

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7029445号
(P7029445)

(45)発行日 令和4年3月3日(2022.3.3)

(24)登録日 令和4年2月22日(2022.2.22)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 277/84 (2006.01)

C 0 7 D 277/84

C S P

A 6 1 K 31/428 (2006.01)

A 6 1 K 31/428

C 0 7 F 9/09 (2006.01)

C 0 7 F 9/09

U

A 6 1 K 31/662 (2006.01)

A 6 1 K 31/662

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 37/06

請求項の数 8 (全55頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-511946(P2019-511946)

(86)(22)出願日 平成29年8月31日(2017.8.31)

(65)公表番号 特表2019-532917(P2019-532917
A)

(43)公表日 令和1年11月14日(2019.11.14)

(86)国際出願番号 PCT/US2017/049572

(87)国際公開番号 WO2018/045149

(87)国際公開日 平成30年3月8日(2018.3.8)

審査請求日 令和2年8月28日(2020.8.28)

(31)優先権主張番号 62/382,962

(32)優先日 平成28年9月2日(2016.9.2)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 391015708

ブリistol - マイヤーズ スクイブ カン
パニーBRISTOL - MYERS SQUI
BB COMPANYアメリカ合衆国08543ニュージャ
ージー州 プリンストン、ルート206ア
ンド・プロビンス・ライン・ロード

(74)代理人 100145403

弁理士 山尾 憲人

(74)代理人 100126778

弁理士 品川 永敏

(74)代理人 100162684

弁理士 呉 英燦

(74)代理人 100162695

最終頁に続く

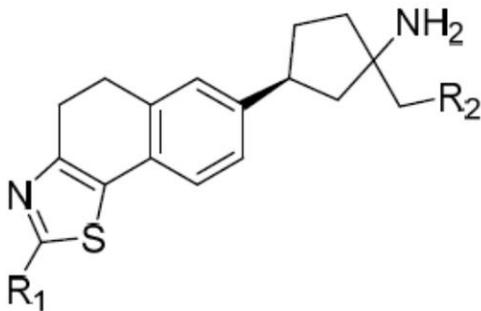
(54)【発明の名称】 置換された三環式ヘテロ環化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I a):

【化1】



(Ia)

[式中:]

R₁は、 $-O(CH_2)_3-5CH_3$ 、 $-S(CH_2)_3-4CH_3$ または $-OCH_2CH_2O(CH_2)_3CH_3$ であり；およびR₂は、 $-OH$ または $-OP(O)(OH)_2$ である]

の化合物またはその塩。

【請求項2】

前記化合物が、((1 R, 3 S) - 1 - アミノ - 3 - (2 - (2 - ブトキシエトキシ) - 4, 5 - ジヒドロナフト[2, 1 - d]チアゾール - 7 - イル)シクロペンチル)メタノール, トリフルオロ酢酸塩(7); ((1 R, 3 S) - 1 - アミノ - 3 - (2 - ブトキシ - 4, 5 - ジヒドロナフト[2, 1 - d]チアゾール - 7 - イル)シクロペンチル)メタノール, トリフルオロ酢酸塩(8); ((1 R, 3 S) - 1 - アミノ - 3 - (2 - (ヘキシルオキシ) - 4, 5 - ジヒドロナフト[2, 1 - d]チアゾール - 7 - イル)シクロペンチル)メタノール, トリフルオロ酢酸塩(9); ((1 R, 3 S) - 1 - アミノ - 3 - (2 - (ブチルチオ) - 4, 5 - ジヒドロナフト[2, 1 - d]チアゾール - 7 - イル)シクロペンチル)メタノール, トリフルオロ酢酸塩(10); ((1 R, 3 S) - 1 - アミノ - 3 - (2 - (ペンチルチオ) - 4, 5 - ジヒドロナフト[2, 1 - d]チアゾール - 7 - イル)シクロペンチル)メタノール, トリフルオロ酢酸塩(11); または((1 R, 3 S) - 1 - アミノ - 3 - (2 - (ペンチルオキシ) - 4, 5 - ジヒドロナフト[2, 1 - d]チアゾール - 7 - イル)シクロペンチル)メタノール, トリフルオロ酢酸塩(12)

10

から選択される、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

請求項1または2に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む、自己免疫疾患または慢性炎症性疾患を治療するための医薬組成物。

【請求項4】

自己免疫疾患または慢性炎症性疾患が、全身性エリテマトーデス(SLE)、関節リウマチ、多発性硬化症(MS)またはシューグレン症候群から選択される、請求項3記載の医薬組成物。

20

【請求項5】

請求項1または2記載の化合物またはその医薬的に許容される塩; ならびに医薬的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項6】

自己免疫疾患または慢性炎症性疾患の治療のための医薬の製造における請求項1または2に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩の使用。

【請求項7】

自己免疫疾患または慢性炎症性疾患の治療のための療法において使用するための請求項1または2記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項8】

自己免疫疾患または慢性炎症性疾患が、ループス、多発性硬化症、炎症性腸疾患、シューグレン症候群または関節リウマチから選択される、請求項7記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本出願は、2016年9月2日出願の米国仮出願62/382,962の利益を主張し、これはその全体を引用により本明細書に包含させる。

【0002】

本発明は、一般に、S1P₁アゴニストとして有用な置換された三環式ヘテロ環化合物に関する。本明細書は、置換された三環式ヘテロ環化合物、かかる化合物を含む組成物およびそれらの使用方法を提供する。さらに、本発明は、自己免疫疾患および血管性疾患などのS1P₁受容体活性化作用に関連する状態の治療に有用である、本発明による少なくとも1つの化合物を含む医薬組成物に関する。

40

【背景技術】

【0003】

スフィンゴシン-1-リン酸(S1P)は、血小板凝集、細胞増殖、細胞の形態形成、腫瘍細胞の浸潤、内皮細胞および白血球の走化性、内皮細胞のインビトロ血管形成およびリンパ球輸送を生じる細胞効果を含む多くの効果を誘導することが示されている。それゆえ、

50

S 1 P 受容体は、腫瘍増殖の抑制、血管性疾患および自己免疫疾患のような広範囲の治療用途のための優れた標的である。S 1 P は、一部、S 1 P₁またはS 1 P₁、S 1 P₂またはS 1 P₂、S 1 P₃またはS 1 P₃、S 1 P₄またはS 1 P₄、およびS 1 P₅またはS 1 P₅(旧称でそれぞれEDG - 1、EDG - 5、EDG - 3、EDG - 6およびEDG - 8)と呼ばれる一組のGタンパク質共役受容体を介して細胞にシグナルを送る。

【0004】

S 1 P は、血管および免疫系の主要な調節因子でもあるため、ヒトの体全体にとって重要である。血管系において、S 1 P は、血管形成、血管の安定性および透過性を調節する。免疫系において、S 1 P は、T および B 細胞の輸送の主要な調節因子として認識されている。S 1 P とその受容体 S 1 P₁ との相互作用は、リンパ系器官(胸腺およびリンパ節など)からリンパ管への免疫細胞の放出に必要とされる。よって、S 1 P 受容体の調節は、免疫調節に不可欠であることが示されており、S 1 P 受容体の調節因子は、新規な免疫抑制剤である。

10

【0005】

S 1 P₁ 受容体は、多くの組織で発現されている。それは、リンパ球上で発現される主なファミリーメンバーであり、リンパ球の輸送において重要な役割を果たしている。S 1 P₁ 受容体の下方調節は、リンパ球の遊走および様々な組織への輸送を妨げる。これがリンパ管でのリンパ球の捕捉を生じ、これによって罹患した組織にホーミング(homing)できる循環リンパ球の数が減少する。よって、自己免疫および炎症過程の異常に関連する標的部位へのリンパ球の遊走を抑制する S 1 P₁ 受容体薬剤の開発は、多くの自己免疫および炎症の病状に有効でありうる。

20

【0006】

5 種類の S 1 P 受容体の中で、S 1 P₁ は、広範囲の分布を示し、内皮細胞で極めて豊富に存在し、S 1 P₃ と協調して、細胞の遊走、分化および関門機能を調節する。非選択性 S 1 P 受容体調節によるリンパ球再循環の阻害は、移植の拒絶反応を抑える臨床的な免疫抑制を生じるが、かかる調節はまた、一過性の徐脈を生じる。実験により、S 1 P₁ 活性が循環するリンパ球の減少と極めて相関関係を有することが示された。対照的に、S 1 P₃ 受容体の活性化作用は、有効性に必要とされていない。それどころか、S 1 P₃ 活性は、非選択性 S 1 P 受容体アゴニストで見られる急性毒性に大きく関与し、望ましくない心血管効果、例えば、徐脈および高血圧症を生じる(例えば、非特許文献 1 ~ 4 を参照)。

30

【0007】

S 1 P₁ アゴニストの一例は、F T Y 7 2 0 である。この免疫抑制化合物 F T Y 7 2 0 (JPI 1080026-A) は、動物およびヒトにおいて再循環リンパ球を減少させ、臓器拒絶反応および免疫疾患の動物モデルにおいて疾患調節活性を有することが示されている。F T Y 7 2 0 のヒトにおける使用は、ヒトの腎臓移植時の臓器拒絶反応の速度を減少させ、再発寛解型多発性硬化症の寛解率を増加させるのに有効である(非特許文献 5 ~ 13 を参照のこと)。この知見の後に、F T Y 7 2 0 は、インビボでスフィンゴシンキナーゼによりリン酸化されて、S 1 P₁、S 1 P₃、S 1 P₄ および S 1 P₅ 受容体に対してアゴニスト活性を有するより生物学的に活性な薬剤となるプロドラッグであることが立証された。受容体の S 1 P ファミリーに対するこの活性が F T Y 7 2 0 の動物およびヒトにおける薬理効果に大きな役割を果たしている。

40

【0008】

臨床実験により、F T Y 7 2 0 を用いた治療が処置の最初の 24 時間で徐脈を引き起こすことが示された(非特許文献 13)。観察された徐脈は、一般に、S 1 P₃ 受容体に対する受容体活性化作用によるものと考えられている。この結論は、多くの細胞および動物実験に基づいている。これらには、野生型マウスとは異なり F T Y 7 2 0 投与後に徐脈を示さない S 1 P₃ ノックアウト動物の使用、および S 1 P₁ 選択性化合物の使用が含まれる(非特許文献 1、2 および 14)。

【0009】

下記の特許出願は、S 1 P₁ アゴニストとしての化合物を記載している：特許文献 1 ~ 3

50

0。非特許文献15も参照のこと。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0010】

【文献】WO03/061567

米国公開第2005/0070506号

WO03/062248

米国特許第7,351,725号

WO03/062252

米国特許第7,479,504号

WO03/073986

米国特許第7,309,721

WO03/105771

WO05/058848

WO05/000833

WO05/082089

米国公開第2007/0203100号

WO06/047195

WO06/100633

WO06/115188

WO06/131336

WO2007/024922

WO07/109330

WO07/116866

WO08/023783

米国公開第2008/0200535号

WO08/029370

WO08/114157

WO08/074820

WO09/043889

WO09/057079

WO2014/130752

WO2016/028959

米国特許第6,069,143号

【非特許文献】

【0011】

【文献】Hale et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14:3501(2004)

Sanna et al., *J. Biol. Chem.*, 279:13839 (2004)

Anliker et al., *J. Biol. Chem.*, 279:20555 (2004)

Mandala et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 309:758(2004)

Brinkman et al., *J. Biol. Chem.*, 277:21453 (2002)

Mandala et al., *Science*, 296:346 (2002)

Fujino et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 305:45658(2003)

Brinkman et al., *Am. J. Transplant.*, 4:1019 (2004)

Webb et al., *J. Neuroimmunol.*, 153:108(2004)

Morris et al., *Eur. J. Immunol.*, 35:3570(2005)

Chiba, *Pharmacology & Therapeutics*, 108:308(2005)

Kahan et al., *Transplantation*, 76:1079(2003)

Kappos et al., *N. Engl. J. Med.*, 335:1124(2006)

Koyrakh et al., *Am. J. Transplant.*, 5:529(2005)

10

20

30

40

50

Hale et al., J. Med. Chem., 47:6662(2004)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

S1P₁アゴニストとして有用であり、S1P₃に対する選択性をさらに有する化合物は、いまもなお必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0013】

出願人は、S1P₁アゴニストとしての活性を有する強力な化合物を見出した。さらに、出願人は、S1P₁アゴニストとしての活性を有し、S1P₃に対して選択性を有する化合物を見出した。これらの化合物は、薬としての能力(drugability)に重要である所望の安定性、バイオアベイラビリティ、治療指数および毒性値を有する医薬品としての有用性が提供される。

10

【発明の詳細な説明】

【0014】

(発明の簡単な説明)

本発明は、S1P₁活性の調節因子として有用である式(I)、式(II)、式(III)または式(IV)の置換された三環式ヘテロ環化合物(その塩を含む)を提供する。

【0015】

本発明はまた、式(I)、式(II)、式(III)または式(IV)の化合物および/またはその医薬的に許容される塩；ならびに医薬的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

20

【0016】

本発明はまた、式(I)、式(II)、式(III)または式(IV)の化合物および/またはその医薬的に許容される塩を哺乳類の患者に投与することを特徴とする、Gタンパク質共役受容体S1P₁の活性に関連する疾患または障害の治療方法を提供する。

【0017】

本発明はまた、式(I)、式(II)、式(III)または式(IV)の化合物および/またはその塩を製造するための方法および中間体も提供する。

【0018】

本発明はまた、治療用途のための、式(I)、式(II)、式(III)または式(IV)の化合物および/またはその医薬的に許容される塩を提供する。

30

【0019】

本発明はまた、自己免疫疾患および血管性疾患などのS1P₁受容体関連状態の治療剤または予防剤の製造のための、式(I)、式(II)、式(III)または式(IV)の化合物および/またはその医薬的に許容される塩の使用も提供する。

【0020】

式(I)、式(II)、式(III)または式(IV)の化合物および前記化合物を含む組成物は、様々なS1P₁受容体に関連した症状を治療、予防または治癒する際に使用され得る。これらの化合物を含む医薬組成物は、自己免疫および血管性疾患などの様々な治療領域の疾患または障害を治療し、予防し、その進行を遅延させるために有用である。

40

【0021】

本発明のこれらおよび他の特徴は、後述するにつれて拡張される形態にて示される。

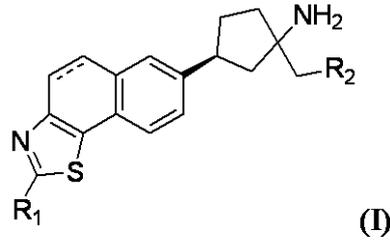
【発明を実施するための形態】

【0022】

(発明の詳細な説明)

本発明の第1の態様は、式(I)：

【化1】



10

[式中:]

--- は、単結合または二重結合を表し；

R_1 は、 $-(CH_2)_2-3CH_3$ 、 $-(CH_2)_5-6CH_3$ 、 $-(CH_2)_1-2C(CH_3)_3$ 、 $-NR_a(CH_2)_3CH_3$ 、 $-O(CH_2)_3-5CH_3$ 、 $-S(CH_2)_3-4CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2O(CH_2)_3CH_3$ 、メチルフェニルまたはメトキシフェニルであり；

R_2 は、 $-OH$ または $-OP(O)(OH)_2$ であり；および

R_a は、 H または $-CH_3$ である]

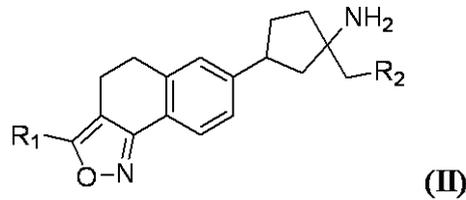
の化合物またはその塩を提供する。

【0023】

本発明の第二態様は、少なくとも1つの式(II)：

20

【化2】

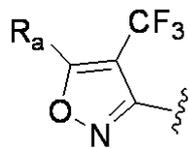


[式中:]

R_1 は、 $-(CH_2)_5CH_3$ または

30

【化3】



であり；

R_a は、 $-(CH_2)_5CH_3$ であり；および

R_2 は、 $-OH$ または $-OP(O)(OH)_2$ である]

の化合物またはその塩を提供する。

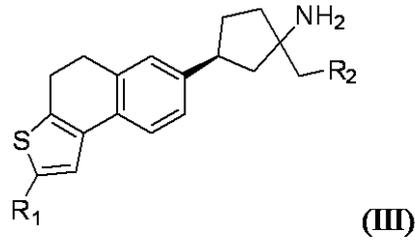
40

【0024】

本発明の第三態様は、少なくとも1つの式(III)：

50

【化4】



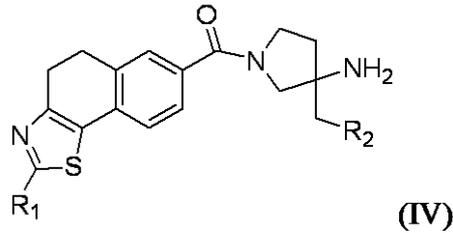
10

(式中、 R_1 は、 $-(CH_2)_4CH_3$ であり；および
 R_2 は、 $-OH$ または $-OP(O)(OH)_2$ である]
 の化合物またはその塩を提供する。

【0025】

本発明の第四態様は、少なくとも1つの式(IV)：

【化5】



20

[式中：

R_1 は、 $-(CH_2)_4CH_3$ または $-CF_3$ およびフェニルで置換された-イソキサゾリルであり；および

R_2 は、 $-OH$ または $-OP(O)(OH)_2$ である]

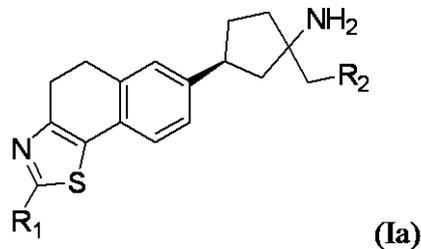
の化合物またはその塩を提供する。

【0026】

一実施形態は、--- が単結合を示している、式(I)の化合物またはその塩を提供する。この実施形態の化合物は、式(Ia)：

30

【化6】



40

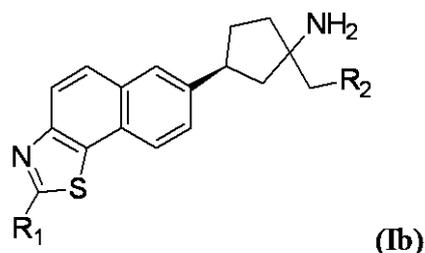
の構造を有する。

【0027】

一実施形態は、--- が二重結合を示している、式(I)の化合物またはその塩を提供する。この実施形態の化合物は、式(Ib)：

50

【化7】



の構造を有する。

【0028】

一実施形態は、 R_1 が、 $-(CH_2)_2-3CH_3$ 、 $-(CH_2)_5-6CH_3$ または $-(CH_2)_1-2C(CH_3)_3$ であり；および、 R_2 が $-OH$ または $-OP(O)(OH)_2$ である、式(I)の化合物またはその塩を提供する。

【0029】

一実施形態は、 R_1 が、 $-NR_a(CH_2)_3CH_3$ 、 $-O(CH_2)_3-5CH_3$ 、 $-S(CH_2)_3-4CH_3$ または $-OCH_2CH_2O(CH_2)_3CH_3$ であり； R_2 が $-OH$ または $-OP(O)(OH)_2$ であり；および、 R_a がHまたは $-CH_3$ である、式(I)の化合物またはその塩を提供する。

【0030】

一実施形態は、 R_1 が、メチルフェニルまたはメトキシフェニルであり；および、 R_2 が $-OH$ または $-OP(O)(OH)_2$ である、式(I)の化合物またはその塩を提供する。

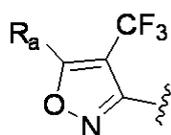
【0031】

一実施形態は、 R_1 が $-(CH_2)_5CH_3$ であり；および、 R_2 が $-OH$ または $-OP(O)(OH)_2$ である、式(II)の化合物またはその塩を提供する。

【0032】

一実施形態は、 R_1 が、

【化8】

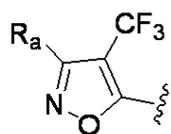


であり； R_a が $-(CH_2)_5CH_3$ であり；および、 R_2 が $-OH$ または $-OP(O)(OH)_2$ である、式(II)の化合物またはその塩を提供する。

【0033】

一実施形態は、 R_1 が、

【化9】



であり； R_a がフェニルであり；および、 R_2 が $-OH$ または $-OP(O)(OH)_2$ である、式(IV)の化合物またはその塩を提供する。

【0034】

一実施形態は、 R_1 が、 $-(CH_2)_4CH_3$ であり；および、 R_2 が $-OH$ または $-OP(O)(OH)_2$ である、式(IV)の化合物またはその塩を提供する。

