

(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2013-525290

(P2013-525290A)

(43) 公表日 平成25年6月20日(2013.6.20)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 263/32 (2006.01)	C O 7 D 263/32	4 C O 3 3
C O 7 D 417/12 (2006.01)	C O 7 D 417/12 C S P	4 C O 5 6
C O 7 D 417/14 (2006.01)	C O 7 D 417/14	4 C O 6 3
C O 7 D 277/28 (2006.01)	C O 7 D 277/28	4 C O 8 4
C O 7 D 413/12 (2006.01)	C O 7 D 413/12	4 C O 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 66 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2013-504270 (P2013-504270)
 (86) (22) 出願日 平成23年4月13日 (2011.4.13)
 (85) 翻訳文提出日 平成24年12月11日 (2012.12.11)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2011/055855
 (87) 国際公開番号 W02011/128388
 (87) 国際公開日 平成23年10月20日 (2011.10.20)
 (31) 優先権主張番号 61/324,678
 (32) 優先日 平成22年4月15日 (2010.4.15)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

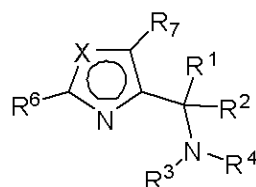
(71) 出願人 504389991
 ノバルティス アーゲー
 スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ
 35
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二
 (74) 代理人 100106518
 弁理士 松谷 道子
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆
 (74) 代理人 100156144
 弁理士 落合 康

最終頁に続く

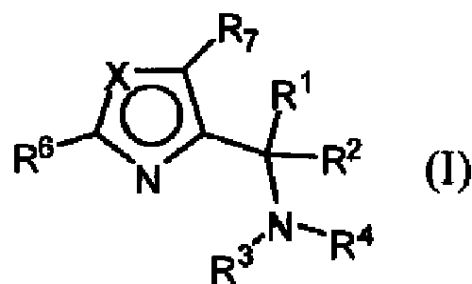
(54) 【発明の名称】 K S P阻害剤としてのオキサゾールおよびチアゾール化合物

(57) 【要約】

開示されているのは、式(I)



(I)



(I)

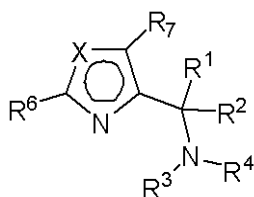
の新規置換オキサゾールおよびチアゾール化合物および
 その薬学的に許容される塩類、エステル類またはプロド
 ラッグ、薬学的に許容される担体と一体となった当該化
 合物の組成物、およびその使用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

10

〔式中、

R¹ はアルキル、分枝鎖アルキルおよび置換アルキルから成る群から選択され；R² は水素、アルキルおよび置換アルキルから成る群から選択され；

R³ は - L¹ - A¹ であり、ここで、L¹ は - C(O) - 、 - C(S) - 、 - S(O) - および - S(O)₂ - から成る群から選択され、A¹ はアルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキルおよび NR⁸ R⁹ から成る群から選択され；

20

R⁴ は水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニルおよび置換アルキニルおよび場合により置換されていてよいピロリジニルから成る群から選択され；

または R³ および R⁴ は、それらが結合している窒素原子と一体となって 5 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルまたは置換ヘテロシクロアルキル基を形成し、ここで、場合により 1 個の炭素環原子は O、S または NR¹¹ から成る群から選択されてよく；

X は O または S であり；

R⁶ はシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから成る群から選択され、この全ては場合により - (R¹⁰)_m で置換されていてよく、ここで、R¹⁰ はここに定義したとおりであり、m は 1、2、3 または 4 であり、m が 2、3 または 4 であるとき、各 R¹⁰ は同一でも異なってもよく；

30

R⁷ は - L² - A² であり、ここで、L² は C₁ - C₅ アルキレンであり、A² はアリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルおよび置換ヘテロシクロアルキルから成る群から選択され、ただし、R⁷ は X に結合しておらず；

R⁸ は水素およびアルキルから成る群から選択され；

R⁹ は水素、ヒドロキシ、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルおよび置換ヘテロシクロアルキルから成る群から選択され；

または R⁸ および R⁹ は、それに結合した窒素原子と一体となってヘテロシクロアルキルまたは置換ヘテロシクロアルキルを形成し；

40

R¹⁰ はシアノ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、- CF₃、アルコキシ、置換アルコキシ、ハロおよびヒドロキシから成る群から選択され；

R¹¹ は水素、アルキル、置換アルキル、- SO₂ アルキルおよび - SO₂ 置換アルキルから成る群から選択される。〕

の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

R¹ がアルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

50

R^2 が C_{1-4} アルキルまたは H である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^2 が H である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^1 が *i*-プロピルまたは *t*-ブチルである、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^3 が $-L^1-A^1$ から選択され、ここで、 L^1 が $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)$ - および $-S(O)_2-$ から成る群から選択され、 A^1 がアルキルおよび置換アルキルから成る群から選択される、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

R^3 が $-L^1-A^1$ から選択され、ここで、 L^1 が $-C(O)-$ であり、 A^1 が置換アルキルである、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

請求項 R^4 が水素、アルキルおよび置換アルキルから成る群から選択される、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

R^4 が置換アルキルまたは $-CH_2-$ フルオロピロリジニルである、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

R^3 が $-L^1-A^1$ から選択され、ここで、 L^1 が $-C(O)-$ であり、 A^1 が $-CH(CH_3)OH$ である、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

R^4 が $-(CH_2)_2-CH(CH_2F)NH_2$ または $-CH_2-3-$ フルオロピロリジニルである、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

R^6 がアリールおよびヘテロアリールから成る群から選択され、その全てが場合により $-(R^{10})_m$ で置換されていてよく、ここで、 R^{10} が上に定義したとおりであり、 m が 1、2、3 または 4 であり、 m が 2、3 または 4 であるとき、各 R^{10} が同一でも異なってもよく；

R^7 が $-L^2-A^2$ であり、ここで、 L^2 が C_1-C_2 アルキレンであり、 A^2 がアリールおよびヘテロアリールから成る群から選択される、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

R^6 が 2 個の R^{10} 基で置換されたアリールである、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 14】

請求項 R^6 が 2 個のフッ素原子で置換されたフェニルである、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 15】

R^7 が $-CH_2-$ アリールである、請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 16】

R^7 が $-CH_2-$ フェニルおよび R^6 が 1,4-ジフルオロ-フェニルである、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 17】

次のものから選択される、式 (I) の化合物：

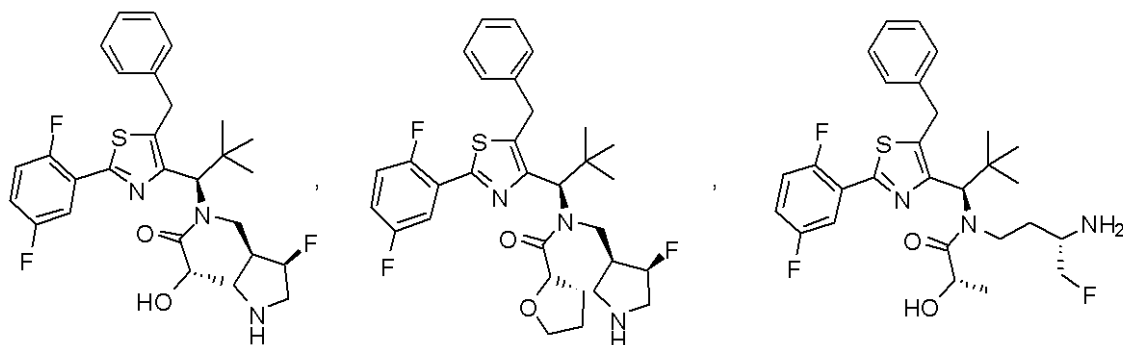
10

20

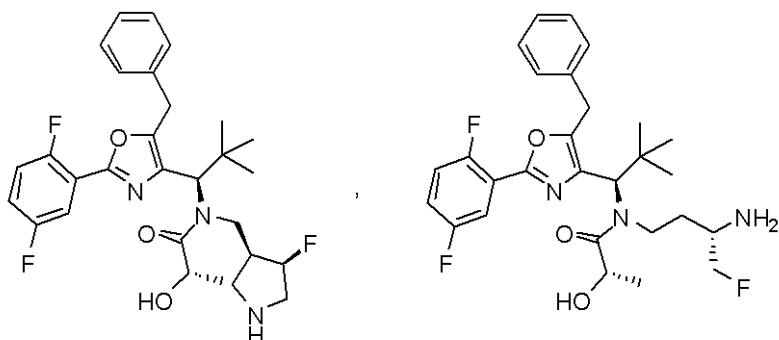
30

40

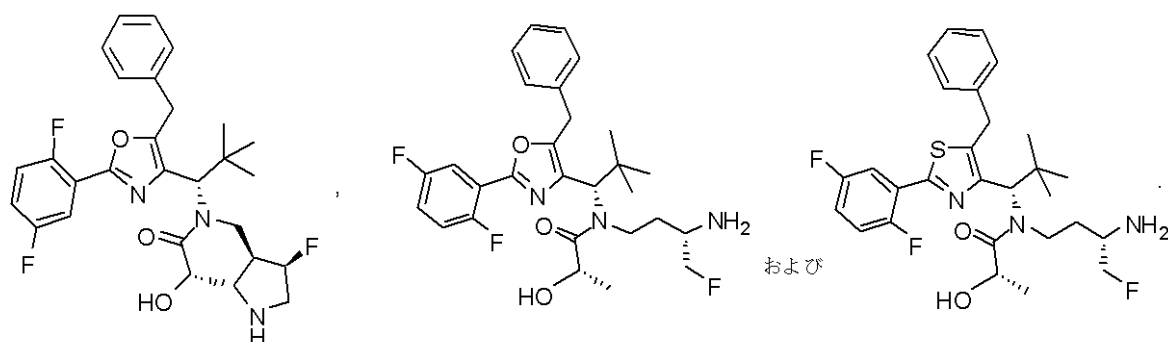
【化 2】



10



20



30

【請求項 18】

治療有効量の請求項 1 に記載の化合物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 19】

さらに少なくとも 1 種の付加的癌処置剤を含む、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 20】

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 19 に記載の組成物。

40

【請求項 21】

哺乳動物患者における、少なくとも一部 KSP により介在される障害の処置方法であって、当該処置を必要とする哺乳動物患者に治療有効量の請求項 1 に記載の化合物または請求項 18 に記載の組成物を投与することを含む、方法。

【請求項 22】

障害が細胞増殖性疾患である、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

細胞増殖性疾患が癌である、請求項 22 に記載の方法。

50

【請求項 24】

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；腎臓および腎盂；膀胱；子宮体；子宮頸；卵巣；多発性骨髄腫；食道；急性骨髄性白血病；慢性骨髄性白血病；リンパ性白血病；骨髄球性白血病；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 23 に記載の方法。

【請求項 25】

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 19 に記載の方法。

10

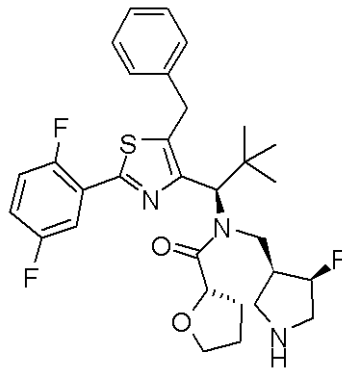
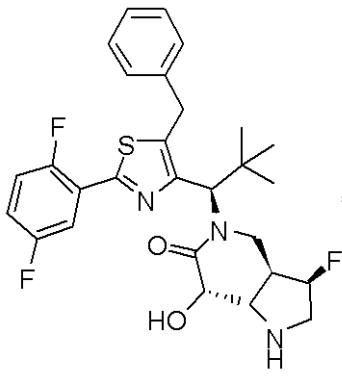
【請求項 26】

哺乳動物患者における K S P キネシンを阻害する方法であって、該患者に有効な K S P 阻害量の請求項 1 に記載の化合物を投与することを含む、方法。

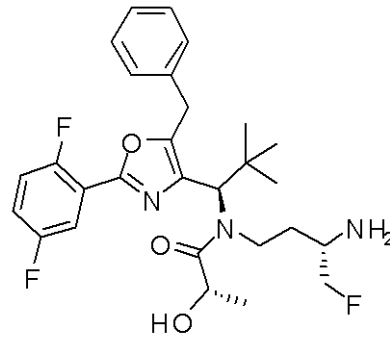
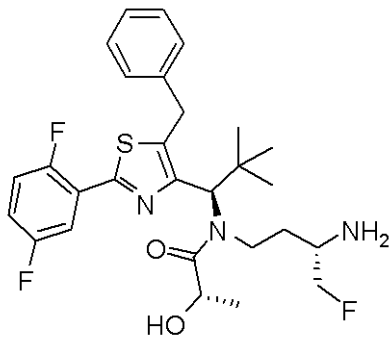
【請求項 27】

次のものから選択される、式 (I) の化合物：

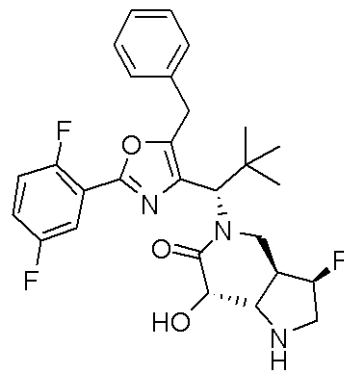
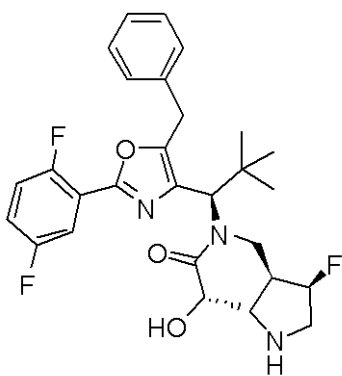
【化 3】



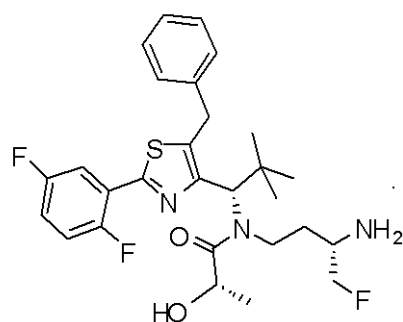
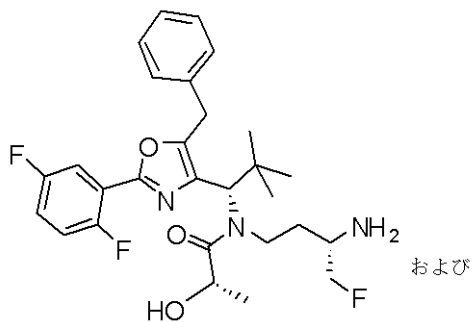
10



20



30



40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

50

本発明は、一般的にオキサゾールおよびチアゾール化合物およびその薬学的に許容される塩類、エステル類またはプロドラッグに関する。本発明は、さらに、薬学的に許容される担体と一体となった当該化合物の組成物、当該化合物の使用、その製造および関連中間体に関する。

【背景技術】

【0002】

技術水準

キネシン類は、微小管に結合し、機械力を発生させるためにアデノシン三リン酸を使用するモータータンパク質である。キネシン類は、約350アミノ酸残基を有するモータードメインにより特徴付けられる。数種のキネシンモータードメインの結晶構造が解析されている。

10

【0003】

現在、約100種のキネシン関連タンパク質(KRP)が同定されている。キネシン類は、小器官および小胞の輸送および小胞体の維持を含む多様な細胞生物学的過程に参与する。数種のKRPは紡錘体の微小管と相互作用するかまたは染色体と直接相互作用し、細胞周期の有糸分裂段階で中心的役割を有するよう見える。これらの有糸分裂KRPは、癌治療の開発に特に興味深い。

【0004】

キネシン紡錘体タンパク質(KSP)(Eg5、HsEg5、KNSL1またはKIF11としても知られる)は、紡錘体に位置し、双極性紡錘体の形成および/または機能に必要であることが知られる数種のキネシン様モータータンパク質の一つである。

20

【0005】

1995年に、KSPのC末端に対する抗体を使用したKSPの涸渇が、HeLa細胞の有糸分裂を一星状細胞微小管配列で停止させることが示された(Blangy et al., Cell 83:1159-1169, 1995)。KSPのホモログと見なされているbimCおよびcut7遺伝子の変異は、アスペルギルス・ニデュランス(Aspergillus nidulans)(Enos, A.P., and N.R. Morris, Cell 60:1019-1027, 1990)およびシゾサッカロミセス・ポンベ(Schizosaccharomyces pombe)(Hagan, I., and M. Yanagida, Nature 347:563-566, 1990)における中心体分離を阻止した。タンパク質レベルでKSP発現を減少させるATR A(全トランスレチノイン酸)またはアンチセンスオリゴヌクレオチド類を使用するKSP涸渇のいずれかでの細胞の処置はDAN-G膀胱癌細胞の顕著な増殖阻害を示し、KSPが全トランスレチノイン酸の抗増殖作用に参与することを示唆する(Kaiser, A., et al., J. Biol. Chem. 274, 18925-18931, 1999)。興味深いことに、アフリカツメガエルオーロラ関連タンパク質キナーゼpEg2はXlEg5への結合およびリン酸化を示した(Giet, R., et al., J. Biol. Chem. 274:15005-15013, 1999)。オーロラ関連キナーゼ類の潜在的基質は、抗癌剤開発上特に興味深い。例えば、オーロラ1キナーゼおよび2キナーゼは結腸癌患者でタンパク質レベルでおよびRNAレベルで過発現し、遺伝子は増幅されている。

30

【0006】

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、タキサン類およびピ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して役立ち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、急速に可逆性であることが決定された(DeBonis, S., et al., Biochemistry, 42:338-349, 2003; Kapoor, T.M., et al., J. Cell Biol., 150:975-988, 2000)。

40

【0007】

化学療法剤の改良が重要であることを考慮すると、KSPおよびKSP関連タンパク質の有効なインビボ阻害剤であるKSP阻害剤の必要性がある。

【発明の概要】

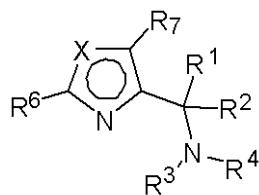
50

【 0 0 0 8 】

発明の要約

一つの態様において、本発明は置換オキサゾールおよびチアゾール化合物およびその薬学的に許容される塩類、エステル類またはプロドラッグ、その製造、医薬組成物およびK S P 仲介疾患の処置のための使用に関し、ここで、該化合物は式(I)：

【化1】



(I)

10

〔式中、

R¹ はアルキル、分枝鎖アルキルおよび置換アルキルから成る群から選択され；

R² は水素、アルキルおよび置換アルキルから成る群から選択され；

R³ は - L¹ - A¹ であり、ここで、L¹ は - C(O) - 、 - C(S) - 、 - S(O) - および - S(O)₂ - から成る群から選択され、A¹ はアルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキルおよびNR⁸R⁹ から成る群から選択され；

20

R⁴ は水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニルおよび置換アルキニルおよび場合により置換されていてよいピロリジニルから成る群から選択され；

またはR³ およびR⁴ は、それらが結合している窒素原子と一体となって5～7員ヘテロシクロアルキルまたは置換ヘテロシクロアルキル基を形成し、ここで、場合により1個の炭素環原子はO、SまたはNR¹¹ から成る群から選択されてよく；

X はOまたはSであり；

R⁶ はシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから成る群から選択され、この全ては場合により - (R¹⁰)_m で置換されていてよく、ここで、R¹⁰ はここに定義したとおりであり、mは1、2、3または4であり、mが2、3または4であるとき、各R¹⁰ は同一でも異なってもよく；

30

R⁷ は - L² - A² であり、ここで、L² はC₁ - C₅ アルキレンであり、A² はアリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルおよび置換ヘテロシクロアルキルから成る群から選択され、ただし、R⁷ はXに結合しておらず；

R⁸ は水素およびアルキルから成る群から選択され；

R⁹ は水素、ヒドロキシ、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルおよび置換ヘテロシクロアルキルから成る群から選択され；

40

またはR⁸ およびR⁹ は、それに結合した窒素原子と一体となってヘテロシクロアルキルまたは置換ヘテロシクロアルキルを形成し；

R¹⁰ はシアノ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、-CF₃、アルコキシ、置換アルコキシ、ハロおよびヒドロキシから成る群から選択され；

R¹¹ は水素、アルキル、置換アルキル、-SO₂アルキルおよび-SO₂置換アルキルから成る群から選択される。〕

により表される。

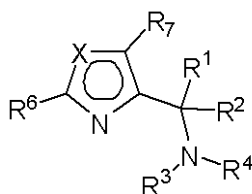
【 0 0 0 9 】

発明の詳細な記載

50

本発明の化合物は、式 (I) :

【化 2】



(式 I)

10

〔式中、

R^1 はアルキル、分枝鎖アルキルおよび置換アルキルから成る群から選択され；

R^2 は水素、アルキルおよび置換アルキルから成る群から選択され；

R^3 は $-L^1-A^1$ であり、ここで、 L^1 は $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ および $-S(O)_2-$ から成る群から選択され、 A^1 はアルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキルおよび NR^8R^9 から成る群から選択され；

20

R^4 は水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニルおよび置換アルキニルおよび場合により置換されていてよいピロリジニルから成る群から選択され；

または R^3 および R^4 は、それらが結合している窒素原子と一体となって 5 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルまたは置換ヘテロシクロアルキル基を形成し、ここで、場合により 1 個の炭素環原子は O、S または NR^{11} から成る群から選択されてよく；

X は O または S であり；

R^6 はシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから成る群から選択され、この全ては場合により $-(R^{10})_m$ で置換されていてよく、ここで、 R^{10} はここに定義したとおりであり、m は 1、2、3 または 4 であり、m が 2、3 または 4 であるとき、各 R^{10} は同一でも異なってもよく；

30

R^7 は $-L^2-A^2$ であり、ここで、 L^2 は C_1-C_5 アルキレンであり、 A^2 はアリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルおよび置換ヘテロシクロアルキルから成る群から選択され、ただし、 R^7 は X に結合しておらず；

R^8 は水素およびアルキルから成る群から選択され；

R^9 は水素、ヒドロキシ、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルおよび置換ヘテロシクロアルキルから成る群から選択され；

または R^8 および R^9 は、それに結合した窒素原子と一体となってヘテロシクロアルキルまたは置換ヘテロシクロアルキルを形成し；

40

R^{10} はシアノ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、 $-CF_3$ 、アルコキシ、置換アルコキシ、ハロおよびヒドロキシから成る群から選択され；

R^{11} は水素、アルキル、置換アルキル、 $-SO_2$ アルキルおよび $-SO_2$ 置換アルキルから成る群から選択される。〕

の化合物またはその薬学的に許容される塩、エステルまたはプロドラッグを含む。

【0010】

好ましい態様は、 R^1 がアルキルである式 (I) の化合物を提供する。他の好ましい態様は、 R^2 が C_1-C_4 アルキルまたは H であり、H がさらに好ましい式 (I) の化合物を提供

