

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6496823号
(P6496823)

(45) 発行日 平成31年4月10日(2019.4.10)

(24) 登録日 平成31年3月15日(2019.3.15)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/12	(2006.01)	C O 7 D 401/12	C S P
C O 7 D 405/14	(2006.01)	C O 7 D 405/14	
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	

請求項の数 23 (全 82 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-528139 (P2017-528139)
 (86) (22) 出願日 平成27年11月25日(2015.11.25)
 (65) 公表番号 特表2017-535585 (P2017-535585A)
 (43) 公表日 平成29年11月30日(2017.11.30)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2015/077596
 (87) 国際公開番号 W02016/083433
 (87) 国際公開日 平成28年6月2日(2016.6.2)
 審査請求日 平成29年12月13日(2017.12.13)
 (31) 優先権主張番号 14195032.9
 (32) 優先日 平成26年11月26日(2014.11.26)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 514298139
 バイエル・ファルマ・アクティエンゲゼル
 シャフト
 ドイツ・13353・ベルリン・ミュラー
 シュトラーセ・178
 (74) 代理人 100108453
 弁理士 村山 靖彦
 (74) 代理人 100110364
 弁理士 実広 信哉
 (74) 代理人 100133400
 弁理士 阿部 達彦
 (72) 発明者 ウルリッヒ・ボーテ
 ドイツ・13187・ベルリン・カヴァリ
 エールシュトラーセ・15

最終頁に続く

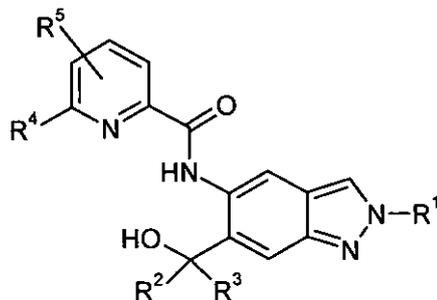
(54) 【発明の名称】 新規置換インダゾール、その製造方法、前記新規置換インダゾールを含む医薬製剤、および薬剤を製造するための前記新規置換インダゾールの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(1)

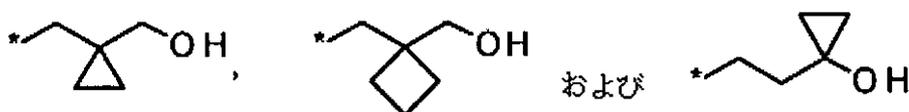
【化1】



(式中、

R¹は、C₁-C₆-アルキルであり、ここで、前記C₁-C₆-アルキル基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシル、非置換または一もしくは多ハロゲン置換C₃-C₆-シクロアルキル、またはR⁶、R⁷SO₂、R⁷SOまたはR⁸O基、または：

【化2】



から選択される基により同一に、または異なるように一置換または多置換され、

ここで、*は、分子の残りの部分への前記基の結合部位を表し；

R²およびR³は常に同じ定義を有し、かついずれも水素またはC₁-C₆-アルキルであり；

R⁴は、ハロゲン、シアノ、非置換、または同一に、もしくは異なるように一置換または多置換されたC₁-C₆-アルキルあるいは非置換、または同一に、もしくは異なるように一置換または多置換されたC₃-C₆-シクロアルキルであり、ここで、前記置換における置換基は、ハロゲンおよびヒドロキシルの群から選択され；

R⁵は、水素、ハロゲンあるいは非置換または一もしくは多ハロゲン置換C₁-C₆-アルキルであり；

R⁶は、ヘテロ原子、またはO、S、SOおよびSO₂の群からのヘテロ基を含む、4個~6個の環原子を有する非置換または一もしくは二メチル置換単環式飽和複素環であり；

R⁷は、C₁-C₆-アルキルであり、ここで、前記C₁-C₆-アルキル基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシルもしくはC₃-C₆-シクロアルキルにより同一に、もしくは異なるように一置換または多置換され；

あるいはR⁷は、C₃-C₆-シクロアルキルであり；

R⁸は、C₁-C₆-アルキルであり、ここで、前記C₁-C₆-アルキル基は、非置換であるか、またはハロゲンにより同一に、もしくは異なるように一置換もしくは多置換される。)の化合物、ならびに、そのジアステレオマー、エナンチオマー、塩、溶媒和物、または前記塩の溶媒和物。

【請求項2】

R¹が、C₁-C₆-アルキルであり、ここで、前記C₁-C₆-アルキル基は、非置換であるか、あるいはフッ素、ヒドロキシルまたはR⁶、R⁷SO₂、R⁷SOまたはR⁸O基により同一に、または異なるように一置換または多置換され；

R²およびR³が常に同じ定義を有し、かついずれも水素またはC₁-C₃-アルキルであり；

R⁴が、ハロゲン、シアノまたはC₁-C₃-アルキルであり、ここで、前記C₁-C₃-アルキル基は、非置換であるか、またはハロゲンもしくはヒドロキシルにより同一に、もしくは異なるように一置換もしくは多置換され；

R⁵が、水素、フッ素、塩素またはC₁-C₃-アルキルであり；

R⁶が、オキセタニルまたはテトラヒドロフラニルであり；

R⁷が、C₁-C₄-アルキルであり、ここで、前記C₁-C₄-アルキル基は、非置換であるか、またはヒドロキシルもしくはシクロプロピルにより一置換され、または3個のフッ素原子で置換され；

R⁸が、非置換C₁-C₄-アルキル基または三フッ素置換C₁-C₄-アルキル基である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R⁴が、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルまたはメチルである、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

R⁵が、水素またはフッ素である、請求項1、2または3に記載の化合物。

【請求項5】

R²およびR³がいずれも水素またはメチルである、請求項1、2、3または4に記載の化合物。

【請求項6】

10

20

30

40

50

R¹が、C₂ - C₆ - アルキルであり、ここで、前記C₂ - C₆ - アルキル基は非置換であるか、または

前記C₂ - C₆ - アルキル基は、一、二または三フッ素置換され、または

前記C₂ - C₆ - アルキル基は、ヒドロキシル、R⁶、R⁷SO₂またはR⁸Oにより一置換され、

またはR¹は、オキセタニル置換C₁ - C₃ - アルキル基であり；

R²およびR³が常に同じ定義を有し、かついずれも水素またはメチルであり；

R⁴が、非置換または一もしくは多ハロゲン置換C₁ - C₃ - アルキル基、あるいは1個のヒドロキシル基で置換されたC₁ - C₃ - アルキル基、あるいは1個のヒドロキシル基および3個のフッ素原子で置換されたC₁ - C₃ - アルキル基であり；

R⁵が、水素、フッ素またはC₁ - C₃ - アルキルであり；

R⁷が、C₁ - C₃ - アルキルであり；

R⁸が、非置換C₁ - C₄ - アルキル基または三フッ素置換C₁ - C₄ - アルキル基である、請求項2に記載の化合物。

10

【請求項7】

R¹が、ヒドロキシルまたはC₁ - C₃ - アルコキシまたはトリフルオロメトキシまたは2, 2, 2 - トリフルオロエトキシまたはトリフルオロメチルで置換されたC₂ - C₅ - アルキル基であり、または

メチル - SO₂置換C₂ - C₄ - アルキル基であり、または

オキセタン - 3 - イル置換C₁ - C₂ - アルキル基であり；

R²およびR³が常に同じ定義を有し、かついずれも水素またはメチルであり；

R⁴が、メチル、エチル、トリフルオロ - C₁ - C₃ - アルキル、ジフルオロ - C₁ - C₃ - アルキル、ヒドロキシメチル、1 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イルおよび2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチルであり；

R⁵が、水素、フッ素またはメチルである、請求項6に記載の化合物。

20

【請求項8】

R¹が、4, 4, 4 - トリフルオロブチル、3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル、3 - ヒドロキシブチル、3 - メトキシプロピル、3 - ヒドロキシプロピル、3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル、3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルプロピル、3 - トリフルオロメトキシプロピル、2 - メトキシエチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - (メチルスルホニル)エチルまたは3 - (メチルスルホニル)プロピルであり；

R²およびR³がいずれもメチルまたは水素であり；

R⁴が、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルまたはメチルであり；

R⁵が、水素またはフッ素である、請求項7に記載の化合物。

30

【請求項9】

R¹が、3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル、3 - ヒドロキシブチル、3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル、3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルプロピル、3 - (メチルスルホニル)プロピルまたは2 - (メチルスルホニル)エチルであり；

R²およびR³がいずれもメチルであり；

R⁴が、ジフルオロメチルまたはトリフルオロメチルであり；

R⁵が水素である、請求項8に記載の化合物。

40

【請求項10】

R¹が、3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル、3 - ヒドロキシブチル、3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル、3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルプロピル、3 - (メチルスルホニル)プロピルまたは2 - (メチルスルホニル)エチルであり；

R²およびR³がいずれもメチルであり；

R⁴がメチルであり；

R⁵がフッ素であり、ここで、R⁵は、R⁴に対してオルト位にある、請求項8に記載の化合物。

【請求項11】

以下の請求項1から10のいずれか一項に記載の化合物：

50

- 1) N - [6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - (2 - メトキシエチル) - 2H - インダゾール - 5 - イル] - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド
- 2) N - [6 - (ヒドロキシメチル) - 2 - (2 - メトキシエチル) - 2H - インダゾール - 5 - イル] - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド
- 3) N - [6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - (3 - メトキシプロピル) - 2H - インダゾール - 5 - イル] - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド
- 4) N - [6 - (ヒドロキシメチル) - 2 - (3 - メトキシプロピル) - 2H - インダゾール - 5 - イル] - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド
- 5) N - [2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2H - インダゾール - 5 - イル] - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド 10
- 6) N - [6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 2H - インダゾール - 5 - イル] - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド
- 7) N - [2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 2H - インダゾール - 5 - イル] - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド
- 8) N - [6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - (オキセタン - 3 - イルメチル) - 2H - インダゾール - 5 - イル] - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド
- 9) N - [6 - (ヒドロキシメチル) - 2 - (オキセタン - 3 - イルメチル) - 2H - インダゾール - 5 - イル] - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド
- 10) N - { 6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - [3 - (メチルスルホニル) プロピル] - 2H - インダゾール - 5 - イル } - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド 20
- 11) N - [2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2H - インダゾール - 5 - イル] - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド
- 12) N - { 6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - [2 - (メチルスルホニル) エチル] - 2H - インダゾール - 5 - イル } - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド
- 13) 6 - (ジフルオロメチル) - N - [2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2H - インダゾール - 5 - イル] ピリジン - 2 - カルボキサミド 30
- 14) 6 - (ジフルオロメチル) - N - { 6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - [2 - (メチルスルホニル) エチル] - 2H - インダゾール - 5 - イル } ピリジン - 2 - カルボキサミド
- 15) 6 - (ジフルオロメチル) - N - [6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 2H - インダゾール - 5 - イル] ピリジン - 2 - カルボキサミド
- 16) N - [6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - (4, 4, 4 - トリフルオロブチル) - 2H - インダゾール - 5 - イル] - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド
- 17) N - { 6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - [3 - (トリフルオロメトキシ) プロピル] - 2H - インダゾール - 5 - イル } - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド 40
- 18) N - { 6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - [3 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) プロピル] - 2H - インダゾール - 5 - イル } - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド
- 19) 5 - フルオロ - N - [2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2H - インダゾール - 5 - イル] - 6 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド
- 20) N - [2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2H - インダゾール - 5 - イル] - 6 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド 50

21) 6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - N - [6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - (4, 4, 4 - トリフルオロブチル) - 2H - インダゾール - 5 - イル] ピリジン - 2 - カルボキサミド

22) N - { 2 - [2 - (1 - ヒドロキシシクロプロピル) エチル] - 6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2H - インダゾール - 5 - イル } - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド。

【請求項 1 2】

疾患の治療および/または予防のための、請求項1から11のいずれか一項に記載の一般式(1)の化合物。

【請求項 1 3】

腫瘍性障害、皮膚障害、婦人科障害、心血管障害、肺障害、眼障害、神経障害、代謝障害、肝障害、炎症性障害、自己免疫障害および疼痛の治療および/または予防のための方法における使用のための、請求項1から11のいずれか一項に記載の一般式(1)の化合物。

【請求項 1 4】

リンパ腫、黄斑変性症、乾癬、紅斑性狼瘡、多発性硬化症、COPD、痛風、NASH、肝線維症、インスリン抵抗性、メタボリックシンドローム、脊椎関節炎および関節リウマチ、子宮内膜症および子宮内膜症の関連痛、ならびに月経困難症、性交疼痛症、排尿障害および排便障害などの他の子宮内膜症の随伴症状の治療および/または予防のための方法における使用のための、請求項1から11のいずれか一項に記載の一般式(1)の化合物。

【請求項 1 5】

急性、慢性、炎症性および神経障害性の疼痛を含む疼痛、痛覚過敏の疼痛、異痛、変形性関節症、関節リウマチおよび脊椎関節炎を含む関節炎による疼痛、月経前痛、子宮内膜症の関連痛、術後痛、間質性膀胱炎による疼痛、CRPS(複合性局所疼痛症候群)、三叉神経痛、前立腺炎による疼痛、脊髄損傷によって引き起こされる疼痛、炎症誘発性疼痛、腰痛、癌性疼痛、化学療法関連痛、HIV治療誘発性神経障害、火傷誘発性疼痛および慢性疼痛の治療および/または予防のための方法における使用のための、請求項1から11のいずれか一項に記載の一般式(1)の化合物。