【0035】

10

20

30

40

50

一実施形態は、 R_2 が -OH である、式(I)、式(II)、式(III)または式(IV)の化合物あるいはその塩を提供する。

【0036】

一実施形態は、 R_2 が、-OP(O)(OH)₂ である、式(I)、式(II)、式(III)または式(IV)の化合物あるいはその塩を提供する。

【0037】

一実施形態は、前記化合物が、(1R,3S)-1-アミノ-3-(2-ヘプチル-4,5-ジヒドロナフト[2,1-d]チアゾール-7-イル)シクロペンチル)メタノール, TFA 塩(1); ((1R,3S)-1-アミノ-3-(2-プロピル-4,5-ジヒドロナフト[2,1-d]チアゾール-7-イル)シクロペンチル)メタノール, トリフルオロ酢酸塩(2); ((1R,3S)-1-アミノ-3-(2-(3,3-ジメチルブチル)-4,5-ジヒドロナフト[2,1-d]チアゾール-7-イル)シクロペンチル)メタノール, トリフルオロ酢酸塩(3); ((1R,3S)-1-アミノ-3-(2-ネオペンチル-4,5-ジヒドロナフト[2,1-d]チアゾール-7-イル)シクロペンチル)メタノール, トリフルオロ酢酸塩(4); ((1R,3S)-1-アミノ-3-(2-ヘキシル-4,5-ジヒドロナフト[2,1-d]チアゾール-7-イル)シクロペンチル)メタノール, トリフルオロ酢酸塩(5); ((1R,3S)-1-アミノ-3-(2-ブチル-4,5-ジヒドロナフト[2,1-d]チアゾール-7-イル)シクロペンチル)メタノール, トリフルオロ酢酸塩(6); ((1R,3S)-1-アミノ-3-(2-(2-ブトキシエトキシ)-4,5-ジヒドロナフト[2,1-d]チアゾール-7-イル)シクロペンチル)メタノール, トリフルオロ酢酸塩(7); ((1R,3S)-1-アミノ-3-(2-ブトキシ-4,5-ジヒドロナフト[2,1-d]チアゾール-7-イル)シクロペンチル)メタノール, トリフルオロ酢酸塩(8); ((1R,3S)-1-アミノ-3-(2-(ヘキシルオキシ)-4,5-ジヒドロナフト[2,1-d]チアゾール-7-イル)シクロペンチル)メタノール, トリフルオロ酢酸塩(9); ((1R,3S)-1-アミノ-3-(2-(ブチルチオ)-4,5-ジヒドロナフト[2,1-d]チアゾール-7-イル)シクロペンチル)メタノール, トリフルオロ酢酸塩(10); ((1R,3S)-1-アミノ-3-(2-(ペンチルチオ)-4,5-ジヒドロナフト[2,1-d]チアゾール-7-イル)シクロペンチル)メタノール, トリフルオロ酢酸塩(11); ((1R,3S)-1-アミノ-3-(2-(ペンチルオキシ)-4,5-ジヒドロナフト[2,1-d]チアゾール-7-イル)シクロペンチル)メタノール, トリフルオロ酢酸塩(12); ((1R,3S)-1-アミノ-3-(2-(ヘキシルオキシ)ナフト[2,1-d]チアゾール-7-イル)シクロペンチル)メタノール, トリフルオロ酢酸塩(13); ((1R,3S)-1-アミノ-3-(2-(ブチルチオ)ナフト[2,1-d]チアゾール-7-イル)シクロペンチル)メタノール, トリフルオロ酢酸塩(14); ((1R,3S)-1-アミノ-3-(2-(ペンチルオキシ)ナフト[2,1-d]チアゾール-7-イル)シクロペンチル)メタノール, トリフルオロ酢酸塩(15); ((1R,3S)-1-アミノ-3-(2-ブトキシナフト[2,1-d]チアゾール-7-イル)シクロペンチル)メタノール, トリフルオロ酢酸塩(16); ((1R,3S)-1-アミノ-3-(2-(ブチルアミノ)-4,5-ジヒドロナフト[2,1-d]チアゾール-7-イル)シクロペンチル)メタノール, トリフルオロ酢酸塩(17); ((1R,3S)-1-アミノ-3-(2-(ブチル(メチル)アミノ)-4,5-ジヒドロナフト[2,1-d]チアゾール-7-イル)シクロペンチル)メタノール, トリフルオロ酢酸塩(18); ((1R,3S)-1-アミノ-3-(2-(p-トリル)-4,5-ジヒドロナフト[2,1-d]チアゾール-7-イル)シクロペンチル)メタノール, トリフルオロ酢酸塩(19); ((1R,3S)-1-アミノ-3-(2-(3-メトキシフェニル)-4,5-ジヒドロナフト[2,1-d]チアゾール-7-イル)シクロペンチル)メタノール, トリフルオロ酢酸塩(20); ((1R,3S)-1-アミノ-3-(2-ペンチル-4,5-ジヒドロナフト[2,1-b]チオフェン-7-イル)シクロペンチル)メタノール, トリフルオロ酢酸塩(21); ((1R,3S)-1-アミノ-3-(2-(ヘキシルオキシ)-4,5-ジヒドロナフト[2,1-d]チアゾール-7-イル)シクロペンチル)メチル ジヒドロゲンホスフェート, トリフルオロ酢酸塩(30); ((1R,3S)-1-アミノ-3-(2-(ブチルチオ)-4,5-ジヒドロナフト[2,1-d]チアゾール-7-イル)シクロペンチル)メチル ジヒドロゲンホスフェート, トリフルオロ酢酸塩(31); ((1R,3S)-1-アミノ-3-(2-(ブチルアミノ)-4,5-ジヒド

10

20

30

40

50

ロナフト[2,1-d]チアゾール-7-イル)シクロペンチル)メチル ジヒドロゲンホスフェート,トリフルオロ酢酸塩(32);((1R,3S)-1-アミノ-3-(2-(ペンチルチオ)-4,5-ジヒドロナフト[2,1-d]チアゾール-7-イル)シクロペンチル)メチル ジヒドロゲンホスフェート,トリフルオロ酢酸塩(33);((1R,3S)-1-アミノ-3-(2-(ペンチルオキシ)-4,5-ジヒドロナフト[2,1-d]チアゾール-7-イル)シクロペンチル)メチル ジヒドロゲンホスフェート,トリフルオロ酢酸塩(34);((1R,3S)-1-アミノ-3-(2-(p-トリル)-4,5-ジヒドロナフト[2,1-d]チアゾール-7-イル)シクロペンチル)メチル ジヒドロゲンホスフェート,トリフルオロ酢酸塩(35);((1R,3S)-1-アミノ-3-(2-(3-メトキシフェニル)-4,5-ジヒドロナフト[2,1-d]チアゾール-7-イル)シクロペンチル)メチル ジヒドロゲンホスフェート,トリフルオロ酢酸塩(36);((1R,3S)-1-アミノ-3-(2-(3,3-ジメチルブチル)-4,5-ジヒドロナフト[2,1-d]チアゾール-7-イル)シクロペンチル)メチル ジヒドロゲンホスフェート,トリフルオロ酢酸塩(37);((1R,3S)-1-アミノ-3-(2-ネオペンチル-4,5-ジヒドロナフト[2,1-d]チアゾール-7-イル)シクロペンチル)メチル ジヒドロゲンホスフェート,トリフルオロ酢酸塩(38);((1R,3S)-1-アミノ-3-(2-ブチル-4,5-ジヒドロナフト[2,1-d]チアゾール-7-イル)シクロペンチル)メチル ジヒドロゲンホスフェート,トリフルオロ酢酸塩(39);((1R,3S)-1-アミノ-3-(2-ヘキシル-4,5-ジヒドロナフト[2,1-d]チアゾール-7-イル)シクロペンチル)メチル ジヒドロゲンホスフェート,トリフルオロ酢酸塩(40);(1-アミノ-3-(3-ヘキシル-4,5-ジヒドロナフト[1,2-c]イソオキサゾール-7-イル)シクロペンチル)メチル ジヒドロゲンホスフェート(41-45);((1R,3S)-1-アミノ-3-(2-プトキシナフト[2,1-d]チアゾール-7-イル)シクロペンチル)メチル ジヒドロゲンホスフェート,TF A塩(46);((1R,3S)-1-アミノ-3-(2-(ヘキシルオキシ)ナフト[2,1-d]チアゾール-7-イル)シクロペンチル)メチル ジヒドロゲンホスフェート,TF A塩(47);および((1R,3S)-1-アミノ-3-(2-(ブチルチオ)ナフト[2,1-d]チアゾール-7-イル)シクロペンチル)メチル ジヒドロゲンホスフェート(48)

10

20

から選択される、式(I)、式(II)または式(III)の化合物あるいはその塩を提供する。

【0038】

一実施形態は、前記化合物が、(3-アミノ-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)(2-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロナフト[2,1-d]チアゾール-7-イル)メタノン(49および50);または(3-アミノ-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)(2-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロナフト[2,1-d]チアゾール-7-イル)メタノン(51~53)である、式(IV)の化合物またはその塩を提供する。

30

【0039】

定義

本発明の特徴および利点は、下記の詳細な説明を読むことによって当業者にとってより簡単に理解されうる。明確にするために、別の実施態様として上記および下記に記載される本発明の一定の特徴は、組み合わせられて1つの実施態様を形成することも理解されるべきである。反対に、簡潔さのために、1つの実施例として記載される本発明の様々な特徴は、そのサブコンビネーションを形成するために組み合わせられうる。典型的もしくはは好ましいものとして本明細書で特定される実施態様は、例示するためであり、限定することが目的とされていない。

40

【0040】

特に本明細書で特段示されていない限り、単数形で示されている対象には複数のものも含まれうる。例えば「a」および「an」は、1個あるいは1個もしくはそれ以上のいずれかを意味しうる。

【0041】

本明細書において使用する用語「化合物」は、少なくとも1つの化合物をいう。例えば、

50

式(I)の化合物は、1つの式(I)の化合物または2以上の式(I)の化合物を含む。

【0042】

特に断りがなければ、満たされていない原子価を有するヘテロ原子は、その原子価を満たすのに十分な水素原子を有するものとされる。

【0043】

本明細書で示される定義は、出典明示により本明細書に取り込まれる特許、特許出願および/または特許出願公報に示される定義より優先される。

【0044】

本発明を説明するために用いられる様々な用語の定義が下記に記載される。これらの定義は、独立して、あるいは大きな基の一部として、(それらが特に具体的な例で限定されていない限り)本明細書を通して用いられるように用語に適用する。

【0045】

本明細書を通して、基およびその置換基は、安定な部分および化合物を提供するように当業者によって選択されうる。

【0046】

当該技術分野で用いられる慣用に従って、

【化10】



は、コア構造または骨格構造への部分または置換基の結合点である結合を表すために本明細書の構造式で用いられる。

【0047】

本明細書で用いられるように、用語「アルキル」は、例えば、1から12個の炭素原子、1から6個の炭素原子および1から4個の炭素原子を含有する分枝鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を意味する。アルキル基の例には、以下に限定されないが、メチル(Me)、エチル(Et)、プロピル(例えば、n-プロピルおよびi-プロピル)、ブチル(例えば、n-ブチル、i-ブチル、sec-ブチルおよびt-ブチル)、およびペンチル(例えば、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル)、n-ヘキシル、2-メチルペンチル、2-エチルブチル、3-メチルペンチル、および4-メチルペンチルが含まれる。記号「C」の後に下付きで数字が表される場合、この下付き数字は、特定の基に含まれる炭素原子のより具体的な数を定義している。例えば、「C₁₋₆アルキル」は、1から6個の炭素原子を有する直鎖および分枝鎖アルキル基を表す。

【0048】

用語「医薬的に許容される」は、本明細書において、妥当な医学的判断の範囲内において、合理的な利益/リスクの均整がとれ、過度の毒性、刺激、アレルギー性反応、またはその他の問題もしくは合併症を伴うことなくヒトの組織と接触して用いるのに適している、化合物、物質、組成物および/または製剤を意味するものとして用いられる。

【0049】

式(I)、式(II)、式(III)または式(IV)の化合物は、非晶質固体または結晶固体として提供され得る。凍結乾燥は、非晶質固体として式(I)、式(II)、式(III)または式(IV)の化合物を提供するために用い得る。

【0050】

式(I)、式(II)、式(III)または式(IV)の化合物の溶媒和物(例えば、水和物)も本発明の範囲内であることはさらに理解されるべきである。用語“溶媒和物”は、式(I)、式(II)、式(III)または式(IV)の化合物と有機または無機の1以上の溶媒分子の物理的会合を意味する。この物理的会合は水素結合を含む。ある場合、溶媒和物は、例えば1以上の溶媒分子が結晶固体の結晶格子に取り込まれているとき、単離が可能である。“溶媒和物”は、溶液相および単離可能溶媒和物の両者を含む。溶媒和物の例は、水和物、エタノラート、メタノラート、イソプロパノラート、アセトニトリル溶媒和物および酢酸エチル溶媒

10

20

30

40

50

和物を含む。溶媒和の方法は、当分野で知られる。

【 0 0 5 1 】

プロドラッグの種々の形態は当分野で周知であり、次のものに記載されている：

a) The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth et al., Ch 31, (Academic Press, 1996) ;

b) Design of Prodrugs, Bundgaard, H. ed., Elsevier (1985) ;

c) A Textbook of Drug Design and Development, P. Krogsgaard-Larson and H. Bundgaard, eds. Ch 5, pgs 113-191 (Harwood Academic Publishers, 1991 ; および

d) Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Bernard Testa and Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003)。

10

【 0 0 5 2 】

さらに、式(I)、式(II)、式(III)または式(IV)の化合物は、それらの調製後、好ましくは単離され、精製されて、99%と同等またはそれ以上の重量の化合物(「実質的に純粋な」)を含有する組成物が得られて、その後本明細書に記載されるように用いられるか、または製剤化される。かかる「実質的に純粋な」式(I)、式(II)、式(III)または式(IV)の化合物はまた、本発明の一部として本明細書に含まれる。

【 0 0 5 3 】

「安定な化合物」および「安定な構造」は、反応混合物から有用な純度まで単離され、有効な治療剤に製剤化されるために十分な強度を有する化合物を示すものとされる。本発明は、安定な化合物を具体化するものとされる。

20

【 0 0 5 4 】

「治療上有効量」は、本発明の化合物のみの量または本発明の化合物の併用量、またはS1P₁に対してアゴニストとして作用するのに有効であるか、または血管性疾患または自己免疫疾患、例えば、多発性硬化症および関節リウマチを治療もしくは予防するのに有効であるその他の活性成分と組み合わせた本発明の化合物の量を含むと意図される。

【 0 0 5 5 】

本明細書で用いられるように、「治療する」または「治療」は、哺乳類、特にヒトにおける疾患状態の治療を包含し、(a) 特に、哺乳類が病態に罹りやすいが、まだ罹患していると診断されていない場合に、該哺乳類が病態に罹患することを予防すること；(b) 疾患状態を防ぐこと、すなわち、病態の進行を阻むこと；および/または(c) 病態を緩和させること、すなわち、病態の退縮をもたらすことが含まれる。

30

【 0 0 5 6 】

本発明の化合物は、本化合物に生じる原子の全ての同位体を含むものとされる。同位体には、同じ原子番号であるが異なる質量数を有する原子が含まれる。一般的な例のためであって、限定するものではないが、水素の同位体には、重水素(D)およびトリチウム(T)が含まれる。炭素の同位体には、¹³Cおよび¹⁴Cが含まれる。同位体で標識された本発明の化合物は、一般に、他で用いられる標識されていない試薬の代わりに同位体で標識された適切な試薬を用いて、当業者に公知の従来技術によって、または本明細書に記載の方法と同様の方法によって調製することができる。例えば、メチル(-CH₃)は、重水素化メチル基、例えば-CD₃も包含する。

40

【 0 0 5 7 】

有用性

ヒト免疫系は、感染、疾患または死を引き起こしうる微生物、ウイルスおよび寄生虫から体を防御するために進化してきた。複雑な調節メカニズムは、その個体に回復不能または顕著な損傷を引き起こすことなく、免疫系の様々な細胞成分が外部の物質または生物を標的とすることを可能にする。発症事象は現時点で十分に理解されていないが、自己免疫疾患の症状において、免疫系が罹っている患者の標的とする器官に応答するその炎症に参与している。様々な自己免疫疾患は、典型的に、罹患している主要もしくは最初の標的器官もしくは組織；例えば、関節リウマチの場合の関節、橋本甲状腺炎の場合の甲状腺、多発性硬化症の場合の中樞神経系、I型糖尿病の場合の膵臓、および炎症性腸疾患の場合の腸

50

によって特徴付けられる。それゆえ、免疫系または免疫系の一定の細胞型(例えば、Bリンパ球およびTリンパ球、T細胞)に作用する治療剤は、1種類より多くの自己免疫疾患に有用性を示しうることが観察されている。

【0058】

S1P受容体が自己免疫疾患を含む広範囲の治療適用に適した標的になることは、本明細書で引用されている参考文献を含む当該技術分野において十分に認識されている。S1P受容体は、各受容体が組織および応答特異性の両方を有しているため、好適な薬物標的となる。1つの受容体に対する選択性を有するアゴニストまたはアンタゴニストの発生が、その受容体を含む組織に対する細胞応答を局所限定して、不要な副作用を制限することから、S1P受容体の組織特異性は重要である。また、他のプロセスに影響を与えることなく特定の細胞応答を開始または抑止するアゴニストまたはアンタゴニストの発生を可能にすることから、S1P受容体の応答特異性も重要である。それゆえ、いくつかのS1P受容体ファミリーメンバーで作用するが、他のファミリーメンバーでは減少するか、もしくは活性を有さない化合物が、改善された副作用プロファイル(すなわち、望ましくない副作用の減少もしくは軽減)を有する治療効果を提供することが望まれ、また期待されている。

【0059】

本明細書で用いられるように、S1P₁に関する用語「アゴニスト」は、T細胞の走化性の減少、T細胞の輸送の減少またはT細胞のリンパ系組織からの放出の低下などの薬理効果を発揮する薬剤を意味する(Rosen et al., Trends in Immunology, 28; 102 (2007))。

【0060】

それらのアゴニストとしてのS1P₁活性のため、本発明の化合物は、自己免疫または慢性炎症疾患を治療するか、または予防するのに有用な免疫調節薬剤である。本発明の化合物は、免疫抑制が、例えば、骨髄、臓器もしくは移植片拒絶反応、自己免疫性および慢性炎症疾患、例えば全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、I型糖尿病、炎症性腸疾患、胆汁性肝硬変、ブドウ膜炎、多発性硬化症、クローン病、潰瘍性大腸炎、水疱性類天疱瘡、サルコイドーシス、乾癬、自己免疫性筋炎、ヴェグナー肉芽腫症、魚鱗癬、グレーブス眼症および喘息などを正常にする場合に、免疫系を抑制するのに有用である。

【0061】

より具体的には、本発明の化合物は、臓器もしくは組織の移植、移植によって引き起こされる移植片対宿主疾患、自己免疫症候群(関節リウマチを含む)、若年性特発性関節炎、全身性エリテマトーデス、皮膚エリテマトーデス(円板状エリテマトーデス、亜急性エリテマトーデス)およびループス腎炎、橋本甲状腺炎、多発性硬化症、重症筋無力症、I型糖尿病、ブドウ膜炎、後部ブドウ膜炎、アレルギー性脳脊髄炎、糸球体腎炎、感染後自己免疫疾患(リウマチ熱および感染後糸球体腎炎を含む)、炎症および過剰増殖性皮膚疾患、乾癬、乾癬性関節炎、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、水疱性類天疱瘡、表皮水疱症、じんま疹、血管浮腫、血管炎(例えば、ANCA関連血管炎、巨細胞性動脈炎、高安動脈炎、顕微鏡的多発血管炎、中枢神経系血管炎、チャグ・ストラウス症候群および関節リウマチ性血管炎を含む)、紅斑、皮膚性好酸球増加症、ざ瘡、円形脱毛症、角結膜炎、春季カタル、ブドウ膜炎関連ベーチェット疾患、角膜炎、ヘルペス性角膜炎、円錐角膜、角膜上皮ジストロフィー(dystrophia epithelialis corneae)、角膜白斑、眼天疱瘡、モーレン潰瘍、強膜炎、グレーブス眼症、フォークト・小柳・原田症候群、サルコイドーシス、花粉アレルギー、可逆性閉塞性気道疾患、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息、塵埃喘息、慢性または難治性喘息、遅発型喘息および気道過敏症、気管支炎、胃潰瘍、虚血性疾患および血栓症によって引き起こされる血管損傷、虚血性腸疾患、炎症性腸疾患、壊死性腸炎、熱傷関連腸損傷、セリアック病、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎、片頭痛、鼻炎、湿疹、間質性腎炎、グッドパスチャー症候群、溶血性尿毒症症候群、糖尿病性腎障害、多発性筋炎、ギランバレー症候群、メニエール病、多発性神経炎、多発性神経炎、単神経炎、神経根障害、甲状腺機能亢進症、パセドウ病、赤芽球癆、再生不良性貧血、低形成性貧血、突発性血小板減少性紫斑病、自己免疫溶血性貧血、無顆粒球症、悪性貧血、巨