50

する。さらに別の態様は、 R^1 が *i* - プロピルまたは *t* - ブチルである式 (I) の化合物を提供する。さらに別の態様で提供されるのは、 R^3 が $-L^1-A^1$ から選択され、ここで、 L^1 が $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ および $-S(O)_2-$ から成る群から選択され、 A^1 がアルキルおよび置換アルキルから成る群から選択される式 (I) の化合物である。さらに好ましい態様は、 R^3 が $-L^1-A^1$ から選択され、ここで、 L^1 が $-C(O)-$ であり、 A^1 が置換アルキルである式 (I) の化合物を提供する。

【0011】

本発明の他の態様は、 R^4 が水素、アルキルおよび置換アルキルから成る群から選択され、好ましくは R^4 が置換アルキルまたは $-CH_2-$ フルオロピロリジニルである式 (I) の化合物である。他の態様で提供されるのは、 R^3 が $-L^1-A^1$ から選択され、ここで、 L^1 が $-C(O)-$ であり、 A^1 が $-CH(CH_3)OH$ である式 (I) の化合物である。さらに別の態様は、 R^4 が $-(CH_2)_2-CH(CH_2F)NH_2$ または $-CH_2-3-$ フルオロピロリジニルである式 (I) の化合物を提供する。さらに好ましい態様は、 R^6 がアリールおよびヘテロアリールから成る群から選択され、その全てが場合により $-(R^{10})_m$ で置換されていてよく、ここで、 R^{10} が上に定義したとおりであり、 m が 1、2、3 または 4 であり、 m が 2、3 または 4 であるとき、各 R^{10} が同一でも異なってもよく； R^7 が $-L^2-A^2$ であり、ここで、 L^2 が C_1-C_2 アルキレンであり、 A^2 がアリールおよびヘテロアリールから成る群から選択される、式 (I) の化合物を提供する。好ましくはこの態様は、 R^6 が 2 個の R^{10} 基で置換されたアリール基である式 (I) の化合物であり、 R^6 がフェニルであるとき、2 個のフッ素原子で置換されているのがさらに好ましい。

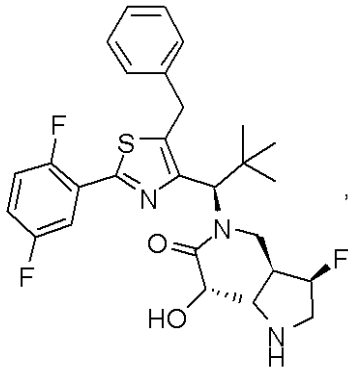
10

20

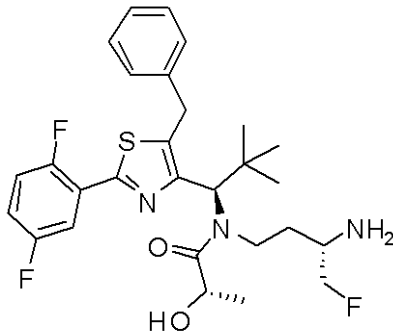
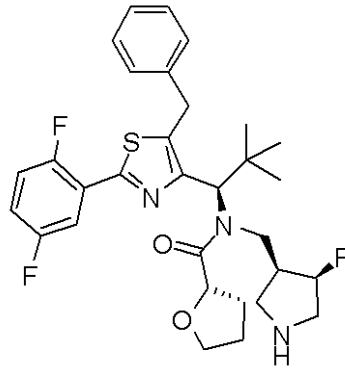
【0012】

本発明のさらに別の態様は、 R^7 が $-CH_2-$ アリール、好ましくは、 R^7 が $-CH_2-$ フェニルであり、 R^6 が 1,4 - ジフルオロ - フェニルである、式 (I) の化合物を提供する。特に好ましい式 (I) の化合物は次のものから選択される：

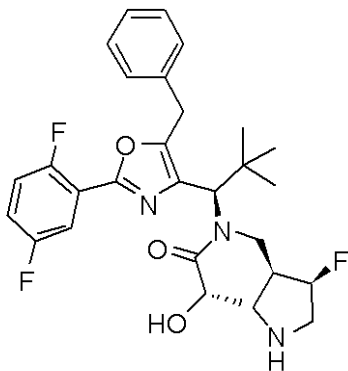
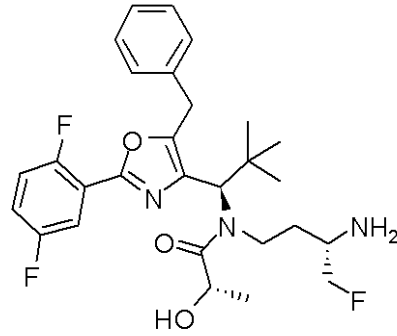
【化 3】



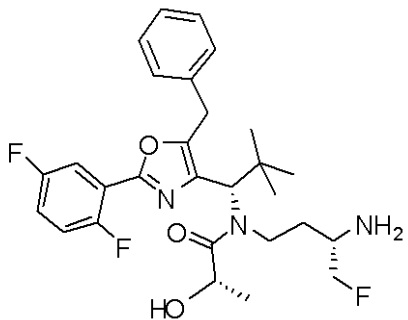
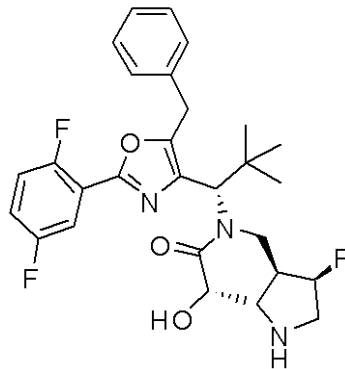
10



20

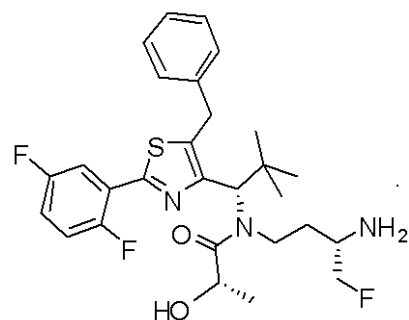


30



40

および



。

【 0 0 1 3 】

本発明の他の面は、治療有効量の式(I)の化合物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。この面の好ましい態様は、少なくとも1種の付加的癌処置剤を含む組成物を提供する。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

50

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、ピンカアルカロイド、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のが好ましい。

【0014】

本発明のさらに別の面は、哺乳動物患者における、少なくとも一部KSPにより介在される障害の処置方法であって、当該処置を必要とする哺乳動物患者に治療有効量の式(I)の化合物を含む治療有効量の組成物を投与することを含む、方法を提供する。本発明のこの面の好ましい態様は、処置する障害が細胞増殖性疾患である、特に該細胞増殖性疾患が癌であるものを提供する。さらに本発明のこの面の好ましい態様は、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；腎臓および腎盂；膀胱；子宮体；子宮頸；卵巣；多発性骨髄腫；食道；急性骨髄性白血病；慢性骨髄性白血病；リンパ性白血病；骨髄球性白血病；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。

10

【0015】

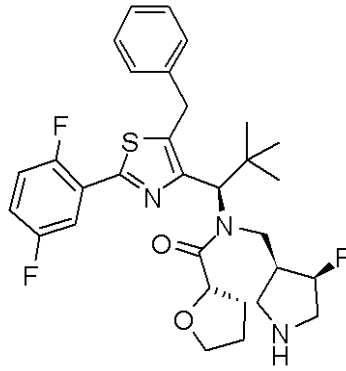
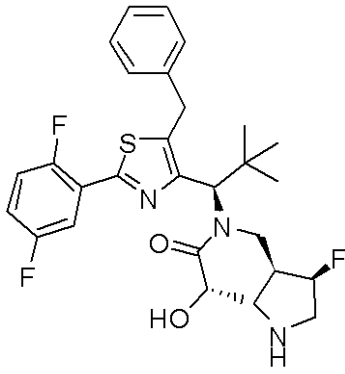
本発明のさらに別の面は、哺乳動物患者における、少なくとも一部KSPにより介在される障害の処置方法であって、当該処置を必要とする哺乳動物患者に治療有効量の式(I)の化合物を含む治療有効量の組成物および付加的薬剤を投与することを含む、方法を提供する。この面の好ましい態様は、付加的癌処置剤がイリノテカン、トポテカン、ゲムシタビン、イマチニブ、トラスツマブ、5 - フルオロウラシル、ロイコボリン、カルボプラチン、シスプラチン、ドセタキセル、パクリタキセル、テザシタビン、シクロホスファミド、ピンカアルカロイド、アントラサイクリン系、リツキシマブおよびトラスツマブから成る群から選択される方法を提供する。

20

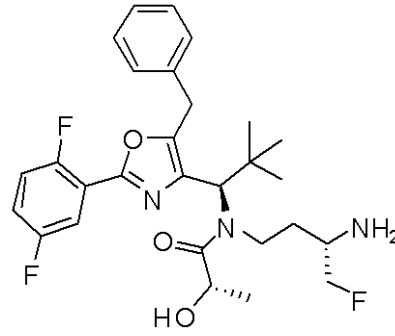
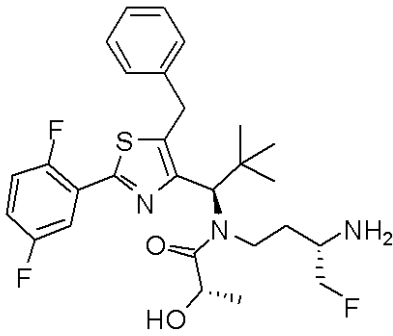
【0016】

本発明のさらに別の面は、哺乳動物患者におけるKSPキネシンを阻害する方法であって、患者に有効なKSP阻害量の式(I)の化合物を投与することを含む、方法を提供する。この面の好ましい態様は、式(I)の化合物が次のものから選択されるものを提供する：

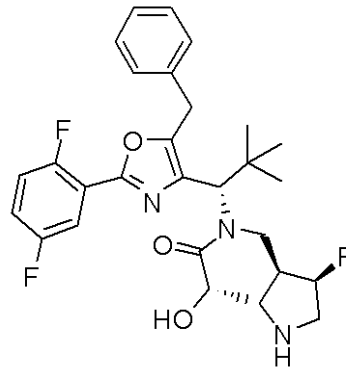
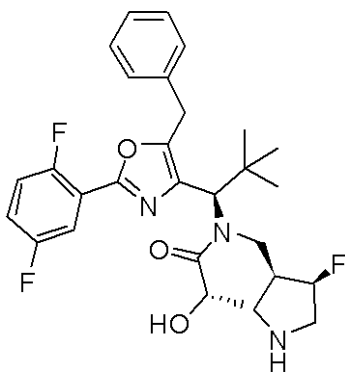
【化 4】



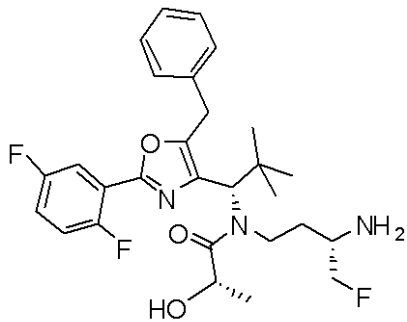
10



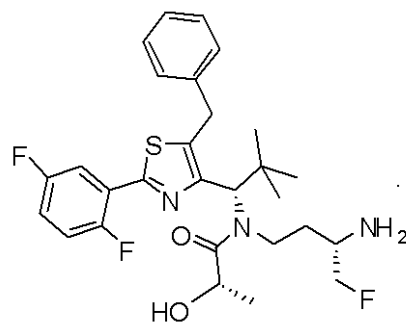
20



30



および



40

【 0 0 1 7 】

本発明の代表的化合物

本発明の範囲内の具体的化合物を表 1 および 2 および実験の章に例示する。

【 0 0 1 8 】

50

B. 定義および大要

上記のとおり、本発明は一部新規置換オキサゾールおよびチアゾール化合物に関する。

【0019】

ここで使用する用語は単に特定の態様を述べる目的であり、本発明の範囲を限定しないことは当然である。本明細書および特許請求の範囲で、単数表現は、文脈から他の解釈が必要でない限り複数も含むことは注意すべきである。本明細書および添付する特許請求の範囲において、次の意味を有すると定義する多くの用語をについて述べる：

【0020】

ここで使用する“アルキル”は、1～6個の炭素原子、より好ましくは1～3個の炭素原子を有する一価飽和脂肪族ヒドロカルビル基を意味する。本用語は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチルなどのような基により例示される。

【0021】

“置換アルキル”は、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、スピロシクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式、置換ヘテロ環式、 $-SO_2-$ アルキルおよび $-SO_2$ 置換アルキルから成る群から選択される1～3個、好ましくは1～2個の置換基を有するアルキル基を意味する。

【0022】

“アルキレン”は、直鎖または分枝鎖である、好ましくは1～5個、より好ましくは1～3個の炭素原子を有する二価飽和脂肪族ヒドロカルビル基を意味する。本用語は、メチレン($-CH_2-$)、エチレン($-CH_2CH_2-$)、*n*-プロピレン($-CH_2CH_2CH_2-$)、イソ-プロピレン($-CH_2CH(CH_3)-$)または($-CH(CH_3)CH_2-$)などのような基により例示される。

【0023】

“アルコキシ”は、一例として、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソ-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、*n*-ペントキシなどを含む、“アルキル-O-”を意味する。

【0024】

“置換アルコキシ”は基“置換アルキル-O-”を意味する。

【0025】

“アルケニル”は、2～6個の炭素原子、好ましくは2～4個の炭素原子を有し、少なくとも1個所、好ましくは1～2個所のアルケニル不飽和を有する、アルケニル基を意味する。このような基は、ビニル、アリル、ブト-3-エン-1-イルなどにより例示される。

【0026】

“置換アルケニル”は、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環から成る群から選択される1～3個の置換基、好ましくは1～2個の置換基を有する(ただし、ヒドロキシ置換基はビニル(不飽和)炭素原子に結合しない)アルケニル基を意味する。

【0027】

“アミノ”は基 $-NH_2$ を意味する。

【0028】

“シアノ”は基 $-CN$ を意味する。

【0029】

“置換アミノ”は基 - $\text{NR}'\text{R}''$ (式中、 R' および R'' は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式、置換ヘテロ環式、 $-\text{SO}_2-$ アルキルおよび $-\text{SO}_2-$ 置換アルキル、ならびに、 R' および R'' がいずれも水素ではないとき、 R' および R'' がそれらが結合している窒素と一体となって、ヘテロ環式または置換ヘテロ環基を形成するものから成る群から選択され)を意味する。 R' が水素であり、 R'' がアルキルであるとき、置換アミノ基は本明細書でアルキルアミノと呼ぶこともある。 R' および R'' がアルキルであるとき、置換アミノ基は本明細書でジアルキルアミノと呼ぶこともある。一置換アミノを言うとき、 R' または R'' が水素であるが、両方が水素ではないことを意味する。二置換アミノを言うとき、 R' も R'' も水素ではないことを意味する。

10

【0030】

“ニトロ”は基 - NO_2 を意味する。

【0031】

“アリール”または“Ar”は、単環(例えば、フェニル)また縮合多環(例えば、ナフチルまたはアントリル)の6～14個の炭素原子を有する一価芳香族性炭素環基を意味し、該縮合環は結合点が芳香族性炭素原子である限り芳香族性であってもなくてもよい(例えば、2-ベンズオキサゾリノン、2H-1,4-ベンズオキサジン-3(4H)-オン-7-イルなど)。好ましいアリール類はフェニルおよびナフチルを含む。

20

【0032】

“置換アリール”は、ヒドロキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、チオール、アルキルチオ、置換アルキルチオ、アリールチオ、置換アリールチオ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、ヘテロ環式チオ、置換ヘテロ環式チオ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロ、ニトロ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式、置換ヘテロ環式、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、アミノスルホニル(NH_2-SO_2-)および置換アミノスルホニルから成る群から選択される1～3個の置換基、好ましくは1～2個の置換基で置換されているアリール基を意味する。

30

【0033】

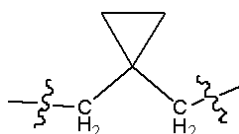
“カルボキシル”は - COOH またはその塩類を意味する。

【0034】

“シクロアルキル”は、一例として、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロオクチルなどを含む、単環または多環を有する3～10個の炭素原子の環状アルキル基を意味する。

【化5】

40



【0035】

“置換シクロアルキル”は、アルキル、置換アルキル、オキシ(=O)、チオキシ(=S)、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式、置換ヘテロ環式、 $-\text{SO}_2-$ アルキルおよび $-\text{SO}_2-$ シクロアルキルから成る群から選択

50

される 1 ~ 5 個の置換基を有するシクロアルキル基を意味する。

【0036】

“ハロ”または“ハロゲン”はフルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを意味し、好ましくはフルオロまたはクロロである。

【0037】

“ヒドロキシ”は基 - OH を意味する。

【0038】

“ヘテロアリール”は、環内に 1 ~ 10 個の炭素原子および 1 ~ 4 個の酸素、窒素および硫黄から成る群から選択されるヘテロ原子を有する芳香族基を意味する。当該ヘテロアリール基は、単環(例えば、ピリジニルまたはフリル)または縮合多環(例えば、インドリジニルまたはベンゾチエニル)であってよく、ここで、縮合環は結合点が芳香族性ヘテロアリール基の原子を介する限り、芳香族性であってもなくてもよくおよび/またはヘテロ原子を含んでも含まなくてもよい。一つの態様において、ヘテロアリール基の窒素および/または硫黄環原子は、場合により酸化されて N - オキシド(N - O)基、スルフィニル基またはスルホニル基となつてよい。好ましいヘテロアリール類は、ピリジニル、ピロリル、インドリル、チオフェニルおよびフラニルを含む。

10

【0039】

“置換ヘテロアリール”は、置換アリールについて定義したのと同じ置換基の群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されているヘテロアリール基を意味する。

【0040】

“窒素含有ヘテロアリール”および“窒素含有置換ヘテロアリール”は、少なくとも 1 個の窒素環原子を含み、場合により硫黄、酸素などの非窒素ヘテロ環原子を含んでよいヘテロアリール基および置換ヘテロアリール基を意味する。

20

【0041】

“ヘテロ環”または“ヘテロ環式”または“ヘテロシクロアルキル”または“ヘテロシクリル”は、単環、縮環系、架橋環系およびスピロ環系を含む多縮合環を有する、環内に 1 ~ 10 個の炭素原子および窒素、硫黄または酸素から成る群から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む飽和または不飽和(しかし芳香族ではない)基を意味し、ここで、縮合環系において、結合点がヘテロ環式環を介する限り、環の 1 個以上はシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであつてよい。一つの態様において、ヘテロ環基の窒素および/または硫黄原子は、場合により酸化されて N - オキシド基、スルフィニル基およびスルホニル基となつてよい。

30

【0042】

“置換ヘテロ環式”または“置換ヘテロシクロアルキル”または“置換ヘテロシクリル”は、置換シクロアルキルについて定義したのと同じ置換基の群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されているヘテロシクリル基を意味する。

【0043】

ヘテロシクリル類およびヘテロアリール類の例は、アゼチジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、ジヒドロインドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチルピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナントロリン、イソチアゾール、フェナジン、イソオキサゾール、フェノキサジン、フェノチアジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ペペリジン、ピベラジン、インドリン、フタルイミド、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン、チアゾール、チアゾリジン、チオフェン、ベンゾ[b]チオフェン、モルホリニル、チオモルホリニル(チアモルホリニルとも呼ぶ)、1, 1 - ジオキソチオモルホリニル、ピベリジニル、ピロリジン、テトラヒドロフラニルなどを含むが、これらに限定されない。

40

【0044】

50

“窒素含有ヘテロ環式”および“窒素含有置換ヘテロ環式”は、少なくとも1個の窒素環原子を含み、場合により硫黄、酸素などの非窒素ヘテロ環原子を含んでよいヘテロ環基および置換ヘテロ環基を意味する。

【0045】

ここで使用する“生物学的活性”は、実施例9～11のいずれかに概説したアッセイの少なくとも1種で試験したとき、および、少なくともその一つの例で定義したとおり、阻害濃度を意味する。

【0046】

ここで使用する用語“薬学的に許容される塩類”は、式(I)の化合物の非毒性酸塩類またはアルカリ土類金属塩類を意味する。これらの塩類は、式(I)の化合物の最終の単離および精製中にインサイチュで、または別途塩基または酸と適当な有機または無機酸または塩基をそれぞれ反応させることにより、製造できる。代表的塩類は次のものを含むが、これらに限定されない：酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、ジグルコン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、グルコヘプト酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキササン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフトレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩およびウンデカン酸塩。また、塩基性窒素含有基を、アルキルハライド類、例えばメチル、エチル、プロピルおよびブチルの塩化物、臭化物およびヨウ化物；ジメチル、ジエチル、ジブチルおよびジアミルの硫酸エステルのような硫酸ジアルキル、長鎖ハライド類、例えばデシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリルの塩化物、臭化物およびヨウ化物、ベンジルおよびフェネチルの臭化物のようなアルキルハライド類などのような試薬で4級化できる。それにより、水または油可溶性または分散性生成物を得る。

【0047】

薬学的に許容される酸付加塩類の製造に用い得る酸類の例は、塩酸、硫酸およびリン酸のような無機酸類およびシュウ酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、コハク酸およびクエン酸のような有機酸類を含む。塩基付加塩類は、式(I)の化合物の最終単離および精製中にインサイチュで、または別途カルボン酸基と適当な薬学的に許容される金属カチオンの水酸化物、炭酸塩または重炭酸塩またはアンモニウムまたは有機1級、2級または3級アミンのような塩基を反応させることにより、製造できる。薬学的に許容される塩類は、アルカリ金属およびアルカリ土類金属に基づくカチオン、例えばナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム塩類など、ならびにアンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチルアミンなどを含むが、これらに限定されないアンモニウム、4級アンモニウムおよびアミンカチオンを含むが、これらに限定されない。塩基付加塩類の形成に有用な他の代表的有機アミン類は、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンなどを含む。

【0048】

ここで使用する用語“薬学的に許容されるエステル”は、インビボで加水分解可能なエステル類を意味し、ヒト体内で分解して親化合物、その塩または薬学的に活性な代謝物を遊離するものを含む。適当なエステル基は、例えば、薬学的に許容される脂肪族カルボン酸類、特にアルカン酸、アルケン酸、シクロアルカン酸およびアルカンジオイック酸(ここで、各アルキルまたはアルケニル基は有利には6個を超えない炭素原子を有する)由来のものを含む。特定のエステル類の代表例は、ギ酸エステル類、酢酸エステル類、プロピオン酸エステル類、酪酸エステル類、アクリル酸エステル類およびエチルコハク酸エステル類を含むが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 9 】

