルコキシ-C₁-₄-アルキルである、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

R¹がC₃-₆分枝鎖アルキルから選択され；

R²がHであり；

R^3 が $-(CH_2)_1\ldots_3$ 置換ピロリジニルであり；
 R^4 が $-C(O)-$ テトラヒドロフラニル、 $-C(O)-CH(CH_3)-OH$ 、3 個までのアルキル基で置換されている $-C(O)-$ モルホリニルから選択され；
 R^5 がベンジルまたは 2 個までのフルオロ原子で置換されているベンジルであり；
 R^6 が 2 個までのハロゲン原子で置換されているフェニルから選択される、
請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

R^1 が t -ブチルであり；
 R^3 が $-(CH_2)_1\ldots_3$ 置換ピロリジニルであり；
 R^4 が $-C(O)-$ テトラヒドロフラニル、 $-C(O)-CH(CH_3)-OH$ 、 $-C(O)-2,6$ -ジメチルモルホリニルから選択され；
 R^5 がベンジルまたは 1 個のフルオロ原子で置換されているベンジルであり；
 R^6 が 2 個までのフルオロ原子で置換されているフェニルから選択される、
請求項 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

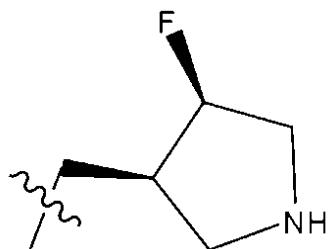
【請求項 6】

R^3 が $-(CH_2)_1\ldots_3$ 置換ピロリジニルであり；
 R^4 が $-C(O)-2$ -テトラヒドロフラニル、 $-C(O)-CH(CH_3)-OH$ 、 $-C(O)-2,6$ -ジメチルモルホリニルである、
請求項 4 または 5 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

R^3 が

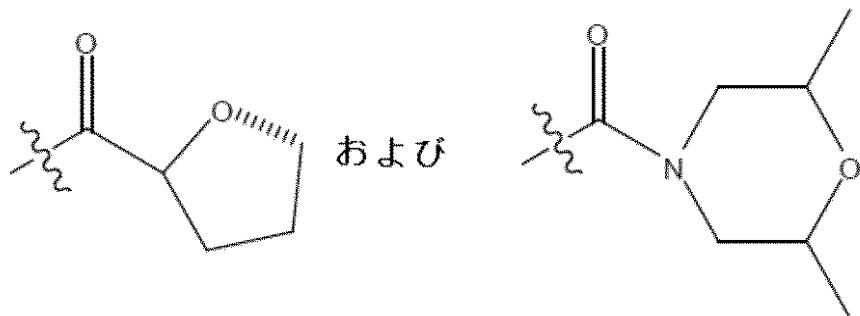
【化 2】



であり；

R^4 が $-C(O)-CH(CH_3)-OH$ および

【化 3】



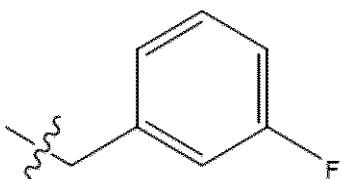
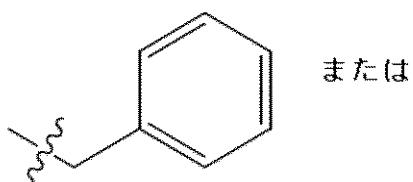
から選択される、