10

20

30

40

50

赤芽球性貧血、赤血球形成不全、骨粗鬆症、サルコイドーシス、肺線維症、突発性間質性肺炎、皮膚筋炎、尋常性白斑、尋常性魚鱗癬、光アレルギー性感受性、皮膚T細胞リンパ腫、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、大動脈炎症候群、結節性多発動脈炎、心筋症、強皮症、ウェゲナー肉芽腫症、シェーグレン症候群、脂肪症、好酸球性筋膜炎、歯肉、歯根膜、歯槽骨、セメント質の損傷、糸球体腎炎、脱毛を予防するか、または発毛を供するか、および/または発毛および毛の増殖を促進することによって男性型脱毛症もしくは老人性脱毛症、筋ジストロフィー、膿皮症およびセザリ-症候群、アジソン病、保存、移植または虚血性疾患によって生じる臓器の虚血再灌流傷害、エンドトキシンショック、偽膜性大腸炎、薬物もしくは放射線によって引き起こされる大腸炎、虚血性急性腎不全、慢性腎不全、肺の酸素もしくは薬物によって引き起こされる中毒症、肺癌、肺気腫、白内障、鉄沈着症、網膜色素変性症、老年性黄斑変性症、硝子体癬痕(vitreous scarring)、角膜アルカリ熱傷(corneal alkali burn)、皮膚炎紅斑多形、線状IgA水疱性皮膚炎およびセメント皮膚炎、歯肉炎、歯周炎、敗血症、腭炎、環境汚染によって引き起こされる疾患、老化、発癌、癌および高山病、ヒスタミンまたはロイコトリエンC₄放出によって引き起こされる疾患、ベーチェット疾患、自己免疫肝炎、原発性胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、肝部分切除、急性肝壊死、毒素によって引き起こされる壊死、ウイルス性肝炎、ショックまたは無酸素症、B型ウイルス肝炎、非A型/非B型肝炎、肝硬変、アルコール性肝硬変、肝不全、劇症肝不全、遅発性肝不全、「急性慢性」肝不全、化学治療効果の増強、サイトメガロウイルス感染、HCMV感染、AIDS、癌、老年性認知症、外傷、神経因性疼痛、慢性細菌性感染、血小板減少症、IgA腎障害、膜性増殖性糸球体腎炎、IgG4-関連疾患、強直性脊椎炎および再発性多発性軟骨炎からなる群から選択される疾患または障害を治療し、または予防するのに有用である。若年性特発性関節炎には、少関節炎-発病若年性特発性関節炎、多発性関節炎-発病若年性特発性関節炎、全身性発病若年性特発性関節炎、若年性乾癬性関節炎および腱付着部炎に関連した若年性特発性関節炎が含まれる。

10

【0062】

一実施態様は、少なくとも1つの式(I)、式(II)、式(III)または式(IV)の化合物またはその医薬的に許容される塩を、それを必要とする哺乳類に投与することを特徴とする、自己免疫および/または炎症疾患の治療方法を提供する。別の実施態様は、自己免疫および/または炎症疾患の治療のための療法において使用するための式(I)、式(II)、式(III)または式(IV)の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。別の態様において、自己免疫および/または炎症疾患の治療剤または予防剤の製造のための式(I)、式(II)、式(III)または式(IV)の化合物またはその医薬的に許容される塩の使用が提供される。治療上有効量は、これらの実施態様で用いられ得る。好ましくは、これらの実施態様において、自己免疫および炎症疾患は、多発性硬化症、関節リウマチ、炎症性腸疾患(クローン病および潰瘍性大腸炎を含む)、乾癬から選択され、また移植臓器の拒絶反応を抑制する薬剤として選択される。本実施態様の方法には、治療上有効量の式(I)、式(II)、式(III)または式(IV)の化合物またはその医薬的に有効な塩を投与することが含まれる。

30

【0063】

別の態様において、少なくとも1個の式(I)、式(II)、式(III)または式(IV)の化合物またはその医薬的に許容される塩を、それを必要とする哺乳類に投与することを特徴とする、血管性疾患の治療方法が提供される。別の実施態様は、血管性疾患の治療のための療法における使用のための式(I)、式(II)、式(III)または式(IV)の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。別の態様において、血管性疾患の治療剤の製造のための式(I)、式(II)、式(III)または式(IV)の化合物またはその医薬的に許容される塩の使用が提供される。治療上有効量は、これらの実施態様で用いられ得る。好ましくは、これらの実施態様において、血管性疾患は、アテローム性動脈硬化症および虚血再灌流傷害から選択される。

40

【0064】

別の態様において、少なくとも1つの式(I)、式(II)、式(III)または式(IV)の化合

50

物またはその医薬的に許容される塩を、それを必要とする哺乳類に投与することを特徴とする、炎症性腸疾患の治療方法が提供される。別の実施態様は、炎症性腸疾患の治療のための療法における使用のための式(I)、式(II)、式(III)または式(IV)の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。別の態様において、炎症性腸疾患の治療剤の製造のための式(I)、式(II)、式(III)または式(IV)の化合物またはその医薬的に許容される塩の使用が提供される。治療上有効量は、これらの実施態様で用いられ得る。好ましくは、これらの実施態様において、炎症性腸疾患は、クローン病、潰瘍性大腸炎、膠原線維性大腸炎、リンパ性大腸炎、虚血性大腸炎、空置大腸炎、ベーチェット病および分類不能大腸炎から選択される。

【0065】

別の態様において、少なくとも1つの式(I)、式(II)、式(III)または式(IV)の化合物またはその医薬的に許容される塩を、それを必要とする哺乳類に投与することを特徴とする、ループス(lupus)の治療方法が提供される。別の実施態様は、ループスの治療のための療法において使用するための式(I)、式(II)、式(III)または式(IV)の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。別の態様において、ループスの治療剤の製造のための式(I)、式(II)、式(III)または式(IV)の化合物またはその医薬的に許容される塩の使用が提供される。治療上有効量は、これらの実施態様で用いられ得る。好ましくは、これらの実施態様において、ループスには、全身性エリテマトーデス、皮膚エリテマトーデス、円板状エリテマトーデス、亜急性エリテマトーデスおよびループス腎炎が挙げられる。

【0066】

別の態様において、少なくとも1つの式(I)、式(II)、式(III)または式(IV)の化合物またはその医薬的に許容される塩を、それを必要とする哺乳類に投与することを特徴とする、多発性硬化症の治療方法が提供される。別の実施態様は、多発性硬化症の治療のための療法において使用するための式(I)、式(II)、式(III)または式(IV)の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。別の態様において、多発性硬化症の治療剤の製造のための式(I)、式(II)、式(III)または式(IV)の化合物またはその医薬的に許容される塩の使用が提供される。治療上有効量は、これらの実施態様で用いられ得る。好ましくは、これらの実施態様において、多発性硬化症には、再発寛解型多発性硬化症、一次性進行型多発性硬化症、二次性進行型多発性硬化症および進行性再発型多発性硬化症が挙げられる。

【0067】

S1P₁に関連する状態の治療方法は、式(I)、式(II)、式(III)または式(IV)の化合物を単独で、あるいは各々他のおよび/またはかかる状態を治療するのに有用なその他の適当な治療剤と組み合わせて投与することを特徴とし得る。よって、「治療上有効量」はまた、S1P₁受容体でアゴニストとして作用するのに有効である本化合物の組み合わせ量を含むと意図される。化合物の組み合わせは、好ましくは、相乗的な組み合わせである。相乗作用とは、例えば、Chou et al., Adv. Enzyme Regul., 22:27-55 (1984)に記載されるように、組み合わせて投与された場合の化合物の効果が、単独で1個の薬剤として投与した場合のその化合物の相加効果より大きい場合に生じる。一般に、相乗効果は、化合物の準最適濃度で最も明確に示される。相乗作用は、各構成成分と比較して、より低い細胞毒性、有効性の増大またはいずれかの他の有益な効果に関し得る。

【0068】

かかる他の治療剤の典型例には、副腎皮質ステロイドまたはグルココルチコイド、例えば、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロンおよびプレドニゾン；PDE4阻害剤、例えば、ロリプラム、シロミラスト、ロフルミラストおよびオグレミラスト；サイトカイン抑制抗炎症薬(CSAID)およびp38キナーゼ阻害剤、米国特許第4,200,750号に開示されるような4-置換イミダゾ[1,2-A]キノキサリン；細胞表面分子に関する抗体または融合タンパク質、例えば、CD2、CD3、CD4、CD8、RITUXAN(登録商標)などのCD20、CD25、CD30、CD40、CD69、CD8

10

20

30

40

50

0 (B 7.1)、C D 8 6 (B 7.2)、C D 9 0、C T L A、例えば、アバタセプト(O R E N C I A (登録商標))、ベラタセプトまたはそれらのリガンド(C D 1 5 4 (G P 3 9 または C D 4 0 L)を含む)；ヒトサイトカインまたは増殖因子に対する抗体、融合タンパク質または可溶性受容体、例えば、T N F、例えば、インフリキシマブ(レミケード(登録商標))、エタネルセプト(エンブレル)、アダリムマブ(ヒュミラ(登録商標))、L T、I L - 1 (アナキンラ(キネレット(登録商標))(I L - 1 受容体アンタゴニスト)など)、I L - 2、I L - 4、I L - 5、I L - 6 (C N T O 3 2 8 (キメラ抗 I L - 6 抗体)など)、I L - 7、I L - 8、I L - 1 2、I L - 1 5、I L - 1 6、I L - 1 7、I L - 2 1、I L - 2 3 (ウステキヌマブ(ヒト抗 I L - 1 2 / 2 3 モノクローナル抗体)など)およびインターフェロン、例えば、インターフェロン 1 a (A V O N E X (登録商標)、R E B I F (登録商標))、インターフェロンベータ 1 b (ベタフェロン(登録商標))；インテグリン受容体アンタゴニスト、例えば、タイサブリン(登録商標)；ポリマー性薬剤、例えば、酢酸グラチラマー(コパキソン(登録商標))；スルファサラジン、メサラミン、ヒドロキシクロロキン、非ステロイド系抗炎症薬(N S A I D)、例えば、サリチル酸塩(アスピリン、サルサレートおよびサリチル酸マグネシウムを含む)および非サリチル酸塩(イブプロフェン、ナプロキセン、メロキシカム、セレコキシブおよびロフェコキシブなど)；抗ウイルス薬、例えば、アバカビル；抗増殖薬、例えば、メトトレキサート、メルカプトプリン、レフルノミド、シクロスポリン、ミコフェノレート、F K 5 0 6 (タクロリムス、P R O G R A F (登録商標))；細胞毒性薬、例えば、アザチオプリンおよびシクロホスファミド；核移行阻害剤、例えば、デオキシスパガリン(D S G)；金含有生成物、例えば、オーラノフィン；ペニシラミン(penicillamine)およびラパマイシン(シロリムスまたはラパミューン(登録商標))またはその誘導体が含まれる。

10

20

【 0 0 6 9 】

上記の他の治療剤は、本発明の化合物と組み合わせて使用したとき、例えば、Physicians' Desk Reference(PDR)に示されるまたは他に当業者により決定される量で使用し得る。本発明の方法において、このような他の治療剤は、本発明の化合物の投与前に、同時にまたは後に投与し得る。

【 0 0 7 0 】

本発明の組成物は、上記の他の治療剤を含んでよく、例えば、医薬製剤の分野で周知のものなどの技術により、慣用の固体または液体媒体または希釈剤、ならびに所望の投与に適するタイプの医薬添加物(例えば、賦形剤、結合剤、防腐剤、安定化剤、香味剤など)を用いて製剤化し得る。

30

【 0 0 7 1 】

従って、本発明は、1 以上の式(I)の化合物および医薬的に許容される担体を含む組成物をさらに含む。

【 0 0 7 2 】

“ 医薬的に許容される担体 ” は、動物、特に、哺乳動物に生物学的活性剤の送達のために一般に当分野で認められる媒体をいう。医薬的に許容される担体は、当業者の技術の範囲内の多数の要素により製剤化される。これらは、製剤化する活性剤のタイプおよび性質；薬剤含有組成物を投与する対象；目的とする組成物の投与経路；および標的とする治療適応症を含むが、これらに限定されない。医薬的に許容される担体は、水性および非水性両方の液体媒体、ならびに種々の固体および半固体投与形態を含むが、これらに限定されない。このような担体は、多数の異なる成分および添加物を活性剤に加えることができ、このようなさらなる成分は、例えば、活性剤の安定化、結合剤などの種々の理由で製剤に含まれ、当業者に周知である。それらの選択に関する適当な医薬的に許容される担体および要素の詳細は、容易に利用できる様々な情報源、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition (1985)に見ることができ、これは全体として引用により本明細書に包含させる。

40

【 0 0 7 3 】

式(I)、式(II)、式(III)または式(IV)の化合物は、治療する状態に適する任意の手

50

段で投与でき、これは、部位特異的治療の必要性または送達すべき式(I)、式(II)、式(III)または式(IV)の化合物の量により得る。

【0074】

また本発明に含まれるのは、式(I)、式(II)、式(III)または式(IV)の化合物および1以上の非毒性、医薬的に許容される担体および/または希釈剤および/またはアジュバント(まとめて、本明細書中では“担体”物質という)、および、所望により他の活性成分を含んでもよい一連の医薬組成物である。式(I)、式(II)、式(III)または式(IV)の化合物は、任意の適当な経路で、好ましくはそのような経路に適する医薬組成物の形態でおよび意図される治療に有効な用量で投与し得る。本発明の化合物および組成物は、例えば、経口的に、粘膜にまたは血管内、静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内および胸骨内を含む非経腸的に、慣用の医薬的に許容される担体、アジュバントおよび媒体を含む投与量単位製剤で投与され得る。例えば、医薬担体は、マンニトールまたはラクトースおよび微結晶セルロースの混合物を含み得る。混合物は、滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウムおよび崩壊剤、例えばクロスポビドンなどのさらなる成分を含み得る。担体混合物はゼラチンカプセルに充填できるか、または錠剤として圧縮され得る。医薬組成物を、例えば、経口投与量形態または点滴として投与されてもよい。

10

【0075】

経口投与について、医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル、液体カプセル、懸濁液または液体の形であり得る。医薬組成物は、好ましくは特定の量の活性成分を含む投与量単位の形にする。例えば、医薬組成物は、約0.1~1000mg、好ましくは約0.25~250mg、より好ましくは約0.5~100mgの範囲の量の活性成分を含む錠剤またはカプセル剤として提供され得る。ヒトまたは他の哺乳動物への適当な1日用量は、患者の状態および他の因子により広範に変わり得るが、常法を用いて決定され得る。

20

【0076】

ここで意図されるあらゆる医薬組成物は、例えば、任意の許容されるおよび適当な経口製剤で経口送達され得る。経口製剤の例は、例えば、錠剤、トローチ剤、ロゼンジ剤、水性および油性懸濁液剤、分散性粉末または顆粒剤、エマルジョン剤、硬および軟カプセル剤、液体カプセル剤、シロップ剤およびエリキシル剤を含むが、これらに限定されない。経口投与を意図する医薬組成物は、経口投与を意図する医薬組成物を製造する当分野で知られる任意の方法により製造し得る。薬学的に服薬し易い製剤を提供するために、本発明の医薬組成物は、甘味剤、風味剤、着色剤、粘滑剤、抗酸化剤および防腐剤から選択される少なくとも1つの薬剤を含み得る。

30

【0077】

錠剤は、例えば、少なくとも1つの式(I)、式(II)、式(III)または式(IV)の化合物と錠剤の製造に適する少なくとも1つの非毒性の医薬的に許容される添加物の混合により製造し得る。添加物の例は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムおよびリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；例えば、微結晶セルロース、ナトリウムクロスカルメロース、トウモロコシデンプンおよびアルギン酸などの造粒剤および崩壊剤；例えば、デンプン、ゼラチン、ポリビニル-ピロリドンおよびアカシアなどの結合剤；および例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸およびタルクなどの滑沢剤を含むが、これらに限定されない。さらに、錠剤は、裸錠でも不快な味の薬物の悪味をマスクするため、または消化管における活性成分の崩壊および吸収を遅延させ、それにより活性成分の効果を長時間持続させるために、既知の技術でコーティングしてもよい。水可溶性の味マスキング物質の例は、ヒドロキシプロピル-メチルセルロースおよびヒドロキシプロピル-セルロースを含むが、これに限定されない。時間遅延物質の例は、エチルセルロースおよびセルロースアセテートブチレートを含むが、これらに限定されない。

40

【0078】

硬ゼラチンカプセルは、例えば、少なくとも1つの式(I)、式(II)、式(III)または式(IV)の化合物と、例えば、炭酸カルシウム；リン酸カルシウム；およびカオリンなどの

50

少なくとも1つの不活性固体希釈剤の混合により製造し得る。

【0079】

軟ゼラチンカプセルは、例えば、少なくとも1つの式(I)、式(II)、式(III)または式(IV)の化合物と、例えば、ポリエチレングリコールなどの少なくとも1つの水可溶性担体；および例えば、ピーナツ油、液体パラフィンおよびオリーブ油などの少なくとも1つの油性媒体の混合により製造し得る。

【0080】

水性懸濁液は、例えば、少なくとも1つの式(I)、式(II)、式(III)または式(IV)の化合物と、水性懸濁液の製造に適する少なくとも1つの添加物を懸濁することにより製造し得る。水性懸濁液の製造に適する添加物の例示には、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、ポリビニルピロリドン、トラガカントガムおよびアカシアガムなどの懸濁化剤；例えば、天然に存在するフォスファチド、例えば、レシチンなどの分散または湿潤剤；アルキレンオキシドと脂肪酸の縮合産物、例えば、ポリオキシエチレンステアレート；エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールの縮合産物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール；エチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトール由来の部分エステルの縮合産物、例えば、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート；およびエチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトール無水物由来の部分エステルの縮合産物、例えば、ポリエチレンソルビタンモノオレエートを含むが、これらに限定されない。水性懸濁液は、また例えば、エチルおよびn-プロピルp-ヒドロキシベンゾエートなどの少なくとも1つの防腐剤；少なくとも1つの風味剤；および/または例えば、スクロース、サッカリンおよびアスパルテムを含むが、これらに限定されない少なくとも1つの甘味剤を含むことができる。

【0081】

油性懸濁液は、例えば、少なくとも1つの式(I)、式(II)、式(III)または式(IV)の化合物を、例えば、落花生油；オリーブ油；ゴマ油；およびココナツ油などの植物油；または、例えば、液体パラフィンなどの鉱油に懸濁することにより製造し得る。油性懸濁液は、また、例えば、蜜蝋；硬パラフィン；およびセチルアルコールなどの少なくとも1つの増粘剤も含み得る。服薬し易い油性懸濁液を提供するために、すでに上記した甘味剤の少なくとも1つおよび/または風味剤の少なくとも1つを油性懸濁液に添加し得る。油性懸濁液は、さらに、例えば、ブチル化ヒドロキシアニソールおよびアルファ-トコフェロールなどの、例えば、抗酸化剤を含むが、これらに限定されない少なくとも1つの防腐剤を含み得る。

【0082】

分散性粉末および顆粒は、例えば、少なくとも1つの式(I)、式(II)、式(III)または式(IV)の化合物と少なくとも1つの分散および/または湿潤剤；少なくとも1つの懸濁化剤；および/または少なくとも1つの防腐剤の混合により製造し得る。適当な分散剤、湿潤剤および懸濁化剤は、すでに上記している。防腐剤の例は、例えば、抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸を含むが、これらに限定されない。さらに、分散性粉末および顆粒はまた、例えば、甘味剤；風味剤；および着色剤を含むが、これらに限定されない少なくとも1つの添加物も含み得る。