ここで使用する用語“薬学的に許容されるプロドラッグ”は、合理的な医学的判断の範囲内で、ヒトおよび下等動物組織と接触させる使用に、合理的な利益／リスク比に釣り合い、過度の毒性、刺激、アレルギー応答などがなく適当であり、その意図する使用に有用である本発明の化合物のプロドラッグ、ならびに可能であるならば本発明の化合物の双性イオン形態を意味する。用語“プロドラッグ”は、インビボで急速に、血中の加水分解により変換されて、例えば上記式の親化合物または薬学的に活性な代謝物を生じる化合物を意味する。T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium SeriesおよびEdward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987に議論されており、これらのいずれも引用により本明細書に包含させる。

10

【 0 0 5 0 】

ここで使用する“抗癌剤”または“癌の処置用医薬”は、ほんの一例として、アポトーシス誘発剤；ポリヌクレオチド類(例えば、リボザイム類)；ポリペプチド類(例えば、酵素群)；薬物；生物学的模倣剤；アルカロイド類；アルキル化剤；抗腫瘍抗生物質；代謝拮抗剤；ホルモン類；白金化合物；抗癌剤、毒素および／または放射性核種とコンジュゲートしたモノクローナル抗体；生物学的応答調節剤(例えばインターフェロン類およびインターロイキン類など)；養子免疫療法剤；造血増殖因子；腫瘍細胞分化誘発剤(例えば全トランスレチノイン酸など)；遺伝子治療剤；アンチセンス治療剤およびヌクレオチド類；腫瘍ワクチン；血管形成阻害剤などを含む。多くの他の薬剤が当業者の専門に十分に入る。

20

【 0 0 5 1 】

上に定義した全ての置換基において、置換基とそれらについての置換基を定義することにより到達する重合体は、本発明に包含することを意図しないことは理解すべきである。この場合、そのような置換基の最大数は3個である。例えば、置換アリール基の別の2個の置換アリール基での連続置換は、-置換アリール-(置換アリール)-置換アリールに限定される。

【 0 0 5 2 】

同様に、上の定義は許容されない置換パターン(例えば、5個のフルオロ基で置換されたメチルまたはエチルまたはアセチル不飽和に対しアルファ位のヒドロキシ基)。この許容されない置換パターンは当業者に周知である。

30

【 0 0 5 3 】

本発明の化合物は、化合物中の1個所以上の不斉またはキラル中心の存在により、立体異性を示し得る。本発明は種々の立体異性体およびそれらの混合物を意図する。式(I)、(I a)-(I e)、(II)および(II a)-(II b)の化合物の記載は、特定の立体中心の立体化学が特に示されていない限り、その立体異性体を含む。ある本発明の化合物は、不斉に置換された炭素原子を含む。当該不斉に置換された炭素原子は、特定の不斉に置換された炭素原子での立体異性体混合物または単一立体異性体を含む本発明の化合物を生じ得る。結果として、本発明の化合物のラセミ混合物、ジアステレオマー混合物、単一エナンチオマー、ならびに単一ジアステレオマーが本発明に包含される。ここで使用する用語“S”および“R”配置は、IUPAC 1974 “RECOMMENDATIONS FOR SECTION E, FUNDAMENTAL STEREOCHEMISTRY,” Pure Appl. Chem. 45:13-30, 1976により規定される。所望のエナンチオマーは、市販のキラル出発物質から当分野で既知の方法によるキラル合成により得ることができ、またはエナンチオマー混合物から、既知方法を使用して所望のエナンチオマーを分離することにより得ることができる。

40

【 0 0 5 4 】

本発明の化合物はまた幾何異性も示し得る。幾何異性体は、アルケニル基またはアルケニレニル基を有する本発明の化合物の*c i s*および*t r a n s*形態を含む。本発明はココの幾何異性体および立体異性体およびそれらの混合物を含む。

【 0 0 5 5 】

50

C. 化合物製造

本発明の化合物は容易に入手可能な出発物質から、下記の一般的方法および手順を使用して製造できる。特記しない限り、出発物質は市販されており、当分野で周知である。典型的なまたは好ましい工程条件(すなわち、反応温度、時間、反応物のモル比、溶媒、圧力)が記載されているとき、特記しない限り、他の工程条件も使用できることは当然である。最適な反応条件は、使用する特定の反応物または溶媒により変わるが、当該条件は、日常的な最適化方法により当業者が決定できる。

【0056】

さらに、当業者には当然であるが、ある官能基が望まない反応を受けることを阻止するために慣用の保護基を必要とすることがある。種々の官能基のための適当な保護基ならびに特定の官能基の保護および脱保護のための適当な条件は当分野で既知である。例えば、多くの保護基がT. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, Second Edition, Wiley, New York, 1991およびその中に引用された文献に記載されている。

10

【0057】

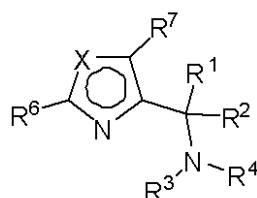
さらに、本発明の化合物は1個所以上のキラル中心を含み得る。従って、所望により、当該化合物を純粋立体異性体として、すなわち、個々のエナンチオマーまたはジアステレオマーとしてまたは立体異性体富化混合物として製造または単離できる。すべての当該立体異性体(および富化混合物)は、特記しない限り本発明の範囲に含まれる。純粋立体異性体(または富化混合物)は、例えば、当分野で既知の光学活性出発物質または立体選択的試薬を使用して製造できる。あるいは、当該化合物のラセミ混合物を、例えば、キラルカラムクロマトグラフィー、キラル分割剤などを使用して分割できる。

20

【0058】

一つの態様において、式(I)：

【化6】



30

(式中、XがOである)

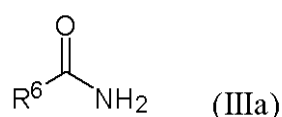
の化合物の製造方法が提供される。

【0059】

本方法は次の工程を含む：

a) 式(IIIa)

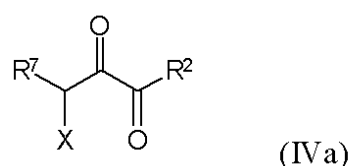
【化7】



40

の化合物と式(IVa)

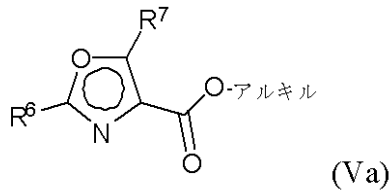
【化8】



50

の化合物を加熱して、式(Va)

【化9】

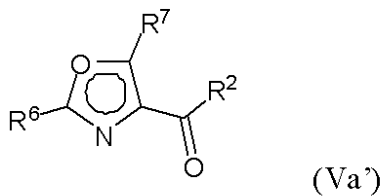


の化合物を形成させる(上記式中、R⁶およびR⁷は先に定義したとおりであり、Xはハロゲンである)。

10

b) 式(Va)の化合物を還元条件下に反応させ、次いで酸化反応に付して、式(Va')

【化10】

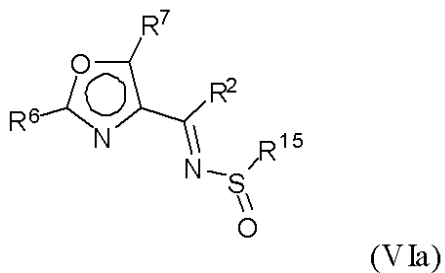


20

の化合物を得る(上記式中、R²は先に定義したとおりである)。

c) 式(Va')の化合物とスルフィンアミド(キラルまたはラセミ体)を反応させて、式(VIa)

【化11】

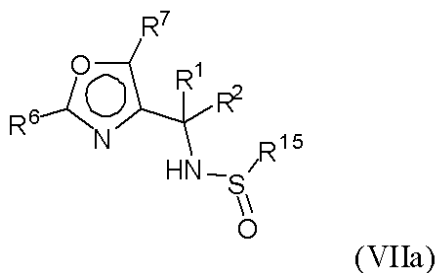


30

を得る(上記式中、R¹⁵はアルキル(置換)またはアリール(置換)である)。

d) 式(VIa)の化合物とメタル化R¹を反応させて、式(VIIa)

【化12】



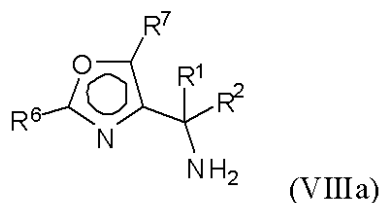
40

(式中、R¹は先に定義したとおりである)

の化合物を形成させる。

e) 式(VIIa)の化合物を酸性条件下に処理して、式(VIIIa)

【化 1 3】

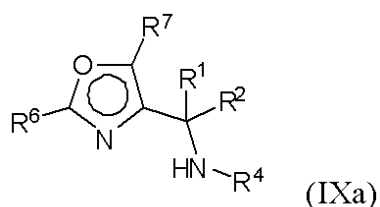


の化合物を得る。

f) 式(VIIIa)の化合物と $R^4 - X^4$ をカップリング条件下で、または $R^4 - a - C H O$ を還元的アミノ化条件下で反応させ、式(IXa)

10

【化 1 4】

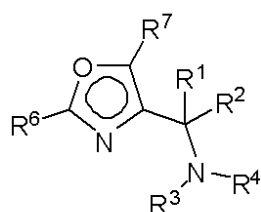


の化合物を形成させる(上記式中、 R^4 は先に定義したとおりであり、 $R^4 - a - C H_2 -$ は R^4 であり、 X^4 は脱離基である)。

20

g) 式(IXa)の化合物と $R^3 - X^3$ (式中、 R^3 は先に定義したとおりであり、 X^3 は脱離基である) をカップリング条件下で反応させ、式(I)

【化 1 5】



30

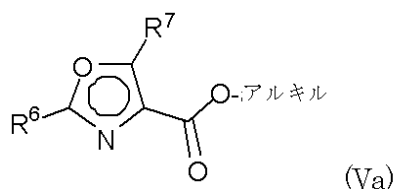
(式中、 X が O である)

の化合物を得る。

【0060】

一つの態様において、(IIIa)と(IVa)を高温(100)で反応させることによる、式(Va)

【化 1 6】



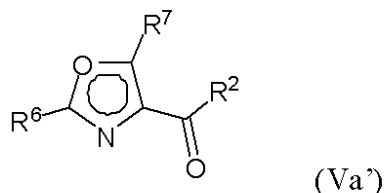
40

の化合物の製造方法が提供される。 R^6 が 2,5-ジフルオロベンジルであり、 R^7 がベンジルである(IVa)を形成する方法の一例を、実施例4の工程Aに示す。

【0061】

他の態様において、式(Va)の化合物からの式(Va')

【化 1 7】



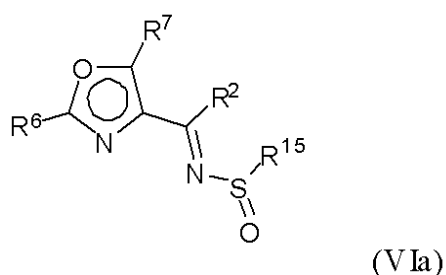
の化合物の製造方法が提供される。R⁶が2,5-ジフルオロベンジルであり、R⁷がベンジルであり、R²が水素である(Va')を形成するためのこの方法の一例を、実施例4の工程Bおよび工程Cに示す。

10

【0062】

一つの態様において、(Va')とアルキルまたはアリアルスルフィンアミドを反応させることによる、式(VIa)

【化 1 8】



20

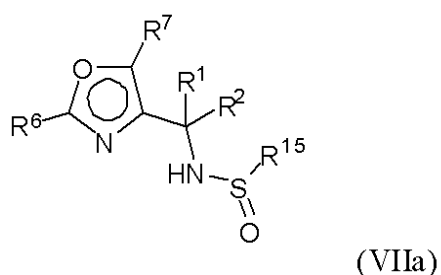
の化合物の製造方法が提供される。ラセミ体 t-ブチルスルフィンアミドを使用して、(VIa)のラセミ混合物を得る。エルマンのキラル t-ブチルスルフィンアミドを、キラル(VIa)へのキラル誘導に使用できる。R⁶が2,5-ジフルオロベンジルであり、R⁷がベンジルであり、R¹⁵が t-ブチルであり、R²が水素である(VIa)を形成するこの方法の一例を、実施例4の工程Dに示す。

【0063】

一つの態様において、(VIa)とメタル化アルキル基を反応させることによる、式(VIIa)

30

【化 1 9】



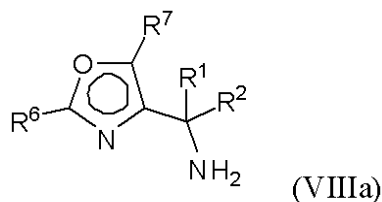
40

の化合物の製造方法が提供される。アルキルリチウムを、ラセミ体(VIa)から(VIIa)のラセミ混合物を得るために使用する。キラル(VIa)をアルキルリチウムと反応させて、キラル(VIIa)を得ることができる。本反応の条件は、テトラヒドロフランのような極性溶媒の使用を含む。本反応を低温(-78℃)で、無水条件下に行う。R⁶が2,5-ジフルオロベンジルであり、R⁷がベンジルであり、R⁴およびR¹⁵が t-ブチルであり、R²が水素である(VIIa)を形成するこの方法の一例を、実施例4の工程Eに示す。

【0064】

他の態様において、式(VIIa)の化合物を脱保護条件に曝すことによる、式(VIIIa)

【化 2 0】



の中間体化合物の製造方法が提供される。R^{1 5} が *t*-ブチルスルフィニルである一つの面において、保護基を、塩酸での処理のような酸性条件に付して除去する。この脱保護の一例を、実施例 4 の工程 F に示す。

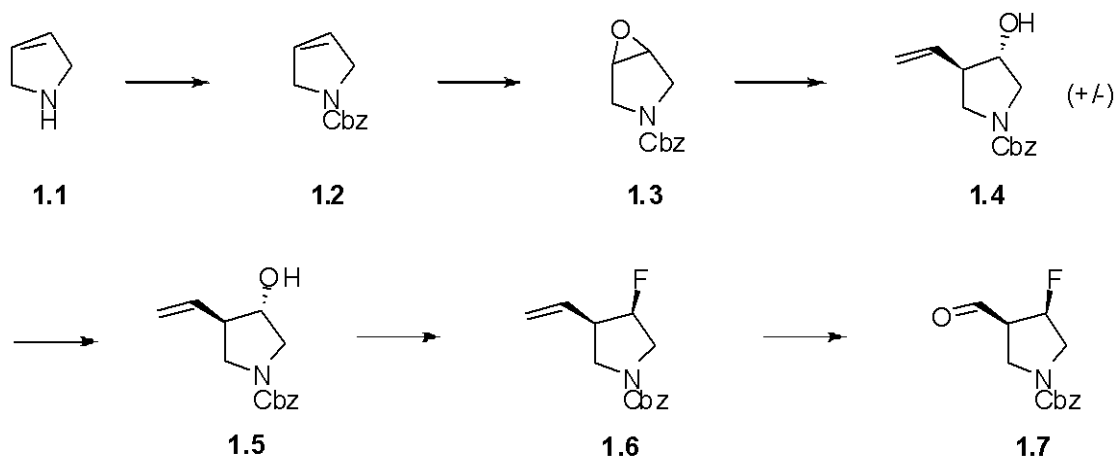
10

【0065】

一つの態様において、アルデヒド中間体 R^{4 a}CHO (ここで、R⁴ および R^{4 a} が先に定義したとおりである) の製造方法が提供される。

【化 2 1】

スキーム 1



20

単一エナンチオマー

【0066】

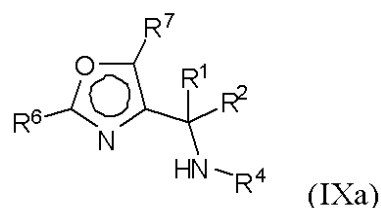
スキーム 1 は、式 (I) の化合物、特に式 (I) [式中、X = O、S] の化合物を製造するための還元的アミノ化工程に使用できるアルデヒド 1.7 の製造を説明する。環状アミン 1.1 を Cbz で保護して、化合物 1.2 を得る。化合物 1.2 の MCPBA エポキシド化によりエポキシド 1.3 を得る。エポキシドを、臭化銅存在下で臭化ビニルマグネシウムと反応させることにより、アルコール 1.4 のラセミ混合物を得る。キラルカラムクロマトグラフィーにより単一エナンチオマーとしてのアルコール 1.5 を得る。アルコール 1.5 をフッ素化条件に付して、ビニルフルオロピロリジン 1.6 を得る。ビニルフルオロピロリジン 1.6 を続くジヒドロキシル化 / 酸化的開裂に付して、アルデヒド 1.7 を得る。この方法の一例を、実施例 1 の工程 H ~ L に示す。

30

【0067】

他の態様において、式 (IXa) :

【化 2 2】



の中間体化合物の製造方法が提供される。

50

【 0 0 6 8 】

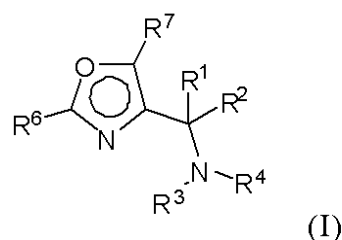
式(VIII a)の化合物を、 R^4 CHO(ここで、 R^4 および R^4 が先に定義したとおりである)と還元的アミノ化条件で反応させて、式(IX a)の化合物を形成させる。適当な還元的アミノ化条件は、(VIII a)と還元剤を予め混合し、続いてアルデヒド R^4 CHOを添加するか、または(VIII a)とアルデヒド R^4 CHOを反応させ、続いて還元剤を添加することを含む。いくつかの面において、溶媒はジクロロメタンのような塩素化化合物であり、還元剤はトリアセトキシボロヒドライドのようなボロヒドライドである。この修飾の一例を実施例4の工程Gに示す。

【 0 0 6 9 】

他の態様において、式(IX a)の化合物を、適当なカップリング条件下、 R^3-X^3 (式中、 R^3 は先に定義したとおりであり、 X^3 はハロゲン原子のような脱離基である)と反応させることによる、式(I)

10

【化23】



20

(式中、XがOである)

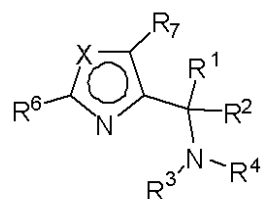
の化合物の製造方法が提供される。

いくつかの面において、 R^3-X^3 はアシルハライドであり、反応はトリエチルアミンのような有機塩基の存在下で行う。この修飾の一例を、実施例4の工程Hに示す。

【 0 0 7 0 】

他の態様は、式(I)：

【化24】



30

(式中、XがSである)

の化合物の製造方法が提供される。

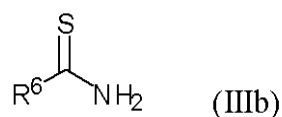
【 0 0 7 1 】

本方法は次の工程を含む：

a) 式(III a)の化合物をローソン試薬と反応させることにより、式(III b)

【化25】

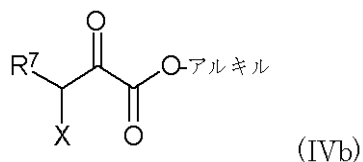
40



の化合物に変換する(上記式中、 R^6 は先に定義したとおりである)。

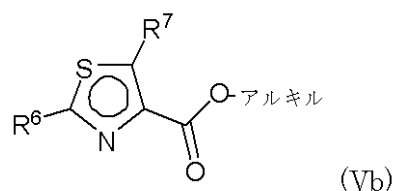
b) 式(III b)の化合物と式(IV b)

【化 2 6】



の化合物を加熱して、式 (V b)

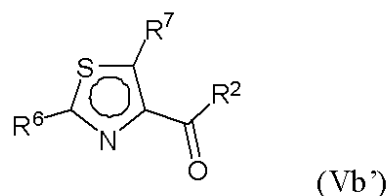
【化 2 7】



の化合物を形成する(上記式中、 R^7 は先に定義したとおりであり、 X はハロゲンである)。

c) 式 (V b) の化合物を還元条件で反応させ、続いて酸化反応に付して、式 (V b')

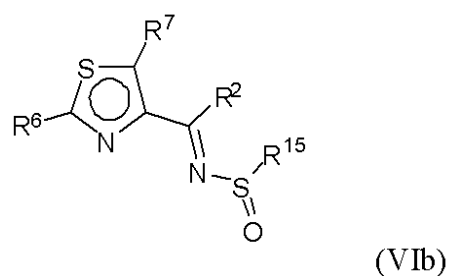
【化 2 8】



の化合物を得る(上記式中、 R^2 は先に定義したとおりである)。

d) 式 (V b') の化合物とスルフィンアミド(キラルまたはラセミ体)を反応させて、式 (VI b)

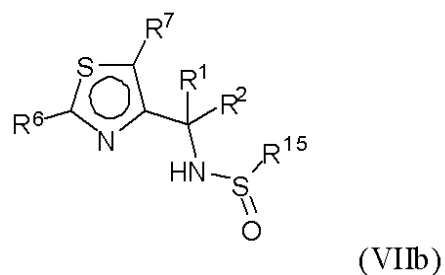
【化 2 9】



の化合物を得る(上記式中、 R^{15} はアルキル(置換)またはアリール(置換)である)。

e) 式 (VI b) の化合物とメタル化 R^1 を反応させて、式 (VII b)

【化 3 0】



の化合物を得る(上記式中、 R^1 は先に定義したとおりである)。

f) 式 (VII b) の化合物を酸性条件下に処理して、式 (VIII b)

10

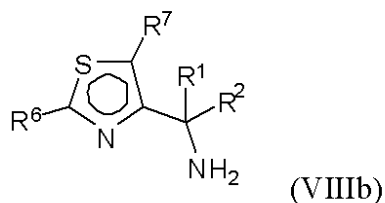
20

30

40

50

【化 3 1】

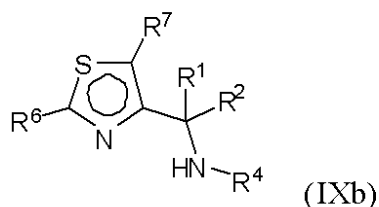


の化合物を得る。

g) 式(VIIIb)の化合物と $R^4 - X^4$ をカップリング条件下にまたは $R^{4a}CHO$ を還元的アミノ化条件下で反応させて、式(IXb)

10

【化 3 2】

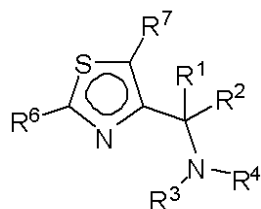


の化合物を得る(上記式中、 R^4 は先に定義したとおりであり、 $R^{4a}CH_2 -$ は R^4 であり、 X^4 は脱離基である)。

20

h) 式(IXb)の化合物を $R^3 - X^3$ (式中、 R^3 は先に定義したとおりであり、 X^3 は脱離基である)とカップリング条件下で反応させて、式(I)

【化 3 3】



30

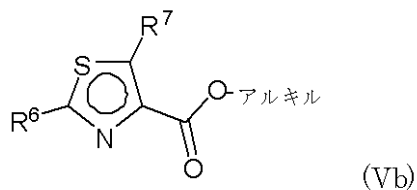
(式中、X は S である)

の化合物を得る。

【0072】

一つの態様において、(IIIb)と(IVb)を反応させることによる、式(Vb)