請求項 6 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

R^5 が

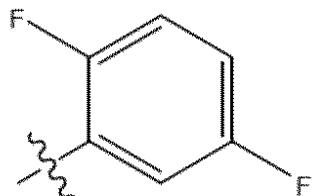
【化4】



であり；

 R^6 が

【化5】



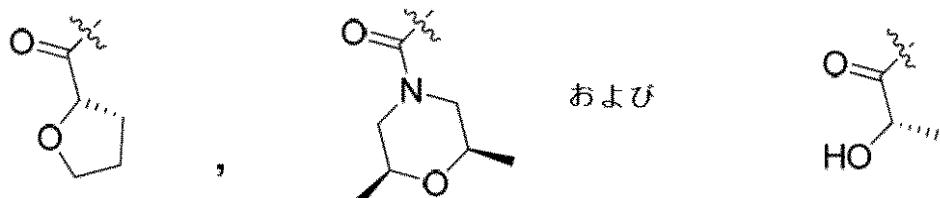
である、

請求項7に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項9】

 R^4 が：

【化6】



から選択される、請求項1～8のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項10】

次のものから選択される、請求項1に記載の化合物：

$N - ((R) - 1 - (3 - (2,5 - \text{ジフルオロフェニル}) - 1 - (3 - \text{フルオロベンジル}) - 1 H - 1,2,4 - \text{トリアゾール} - 5 - \text{イル}) - 2,2 - \text{ジメチルプロピル}) - N - (((3R,4R) - 4 - \text{フルオロピロリジン} - 3 - \text{イル})\text{メチル}) - 2,6 - \text{ジメチルモルホリン} - 4 - \text{カルボキサミド}$ ；

$N - ((R) - 1 - (1 - \text{ベンジル} - 3 - (2,5 - \text{ジフルオロフェニル}) - 1 H - 1,2,4 - \text{トリアゾール} - 5 - \text{イル}) - 2,2 - \text{ジメチルプロピル}) - N - (((3R,4R) - 4 - \text{フルオロピロリジン} - 3 - \text{イル})\text{メチル}) - 2,6 - \text{ジメチルモルホリン} - 4 - \text{カルボキサミド}$ ；
 $(S) - N - ((R) - 1 - (1 - \text{ベンジル} - 3 - (2,5 - \text{ジフルオロフェニル}) - 1 H - 1,2,4 - \text{トリアゾール} - 5 - \text{イル}) - 2,2 - \text{ジメチルプロピル}) - N - (((3R,4R) - 4 - \text{フルオロピロリジン} - 3 - \text{イル})\text{メチル})\text{テトラヒドロフラン} - 2 - \text{カルボキサミド}$ ；

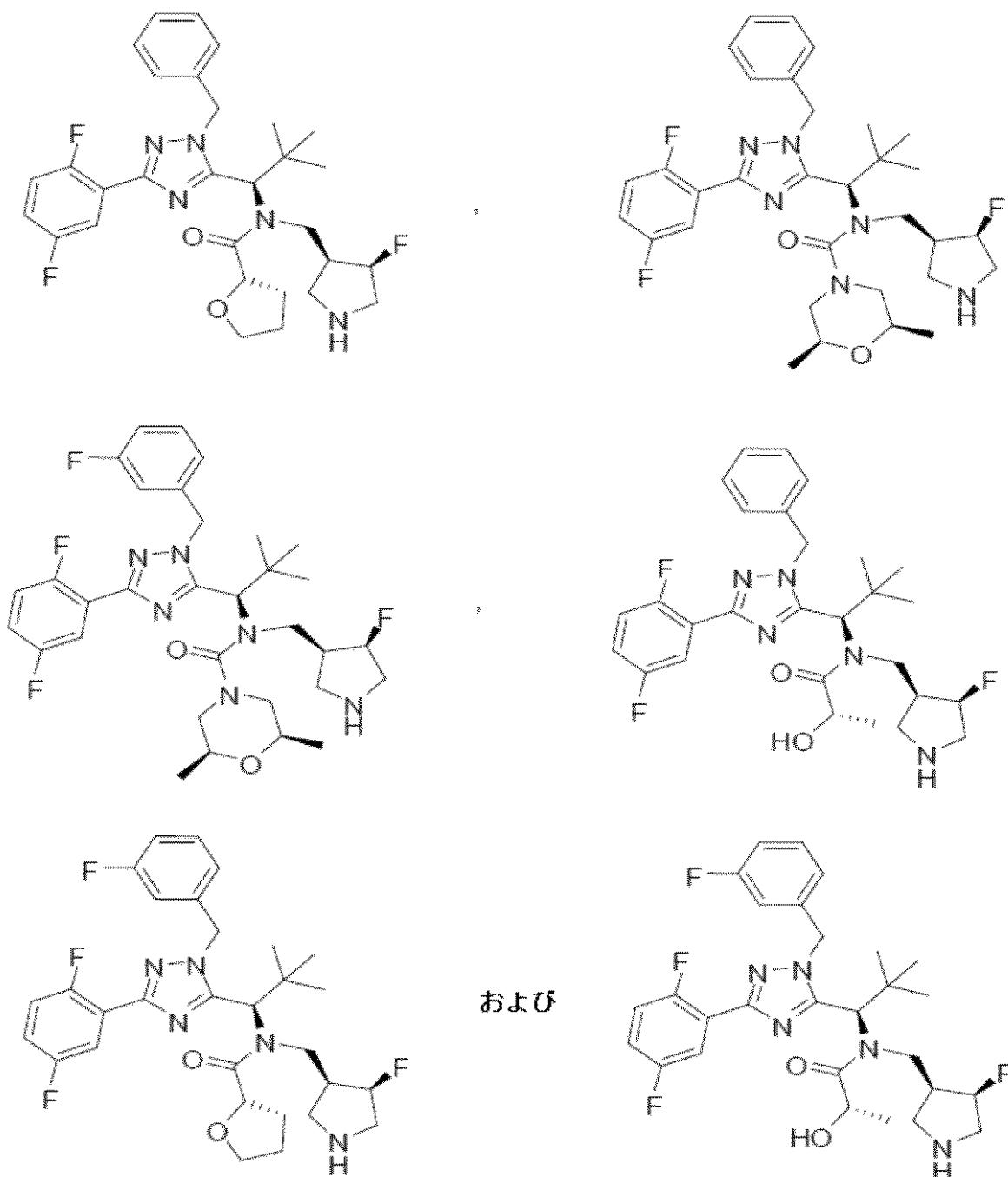
$(S) - N - ((R) - 1 - (3 - (2,5 - \text{ジフルオロフェニル}) - 1 - (3 - \text{フルオロベンジル}) - 1 H - 1,2,4 - \text{トリアゾール} - 5 - \text{イル}) - 2,2 - \text{ジメチルプロピル}) - N - (((3R,4R) - 4 - \text{フルオロピロリジン} - 3 - \text{イル})\text{メチル})\text{テトラヒドロフラン} - 2 - \text{カルボキサミド}$ ；