【請求項 1 6】

医薬品の製造のための請求項1から11のいずれか一項に記載の一般式(1)の化合物の使用。

【請求項 1 7】

前記医薬品が、腫瘍性障害、皮膚障害、婦人科障害、心血管障害、肺障害、眼障害、神経障害、代謝障害、肝障害、炎症性障害、自己免疫障害および疼痛の治療および/または予防のために使用される、請求項16に記載の使用。

【請求項 1 8】

リンパ腫、黄斑変性症、乾癬、紅斑性狼瘡、多発性硬化症、COPD、痛風、NASH、肝線維症、インスリン抵抗性、メタボリックシンドローム、脊椎関節炎および関節リウマチ、子宮内膜症および子宮内膜症の関連痛、ならびに月経困難症、性交疼痛症、排尿障害および排便障害などの他の子宮内膜症の随伴症状の治療および/または予防のための、請求項16または17に記載の使用。

【請求項 1 9】

急性、慢性、炎症性および神経障害性の疼痛を含む疼痛、痛覚過敏の疼痛、異痛、変形性関節症、関節リウマチおよび脊椎関節炎を含む関節炎による疼痛、月経前痛、子宮内膜症の関連痛、術後痛、間質性膀胱炎による疼痛、CRPS(複合性局所疼痛症候群)、三叉神経痛、前立腺炎による疼痛、脊髄損傷によって引き起こされる疼痛、炎症誘発性疼痛、腰痛、癌性疼痛、化学療法関連痛、HIV治療誘発性神経障害、火傷誘発性疼痛および慢性疼痛の治療および/または予防のための、請求項16または17に記載の使用。

【請求項 2 0】

不活性で非毒性の薬剤的に適した賦形剤と組み合わせた、請求項1から11のいずれか一項に記載の式(1)の化合物を含む医薬品。

10

20

30

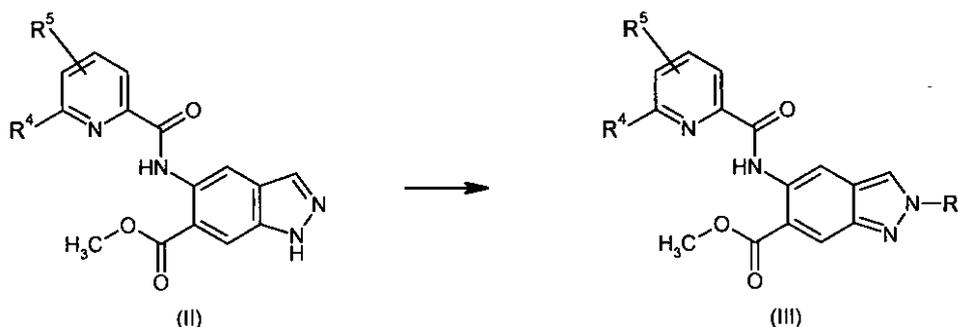
40

50

【請求項 2 1】

一般式 (II)

【化 3】



10

(式中、

R¹は、4,4,4-トリフルオロブチル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、3-メトキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル、3-トリフルオロメトキシプロピル、2-メトキシエチル、2-ヒドロキシエチル、2-(メチルスルホニル)エチルまたは3-(メチルスルホニル)プロピルであり；

20

R⁴は、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルまたはメチルであり；

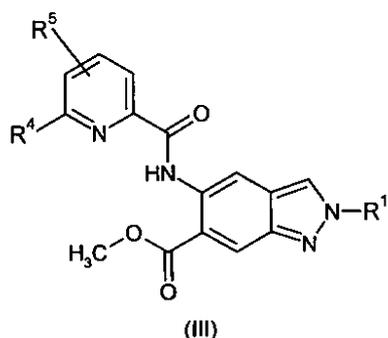
R⁵は、水素またはフッ素である。)

の化合物から、(II)と適切に置換されたハロゲン化アルキルまたはアルキル4-メチルベンゼンスルホナートとの炭酸カリウムの存在下での反応により、一般式(III)の化合物を調製するための方法。

【請求項 2 2】

一般式 (III)

【化 4】



30

(式中、

R¹は、4,4,4-トリフルオロブチル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、3-メトキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシブチル、3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル、3-トリフルオロメトキシプロピル、2-メトキシエチル、2-ヒドロキシエチル、2-(メチルスルホニル)エチル、3-(メチルスルホニル)プロピルまたは2-(1-ヒドロキシシクロプロピル)エチルであり；

40

R⁴は、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルまたはメチルであり；および

R⁵は、水素またはフッ素である。)

の化合物、ならびに、そのジアステレオマー、エナンチオマー、塩、溶媒和物、または前記塩の溶媒和物。

【請求項 2 3】

50

メチル5 - { [(5 - フルオロ - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 2H - インダゾール - 6 - カルボキシラートまたはメチル2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 5 - ({ [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] カルボニル } アミノ) - 2H - インダゾール - 6 - カルボキシラートである、請求項22に記載の一般式 (III) の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【 0 0 0 1 】

本願は、新規の置換インダゾール、その調製のための工程、新規化合物の調製における使用のための中間体、疾患の治療および/または予防のための新規の置換インダゾールの使用、ならびに疾患、特に増殖性障害、自己免疫障害、代謝障害および炎症性障害、例えば、関節リウマチ、脊椎関節炎（特に乾癬性脊椎関節炎およびベヒテレフ病）、慢性閉塞性肺疾患（略記：COPD）、多発性硬化症、全身性紅斑性狼瘡、痛風、メタボリックシンドローム、脂肪肝炎、インスリン抵抗性、子宮内膜症および炎症誘発性疼痛または慢性疼痛、およびリンパ腫の治療および/または予防のための医薬品の製造のためのその使用に関する。

10

【 0 0 0 2 】

本発明は、インターロイキン - 1受容体関連キナーゼ4 (IRAK4) を阻害する一般式 (I) の新規の置換インダゾールに関する。

【背景技術】

20

【 0 0 0 3 】

ヒトIRAK4 (インターロイキン - 1受容体関連キナーゼ4) は、免疫系の活性化において重要な役割を果たす。したがって、このキナーゼは、炎症抑制物質の開発のための重要な治療標的分子である。IRAK4は多数の細胞によって発現され、Toll様受容体 (TLR) (TLR3を除く。)、ならびに、IL - 1R (受容体)、IL - 18R、IL - 33RおよびIL - 36Rからなるインターロイキン (IL) - 1 ファミリーの受容体の、シグナル伝達を媒介する (JanewayおよびMedzhitov , Annu . Rev . Immunol . , 2002 ; Dinarello , Annu . Rev . Immunol . , 2009 ; FlanneryおよびBowie , Biochemical Pharmacology , 2010) 。

【 0 0 0 4 】

IRAK4ノックアウトマウスも、IRAK4を欠く患者からのヒト細胞も、TLR (TLR3を除く。) およびIL - 1 ファミリーによる刺激に反応しない (Suzuki , Suzukiら、Nature , 2002 ; Davidson , Currieら、The Journal of Immunology , 2006 ; Ku , von Bernuthら、JEM , 2007 ; Kim , Staschkeら、JEM , 2007) 。

30

【 0 0 0 5 】

TLRリガンドまたはIL - 1 ファミリーのリガンドのそれぞれの受容体への結合は、MyD88 [骨髄分化一次応答遺伝子 (88)] の動員および受容体への結合をもたらす。その結果、MyD88はIRAK4と相互作用し、キナーゼIRAK1またはIRAK2と相互作用してこれらを活性化する活性複合体が形成される (Kollwee , Mackensenら、Journal of Biological Chemistry , 2004 ; Preciousら、J . Biol . Chem . , 2009) 。この結果、NF (核因子) - Bシグナル伝達経路およびMAPK (マイトジェン活性化プロテインキナーゼ) シグナル経路が活性化される (Wang , Dengら、Nature , 2001) 。NF - Bシグナル経路およびMAPKシグナル経路の両方の活性化は、異なる免疫過程に関連する過程をもたらす。例えば、サイトカイン、ケモカインおよびCOX - 2 (シクロオキシゲナーゼ - 2) などのさまざまな炎症性シグナル分子および酵素の発現が増加し、炎症関連遺伝子、例えば、COX - 2、IL - 6 (インターロイキン - 6)、IL - 8のmRNA安定性が増す (Holtmann , Enningaら、Journal of Biological Chemistry , 2001 ; Datta , Novotnyら、The Journal of Immunology , 2004) 。さらに、これらの過程は、特定の細胞型、例えば、単球、マクロファージ、樹状細胞、T細胞およびB細胞の増殖分化に関連することもある (Wan , Chiら、Nat Immunol , 2006 ; McGettrick およびJ . O ' Neill , British Journal of Haematology , 2007) 。

40

【 0 0 0 6 】

50

さまざまな炎症性障害の病態における IRAK4 の中心的役割は、野生型 (WT) マウスと、IRAK4 のキナーゼ不活化形態 (IRAK4 KDKI) を有する遺伝子改変動物との直接比較によって既に示されていた。IRAK4 KDKI 動物は、多発性硬化症、アテローム動脈硬化症、心筋梗塞およびアルツハイマー病の動物モデルにおいて、臨床像が改善されている (Rekhter, Staschkeら、Biochemical and Biophysical Research Communication, 2008; Maekawa, Mizueら、Circulation, 2009; Staschke, Dongら、The Journal of Immunology, 2009; Kim, Febbraioら、The Journal of Immunology, 2011; Cameron, Tseら、The Journal of Neuroscience, 2012)。さらに、動物モデルにおける IRAK4 の欠失は、改善された抗ウイルス反応および同時に減少した全身性炎症によって、ウイルス誘発心筋炎から保護することが明らかになった (Valaperti, Nishiiら、Circulation, 2013)。IRAK4 の発現は、Vogt - 小柳 - 原田症候群の疾患活動性と相関することも示されている (Sun, Yangら、PLoS ONE, 2014)。さらに、全身性紅斑性狼瘡 (SLE) の発病における重要な過程である、形質細胞様樹状細胞による免疫複合体媒介性の IFN γ (インターフェオンアルファ) 産生に対する IRAK4 の高い関連性が示されている (Chiangら、The Journal of Immunology, 2010)。さらに、シグナル伝達経路は肥満症に関連している (Ahmad, R., P. Shihabら、Diabetology & Metabolic Syndrome, 2015)。

【 0 0 0 7 】

先天性免疫における IRAK4 の極めて重要な役割と同様に、適応免疫の構成要素である Th17 T 細胞の分化に IRAK4 が影響することも示唆されている。IRAK4 キナーゼ活性が存在しないとき、WT マウスと比べて少ない IL-17 産生 T 細胞 (Th17 T 細胞) が産生される。IRAK4 の阻害は、アテローム動脈硬化症、1 型真性糖尿病、関節リウマチ、脊椎関節炎 (特に乾癬性脊椎関節炎およびベヒテレフ病)、紅斑性狼瘡、乾癬、白斑、巨細胞性動脈炎、慢性炎症性腸疾患およびウイルス性疾患、例えば、HIV (ヒト免疫不全ウイルス)、肝炎ウイルスの予防法および / または治療を可能にする (Staschkeら、The Journal of Immunology, 2009; Marquezら、Ann Rheum Dis, 2014; Zambrano - Zaragozaら、International Journal of Inflammation, 2014; Wangら、Experimental and Therapeutic Medicine, 2015; Cicciaら、Rheumatology, 2015)。

【 0 0 0 8 】

TLR (TLR3 を除く。) および IL-1 受容体ファミリーの MyD88 媒介性シグナルカスケードにおける IRAK4 の中心的役割によって、述べた受容体によって媒介される障害の予防法および / または治療のために IRAK4 の阻害を利用することができる。TLR ならびに IL-1 受容体ファミリーの構成要素は、関節リウマチ、乾癬、関節炎、重症筋無力症、血管炎、例えば、ベーチェット病、多発性血管炎および巨細胞性動脈炎を伴う肉芽腫症、膵炎、全身性紅斑性狼瘡、皮膚筋炎および多発性筋炎、例えば、インスリン抵抗性、高血圧、異常リポ蛋白血症および肥満症、真性糖尿病 (1 型および 2 型)、糖尿病性腎症、変形性関節症、シェーグレン症候群および敗血症を含むメタボリックシンドロームの発病に参与する (Yang, Tuzunら、J Immunol, 2005; Candia, Marquezら、The Journal of Rheumatology, 2007; Scanzello, Plaasら、Curr Opin Rheumatol, 2008; Deng, Ma - Krupaら、Circ Res, 2009; Roger, Froidevauxら、PNAS, 2009; Devaraj, Tobiasら、Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011; Kim, Choら、Clin Rheumatol, 2010; Carrascoら、Clinical and Experimental Rheumatology, 2011; Gambuzza, Licataら、Journal of Neuroimmunology, 2011; Fresno, Archives Of Physiology And Biochemistry, 2011; Volin および Koch, J Interferon Cytokine Res, 2011; Akash, Shenら、Journal of Pharmaceutical Sciences, 2012; Goh および Midwood, Rheumatology, 2012; Dasu, Ramirezら、Clinical Science, 2012; Ouziel, Gustotら、Am J Pathol, 2012; Ramirez および Dasu, Curr Diabetes Rev, 2012; Okiyamaら、Arthritis Rheum, 2012; Chenら、Arthritis Research & Therapy, 2013; Holle, Windmollerら、Rheumatology (Oxford), 2013; Li, Wangら、Pharmacology & Therapeutics, 2013; Sedimbi, Hagglofら、Cell Mol Life Sci, 2013; Caso, Costaら、Mediators of Inflammation, 2014; Cordiglieri, Maroldaら、J Autoimmun, 2014; Jialal, Majorら、J Diabetes Complications, 2014; Kaplan, Yazganら、Scand J Gastroenterol