【0083】

少なくとも1つの式(I)、式(II)、式(III)または式(IV)の化合物のエマルジョンは、例えば水中油型エマルジョンとして製造し得る。式(I)、式(II)、式(III)または式(IV)の化合物を含むエマルジョンの油性相は、既知方法で既知成分から構成され得る。油相は、例えば、オリーブ油および落花生油などの、例えば、植物油；例えば、液体パラフィンなどの鉱油；およびそれらの混合物を含むが、これらに限定されないものにより提供され得る。本相は、乳化剤のみを含んでいてもよいが、少なくとも1つの乳化剤と脂肪または油とのまたは脂肪と油両方との混合物を含んでもよい。適当な乳化剤は、例えば、天然に存在するフォスファチド、例えば、ダイズレシチン；例えば、ソルビタンモノオレ

10

20

30

40

50

エートなどの脂肪酸およびヘキシトール無水物由来のエステルまたは部分エステル；および、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレートなどの部分エステルとエチレンオキシドの縮合生成物を含むが、これらに限定されない。好ましくは、親水性乳化剤は、安定化剤として作用する親油性乳化剤と共に包含される。油と脂肪の両方を含むのも好ましい。まとめて、安定化剤を含むか、または含まない乳化剤は、乳化蠟を形成し、該蠟は油と脂肪と一緒にあって、いわゆる乳化軟膏基剤を形成し、これは、クリーム製剤の油性分散相を形成する。エマルジョンはまた甘味剤、風味剤、防腐剤および/または抗酸化剤を含み得る。本発明の製剤における使用に適する乳化剤およびエマルジョン安定化剤には、Twee n 6 0、Span 8 0、エトステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル、ラウリル硫酸ナトリウム、ジステアリン酸グリセリル単独あるいは蠟または当業者に周知の他の物質との組み合わせが挙げられる。

10

【 0 0 8 4 】

式(I)、式(II)、式(III)または式(IV)の化合物は、例えば、静脈内、皮下および/または筋肉内に任意の医薬的に許容される形態および適当な注射可能な形態でも送達され得る。例示的な注射可能な形態は、例えば、水、リンゲル溶液および等張塩化ナトリウム溶液などの許容される媒体および溶媒を含む、例えば、無菌水溶液；無菌水中油型マイクロエマルジョン；および水性または油性懸濁液を含むが、これらに限定されない。

【 0 0 8 5 】

非経腸投与用製剤は、水性または非水性等張無菌注射溶液または懸濁液の形であり得る。これらの溶液および懸濁液は、無菌粉末または顆粒から、経口投与用製剤について記載した担体または希釈剤の1以上または他の適当な分散または湿潤剤および懸濁化剤を使用して製造し得る。化合物は、水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、トウモロコシ油、綿実油、ピーナツ油、ゴマ油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウム、トラガカントガムおよび/または種々の緩衝液に溶解され得る。他のアジュバントおよび投与様式は、医薬分野で十分かつ広く知られている。活性成分は、食塩水、デキストロースまたは水を含む適当な担体またはシクロデキストリン(すなわちCaptisol)、共溶媒可溶化(すなわちプロピレングリコール)またはミセル可溶化(すなわちTwee n 8 0)との組成物として注射により投与し得る。

20

【 0 0 8 6 】

無菌注射可能製剤は、非毒性の非経腸的許容される希釈剤または溶媒中の無菌注射可能溶液または懸濁液、例えば1,3-ブタンジオール中の溶液でもあり得る。特に、使用可能な許容される媒体および溶媒は、水、リンゲル溶液および等張塩化ナトリウム溶液である。さらに、無菌、固定油は溶媒または懸濁媒体として慣用的に用いられる。この目的で、合成モノまたはジグリセリドを含む、任意の無刺激固定油を用いることができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸は、注射剤の製造において有用である。

30

【 0 0 8 7 】

無菌注射可能水中油型マイクロエマルジョンは、例えば、1) 少なくとも1つの式(I)、式(II)、式(III)または式(IV)の化合物を、例えば、ダイズ油とレシチンの混合物などの油性相へ溶解すること；2) 式(I)、式(II)、式(III)または式(IV)の化合物含有油相と水およびグリセロール混合物を合わせること；そして3) 前記組み合わせを処理してマイクロエマルジョンを形成することにより製造され得る。

40

【 0 0 8 8 】

無菌水性または油性懸濁液は、当分野で既に知られる方法により製造され得る。例えば、無菌水溶液または懸濁液は、例えば、1,3-ブタンジオールなどの、非毒性の非経腸的に許容される希釈剤または溶媒を用いて製造でき、無菌油性懸濁液は、例えば、無菌固定油、例えば、合成モノまたはジグリセリドなどの無菌非毒性の許容される溶媒または懸濁媒体；および例えば、オレイン酸などの脂肪酸を用いて製造できる。

【 0 0 8 9 】

本発明の医薬組成物に用い得る医薬的に許容される担体、アジュバントおよび媒体は、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、d-アルファ-トコフェ

50

ロールポリエチレングリコール1000スクシネートなどの自己乳化薬物送達系(SED S)、Tweenなどの医薬投与形態に使用される界面活性剤、CREMOPHOR界面活性剤(BASF)などのポリエトキシ化ヒマシ油または他の類似重合送達媒体、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸などの緩衝剤物質、グリシン、ソルビン酸、カリウムソルベート、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または硫酸プロタミンなどの電解質、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースベースの物質、ポリエチレングリコール、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリアクリレート、蝋、ポリエチレン-ポリオキシプロピレンブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂を含むが、これらに限定されない。アルファ-、ベータ-およびガンマ-シクロデキストリンまたは2-および3-ヒドロキシプロピル-シクロデキストリンを含むヒドロキシルアルキルシクロデキストリンまたは他の可溶化誘導体などの化学修飾誘導体などのシクロデキストリンも、本明細書に記載する化合物の製剤の送達増強に有利に使用される。

10

【0090】

本発明の薬学的活性化化合物は、ヒトおよび他の哺乳動物を含む患者への投与のための医薬品を製造するために、薬剤学の慣用の方法で処理し得る。医薬組成物は、滅菌などの慣用の医薬操作に付してよく、および/または防腐剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、緩衝液などの慣用のアジュバントを含んでよい。錠剤および丸剤は、さらに腸溶性コーティングを含んで製造され得る。このような組成物はまた湿潤剤、甘味剤、風味剤および香料剤などのアジュバントも含み得る。

20

【0091】

本発明の化合物および/または組成物で疾患を治療するための投与される化合物の量および投与量レジメンは、対象の年齢、体重性別、医学的状態、疾患のタイプ、疾患の重症度、投与の経路および頻度ならびに用いる特定の化合物を含む、種々の要素による。それゆえに、投与量レジメンは広範に変わり得るが、標準的方法を使用して、常套的に決定され得る。約0.001~100mg/kg体重、好ましくは約0.0025~約50mg/kg体重、最も好ましくは約0.005~10mg/kg体重の1日用量が適切であり得る。1日用量を1日あたり1~4回で投与し得る。他の投与スケジュールは、週に1回投与および2日サイクルあたり1回投与を含む。

30

【0092】

治療目的で、本発明の活性化化合物は、通常、目的とする投与経路に適する1以上のアジュバントと組み合わせる。経口で投与するならば、化合物をラクトース、スクロース、デンプン粉末、アルカン酸のセルロースエステル、セルロースアルキルエステル、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸および硫酸のナトリウムおよびカルシウム塩、ゼラチン、アカシアガム、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドンおよび/またはポリビニルアルコールと混合し、次いで投与に好都合なように打錠またはカプセル封入し得る。このようなカプセル剤または錠剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース中の活性化化合物の分散物で提供され得るような制御放出製剤を含み得る。

40

【0093】

本発明の医薬組成物は、少なくとも1つの式(I)、式(II)、式(III)または式(IV)の化合物および所望により任意の医薬的に許容される担体、アジュバントおよびビヒクルから選択されるさらなる薬剤を含む。別の本発明の組成物は、ここに記載する式(I)、式(II)、式(III)または式(IV)の化合物またはそのプロドラッグおよび医薬的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルを含む。

【0094】

本発明は、製品も包含する。本明細書中で用いられるように、製品は、例えば、限定されないが、キットおよびパッケージを包含すると意図される。本発明の製品は、(a)第1の容器;(b)第1の容器内に収容する医薬組成物であって、該組成物が、本発明の化合物ま

50

たはその医薬的に許容される塩形態を含む第1の治療薬を含む医薬組成物；(c)該医薬組成物が心血管障害および/または炎症性障害(先に定義のとおり)の治療に用いることができる旨を記載した添付文書を含む。別の実施態様において、添付文書は、本医薬組成物が心血管障害および/または炎症性障害(先に定義のとおり)を治療する第二治療剤と組み合わせ使用できる旨が記載される。該製品はさらに、(d)第2の容器を含んでいてもよい、ここで構成要素(a)および(b)は第2の容器内に収容され、構成要素(c)は第2の容器内または容器外に収容されてもよい。第1および第2の容器内に位置するとは、各容器がその収容物をその領域内に保持することを意味する。

【0095】

第1の容器は、医薬組成物の保持に用いられる容器である。この容器は、製造、貯蔵、運搬および/または個別/大量販売のためのものである。第1の容器は、ボトル、ジャー、バイアル、フラスコ、シリンジ、チューブ(例えば、クリーム製剤用のもの)、または医薬製品の製造、保持、貯蔵または流通に用いられる任意の別の容器を包含するものとする。

10

【0096】

第2の容器は、第1の容器および適宜添付文書を保持するために用いられるものである。第2の容器の例は、例えば、限定されないが、箱(例えば、ダンボールまたはプラスチック)、木箱、紙箱(carton)、袋(例えば、紙またはプラスチックの袋)、ポーチおよび小袋である。添付文書は、テープ、接着剤、ホッチキスまたは他の接着方法により第1の容器の外側に物理的に接着していてもよいが、または第1の容器と物理的に接着する手段を用いることなく第2の容器内に収容されていてもよい。あるいは、添付文書は、第2の容器の外側に置かれていてもよい。第2の容器の外に位置する場合、添付文書は、テープ、接着剤、ホッチキス、または他の接着方法により物理的に接着していることが好ましい。あるいは、物理的に接着することなく第2の容器に近接または接触した状態であってもよい。

20

【0097】

添付文書とは、第1の容器内に収容する医薬組成物に関連する情報が記載されたラベル、タグ、マーカなどである。記載される情報は、通常、該製品が販売される地域を管理する規制当局(例えば、アメリカ食品医薬品局)により決定される。好ましくは、添付文書は、特に、該医薬組成物が認可された事柄の表示を記載したものである。添付文書は、容器上または容器内に含まれる情報が判読できるあらゆる材料で作られていてもよい。好ましくは、添付文書は、その上に目的の情報を形成できる(例えば、印刷または貼り付ける)印刷可能な材料(例えば、紙、プラスチック、ダンボール、ホイル、片面粘着紙またはプラスチック製のシールなど)である。

30

【0098】

製造方法

本発明の化合物は、有機合成の当業者に周知の多くの方法で製造することができる。本発明の化合物を製造するための一般的な合成スキームは下記に記載される。これらのスキームは、説明を目的としており、本明細書に開示された化合物を製造するために当業者が使用し得る技術を制限することを意味しない。本発明の化合物を製造するための様々な方法は、当業者にとって明らかである。一般的なスキームに記述した方法により製造される本発明の化合物の例示は、下記に示される実施例において説明される。ホモキラルの例示の製造は、当業者には既知の技術により実施され得る。例えば、ホモキラル化合物を、キラル相分取HPLCによるラセミ体生成物またはジアステレオマーを分離することにより製造され得る。あるいは、例示化合物を、エナンチオマーを多く含む生成物またはジアステレオマーを多く含む生成物を得るために、既知方法により製造され得る。

40

【0099】

本セクションに記載する反応および技術は、反応は用いる反応材および物質に適し、かつ行う変換に適する溶媒中で実施される。また、下記に示される合成方法の記載において、溶媒の選択、反応周囲大気、反応温度、実験時間および後処理法を含む提案される全ての反応条件は、当業者により容易に認識されるその反応に標準的な条件であるように選択する。有機合成分野の当業者には、分子の種々の部分に存在する官能基は、提案される反応

50

材および反応と適合性でなければならないことが理解される。反応条件と適合性である置換基のこのような制限は、当業者には容易に明らかであり、不適合性の置換基が存在する場合に別法が必要であれば、別の方法を使用すべきである。これは、ある場合、所望の本発明の化合物を得るために、反応段階の順番の変更または他のものよりある特定のスキームを選ぶ判断を必要とする。この分野においてあらゆる合成経路の計画の他の主要な懸念は、本明細書に記載する化合物に存在する反応性官能基の保護に使用する保護基の適切な選択であることも認識される。熟練の技術者に多くの代替法を記載している信頼できる資料は、Wuts and Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, Wiley and Sons(2007)である。

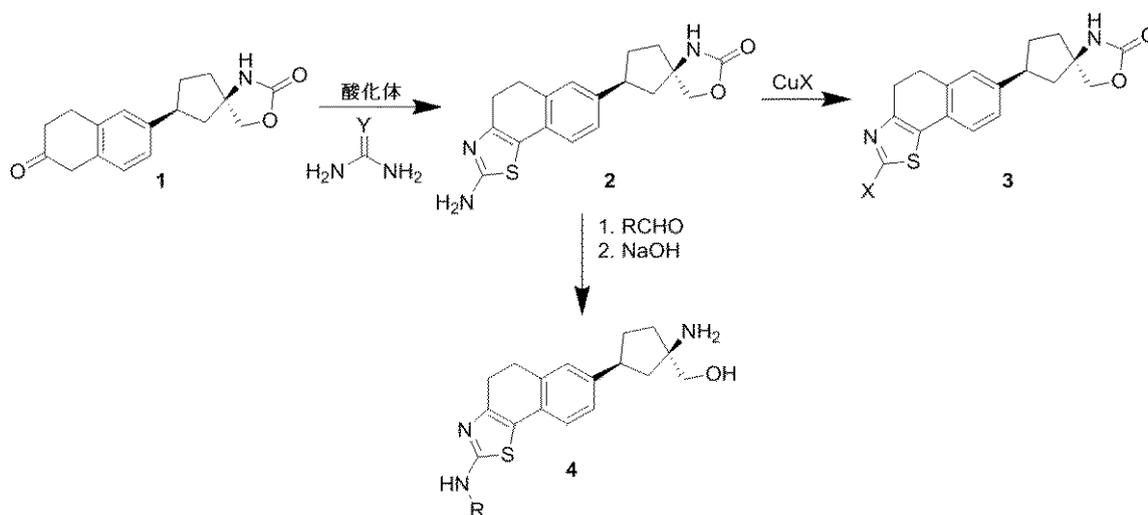
【0100】

スキーム1は、式(I)の化合物の製造に適切な方法を説明している。対応するテトラロン1は、文献(WO 2006/028959 A1)に基づいて合成され得る。このケトンは、試薬(例えば、チオウレア)を用いて酸化的縮合を受けて、対応するアミノチアゾール2を提供できる(Bioorg. Med. Chem. Let. 2002, 12, 1563-1566)。次いで、ザンドマイヤー反応を、目的とするハライド3に行い得る(Bioorg. Med. Chem. Let. 2010, 20, 5879-5882 ; Synthesis 2012, 44, 1026-1029 ; J. Med. Chem. 2016, 59, 2760-2779)。あるいは、アミノチアゾール2を、還元的アミン化反応に付して、アルキル化アミノチアゾール4を提供してもよい(Comprehensive Organic Synthesis ; Trost, B. N., Fleming, I., Eds. ; Pergamon Press : New York, 1991 ; Vol.8)。

【0101】

スキーム1

【化11】



スキーム2は、ハライド3の異なる多様な別法を示す。ハライド3は、Fe(III)触媒下において、グリニャール試薬と反応して、加水分解後にアミノアルコール5に至る(J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 13856-13863)。ハライドは、ヒンダード塩基の存在下において、アルコール(J. Med. Chem. 2009, 52, 3689-3702)またはチオール(Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 84-87)により置換されて、加水分解後にアミノアルコール6を提供することもできる。あるいは、ハライド3を、鈴木カップリング(J. Organometallic Chem. 1999, 576, 147-168)またはバックワルド・ハートウィッグカップリング(Acc. Chem. Res. 1998, 31, 852 ; Acc. Chem. Res. 1998, 31, 805)に付して、各々加水分解後にアミノ - アルコール7および8を得る。

【0102】

スキーム2

10

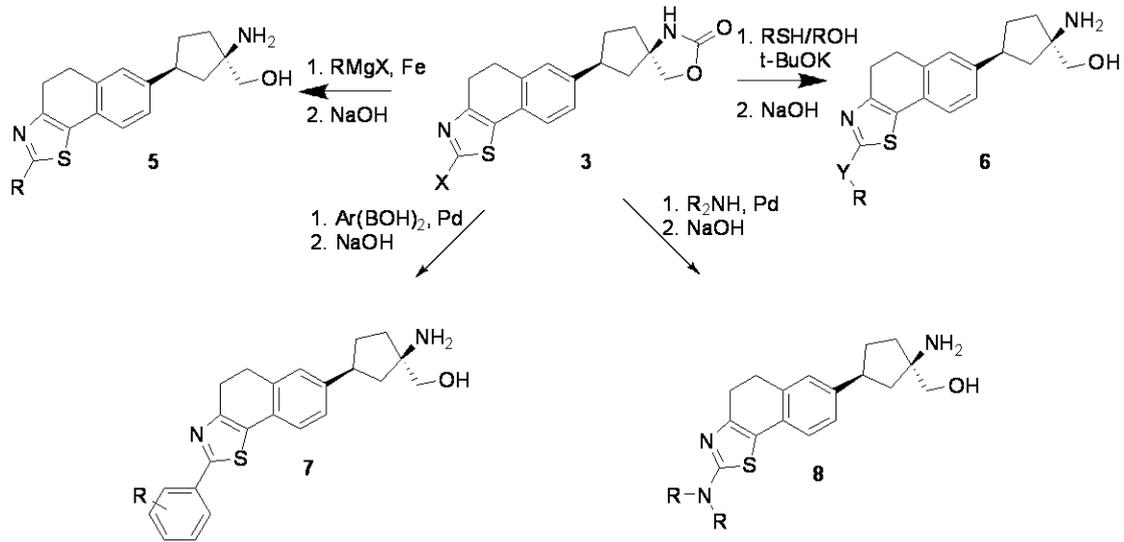
20

30

40

50

【化 1 2】



10

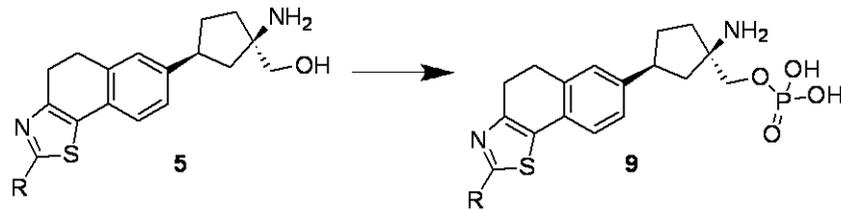
スキーム 3 は、塩化ピロホスホリルを用いて、アミノアルコール 5 を対応する活性な代謝体であるホスフェートに変換することを示す。

【 0 1 0 3】

スキーム 3

20

【化 1 3】



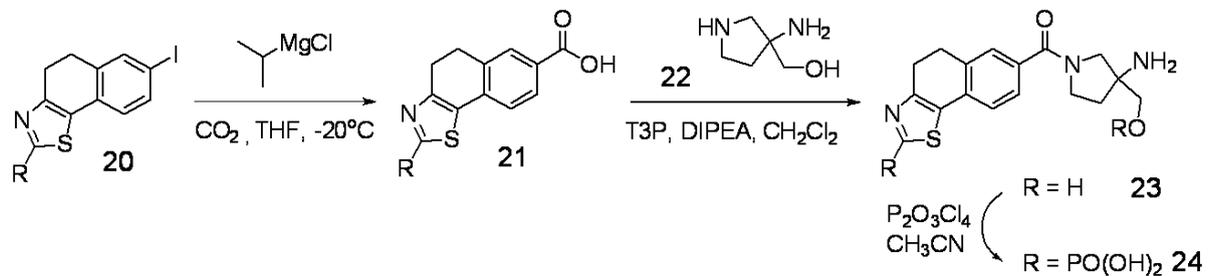
スキーム 4 および 5 は、ヨードまたはビニル前駆体いずれかから、置換された 4,5 - ジヒドロナフト[2,1-d]チアゾール-7-カルボン酸の製造を介して、式(I V)の三環式カルボキサミド化合物を製造するための方法を示す。