$(S) - N - ((R) - 1 - (3 - (2,5 - \text{ジフルオロフェニル}) - 1 - (3 - \text{フルオロベンジル}) - 1 H - 1,2,4 - \text{トリアゾール} - 5 - \text{イル}) - 2,2 - \text{ジメチルプロピル}) - N - (((3R,4R) - 4 - \text{フルオロピロリジン} - 3 - \text{イル})\text{メチル}) - 2 - \text{ヒドロキシプロパンアミド}$ ；および

(S) - N - ((R) - 1 - (1 - ベンジル - 3 - (2,5 - ジフルオロフェニル) - 1 H - 1,2 ,4 - トリアゾール - 5 - イル) - 2,2 - ジメチルプロピル) - N - (((3 R, 4 R) - 4 - フルオロピロリジン - 3 - イル)メチル) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド；
およびこれらの化合物のいずれかの薬学的に許容される塩類。

【請求項 1 1】

【化 7】

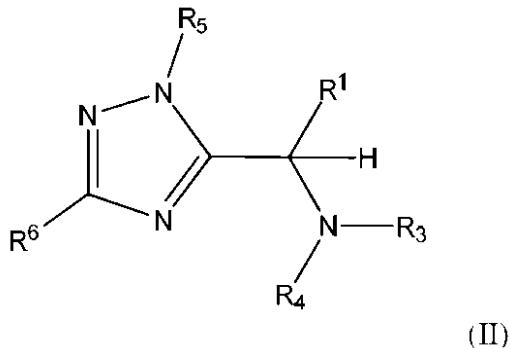


およびそれらの化合物の薬学的に許容される塩類
から選択される、式(I)の化合物。

【請求項 1 2】

式(I)：

【化8】



〔式中、

R¹はC₁～₆アルコキシ-C₁～₄-アルキル、C₁～₆直鎖アルキル、C₃～₆分枝鎖アルキルおよび-C₃～₆シクロアルキルから選択され；

R³は-(CH₂)₀～₃置換または非置換ピロリジニルまたは3個までのアミノおよびハロから選択される基で置換されているC₃～₅アルキルであり；

R⁴は-C(O)-CH₂OH、-C(O)-テトラヒドロフラニル、-C(O)-CH(CH₃)-OH、-C(O)-非置換モルホリニルおよび3個までのアルキル基で置換されている-C(O)-モルホリニルから選択され；