【化 3 4】



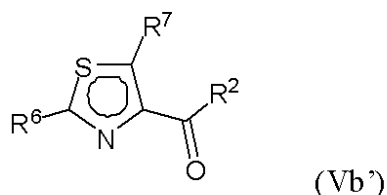
40

の化合物の製造方法が提供される。 R^6 が 2,5-ジフルオロベンジルであり、 R^7 がベンジルである(IVb)を形成する方法の一例を、実施例1の工程Bに示す。

【0073】

他の態様において、(Vb)の化合物からの式(Vb')

【化 3 5】



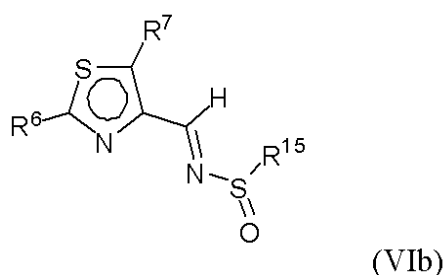
の化合物の製造方法が提供される。R⁶が2,5-ジフルオロベンジルであり、R⁷がベンジルであり、R²が水素である(Vb')を形成する方法の一例を、実施例1の工程Cおよび工程Dに示す。

10

【0074】

一つの態様において、(Vb')とアルキルまたはアリアルスルフィンアミドを反応させることによる、式(VIb)

【化 3 6】



20

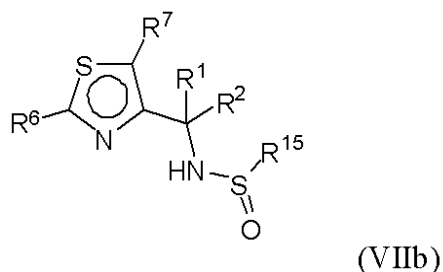
の化合物の製造方法が提供される。ラセミ体t-ブチルスルフィンアミドは、(VIb)のラセミ混合物を得るために使用できる。エルマンのキラルt-ブチルスルフィンアミドを、キラル(VIb)へのキラル誘導に使用できる。R⁶が2,5-ジフルオロベンジルであり、R⁷がベンジルであり、R¹⁵がt-ブチルであり、R²が水素である(VIb)を形成する方法の一例を、実施例1の工程Eに示す。

【0075】

一つの態様において、(VIb)とメタル化アルキル基を反応させることによる、式(VIIb)

30

【化 3 7】



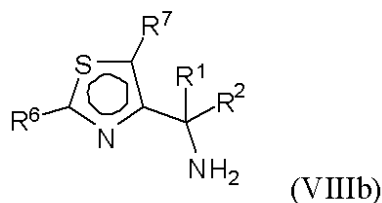
40

の化合物の製造方法が提供される。アルキルリチウムを、ラセミ体(VIb)から(VIIb)のラセミ混合物を得るために使用する。キラル(VIb)をアルキルリチウムと反応させて、キラル(VIIb)を得ることができる。この反応は、テトラヒドロフランのような極性溶媒の使用を含む。本反応を低温(-78℃)で、無水条件下に行う。R⁶が2,5-ジフルオロベンジルであり、R⁷がベンジルであり、R⁴およびR¹⁵がt-ブチルであり、R²が水素である(VIIb)を形成する方法の一例を、実施例1の工程Fに示す。

【0076】

他の態様において、式(VIIb)の化合物を脱保護条件に曝すことによる、式(VIIIb)

【化 3 8】



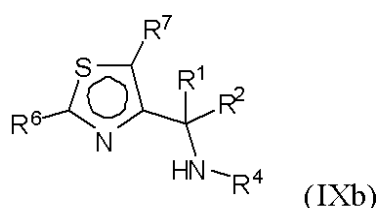
の中間体化合物の製造方法が提供される。R¹⁻⁵が t -ブチルスルフィニルである一つの面において、保護基を、塩酸で処理するような酸性条件に付して除去する。この脱保護の一例を、実施例 1 の工程 G に示す。

10

【0077】

他の態様において、式 (IXb) :

【化 3 9】



20

の中間体化合物の製造方法が提供される。

【0078】

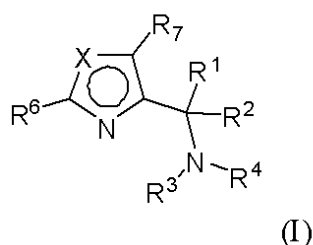
式 (VIIIb) の化合物を、R^{4a}CHO (ここで、R⁴ および R^{4a} が先に定義したとおりである) と還元的アミノ化条件下で反応させて、式 (IXb) の化合物を形成させる。適当な還元的アミノ化条件は、(VIIIb) と還元剤を予め混合し、続いてアルデヒド R^{4a}CHO を添加するか、または (VIIIb) とアルデヒド R^{4a}CHO を反応させ、続いて還元剤を添加することを含む。いくつかの面において、溶媒はジクロロメタンのような塩素化合物であり、還元剤はトリアセトキシボロハイドライドのようなボロハイドライドである。この修飾の一例を実施例 1 の工程 N に示す。

30

【0079】

他の態様において、式 (IXa) の化合物を適当なカップリング条件に R³-X³ (式中、R³ は先に定義したとおりであり、X³ はハロゲン原子のような脱離基である) を反応させることによる、式 (I)

【化 4 0】



40

(式中、X が S である)

の化合物の製造方法が提供される。いくつかの面において、R³-X³ はアシルハライドであり、反応はトリエチルアミンのような有機塩基の存在下で行う。この修飾の一例を、実施例 1 の工程 Q に示す。

【0080】

D. 医薬製剤

医薬組成物として用いるとき、本発明の化合物は通常医薬製剤の形態で投与される。こ

50

これらの組成物は、経口、非経腸、経皮、局所、直腸および鼻腔内を含む多様な経路で投与できる。これらの化合物は、例えば、注射用組成物および経口組成物の何れの形態であっても有効である。当該組成物は医薬分野で周知の方法により製造し、少なくとも1種の活性化合物を含む。

【0081】

本発明はまた活性成分として、1種以上の上記本発明の化合物を薬学的に許容される担体と共に含む医薬組成物も含む。本発明の組成物の製造に際し、活性成分を通常添加物と混合するか、添加物で希釈するか、またはカプセル、小袋、紙もしくは他の容器の形であり得る当該担体に包含させる。用いる添加物は、典型的にヒト対象または他の哺乳動物への投与に適当な添加物である。添加物が希釈剤として提供されるとき、それは活性成分の賦形剤、担体または媒体として作用する固体、半固体または液体物質であり得る。故に、組成物は錠剤、丸剤、散剤、ロゼンジ剤、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁液剤、エマルジョン剤、溶液剤、シロップ剤、エアロゾル剤(固体としてまたは液体媒体中)、例えば、最大10重量%の活性化合物を含む軟膏剤、軟および硬ゼラチンカプセル剤、坐剤、滅菌注射用液および滅菌封入粉末の形であり得る。

10

【0082】

製剤の製造において、他の成分と合わせる前に、活性化合物を粉碎して、適当な粒子径とすることが必要であり得る。活性化合物が実質的に不溶性であるとき、通常200メッシュ未満の粒子径に粉碎する。活性化合物が実質的に水溶性であるとき、粒子径は通常製剤に実質的に均一な分散を提供するために粉碎により調節し、例えば、約40メッシュである。

20

【0083】

適当な添加物の数例は、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン類、アカシアガム、カルシウムホスフェート、アルギネート類、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、滅菌水、シロップおよびメチルセルロースを含む。製剤はさらに：タルク、ステアリン酸マグネシウムおよび鉱油のような滑剤；湿潤剤；乳化剤および懸濁化剤；ヒドロキシ安息香酸メチルおよびヒドロキシ安息香酸プロピルのような防腐剤；甘味剤；および風味剤を含む。本発明の組成物は、当分野で既知の方法を用いることにより、患者への投与後に活性成分の急速な、持続したまたは遅延した放出を提供するように製剤できる。

30

【0084】

本発明の化合物である活性のその医薬組成物および単位投与量形態中の量は、特定の適用、特定の化合物の効果および望む濃度によって、変えても調節してもよい。

【0085】

本組成物は、好ましくは単位投与量形態に製剤し、各投与量は約1～約500mg、通常約5～約100mg、時々約10～約30mgの活性成分を含む。用語“単位投与量形態”は、ヒト対象および他の哺乳動物への単一の投与量として適当な物理的に分けられた単位であり、各単位は、所望の治療効果を生じるように計算された予定量の活性物質を適当な医薬添加物と共に含む。好ましくは、上記本発明の化合物を、医薬組成物の約20重量%未満、より好ましくは約15重量%未満で用い、残りは薬学的に不活性な担体である。

40

【0086】

活性化合物は広範囲の投与量で有効であり、一般的に薬学的にまたは治療的に有効な量で投与する。しかしながら、実際に投与する化合物の量は、処置する状態、処置する状態の重症度、選択した投与経路、実際に投与する化合物、個々の患者の年齢、体重および応答、患者の症状の重症度などを含む関連する状況を考慮して、医師により決定されることは当然である。

【0087】

哺乳動物における癌の処置または癌と闘うための治療的使用において、化合物またはその医薬組成物を、処置を受けている哺乳動物における、活性成分の治療的効力のある濃度

50

、すなわち量または血中レベルを達成し、維持するための投与量で、経口、局所、経皮および／または非経腸のような任意の適当な経路で投与する。一般的に、活性成分の当該治療有効量の投与量(すなわち、有効投与量)は約 0.1 ~ 約 100、より好ましくは約 1.0 ~ 約 50 mg / kg 体重 / 日の範囲である。

【0088】

固体組成物、例えば錠剤の製造のために、主活性成分を医薬添加物と混合して、本発明の化合物の均一混合物を含む固体予備処方組成物を形成する。これらの予備処方組成物を均一と言うとき、本組成物を容易に錠剤、丸剤およびカプセル剤のような等しく有効な単位投与量形態に分配し得るように、活性成分が組成物全体に均一に分散されていることを意味する。次いで、この固体予備処方を、例えば、0.1 ~ 約 500 mg の本発明の活性成分を含む、上記タイプの単位投与量形態に分配する。

【0089】

本発明の錠剤または丸剤は長期作用の利益を提供する投与量形態を提供するようにコーティングするか、または別の方法で調合してよい。例えば、錠剤または丸剤は、内部投与量および外部投与量成分を有し、後者は前者を覆う外皮の形である。2成分を、胃での分解に抵抗するために働き、内部成分を無傷で十二指腸まで通過させるか、または放出を遅延させる腸溶層で分離し得る。多様な物質をこの腸溶層またはコーティングに使用でき、当該物質は多くの重合酸類および重合酸類とシェラック、セチルアルコールおよび酢酸セルロースのような物質の混合物を含む。

【0090】

本発明の新規組成物を経口または注射により投与するために包含させ得る液体形態は、水溶液剤、適当に風味付けされたシロップ剤、水性または油性懸濁液およびコーン油、綿実油、ゴマ油、ココナツ油またはピーナツ油のような食用油を含む風味付けされたエマルジョン剤、ならびにエリキシル剤および類似の医薬賦形剤を含む。

【0091】

吸入または吹き入れ(insufflation)用組成物は、薬学的に許容される水性または有機溶媒またはそれらの混合物中の溶液および懸濁液および粉末を含む。液体または固体組成物は、前記の適当な薬学的に許容される添加物を含む。好ましくは本組成物を、局所または全身作用のために経口または経鼻呼吸器経路で投与する。好ましくは薬学的に許容される溶媒中の組成物を、不活性ガスの使用により霧化し得る。霧化溶液は、噴霧装置から直接吸入してよく、または噴霧装置をフェースマスク Tent もしくは間欠的陽圧人工呼吸器に接続してよい。溶液、懸濁液または粉末組成物を、好ましくは経口的または経鼻的に、適当な方法で製剤を送達するデバイスから投与し得る。

【0092】

次の製剤例は、本発明の代表的医薬組成物を説明する。

製剤例 1

次の成分を含む硬ゼラチンカプセルを製造する：

【表 1】

成分	量(mg / カプセル)
活性成分	30.0
デンプン	305.0
ステアリン酸マグネシウム	5.0

上記成分を混合し、硬ゼラチンカプセルに 340 mg 量で充填する。

【0093】

製剤例 2

錠剤製剤を次の成分を使用して製造する：

10

20

30

40

【表 2】

成分	量(mg／錠剤)
活性成分	25.0
セルロース、微結晶性	200.0
コロイド状二酸化ケイ素	10.0
ステアリン酸	5.0

これら成分を混合し、各240mg重量の錠剤に圧縮する。

【0094】

10

製剤例 3

次の成分を含む乾燥粉末吸入製剤を、製造する：

【表 3】

成分	重量%
活性成分	5
ラクトース	95

活性成分をラクトースと混合し、混合物を乾燥粉末吸入装置に添加する。

【0095】

20

製剤例 4

それぞれ30mgの活性成分を含む錠剤を次のとおり製造する：

【表 4】

成分	量(mg／錠剤)
活性成分	30.0 mg
デンプン	45.0 mg
微結晶性セルロース	35.0 mg
ポリビニルピロリドン	4.0 mg
(滅菌水中10%溶液として)	
ナトリウムカルボキシメチルデンプン	4.5 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg
タルク	1.0 mg
合計	120 mg

30

活性成分、デンプンおよびセルロースを、米国20番メッシュ篩を篩過させ、徹底的に混合する。ポリビニルピロリドンの溶液を得られた混合物と混合し、米国16メッシュ篩を篩過させる。そうして製造した顆粒を50～60で乾燥させ、米国16メッシュ篩を篩過させる。予め米国30番メッシュ篩を篩過させたナトリウムカルボキシメチルデンプン、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクを顆粒に添加し、混合後、打錠機で圧縮して、各120mg重量の錠剤を得る。

40

【0096】

製剤例 5

それぞれ40mgの医薬を含むカプセルを次のとおり製造する：

【表 5】

成分	量(mg／カプセル)
活性成分	40.0 mg
デンプン	109.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.0 mg
合計	150.0 mg

活性成分、デンプンおよびステアリン酸マグネシウムを混合し、米国20番メッシュ篩を篩過させ、150 mg量で硬ゼラチンカプセルに充填する。

10

【0097】

製剤例 6

それぞれ25 mgの活性成分を含む坐剤を次の通り製造する：

【表 6】

成分	量
活性成分	25 mg
飽和脂肪酸グリセリド類	2,000 mgまで

活性成分を米国60番メッシュ篩を篩過させ、予め必要最小限の加熱で融解させた飽和脂肪酸グリセリド類に懸濁する。混合物を、名目上2.0 g容量の坐剤鋳型に注ぎ、冷ます。

20

【0098】

製剤例 7

それぞれ5.0 mL投与量あたり50 mgの医薬を含む懸濁液を次のとおり製造する：

【表 7】

成分	量
活性成分	50.0 mg
キサンタンゴム	4.0 mg
ナトリウムカルボキシメチルセルロース (11%)／微結晶性セルロース(89%)	50.0 mg
スクロース	1.75 g
安息香酸ナトリウム	10.0 mg
風味剤および着色剤	適量
精製水	5.0 mLまで

30

活性成分、スクロースおよびキサンタンゴムを混合し、米国10番メッシュ篩を篩過させ、予め製造した微結晶性セルロースおよびナトリウムカルボキシメチルセルロースの水溶液と混合する。安息香酸ナトリウム、風味剤および着色剤を幾分かの水で希釈し、攪拌しながら添加する。次いで、必要量とするのに十分な量の水を添加する。

40

【0099】

製剤例 8

【表 8】

成分	量(mg／カプセル)
活性成分	1 5 . 0 mg
デンプン	4 0 7 . 0 mg
ステアリン酸マグネシウム	3 . 0 mg
合計	4 2 5 . 0 mg

活性成分、デンプンおよびステアリン酸マグネシウムを混合し、米国 2 0 番メッシュ篩を篩過させ、4 2 5 . 0 mg量で硬ゼラチンカプセルに充填する。

10

【 0 1 0 0 】

製剤例 9

皮下製剤を次のとおり製造し得る：

【表 9】

成分	量
活性成分	5 . 0 mg
コーン油	1 . 0 mL

【 0 1 0 1 】

製剤例 1 0

局所製剤を次のとおり製造し得る：

【表 1 0】

成分	量
活性成分	1 ～ 1 0 g
乳化蠟	3 0 g
液体パラフィン	2 0 g
白色軟パラフィン	1 0 0 g まで

20

30

白色軟パラフィンヲ融解するまで加熱する。液体パラフィンおよび乳化蠟を入れ、溶解するまで攪拌する。活性成分を添加し、分散するまで攪拌を続ける。次いで、混合物を固体になるまで冷ます。

【 0 1 0 2 】

製剤例 1 1

静脈内製剤の説明的例を次のとおり製造し得る：

【表 1 1】

成分	量
活性成分	2 5 0 mg
等張食塩水	1 0 0 0 mL

40

【 0 1 0 3 】

本発明の方法に用いる他の好ましい製剤は、経皮送達デバイス(“パッチ”)を用いる。このような経皮パッチを、本発明の化合物の制御された量での連続的または断続的注入に使用し得る。薬剤の送達のための経皮パッチの構築および使用は当分野で既知である。例えば、引用により本明細書に包含させる、1 9 9 1 年 6 月 1 1 日公開の米国特許 5 , 0 2 3 , 2 5 2 参照。当該パッチは、薬剤の連続的な、脈動的なまたは必要に応じた送達のために構築し得る。

【 0 1 0 4 】

50

しばしば、医薬組成物を脳に直接的または間接的に通過させることが望ましいまたは必要である。直接的技術は、通常、医薬送達カテーテルを宿主脳室系に設置して血液 - 脳関門を迂回することを含む。生物学的因子を体の特定の解剖学的領域に輸送するために使用する一つの植え込み型送達系は、本明細書に引用して包含する米国特許 5,011,472 に記載されている。

【0105】

一般的に好ましい間接的技術は、通常、親水性薬物を脂質可溶性薬物に変換することによる薬物潜在化(latentiation)を提供するための組成物の製剤を含む。潜在化は、一般的に薬物に存在するヒドロキシ基、カルボニル基、スルフェート基および1級アミン基をブロックして、薬物をより脂質可溶性にして、血液 - 脳関門を超える輸送を可能とすることにより達成する。あるいは、親水性薬物の送達を、血液 - 脳関門を一過性に開放できる高張溶液の動脈内輸液により亢進できる。

10

【0106】

本発明で使用するための他の適当な製剤は、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA, 17th ed. (1985)に見ることができる。

【0107】

E. 投与量および投与

上記のとおり、ここに記載する化合物は、上に記載する多様な医薬送達系で使用するのに適当である。加えて、投与された化合物のインビボ血清半減期を延長するために、化合物をカプセル封入してよく、リボソームの内腔に導入してよく、コロイドとして製造してよく、または本化合物の長い清半減期を提供する他の慣用の技術を用い得る。例えば、Szoka, et al., 米国特許番号 4,235,871、4,501,728 および 4,837,028 (この各々を引用により本明細書に包含させる)に記載のとおり、多様な方法がリボソームの製造に利用可能である。

20

【0108】

本発明の化合物は少なくとも一部 K S P の活性により仲介される障害の阻止または処置に有用である。一つの面において、少なくとも一部 K S P により仲介される障害は細胞増殖性障害である。用語“細胞性増殖性障害”または“細胞増殖性障害”は、例えば、癌、腫瘍、過形成、再狭窄、心肥大、免疫障害および炎症のような疾患を含む。本発明は、処置を必要とするヒトまたは哺乳動物対象を処置する方法であって、治療有効量の式(I)または(II)の化合物を、単独でまたは他の抗癌剤と組み合わせて対象に投与することを含む、方法を提供する。

30

【0109】

本発明の化合物は、インビトロまたはインビボで癌細胞の増殖阻害に有用である。用語“癌”は、例えば、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；腎臓および腎盂；膀胱；子宮体；子宮頸；卵巣；多発性骨髄腫；食道；急性骨髄性白血病；慢性骨髄性白血病；リンパ性白血病；骨髄球性白血病；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を含む癌疾患を意味する。

40

【0110】

癌はまた、癌腫、腺癌、肉腫および血液系腫瘍から成る群から選択される腫瘍または新生物も含む。

【0111】

加えて、癌のタイプは固形腫瘍/悪性腫瘍、粘液型および円形細胞癌、局所的に進行した腫瘍、ヒト軟組織癌、癌転移、扁平上皮細胞癌、食道扁平上皮細胞癌、口腔癌、皮膚T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、副腎皮質の癌、A C T H 産生腫瘍、非小細胞癌、乳癌、消化器癌、泌尿器科癌、女性生殖系の悪性腫瘍、男性生殖系の悪性腫瘍、腎臓癌、脳の癌、骨の癌、皮膚癌、甲状腺癌、網膜芽細胞腫、神経芽腫、腹水、悪性胸水、中皮腫、ウィルムス腫瘍、胆嚢癌、栄養芽細胞新生物、血管外皮腫およびカボジ肉腫の増殖からなる群から選択できる。

50

【 0 1 1 2 】

本発明の化合物または組成物は哺乳動物に経口、静脈内、非経腸、経皮、局所、直腸または鼻腔内のような適当な経路で投与し得る。

【 0 1 1 3 】

哺乳動物は、例えば、ヒトおよび他の霊長類、イヌおよびネコのようなペットまたはコンパニオンアニマル、ラット、マウスおよびウサギのような実験動物、およびウマ、ブタ、ヒツジおよびウシのような家畜を含む。

【 0 1 1 4 】

腫瘍または新生物は、細胞の増殖が制御されず、かつ進行性である組織細胞の増殖を含む。ある種の増殖は良性であるが、他は“悪性”と呼ばれ、生物を死に至らしめ得る。悪性新生物または“癌”は、攻撃的細胞増殖を示すのに加えて、周囲組織に浸潤でき、転移できる点で良性増殖と区別される。さらに、悪性新生物は、互いにおよび周囲組織と比較して、大きな分化喪失(大きな“脱分化”)および器質化喪失を示すことにより特徴付けられる。この特性は“退形成”と呼ばれる。

10

【 0 1 1 5 】

所望の生物学的活性を有する化合物は、薬理学的特性(例えば、インビボ安定性、バイオアベイラビリティ)の改善または診断的適用における検出能のような所望の特性を提供するために必要に応じて修飾され得る。安定性は、ペプチダーゼ類またはヒト血漿または血清とのインキュベーション中の化合物の半減期測定のような多様な方法でアッセイできる。

20

【 0 1 1 6 】

診断目的で、広範な標識を化合物に結合でき、それは、直接的または間接的に、検出可能なシグナルを提供し得る。故に、本発明の化合物および/または組成物は、なお生物学的活性を維持したまま、多様な最終目的のために多様な方法で修飾してよい。加えて、粒子、固体基質、高分子などと結合させるために種々の反応部位を導入してよい。

【 0 1 1 7 】

標識化合物を多様なインビボまたはインビトロ適用に使用できる。放射性核種(例えば、テクネチウム - 99 またはインジウム - 111 のようなガンマ放射放射性同位体)、蛍光物質(fluorescers)(例えば、フルオレセイン)、酵素群、酵素基質、酵素補因子、酵素阻害剤、化学発光化合物、生物発光化合物などのような広範な標識を用い得る。当業者は、複合体に結合させるための他の適当な標識を知っているか、または日常的な実験を使用してそのようなものを確認できる。これらの標識の結合は、当業者に慣用の標準法を使用して達成する。