10

20

30

40

50

, 2014 ; Talabot - Ayeら、Cytokine , 2014 ; Zong , Dorphら、Ann Rheum Di , 2014 ; Ballak , Stienstraら、Cytokine , 2015 ; Timper , Seeligら、J Diabetes Complications , 2015)。乾癬、アトピー性皮膚炎、キンドラー症候群、水疱性類天疱瘡、アレルギー性接触皮膚炎、円形脱毛症、反対型ざ瘡および尋常性ざ瘡などの皮膚疾患は、IRAK4媒介性TLRシグナル伝達経路ならびにIL - 1Rファミリーに関連する (Schmidt , Mittnachtら、J Dermatol Sci , 1996 ; Hoffmann , J Investig Dermatol Symp Proc , 1999 ; Gilliet , Conradら、Archives of Dermatology , 2004 ; Niebuhr , Langnickelら、Allergy , 2008 ; Miller , Adv Dermatol , 2008 ; Terhorst , Kalaliら、Am J Clin Dermatol , 2010 ; Viguier , Guigueら、Annals of Internal Medicine , 2010 ; Cevikbas , Steinhoff , J Invest Dermatol , 2012 ; Minkis , Aksentijevichら、Archives of Dermatology , 2012 ; Dispenza , Wolpertら、J Invest Dermatol , 2012 ; Minkis , Aksentijevichら、Archives of Dermatology , 2012 ; Gresnigtおよびvan de Veerdonk , Seminars in Immunology , 2013 ; Selway , Kurczabら、BMC Dermatology , 2013 ; Sedimbi , Hagglofら、Cell Mol Life Sci , 2013 ; Wollina , Kochら、Indian Dermatol Online , 2013 ; Foster , Baliwagら、The Journal of Immunology , 2014)。

【 0 0 0 9 】

肺線維症、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)、急性肺傷害 (ALI)、間質性肺疾患 (ILD)、サルコイドーシスおよび肺高血圧症などの肺障害も、さまざまなTLR媒介性シグナル経路との関連を示す。肺障害の発病は、感染過程または非感染過程のいずれかに影響されることがある (Ramirez Cruz , Maldonado Bernalら、Rev Alerg Mex , 2004 ; Jeyaseelan , Chuら、Infection and Immunity , 2005 ; Seki , Tasakaら、Inflammation Research , 2010 ; Xiang , Fanら、Mediators of Inflammation , 2010 ; Margaritopoulos , Antoniouら、Fibrogenesis & Tissue Repair , 2010 ; Hilberath , Carloら、The FASEB Journal , 2011 ; Nadigel , Prefontaineら、Respiratory Research , 2011 ; KovachおよびStandiford , International Immunopharmacology , 2011 ; Bauer , Shapiroら、Mol Med , 2012 ; Deng , Yangら、PLoS One , 2013 ; Freeman , Martinezら、Respiratory Research , 2013 ; Dubaniewicz , A . , Human Immunology , 2013)。TLRおよびIL - 1Rファミリーメンバーは、アレルギー、ベーチェット病、痛風、紅斑性狼瘡、成人発症スティル病、心外膜炎などの他の炎症性障害、ならびに潰瘍性大腸炎およびクローン病などの慢性炎症性腸疾患、移植拒絶反応および移植片対宿主反応の発病にも関与し、したがって、この場合、IRAK4の阻害は、適した予防的および / または治療的アプローチである (Liu - Bryan , Scottら、Arthritis & Rheumatism , 2005 ; Piggott , Eisenbarthら、J Clin Invest , 2005 ; Christensen , Shupeら、Immunity , 2006 ; Cario , Inflammatory Bowel Diseases , 2010 ; Nickerson , Christensenら、The Journal of Immunology , 2010 ; Rakoff - Nahoum , Haoら、Immunity , 2006 ; Heimesaat , Fischerら、PLoS ONE , 2007 ; Heimesaat , Nogaiら、Gut , 2010 ; Kobori , Yagiら、J Gastroenterol , 2010 ; Schmidt , Raghavanら、Nat Immunol , 2010 ; Shi , Mucsiら、Immunological Reviews , 2010 ; LeventhalおよびSchroppel , Kidney Int , 2012 ; Chen , Linら、Arthritis Res Ther , 2013 ; Hao , Liuら、Curr Opin Gastroenterol , 2013 ; KreiselおよびGoldstein , Transplant International , 2013 ; Li , Wangら、Pharmacology & Therapeutics , 2013 ; Walsh , Carthyら、Cytokine & Growth Factor Reviews , 2013 ; Zhu , Jiangら、Autoimmunity , 2013 ; YapおよびLai , Nephrology , 2013 ; Vennegaard , Dyring - Andersenら、Contact Dermatitis , 2014 ; D ' Elia , Brucatoら、Clin Exp Rheumatol , 2015 ; Jain , Thongprayoonら、Am J Cardiol . , 2015 ; Li , Zhangら、Oncol Rep . , 2015)。

【 0 0 1 0 】

子宮腺筋症、月経困難症、性交疼痛症および子宮内膜症、特に子宮内膜症の関連痛、ならびに月経困難症、性交疼痛症、排尿障害および排便障害などの他の子宮内膜症の随伴症状など、TLRおよびIL - 1Rファミリーによって媒介される婦人科障害は、IRAK4阻害剤の予防的および / または治療的使用によって良い影響を受ける可能性がある (Akoum , Lawsonら、Human Reproduction , 2007 ; Allhorn , Boingら、Reproductive Biology and Endocri

10

20

30

40

50

nology, 2008; Lawson, Bourcierら、Journal of Reproductive Immunology, 2008; Sikora, Mielczarek - Palaczら、American Journal of Reproductive Immunology, 2012; Khan, Kitajimaら、Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2013; Santulli, Borgheseら、Human Reproduction, 2013)。IRAK4阻害剤の予防的および/または治療的使用は、アテローム動脈硬化症に対しても良い影響を与える可能性がある (Seneviratne, Sivagurunathanら、Clinica Chimica Acta, 2012; Falck - Hansen, Kassiteridiら、International Journal of Molecular Sciences, 2013; Sedimbi, Hagglofら、Cell Mol Life Sci, 2013)。

【 0 0 1 1 】

既に述べた障害に加えて、IRAK4媒介性TLR過程は、網膜虚血、角膜炎、アレルギー性結膜炎、乾性角結膜炎、黄斑変性症およびブドウ膜炎などの眼障害の発病において記載されている (KaarnirantaおよびSalminen、J Mol Med (Berl), 2009; SunおよびPearlman、Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2009; RedfernおよびMcDermott、Experimental Eye Research, 2010; Kezic, Taylorら、J Leukoc Biol, 2011; Chang, McCluskeyら、Clinical & Experimental Ophthalmology, 2012; Guo, Gaoら、Immunol Cell Biol, 2012; Lee, Hattoriら、Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2012; Qi, Zhaoら、Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2014)。

【 0 0 1 2 】

IRAK4の阻害は、線維性障害、例えば、肝線維症、心筋炎、原発性胆汁性肝硬変、嚢胞性線維症に適した治療的アプローチでもある (Zhao, Zhaoら、Scand J Gastroenterol, 2011; Benias, Gopalら、Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2012; Yang, L. およびE. Seki、Front Physiol, 2012; Liu, Huら、Biochim Biophys Acta., 2015)。

【 0 0 1 3 】

TLRファミリーおよびIL - 1Rファミリーによって媒介される障害においてIRAK4が重要な位置にあることから、慢性肝障害、例えば、脂肪肝炎、ならびに特に非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) および/または非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、アルコール性脂肪性肝炎 (ASH) を、IRAK4阻害剤を用いた予防的および/または治療的方法で治療することが可能である (Nozaki, Saibaraら、Alcohol Clin Exp Res, 2004; Csak, T., A. Velayudhamら、Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2011; Miura, Kodamaら、Gastroenterology, 2010; Kamari, Shaishら、J Hepatol, 2011; Ye, Liら、Gut, 2012; Roh, Seki, J Gastroenterol Hepatol, 2013; Ceccarelli, S., V. Nobiliら、World J Gastroenterol, 2014; Miura, Ohnishi, World J Gastroenterol, 2014; Stojasavljevic, Palcicら、World J Gastroenterol, 2014)。

【 0 0 1 4 】

TLR媒介過程におけるIRAK4の中心的役割によって、IRAK4の阻害は、心血管障害および神経障害、例えば、心筋再灌流障害、心筋梗塞、高血圧 (Oyama, Blaisら、Circulation, 2004; Timmers, Sluijterら、Circulation Research, 2008; FangおよびHu、Med Sci Monit, 2011; Bijani, International Reviews of Immunology, 2012; Bomfim, Dos Santosら、Clin Sci (Lond), 2012; ChristiaおよびFrangogiannis、European Journal of Clinical Investigation, 2013; ThompsonおよびWebb、Clin Sci (Lond), 2013; Hernanz, Martinez - Revellésら、British Journal of Pharmacology, 2015; Frangogiannis, Curr Opin Cardiol, 2015; Bomfim, Echemら、Life Sciences, 2015)、ならびにアルツハイマー病、脳卒中、頭蓋脳外傷、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) およびパーキンソン病 (Brough, Tyrrellら、Trends in Pharmacological Sciences, 2011; CartyおよびBowie、Biochemical Pharmacology, 2011; Denes, Kitazawa, Chengら、The Journal of Immunology, 2011; Lim, Kouら、The American Journal of Pathology, 2011; BeraudおよびMaguire - Zeiss、Parkinsonism & Related Disorders, 2012; Denes, Wilkinsonら、Disease Models & Mechanisms, 2013; Noelker, Morelら、Sci. Rep., 2013; Wang, Wangら、Stroke, 2013; Xiang, Chaoら、Rev Neurosci, 2015; Lee, Leeら、J Neuroinflammation, 2015) の治療および/または予防も可能にする。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 5 】

IRAK4を介したTLR媒介性シグナルおよびIL - 1受容体ファミリー媒介性シグナルの関与によって、掻痒、ならびに急性、慢性、炎症性および神経障害性の疼痛を含む疼痛の場合、述べた適応症において、IRAK4の阻害による治療効果が想定されるかもしれない。疼痛の例には、痛覚過敏、異痛、月経前痛、子宮内膜症の関連痛、術後痛、間質性膀胱炎、CRPS（複合性局所疼痛症候群）、三叉神経痛、前立腺炎、脊髄損傷によって引き起こされる疼痛、炎症誘発性疼痛、腰痛、癌性疼痛、化学療法関連痛、HIV治療誘発性神経障害、火傷誘発性疼痛および慢性疼痛が含まれる（Wolf, Livshitsら、Brain, Behavior, and Immunity, 2008; Kim, Leeら、Toll-like Receptors: Roles in Infection and Neuropathology, 2009; del Rey, Apkarianら、Annals of the New York Academy of Sciences, 2012; Guerrero, Cunhaら、European Journal of Pharmacology, 2012; Kwok, Hutchinsonら、PLoS ONE, 2012; Nicotra, Loramら、Experimental Neurology, 2012; ChopraおよびCooper、J Neuroimmune Pharmacol, 2013; David, Ratnayakeら、Neurobiology of Disease, 2013; Han, Zhaoら、Neuroscience, 2013; LiuおよびJi、Pflugers Arch., 2013; Stokes, Cheungら、Journal of Neuroinflammation, 2013; Zhao, Zhangら、Neuroscience, 2013; Liu, Zhangら、Cell Research, 2014; Park, Stokesら、Cancer Chemother Pharmacol, 2014; Van der Watt, Wilkinsonら、BMC Infect Dis, 2014; Won, K. A., M. J. Kimら、J Pain, 2014; Min, Ahmadら、Photochem Photobiol., 2015; Schrepf, Bradleyら、Brain Behav Immun, 2015; Wong, L., J. D. Doneら、Prostate, 2015）。

10

【 0 0 1 6 】

これは、一部の腫瘍障害にも当てはまる。特定のリンパ腫、例えば、ABC - DLBCL（活性化B細胞びまん性大細胞型B細胞リンパ腫）、マントル細胞リンパ腫およびワルデンストローム病、ならびに慢性リンパ性白血病、黒色腫、腭腫瘍および肝細胞癌は、IRAK4阻害剤によって治療することができるMyD88の変異またはMyD88活性の変化により特徴づけられる（Ngo, Youngら、Nature, 2011; Puente, Pinyolら、Nature, 2011; Ochi, Nguyenら、J Exp Med, 2012; Srivastava, Gengら、Cancer Research, 2012; Treon, Xuら、New England Journal of Medicine, 2012; Choi, Kimら、Human Pathology, 2013; (Liang, Chenら、Clinical Cancer Research, 2013)。さらに、MyD88は、ras依存性腫瘍において重要な役割を果たし、したがって、IRAK4阻害剤はその治療にも適している（Kfoury, A., K. L. Corfら、Journal of the National Cancer Institute, 2013）。乳癌、卵巣癌、結腸直腸癌、頭頸部癌、肺癌、前立腺癌におけるIRAK4の阻害による治療効果も想定することができる。それは、述べた適応症がシグナル伝達経路に関連するためである（Szczeplanski, Czystowskaら、Cancer Res, 2009; Zhang, Heら、Mol Biol Rep, 2009; Wang, Qianら、Br J Cancer Kim, 2010; Joら、World J Surg Oncol, 2012; Zhao, Zhangら; Front Immunol, 2014; Chen, Zhaoら、Int J Clin Exp Pathol, 2015）。