R⁵は置換または非置換ベンジルから選択され、ここで、置換基はCl、F、BrおよびIから選択され；

R⁶は3個までのハロゲン原子で置換されているフェニルから選択される。〕

の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項13】

R¹がC₁～₆アルコキシ-C₁～₄-アルキル、C₃～₆分枝鎖アルキルおよびC₃～₆シクロアルキルから選択され；

R³が-(CH₂)₀～₃置換ピロリジニルまたは-CH₂-CH₂-CH(NH₂)-CH₂Fであり；

R⁴が-C(O)-CH₂OH、-C(O)-テトラヒドロフラニル、-C(O)-CH(CH₃)-OH、-C(O)-非置換モルホリニルおよび3個までのアルキル基で置換されている-C(O)-モルホリニルから選択され；

R⁵が置換または非置換ベンジルから選択され、ここで、置換基はCl、F、BrおよびIから選択され；

R⁶が3個までのハロゲン原子で置換されているフェニルから選択される、

請求項12に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項14】

R¹がメトキシ置換C₁～₄アルキルである、請求項12または13に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項15】

R¹が2-メトキシ-2-プロピルである、請求項14に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項16】

R²がHであり；

R³が-(CH₂)₁～₃置換ピロリジニルまたは-CH₂-CH₂-CH(NH₂)-CH₂Fであり；

R⁴が-C(O)-テトラヒドロフラニル、-C(O)-CH(CH₃)-OHおよび3個までのアルキル基で置換されている-C(O)-モルホリニルから選択され；

R⁵がベンジルまたは2個までのフルオロ原子で置換されているベンジルであり；

R⁶が2個までのハロゲン原子で置換されているフェニルから選択される、

請求項12～15のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 7】

R¹ が 2 - メトキシ - 2 - プロピルであり；
R³ が -(C H₂) - フルオロ - ピロリジニルまたは - C H₂ - C H₂ - C H(N H₂) - C H₂ F であり；
R⁴ が - C(O) - テトラヒドロフラニル、- C(O) - C H(C H₃) - OH および - C(O) - 2,6 - ジメチルモルホリニルから選択され；
R⁵ がベンジルまたは 1 個のフルオロ原子で置換されているベンジルであり；
R⁶ が 2 個までのフルオロ原子で置換されているフェニルから選択される。
請求項 1 6 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

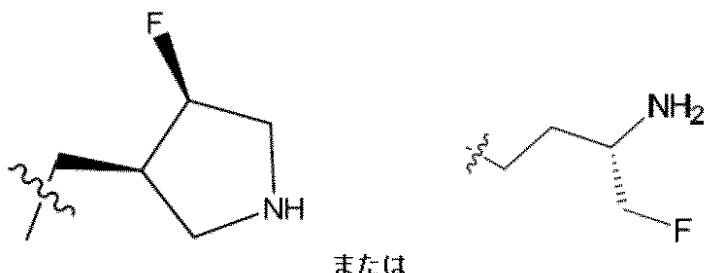
【請求項 1 8】

R³ が -(C H₂)_{1 - 3} - フルオロ - ピロリジニルまたは - C H₂ - C H₂ - C H(N H₂) - C H₂ F であり；
R⁴ が - C(O) - 2 - テトラヒドロフラニル、- C(O) - C H(C H₃) - OH および - C(O) - 2,6 - ジメチルモルホリニルである。
請求項 1 7 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 9】