30

【 0 1 1 8 】

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の適当である。本発明で使用するのに適当な製剤はRemington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Company, Philadelphia, Pa., 17th ed. (1985)に見られる。

【 0 1 1 9 】

患者に投与する量は何を投与するか、予防であるか治療であるかのような投与の目的、患者の状態、投与方法などにより変わる。治療適用においては、本組成物を既に疾患を有している患者に、該疾患およびその合併症を治癒するかまたは少なくとも一部進行を阻止するのに十分な量で投与する。これを達成する適切な量を“治療有効量”と定義する。この使用に有効な量は処置する疾患状態ならびに疾患、障害または状態の重症度、患者の年齢、体重および一般的状態などのような因子による担当医の判断による。

40

【 0 1 2 0 】

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。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、凍結乾燥製剤は、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

50

医薬的塩類の形成をもたらすことは理解されよう。

【0121】

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状況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5 μ g～約50 mg/kg体重/日、好ましくは約1 mg～約10 mg/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5 μ g～約50 mg/kg体重、好ましくは約500 μ g～約5000 μ g/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。

10

【0122】

一般に、本発明の化合物および／または組成物を、類似の有用性を提供する薬剤について承認されている投与方法のいずれかで、治療有効量を投与する。当該化合物の毒性および治療効果は、例えば、LD₅₀ (集団の50%に致死的な量)およびED₅₀ (集団の50%に治療効果のある量)を決定するための、細胞培養または実験動物における標準的薬事的方法により決定できる。毒性と治療効果の量の比は治療指数であり、比LD₅₀/ED₅₀として表すことができる。大きい治療指数を示す化合物が好ましい。

【0123】

細胞培養アッセイおよび動物試験で得たデータを、ヒトに使用する投与量の定式化に使用できる。当該化合物の投与量は、好ましくは、毒性がほとんどまたは全くなく、ED₅₀を含む循環濃度の範囲内に入る。投与量はこの範囲内で用いる投与形態および利用する投与経路により代わり得る。本発明の方法で使用するいずれの化合物および／または組成物についても、治療有効量は、最初に細胞培養アッセイから推定できる。投与量を、細胞培養で決定したIC₅₀ (最大活性の半分の阻害を達成する試験化合物の濃度)を含む循環血漿濃度範囲を達成するために動物モデルで定式化できる。当該情報を使用して、ヒトで有用な投与量をより正確に決定できる。血漿レベルは、例えば、高速液体クロマトグラフィーにより測定できる。

20

【0124】

次の合成および生物学的実施例は、本発明を説明するために提供し、決して本発明の範囲を限定すると解釈してはならない。

30

【実施例】

【0125】

下の実施例に関して、本発明の化合物をここに記載の方法で、または当業者に周知の他の方法で合成した。製造または分析していない化合物を、ここに記載の方法でまたは当業者に周知の他の方法で製造または分析し得ることは当然である。

【0126】

化合物および／または中間体は、Waters Milleniumクロマトグラフィー系と2690 Separation Module(Milford, MA)を使用する高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により特徴付けした。分析カラムは、Alltech(Deerfield, IL)のAlltima C-18逆相、4.6 \times 250 mmであった。典型的に5%アセトニトリル/95%水から出発し、40分間かけて100%アセトニトリルへと進む勾配を使用した。全ての溶媒は0.1%トリフルオロ酢酸(TFA)を含んだ。化合物を、220 nmまたは254 nmの紫外線(UV)吸収により検出した。HPLC溶媒はBurdick and Jackson(Muskegan, MI)またはFisher Scientific(Pittsburgh, PA)であった。いくつかの例で、純度を薄層クロマトグラフィー(TLC)で、例えば、Baker-Flex Silica Gel 1B2-F軟質シートのような、裏板がガラスまたはプラスチックのシリカゲルプレートを使用して評価した。TLC結果は、紫外線光下でまたは周知のヨウ素蒸気および他の種々の染色技術を用いて、直ぐに可視的に検出した。

40

【0127】

質量分光分析は2種のLC/MS装置: Waters System(Alliance HT HPLCおよびMicromass ZQ mass分光計; カラム: Eclipse XDB-C18、2.1 \times 50 mm; 溶媒系: 0.05% TFA

50

A 含有 5 ~ 95 % (または 35 ~ 95 % または 65 ~ 95 % または 95 ~ 95 %) アセトニトリル水溶液 ; 流速 0.8 mL / 分 ; 分子量範囲 500 ~ 1500 ; コーン電圧 20 V ; カラム温度 40) または Hewlett Packard System (Series 1100 HPLC ; カラム : Eclipse XD B-C18、2.1 × 50 mm ; 溶媒系 : 0.05 % TFA 含有 1 ~ 95 % アセトニトリル水溶液 ; 流速 0.4 mL / 分 ; 分子量範囲 150 ~ 850 ; コーン電圧 50 V ; カラム温度 30) の一方で行った。全ての質量をプロトン化親イオンのものとして記載した。

【0128】

GC / MS 分析を Hewlett Packard 装置 (HP6890 Series ガスクロマトグラフと Mass Selective Detector 5973 ; 注入量 : 1 mL ; 初期カラム温度 : 50 ; 最終カラム温度 : 250 ; 傾斜時間 : 20 分間 ; ガス流速 : 1 mL / 分 ; カラム : 5 % フェニルメチルシロキサン、Model No. HP 190915-443、寸法 : 30.0 m × 2.5 mm × 0.25 mm) で行う。

10

【0129】

核磁気共鳴 (NMR) 分析を、いくつかの化合物で、Varian 300 MHz NMR (Palo Alto, CA) で行った。参照スペクトルは、TMS または溶媒の既知化学シフトであった。いくつかの化合物サンプルを、高いサンプル溶解性を促進するために高温 (例えば、75) で流した。

【0130】

本発明化合物のいくつかの純度を元素分析 (Desert Analytics, Tucson, AZ) により評価する。

【0131】

20

融点を Laboratory Devices Mel-Temp 装置 (Holliston, MA) で決定する。

【0132】

予備分離を Flash 40 クロマトグラフィー系および KP-Sil、60A (Biotage, Charlottesville, VA) またはシリカゲル (230 - 400 メッシュ) 充填材を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーまたは C - 18 逆相カラムを使用する HPLC により行った。Flash 40 Biotage 系およびフラッシュカラムクロマトグラフィーに使用する典型的溶媒は、ジクロロメタン、メタノール、EtOAc、ヘキサン、アセトン、ヒドロキシアミン水溶液およびトリエチルアミンであった。逆相 HPLC に用いる典型的溶媒は、種々の濃度のアセトニトリルおよび 0.1 % トリフルオロ酢酸含有水であった。

【0133】

30

特記しない限り、全ての温度は摂氏度である。また、これらの実施例および他の場所で、略語は次の意味を有する :

【表 1 2】

A c O H	=	酢酸
a q .	=	水性
A T P	=	アデノシン三リン酸
B o c	=	t e r t -ブチルオキシカルボニル
B S A	=	ウシ血清アルブミン
C A M	=	モリブデン酸アンモニウムセリウム
D C M	=	ジクロロメタン
D I A D	=	アゾジカルボン酸ジイソプロピル
D I B A L	=	水素化ジイソブチルアルミニウム
D I E A	=	ジイソプロピルエチルアミン
D I P E A	=	ジイソプロピルエチルアミン
D M A P	=	ジメチルアミノピリジン
D M F	=	ジメチルホルムアミド
D M S O	=	ジメチルスルホキシド
D T T	=	ジチオスレイトール
e q .	=	当量
E t ₂ O	=	ジエチルエーテル
E t ₃ N	=	トリエチルアミン
E t O A c	=	酢酸エチル
E t O H	=	エタノール
g	=	グラム
h	=	時間
H P L C	=	高速液体クロマトグラフィー
L	=	リットル
L C / M S	=	液体クロマトグラフィー／質量分析
M	=	モル濃度
m	=	メートル

10

20

30

【表 13】

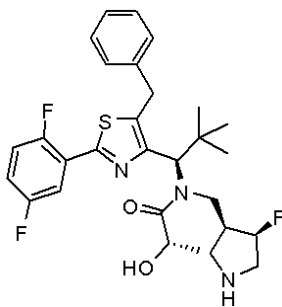
m / z	=	質量／電荷比	
Me NH ₂	=	メチルアミン	
mg	=	ミリグラム	
min	=	分	
mL	=	ミリリットル	
mm	=	ミリメートル	
mM	=	ミリモル濃度	
mmol	=	ミリモル	
mol	=	モル	10
N	=	規定	
nm	=	ナノメートル	
nM	=	ナノモル濃度	
NMR	=	核磁気共鳴	
PPh ₃	=	トリフェニルホスフィン	
PhCF ₃	=	トリフルオロメチルベンゼン	
psi	=	ポンド／平方インチ	
RT	=	室温	
sat.	=	飽和	20
TEA	=	トリエチルアミン	
THF	=	テトラヒドロフラン	
TFA	=	トリフルオロ酢酸	
TLC	=	薄層クロマトグラフィー	
TMS	=	トリメチルシリル	
TMSCl	=	トリメチルシリルクロライド	
μg	=	マイクログラム	
μL	=	マイクロリットル	
μM	=	マイクロモル濃度	
uplc	=	超高速液体クロマトグラフィー	30

【0134】

実施例 1

(S) - N - ((R) - 1 - (5 - ベンジル - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)チアゾール - 4 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロピル) - N - (((3S, 4R) - 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

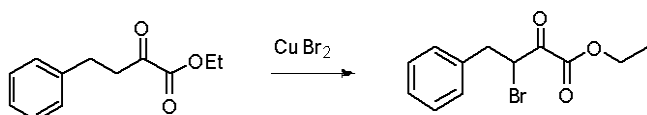
【化 41】



【0135】

工程 A : 2 - オキソ - 4 - フェニルブタン酸エチルの - 臭素化

【化 4 2】



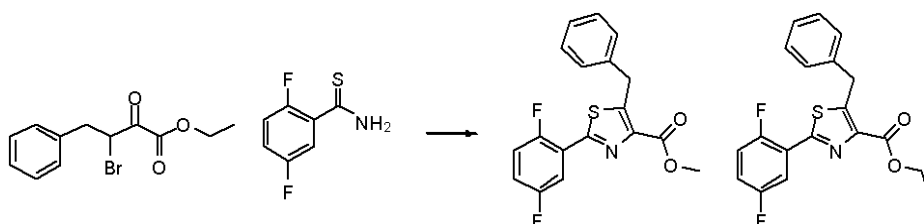
2 - オキソ - 4 - フェニルブタン酸エチル (10 g、48.5 mmol) の EtOAc (323 mL) および CHCl_3 (162 mL) 溶液に、臭化銅(II) (32.5 g、145 mmol) を添加した。反応混合物を6時間還流した。冷却後、反応混合物をシリカゲルで濾過し、EtOAc で洗浄し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製して、3 - プロモ - 2 - オキソ - 4 - フェニルブタン酸エチル (15.0 g、>99%) を明黄色油状物として得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7.42-7.28 (2H, m), 7.28-7.19 (3H, m), 5.27 (1H, m), 4.35 (2H, m), 3.54 (1H, m), 3.25 (1H, m), 1.37 (3H, m). LC/MS (uplc): MH^+ 269.1 (-18), 0.79min.

10

【0136】

工程 B : チアゾール核の合成

【化 4 3】



20

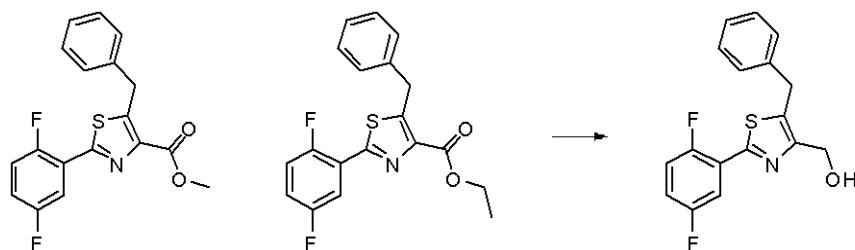
3 - プロモ - 2 - オキソ - 4 - フェニルブタン酸エチル (13.8 g、48.4 mmol) の MeOH (161 mL) 溶液に、2,5 - ジフルオロベンゾチオアミド (8.38 g、48.4 mmol) を室温でゆっくり添加した。反応混合物を一夜還流した。冷却後、白色沈殿を濾過し、冷エタノールで洗浄し、乾燥させた。5 - ベンジル - 2 - (2,5 - ジフルオロフェニル) チアゾール - 4 - カルボン酸メチルと5 - ベンジル - 2 - (2,5 - ジフルオロフェニル) チアゾール - 4 - カルボン酸エチル (10.5 g、61%) の混合物を白色固体として得た。LC/MS (uplc): メチルエステルについて MH^+ 346.1, 1.21min; エチルエステルについて 360.1, 1.27min.

30

【0137】

工程 C : チアゾールエステル類の還元

【化 4 4】



40

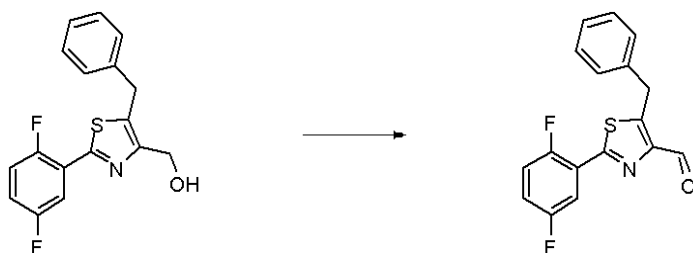
5 - ベンジル - 2 - (2,5 - ジフルオロフェニル) チアゾール - 4 - カルボン酸メチルおよび5 - ベンジル - 2 - (2,5 - ジフルオロフェニル) チアゾール - 4 - カルボン酸エチル (7.8 g、21.70 mmol) 混合物の THF (72.3 mL) 溶液に、 LiBH_4 (0.946 g、43.4 mmol) を室温でゆっくり添加した。反応混合物を一夜攪拌した。水で反応停止後、反応混合物を EtOAc で抽出した。有機層を飽和 NaHCO_3 溶液および塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製して、(5 - ベンジル - 2 - (2,5 - ジフルオロフェニル) チアゾール - 4 - イル) メタノール (6.66 g、97%) を白色固体として得た。LC/MS (uplc): MH^+ 318.2, 1.03min.

【0138】

50

工程 D : チアゾールアルコールの酸化

【化 4 5】



(5 - ベンジル - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)チアゾール - 4 - イル)メタノール(6.66 g、20.99 mmol)のジクロロメタン(70.0 mL)溶液に、Dess-Martinペルヨージナン(13.35 g、31.5 mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。200 mLの飽和 NaHCO₃ 溶液と飽和 Na₂S₂O₃ 溶液(8 : 1)を反応停止のために添加した。1時間攪拌後、反応混合物をEtOAcで抽出した。有機層を水および塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製して、5 - ベンジル - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)チアゾール - 4 - カルボアルデヒド(5.3 g、80%)を白色固体として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 10.3 (1H, s), 8.01 (1H, m), 7.36-7.17 (5H, m), 7.16-7.07 (2H, m), 4.64 (2H, s). LC/MS(uplc):MH⁺ 316.2, 1.21min.

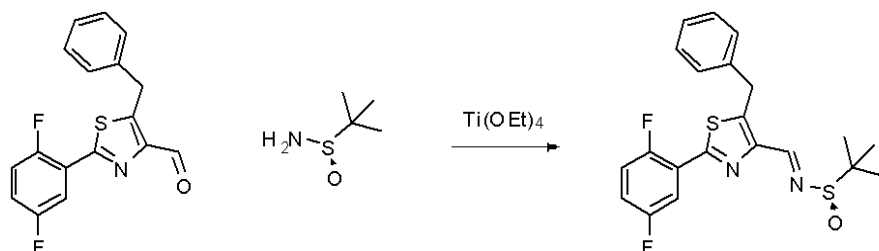
10

【0139】

20

工程 E : t - ブチルスルフィンイミンの合成

【化 4 6】



5 - ベンジル - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)チアゾール - 4 - カルボアルデヒド(5.2 g、16.49 mmol)のTHF(55.0 mL)溶液に、(R) - (+) - t - ブチルスルフィンアミド(2.2 g、18.14 mmol)およびTi(OEt)₄(7.52 mL、36.3 mmol)を添加した。反応混合物を4時間、室温で攪拌した。反応混合物を塩水(50 mL)およびEtOAc(70 mL)で希釈し、セライト(登録商標)を添加した混合物を1時間激しく攪拌し、濾過した。濾液をEtOAcで抽出した。有機層を水および塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を自動化カラムクロマトグラフィーで精製して、(R) - N - ((5 - ベンジル - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)チアゾール - 4 - イル)メチレン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド(6.5 g、94%)を薄黄色固体として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.91 (1H, s), 8.04 (1H, m), 7.38-7.22 (5H, m), 7.16-7.05 (2H, m), 4.62 (2H, s), 1.25 (9H, s). LC/MS(uplc):MH⁺ 419.1, 1.31min.

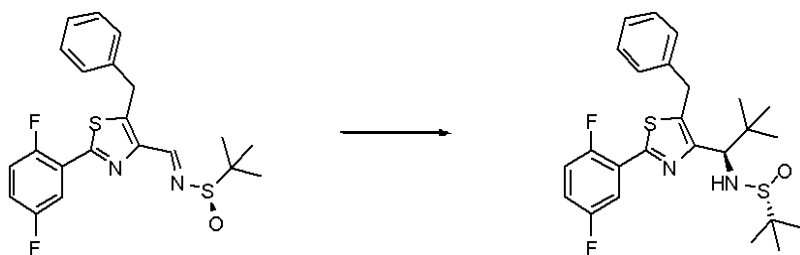
30

40

【0140】

工程 F : t - ブチルスルフィンイミンへの t - ブチルリチウムのジアステレオ選択的付加反応

【化 4 7】



(R)-N-((5-ベンジル-2-(2,5-ジフルオロフェニル)チアゾール-4-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(6.5 g、15.53 mmol)の無水THF(78 mL)溶液に、^tBuLi(1.7 Mペンタン溶液、27.4 mL、46.6 mmol)を-78 で添加した。反応混合物を-78 で3時間攪拌後、反応物をMeOH(10 mL)で反応停止させ、飽和NH₄Cl溶液(30 mL)を添加した。室温まで温まったら、反応混合物を30分間攪拌し、EtOAc(250 mL)で抽出した。有機層を水および塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を自動化カラムクロマトグラフィーで精製して、エナンチオマー富化された(R)-N-((R)-1-(5-ベンジル-2-(2,5-ジフルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-2,2-ジメチルプロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(3.93 g、53.1%)を薄黄色固体として得た。単一ジアステレオマーのみ形成し、単離した。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.87 (1H, m), 7.37-7.29 (3H, m), 7.27-7.21 (2H, m), 7.11-6.96 (2H, m), 4.43-4.28 (2H, m), 4.24-4.09 (2H, m), 1.28 (9H, s), 1.00 (9H, s). LC/MS(uplc):MH⁺ 477.2, 1.44min。

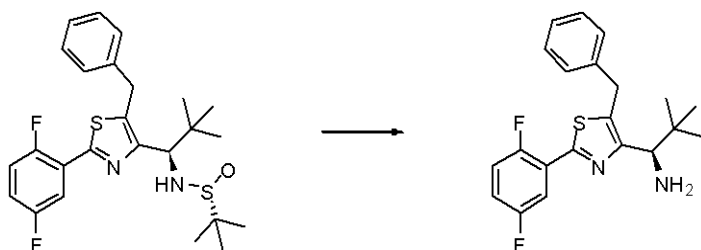
10

20

【0141】

工程 G: *t*-ブチルスルフィニル基の脱保護

【化 4 8】



30

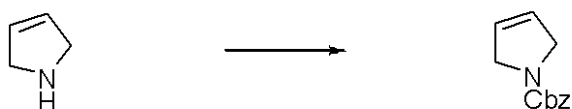
(R)-N-((R)-1-(5-ベンジル-2-(2,5-ジフルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-2,2-ジメチルプロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(53 mg、0.111 mmol)のTHF(200 μL)溶液に、MeOH(55.6 μL)および4 M HClのジオキサン溶液(55.6 μL、0.222 mmol)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。飽和Na₂CO₃溶液で反応停止させ、EtOAcで希釈後、反応混合物を15分間攪拌し、EtOAcで抽出した。有機層を水および塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗(R)-1-(5-ベンジル-2-(2,5-ジフルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-2,2-ジメチルプロパン-1-アミンを99%収率(41 mg)で得て、それをさらに精製せずに次工程に使用した(主副産物である2-メチルプロパン-2-スルフィン酸メチルを高真空下で完全に除去した)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.96 (1H, m), 7.35-7.29 (2H, m), 7.28-7.22 (3H, m), 7.08 (1H, m), 7.0 (1H, m), 4.18 (2H, m), 3.8 (1H, s), 1.73 (2H, bs), 1.02 (9H, s). LC/MS(uplc):MH⁺ 356.2, 1.08min。

40

【0142】

工程 H: ジヒドロピロールの Cbz 保護

【化 4 9】



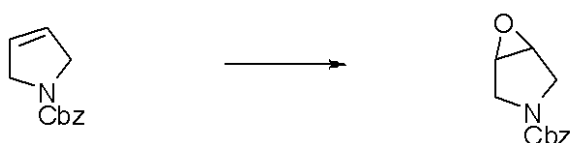
2,5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール (30 g、434 mmol) のジオキサン (0.43 M 溶液) に、CbzOSu (130 g、521 mmol) を添加した。室温で18時間攪拌後、反応混合物を約300 mLまで濃縮し、1000 mLのEtOAcで希釈した。有機層を水および塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーにより、所望の2,5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - カルボン酸ベンジルを91%収率(80.0 g)で無色油状物として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): 7.32 (5H, m), 5.80 (2H, m), 5.77 (2H, s), 4.22 (4H, m). LC/MS(uplc): MH⁺ 204.2, 160.1 (-44), 0.86min.

10

【0143】

工程 I : アルケンのエポキシド化

【化 5 0】



20

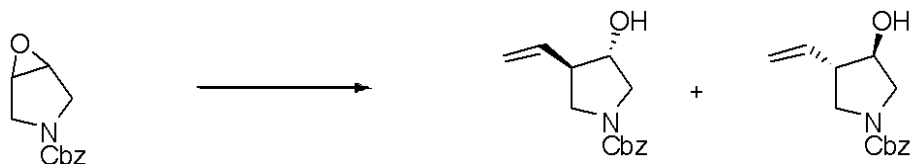
2,5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - カルボン酸ベンジル (33 g、163 mmol) のジクロロメタン (0.3 M 溶液) 溶液に MCPBA (44 g、340 mmol、77%、Aldrich から) を添加した。反応混合物を室温で18時間攪拌後、500 mLの飽和Na₂CO₃水溶液を添加し、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。有機層を分離し、水および塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーにより、所望の生成物を黄色油状物として83%収率(29.5 g)で得た。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): 3.38 (2H, m), 3.68 (2H, m), 3.87 (2H, m), 5.11 (2H, s), 7.33 (5H, m). LC/MS(uplc): MH⁺ 220.0, 0.69min.