20

30

【 0 0 1 7 】

FCAS（家族性寒冷自己炎症性症候群）、MWS（マックル・ウェルズ症候群）、NOMID（新生児期発症多臓器性炎症性疾患）およびCONCA（慢性乳児期発症、神経、皮膚および関節）症候群を含むCAPS（クリオピリン関連周期性症候群）；FMF（家族性地中海熱）、HIDS（高IgD症候群）、TRAPS（腫瘍壊死因子受容体1関連周期性症候群）、若年性特発性関節炎、成人発症スティル病、アダマンティアデス - ベーチェット病、関節リウマチ、変形性関節症、乾性角結膜炎、PAPA症候群（化膿性関節炎、壊疽性膿皮症およびざ瘡）、シュニッツラー症候群およびシェーグレン症候群などの炎症性障害は、IL - 1シグナル経路を遮断することによって治療される；したがって、この場合も、IRAK4阻害剤は述べた疾患の治療に適している（Narayanan, Corralesら、Cornea, 2008; Brenner, Ruzickaら、British Journal of Dermatology, 2009; HendersonおよびGoldbach - Mansky、Clinical Immunology, 2010; Dinarello, European Journal of Immunology, 2011; Gul, Tugal - Tutkunら、Ann Rheum Dis, 2012; Pettersson, Annals of MedicinePettersson, 2012; Ruperto, Brunnerら、New England Journal of Medicine, 2012; Nordstrom, Knightら、The Journal of Rheumatology, 2012; Vijmasi, Chenら、Mol Vis, 2013; Yamada, Arakakiら、O

40

50

pinion on Therapeutic Targets , 2013 ; de Koning , Clin Transl Allergy , 2014) 。 IL - 33R のリガンド、IL - 33 は、急性腎不全の発病に特に関与し、したがって、予防法および / または治療のための IRAK4 の阻害は、適した治療的アプローチである (Akcay , Nguyen ら、Journal of the American Society of Nephrology , 2011) 。 IL - 1 受容体ファミリーの構成要素は、心筋梗塞、喘息、COPD、特発性間質性肺炎、アレルギー性鼻炎、肺線維症および急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) などのさまざまな肺障害に関連し、したがって、述べた適応症において、IRAK4 の阻害による予防的および / または治療的作用が予想される (Kang , Homer ら、The Journal of Immunology , 2007 ; Imaoka , Hoshino ら、European Respiratory Journal , 2008 ; Couillin , Vasseur ら、The Journal of Immunology , 2009 ; Abbate , Kontos ら、The American Journal of Cardiology , 2010 ; Lloyd , Current Opinion in Immunology , 2010 ; Pauwels , Bracke ら、European Respiratory Journal , 2011 ; Haenuki , Matsushita ら、Journal of Allergy and Clinical Immunology , 2012 ; Yin , Li ら、Clinical & Experimental Immunology , 2012 ; Abbate , Van Tassel ら、The American Journal of Cardiology , 2013 ; Alexander - Brett ら、The Journal of Clinical Investigation , 2013 ; Bunting , Shadie ら、BioMed Research International , 2013 ; Byers , Alexander - Brett ら、The Journal of Clinical Investigation , 2013 ; Kawayama , Okamoto ら、J Interferon Cytokine Res , 2013 ; Martinez - Gonzalez , Roca ら、American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology , 2013 ; Nakanishi , Yamaguchi ら、PLoS ONE , 2013 ; Qiu , Li ら、Immunology , 2013 ; Li , Guabiraba ら、Journal of Allergy and Clinical Immunology , 2014 ; Saluja , Ketelaar ら、Molecular Immunology , 2014 ; Lugin , Papanov ら、The Journal of Immunology , 2015) 。

10

20

【 0 0 1 8 】

先行技術には、多数の IRAK4 阻害剤が開示されている (例えば、Annual Reports in Medicinal Chemistry (2014) , 49 , 117 - 133 を参照) 。

【 0 0 1 9 】

米国特許第 8293923 号明細書および米国特許第 20130274241 号明細書には、3 - 置換インダゾール構造を有する IRAK4 阻害剤が開示されている。2 - 置換インダゾールの記載はない。

【 0 0 2 0 】

国際公開第 2013106254 号パンフレットおよび国際公開第 2011153588 号パンフレットには、2 , 3 - 二置換インダゾール誘導体が開示されている。

30

【 0 0 2 1 】

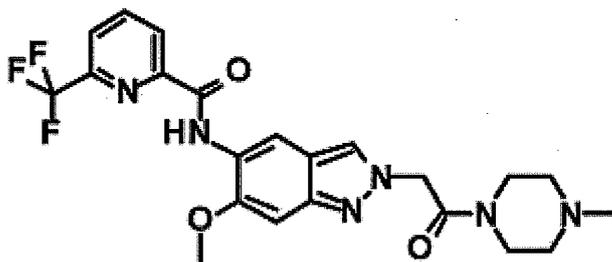
国際公開第 2007091107 号パンフレットには、デュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療のための 2 - 置換インダゾール誘導体が記載されている。開示されている化合物は、6 - ヒドロキシアルキル置換を持たない。

【 0 0 2 2 】

国際公開第 2015091426 号パンフレットには、カルボキサミド側鎖で 2 位で置換されたインダゾール、例えば実施例 64 など、が記載されている。

【 化 1 】

40



実施例 64

【 0 0 2 3 】

50

国際公開第2015104662号パンフレットには、以下の一般式の2-置換インダゾールが開示されている：

【化2】



(式中、 R_2 は、アルキル基またはシクロアルキル基である)。2位にメチル基、2-メトキシエチル基およびシクロペンチル基を有する2-置換インダゾール(実施例1、4および76)が明確に記載されている。また、実施例117により記載されているのは、1位にヒドロキシエチル置換基を有するインダゾール誘導体である。しかし、1位または2位に3-ヒドロキシ-3-メチルブチル置換基を有するインダゾール誘導体は記載されていない。

【0024】

2位にヒドロキシル置換アルキル基を有するインダゾールは、国際公開第2015104662号パンフレットに一般的に一般式により包含されているものの、明示的には開示されていない。

【0025】

2位にアルキル基を有し、アルキル基がメチルスルホニル基でさらに置換されたインダゾールは、国際公開第2015104662号パンフレット中の一般式および R_2 置換基の定義に包含されていない。

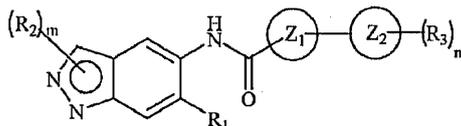
【0026】

インダゾール上の1位および2位における上記の置換パターンに加えて、国際公開第2015104662号パンフレットには、 R_1 が以下の通り定義された、6位に置換を有するインダゾールが記載されている：アルキル、シアノ、 $-NR_aR_b$ 、あるいはシクロアルキル、アリアルまたはヘテロシクリルから選択される、任意選択で置換された基。ここで、置換基は独立に、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アミノ、アミノアルキル、ニトロ、シアノ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-OCOCH_2-O-$ アルキル、 $-OP(O)(O-アルキル)_2$ または $-CH_2-OP(O)(O-アルキル)_2$ である。 R_1 がアルキル基であるイミダゾール化合物については、有効出願日は2015年1月7日である(国際公開第2015104662号パンフレットの国際出願日)。優先権が主張されているインド特許出願第146/CHE/2014号および第3018/CHE/2014号には、 R_1 がアルキル基である、どのようなインダゾール化合物も開示されていない。

【0027】

したがって、以下の一般式のインダゾール化合物：

【化3】



(式中、 R_1 は、任意選択で置換されたアルキル基である。)は、2015年1月7日に初めて記載され、したがって本願の優先日の後に記載されている。

【0028】

R_1 について国際公開第2015104662号パンフレットに記載されている6位の置換基の例は、シクロプロピル、シクロヘキシル、シアノ、3-フルオロフェニルおよび飽和複素環の置換基である。6位にヒドロキシル置換アルキル基を有するインダゾールは、国際公開第2015104662号パンフレットに明示的に記載されていない。

【先行技術文献】

10

20

30

40

50

- 【特許文献】
【0029】
【特許文献1】米国特許第8293923号明細書
【特許文献2】米国特許第20130274241号明細書
【特許文献3】国際公開第2013106254号パンフレット
【特許文献4】国際公開第2011153588号パンフレット
【特許文献5】国際公開第2007091107号パンフレット
【特許文献6】国際公開第2015091426号パンフレット
【特許文献7】国際公開第2015104662号パンフレット
【特許文献8】インド特許出願第146 / CHE / 2014号 10
【特許文献9】インド特許出願第3018 / CHE / 2014号
【非特許文献】
【0030】
【非特許文献1】JanewayおよびMedzhitov著、Annu . Rev . Immunol . , 2002
【非特許文献2】Dinarelllo著、Annu . Rev . Immunol . , 2009
【非特許文献3】FlanneryおよびBowie著、Biochemical Pharmacology , 2010
【非特許文献4】Suzuki , Suzukiら著、Nature , 2002
【非特許文献5】Davidson , Currieら著、The Journal of Immunology , 2006
【非特許文献6】Ku , von Bernuthら著、JEM , 2007
【非特許文献7】Kim , Staschkeら著、JEM , 2007 20
【非特許文献8】Kollewe , Mackensenら著、Journal of Biological Chemistry , 2004
【非特許文献9】Preciousら著、J . Biol . Chem . , 2009
【非特許文献10】Wang , Dengら著、Nature , 2001
【非特許文献11】Holtmann , Enningaら著、Journal of Biological Chemistry , 2001
【非特許文献12】Datta , Novotnyら著、The Journal of Immunology , 2004
【非特許文献13】Wan , Chiら著、Nat Immunol , 2006
【非特許文献14】McGettrickおよびJ . O ' Neill著、British Journal of Haematology , 2007
【非特許文献15】Rekhter , Staschkeら著、Biochemical and Biophysical Research Communication , 2008 30
【非特許文献16】Maekawa , Mizueら著、Circulation , 2009
【非特許文献17】Staschke , Dongら著、The Journal of Immunology , 2009
【非特許文献18】Kim , Febbraioら著、The Journal of Immunology , 2011
【非特許文献19】Cameron , Tseら著、The Journal of Neuroscience , 2012
【非特許文献20】Valaperti , Nishiiら著、Circulation , 2013
【非特許文献21】Sun , Yangら著、PLoS ONE , 2014
【非特許文献22】Chiangら著、The Journal of Immunology , 2010
【非特許文献23】Ahmad , R . , P . Shihabら著、Diabetology & Metabolic Syndrome , 2015
【非特許文献24】Staschkeら著、The Journal of Immunology , 2009 40
【非特許文献25】Marquezら著、Ann Rheum Dis , 2014
【非特許文献26】Zambrano - Zaragozaら著、International Journal of Inflammation , 2014
【非特許文献27】Wangら著、Experimental and Therapeutic Medicine , 2015
【非特許文献28】Cicciaら著、Rheumatology , 2015
【非特許文献29】Yang , Tuzunら著、J Immunol , 2005
【非特許文献30】Candia , Marquezら著、The Journal of Rheumatology , 2007
【非特許文献31】Scanzello , Plaasら著、Curr Opin Rheumatol , 2008
【非特許文献32】Deng , Ma - Krupaら著、Circ Res , 2009
【非特許文献33】Roger , Froidevauxら著、PNAS , 2009 50