R³ が

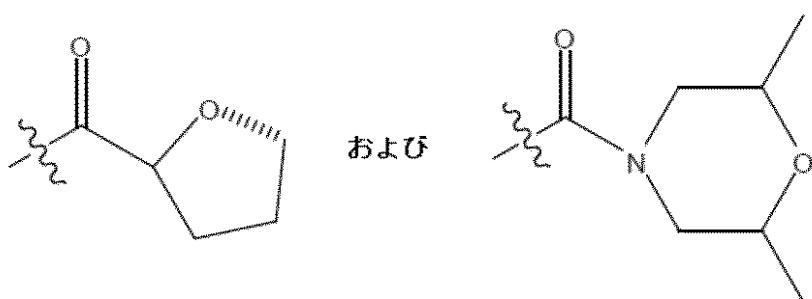
【化 9】



であり；

R⁴ が - C(O) - C H(C H₃) - OH、

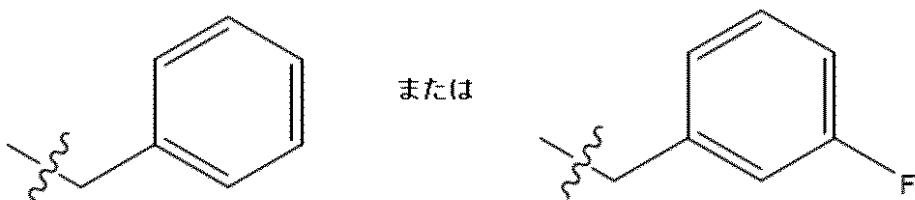
【化 1 0】



から選択され；

R⁵ が

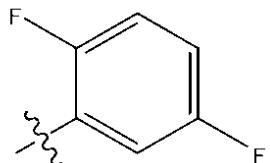
【化 1 1】



であり；

R⁶ が

【化12】

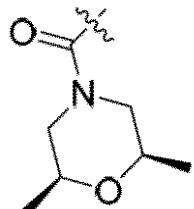
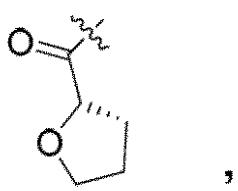