30

【0144】

工程 J : エポキシドの開環

【化 5 1】



40

6 - オキサ - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - カルボン酸ベンジル (28.5 g、130 mmol) および CuBr · SMe₂ (26.7 g、130 mmol) の無水THF (260 mL、0.5 M 溶液) 溶液に、-40℃で臭化ビニルマグネシウム (520 mL、1.0 M THF 溶液) をゆっくり添加した。反応混合物を2時間かけて-20℃に温めた。飽和NH₄Cl水溶液 (200 mL) で反応停止後、反応混合物をEtOAc (500 mL) で抽出した。有機層を水および塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーにより、所望の3 - ヒドロキシ - 4 - ビニルピロリジン - 1 - カルボン酸 trans - (±) - ベンジルのラセミ混合物を48%収率(15.5 g)で黄色油状物として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): 2.71 (1H, m), 3.28 (2H, m), 3.72 (2H, m), 4.11 (1H, m), 5.14 (2H, s), 5.16-5.23 (2H, m), 5.69 (1H, m), 7.

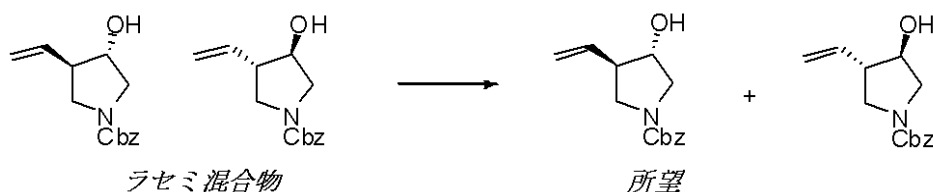
50

33 (5H, m). LC/MS(uplc):MH⁺ 248.0, 0.78min.

【 0 1 4 5 】

工程 K : t r a n s - (±) - ヒドロキシルビニルピロリジンの分割

【 化 5 2 】



10

3 - ヒドロキシ - 4 - ビニルピロリジン - 1 - カルボン酸 t r a n s - (±) - ベンジルのラセミ混合物 (1 4 g) をキラル H P L C を使用して分割した。所望のエナンチオマー富化された 3 - ヒドロキシ - 4 - ビニルピロリジン - 1 - カルボン酸 (3 S , 4 R) - ベンジル (6 . 7 min ; 6 . 3 g 、 > 9 9 . 5 % e e) および不所望の 3 - ヒドロキシ - 4 - ビニルピロリジン - 1 - カルボン酸 (3 R , 4 S) - ベンジル (9 . 3 min ; 6 . 7 g 、 9 9 . 5 % e e) を得た。

【 0 1 4 6 】

工程 L : ヒドロキシルビニルピロリジンのフッ素化

【 化 5 3 】



20

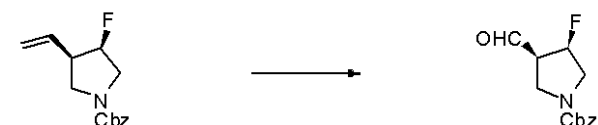
3 - ヒドロキシ - 4 - ビニルピロリジン - 1 - カルボン酸 (3 S , 4 R) - ベンジル (5 . 0 g 、 2 0 . 2 mmol) の P h C F ₃ (8 1 mL 、 0 . 2 5 M 溶液) 溶液に、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (5 3 mL 、 3 0 3 mmol) 、三フッ化水素トリエチルアミン (1 9 . 8 mL 、 1 2 1 mmol) およびペルフルオロ - 1 - ブタンスルホニルフルオリド (P B S F 、 3 . 6 mL 、 2 0 . 2 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で撹拌した。6 0 分間および 1 2 0 分間後、さらにペルフルオロ - 1 - ブタンスルホニルフルオリド (3 . 6 mL 、 2 0 . 2 mmol) を添加した。1 8 時間後、反応混合物を分液漏斗に移し、5 0 mL の 1 . 0 N H C l (注 ! かなり発熱する) で 2 回、飽和 N a H C O ₃ 水溶液で 2 回、H ₂ O および塩水で各 1 回洗浄した。有機相を無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗褐色油状物として得た。フラッシュカラムクロマトグラフィーにより、純粋 3 - フルオロ - 4 - ビニルピロリジン - 1 - カルボン酸 (3 R , 4 R) - ベンジルを 8 1 % 収率 (4 . 1 g) で黄色油状物として得た。¹H NMR (C D C l ₃ , 4 0 0 MHz) : 7 . 3 7 - 7 . 2 5 (5 H , m) , 5 . 9 (1 H , m) , 5 . 2 4 (2 H , m) , 5 . 1 4 (2 H , m) , 5 . 0 3 (1 H , m) , 3 . 9 - 3 . 5 (3 H , m) , 3 . 5 3 (1 H , m) , 2 . 8 3 (1 H , m) . LC / MS (uplc) : MH⁺ 250.0, 0.93min.

30

【 0 1 4 7 】

工程 M : ビニルフルオロピロリジンの酸化的開裂

【 化 5 4 】



40

3 - フルオロ - 4 - ビニルピロリジン - 1 - カルボン酸 (3 R , 4 R) - ベンジル (1 . 7 8 g 、 7 . 1 5 mmol) の C H ₃ O H および H ₂ O (2 : 1 、 1 7 8 mL 、 0 . 0 4 M 溶液) 溶液に、O s O ₄ の H ₂ O 溶液 (3 mL の 4 % w / v 溶液 、 0 . 5 mmol) を添加した。N a I O ₄ (4 . 6 g 、 2 1 . 5 mmol) を一度に添加し、得られた混合物を室温で撹拌した。2 時間後、混合物を濾過して、沈殿白色固体を除き、フィルターケーキを E t O A c で洗浄した。濾

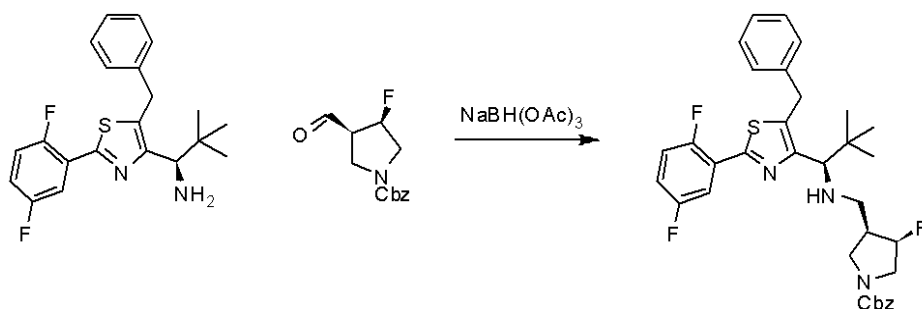
50

液を真空で濃縮して、有機溶媒をほとんど除去した。残留物を E t O A c で 3 回洗浄し、合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗 3 - フルオロ - 4 - ホルミルピロリジン - 1 - カルボン酸 (3 R, 4 S) - ベンジルをさらに精製せずに次工程に使用した。LC/MS(uplc): MH^+ 208.2 (-44), 252.0, 0.69min。

【 0 1 4 8 】

工程 N : 還元的アミノ化

【 化 5 5 】



10

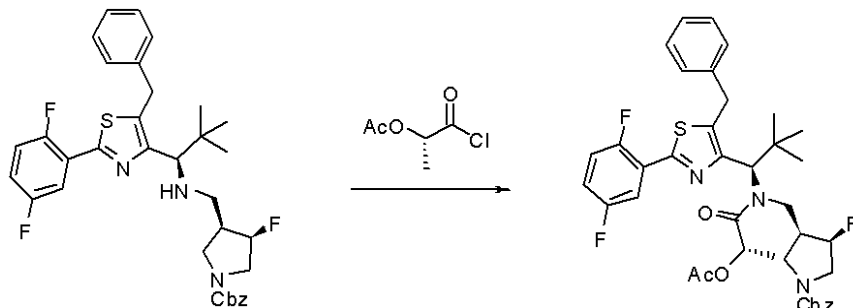
(R) - 1 - (5 - ベンジル - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)チアゾール - 4 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロパン - 1 - アミン (140 mg、0.378 mmol) の CH_2Cl_2 (7.0 mL) 溶液に $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (400 mg、1.89 mmol) を添加した。この溶液に、粗 3 - フルオロ - 4 - ホルミルピロリジン - 1 - カルボン酸 (3 R, 4 S) - ベンジル (2.0 当量の 3 - フルオロ - 4 - ビニルピロリジン - 1 - カルボン酸 (3 R, 4 R) - ベンジルから得た) の CH_2Cl_2 (1.0 mL) 溶液を、3 分間かけて、室温で添加した。20 分間攪拌後、反応混合物を飽和 NaHCO_3 溶液で反応停止させ、E t O A c で抽出した。有機層を水および塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を分取逆相 H P L C で精製した。合わせた生成物のフラクションを飽和 NaHCO_3 溶液中で中和し、それを E t O A c で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、3 - (((R) - 1 - (5 - ベンジル - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)チアゾール - 4 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロピルアミノ)メチル) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - カルボン酸 (3 R, 4 R) - ベンジル (138 mg、60 %) を得た。LC/MS(uplc) MH^+ 608.3, 1.14min。

20

【 0 1 4 9 】

工程 O : アミド結合形成

【 化 5 6 】



40

3 - (((R) - 1 - (5 - ベンジル - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)チアゾール - 4 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロピルアミノ)メチル) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - カルボン酸 (3 R, 4 R) - ベンジル (130 mg、0.214 mmol) のジクロロメタン (2.1 mL、0.1 M 溶液) 溶液に、室温で N, N - ジイソプロピルエチルアミン (112 μL 、0.64 mmol) を添加した。酢酸 (S) - 1 - クロロ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル (54.2 μL 、0.428 mmol) を 2 分間かけて滴下した。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO_3 溶液で反応停止させ、E t O A c で抽出した。有機層を水および塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。揮発性有機物質を真空で除去後、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、3 - (((S) - 2 - アセトキシ - N - ((R) - 1 - (5 - ベンジル - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)チアゾール - 4

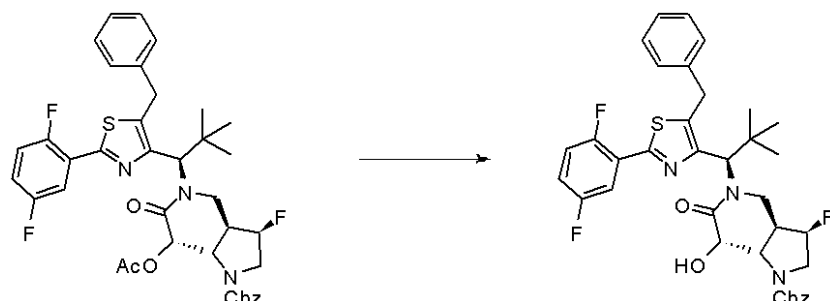
50

-イル)-2,2-ジメチルプロピル)プロパンアミド)メチル)-4-フルオロピロリジン
 -1-カルボン酸(3R,4R)-ベンジル(115mg、75%)を得た。¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.85 (1H, m), 7.37-7.24 (7H, m), 7.21 (1H, m), 7.09 (2H, m), 7.05 (1H, m), 6.96 (1H, m), 6.1 (1H, m), 5.4 (2H, m), 5.28 (1H, m), 4.82 (2H, m), 4.19-3.97 (3H, m), 3.70-3.49 (2H, m), 3.13 (1H, m), 2.76 (1H, m), 2.52 (1H, m), 2.18 (3H, s), 1.61 (3H, m), 0.99 (9H, s). LC/MS(uplc):MH⁺ 722.3, 1.40min.

【0150】

工程P: 脱アセチル化

【化57】



10

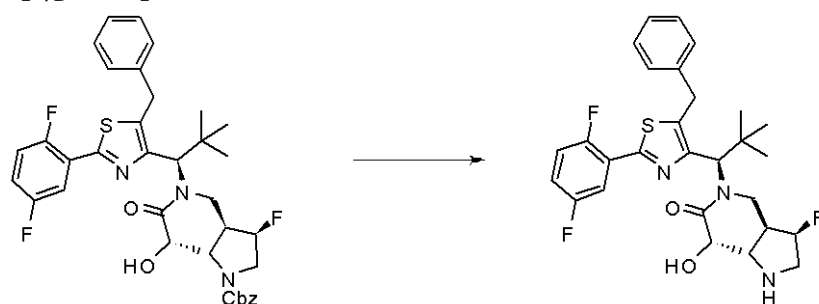
3-(((S)-2-アセトキシ-N-((R)-1-(5-ベンジル-2-(2,5-ジフルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-2,2-ジメチルプロピル)プロパンアミド)メチル)-4-フルオロピロリジン-1-カルボン酸(3R,4R)-ベンジル(40mg、0.055mmol)のメタノール(3.5mL、0.11M溶液)溶液に、1M LiOH溶液(0.083mL、0.083mmol)を室温で添加した。30分間攪拌後、反応混合物を1N HCl溶液(0.083mL、0.083mmol)で中和し、EtOAcで抽出した。有機層を水および塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗3-(((S)-N-((R)-1-(5-ベンジル-2-(2,5-ジフルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-2,2-ジメチルプロピル)-2-ヒドロキシプロパンアミド)メチル)-4-フルオロピロリジン-1-カルボン酸(3R,4R)-ベンジル(108mg、>99%)を、さらに精製せずに次工程に使用した。LC/MS(uplc):MH⁺ 680.4, 1.36min.

20

【0151】

工程Q: Cbz脱保護

【化58】



40

3-(((S)-N-((R)-1-(5-ベンジル-2-(2,5-ジフルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-2,2-ジメチルプロピル)-2-ヒドロキシプロパンアミド)メチル)-4-フルオロピロリジン-1-カルボン酸(3R,4R)-ベンジル(108mg、0.159mmol)の脱気エタノール(3mL、0.05M溶液)溶液にPd/C(17.2mg)を無水N₂雰囲気下添加した。水素ガス通気後、水素ガスバルーンを付して反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物をセライト(登録商標)パッドで濾過し、それをメタノールおよびEtOAcで洗浄した。揮発性有機濾液を真空中で除去して粗アミンを得て、それを分取逆相HPLCで精製した。合わせた生成物のフラクションを飽和NaHCO₃溶液で中和し、それをEtOAcで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた生成物をアセトニトリルおよび水(1:1比)に溶解し、48時間凍結乾燥した。白色粉末状(S)-N-((R)-1-(5-ベンジル-2-(2,5-ジフルオ

50

ロフェニル)チアゾール - 4 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロピル) - N - (((3 S, 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を 75 % 収率 (66 mg、2 工程で) で遊離アミンとして得た。¹HNMR (CD₃Cl, 400MHz): 7.87 (1H, m), 7.33-7.27 (4H, m), 7.22-7.14 (2H, m), 7.08 (1H, m), 6.08 (1H, s), 4.71-4.62 (1H, m), 4.60-4.40 (1H, m), 4.23 (2H, s), 3.95 (1H, m), 3.63 (2H, m), 3.01-2.86 (1H, m), 2.70-2.46 (2H, m), 2.14-2.06 (2H, m), 1.45 (3H, m), 1.03 (9H, s). LC/MS (uplc): MH⁺ 546.4, 1.00min。

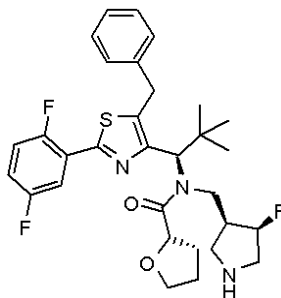
【0152】

実施例 2

3 - (((S) - N - ((R) - 1 - (5 - ベンジル - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)チアゾール - 4 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロピル)テトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミド)メチル) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - カルボン酸 (3 R, 4 R) - ベンジル

10

【化59】

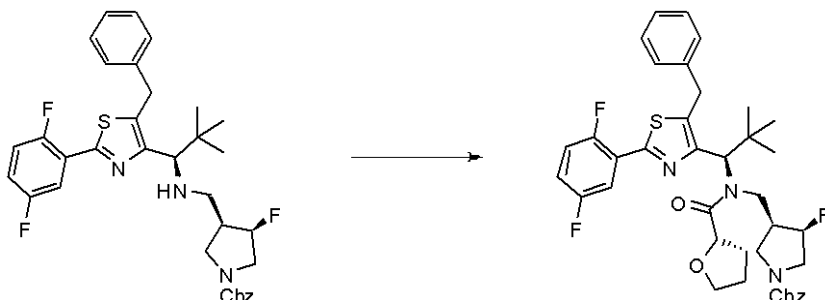


20

【0153】

工程 A : アミド結合形成

【化60】



30

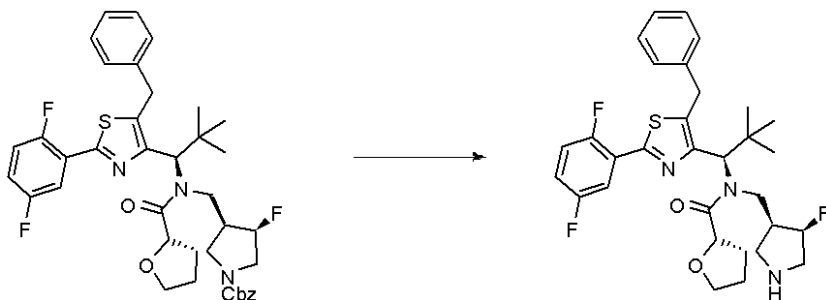
(S) - (-) - 2 - テトラヒドロフラン酸 (50 mg、0.43 mmol) の塩化チオニル (0.5 mL) 溶液を 30 分間還流し、揮発性物質を完全に真空で濃縮した。粗生成物をジクロロメタン (0.3 mL) に溶解し、それを 3 - (((R) - 1 - (5 - ベンジル - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)チアゾール - 4 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロピルアミノ)メチル) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - カルボン酸 (3 R, 4 R) - ベンジル (40 mg、0.066 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (34 μL、0.197 mmol) の溶液に添加した。その後反応混合物を室温で一夜攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 溶液で反応停止させ、EtOAc で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。粗生成物を分取逆相 HPLC で精製した。合わせた生成物のフラクションを飽和 NaHCO₃ 溶液で中和し、それを EtOAc で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、所望の 3 - (((S) - N - ((R) - 1 - (5 - ベンジル - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)チアゾール - 4 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロピル)テトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミド)メチル) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - カルボン酸 (3 R, 4 R) - ベンジル (30 mg、64.6 %) を得た。LC/MS (uplc): MH⁺ 706.0, 1.40 min。

40

【0154】

工程 B : Cbz 脱保護

【化 6 1】



(3 - (((S) - N - ((R) - 1 - (5 - ベンジル - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)チアゾール - 4 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロピル)テトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミド)メチル) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - カルボン酸(3 R, 4 R) - ベンジル(30 mg、0.043 mmol)の脱気エタノール(0.5 mL、0.1 M 溶液)溶液に、Pd/C(3 mg、10 wt %)を無水N₂ 雰囲気下に添加した。水素ガス通気後、水素ガスバルーンを付して反応混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物をセライト(登録商標)パッドで濾過し、それをEtOAcで洗浄した。揮発性有機濾液を真空で除去して粗アミンを得て。粗生成物を分取逆相HPLCで精製した。合わせた生成物のフラクションを飽和NaHCO₃ 溶液で中和し、それをEtOAc(200 mL)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。乾燥生成物をアセトニトリルおよび水(1 : 1 比)に溶解し、48時間凍結乾燥した。白色粉末状(S) - N - ((R) - 1 - (5 - ベンジル - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)チアゾール - 4 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロピル) - N - (((3 S, 4 R) - 4 - フルオロピロリジン - 3 - イル)メチル)テトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミドを収率14%(5.4 mg)で遊離アミンとして得た。LC/MS(uplc):MH⁺ 572.0, 1.04min。

10

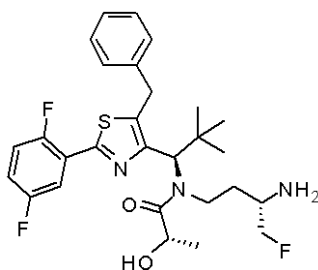
20

【0155】

実施例 3

酢酸 2 - (((R) - 1 - (2 - ベンジル - 5 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)チオフェン - 3 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロピル)((S) - 3 - (1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) - 4 - フルオロブチル)アミノ) - 2 - オキソエチル

【化 6 2】

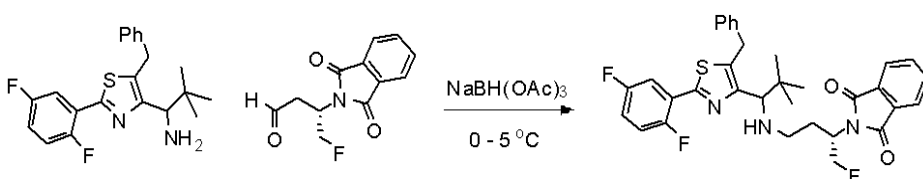


30

【0156】

工程 A : 還元的アミノ化

【化 6 3】



40

1 - (5 - ベンジル - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)チアゾール - 4 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロパン - 1 - アミン(95 mg、0.267 mmol)のジクロロメタン(2 mL)溶液に、(S) - 3 - (1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) - 4 - フルオロブタナール(62.8 mg、0.267 mmol)を0 で添加し、Na(OAc)₃BH(169.8 mg、0.801 mmol)を添加した。反応混合物をこの温度で窒素下1時間撹拌し、飽和NaHCO₃ 溶

50

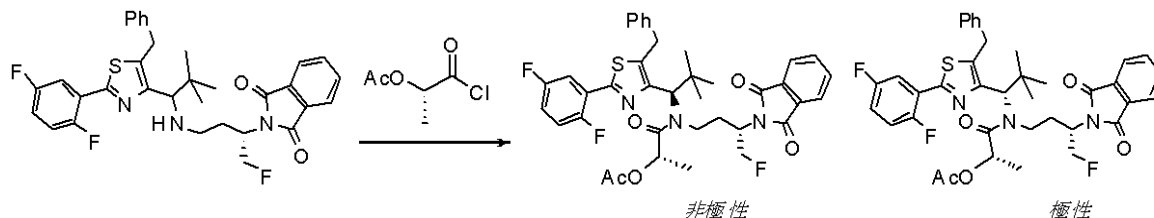
液で反応停止させ、E t O A cで抽出した。有機層を水および塩水で洗浄し、無水N a₂ S O₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(30 % E t O A cのヘキサン溶液)で精製して、2 - ((2 S) - 4 - (1 - (5 - ベンジル - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)チアゾール - 4 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロピルアミノ) - 1 - フルオロブタン - 2 - イル)イソインドリン - 1, 3 - ジオンのジアステレオマー混合物を白色泡状物(65 mg、41 %)として得た。LC/MS(uplc):MH⁺ 592.1, 1.05minおよび1.07min。