- 【非特許文献 3 4】Devaraj, Tobiasら著、Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011
- 【非特許文献 3 5】Kim, Choら著、Clin Rheumatol, 2010
- 【非特許文献 3 6】Carrascoら著、Clinical and Experimental Rheumatology, 2011
- 【非特許文献 3 7】Gambuzza, Licataら著、Journal of Neuroimmunology, 2011
- 【非特許文献 3 8】Fresno著、Archives Of Physiology And Biochemistry, 2011
- 【非特許文献 3 9】VolinおよびKoch著、J Interferon Cytokine Res, 2011
- 【非特許文献 4 0】Akash, Shenら著、Journal of Pharmaceutical Sciences, 2012
- 【非特許文献 4 1】GohおよびMidwood著、Rheumatology, 2012
- 【非特許文献 4 2】Dasu, Ramirezら著、Clinical Science, 2012
- 【非特許文献 4 3】Ouziel, Gustotら著、Am J Patho, 2012 10
- 【非特許文献 4 4】RamirezおよびDasu著、Curr Diabetes Rev, 2012
- 【非特許文献 4 5】Okiyamaら著、Arthritis Rheum, 2012
- 【非特許文献 4 6】Chenら著、Arthritis Research & Therapy, 2013
- 【非特許文献 4 7】Holle, Windmollerら著、Rheumatology (Oxford), 2013
- 【非特許文献 4 8】Li, Wangら著、Pharmacology & Therapeutics, 2013
- 【非特許文献 4 9】Sedimbi, Hagglofら著、Cell Mol Life Sci, 2013
- 【非特許文献 5 0】Caso, Costaら著、Mediators of Inflammation, 2014
- 【非特許文献 5 1】Cordiglieri, Maroldaら著、J Autoimmun, 2014
- 【非特許文献 5 2】Jialal, Majorら著、J Diabetes Complications, 2014
- 【非特許文献 5 3】Kaplan, Yazganら著、Scand J Gastroenterol, 2014 20
- 【非特許文献 5 4】Talabot - Ayeら著、Cytokine, 2014
- 【非特許文献 5 5】Zong, Dorphら著、Ann Rheum Di, 2014
- 【非特許文献 5 6】Ballak, Stienstraら著、Cytokine, 2015
- 【非特許文献 5 7】Timper, Seeligら著、J Diabetes Complications, 2015
- 【非特許文献 5 8】Schmidt, Mittnachtら著、J Dermatol Sci, 1996
- 【非特許文献 5 9】Hoffmann, J Investig Dermatol Symp Proc, 1999
- 【非特許文献 6 0】Gilliet, Conradら著、Archives of Dermatology, 2004
- 【非特許文献 6 1】Niebuhr, Langnickelら著、Allergy, 2008
- 【非特許文献 6 2】Miller著、Adv Dermatol, 2008
- 【非特許文献 6 3】Terhorst, Kalaliら著、Am J Clin Dermatol, 2010 30
- 【非特許文献 6 4】Viguier, Guigueら著、Annals of Internal Medicine, 2010
- 【非特許文献 6 5】Cevikbas, Steinhoff, J Invest Dermatol, 2012
- 【非特許文献 6 6】Minkis, Aksentijevichら著、Archives of Dermatology, 2012
- 【非特許文献 6 7】Dispenza, Wolpertら著、J Invest Dermatol, 2012
- 【非特許文献 6 8】Gresnigtおよびvan de Veerdonk著、Seminars in Immunology, 2013
- 【非特許文献 6 9】Selway, Kurczabら著、BMC Dermatology, 2013
- 【非特許文献 7 0】Wollina, Kochら著、Indian Dermatol Online, 2013
- 【非特許文献 7 1】Foster, Baliwagら著、The Journal of Immunology, 2014
- 【非特許文献 7 2】Ramirez Cruz, Maldonado Bernalら著、Rev Alerg Mex, 2004
- 【非特許文献 7 3】Jeyaseelan, Chuら著、Infection and Immunity, 2005 40
- 【非特許文献 7 4】Seki, Tasakaら著、Inflammation Research, 2010
- 【非特許文献 7 5】Xiang, Fanら著、Mediators of Inflammation, 2010
- 【非特許文献 7 6】Margaritopoulos, Antoniouら著、Fibrogenesis & Tissue Repair, 2010
- 10
- 【非特許文献 7 7】Hilberath, Carloら著、The FASEB Journal, 2011
- 【非特許文献 7 8】Nadigel, Prefontaineら著、Respiratory Research, 2011
- 【非特許文献 7 9】KovachおよびStandiford著、International Immunopharmacology, 2011
- 11
- 【非特許文献 8 0】Bauer, Shapiroら著、Mol Med, 2012
- 【非特許文献 8 1】Deng, Yangら著、PLoS One, 2013 50

- 【非特許文献 8 2】Freeman, Martinezら著、Respiratory Research, 2013
- 【非特許文献 8 3】Dubaniewicz著、A., Human Immunology, 2013
- 【非特許文献 8 4】Liu - Bryan, Scottら著、Arthritis & Rheumatism, 2005
- 【非特許文献 8 5】Piggott, Eisenbarthら著、J Clin Inves, 2005
- 【非特許文献 8 6】Christensen, Shupeら著、Immunity, 2006
- 【非特許文献 8 7】Cario著、Inflammatory Bowel Diseases, 2010
- 【非特許文献 8 8】Nickerson, Christensenら著、The Journal of Immunology, 2010
- 【非特許文献 8 9】Rakoff - Nahoum, Haoら著、Immunity, 2006
- 【非特許文献 9 0】Heimesaat, Fischerら著、PLoS ONE, 2007
- 【非特許文献 9 1】Heimesaat, Nogaiら著、Gut, 2010 10
- 【非特許文献 9 2】Kobori, Yagiら著、J Gastroenterol, 2010
- 【非特許文献 9 3】Schmidt, Raghavanら著、Nat Immunol, 2010
- 【非特許文献 9 4】Shi, Mucsiら著、Immunological Reviews, 2010
- 【非特許文献 9 5】LeventhalおよびSchroppel著、Kidney Int, 2012
- 【非特許文献 9 6】Chen, Linら著、Arthritis Res Ther, 2013
- 【非特許文献 9 7】Hao, Liuら著、Curr Opin Gastroenterol, 2013
- 【非特許文献 9 8】KreiselおよびGoldstein著、Transplant International, 2013
- 【非特許文献 9 9】Walsh, Carthyら著、Cytokine & Growth Factor Reviews, 2013
- 【非特許文献 1 0 0】Zhu, Jiangら著、Autoimmunity, 2013
- 【非特許文献 1 0 1】YapおよびLai著、Nephrology, 2013 20
- 【非特許文献 1 0 2】Vennegaard, Dyring - Andersenら著、Contact Dermatitis, 2014
- 【非特許文献 1 0 3】D'Elia, Brucatoら著、Clin Exp Rheumatol, 2015
- 【非特許文献 1 0 4】Jain, Thongprayoonら著、Am J Cardiol., 2015
- 【非特許文献 1 0 5】Li, Zhangら著、Oncol Rep., 2015
- 【非特許文献 1 0 6】Akoum, Lawsonら著、Human Reproduction, 2007
- 【非特許文献 1 0 7】Allhorn, Boingら著、Reproductive Biology and Endocrinology, 2008
- 【非特許文献 1 0 8】Lawson, Bourcierら著、Journal of Reproductive Immunology, 2008
- 【非特許文献 1 0 9】Sikora, Mielczarek - Palaczら著、American Journal of Reproductive Immunology, 2012 30
- 【非特許文献 1 1 0】Khan, Kitajimaら著、Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2013
- 【非特許文献 1 1 1】Santulli, Borgheseら著、Human Reproduction, 2013
- 【非特許文献 1 1 2】Seneviratne, Sivagurunathanら著、Clinica Chimica Acta, 2012
- 【非特許文献 1 1 3】Falck - Hansen, Kassiteridiら著、International Journal of Molecular Sciences, 2013
- 【非特許文献 1 1 4】KaarnirantaおよびSalminen著、J Mol Med (Berl), 2009
- 【非特許文献 1 1 5】SunおよびPearlman著、Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2009 40
- 【非特許文献 1 1 6】RedfernおよびMcDermott著、Experimental Eye Research, 2010
- 【非特許文献 1 1 7】Kezic, Taylorら著、J Leukoc Biol, 2011
- 【非特許文献 1 1 8】Chang, McCluskeyら著、Clinical & Experimental Ophthalmology, 2012
- 【非特許文献 1 1 9】Guo, Gaoら著、Immunol Cell Biol, 2012
- 【非特許文献 1 2 0】Lee, Hattoriら著、Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2012
- 【非特許文献 1 2 1】Qi, Zhaoら著、Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2014 014
- 【非特許文献 1 2 2】Zhao, Zhaoら著、Scand J Gastroenterol, 2011 50

- 【非特許文献 1 2 3】Benias, Gopalら著、Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2012
- 【非特許文献 1 2 4】Yang, L. および E. Seki 著、Front Physiol, 2012
- 【非特許文献 1 2 5】Liu, Huら著、Biochim Biophys Acta., 2015
- 【非特許文献 1 2 6】Nozaki, Saibaraら著、Alcohol Clin Exp Res, 2004
- 【非特許文献 1 2 7】Csak, T., A. Velayudhamら著、Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2011
- 【非特許文献 1 2 8】Miura, Kodamaら著、Gastroenterology, 2010
- 【非特許文献 1 2 9】Kamari, Shaishら著、J Hepatol, 2011
- 【非特許文献 1 3 0】Ye, Liら著、Gut, 2012
- 【非特許文献 1 3 1】Roh, Seki, J Gastroenterol Hepatol, 2013 10
- 【非特許文献 1 3 2】Ceccarelli, S., V. Nobiliら著、World J Gastroenterol, 2014
- 【非特許文献 1 3 3】Miura, Ohnishi, World J Gastroenterol, 2014
- 【非特許文献 1 3 4】Stojstavljevic, Palcicら著、World J Gastroenterol, 2014
- 【非特許文献 1 3 5】Oyama, Blaisら著、Circulation, 2004
- 【非特許文献 1 3 6】Timmers, Sluijterら著、Circulation Research, 2008
- 【非特許文献 1 3 7】Fang および Hu 著、Med Sci Monit, 2011
- 【非特許文献 1 3 8】Bijani 著、International Reviews of Immunology, 2012
- 【非特許文献 1 3 9】Bomfim, Dos Santosら著、Clin Sci (Lond), 2012
- 【非特許文献 1 4 0】Christia および Frangogiannis 著、European Journal of Clinical Investigation, 2013 20
- 【非特許文献 1 4 1】Thompson および Webb 著、Clin Sci (Lond), 2013
- 【非特許文献 1 4 2】Hernanz, Martinez - Revellasら著、British Journal of Pharmacology, 2015
- 【非特許文献 1 4 3】Frangogiannis 著、Curr Opin Cardiol, 2015
- 【非特許文献 1 4 4】Bomfim, Echemら著、Life Sciences, 2015
- 【非特許文献 1 4 5】Brough, Tyrrellら著、Trends in Pharmacological Sciences, 2011
- 【非特許文献 1 4 6】Carty および Bowie 著、Biochemical Pharmacology, 2011
- 【非特許文献 1 4 7】Denes, Kitazawa, Chengら著、The Journal of Immunology, 2011
- 【非特許文献 1 4 8】Lim, Kouら著、The American Journal of Pathology, 2011 30
- 【非特許文献 1 4 9】Beraud および Maguire - Zeiss 著、Parkinsonism & Related Disorders, 2012
- 【非特許文献 1 5 0】Denes, Wilkinsonら著、Disease Models & Mechanisms, 2013
- 【非特許文献 1 5 1】Noelker, Morelら著、Sci. Rep., 2013
- 【非特許文献 1 5 2】Wang, Wangら著、Stroke, 2013
- 【非特許文献 1 5 3】Xiang, Chaoら著、Rev Neurosci, 2015
- 【非特許文献 1 5 4】Lee, Leeら著、J Neuroinflammation, 2015
- 【非特許文献 1 5 5】Wolf, Livshitsら著、Brain, Behavior, and Immunity, 2008
- 【非特許文献 1 5 6】Kim, Leeら著、Toll - like Receptors: Roles in Infection and Neuroimmunology, 2009 40
- 【非特許文献 1 5 7】del Rey, Apkarianら著、Annals of the New York Academy of Sciences, 2012
- 【非特許文献 1 5 8】Guerrero, Cunhaら著、European Journal of Pharmacology, 2012
- 【非特許文献 1 5 9】Kwok, Hutchinsonら著、PLoS ONE, 2012
- 【非特許文献 1 6 0】Nicotra, Loramら著、Experimental Neurology, 2012
- 【非特許文献 1 6 1】Chopra および Cooper 著、J Neuroimmune Pharmacol, 2013
- 【非特許文献 1 6 2】David, Ratnayakeら著、Neurobiology of Disease, 2013
- 【非特許文献 1 6 3】Han, Zhaoら著、Neuroscience, 2013
- 【非特許文献 1 6 4】Liu および Ji 著、Pflugers Arch., 2013
- 【非特許文献 1 6 5】Stokes, Cheungら著、Journal of Neuroinflammation, 2013 50