である、請求項18に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

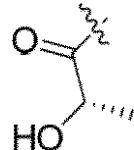
【請求項20】

R^4 が：

【化13】



および

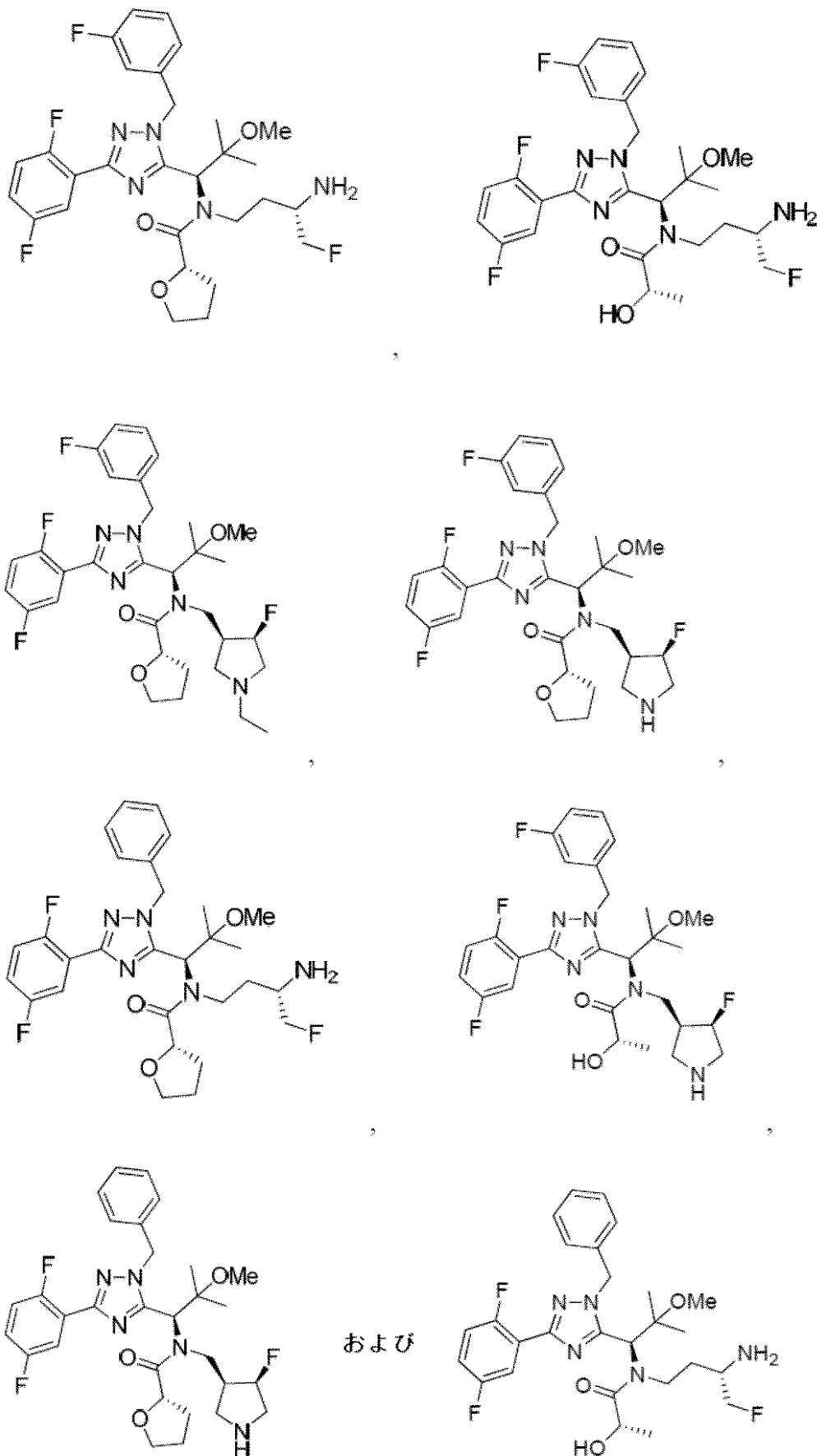


から選択される、請求項12～19のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項21】

次のものからなる群から選択される、請求項12に記載の化合物：

【化14】



およびその薬学的に許容される塩類。

【請求項 2 2】

治療有効量の請求項 1 ~ 2 1 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 2 3】

さらに少なくとも 1 種の付加的癌処置剤を含む、請求項 2 2 に記載の組成物。

【請求項 2 4】

付加的癌処置剤がイリノテカン、トポテカン、ゲムシタビン、イマチニブ、トラスツマブ、5 - フルオロウラシル、ロイコボリン、カルボプラチン、シスプラチン、ドセタキセル、パクリタキセル、テザシタビン、シクロホスファミド、ビンカアルカロイド、アントラサイクリン系、リツキシマブおよびトラスツマブから成る群から選択される、請求項 2 3 に記載の組成物。

【請求項 2 5】

少なくとも一部 K S P により仲介される障害を処置するための請求項 1 ~ 2 4 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含む、医薬。

【請求項 2 6】

障害が細胞増殖性疾患である、請求項 2 5 に記載の医薬。

【請求項 2 7】

細胞増殖性疾患が癌である、請求項 2 6 に記載の医薬。

【請求項 2 8】

癌が肺および気管支；前立腺；乳；脾臓；結腸および直腸；甲状腺；胃；肝臓および肝内胆管；腎臓および腎孟；膀胱；子宮体；子宮頸；卵巣；多発性骨髄腫；食道；急性骨髓性白血病；慢性骨髓性白血病；リンパ性白血病；骨髓球性白血病；脳；口腔および咽頭；喉頭；小腸；非ホジキンリンパ腫；黒色腫；および絨毛結腸腺腫から成る群から選択される、請求項 2 7 に記載の医薬。

【請求項 2 9】

付加的癌処置剤をさらに含み、該付加的癌処置剤がイリノテカン、トポテカン、ゲムシタビン、イマチニブ、トラスツマブ、5 - フルオロウラシル、ロイコボリン、カルボプラチン、シスプラチン、ドセタキセル、パクリタキセル、テザシタビン、シクロホスファミド、ビンカアルカロイド、アントラサイクリン系、リツキシマブおよびトラスツマブから成る群から選択される、請求項 2 8 に記載の医薬。

【請求項 3 0】

K S P を阻害するための、請求項 1 ~ 2 1 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含む、医薬。

【請求項 3 1】

治療に使用するための、請求項 1 ~ 2 1 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 2】

化合物を細胞増殖性障害の処置に使用する、請求項 3 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

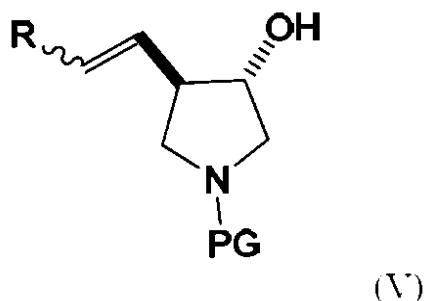
【請求項 3 3】

細胞増殖性障害が肺および気管支；前立腺；乳；脾臓；結腸および直腸；甲状腺；胃；肝臓および肝内胆管；腎臓および腎孟；膀胱；子宮体；子宮頸；卵巣；多発性骨髄腫；食道；急性骨髓性白血病；慢性骨髓性白血病；リンパ性白血病；骨髓球性白血病；脳；口腔および咽頭；喉頭；小腸；非ホジキンリンパ腫；黒色腫；および絨毛結腸腺腫から成る群から選択される癌である、請求項 3 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 4】