【0157】

工程B：アミド結合形成

【化64】

10



2 - ((2 S) - 4 - (1 - (5 - ベンジル - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)チアゾール - 4 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロピルアミノ) - 1 - フルオロブタン - 2 - イル)イソインドリン - 1, 3 - ジオン(65 mg、0.125 mmol)のジクロロメタン(1 mL、0.1 M溶液)溶液に、室温でD I E A(65.3 μL、0.375 mmol)を添加した。酢酸(S) - 1 - クロロ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル(35 μL、0.276 mmol)を2分間かけて滴下した。得られた溶液を室温で1.5時間撹拌した。反応混合物を飽和N a H C O₃溶液で反応停止させ、E t O A cで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。揮発性有機物質を真空で除去後、粗ジアステレオマーを分取逆相H P L Cで精製した。合わせた各ジアステレオマーのフラクションを飽和N a H C O₃溶液で中和し、それをE t O A cで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。非極性ジアステレオマー、酢酸(R) - 1 - (((R) - 1 - (5 - ベンジル - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)チアゾール - 4 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロピル)((S) - 3 - (1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) - 4 - フルオロブチル)アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル、23 % (10 mg)。LC/MS(uplc)MH⁺ 706.2, 1.37min。極性異性体、酢酸(R) - 1 - (((S) - 1 - (5 - ベンジル - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)チアゾール - 4 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロピル)((S) - 3 - (1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) - 4 - フルオロブチル)アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル、12 % (5 mg)。LC/MS(uplc)MH⁺ 706.2, 1.36min。

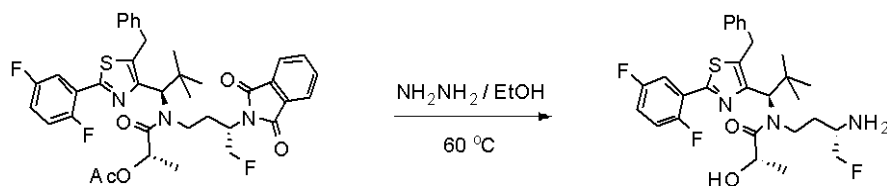
20

30

【0158】

工程C：脱保護

【化65】



40

酢酸(R) - 1 - (((R) - 1 - (5 - ベンジル - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)チアゾール - 4 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロピル)((S) - 3 - (1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) - 4 - フルオロブチル)アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル(10 mg、0.014 mmol)のE t O H(1 mL)溶液に、無水ヒドラジン(45 μL)を添加した。反応物を60 で14時間加熱した。反応混合物を冷却後、白色沈殿をセライト(登録商標)パッドで濾過し、E t O Hで洗浄した。濾液を濃縮し、分取逆相H P L Cで精製した。純粋フラクションを合わせ、凍結乾燥して、(S) - N - ((S) - 3 - アミノ - 4 - フルオロブチ

50

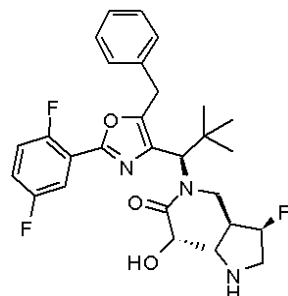
ル) - N - ((R) - 1 - (5 - ベンジル - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)チアゾール - 4 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロピル) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド (2.3 mg、25%) を TFA 塩として得た。LC/MS(uplc)MH⁺ 543.2, 1.05min。

【0159】

実施例 4

((S) - N - ((R) - 1 - (5 - ベンジル - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)オキサゾール - 4 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロピル) - N - (((3S, 4R) - 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

【化66】

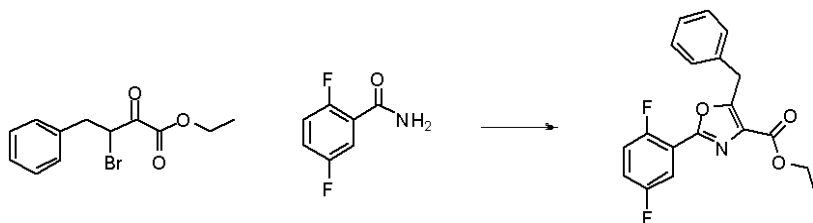


10

【0160】

工程 A : オキサゾール・コアの合成

【化67】



20

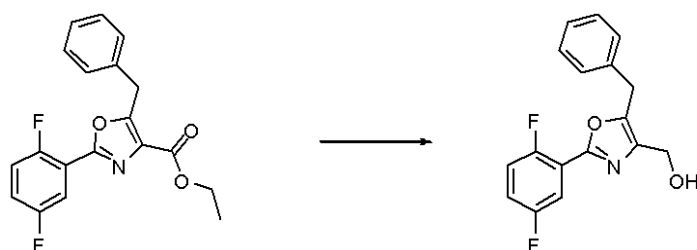
封管中の 3 - ブロモ - 2 - オキソ - 4 - フェニルブタン酸エチル (3.0 g、10.5 mmol) および 2, 5 - ジフルオロベンズアミド (4.0 g、25.5 mmol) を 100 で 15 時間加熱した。冷却後、沈殿を濾別し、メタノールで洗浄した。濾液を真空で除去後、粗生成物を自動化カラムクロマトグラフィー (10% ~ 60% EtOAc のヘキサン溶液) で精製した。分離できない副産物で汚染された 5 - ベンジル - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)オキサゾール - 4 - カルボン酸エチル (735 mg、20.4%) を得て、それを次工程にさらに精製せずに使用した。LC/MS(uplc):MH⁺ 344.1, 1.15min。

30

【0161】

工程 B : オキサゾールエステル類の還元

【化68】



40

5 - ベンジル - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)オキサゾール - 4 - カルボン酸エチル (590 mg、1.72 mmol) の THF (8.6 mL) 溶液に、LiBH₄ (56.2 mg、2.58 mmol) を室温でゆっくり添加した。反応混合物を一夜撹拌した。水で反応停止後、反応混合物を EtOAc で抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃ 溶液および塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を自動化カラムクロマトグラフィー (0 ~ 100% EtOAc のヘキサン溶液) で精製して、(5 - ベンジル - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)オキサゾール - 4 - イル)メタノール (460 mg、88%) を白色固体と

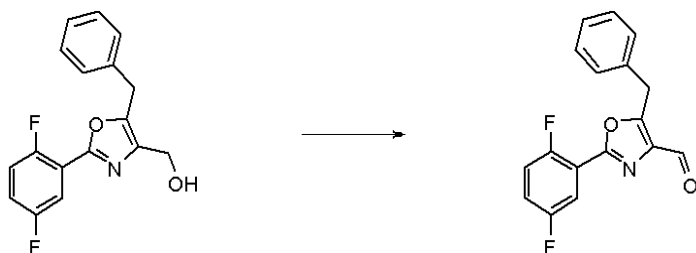
50

して得た。LC/MS(uplc):MH⁺ 302.2, 0.92min。

【0162】

工程C：オキサゾールアルコールの酸化

【化69】



10

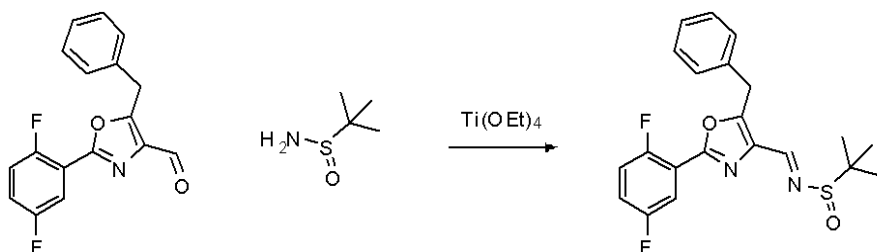
(5 - ベンジル - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)オキサゾール - 4 - イル)メタノール(966 mg、3.21 mmol)のジクロロメタン(16 mL)溶液に、Dess-Martinペルヨージナン(2.04 mg、4.81 mmol)を添加した。反応混合物を室温で一夜撹拌した。20 mLの飽和NaHCO₃溶液および飽和Na₂S₂O₃溶液(8:1)を反応停止のために添加した。1時間撹拌後、反応混合物をEtOAcで抽出した。有機層を水および塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を自動化カラムクロマトグラフィーで精製して、5 - ベンジル - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)オキサゾール - 4 - カルボアルデヒド(898 mg、94%)を白色固体として得た。¹HNMR (CD₃Cl, 400MHz): 10.0 (1H, s), 7.70 (1H, m), 7.37-7.31 (3H, m), 7.29-7.25 (2H, m), 7.19-7.14 (2H, m), 4.44 (2H, s). LC/MS(uplc):MH⁺ 300.0, 1.06min。

20

【0163】

工程D：t - ブチルスルフィンイミンの合成

【化70】



30

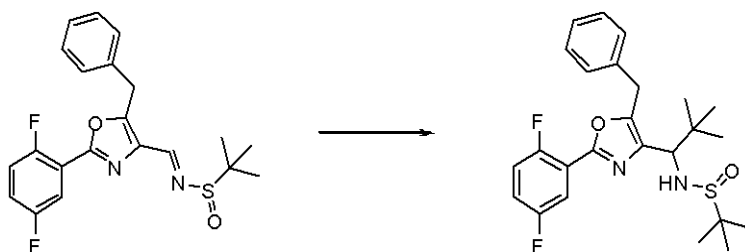
5 - ベンジル - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)オキサゾール - 4 - カルボアルデヒド(898 mg、3.0 mmol)のTHF(30.0 mL)溶液に、(±) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド(364 mg、3.0 mmol)およびTi(OEt)₄(1.37 mL、6.6 mmol)を添加した。反応混合物を4時間、室温で撹拌した。反応混合物を塩水(30 mL)およびEtOAc(60 mL)で希釈し、セライト(登録商標)を添加した混合物を1時間激しく撹拌し、濾過した。濾液をEtOAcで抽出した。有機層を水および塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物(770 mg、64%)を自動化カラムクロマトグラフィーで精製して、(±) - N - ((5 - ベンジル - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)オキサゾール - 4 - イル)メチレン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドを薄黄色固体として得た。LC/MS(uplc):MH⁺ 403.0, 1.21min。

40

【0164】

工程E：t - ブチルリチウム付加反応

【化 7 1】



(±)-N-((5-ベンジル-2-(2,5-ジフルオロフェニル)オキサゾール-4-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド(770 mg、1.91 mmol)の無水THF(7.6 mL)溶液に、^tBuLi(1.7 Mペンタン溶液、3.34 mL、5.74 mmol)を-78 でゆっくり添加した。反応混合物を-78 で3時間攪拌後、MeOH(2 mL)で反応停止させ、飽和NH₄Cl溶液(10 mL)を添加した。室温まで温まったら、反応混合物を30分間攪拌し、EtOAc(50 mL)で抽出した。有機層を水および塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を自動化カラムクロマトグラフィーで精製して、(±)-N-(1-(5-ベンジル-2-(2,5-ジフルオロフェニル)オキサゾール-4-イル)-2,2-ジメチルプロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド(340 mg、38.6%)を薄黄色固体として得た。¹HNMR (CDCl₃, 400MHz): 7.64 (1H, m), 7.38-7.27 (4H, m), 7.27-7.21 (1H, m), 7.12-6.99 (2H, m), 4.24 (1H, m), 4.12 (2H, m), 3.92 (1H, m), 1.27 (9H, s), 0.95 (9H, s). LC/MS(uplc):MH⁺ 461.2, 1.34min。

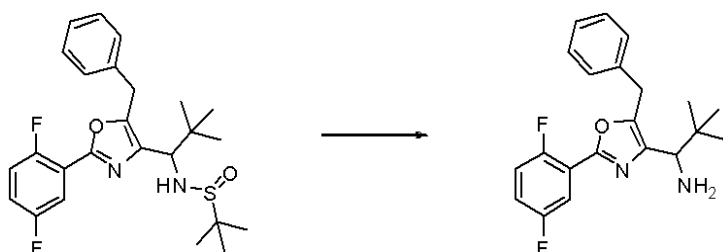
10

20

【0165】

工程 F: t-ブチルスルフィニル基の脱保護

【化 7 2】



30

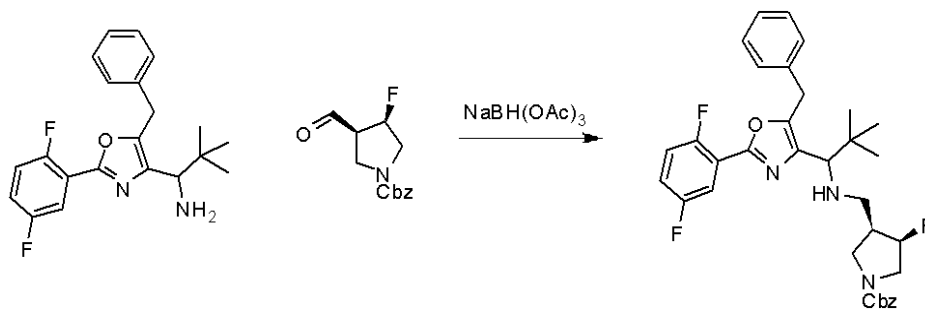
(±)-N-(1-(5-ベンジル-2-(2,5-ジフルオロフェニル)オキサゾール-4-イル)-2,2-ジメチルプロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド(340 mg、0.738 mmol)のMeOH(10 mL)溶液に、4 M HClのジオキサン溶液(369 μL、1.476 mmol)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。飽和NaHCO₃溶液で反応停止させ、EtOAcで希釈後、反応混合物を15分間攪拌し、EtOAcで抽出した。有機層を水および塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗(±)-1-(5-ベンジル-2-(2,5-ジフルオロフェニル)オキサゾール-4-イル)-2,2-ジメチルプロパン-1-アミンを91%収率(240 mg)で得て、それをさらに精製せずに次工程に使用した(主副産物、2-メチルプロパン-2-スルフィ

40

【0166】

工程 G: 還元的アミノ化

【化 7 3】



(±)-1-(5-ベンジル-2-(2,5-ジフルオロフェニル)オキサゾール-4-イル)-2,2-ジメチルプロパン-1-アミン(240 mg、0.673 mmol)のCH₂Cl₂(5.0 mL)溶液に、NaBH(OAc)₃(2.86 g、13.5 mmol)を添加した。この溶液に、粗3-フルオロ-4-ホルミルピロリジン-1-カルボン酸(3R,4S)-ベンジル(2.0当量の3-フルオロ-4-ピニルピロリジン-1-カルボン酸(3R,4R)-ベンジルから得た)のCH₂Cl₂(1.0 mL)溶液を急速に室温で添加した。20分間攪拌後、反応混合物を飽和NaHCO₃溶液で反応停止させ、EtOAcで抽出した。有機層を水および塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を分取逆相HPLCで精製した。合わせた生成物のフラクションを飽和NaHCO₃溶液で中和し、それをEtOAcで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、3-((1-(5-ベンジル-2-(2,5-ジフルオロフェニル)オキサゾール-4-イル)-2,2-ジメチルプロピルアミノ)メチル)-4-フルオロピロリジン-1-カルボン酸(±)-(3R,4R)-ベンジル(37 mg、9.2%)を得た。LC/MS(uplc)MH⁺ 592.4, 0.91min。

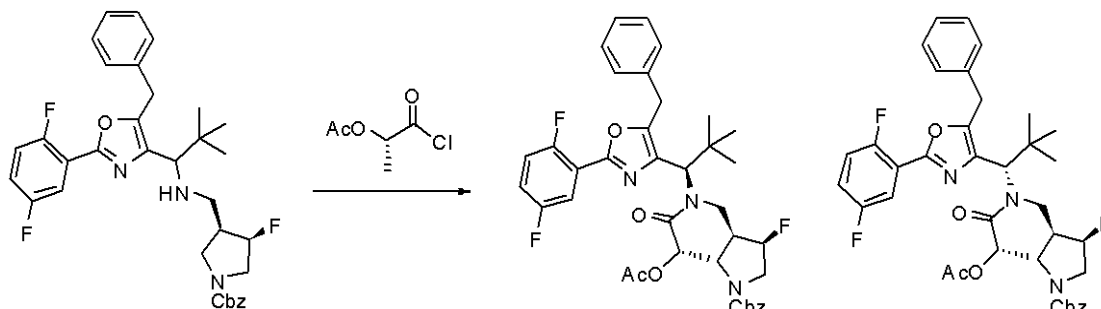
10

20

【0167】

工程H：アミド結合形成

【化 7 4】



30

3-((1-(5-ベンジル-2-(2,5-ジフルオロフェニル)オキサゾール-4-イル)-2,2-ジメチルプロピルアミノ)メチル)-4-フルオロピロリジン-1-カルボン酸(±)-(3R,4R)-ベンジル(37 mg、0.063 mmol)のジクロロメタン(0.63 mL、0.1 M 溶液)溶液に、室温でN,N-ジイソプロピルエチルアミン(55 μL、0.313 mmol)を添加した。酢酸(S)-1-クロロ-1-オキソプロパン-2-イル(15.8 μL、0.125 mmol)を2分間かけて滴下した。得られた溶液を室温で2時間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃溶液で反応停止させ、EtOAcで抽出した。有機層を水および塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。2個のジアステレオマーを分取TLC(2% MeOHのジクロロメタン溶液)で分離した。極性ジアステレオマー、3-(((S)-2-アセトキシ-N-((R)-1-(5-ベンジル-2-(2,5-ジフルオロフェニル)オキサゾール-4-イル)-2,2-ジメチルプロピル)プロパンアミド)メチル)-4-フルオロピロリジン-1-カルボン酸(3R,4R)-ベンジル、17%収率(7.5 mg)。LC/MS(uplc):MH⁺ 706.4, 1.34min。非極性ジアステレオマー、3-(((S)-2-アセトキシ-N-((S)-1-(5-ベンジル-2-(2,5-ジフルオロフェニル)オキサゾール-4-イル)-2,2-ジメチルプロピル)プロパンアミド)メチル)-4-フルオロピロリジン-1-カルボン酸(3R,4R)-ベンジル、16%収率(7.0 mg)。LC/M

40

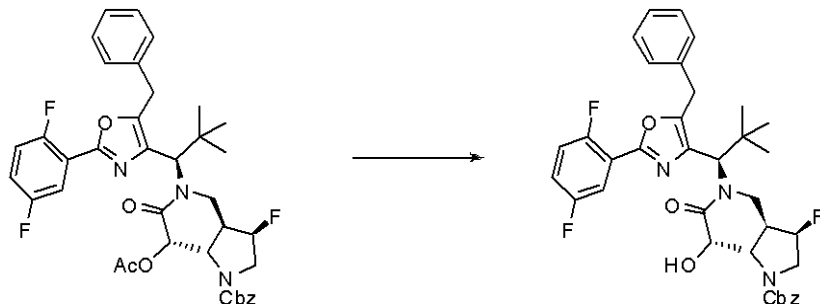
50

S(uplc):MH⁺ 706.4, 1.35min。

【 0 1 6 8 】

工程 I : 脱アセチル化

【 化 7 5 】



10

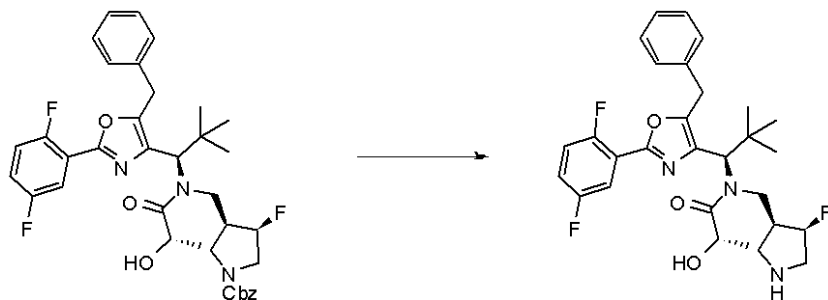
3 - (((S) - 2 - アセトキシ - N - ((R) - 1 - (5 - ベンジル - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)オキサゾール - 4 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロピル)プロパンアミド)メチル) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - カルボン酸(3R, 4R) - ベンジル(7.5 mg, 0.011 mmol)のメタノール(213 μL, 0.05 M 溶液)溶液に、K₂CO₃(14.69 mg, 0.106 mmol)を室温で添加した。30 分間攪拌後、水で反応停止させ、EtOAc で抽出した。有機層を水および塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。粗 3 - (((S) - N - ((R) - 1 - (5 - ベンジル - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)オキサゾール - 4 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロピル) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド)メチル) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - カルボン酸(3R, 4R) - ベンジル(6.5 mg, 92%)を、さらに精製せずに次工程に使用した。LC/MS(uplc):MH⁺ 664.3, 1.30min。

20

【 0 1 6 9 】

工程 J : Cbz 脱保護

【 化 7 6 】



30

3 - (((S) - N - ((R) - 1 - (5 - ベンジル - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)オキサゾール - 4 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロピル) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド)メチル) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - カルボン酸(3R, 4R) - ベンジル(6.5 mg, 0.8 μmol)の脱気エタノール(980 μL, 0.01 M 溶液)溶液にPd/C(5.0 mg)を無水N₂雰囲気下添加した。水素ガス通気後、水素ガスバルーンを付して反応混合物を室温で30 分間攪拌した。反応混合物をセライト(登録商標)パッドで濾過し、それをメタノールおよびEtOAc で洗浄した。揮発性有機濾液を真空で除去して粗アミンを得て、それを分取逆相HPLCで精製した。合わせた生成物のフラクションを飽和NaHCO₃溶液で中和し、それをEtOAc で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。粗生成物を分取TLCで精製して、(S) - N - ((R) - 1 - (5 - ベンジル - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)オキサゾール - 4 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロピル) - N - (((3S, 4R) - 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(2.5 mg, 48.2%)を遊離アミンとして得た。LC/MS(uplc):MH⁺ 530.3, 0.94min。

40

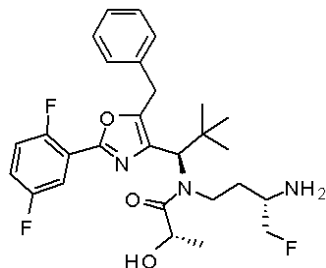
【 0 1 7 0 】

実施例 5

50

(S) - N - ((S) - 3 - アミノ - 4 - フルオロブチル) - N - ((R) - 1 - (5 - ベンジル - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)オキサゾール - 4 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロピル) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド

【化 77】

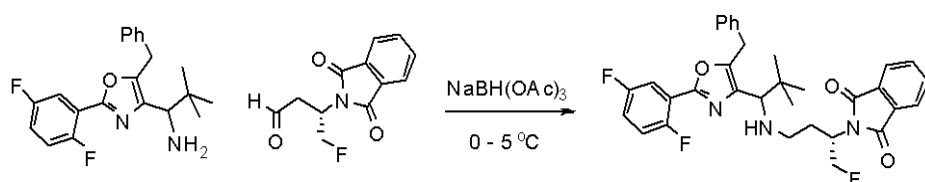


10

【0171】

工程 A : 還元的アミノ化

【化 78】



(±) - 1 - (5 - ベンジル - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)オキサゾール - 4 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロパン - 1 - アミン (25 mg、0.07 mmol) のジクロロメタン (0.5 mL) 溶液に (S) - 3 - (1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) - 4 - フルオロブタナール (16.5 mg、0.07 mmol) を 0 で添加し、 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (22 mg、0.11 mmol) を添加した。反応混合物をこの温度で窒素下 1 時間攪拌し、飽和 NaHCO_3 溶液で反応停止させ、EtOAc で抽出した。有機層を水および塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物である (±) - 2 - ((2S) - 4 - (1 - (5 - ベンジル - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)オキサゾール - 4 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロピルアミノ) - 1 - フルオロブタン - 2 - イル)イソインドリン - 1, 3 - ジオンを (±) - 2 - ((2S) - 4 - (1 - (5 - ベンジル - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)チアゾール - 4 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロピルアミノ) - 1 - フルオロブタン - 2 - イル)イソインドリン - 1, 3 - ジオンのジアステレオマー混合物 (39 mg、97%) として得た。LC/MS(uplc): MH^+ 576.4, 1.03min および 1.05min。

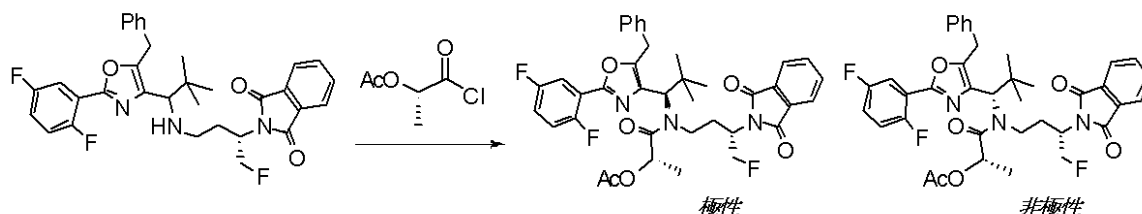
20

30

【0172】

工程 B : アミド結合形成

【化 79】



40

粗 (±) - 2 - ((2S) - 4 - (1 - (5 - ベンジル - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)チアゾール - 4 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロピルアミノ) - 1 - フルオロブタン - 2 - イル)イソインドリン - 1, 3 - ジオン (39 mg、0.068 mmol) のジクロロメタン (0.5 mL) 溶液に、室温で DIEA (52 μL、0.29 mmol) を添加した。酢酸 (S) - 1 - クロロ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル (28 μL、0.22 mmol) を 2 分間かけて滴下した。得られた溶液を室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO_3 溶液で反応停止させ、EtOAc で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。揮発性有機物質を真空で除去後、粗ジアステレオマーを分取 TLC で精製した。TLC で極性化合物

50

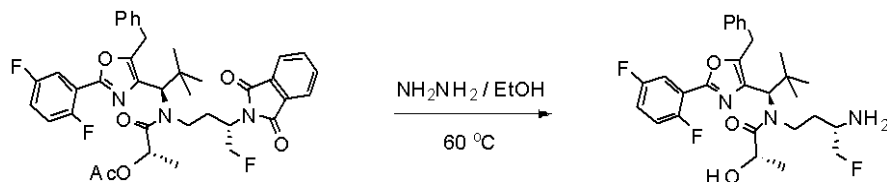
である酢酸(S)-1-(((R)-1-(5-ベンジル-2-(2,5-ジフルオロフェニル)オキサゾール-4-イル)-2,2-ジメチルプロピル)((S)-3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-4-フルオロブチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル、17%(8mg)。LC/MS(uplc)MH⁺ 690.3, 1.27min。非極性化合物である酢酸(S)-1-(((S)-1-(5-ベンジル-2-(2,5-ジフルオロフェニル)オキサゾール-4-イル)-2,2-ジメチルプロピル)((S)-3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-4-フルオロブチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル、17%(8mg)。LC/MS(uplc)MH⁺ 690.3, 1.28min。

【0173】

工程C：脱保護

10

【化80】



酢酸(R)-1-(((R)-1-(5-ベンジル-2-(2,5-ジフルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-2,2-ジメチルプロピル)((S)-3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-4-フルオロブチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル(8mg、0.012mmol)のEtOH(1mL)溶液に無水ヒドラジン(40μL)を添加した。反応物を50で24時間加熱した。反応混合物を冷却後、白色沈殿をセライト(登録商標)パッドで濾過し、EtOHで洗浄した。濾液を濃縮し、分取逆相HPLCで精製した。純粋フラクションを合わせ、凍結乾燥して、(S)-N-((S)-3-アミノ-4-フルオロブチル)-N-((R)-1-(5-ベンジル-2-(2,5-ジフルオロフェニル)オキサゾール-4-イル)-2,2-ジメチルプロピル)-2-ヒドロキシプロパンアミド(3.2mg)をTFA塩として得た。LC/MS(uplc)MH⁺ 518.2, 0.96min。

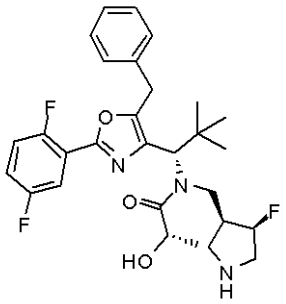
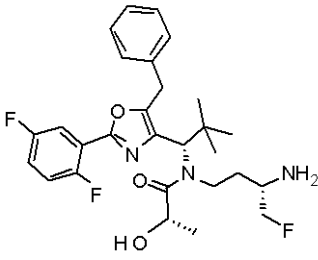
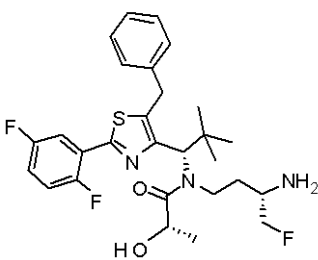
20

【0174】

実施例6、7および8の化合物を、それぞれ実施例4、5および3に概説した方法を使用して製造した。

【表 1 4】

表 1

化合物	構造	MH+	名称	合成法
6		530.4	(S)-N-((S)-1-(5-ベンジル-2-(2,5-ジフルオロフェニル)オキサゾール-4-イル)-2,2-ジメチルプロピル)-N-(((3S,4R)-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	実施例 4
7		518.2	(S)-N-((S)-3-アミノ-4-フルオロブチル)-N-((S)-1-(5-ベンジル-2-(2,5-ジフルオロフェニル)オキサゾール-4-イル)-2,2-ジメチルプロピル)-2-ヒドロキシプロパンアミド	実施例 5
8		543.2	(S)-N-((S)-3-アミノ-4-フルオロブチル)-N-((S)-1-(5-ベンジル-2-(2,5-ジフルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-2,2-ジメチルプロピル)-2-ヒドロキシプロパンアミド	実施例 3

【0175】

実施例 9

K S P 活性測定のためのアッセイ

本実施例は、インビトロでの K S P 活性測定のための代表的インビトロアッセイを提供する。ウシ脳から得た精製微小管を Cytoskeleton Inc. (Denver, Colorado, USA) から購入した。ヒト K S P のモータードメイン (E g 5、K N S L 1) をクローン化し、発現させ、95%を超える均一性まで精製した。Biomol Green を Affinity Research Products Ltd. (Matford Court, Exeter, Devon, United Kingdom) から購入した。微小管および K S P モータータンパク質 (すなわち、K S P モータードメイン) を、アッセイ緩衝液 (20 mM T r i s - H C l (p H 7.5)、1 mM M g C l₂、10 mM D T T および 0.25 mg/mL B S A) 中、最終濃度 35 μg/mL 微小管および 45 nM K S P まで希釈した。微小管 / K S P 混合物を 37 °C で 10 分間ブレインキュベートし、K S P の微小管への結合を促した。

【 0 1 7 6 】

1.25 μ Lの阻害剤または試験化合物のDMSO溶液(または対照の場合はDMSOのみ)を含む試験プレート(384ウェルプレート)の各ウェルに25 μ LのATP溶液(アッセイ緩衝液で300 μ Mの濃度に希釈したATP)および25 μ Lの上記微小管/KSP溶液を添加した。プレートをRTで1時間インキュベートした。インキュベーション後、65 μ LのBiomol Green(無機ホスフェートの遊離を検出するマラカイトグリーン・ベースの色素)を各ウェルに添加した。プレートをさらに5~10分間インキュベートし、630nmの吸光度をVictor IIプレートリーダーを使用して測定した。630nmでの吸光度の量は、サンプル中のKSP活性の量に比例する。各阻害剤または試験化合物のIC₅₀を、各濃度での630nmの吸光度の低下に基づき、Excel用XLFitまたはGraphPad Software Inc.のPrismデータ解析ソフトウェアを使用して、非線形回帰により決定した。

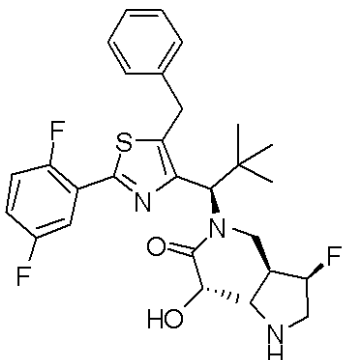
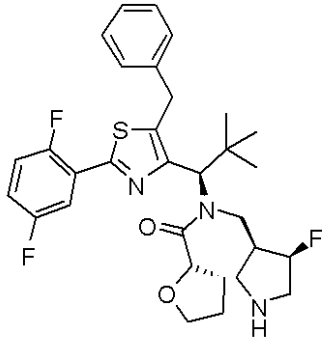
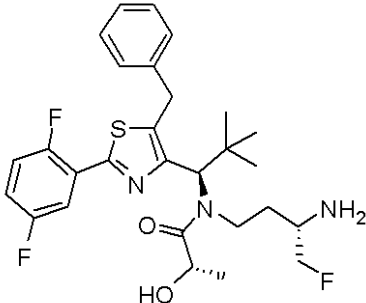
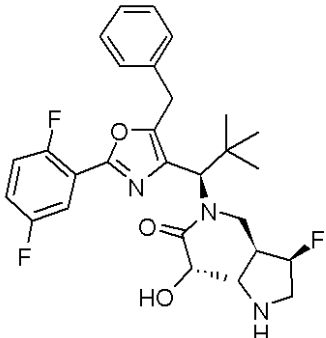
10

【 0 1 7 7 】

表2に記載するのは、本発明の代表的化合物のIC₅₀値である。

【表 15】

表 2

実施例番号	構造	生物学的活性 (IC ₅₀ /GI ₅₀)
1		0.84 nM / 0.18 nM
2		10.0 nM / 1.4 nM
3		2.6 nM / 2.2 nM
4		7.18 nM / 3.5 nM

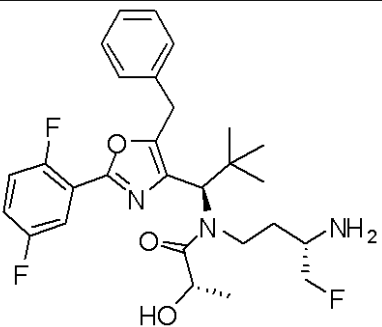
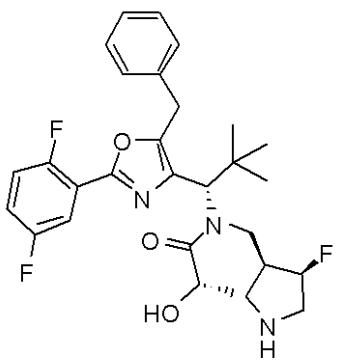
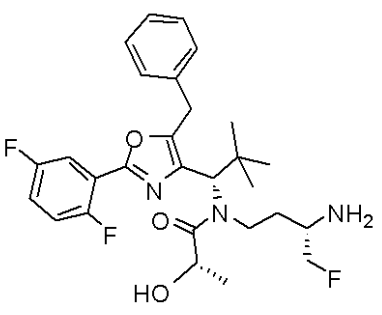
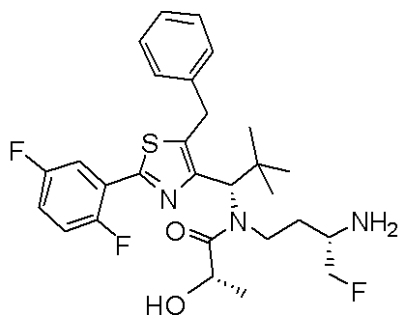
10

20

30

40

【表 16】

実施例番号	構造	生物学的活性 (IC ₅₀ /GI ₅₀)
5		2.54 nM / 4.82 nM
6		1000 nM / N / A
7		631 nM / N / A
8		216 nM / 944 nM

【0178】

実施例 10

KSP 阻害剤で処置した腫瘍細胞株における細胞増殖阻害

細胞を、96 ウェルプレートに約 500 細胞 / 96 ウェルプレートウェルの密度で播種し、24 時間増殖させる。次いで、細胞を種々の濃度の化合物で 72 時間処理する。100 μ l の CellTiter-Glo (登録商標) 溶液を添加する。CellTiter-Glo (登録商標) アッセイは、細胞溶解後にウェルに存在する ATP の量を測定する；遊離された ATP は、酵素ルシフェラーゼおよびその基質ルシフェリンを含む酵素反応に使用される。発光の量は ATP の量に比例し、それはさらにウェル中の生存細胞数に比例する。(Promega product catalog #G7573, CellTiter-Glo (登録商標) Luminescent Cell Viability Assay 参照)。次いで、細胞を暗所で 30 分間インキュベートする。発光の量を、ウェルあたりの細胞数と相関

10

20

30

40

50

するWallac Triluxプレートリーダーを使用して各ウェルで測定する。DMSO(0.5%)のみを入れたウェル中の生存細胞数は0%阻害の指標として働き、細胞なしのウェルを細胞増殖の100%阻害として働く。50%増殖阻害(GI₅₀)を生じる化合物濃度を、連続72時間化合物暴露後に、ログ変換した用量値対細胞数(対照のパーセント)のシグモイド用量-応答曲線からグラフ的に決定する。

使用した細胞株を下に上げる。

細胞増殖アッセイを上記のとおり行う。

【表17】

癌細胞株

Colo 205 — 結腸癌 10

RPMI 1640 + 10% FBS + 1% L-グルタミン
+ 1% P/S + 1% Na Pyr. + Hepes
+ 4.5 g/L グルコース + 1% 重炭酸Na

MDA 435 — 乳癌 — 高転移性

EMEM + 10% FBS + 1% P/S + 1% L-グルタミン
+ 1% NEAA + 1% Na Pyr + 1% ビタミン類

HCT-15およびHCT116 — 結腸癌

RPMI 1640 + 10% FBS + 1% L-グルタミン
+ 1% P/S

20

薬剤耐性細胞株

KB3.1 — 結腸上皮癌；親細胞株

イスコブ + 10% FBS + 1% L-グルタミン + 1% P/S

KBV1 — p-糖タンパク質関連多剤耐性細胞株

RPMI 1640 + 10% FBS + 1% L-グルタミン
+ 1% P/S + 0.2 μg/mL ビンブラスチン

KB85 — p-糖タンパク質関連多剤耐性細胞株

DMEM + 10% FBS + 1% L-グルタミン + 1% P/S
+ 10 ng/mL コルヒチン

30

【0179】

好ましい本発明の化合物は、GI₅₀で測定して、記載するアッセイで約1mM未満の生物学的活性を有し、ある態様は約25 μM未満の生物学的活性を有し、他の態様は約1000 nM未満の生物学的活性を有し、さらに別の態様は約100 nM未満のGI₅₀を有する。

【0180】

実施例11

クローン形成性軟寒天アッセイプロトコール

ヒト癌細胞を、6ウェルプレートに3 × 10⁵細胞/ウェルで播種する。翌日、ある濃度の目的の化合物を各ウェルに添加する。24時間および48時間インキュベーション後、細胞を回収し、洗浄し、計数する。以下の工程をMultitek 96ロボットを使用して行う。ウェル辺り500個の生存細胞を、細胞がウェル底に接着することを防止するためにPolyHemaでコートした96ウェルプレートに播種する。アガロース(3%原液)を融解し、温媒体で希釈し、細胞に最終濃度0.5%で添加する。軟寒天が固化した後、プレートを37℃で6日間インキュベートする。アラマーブルー色素を細胞に添加し、プレートをさらに6時間インキュベートする。光学密度の変化をTecanプレートリーダーで測定し、それは軟寒天に形成したコロニー数と相関する。癌性細胞は本寒天上で増殖でき、故に光学密度の増加を示す。光学密度読み取り値の減少は、癌細胞が阻害されていることを意味する。本発明の化合物は光学密度の減少を示すことが企図される。 40 50

【 国際調査報告 】

61300110004



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 54132-WO-PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2011/055855	International filing date (day/month/year) 13/04/2011	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 15/04/2010
Applicant NOVARTIS AG		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ it is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2011/055855

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

Disclosed are substituted oxazole and thiazole compounds of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof:

wherein:

R^1 is selected from the group consisting of alkyl, branched alkyl, and substituted alkyl;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, and substituted alkyl;

R^3 is selected from the group consisting of $-L^1-A^1$, wherein L^1 is selected from the group consisting of $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-S(O)-$, and $-S(O)_2-$ and A^1 is selected from the group consisting of alkyl, substituted alkyl, alkoxy, substituted alkoxy, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocycloalkyl, substituted heterocycloalkyl, and NR^8R^9 ;

R^4 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, and substituted alkynyl, and optionally substituted pyrrolidinyl;

or R^3 and R^4 together with the nitrogen atom bound thereto join to form a five to seven member heterocycloalkyl or substituted heterocycloalkyl group where optionally one carbon ring atom is selected from the group consisting of O, S, or NR^{11} ;

X is O or S;

R^6 is selected from the group consisting of cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, and heteroaryl, all of which may be optionally substituted with $-(R^{10})_m$ where R^{10} is as defined herein, m is 1, 2, 3, or 4, and each R^{10} may be the same or different when m is 2, 3, or 4;

R^7 is $-L^2-A^2$ wherein L^2 is C_1-C_3 alkylene and A^2 is selected from the group consisting of aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocycloalkyl, and substituted heterocycloalkyl;

The compounds of Formula (I) are useful for treating KSP mediated diseases, including cancer.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2011/055855				
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D263/32 C07D277/28 C07D413/12 C07D417/12 C07D417/14 A61K31/421 A61K31/422 A61K31/426 A61K31/427 A61P35/00 ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K 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, CHEM ABS Data, WPI Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
A	W0 2008/063912 A1 (NOVARTIS AG) 29 May 2008 (2008-05-29) page 4, line 18 - page 8, line 18; page 40, line 28 - page 41, line 27; table 1; claims	1-27		
A	W0 2009/077448 A1 (NOVARTIS AG) 25 June 2009 (2009-06-25) page 2, line 24 - page 15, line 23; page 40, line 4 - page 42, line 6; examples	1-27		
A	W0 2006/002236 A1 (CHIRON CORP) 5 January 2006 (2006-01-05) [0009]-[0015]; [0183]-[0186]; table 1 compounds 1-2, 5-46, 50-113, 116-126; table 2, compounds 127-155, 158-160, 162-171, 173-327; table 3, compounds 328-423, 425-433; claims	1-27		
<input 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 "&" document member of the same patent family				
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report		
26 May 2011		09/06/2011		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Van Amsterdam, Leen		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/055855

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008063912 A1	29-05-2008	AR 063805 A1	18-02-2009
		AU 2007323998 A1	29-05-2008
		CA 2668661 A1	29-05-2008
		CL 32722007 A1	24-03-2008
		CN 101558049 A	14-10-2009
		CR 10787 A	02-07-2009
		EA 200900631 A1	30-12-2009
		EC SP099326 A	30-06-2009
		EP 2091926 A1	26-08-2009
		JP 2010509365 T	25-03-2010
		KR 20090081020 A	27-07-2009
		PE 11692008 A1	24-09-2008
		SM AP200900045 A	14-07-2009
		US 2010034813 A1	11-02-2010
		US 2008200462 A1	21-08-2008
		ZA 200902940 A	26-05-2010
WO 2009077448 A1	25-06-2009	AR 069676 A1	10-02-2010
		AU 2008337570 A1	25-06-2009
		CA 2708822 A1	25-06-2009
		CN 101939005 A	05-01-2011
		EA 201000900 A1	28-02-2011
		EC SP10010248 A	30-07-2010
		EP 2229170 A1	22-09-2010
		JP 2011506402 T	03-03-2011
		KR 20100098394 A	06-09-2010
		PA 8807801 A1	23-07-2009
		PE 14512009 A1	19-10-2009
		SM AP201000095 A	10-09-2010
		US 2009239922 A1	24-09-2009
		UY 31532 A1	03-08-2009
WO 2006002236 A1	05-01-2006	AU 2005258135 A1	05-01-2006
		BR PI0510929 A	17-07-2007
		CA 2571002 A1	05-01-2006
		CN 1993331 A	04-07-2007
		EC SP077183 A	28-02-2007
		EP 1765789 A1	28-03-2007
		JP 2008503501 T	07-02-2008
		KR 20070106961 A	06-11-2007
		NZ 552510 A	24-12-2010
		SG 153851 A1	29-07-2009
		ZA 200700481 A	29-10-2008

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 31/427 (2006.01)	A 6 1 K 31/427	
A 6 1 K 31/426 (2006.01)	A 6 1 K 31/426	
A 6 1 K 31/422 (2006.01)	A 6 1 K 31/422	
A 6 1 K 31/421 (2006.01)	A 6 1 K 31/421	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
	A 6 1 P 43/00	1 0 5
	A 6 1 P 35/02	

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

(72)発明者 ポール・エイ・バーサンティ

アメリカ合衆国 9 4 6 0 8 - 2 9 1 6 カリフォルニア州エメリービル、ホートン・ストリート 4 5 6 0 番、ノバルティス・バクシーンズ・アンド・ダイアグノスティックス・インコーポレイテッド

(72)発明者 ユ・ディング

アメリカ合衆国 9 4 6 0 8 - 2 9 1 6 カリフォルニア州エメリービル、ホートン・ストリート 4 5 6 0 番、ノバルティス・バクシーンズ・アンド・ダイアグノスティックス・インコーポレイテッド

(72)発明者 ハン・ウソク

アメリカ合衆国 9 4 6 0 8 - 2 9 1 6 カリフォルニア州エメリービル、ホートン・ストリート 4 5 6 0 番、ノバルティス・バクシーンズ・アンド・ダイアグノスティックス・インコーポレイテッド

F ターム (参考) 4C033 AD06 AD17 AD20

4C056 AA01 AB01 AC02 AD01 AE03 BA11 BB01 BC01

4C063 AA01 AA03 BB09 CC52 CC62 CC73 DD03 EE01

4C084 AA19 MA02 NA05 NA14 ZB211 ZB261 ZB271 ZC411 ZC751

4C086 AA01 AA02 AA03 BC69 BC82 GA07 GA09 GA10 GA16 MA01

MA02 MA04 MA05 NA05 NA14 ZB21 ZB26 ZB27 ZC41 ZC75