30

【 0 1 0 4】

スキーム 4

【化 1 4】

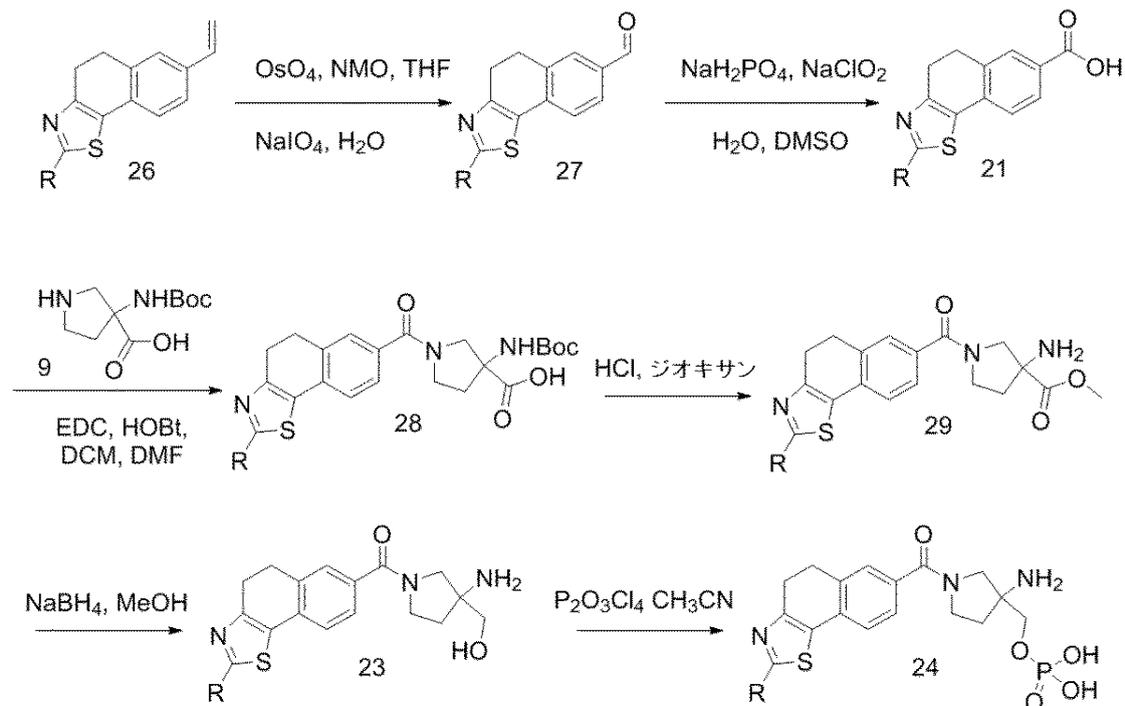


40

スキーム 5

50

【化 1 5】



【実施例】

【0105】

一般的な中間体は、通常、1以上の実施例の製造に有用であり、順次同定され(例えば、中間体1、中間体2など)、Int.1またはI1、Int.2またはI2などとして略記される。実施例の化合物は、それらを製造する(例えば、「1-A」は、実施例1、工程Aを表す)実施例および工程により同定されるか、あるいは化合物が実施例の表題化合物(例えば、「1」は実施例1の表題化合物を表す)である場合にのみ実施例により同定される。いくつかの例において、中間体または実施例の別の製造方法が記述される。合成分野の化学者は、1以上の考慮事項、例えば、短時間の反応時間、安価な出発物質、操作または単離の簡易性、収率改善、触媒に対する適性、毒性試薬の回避、専用機器の入手容易性および直線工程数の低減などに基づいて望み得る代替の製造物を考案し得る。別の製造方法を説明する目的は、本発明の実施例の製造をさらに可能とするためである。いくつかの例において、概説された実施例およびクレームにおけるいくつかの官能基は、当分野では周知の生物学的等価性置換により、例えば、テトラゾールまたはホスフェート基によるカルボン酸基の置換により置換されてもよい。

30

【0106】

カラムクロマトグラフィーを、一般的に、Isco medium pressure chromatography apparatus (Teledyne Corporation)を用いて、提示した溶媒または溶媒混合物で溶出するフラッシュクロマトグラフィー技術(J. Org. Chem. 1978, 43, 2923)またはプレパックシリカゲルカートリッジを用いて実施した。分取高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を、逆相カラム(Waters SunFire Cis, Waters XBridge Cis, PHENOMENEX Axia Cis, YMC S5 ODSなど)を用いて、一般的には、分離される物質の質量に適切なサイズのカラムサイズおよび達成すべき分離に適切な溶出速度にて、水中で(また、0.05%または0.1%トリフルオロ酢酸または10mM酢酸アンモニウムを含有する)、メタノールまたはアセトニトリルの濃度を増加させるグラジエントにより溶出する。エナンチオマーまたはジアステレオマー対のキラル超臨界液体クロマトグラフィー分離を、個々のケースについて述べた条件を用いて実施した。質量スペクトルのデータを、エレクトロスプレーイオン化を用いる液体クロマトグラフィー質量分光分析により得た。

40

50

【 0 1 0 7 】

H P L C 条件

条件 A : (分析)

Waters Acquity UPLC BEH C18(2.1 x 50)mm, 1.7 μm 粒子 ; 移動相 A : 5 : 9 5
アセトニトリル : 水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む) ; 移動相 B : 9 5 : 5 アセトニ
トリル : 水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む) ; 温度 : 5 0 ; グラジエント : 3 分かけて
0 ~ 1 0 0 % B、次いで 0.7 5 分間 1 0 0 % B で保持 ; 流量 : 1.0 mL / m i n ; 検出 :
2 2 0 nm の UV。

条件 B : (分取)

Shimatzu prep HPLC, Luna(登録商標) C18 30 x 100 mm, 5 μm(Phenomenex Inc
.); 2 mL インジェクション ; 移動相 A = 0.1 % T F A / 水 ; 移動相 B = 0.1 % T F A /
M e C N ; 温度 : 2 5 ; グラジエント : 5 分かけて 2 0 ~ 1 0 0 % B、次いで 1 0 分間
1 0 0 % B で保持、流量 : 3 0 mL / m i n ; 検出 : 2 2 0 nm の UV。

10

条件 G : Column : Waters Acquity BEH C18 2.1 x 50 mm 1.7 μm ; 3 分かけて 0
~ 1 0 0 % 溶媒 B の直線グラジエント、次いで 0.7 5 分 1 0 0 % B で保持 ; 流量 : 1.1
1 mL / m i n ; 溶媒 A : 5 : 9 5 アセトニトリル : 水(10 mM 酢酸アンモニウムを含
む) ; 溶媒 B : 9 5 : 5 アセトニトリル : 水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む) ; 温度 =
5 0 ; 生成物は 2 2 0 nm 波長で検出した。

条件 K : Column : BEH C18 2.1 x 50mm 1.7um, 1.5 分かけて 0 ~ 1 0 0 % 溶媒 B の
直線グラジエント、次いで 0.7 分間 1 0 0 % B で保持 ; 流量 : 1.1 1 mL / m i n ; 溶
媒 A : 5 : 9 5 アセトニトリル : 水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む) ; 溶媒 B : 9 5 :
5 アセトニトリル : 水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む) ; 温度 = 5 0 ; 生成物は 2 2
0 nm 波長で検出した。

20

【 0 1 0 8 】

30

40

50

略語	
A c	アセチル
ACN	アセトニトリル
A c O H	酢酸
a n h y d.	無水
a q.	水溶液
BH ₃ DMS	ジメチルスルフィドボラン
B n	ベンジル
B u	ブチル
B o c	t e r t -ブトキシカルボニル
BOP	ベンゾトリアゾール-1-イルオキシートリス(ジメチルアミノ)-ホスホニウム
CV	カラム容量
DAST	(ジエチルアミノ)硫黄トリフルオリド
DCE	ジクロロエタン
DCM	ジクロロメタン
DMAP	ジメチルアミノピリジン
DEA	ジエチルアミン
D I P E A	ジイソプロピルエチルアミン
DMF	ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
EDC	1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩
E t O A c	酢酸エチル
E t	エチル
E t O H	エタノール
HまたはH ₂	水素
h、h rまたは h r s	時間
HATU	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'- テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩
H C I	塩酸
HCTU	O-(6-クロロベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'- テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩
h e x	ヘキサン
H O A c	酢酸
H O B t	ヒドロキシベンゾトリアゾール
H P L C	高速液体クロマトグラフィー
i	イソ

10

20

30

40

50

I P A	イソプロピルアルコール
L C	液体クロマトグラフィー
M	モル
mM	ミリモル
Me	メチル
MeOH	メタノール
MH z	メガヘルツ
m i n .	分
m i n s	分
M ⁺¹	(M+H) ⁺
MS	質量スペクトル分析法
n または N	ノーマル
NBS	n-ブロモスクシンイミド
n m	ナノメートル
nM	ナノモル
NCS	N-クロロスクシンイミド
NMO	N-メチルモルホリン-N-オキシド
NMP	N-メチルピロリジン
P d / C	パラジウム炭素
P d C l ₂ (d p p f) ₂	[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(I I)
P d (P P h ₃) ₄	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム
P h	フェニル
P P h ₃	トリフェニルホスフィン
P r	プロピル
P S I	重量ポンド毎平方インチ
P y B O P	プロモトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩
R e t . T i m e	保持時間
s a t .	飽和
S F C	超臨界液体クロマトグラフィー
T E A	トリエチルアミン
T F A	トリフルオロ酢酸
T H F	テトラヒドロフラン

10

20

30

【 0 1 0 9 】

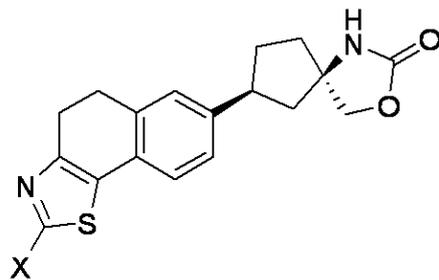
中間体 I - 1

(5 R, 7 S) - 7 - (2 - ハロ - 4,5 - ジヒドロナフト[2,1 - d]チアゾール - 7 - イル) - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ[4.4]ノナン - 2 - オン

40

50

【化16】

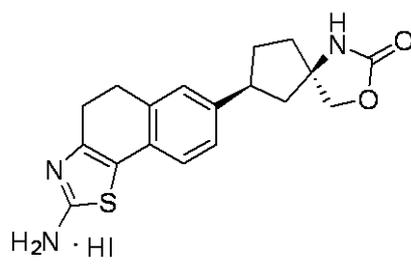


(I-1) (X = ハロ)

10

【0110】

中間体 I - 1 A : (5 R, 7 S) - 7 - (2 - アミノ - 4, 5 - ジヒドロナフト[2, 1 - d]チアゾール - 7 - イル) - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ[4.4]ノナン - 2 - オン, ヨウ化水素酸塩
【化17】



(I-1A)

20

(5 R, 7 S) - 7 - (6 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ[4.4]ノナン - 2 - オン(200 mg, 0.7 mmol)(WO 2006/028959A1)を、スクリュウキャップバイアル内でエタノール(1.4 mL)に溶解した。チオウレア(187 mg, 2.5 mmol)およびヨウ素(196 mg, 0.77 mmol)を、次いで室温で加えた。このチューブを密封して、100 で2時間加熱した。LCMS分析により、出発物質が完全に変換されたことが明らかとなった。チューブを開封して、反応混合物を100 で15分間濃縮した。室温に冷却すると、目的の生成物が沈殿した。水(1 mL)を加えて、更に15分間攪拌して、次いで濾過により、目的の化合物(5 R, 7 S) - 7 - (2 - アミノ - 4, 5 - ジヒドロナフト[2, 1 - d]チアゾール - 7 - イル) - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ[4.4]ノナン - 2 - オン, ヨウ化水素酸塩(200 mg, 61%)を褐色固体として得た。LCMS(M+H): 342.3; LC保持時間: 0.64 min(分析HPLC方法A), ¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) 7.23(s, 1H), 7.21-7.15(m, 1H), 7.06(d, J=7.9 Hz, 1H), 4.40(d, J=8.6 Hz, 1H), 4.31(d, J=8.6 Hz, 1H), 3.17-3.03(m, 3H), 2.93-2.81(m, 2H), 2.34(dd, J=13.0, 7.3 Hz, 1H), 2.22-2.08(m, 2H), 2.04-1.76(m, 3H).

30

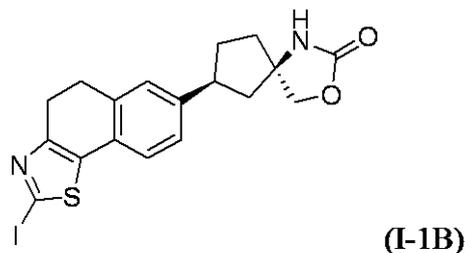
【0111】

中間体 I - 1 B : (5 R, 7 S) - 7 - (2 - ヨード - 4, 5 - ジヒドロナフト[2, 1 - d]チアゾール - 7 - イル) - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ[4.4]ノナン - 2 - オン

40

50

【化18】



10

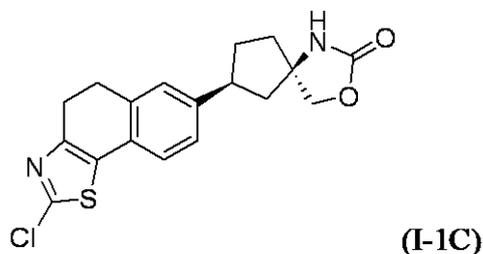
アセトニトリル(2.2 mL)中の(5R,7S)-7-(2-アミノ-4,5-ジヒドロナフト[2,1-d]チアゾール-7-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン、ヨウ化水素酸塩(50 mg, 0.1 mmol)およびヨウ化銅(I)(31 mg, 0.16 mmol)の懸濁液に、0 で、tert-亜硝酸ブチル(20 μL, 0.15 mmol)を加えた。LCMS分析により出発物質の完全な消費が示されたときに、反応混合物を、この温度で15分間、室温で終夜攪拌した。混合物を、EtOAcで希釈して、セライトを通して濾過した。得られる溶液を減圧濃縮した。LCMS(M+H): 453.1; LC保持時間: 1.01 min(分析HPLC方法A)。

【0112】

中間体 I-1C: (5R,7S)-7-(2-クロロ-4,5-ジヒドロナフト[2,1-d]チアゾール-7-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン

20

【化19】



30

(5R,7S)-7-(2-アミノ-4,5-ジヒドロナフト[2,1-d]チアゾール-7-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン、ヨウ素酸(38 mg, 0.08 mmol)/EtOAc(25 mL)の溶液を、1N NaOH(25 mL)で1回洗った。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過した。有機溶液に、TFA(100 μL)を加えて、溶液を減圧濃縮した。残留物を、アセトニトリル(1.7 mL)に溶解した。この溶液に、0 で、塩化銅(I)(12 mg, 0.13 mmol)、次いでtert-亜硝酸ブチル(15 μL, 0.12 mmol)を加えた。反応混合物を、この温度で15分間、室温で終夜攪拌した。LCMS分析により、出発物質の完全な消費が示された。混合物を、MeOH(2 mL)で希釈して、条件Bを用いるHPLCにより精製して、(5R,7S)-7-(2-クロロ-4,5-ジヒドロナフト[2,1-d]チアゾール-7-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン(12 mg, 0.033 mmol, 40%収率)を褐色固体として得た。

40

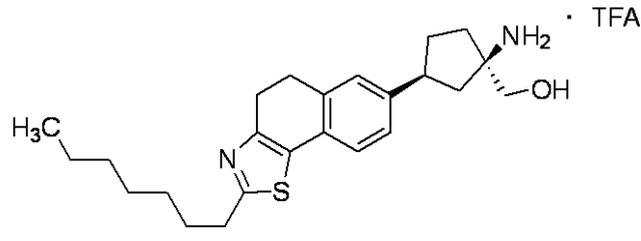
【0113】

実施例1

((1R,3S)-1-アミノ-3-(2-ヘプチル-4,5-ジヒドロナフト[2,1-d]チアゾール-7-イル)シクロペンチル)メタノール,TFA塩

50

【化 2 0】



THF (0.5 mL) および N - メチル - 2 - ピロリジノン (0.1 mL) の混合物中の (5 R, 7 S) - 7 - (2 - クロロ - 4, 5 - ジヒドロナフト [2, 1 - d] チアゾール - 7 - イル) - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ [4.4] ノナン - 2 - オン (1.4 mg, 0.04 mmol) および 鉄 (III) アセチルアセトナート (1.40 mg, 3.9 μmol) の溶液に、1 M ヘプチル臭化マグネシウム (0.12 mL, 0.12 mmol) を室温で加えた。15 分後に LCMS による反応の分析により、完全な変換が示された。反応混合物を、ジエチルエーテルで希釈して、1 N HCl を添加してクエンチした。水層を、EtOAc で 2 回逆抽出した。有機層を合わせて、MgSO₄ で乾燥させて、減圧濃縮した。得られる油状物を、ジオキサン (1 mL) に溶解して、次いで NaOH (0.56 mL, 0.56 mmol) を添加した。溶液を 100 °C まで昇温させて、3 時間攪拌した。LCMS により、完全な変換が示された。溶液を、条件 B を用いて HPLC にインジェクションして、((1 R, 3 S) - 1 - アミノ - 3 - (2 - ヘプチル - 4, 5 - ジヒドロナフト [2, 1 - d] チアゾール - 7 - イル) シクロペンチル) メタノール, TFA (3 mg, 5.6 μmol, 15% 収率, 2 工程) を黄色固体として得た。LCMS(M+H): 399.5; LC 保持時間: 0.94 min (分析 HPLC 方法 A); ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 7.26-7.13(m, 3H), 3.65(dd, J=14.7, 12.1 Hz, 2H), 3.26-3.12(m, 1H), 3.12-2.91(m, 4H), 2.47(dd, J=13.4, 7.0 Hz, 1H), 2.25-2.11(m, 1H), 2.08-1.91(m, 3H), 1.90-1.70(m, 2H), 1.53-1.25(m, 10H), 0.93(t, J=6.8 Hz, 3H).

【 0 1 1 4】

表 1 の実施例を、適切なグリニャール試薬を用いて、実施例 1 に記述した一般方法に従って製造した。

10

20

30

40

50

【表 1】

表 1

実施例 番号	構造	MS 実測値(M ⁺)	HPLC ret. time (min.)	HPLC 方法
2		343.2	0.76	A
3		460.3	0.86	A
4		371.2	0.80	A
5		385.6	0.89	A
6		357.3	0.80	A

【 0 1 1 5 】

実施例 7

((1R,3S)-1-アミノ-3-(2-(2-ブトキシエトキシ)-4,5-ジヒドロナフト[2,1-d]チアゾール-7-イル)シクロペンチル)メタノール, トリフルオロ酢酸塩

10

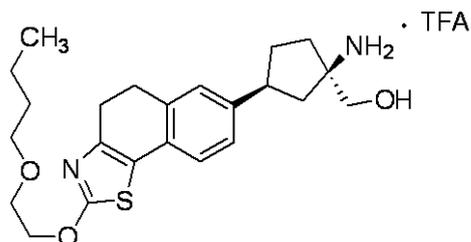
20

30

40

50

【化 2 1】



(5R, 7S) - 7 - (2 - クロロ - 4,5 - ジヒドロナフト[2,1 - d]チアゾール - 7 - イル) - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ[4.4]ノナン - 2 - オン(3 mg, 8 μmol) / ジオキサソ(0.5 mL)の溶液に、2 - ブトキシエタノール(20 mg, 0.17 mmol)、次いでカリウム tert - ブトキシド(9 mg, 0.08 mmol)を室温に加えた。LCMSにより、出発物質の完全な消費が示された時に、混合物を70 で2時間攪拌した。この混合物に、室温で、1 M NaOH溶液(0.5 mL, 0.500 mmol)を加えた。混合物を、70 に加熱して、14時間攪拌した。LCMSにより、中間体の完全な消費が示された。この溶液を、条件Bを用いてHPLC prepにインジェクションして、((1R, 3S) - 1 - アミノ - 3 - (2 - (2 - ブトキシエトキシ) - 4,5 - ジヒドロナフト[2,1 - d]チアゾール - 7 - イル)シクロペンチル)メタノール, TFA(3 mg, 5.5 μmol, 66%収率)を白色固体として得た。LCMS(M + H): 417.3; LC保持時間: 0.87 min(分析HPLC方法A), ¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) 7.17(s, 1H), 7.13(dd, J=7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.03(d, J=7.9 Hz, 1H), 4.60-4.49(m, 2H), 3.87-3.77(m, 2H), 3.65(dd, J=13.2, 10.8 Hz, 2H), 3.56(t, J=6.5 Hz, 2H), 3.24-3.10(m, 1H), 3.03(t, J=7.0 Hz, 2H), 2.83(t, J=8.4 Hz, 2H), 2.51-2.41(m, 1H), 2.24-2.09(m, 1H), 2.05-1.89(m, 3H), 1.75(t, J=12.7 Hz, 1H), 1.68-1.52(m, 2H), 1.49-1.33(m, 2H), 0.95(t, J=7.4 Hz, 3H).