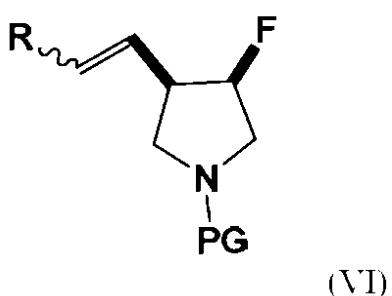
フッ素化ピロリジンの製造方法であって、式(V)

【化15】



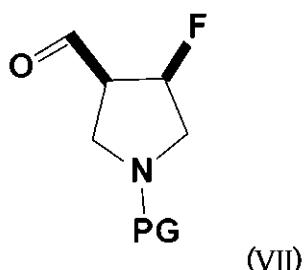
の trans - 3 , 4 - 二置換保護ピロリジンとフッ素化剤を反応させて、式(VI)：

【化16】



の化合物を得て、式(VI)の化合物を酸化して、式(VII)：

【化17】

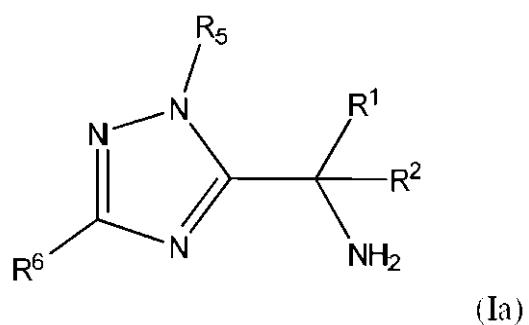


のアルデヒドを得ることを含む、方法(上記式中、PGは保護基であり、RはHおよび場合により置換されていてよいアルキルまたはアリール基から選択される)。

【請求項35】

さらに式(VII)の化合物を式(Ia)：

【化18】



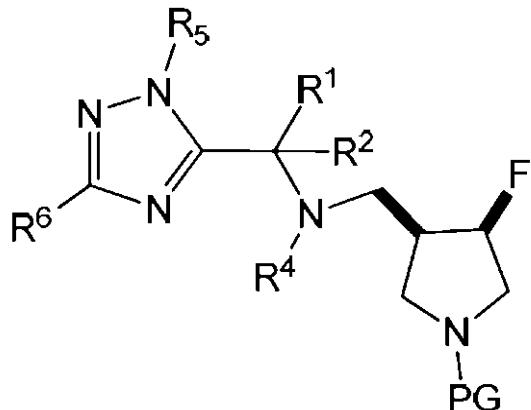
〔式中、

R¹はC₁-₆アルコキシ-C₁-₄-アルキル、C₁-₆直鎖アルキル、C₃-₆分枝鎖アルキルおよび-C₃-₆シクロアルキルから選択され；R²はHおよびC₁-₆直鎖アルキルから選択され；R⁵は置換または非置換ベンジルから選択され、ここで、置換基はCl、F、Brおよび

I から選択され；

R⁶ は 3 個までのハロゲン原子で置換されているフェニルから選択される] の化合物で還元的アミノ化して、式(Ib)：

【化 19】



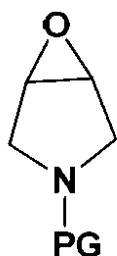
(Ib)

の化合物を得る工程を含む、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 6】

さらに式(V)の化合物を式(IV)

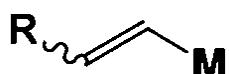
【化 2 0】



(IV)

のエポキシドから、該エポキシドを式

【化 2 1】



[式中、

R は H または場合により置換されていてよいアルキルまたはアリール基であり、M は Li、MgX および ZnX から選択される金属基であり、ここで、X はハロゲンである。] の有機金属反応材で開環させることにより合成する工程を含む、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 7】