- 【非特許文献 1 6 6】Zhao, Zhangら著、Neuroscience, 2013
- 【非特許文献 1 6 7】Liu, Zhangら著、Cell Research, 2014
- 【非特許文献 1 6 8】Park, Stokesら著、Cancer Chemother Pharmacol, 2014
- 【非特許文献 1 6 9】Van der Watt, Wilkinsonら著、BMC Infect Dis, 2014
- 【非特許文献 1 7 0】Won, K. A., M. J. Kimら著、J Pain, 2014
- 【非特許文献 1 7 1】Min, Ahmadら著、Photochem Photobiol., 2015
- 【非特許文献 1 7 2】Schrepf, Bradleyら著、Brain Behav Immun, 2015
- 【非特許文献 1 7 3】Wong, L., J. D. Doneら著、Prostate, 2015
- 【非特許文献 1 7 4】Ngo, Youngら著、Nature, 2011
- 【非特許文献 1 7 5】Puente, Pinyolら著、Nature, 2011 10
- 【非特許文献 1 7 6】Ochi, Nguyenら著、J Exp Med, 2012
- 【非特許文献 1 7 7】Srivastava, Gengら著、Cancer Research, 2012
- 【非特許文献 1 7 8】Treon, Xuら著、New England Journal of Medicine, 2012
- 【非特許文献 1 7 9】Choi, Kimら著、Human Pathology, 2013;
- 【非特許文献 1 8 0】Liang, Chenら著、Clinical Cancer Research, 2013
- 【非特許文献 1 8 1】Kfoury, A., K. L. Corfら著、Journal of the National Cancer Institute, 2013
- 【非特許文献 1 8 2】Szczepanski, Czystowskaら著、Cancer Res, 2009
- 【非特許文献 1 8 3】Zhang, Heら著、Mol Biol Rep, 2009
- 【非特許文献 1 8 4】Wang, Qianら著、Br J Cancer Kim, 2010 20
- 【非特許文献 1 8 5】Joら著、World J Surg Oncol, 2012
- 【非特許文献 1 8 6】Zhao, Zhangら著、Front Immunol, 2014
- 【非特許文献 1 8 7】Chen, Zhaoら著、Int J Clin Exp Pathol, 2015
- 【非特許文献 1 8 8】Narayanan, Corralesら著、Cornea, 2008
- 【非特許文献 1 8 9】Brenner, Ruzickaら著、British Journal of Dermatology, 2009
- 【非特許文献 1 9 0】HendersonおよびGoldbach - Mansky著、Clinical Immunology, 2010
- 【非特許文献 1 9 1】Dinarello著、European Journal of Immunology, 2011
- 【非特許文献 1 9 2】Gul, Tugal - Tutkunら著、Ann Rheum Dis, 2012
- 【非特許文献 1 9 3】Pettersson著、Annals of MedicinePettersson, 2012
- 【非特許文献 1 9 4】Ruperto, Brunnerら著、New England Journal of Medicine, 2012 30
- 【非特許文献 1 9 5】Nordstrom, Knightら著、The Journal of Rheumatology, 2012
- 【非特許文献 1 9 6】Vijmasi, Chenら著、Mol Vis, 2013
- 【非特許文献 1 9 7】Yamada, Arakakiら著、Opinion on Therapeutic Targets, 2013
- 【非特許文献 1 9 8】de Koning著、Clin Transl Allergy, 2014
- 【非特許文献 1 9 9】Akca, Nguyenら著、Journal of the American Society of Nephrology, 2011
- 【非特許文献 2 0 0】Kang, Homerら著、The Journal of Immunology, 2007
- 【非特許文献 2 0 1】Imaoka, Hoshinoら著、European Respiratory Journal, 2008
- 【非特許文献 2 0 2】Couillin, Vasseurら著、The Journal of Immunology, 2009
- 【非特許文献 2 0 3】Abbate, Kontosら著、The American Journal of Cardiology, 2010 40
- 【非特許文献 2 0 4】Lloyd著、Current Opinion in Immunology, 2010
- 【非特許文献 2 0 5】Pauwels, Brackeら著、European Respiratory Journal, 2011
- 【非特許文献 2 0 6】Haenuki, Matsushitaら著、Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2012
- 【非特許文献 2 0 7】Yin, Liら著、Clinical & Experimental Immunology, 2012
- 【非特許文献 2 0 8】Abbate, Van Tassellら著、The American Journal of Cardiology, 2013
- 【非特許文献 2 0 9】Alexander - Brettら著、The Journal of Clinical Investigation, 2013
- 【非特許文献 2 1 0】Bunting, Shadieら著、BioMed Research International, 2013 50

【非特許文献 2 1 1】Byers, Alexander - Brettら著、The Journal of Clinical Investigation, 2013

【非特許文献 2 1 2】Kawayama, Okamotoら著、J Interferon Cytokine Res, 2013

【非特許文献 2 1 3】Martinez - Gonzalez, Rocaら著、American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, 2013

【非特許文献 2 1 4】Nakanishi, Yamaguchiら著、PLoS ONE, 2013

【非特許文献 2 1 5】Qiu, Liら著、Immunology, 2013

【非特許文献 2 1 6】Li, Guabirabaら著、Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2014

【非特許文献 2 1 7】Saluja, Ketelaarら著、Molecular Immunology, 2014

10

【非特許文献 2 1 8】Lugrin, Parapanovら著、The Journal of Immunology, 2015

【非特許文献 2 1 9】Annual Reports in Medicinal Chemistry (2014), 49, 117 - 133

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0031】

本発明によって対処される問題は、インターロイキン - 1受容体関連キナーゼ4 (IRAK4) の阻害剤として作用する新規化合物を提供することである。

【0032】

新規のIRAK4阻害剤は、過剰反応する免疫系によって特徴づけられる増殖性障害、代謝障害および炎症性障害の治療および予防に特に適している。とりわけ、本明細書において、炎症性皮膚障害、心血管障害、肺障害、眼障害、神経障害、疼痛障害および癌を挙げるべきである。

20

【0033】

さらに、新規のIRAK4阻害剤は、以下の治療および予防に適している。

- ・自己免疫障害および炎症性障害、特に関節リウマチ、多発性硬化症、全身性紅斑性狼瘡、脊椎関節炎および痛風、
- ・代謝障害、特に脂肪肝などの肝障害、および
- ・婦人科障害、特に子宮内膜症および子宮内膜症の関連痛、ならびに月経困難症、性交疼痛症、排尿障害および排便障害などの他の子宮内膜症の随伴症状。

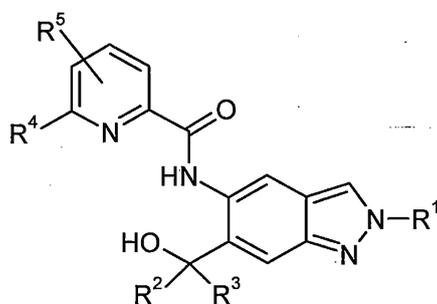
【課題を解決するための手段】

30

【0034】

本発明は、一般式 (I)

【化 4】



40

(式中、

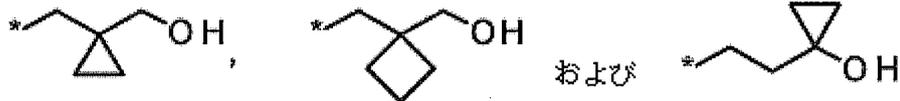
R¹は、C₁ - C₆ - アルキルであり、ここで、C₁ - C₆ - アルキル基は、非置換であるか、または

ハロゲン、ヒドロキシル、非置換または一もしくは多ハロゲン置換C₃ - C₆ - シクロアルキル、またはR⁶、R⁷SO₂、R⁷SOまたはR⁸O基、

または：

50

【化5】



から選択される基により同一に、または異なるように一置換または多置換され、

ここで、*は、分子の残りの部分への基の結合部位を表し；

R^2 および R^3 は常に同じ定義を有し、かついずれも水素または $C_1 - C_6$ -アルキルであり；

R^4 は、ハロゲン、シアノ、非置換、または同一に、もしくは異なるように一置換または多置換された $C_1 - C_6$ -アルキルあるいは非置換、または同一に、もしくは異なるように一置換または多置換された $C_3 - C_6$ -シクロアルキルであり、および置換基は、ハロゲンおよびヒドロキシルの群から選択され；

10

R^5 は、水素、ハロゲンあるいは非置換または一もしくは多ハロゲン置換 $C_1 - C_6$ -アルキルであり；

R^6 は、ヘテロ原子、またはO、S、SOおよび SO_2 の群からのヘテロ基を含む、4個~6個の環原子を有する非置換または一もしくは二メチル置換単環式飽和複素環であり；

R^7 は、 $C_1 - C_6$ -アルキルであり、ここで、 $C_1 - C_6$ -アルキル基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシルもしくは $C_3 - C_6$ -シクロアルキルにより同一に、もしくは異なるように一置換もしくは多置換され、あるいは R^7 は、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキルであり；

R^8 は、 $C_1 - C_6$ -アルキルであり、ここで、 $C_1 - C_6$ -アルキル基は、非置換であるか、またはハロゲンにより同一に、もしくは異なるように一置換もしくは多置換される。)の化合物、

20

および、そのジアステレオマー、エナンチオマー、代謝産物、塩、溶媒和物、または塩の溶媒和物を提供する。

【0035】

以下で説明する本発明の合成中間体および実施例の場合、対応する塩基または酸の塩の形態で指定されるあらゆる化合物は概して、それぞれの調製および/または精製工程によって得られたままの未知の厳密な化学量論的組成の塩である。したがって、さらに詳細な指定がない限り、「塩酸」、「トリフルオロアセタート」、「ナトリウム塩」または「 x HCl」、「 x CF_3COOH 」、「 x Na^+ 」などの名称および構造式への追加は、このような塩の場合、化学量論的な意味で理解されるべきでなく、その中に存在する塩生成成分に関して、単に記述的な性質を有すると理解されるべきである。

30

【0036】

このことは、それに対応して、合成中間体または実施例またはそれらの塩が、記載されている調製工程および/または精製工程によって、未知の化学量論的組成(これらが定義されたタイプのものである場合。)の溶媒和物、例えば水和物の形態で得られた場合に適用される。

【0037】

本発明の化合物は、式(1)により包含され、以下で述べる化合物が既に塩、溶媒和物および塩の溶媒和物でない場合、式(1)の化合物とその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物、式(1)により包含され、以下で述べる式の化合物とその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物、ならびに式(1)により包含され、実施形態として以下で述べる化合物とその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物である。

40

【0038】

本発明の文脈において好ましい塩は、本発明の化合物の生理学的に許容される塩である。しかし、本発明は、それ自体は医薬品用途に不適當であるが、例えば、本発明の化合物の単離または精製に使用できる塩も包含する。

【0039】

本発明の化合物の生理学的に許容される塩には、鉱酸、カルボン酸およびスルホン酸の酸付加塩、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホ

50

ン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸および安息香酸の塩が含まれる。

【0040】

また、本発明の化合物の生理学的に許容される塩には、例として、かつ好ましくは、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウムおよびカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウムおよびマグネシウム塩）およびアンモニアまたは1個～16個の炭素原子を有する有機アミン（例として、かつ好ましくは、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジメチルアミノエタノール、プロカイン、ジベンジルアミン、N-メチルモルホリン、アルギニン、リシン、エチレンジアミンおよびN-メチルピペリジン）由来のアンモニウム塩の従来の塩基の塩も含まれる。

10

【0041】

本発明の文脈における溶媒和物は、固体または液体状態で溶媒分子を伴う配位による錯体を形成する本発明の化合物の形態のものとして記載される。水和物は、配位が水を伴う溶媒和物の特定の形態である。

【0042】

本発明の化合物は、その構造に応じて、さまざまな立体異性体、すなわち配置異性体の形態で、そうでなければ、適切な場合は、配座異性体（アトロプ異性体の場合を含むエナンチオマーおよび/またはジアステレオマー）の形態で存在してもよい。したがって、本発明は、エナンチオマーおよびジアステレオマーならびにこれらの混合物それぞれを包含する。立体異性的に均質な組成物は、既知の方法でエナンチオマーおよび/またはジアステレオマーのこのような混合物から単離することができる；この目的のために好ましくは、クロマトグラフィー工程、特にアキラルまたはキラル相のHPLCクロマトグラフィーが用いられる。

20

【0043】

本発明の化合物が互変異性体で発生する可能性がある場合、本発明は、すべての互変異性体を包含する。

【0044】

本発明は、本発明の化合物のすべての適した同位体の変種も包含する。本発明の化合物の同位体の変種は、本明細書において、本発明の化合物内の少なくとも1つの原子が、同じ原子番号ではあるが、原子質量は通常または主として天然に存在する原子質量とは異なる別の原子と交換された化合物を意味すると理解される。本発明の化合物に取り込むことができる同位体の例は、 2H （デュートリウム）、 3H （トリチウム）、 13C 、 14C 、 15N 、 17O 、 18O 、 32P 、 33P 、 33S 、 34S 、 35S 、 36S 、 18F 、 36Cl 、 82Br 、 123I 、 124I 、 129I および 131I など、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素の同位体である。本発明の化合物の特定の同位体の変種、特に1つまたは複数の放射性同位体を取り込まれた変種などは、例えば、体内における作用機序または活性成分の分布を調査するのに有益である可能性があるが、その理由は、調製および検出が比較的容易であるためであり、特に 3H または 14C 同位体で標識した化合物は、この目的に適している。さらに、同位体、例えば重水素の取り込みは、化合物のより大きな代謝安定性の結果、特定の治療上の利益、例えば、体内における半減期の延長、または必要とされる有効な用量の低減につながることもあり、したがって、本発明による化合物のこのような変更は、場合により、本発明の好ましい実施形態となることもできる。本発明の化合物の同位体の変種は、当業者に既知の工程、例えば、以下でさらに説明する手順、および実施例において説明する方法により、それぞれの試薬および/または出発原料の対応する同位体の変更を利用することによって調製することができる。

30

40

【0045】

さらに本発明は、本発明の化合物のすべての可能な結晶形または多形を提供し、ここで、多形は、単一の多形として、またはすべての濃度範囲の複数の多形の混合物として存在

50

してもよい。

【0046】

さらに、本発明は、本発明の化合物のプロドラッグも包含する。この文脈において、用語「プロドラッグ」は、それ自体が生物学的に活性または不活性であってもよいが、体内でのその滞留時間内に本発明の化合物に（例えば、代謝的または加水分解的に）転換される化合物を指す。

【0047】

本発明の文脈において、別段の指定がない限り、置換基は以下の意味を有する：

本発明の文脈におけるアルキルは、特定の数の指定の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル基を表す。例には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、tert-ブチル、n-ペンチル、1-エチルプロピル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、2,2-ジメチルプロピル、n-ヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1-エチルブチルおよび2-エチルブチルが含まれる。メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチルおよび2,2-ジメチルプロピルが好ましい。

10

【0048】

本発明の文脈におけるシクロアルキルは、それぞれの場合において指定の数の炭素原子を有する単環式の飽和アルキル基である。好ましい例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが含まれる。