【0116】

表2の実施例を、適切なアルコールまたはチオールを用いて、実施例7に記述した一般方法に従って製造した。

10

20

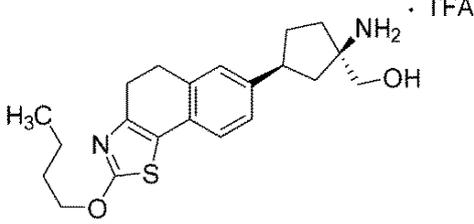
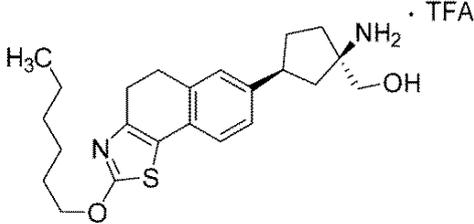
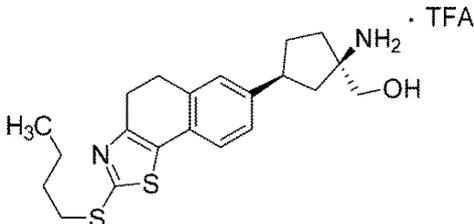
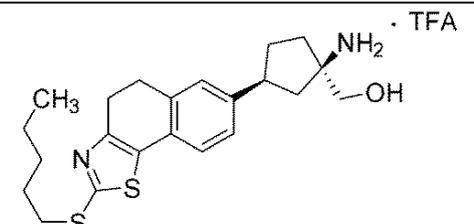
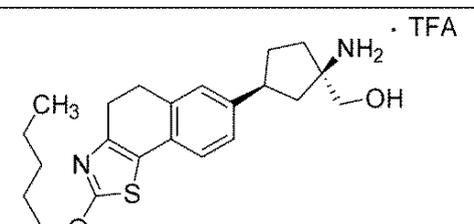
30

40

50

【表 2】

表 2

実施例 番号	構造	MS 実測値 (M ⁺)	HPLC ret. time (min.)	HPLC 方法
8		373.3	0.84	A
9		401.3	0.98	A
10		389.3	0.89	A
11		403.2	0.93	A
12		387.2	0.90	A

【 0 1 1 7 】

実施例 1 3

((1 R, 3 S) - 1 - アミノ - 3 - (2 - (ヘキシルオキシ)ナフト[2, 1 - d]チアゾール - 7 - イル)シクロペンチル)メタノール, トリフルオロ酢酸塩

10

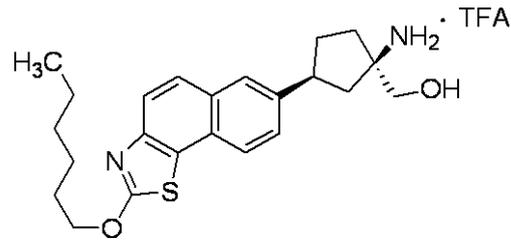
20

30

40

50

【化 2 2】



((1R,3S)-1-アミノ-3-(2-(ヘキシルオキシ)-4,5-ジヒドロナフト[2,1-d]チアゾール-7-イル)シクロペンチル)メタノール, TFA (8 mg, 0.016 mmol) / MeCN (1.6 mL) の溶液に、塩化銅(II) (21 mg, 0.16 mmol) を加えた。反応混合物を、室温で終夜攪拌して、外気にあてた。LCMSにより、完全な変換が示された。反応混合物を、MeOHで希釈して、条件Bを用いるHPLC prepにインジェクションして、((1R,3S)-1-アミノ-3-(2-(ヘキシルオキシ)ナフト[2,1-d]チアゾール-7-イル)シクロペンチル)メタノール, TFA (5 mg, 9.3 μmol, 60%収率)を得た。LCMS(M+H): 399.2; LC保持時間: 1.00 min(分析HPLC方法A); ¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) 7.90-7.79(m, 3H), 7.76(d, J=8.6 Hz, 1H), 7.58(dd, J=8.6, 1.8 Hz, 1H), 4.61(t, J=6.6 Hz, 2H), 3.70(dd, J=16.3, 11.9 Hz, 2H), 3.47-3.37(m, 1H), 2.58(dd, J=13.2, 6.2 Hz, 1H), 2.35-2.24(m, 1H), 2.17-1.97(m, 3H), 1.97-1.81(m, 3H), 1.62-1.49(m, 2H), 1.49-1.35(m, 4H), 0.96(t, J=7.0 Hz, 3H).

【0118】

表3の実施例を、適切な三環式中間体を用いて、実施例13に記述した一般方法に従って製造した。

10

20

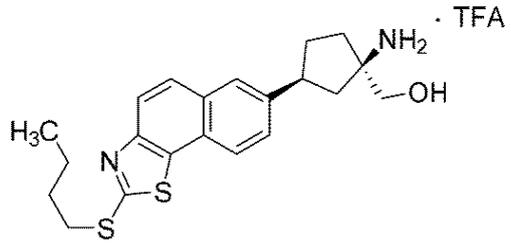
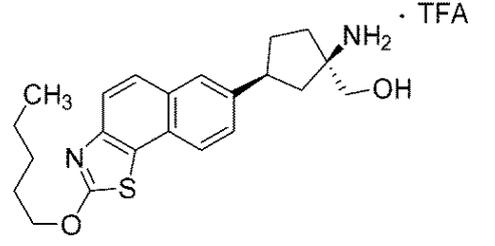
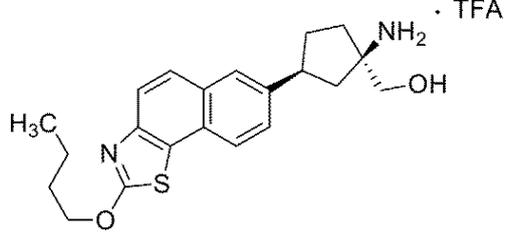
30

40

50

【表 3】

表 3

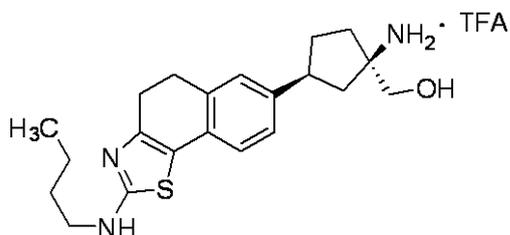
実施例 番号	構造	MS 実測値 (M ⁺)	HPLC ret. time (min.)	HPLC 方法
14		387.2	0.90	A
15		385.2	0.92	A
16		371.2	0.87	A

【0119】

実施例 17

((1R,3S)-1-(2-(butylamino)-4,5-dihydro-2,1-d]thiazolo[7,1-b]indol-7-yl)cyclopentylmethanol, trifluoroacetate salt

【化 23】



(5R,7S)-7-(2-amino-4,5-dihydro-2,1-d]thiazolo[7,1-b]indol-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (50 mg, 0.15 mmol) / MeOH (15 mL) の溶液に、ブチルアルデヒド (53 mg, 0.73 mmol) を加えた。反応混合物を、70 で 1 時間加熱して、次いで室温まで冷却した。水素化ホウ素ナトリウム (55 mg, 1.5 mmol) を、次いで添加して、溶液を 30 分間攪拌した。LCMS により、完全な消費が示された。LCMS (M+H): 398.4; LC 保持時間: 0.75 min (分析 HPLC 方法 A)。溶媒を、減圧除去して、EtOAc に希釈した。有機層を、1 N

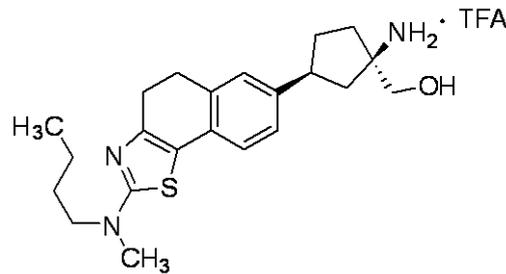
NaOHで洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、減圧濃縮した。得られる油状物を、ジオキサン(0.7 mL)に溶解して、次いで水酸化ナトリウム(1 M, 150 μ L, 0.15 mmol)を加えた。溶液を100 に温めて、2時間攪拌した。LCMSにより、完全な変換が示された。溶液を、条件Bを用いるHPLCにインジェクションして、((1R,3S)-1-アミノ-3-(2-(ブチルアミノ)-4,5-ジヒドロナフト[2,1-d]チアゾール-7-イル)シクロペンチル)メタノール,2TFA(12 mg, 0.019 mmol)を、白色固体として得た。LCMS(M+H): 372.3; LC保持時間: 0.61 min(分析HPLC方法A); 1 H NMR(400MHz, メタノール- d_4) 7.23(s, 1H), 7.22-7.16(m, 1H), 7.08(d, J=7.7 Hz, 1H), 3.71-3.58(m, 2H), 3.47(t, J=7.2 Hz, 2H), 3.23-3.14(m, 1H), 3.11(t, J=8.1 Hz, 2H), 2.89(t, J=8.1 Hz, 2H), 2.52-2.42(m, 1H), 2.23-2.09(m, 1H), 2.05-1.91(m, 3H), 1.83-1.68(m, 3H), 1.50(dq, J=15.0, 7.5 Hz, 2H), 1.03(t, J=7.4 Hz, 3H).

【0120】

実施例18

((1R,3S)-1-アミノ-3-(2-(ブチル(メチル)アミノ)-4,5-ジヒドロナフト[2,1-d]チアゾール-7-イル)シクロペンチル)メタノール,トリフルオロ酢酸塩

【化24】



(18)

(5R,7S)-7-(2-クロロ-4,5-ジヒドロナフト[2,1-d]チアゾール-7-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン(20 mg, 0.055 mmol)/トルエン(500 μ L)の懸濁液に、N-メチルブタン-1-アミン(13 μ L, 0.11 mmol)、次いでカリウム tert-ブトキシド(19 mg, 0.17 mmol)、ジシクロヘキシル(2',4',6'-トリイソプロピル-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)ホスフィン(5 mg, 0.011 mmol)およびPd₂(dba)₃(3 mg, 0.003 mmol)を室温に加えた。混合物を、次いで70 に加熱して、1時間攪拌した。LCMSにより、出発物質の完全な消費が示された。混合物を、水およびEtOAcの間に分配した。水溶液を、EtOAcで2回逆抽出した。有機層を合わせて、乾燥して、減圧濃縮した。LCMS(M+H): 412.3; LC保持時間: 0.79 min(分析HPLC方法A)。得られる油状物を、ジオキサン(0.5 mL)に溶解して、NaOH(705 μ L, 0.705 mmol)を加えた。混合物を、100 で3時間加熱した。LCMSにより、出発物質の完全な変換が示された。溶液をEtOAcおよび水を用いて後処理した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、減圧濃縮した。得られる油状物を、MeOHに溶解して、条件Bを用いるHPLC prepにインジェクションして、((1R,3S)-1-アミノ-3-(2-(ブチル(メチル)アミノ)-4,5-ジヒドロナフト[2,1-d]チアゾール-7-イル)シクロペンチル)メタノール,2TFA(5 mg, 7.9 μ mol, 1%収率)を白色固体として得た。LCMS(M+H): 386.2; LC保持時間: 0.63 min(分析HPLC方法A). 1 H NMR(400MHz, メタノール- d_4) 7.20(s, 1H), 7.18(d, J=7.7 Hz, 1H), 7.07(d, J=7.7 Hz, 1H), 3.73-3.57(m, 4H), 3.28(s, 3H), 3.23-3.14(m, 1H), 3.08(t, J=8.0 Hz, 2H), 2.88(t, J=8.0 Hz, 2H), 2.52-2.41(m, 1H), 2.17(br. s., 1H), 2.05-1.90(m, 3H), 1.84-1.69(m, 3H), 1.45(dd, J=15.2, 7.5 Hz, 2H), 1.03(t, J=7.4 Hz, 3H)

【0121】

実施例19

10

20

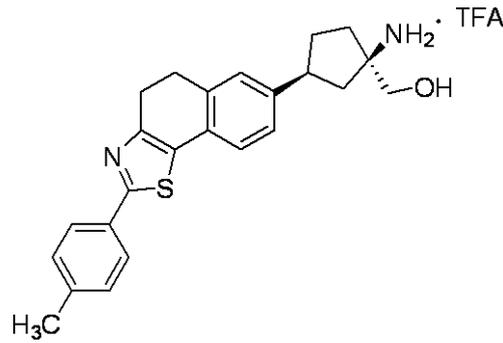
30

40

50

((1R,3S)-1-アミノ-3-(2-(p-トリル)-4,5-ジヒドロナフト[2,1-d]チアゾール-7-イル)シクロペンチル)メタノール,トリフルオロ酢酸塩

【化25】



10

(5R,7S)-7-(2-クロロ-4,5-ジヒドロナフト[2,1-d]チアゾール-7-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン(20mg, 0.055mmol)/ジオキサン(550μL)の溶液に、p-トリルボロン酸(38mg, 0.28mmol)および炭酸ナトリウム(55μL, 0.11mmol)を加えた。反応混合物を、窒素でパージして、次いでジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)(2mg, 2.78μmol)を添加した。反応混合物を、100 に加熱して、1時間後にLCMSにより完全な変換が示された。LCMS(M+H): 417.1; LC保持時間: 1.12min(分析HPLC方法A)。溶液を、室温に冷却して、次いでNaOH(1M, 554μL, 0.554mmol)を加えた。反応混合物を100 に加熱して、6時間後にLCMSにより完全な変換が示された。溶液を、EtOAcおよび水で希釈した。水層を、EtOAcで2回逆抽出した。有機画分を合わせて、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、減圧濃縮した。生じる固体をMeOHに溶解して、条件Bを用いるHPLCprepで精製して、((1R,3S)-1-アミノ-3-(2-(p-トリル)-4,5-ジヒドロナフト[2,1-d]チアゾール-7-イル)シクロペンチル)メタノール,TFA(8mg, 0.015mmol, 27%収率)を得た。LCMS(M+H): 391.2; LC保持時間: 0.87min(分析HPLC方法A)。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) 7.86(d, J=8.1 Hz, 2H), 7.32(dd, J=7.8, 5.4 Hz, 3H), 7.28-7.17(m, 2H), 3.66(dd, J=15.4, 11.4 Hz, 2H), 3.14-3.01(m, 4H), 2.49(dd, J=13.3, 7.2 Hz, 1H), 2.43(s, 3H), 2.20(br. s., 1H), 2.08-1.92(m, 3H), 1.77(t, J=12.8 Hz, 1H).

20

30

【0122】

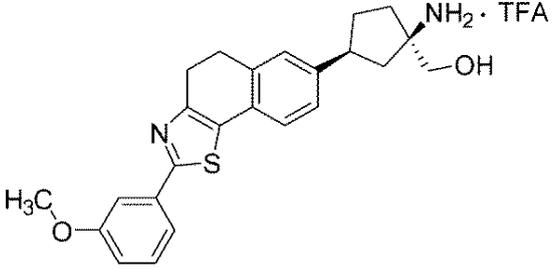
表4の実施例を、適切なボロン酸を用いて、実施例19に記述した一般方法に従って製造した。

40

50

【表 4】

表 4

実施例 番号	構造	MS 実測値 (M ⁺)	HPLC ret. time (min.)	HPLC 方法
20		407.3	0.82	A

10

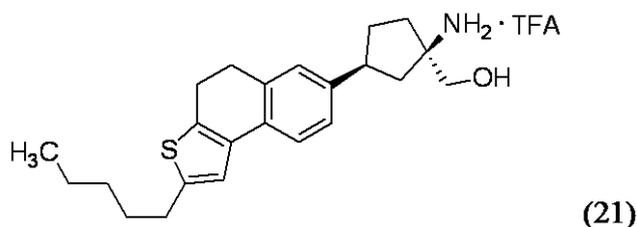
【 0 1 2 3 】

実施例 2 1

((1 R, 3 S) - 1 - アミノ - 3 - (2 - ペンチル - 4, 5 - ジヒドロナフト[2, 1 - b]チオフェン - 7 - イル)シクロペンチル)メタノール, トリフルオロ酢酸塩

20

【化 2 6】

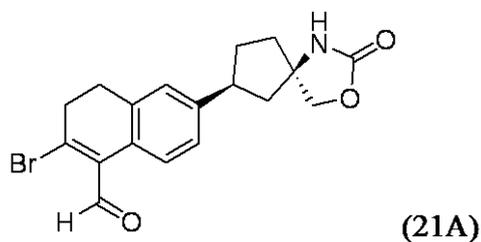


【 0 1 2 4 】

中間体 2 1 A : 2 - ブロモ - 6 - ((5 R, 7 S) - 2 - オキシ - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ[4.4]ノナン - 7 - イル) - 3, 4 - ジヒドロナフタレン - 1 - カルバルデヒド

30

【化 2 7】



40

DMF(611 μL, 7.9 mmol) / DCM(2.5 mL)の溶液に、PBr₃(8.8 mL, 8.8 mmol)を加えた。溶液を、室温で1時間攪拌した。この溶液に、(5 R, 7 S) - 7 - (6 - オキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ[4.4]ノナン - 2 - オン(250 mg, 0.88 mmol) / DCM(2.5 mL)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、その時点でLCMSにより出発物質の完全な完了が示された。反応混合物を、DCMで希釈して、2回NaHCO₃で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濃縮して、2 - ブロモ - 6 - ((5 R, 7 S) - 2 - オキシ - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ[4.4]ノナン - 7 - イル) - 3, 4 - ジヒドロナフタレン - 1 - カルバルデヒド(332 mg, 101%)を得た。LCMS(M+H): 378.0; LC保持時間: 0.

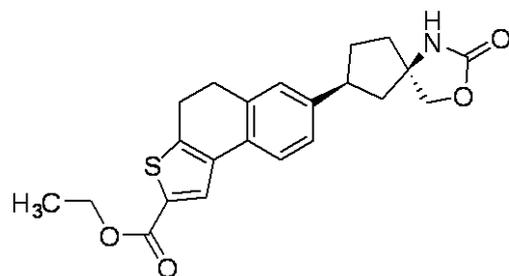
50

9.3 min (分析 HPLC 方法 A).

【0125】

中間体 21B : エチル 7 - ((5R, 7S) - 2 - オキソ - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ[4.4]ノナン - 7 - イル) - 4, 5 - ジヒドロナフト[2, 1 - b]チオフェン - 2 - カルボキシレート

【化28】



(21B)

10

2 - ブロモ - 6 - ((5R, 7S) - 2 - オキソ - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ[4.4]ノナン - 7 - イル) - 3, 4 - ジヒドロナフトレン - 1 - カルバルデヒド (330 mg, 0.88 mmol) および エチル 2 -メルカプトアセテート (97 μL, 0.88 mmol) / EtOH (5.8 mL) の溶液に、室温で、ナトリウムエトキシド (298 mg, 4.4 mmol) を一度に加えた。反応混合物をこの温度で終夜攪拌した。次いで、反応混合物を 70 °C で 1 時間加熱し、その時点で LCMS により目的の生成物が示された。反応を、1 N HCl でクエンチした。反応混合物を EtOAc で 3 回抽出した。EtOAc およびヘキサンを用いるシリカゲルでの精製により、エチル 7 - ((5R, 7S) - 2 - オキソ - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ[4.4]ノナン - 7 - イル) - 4, 5 - ジヒドロナフト[2, 1 - b]チオフェン - 2 - カルボキシレート (120 mg, 0.302 mmol, 34% 収率) の単離物を得た；2 工程の収率。LCMS (M + H) : 398.2 ; LC 保持時間 : 1.01 min (分析 HPLC 方法 A) ; ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.04 (s, 1H), 7.48 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.17-7.06 (m, 2H), 5.44 (br. s., 1H), 4.44-4.35 (m, 3H), 4.35-4.28 (m, 1H), 3.17-3.06 (m, 1H), 3.05-2.97 (m, 4H), 2.38 (dd, J=13.3, 7.4 Hz, 1H), 2.26-2.10 (m, 2H), 2.05-1.93 (m, 2H), 1.93-1.81 (m, 1H), 1.42 (t, J=7.2 Hz, 3H).