有機金属反応材が

【化 2 2】



[式中、X は Cl、Br または I である。]

である、請求項 3 6 に記載の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0007

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 0 7 】

KSPに対する最初の細胞透過性小分子阻害剤である“モナストロール”は、タキサン類およびビンカアルカロイドのような慣用の治療剤のように微小管重合に影響することなく、単極性紡錘体で細胞を停止させることが示された(Mayer, T.U., et al., *Science* 286:971-974, 1999)。モナストロールは、表現型ベースのスクリーニングで阻害剤として同定され、この化合物が抗癌剤開発のリード化合物となり得ることが示唆された。阻害はアデノシン三リン酸に関して競合的ではなく、速やかに可逆性となることが解明された(DeBonis, S., et al., *Biochemistry*, 42:338-349, 2003; Kapoor, T.M., et al., *J. Cell Biol.*, 150:975-988, 2000)。

【手續補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 0 5 7

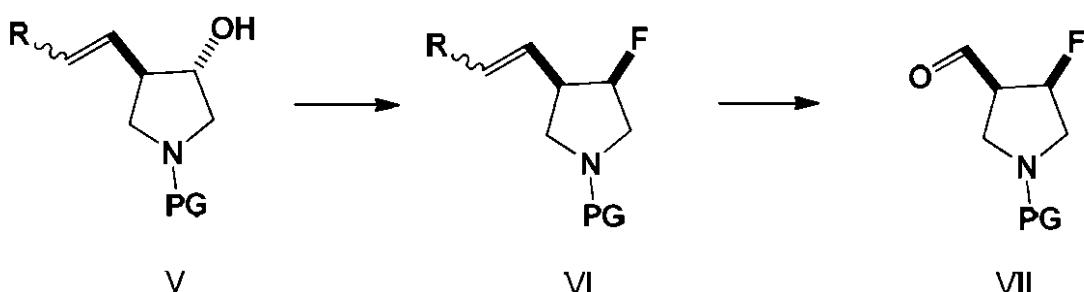
【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 5 7 】

他の面において、本発明は、ある式(I)または(II)の化合物およびその合成のための重要な中間体の製造方法を提供する。本明細書のスキーム2は、上記のような化合物のための好ましいピロリジン環部分を形成する当該方法の一つを記載する。このフッ素化ピロリジンの合成法は、下記のとおり、式(V)のtrans-3,4-二置換ピロリジンをフッ素化して、式(VI)のcis-フッ素化ビニルピロリジン化合物を得て、式(VI)の化合物のオレフィンを酸化して、式(VII)のアルデヒドを得ることを含む：

【化 2 9】



【手續補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 1 3 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 1 3 6 】

本発明の医薬組成物は、多様な医薬送達系に使用するために適當である。本発明で使用するのに適當な製剤はRemington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Company, Philadelphia, Pa., 17th ed. (1985)に見られる。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 1 3 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 1 3 8 】

患者に投与する本化合物は、典型的に上記の医薬組成物の形態である。これらの組成物は慣用の滅菌法により滅菌されていてよくまたは滅菌濾過してよい。得られた水溶液をそのまままたは凍結乾燥して使用のために包装してよく、凍結乾燥剤は、投与前に滅菌水

性担体と合わせる。化合物製剤のpHは、典型的に約3～11、より好ましくは約5～9および最も好ましくは約7～8である。前記のある添加物、担体または安定化剤の使用が医薬的塩類の形成をもたらすことは理解されよう。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0139

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0139】

本発明の化合物および／または組成物の治療投与量は、例えば、処置を行う特定の使用、化合物の投与方法、患者の健康状態および担当医の判断により変わる。例えば、経口投与について、投与量は典型的に約5μg～約50mg/kg体重／日、好ましくは約1mg～約10mg/kg体重／日の範囲である。あるいは、静脈内投与について、投与量は典型的に約5μg～約50mg/kg体重、好ましくは約500μg～約5000μg/kg体重の範囲である。意図される別の投与経路は、鼻腔内、経皮、吸入、皮下および筋肉内を含むが、これらに限定されない。有効量は、インビトロまたは動物モデル系に由来する用量・応答曲線から外挿できる。