20

【0049】

本発明の文脈におけるアルコキシは、特定の数の指定の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルコキシ基を表す。1個～6個の炭素原子が好ましい。例には、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、1-メチルプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペントキシ、イソペントキシ、1-エチルプロポキシ、1-メチルブトキシ、2-メチルブトキシ、3-メチルブトキシおよびn-ヘキソキシが含まれる。1個～4個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルコキシ基が特に好ましい。好ましく言及してもよい例は、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、1-メチルプロポキシ、n-ブトキシおよびイソブトキシである。

【0050】

本発明の文脈におけるハロゲンは、フッ素、塩素および臭素である。フッ素が好ましい。

30

【0051】

本発明の文脈におけるヒドロキシルはOHである。

【0052】

単環式飽和複素環は、4個～6個の環原子を有し、かつヘテロ原子、またはO、S、SOおよびSO₂の群からのヘテロ基を含む単環式飽和複素環である。ヘテロ原子、またはO、S、SOおよびSO₂の群からのヘテロ基を有する複素環が好ましい。例には、以下が含まれる：オキサタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-3-イル、1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-2-イル、1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル、1,1-ジオキシドテトラヒドロチオフェン-3-イル、1,1-ジオキシドテトラヒドロチオフェン-2-イル、1,1-ジオキシドチエタン-2-イルまたは1,1-ジオキシドチエタン-3-イル。この場合、オキサタンおよびテトラヒドロフランが特に好ましい。オキサタン-3-イルが特に非常に好ましい。

40

【0053】

結合における記号*は、分子内の結合部位を表す。

【0054】

本発明の化合物内の基が置換されるとき、基は、別段の指定がない限り、一置換または多置換されてもよい。本発明の文脈において、1回を超えて発生するすべての基は、互い

50

に無関係に定義される。1個、2個または3個の同一または異なる置換基による置換が好ましい。

【図面の簡単な説明】

【0055】

【図1】実施例の化合物12のヒト単球産生DCにおけるIL-23の阻害。データは、平均値として標準偏差と共に示される。

【図2】実施例の化合物12の(A)イミキモド(R837)または(B)CpG-Aで刺激されたヒト形質細胞様DCにおけるINF- γ の阻害。データは、平均値として標準偏差と共に示される。

【図3】実施例の化合物11を用いたLPS誘導炎症の処置は、分泌されるTNF- α の量の減少をもたらす。データは、平均値として標準偏差と共に示される。

【図4】実施例の化合物11(左)および12(右)を用いたIL-1誘導炎症の処置は、分泌されるTNF- α の量の用量依存的な減少につながる。データは、平均値として標準偏差と共に示される。

【図5】関節リウマチの動物モデル(アジュバント誘導ラットモデル)における実施例の化合物11の抗炎症効果。疾患活動性スコアに基づいて測定されたりウマチ性関節炎の有意な用量依存的阻害。データは、平均値+標準偏差に対応する。一要因ANOVA分散分析およびその後のダネット検定によるCFA対照群との多重比較分析; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; **** $p < 0.0001$ 。

【図6】関節リウマチの動物モデル(コラーゲン抗体誘導マウスモデル)における実施例の化合物12の抗炎症効果。疾患活動性スコアに基づいて測定されたりウマチ性関節炎の有意な用量依存的阻害。データは、平均値+標準偏差に対応する。コラーゲン抗体(AK)対照群と処置群の間の統計的有意性を一要因ANOVA分散分析およびその後の多重比較分析(ダネット検定)により計算した(* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; **** $p < 0.0001$)。

【発明を実施するための形態】

【0056】

R^1 の好ましい実施形態は、1個、2個または3個のフッ素原子で置換された $C_2 - C_6$ -アルキル基である。2,2,2-トリフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロプロピルおよび4,4,4-トリフルオロブチルが特に好ましい。4,4,4-トリフルオロブチル基が特に非常に好ましい。

【0057】

R^1 のさらに好ましい実施形態は、1個または2個のヒドロキシル基あるいは1個の $C_1 - C_3$ -アルコキシあるいは三フッ素置換 $C_1 - C_3$ -アルコキシで置換された $C_2 - C_6$ -アルキル基である。ヒドロキシルまたは $C_1 - C_3$ -アルコキシまたはトリフルオロメトキシまたは2,2,2-トリフルオロエトキシで置換された $C_2 - C_5$ -アルキル基が特に好ましい。3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、3-メトキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、3-トリフルオロメトキシプロピル、2-メトキシエチルまたは2-ヒドロキシアチルが特に非常に好ましい。特に好ましいのは、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル基である。

【0058】

さらに好ましくは、 R^1 は、 $C_1 - C_6$ -アルキル-SO₂基で置換された $C_2 - C_6$ -アルキル基である。メチル-SO₂置換 $C_2 - C_4$ -アルキル基が特に好ましい。 R^1 に特に好ましいのは、2-(メチルスルホニル)エチルまたは3-(メチルスルホニル)プロピルである。後者の基から、2-(メチルスルホニル)エチルが特に好ましい。

【0059】

さらに好ましくは、 R^1 は、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、1,1-ジオキソテトラヒドロ-2H-チオピラン-3-イル、1,1-ジオキソテトラヒドロ-2H-チオピラン-2-イル、1,1-ジオキソテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル、1,1-ジオキソテトラヒドロチオフエン-3-イル、1,1-ジオキソテトラヒドロチオフエン-2-イル、1,1-ジオキソチエタン-2-イルまたは

10

20

30

40

50

1, 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イルで置換された $C_1 - C_3$ - アルキル基である。オキセタン基で置換された $C_1 - C_3$ - アルキル基が特に好ましい。 R^1 に特に好ましいのは、オキセタン - 3 - イルメチル基である。

【 0 0 6 0 】

R^2 および R^3 は常に同じ定義を有するが、これらについては、水素またはメチルが好ましい。メチルが特に好ましい。

【 0 0 6 1 】

R^4 の場合、非置換または一もしくは多ハロゲン置換 $C_1 - C_3$ - アルキル基、あるいは1個のヒドロキシル基で置換された $C_1 - C_3$ - アルキル基、あるいは1個のヒドロキシル基および3個のフッ素原子で置換された $C_1 - C_3$ - アルキル基が好ましい。

10

【 0 0 6 2 】

R^4 については、以下の基が特に好ましい：メチル、エチル、トリフルオロ - $C_1 - C_3$ - アルキル、ジフルオロ - $C_1 - C_3$ - アルキル、ヒドロキシメチル、1 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イルおよび2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル。 R^4 については、メチル基、トリフルオロメチル基およびジフルオロメチル基が特に好ましい。この場合、トリフルオロメチル基が特に好ましい。

【 0 0 6 3 】

R^5 の好ましい実施形態は、水素、フッ素、塩素または $C_1 - C_3$ - アルキルである。より好ましくは、 R^5 は、水素、フッ素またはメチルである。最も好ましくは、 R^5 は、水素またはフッ素である。

20

【 0 0 6 4 】

R^4 が、メチルまたはトリフルオロメチルであり、かつ R^5 がフッ素である化合物も特に好ましい。 R^4 がメチルであり、かつ R^5 がフッ素であり、ここで、 R^5 が、 R^4 に対してオルト位にある化合物が特に非常に好ましい。

【 0 0 6 5 】

R^6 については、好ましい実施形態には、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル、1, 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2H - チオピラン - 3 - イル、1, 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2H - チオピラン - 2 - イル、1, 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2H - チオピラン - 4 - イル、1, 1 - ジオキシドテトラヒドロチオフェン - 3 - イル、1, 1 - ジオキシドテトラヒドロチオフェン - 2 - イル、1, 1 - ジオキシドチエタン - 2 - イルまたは1, 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イルが含まれる。この場合、オキセタニルが特に好ましい。オキセタン - 3 - イルが特に非常に好ましい。

30

【 0 0 6 6 】

R^7 は、官能基 - SO_2 - および - SO - に排他的に結合し、すなわち、 R^7 置換 - SO_2 - または SO 基である。これに関連して、 R^7 は、好ましくは、 $C_1 - C_4$ - アルキルであり、ここで、 $C_1 - C_4$ - アルキル基は、非置換であるか、またはヒドロキシルもしくはシクロプロピルにより一置換されるか、または3個のフッ素原子で置換される。 R^7 にさらに好ましいのはシクロプロピル基である。 R^7 に特に好ましいのは、メチル、エチルまたはヒドロキシエチルである。 R^7 にはメチルが特に非常に好ましい。

【 0 0 6 7 】

これは、 R^7SO_2 - または R^7SO - で置換された $C_1 - C_6$ - アルキル基の場合、 R^1 の文脈において、 $C_1 - C_6$ - アルキル - SO_2 または $C_1 - C_6$ - アルキル - SO で置換された $C_1 - C_6$ - アルキルが好ましいことを意味する。 R^1 については、この場合、特にメチルスルホニルエチルおよびメチルスルホニルプロピルが好ましい。この場合、メチルスルホニルエチルが特に非常に好ましい。

40

【 0 0 6 8 】

R^8 については、非置換 $C_1 - C_4$ - アルキル基または三フッ素置換 $C_1 - C_4$ - アルキル基が好ましい。メチル、エチル、トリフルオロメチルまたは2, 2, 2 - トリフルオロエチルが特に好ましい。メチル、トリフルオロメチルまたは2, 2, 2 - トリフルオロエチルが特に非常に好ましい。

50

【 0 0 6 9 】

式(1)(式中、

R^1 は、 $C_1 - C_6$ -アルキルであり、ここで、 $C_1 - C_6$ -アルキル基は、非置換であるか、あるいはフッ素、ヒドロキシルまたは R^6 、 R^7SO_2 、 R^7SO または R^8O 基により同一に、または異なるように一置換または多置換され；

R^2 および R^3 は常に同じ定義を有し、かついずれも水素または $C_1 - C_3$ -アルキルであり；

R^4 は、ハロゲン、シアノまたは $C_1 - C_3$ -アルキルであり、ここで、 $C_1 - C_3$ -アルキル基は、非置換であるか、またはハロゲンもしくはヒドロキシルにより同一に、もしくは異なるように一置換もしくは多置換され；

R^5 は、水素、フッ素、塩素または $C_1 - C_3$ -アルキルであり；

R^6 は、オキセタニルまたはテトラヒドロフランニルであり；

R^7 は、 $C_1 - C_4$ -アルキルであり、ここで、 $C_1 - C_4$ -アルキル基は、非置換であるか、またはヒドロキシルもしくはシクロプロピルにより一置換され、または3個のフッ素原子で置換され；

R^8 は、非置換 $C_1 - C_4$ -アルキルまたは三フッ素置換 $C_1 - C_4$ -アルキルである。)の化合物、

および、そのジアステレオマー、エナンチオマー、代謝産物、塩、溶媒和物、または塩の溶媒和物が好ましい。

【 0 0 7 0 】

さらに、式(1)(式中、

R^1 は、 $C_2 - C_6$ -アルキルであり、ここで、 $C_2 - C_6$ -アルキルは非置換であり、または

$C_2 - C_6$ -アルキルは、一、二または三フッ素置換され、または

$C_2 - C_6$ -アルキルは、ヒドロキシル、 R^6 、 R^7SO_2 または R^8O により一置換され、

または、式中、 R^1 は、オキセタニル置換 $C_1 - C_3$ -アルキルであり；

R^2 および R^3 は常に同じ定義を有し、かついずれも水素またはメチルであり；

R^4 は、非置換または一もしくは多ハロゲン置換 $C_1 - C_3$ -アルキル基、あるいは1個のヒドロキシル基で置換された $C_1 - C_3$ -アルキル基、あるいは1個のヒドロキシル基および3個のフッ素原子で置換された $C_1 - C_3$ -アルキル基であり；

R^5 は、水素、フッ素または $C_1 - C_3$ -アルキルであり；

R^7 は、 $C_1 - C_3$ -アルキルであり；

R^8 は、 $C_1 - C_4$ -アルキルであり、ここで、 $C_1 - C_4$ -アルキル基は、非置換であるか、または一、二もしくは三フッ素置換される。)の化合物、

および、そのジアステレオマー、エナンチオマー、代謝産物、塩、溶媒和物、または塩の溶媒和物が好ましい。

【 0 0 7 1 】

一般式(1)(式中、

R^1 は、ヒドロキシルまたは $C_1 - C_3$ -アルコキシまたはトリフルオロメトキシまたは2,2,2-トリフルオロエトキシまたはトリフルオロメチルで置換された $C_2 - C_5$ -アルキル基であり、または

メチル- SO_2 置換 $C_2 - C_4$ -アルキル基であり、または

オキセタン-3-イル置換 $C_1 - C_2$ -アルキル基であり；

R^2 および R^3 は常に同じ定義を有し、かついずれも水素またはメチルであり；

R^4 は、メチル、エチル、トリフルオロ- $C_1 - C_3$ -アルキル、ジフルオロ- $C_1 - C_3$ -アルキル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロパン-2-イルおよび2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチルであり、および

R^5 は、水素、フッ素またはメチルである。)の化合物、

および、そのジアステレオマー、エナンチオマー、代謝産物、塩、溶媒和物、または塩の溶媒和物も特に好ましい。

【 0 0 7 2 】

化合物(式中、

10

20

30

40

50

R¹は、4,4,4-トリフルオロブチル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、3-ヒドロキシブチル、3-メトキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル、3-トリフルオロメトキシプロピル、2-メトキシエチル、2-ヒドロキシエチル、2-(メチルスルホニル)エチルまたは3-(メチルスルホニル)プロピルであり；