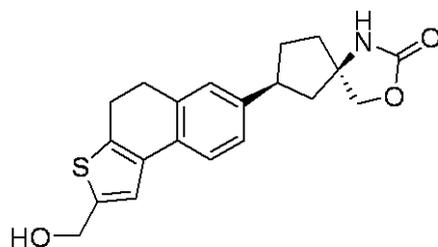
20

30

【0126】

中間体 21C : (5R, 7S) - 7 - (2 - (ヒドロキシメチル) - 4, 5 - ジヒドロナフト[2, 1 - b]チオフェン - 7 - イル) - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ[4.4]ノナン - 2 - オン

【化29】



(21C)

40

エチル 7 - ((5R, 7S) - 2 - オキソ - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ[4.4]ノナン - 7 - イル) - 4, 5 - ジヒドロナフト[2, 1 - b]チオフェン - 2 - カルボキシレート (120 mg, 0.3 mmol) / THF (3 mL) の溶液に、LiBH₄ (2 M, 755 μL, 1.509 mmol) を加えた。ガスの発生が止んだ後に、このチューブにフタをして、反応混合物を 5 時間 70 °C に加熱して、その時に LCMS により約 90% の変換が示された。反応を 1 N HCl でクエンチした。反応混合物を、EtOAc で希釈した。水層を EtOAc で 3 回抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウム上で乾燥して、減圧濃縮して、(5R, 7S)

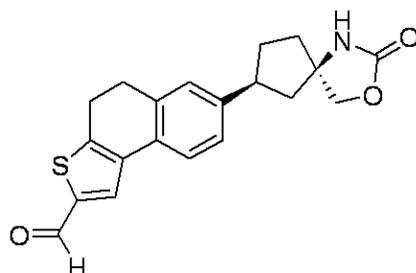
50

- 7 - (2 - (ヒドロキシメチル) - 4,5 - ジヒドロナフト[2,1 - b]チオフェン - 7 - イル) - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ[4.4]ノナン - 2 - オン(100 mg, 0.28 mmol, 93%収率)を白色固体として得た。LCMS(M+H-H₂O): 338.1; LC保持時間: 0.82 min(分析HPLC方法A)。

【0127】

中間体21D: 7 - ((5R,7S) - 2 - オキソ - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ[4.4]ノナン - 7 - イル) - 4,5 - ジヒドロナフト[2,1 - b]チオフェン - 2 - カルバルデヒド

【化30】



(21D)

10

(5R,7S) - 7 - (2 - (ヒドロキシメチル) - 4,5 - ジヒドロナフト[2,1 - b]チオフェン - 7 - イル) - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ[4.4]ノナン - 2 - オン(36 mg, 0.1 mmol) / DCM(2 mL)の溶液に、順に、0 で、ヒューニツヒ塩基(87 μL, 0.5 mmol)、DMSO(71 μL, 1 mmol)およびSO₃-ピリジン(64 mg, 0.4 mmol)を加えた。この反応をLCMSにより追跡して、出発物質: 目的の生成物を1:1の比率で確認した。反応混合物を、DCMで希釈して、水、次いで1N HClで抽出した。有機層を乾燥して、減圧濃縮して、白色固体を得た。LCMS(M+H): 354.0; LC保持時間: 0.89 min(分析HPLC方法A)。

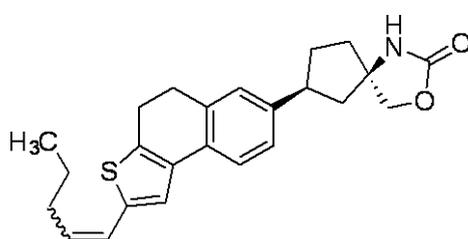
20

【0128】

中間体21E: (5R,7S) - 7 - (2 - (ペンタ - 1 - エン - 1 - イル) - 4,5 - ジヒドロナフト[2,1 - b]チオフェン - 7 - イル) - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ[4.4]ノナン - 2 - オン

30

【化31】



(21E)

40

プロモ(ブチル)トリフェニルホスホラン(60 mg, 0.15 mmol) / THF(2 mL)の溶液に、室温で、LiHMDS(1M, 0.15 mL, 0.15 mmol)を加えた。溶液を30分間攪拌すると、黄色に変わった。この溶液に、粗製7 - ((5R,7S) - 2 - オキソ - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ[4.4]ノナン - 7 - イル) - 4,5 - ジヒドロナフト[2,1 - b]チオフェン - 2 - カルバルデヒド(35 mg, 0.1 mmol) / THF(2 mL)を加えて、得られる混合物を室温で1時間攪拌した。LCMSにより、目的の生成物の発生が示された。反応混合物を、DCMで希釈して、1N HClで1回洗った。有機層を乾燥して、減圧濃縮した。対応する油状物を、ISCO(グラジエント100%ヘキサン~100%EtOAc)により得て、(5R,7S) - 7 - (2 - (ペンタ - 1 - エン - 1 - イル) - 4,5 - ジヒドロナフト[2,1 - b]チオフェン - 7 - イル) - 3 - オキサ - 1 - アザスピロ[4.4]ノナン

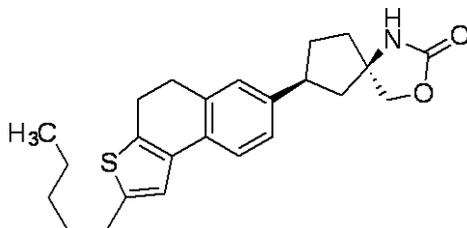
50

ン - 2 - オン (3 mg, 7.62 μmol , 2工程に対して8%収率)を得た。LCMS (M + H): 394.2; LC保持時間: 1.21 min (分析HPLC方法A)。

【0129】

中間体21F: (5R,7S)-7-(2-ペンチル-4,5-ジヒドロナフト[2,1-b]チオフェン-7-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン

【化32】



(21F)

10

(5R,7S)-7-(2-(ペンタ-1-エン-1-イル)-4,5-ジヒドロナフト[2,1-b]チオフェン-7-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (3 mg, 7.6 μmol) / EtOH (0.5 mL) の溶液に、室温で、Pd-C (1 mg, 7.6 μmol) を加えた。反応混合物を減圧下に置いて、水素で再度充填した。反応を1時間攪拌して、その時点でLCMSにより完全な変換が示された。混合物を、Celiteを通して濾過して、EtOAcで溶出した。溶媒を、減圧除去して、(5R,7S)-7-(2-ペンチル-4,5-ジヒドロナフト[2,1-b]チオフェン-7-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (2.2 mg, 5.6 μmol , 73%収率) を油状物として得た。

20

【0130】

実施例21:

(5R,7S)-7-(2-ペンチル-4,5-ジヒドロナフト[2,1-b]チオフェン-7-イル)-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (2.2 mg, 5.6 μmol) / ジオキサン (0.4 mL) の溶液に、NaOH (1 M, 0.11 mL, 0.11 mmol) を加えた。LCMSにより完全な変換が示された時に、溶液を100 で2時間攪拌した。得られる混合物を濃縮して、MeOHに溶解して、条件Bを用いてHPLCにインジェクションして、((1R,3S)-1-アミノ-3-(2-ペンチル-4,5-ジヒドロナフト[2,1-b]チオフェン-7-イル)シクロペンチル)メタノール, TFA (1.5 mg, 3.01 μmol , 54%収率) を得た。LCMS (M + H): 370.1; LC保持時間: 1.01 min (分析HPLC方法A); ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) 7.44-7.36 (m, 1H), 7.21-7.10 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 3.73-3.57 (m, 2H), 3.16 (td, J=3.4, 1.9 Hz, 1H), 3.03-2.95 (m, 2H), 2.93-2.85 (m, 2H), 2.82 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.50-2.39 (m, 1H), 2.23-2.09 (m, 1H), 2.04-1.90 (m, 3H), 1.84-1.62 (m, 3H), 1.51-1.32 (m, 4H), 1.02-0.87 (m, 3H)。

30

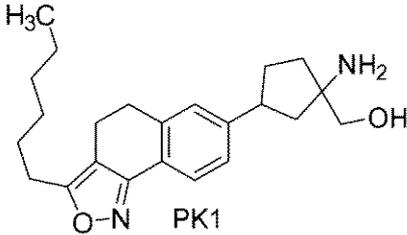
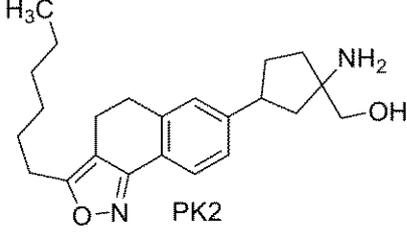
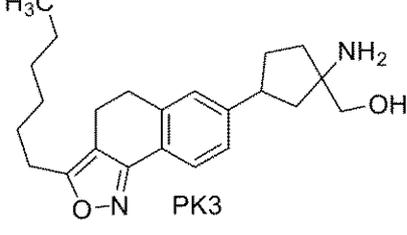
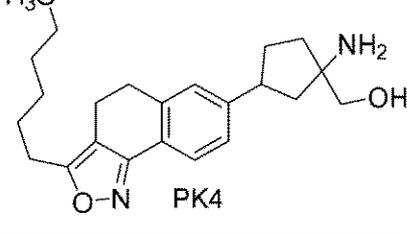
【0131】

表5の実施例を、WO2011/059784, 実施例121に記述した一般方法に従って製造した。

40

【表 5】

表 5

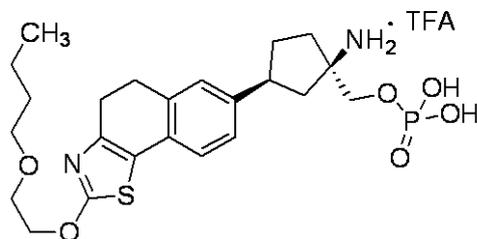
実施例 番号	構造	MS 実測値 (M ⁺)	HPLC ret. time (min.)	HPLC 方法
22		369.2	2.57	C
23		369.2	2.57	C
24		369.2	2.57	C
25		369.2	2.57	C

【 0 1 3 2 】

実施例 2 6

((1 R, 3 S) - 1 - アミノ - 3 - (2 - (2 - ブトキシエトキシ) - 4, 5 - ジヒドロナフト[2, 1 - d]チアゾール - 7 - イル)シクロペンチル)メチル ジヒドロゲンホスフェート, トリフルオロ酢酸塩

【化 3 3】



(26)

10

20

30

40

50

((1R,3S)-1-アミノ-3-(2-(2-ブトキシエトキシ)-4,5-ジヒドロナフト[2,1-d]チアゾール-7-イル)シクロペンチル)メタノール(4 mg, 9.6 μmol) / アセトニトリル(0.5 mL)の溶液に、0 で、ピロ塩化ホスホリル(0.013 mL, 0.096 mmol)を加えた。5分後に、冷却浴を外して、反応混合物を室温まで昇温させた。反応混合物を、この温度で1.5時間攪拌した。LCMSにより、完全な変換が示された。反応を水(0.2 mL)の添加によりクエンチした。反応混合物を、15分間攪拌して、次いで条件Bを用いてHPLCにインジェクションして、((1R,3S)-1-アミノ-3-(2-(2-ブトキシエトキシ)-4,5-ジヒドロナフト[2,1-d]チアゾール-7-イル)シクロペンチル)メチル ジヒドロゲンホスフェート, TFA(1.2 mg, 1.9 μmol, 19%収率)を白色固体として得た。LCMS(M+H): 497.2; LC保持時間: 0.82 min(分析HPLC方法A)。

10

【0133】

表6の実施例を、適切なアミノアルコール中間体とのカップリングにより、実施例27に記述した一般方法に従って製造した。

20

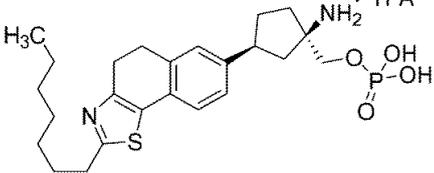
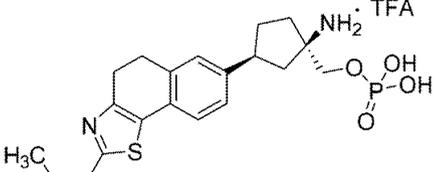
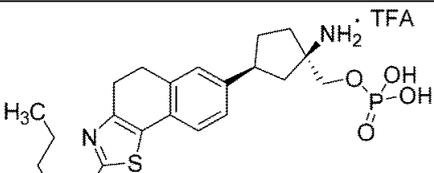
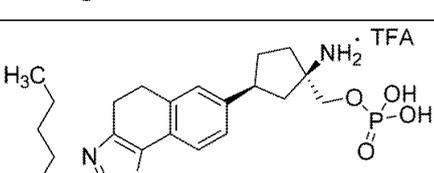
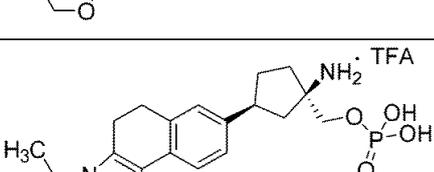
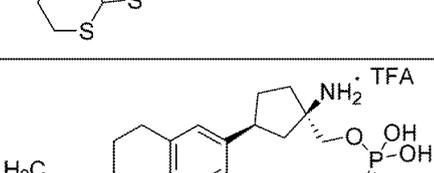
30

40

50

【表 6】

表 6

実施例 番号	構造	MS 実測値 (M ⁺)	HPLC ret. time (min.)	HPLC 方法
27		479.2	0.82	A
28		423.2	0.67	A
29		453.2	0.72	A
30		481.2	0.91	A
31		469.2	0.83	A
32		452.1	0.57	A

10

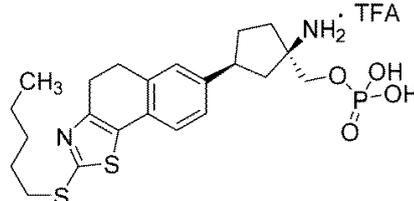
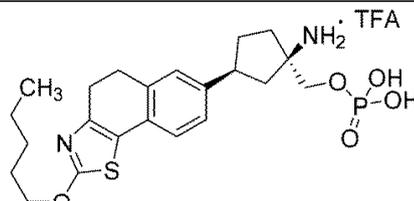
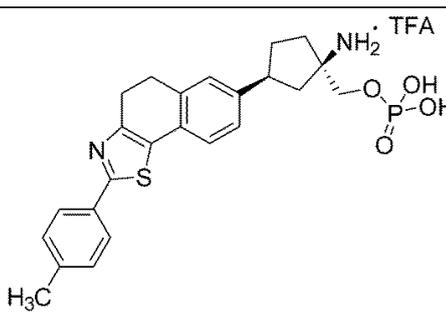
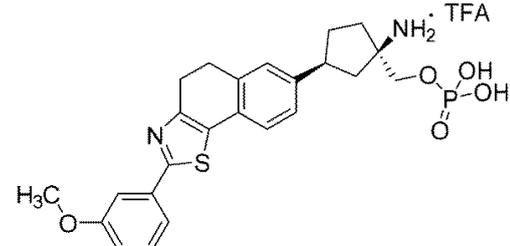
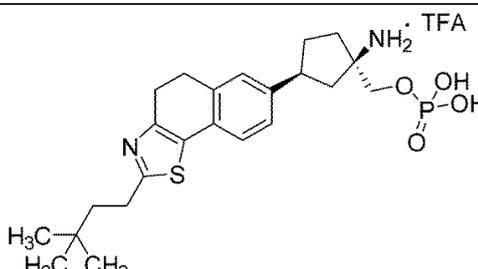
20

30

40

50

【表 7】

実施例 番号	構造	MS 実測値 (M ⁺)	HPLC ret. time (min.)	HPLC 方法
33		483.2	0.88	A
34		467.2	0.85	A
35		471.1	0.82	A
36		487.2	0.77	A
37		465.2	0.81	A

10

20

30

40

50

【表 8】

実施例 番号	構造	MS 実測値 (M ⁺)	HPLC ret. time (min.)	HPLC 方法
38		451.3	0.74	A
39		437.2	0.73	A
40		465.3	0.82	A
41		450.4	0.95	A
42		449.3	2.63	C
43		449.3	2.63	C

10

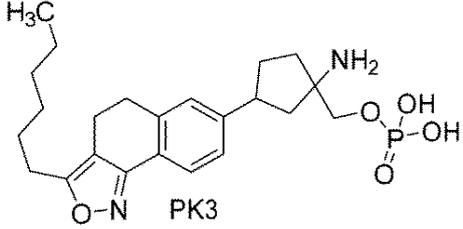
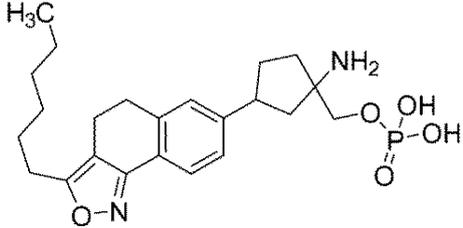
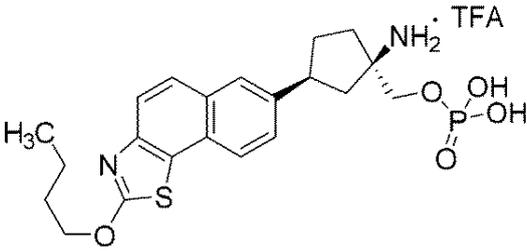
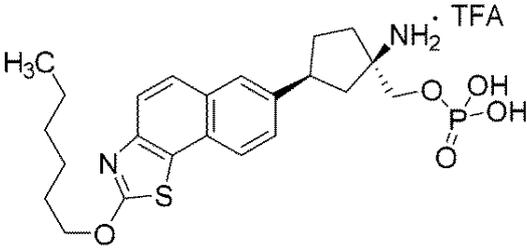
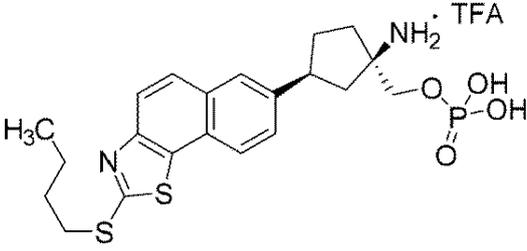
20

30

40

50

【表 9】

実施例 番号	構造	MS 実測値 (M ⁺)	HPLC ret. time (min.)	HPLC 方法
44		449.3	2.63	C
45		449.3	2.63	C
46		452.3	0.84	A
47		479.3	0.90	A
48		467.3	0.86	A

【 0 1 3 4 】

実施例 49 および 50

(3 - アミノ - 3 - (ヒドロキシメチル)ピロリジン - 1 - イル)(2 - (3 - フェニル - 4 - (トリフルオロメチル)イソオキサゾール - 5 - イル) - 4,5 - ジヒドロナフト[2,1 - d]チアゾール - 7 - イル)メタノン

10

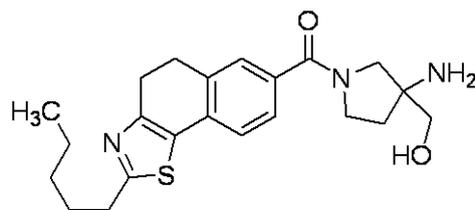
20

30

40

50

【化34】



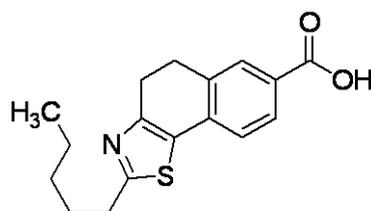
(49 および 50)

【0135】

製造例 49A : 2 - ペンチル - 4,5 - ジヒドロナフト[2,1 - d]チアゾール - 7 - カルボン酸

10

【化35】



(49A)

7 - ヨード - 2 - ペンチル - 4,5 - ジヒドロナフト[2,1 - d]チアゾール(PCT Int.Appl.(2011), WO2011059784 A1 2011051)(100mg, 0.261mmol)を、無水テトラヒドロフラン(5ml)に溶解した。溶液を、おおよそ - 20 に冷却した(エチレングリコール/ドライアイス - この浴は - 30 であった)。イソプロピルマグネシウムクロリド(0.248ml, 0.496mmol)を滴加した。反応混合物を室温まで温めて1時間攪拌して、その後乾燥CO₂ガスを反応溶液に通してバブリングした。混合物を、室温で1時間攪拌し、この時点でLC - MS分析により反応が完了したことが示された。反応混合物を、1N HClで反応をクエンチした。反応混合物を、室温で1時間攪拌した。溶媒をエバポレートした。得られた残留物を、アセトニトリル(4ml)中で超音波処理して、製造例49Aを白色固体として得た(48mg, 59%収率)。HPLC 保持時間 = 3.93min(条件K); LC/MS M + 1 = 302.1.

20

30

【0136】

実施例 49 および 50 :

反応フラスコに、2 - ペンチル - 4,5 - ジヒドロナフト[2,1 - d]チアゾール - 7 - カルボン酸(46mg, 0.153mmol)、(3 - アミノピロリジン - 3 - イル)メタノール, 2HCl(31.7mg, 0.168mmol)、酢酸エチル(2mL)およびDMF(0.500mL)を加えた。混合物を10分間超音波処理した後に、1 - プロパンホスホン酸の環状無水物(酢酸エチル中で50%)(0.109mL, 0.183mmol)を滴加した。混合物を、5分間攪拌して、DIPEA(0.107mL, 0.610mmol)を加えた。混合物を、室温で2時間攪拌して、この時点でLC - MSにより完全な変換が示された。反応をクエンチした(1N HClを3mL)。混合物を40分間攪拌した。得られる生成物を、逆相HPLCで精製して、ラセミ体生成物(55mg)を得た。ラセミ体生成物を、キラル分離により分離した。

40

【0137】

分取クロマトグラフィー条件 : Instrument : Berger SFC MGII カラム : Chiral AS - H 25X3cm ID, 5µm; 流量 : 85.0mL/min; 移動相 : 75 / 25 CO₂ / MeOH w / 0.1% DEA; 検出器波長 : 220nm; サンプル調整およびインジェクション量 : 3000µL, 55mgを2 : 1 MeOH : ACN(15mL)に溶解した。分析クロマトグラフィー条件 : Instrument : Berger分析SFC(LVL - L4021Lab); カラム : Chiral AS - H 250X4.6mm ID, 5µm; 流量 : 2.0mL/min; 移動相 : 75 / 25 CO₂ / MeO

50

H w / 0.1% D E A .

【 0 1 3 8 】

実施例 49 : PK 1 (13 mg) : H P L C R e t . T i m e : 0.77 min (条件 G) , L C / M S M + 1 = 400 . ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 7.49-7.36(m, 2H), 7.34-7.29(m, 1H), 3.88-3.68(m, 2H), 3.66-3.44(m, 3H), 3.17-3.07(m, 2H), 3.05-2.94(m, 4H), 1.95-1.72(m, 4H), 1.48-1.36(m, 5H), 1.00-0.88(m, 3H).

【 0 1 3 9 】

実施例 50 : PK 2 (11 mg) : H P L C R e t . T i m e : 0.77 min (条件 G) , L C / M S M + 1 = 400.1 . ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 7.51-7.36(m, 2H), 7.35-7.30(m, 1H), 3.87-3.71(m, 2H), 3.71-3.52(m, 3H), 3.17-3.07(m, 2H), 3.07-2.96(m, 4H), 2.04(br s, 1H), 1.91-1.72(m, 3H), 1.50-1.29(m, 5H), 1.03-0.88(m, 3H).

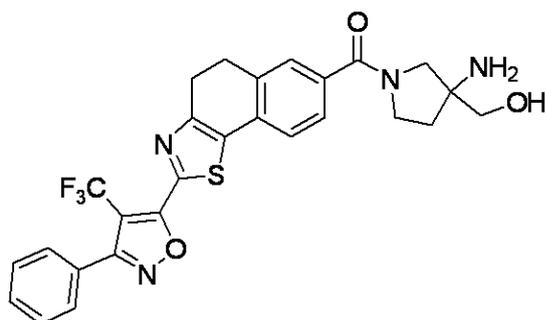
10

【 0 1 4 0 】

実施例 51

(3 - アミノ - 3 - (ヒドロキシメチル)ピロリジン - 1 - イル)(2 - (3 - フェニル - 4 - (トリフルオロメチル)イソキサゾール - 5 - イル) - 4,5 - ジヒドロナフト[2,1 - d]チアゾール - 7 - イル)メタノン

【 化 3 6 】



(51)

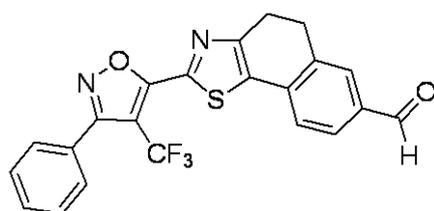
20

【 0 1 4 1 】

製造例 51 A : 2 - (3 - フェニル - 4 - (トリフルオロメチル)イソキサゾール - 5 - イル) - 4,5 - ジヒドロナフト[2,1 - d]チアゾール - 7 - カルバルデヒド

30

【 化 3 7 】



(51A)

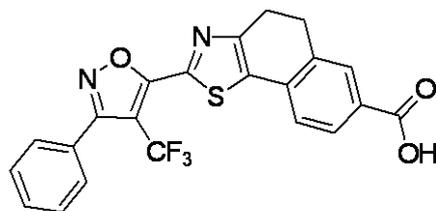
3 - フェニル - 4 - (トリフルオロメチル) - 5 - (7 - ビニル - 4,5 - ジヒドロナフト[2,1 - d]チアゾール - 2 - イル)イソキサゾール(J. Med. Chem.2016, 59(21), 9837-9854参照)(520 mg, 1.225 mmol) / THF (15 mL)の透明な溶液に、NMO / 水(0.635 mL, 3.06 mmol)、四酸化オスミウム / 水(0.449 mL, 0.074 mmol)を、室温で順に加えた。混合物を、室温で終夜攪拌した。過ヨウ素酸ナトリウム(655 mg, 3.06 mmol) / H₂O (4 mL)を、反応混合物に加えた。混合物を、窒素下において、室温で2時間攪拌して、この時点でLC - MSにより、反応が完了したことが示された。水(4 mL)を加えて、白色固体を得た。固体生成物を濾過して、水(2 x 1 mL)で洗い、減圧乾燥して、標題化合物(450 mg, 0.95 mmol, 78%収率)を得た。H P L C R e t t i m e = 4.29 min (条件 K) . L C / M S M + 1 = 427.1.

40

【 0 1 4 2 】

50

製造例 5 1 B : 2 - (3 - フェニル - 4 - (トリフルオロメチル)イソオキサゾール - 5 - イル) - 4,5 - ジヒドロナフト[2,1 - d]チアゾール - 7 - カルボン酸
【化 3 8】



(51B)

10

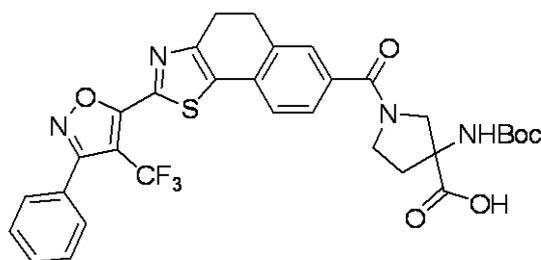
2 - (3 - フェニル - 4 - (トリフルオロメチル)イソオキサゾール - 5 - イル) - 4,5 - ジヒドロナフト[2,1 - d]チアゾール - 7 - カルバルデヒド(15 mg, 0.035 mmol) / DMSO(1 mL)の溶液に、リン酸二水素ナトリウム(10.97 mg, 0.091 mmol) / H₂O(0.3 mL)を加えた。混合物を 0 に冷却して、亜塩素酸ナトリウム(9.94 mg, 0.088 mmol) / H₂O(0.4 mL)をゆっくりと加えた。混合物を、室温まで昇温させて、次いで室温で4時間攪拌した。LC - MS分析により、部分的な変換が示された。追加の2等量の塩化ナトリウムを加えて、混合物を、室温にて15時間攪拌して、次いで50 で45分間加熱して、この時点でLC - MS分析により、反応が完了したことが示された。混合物を、冷1N HCl(15 mL)に注ぎ入れて、攪拌して、次いでEtOAcで抽出した。有機層を濃縮して、終夜真空下において乾燥させて、製造例 5 1 B(10 mg, 0.023 mmol, 64%収率)を得た。HPLC Ret time = 4.07 min(条件K); LC/MS M⁺1 = 443.2.

20

【0143】

製造例 5 1 C : 3 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 1 - (2 - (3 - フェニル - 4 - (トリフルオロメチル)イソオキサゾール - 5 - イル) - 4,5 - ジヒドロナフト[2,1 - d]チアゾール - 7 - カルボニル)ピロリジン - 3 - カルボン酸

【化 3 9】



(51C)

30

2 - (3 - フェニル - 4 - (トリフルオロメチル)イソオキサゾール - 5 - イル) - 4,5 - ジヒドロナフト[2,1 - d]チアゾール - 7 - カルボン酸(50 mg, 0.113 mmol)を、DMF(0.3 mL)およびCH₂Cl₂(1.5 mL)の共溶媒に溶解した。この溶液に、N1 - ((エチルイミノ)メチレン) - N3,N3 - ジメチルプロパン - 1,3 - ジアミン塩酸塩(22.75 mg, 0.119 mmol)およびHOBT(18.17 mg, 0.119 mmol)の溶液を加えた。混合物を、室温で50分間攪拌した。次いで、3 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ)ピロリジン - 3 - カルボン酸(26.0 mg, 0.113 mmol)を加えた。混合物を、室温で終夜攪拌して、この時点でLC - MS分析により、反応が完了したことが示された。混合物を、CH₂Cl₂(40 mL)に注ぎ入れて、0.5N HClで2回洗った。有機層を、Na₂SO₄で乾燥して、減圧下で濃縮して、製造例 5 1 C(60 mg, 0.09 mmol, 81%)を得た。HPLC Ret. Time = 1.06 min(条件G); LC/MS M⁺1 = 655.2.

40

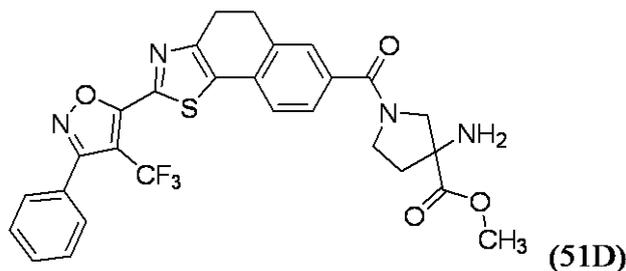
【0144】

製造例 5 1 D : メチル 3 - アミノ - 1 - (2 - (3 - フェニル - 4 - (トリフルオロメチル)

50

イソオキサゾール - 5 - イル) - 4,5 - ジヒドロナフト[2,1 - d]チアゾール - 7 - カルボニル)ピロリジン - 3 - カルボキシレート

【化40】



10

CH₂Cl₂ (3 mL) に、3 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 1 - (2 - (3 - フェニル - 4 - (トリフルオロメチル)イソオキサゾール - 5 - イル) - 4,5 - ジヒドロナフト[2,1 - d]チアゾール - 7 - カルボニル)ピロリジン - 3 - カルボン酸 (60 mg, 0.092 mmol) を溶解した。溶液を、氷水浴で 0 に冷却して、塩化オキサリル (8.79 μl, 0.101 mmol) を加えて、次いで 2 滴の DMF を滴加した。混合物を、0 で、5 分間攪拌した。次いで、CH₂Cl₂ を送風により蒸発させて、MeOH (3 mL) を加えた。混合物を、室温で 4 時間攪拌して、この時点で LC - MS 分析により、目的の生成物ピークが示された。MeOH を、減圧下で除去して、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (3 mL) を加えた。混合物を、酢酸エチルで抽出した。有機層を、終夜、高真空下で乾燥させて、生成物 (88% 収率, 55 mg) を得た。HPLC Ret. Time = 0.87 min (条件 G); LC/MS M + 1 = 569.2 .

20

【0145】

実施例 5 1 :

メチル 3 - アミノ - 1 - (2 - (3 - フェニル - 4 - (トリフルオロメチル)イソオキサゾール - 5 - イル) - 4,5 - ジヒドロナフト[2,1 - d]チアゾール - 7 - カルボニル)ピロリジン - 3 - カルボキシレート (55 mg, 0.097 mmol) / MeOH (3 mL) の溶液に、0 で、NaBH₄ (18.30 mg, 0.484 mmol) を加えた。混合物を、0 で、2 時間攪拌して、この時点で LC - MS 分析により、反応が完了していることが示された。反応を、1 N HCl でクエンチして、逆相 HPLC により精製した。分画物を含有する生成物を回収して、高真空下において終夜乾燥させて、生成物 (29 mg) をラセミ体混合物として得た。HPLC Ret. Time : 3.43 min (条件 K), LC/MS M + 1 = 541.2 . ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 7.73-7.44 (m, 8H), 3.87-3.69 (m, 6H), 3.22 (s, 4H), 2.27 (s, 1H), 2.16 (s, 1H).

30

【0146】

実施例 5 2 および 5 3

実施例 5 1 (おおよそ 35 mg) のラセミ混合物を、キラル分離により分離した。分画物 (「PK - 1」および「PK - 2」) を、MeOH (0.1% ジエチルアミンを含む) 中に回収した。各画分の純度は、分取クロマトグラフィーに基づいて > 98% であると算出された。分取クロマトグラフィー条件 : Instrument : Berger SFC MG II (LV L - L4021 Lab); カラム : AS - H 50 X 3 cm ID, 5 μm; 流量 : 85.0 mL / min; 移動相 : 85 / 15 CO₂ / MeOH (0.1% DEA を含む); 検出器波長 : 220 nm .

40

【0147】

実施例 5 2 : PK 1 : HPLC Ret time = 3.14 min (条件 K); LC/MS M + 1 = 541.2 . ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 7.72-7.52 (m, 8H), 3.94-3.79 (m, 5H), 3.72 (br. s., 1H), 3.28-3.22 (m, 4H), 2.38-2.27 (m, 1H), 2.19 (br. s., 1H).
 実施例 5 3 : PK 2 : HPLC Ret time = 3.08 min (条件 K); LC/MS M + 1 = 541.2 . ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 7.73-7.49 (m, 8H), 3.92-3.

50

74(m, 3H), 3.72-3.64(m, 2H), 3.62(s, 1H), 3.25(s, 4H), 2.17-2.02(m, 1H), 1.87(d, J=13.0 Hz, 1H).

【0148】

生物学的アッセイ

式(I)、式(II)、式(III)および式(IV)の化合物およびその塩(ここで、R₂は、-OHである)は、アルコールのリン酸化を介する生物学的活性化後のその生物学的標的(例えば、S1P1)に参与し、式(I)、式(II)、式(III)および式(IV)の活性型リン酸エステル化合物またはその塩(式中、R₂は-O P(O)(OH)₂である)を提供する。インビトロで実施例の生物学的活性の特徴分析を、合成により製造したリン酸化化合物のサンプルに対して行った。

10

【0149】

受容体 [³⁵S]GTPyS 結合アッセイ:(S1P1 GTPyS / S1P3 GTPyS) 化合物を、384 Falcon v-ボトルプレート(11点で0.5 μl / ウェル, 3倍希釈)にのせた。S1P1 / CHO細胞またはEDG3-Ga15-bl HEK293T細胞(EDG3当量 S1P3)から調製した膜は、MULTIDROP(登録商標)により化合物プレート(40 μl / ウェル, 最終タンパク質3 μg / ウェル)に添加した。 [³⁵S]GTP(1250 Ci / mmol, Perkin Elmer)をアッセイ緩衝液: 20 mM HEPES、pH 7.5、10 mM MgCl₂、150 mM NaCl、1 mM EGTA(エチレンジグリコール四酢酸)、1 mM DTT(ジチオスレイトール)、10 μM GDP、0.1% 脂肪酸不含BSAおよび10 μg / ml サポニン中で0.4 nMに希釈した。40 μlの[³⁵S]GTP溶液を0.2 nMの最終濃度で化合物プレートに加えた。反応混合物を室温で45分間保った。インキュベーション終了後、全ての化合物プレート中の混合物は、VELOCITY 11(登録商標) Vprepリキッドハンドラーによりミリポア384-ウェルFBフィルタープレートに移した。フィルタープレートは、マニホールド・エンブラ・プレートウォッシャーを用いて水で4回洗浄し、60 °Cで45分間乾燥させた。Packard TOPCOUNT(登録商標)でカウントするために、MicroScint 20シンチレーション液(30 μl)を各ウェルに加えた。EC₅₀は、試験した各化合物について得られたY_{max}(最大応答値)の50%に相当するアゴニスト濃度として定義される。

20

GTP S S1P1 EC₅₀値についてのより低い値は、GTPyS S1P1結合アッセイにおいては化合物のより高い活性を示した。GTPyS S1P3 EC₅₀値のより高い値は、GTPyS S1P3結合アッセイにおいてはより低い活性を示した(表A)。

30

【表10】

表 A

実施例 番号	S1P1 GTPgS (EC ₅₀ , nM)	S1P1 GTPgS (Ymax)	S1P3 GTPgS (EC ₅₀ , nM)
26	1	107%	190
27	10	98%	>3000
28	19	79%	>3000
29	30	58%	>3000
30	12	102%	>3000
31	20	58%	>3000
32	133	49%	>3000

40

50

【 0 1 5 0 】

げっ歯類における血中リンパ球減少アッセイ(BLR)

ルイスラットに、ビヒクル単独(ポリエチレングリコール300,「PEG300」)または試験化合物(ビヒクル中の溶液または懸濁液として)を経口投与した。化合物を、ビヒクル溶液またはビヒクル懸濁液として投与した(塩形態を用いる場合においては試験化合物の遊離の量を考慮して調整した)。血液を24時間後に採血して、血中リンパ球数をADVIA 120血液分析器(Siemens Healthcare Diagnostics)で決定した。結果は、各測定時にビヒクルで処理した群と比較して、循環リンパ球の割合の減少として評価された。この結果は、各処理群内の全ての動物の平均的な結果を示す(n=2)。上記した血中リンパ球減少アッセイ(BLR)の結果は、表Bに示される。

【表11】

表B

実施例 番号	4時間				24時間			
	BL ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Lymp. Red.	Patent (nM)	Phos. (nM)	BL ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Lymp. Red.	Patent (nM)	Phos. (nM)
1	5.7	40%	66	63	1.8	77%	111	303
2	4.9	41%	108	79	8.2	0%	<19	<10
5	2.8	66%	77	97	4.5	48%	9	8
6	3.4	59%	109	142	1.5	82%	66	164
7	1.9	79%	1	120	1.2	87%	142	58
8	2.5	74%	35	34	2.4	68%	7	20
9	2.8	66%	72	62	1.4	82%	31	<5
10	1.7	82%	9	15	4.1	48%	1	2
11	2.3	72%	87	43	2.1	76%	16	10
12	2.8	67%	81	71	1.8	80%	29	26
13	2.5	73%	65	33	1.4	83%	78	249
14	2.6	69%	15	10	2.1	75%	8	8
15	1.7	80%	31		1.8	80%	17	
16	2.9	65%	28	5	1.9	77%	21	<5
17	5.8	37%	33	569	8.4	0%	0	192
18	5.9	30%	113		6.4	27%	18	
19	7.5	9%	48	12	8.2	2%	37	19
20	5.7	31%	97	39	3.1	63%	68	<5

本発明の化合物は、S1P1受容体のアゴニストとしての活性を有しており、血中リンパ球減少アッセイの低下をもたらし、そのため様々なS1P1受容体に関連した症状を治療、予防または治癒する際に使用され得る。驚くべき本発明の化合物の選択性は、自己免疫および炎症性疾患、例えば、多発性硬化症、関節リウマチ、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーセス、乾癬または血管性疾患を治療、予防または治癒する際のその使用可能性を提示する。本発明の化合物の他の使用可能性は、移植された臓器の拒絶反応を最小または低

減することを包含する。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
			A 6 1 P	29/00	1 0 1

弁理士 釜平 双美

(74)代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

(72)発明者 ダヴィド・マルクー

アメリカ合衆国08543ニュージャージー州プリンストン、ルート206アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ハイ・ユン・シャオ

アメリカ合衆国08543ニュージャージー州プリンストン、ルート206アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ティ・ジー・ムラリ・ダール

アメリカ合衆国08543ニュージャージー州プリンストン、ルート206アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 アラリック・ジェイ・ディックマン

アメリカ合衆国08543ニュージャージー州プリンストン、ルート206アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官 伊佐地 公美

(56)参考文献 特表2013-509431(JP,A)

国際公開第2016/028959(WO,A1)

特表2010-513532(JP,A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

A 6 1 P

C 0 7 F

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