R²およびR³はいずれもメチルまたは水素であり、および

R⁴は、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルまたはメチルであり、および

R⁵は、水素またはフッ素である。)および、そのジアステレオマー、エナンチオマー、代謝産物、塩、溶媒和物、または塩の溶媒和物が特に非常に好ましい。

【0073】

10

化合物(式中、

R¹は、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、3-ヒドロキシブチル、3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル、3-(メチルスルホニル)プロピルまたは2-(メチルスルホニル)エチルであり；

R²およびR³はいずれもメチルであり；

R⁴は、ジフルオロメチルまたはトリフルオロメチルであり；および

R⁵は水素である。)

および、そのジアステレオマー、エナンチオマー、代謝産物、塩、溶媒和物、または塩の溶媒和物も特に非常に好ましい。

【0074】

20

さらに、化合物(式中、

R¹は、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、3-ヒドロキシブチル、3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル、3-(メチルスルホニル)プロピルまたは2-(メチルスルホニル)エチルであり；

R²およびR³はいずれもメチルであり；

R⁴はメチルであり、および

R⁵はフッ素であり、ここで、R⁵は、R⁴に対してオルト位にある。)

および、そのジアステレオマー、エナンチオマー、代謝産物、塩、溶媒和物、または塩の溶媒和物も特に好ましい。

【0075】

30

本発明は特に以下の化合物を提供する：

1) N-[6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-(2-メトキシエチル)-2H-インダゾール-5-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド

2) N-[6-(ヒドロキシメチル)-2-(2-メトキシエチル)-2H-インダゾール-5-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド

3) N-[6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-(3-メトキシプロピル)-2H-インダゾール-5-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド

4) N-[6-(ヒドロキシメチル)-2-(3-メトキシプロピル)-2H-インダゾール-5-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド

5) N-[2-(2-ヒドロキシエチル)-6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2H-インダゾール-5-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド

40

6) N-[6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-(3-ヒドロキシプロピル)-2H-インダゾール-5-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド

7) N-[2-(2-ヒドロキシエチル)-6-(ヒドロキシメチル)-2H-インダゾール-5-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド

8) N-[6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-(オキセタン-3-イルメチル)-2H-インダゾール-5-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド

9) N-[6-(ヒドロキシメチル)-2-(オキセタン-3-イルメチル)-2H-インダゾール-5-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド

50

10) N - { 6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - [3 - (メチルスルホニル) プロピル] - 2H - インダゾール - 5 - イル } - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド

11) N - [2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2H - インダゾール - 5 - イル] - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド

12) N - { 6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - [2 - (メチルスルホニル) エチル] - 2H - インダゾール - 5 - イル } - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド

13) 6 - (ジフルオロメチル) - N - [2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2H - インダゾール - 5 - イル] ピリジン - 2 - カルボキサミド

14) 6 - (ジフルオロメチル) - N - { 6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - [2 - (メチルスルホニル) エチル] - 2H - インダゾール - 5 - イル } ピリジン - 2 - カルボキサミド

15) 6 - (ジフルオロメチル) - N - [6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 2H - インダゾール - 5 - イル] ピリジン - 2 - カルボキサミド

16) N - [6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - (4, 4, 4 - トリフルオロブチル) - 2H - インダゾール - 5 - イル] - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド

17) N - { 6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - [3 - (トリフルオロメトキシ) プロピル] - 2H - インダゾール - 5 - イル } - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド

18) N - { 6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - [3 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) プロピル] - 2H - インダゾール - 5 - イル } - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド

19) 5 - フルオロ - N - [2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2H - インダゾール - 5 - イル] - 6 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド

20) N - [2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2H - インダゾール - 5 - イル] - 6 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド

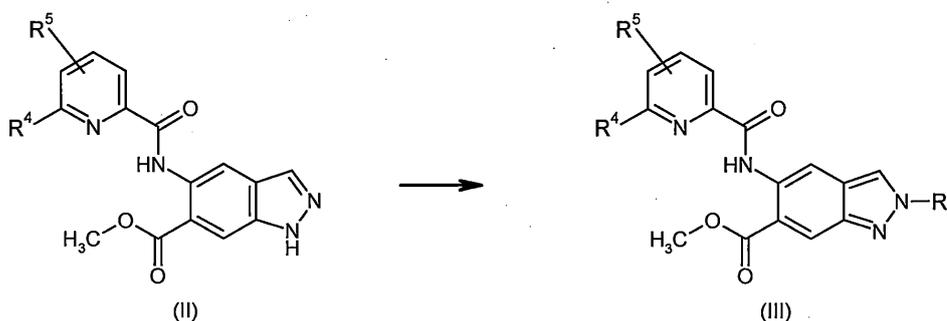
21) 6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - N - [6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - (4, 4, 4 - トリフルオロブチル) - 2H - インダゾール - 5 - イル] ピリジン - 2 - カルボキサミド

22) N - { 2 - [2 - (1 - ヒドロキシシクロプロピル) エチル] - 6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2H - インダゾール - 5 - イル } - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド。

【 0 0 7 6 】

さらに本発明は、一般式 (II)

【化 6】



10

20

30

40

50

(式中、

R¹は、4,4,4-トリフルオロブチル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、3-メトキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル、3-トリフルオロメトキシプロピル、2-メトキシエチル、2-ヒドロキシエチル、2-(メチルスルホニル)エチル、3-(メチルスルホニル)プロピルまたは2-(1-ヒドロキシシクロプロピル)エチルであり；

R⁴は、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルまたはメチルであり；および

R⁵は、水素またはフッ素である。)

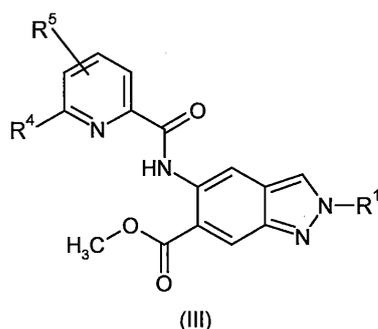
の化合物から、(II)と適切に置換されたハロゲン化アルキルまたはアルキル4-メチルベンゼンスルホナートとの炭酸カリウムの存在下での反応により、一般式(III)の化合物を調製するための方法を提供する。

10

【0077】

さらに本発明は、一般式(III)

【化7】



20

(式中、

R¹は、4,4,4-トリフルオロブチル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、3-メトキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシブチル、3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル、3-トリフルオロメトキシプロピル、2-メトキシエチル、2-ヒドロキシエチル、2-(メチルスルホニル)エチル、3-(メチルスルホニル)プロピルまたは2-(1-ヒドロキシシクロプロピル)エチルであり；

30

R⁴は、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルまたはメチルであり；および

R⁵は、水素またはフッ素である。)の化合物、

および、そのジアステレオマー、エナンチオマー、代謝産物、塩、溶媒和物、または塩の溶媒和物を提供する。

一般式(III)の以下の化合物が特に好ましい：

メチル5- {[(5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ} - 2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-2H-インダゾール-6-カルボキシラートおよびメチル2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-5-({ [6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)-2H-インダゾール-6-カルボキシラート。

40

【0078】

一般式(III)の化合物は、一般式(I)の化合物の一部の調製に適している。

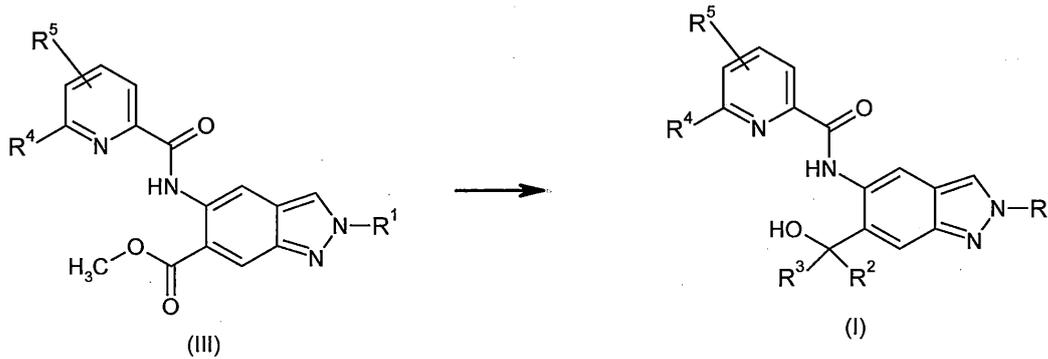
【0079】

さらに、一般式(III)の化合物は、インターロイキン-1受容体関連キナーゼ4(IRAK4)の阻害剤である。

【0080】

さらに本発明は、式(III)

【化8】



10

(式中、

R¹は、4,4,4-トリフルオロブチル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、3-ヒドロキシブチル、3-メトキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル、3-トリフルオロメトキシプロピル、2-メトキシエチル、2-ヒドロキシエチル、3-(メチルスルホニル)プロピル2-(1-ヒドロキシシクロプロピル)エチルであり；

R²およびR³はメチルであり；

R⁴は、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルまたはメチルであり；および

R⁵は、水素またはフッ素である。) 20

の化合物から、メチルマグネシウムブロミドを用いるグリニャール反応により、一般式(I)の本発明の化合物を調製するための方法を提供する。

【0081】

本発明の化合物は、IRAK4キナーゼの阻害剤として作用し、予測できない有用な薬理活性スペクトルを有する。

【0082】

したがって、前述の主題に加えて、本発明は、ヒトおよび動物における疾患の治療および/または予防のための本発明の化合物の使用も提供する。

【0083】

本発明のIRAK4阻害剤を用いる婦人科障害、炎症性皮膚障害、心血管障害、肺障害、眼障害、自己免疫障害、疼痛障害、代謝障害、痛風、肝障害、メタボリックシンドローム、インスリン抵抗性および癌の治療および/または予防が特に好ましい。

30

【0084】

本発明の化合物は、さまざまな障害および疾患に関連する状態、特に、TLR (TLR3を除く。) および/またはIL-1受容体ファミリーによって媒介される障害、ならびに/あるいは病態がIRAK4によって直接媒介される障害の予防法および/または治療に適している。IRAK4関連障害には、多発性硬化症、アテローム動脈硬化症、心筋梗塞、アルツハイマー病、ウイルス誘発心筋炎、痛風、Vogt-小柳-原田症候群、紅斑性狼瘡、乾癬、脊椎関節炎および関節炎が含まれる。

40

【0085】

本発明の化合物は、MyD88およびTLR (TLR3を除く。) によって媒介される障害の予防法および/または治療のためにも使用することができる。この障害には、多発性硬化症、関節リウマチ、脊椎関節炎 (特に乾癬性脊椎関節炎およびベヒテレフ病)、インスリン抵抗性、真性糖尿病、変形性関節症、シェーグレン症候群、巨細胞性動脈炎、敗血症、多発性筋炎および皮膚筋炎を含むメタボリックシンドローム、乾癬、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症、反対型ざ瘡および尋常性ざ瘡などの皮膚障害、肺線維症、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)、急性肺傷害 (ALI)、間質性肺疾患 (ILD)、サルコイドーシスおよび肺高血圧症などの肺障害が含まれる。

【0086】

50

本発明の化合物の作用機序のために、本発明の化合物は、TLR媒介性障害、ベーチェット病、痛風、子宮内膜症および子宮内膜症の関連痛、ならびに月経困難症、性交疼痛症、排尿障害および排便障害などの他の子宮内膜症の随伴症状の予防法および/または治療に適している。さらに、本発明の化合物は、移植拒絶反応、紅斑性狼瘡、成人発症ステイル病、ならびに潰瘍性大腸炎およびクローン病などの慢性炎症性腸疾患の場合の予防法および/または治療に適している。

【0087】

既に列挙した障害に加えて、本発明の化合物の使用は、以下の障害の治療および/または予防にも適している：角膜炎、アレルギー性結膜炎、乾性角結膜炎、黄斑変性症およびブドウ膜炎などの眼障害；アテローム動脈硬化症、心筋再灌流障害、心筋梗塞、高血圧などの心血管障害、ならびにアルツハイマー病、脳卒中およびパーキンソン病などの神経障害。

10

【0088】

本発明の化合物の作用機序は、TLRおよびIL-1受容体ファミリーによって媒介される肝障害、特に、NAFLD、NASH、ASH、肝線維症および肝硬変の予防法および/または治療も可能にする。

【0089】

掻痒および疼痛、特に、急性、慢性、炎症性および神経障害性の疼痛の予防法および/または治療も本発明の化合物によって提供される。

【0090】

本発明の化合物の作用機序のために、本発明の化合物は、リンパ腫、慢性リンパ性白血病、黒色腫および肝細胞癌、乳癌、前立腺癌およびRas依存性腫瘍などの腫瘍障害の予防法および/または治療に適している。

20

【0091】

さらに、本発明の化合物は、IL-1受容体ファミリーによって媒介される障害の治療および/または予防に適している。これらの障害には、FCAS（家族性寒冷自己炎症性症候群）、MWS（マックル・ウェルズ症候群）、NOMID（新生児期発症多臓器性炎症性疾患）およびCONCA（慢性乳児期発症、神経、皮膚および関節）症候群を含むCAPS（クリオピリン関連周期性症候群）、FMF（家族性地中海熱）、HIDS（高IgD症候群）、TRAPS（腫瘍壊死因子受容体1関連周期性症候群）、若年性特発性関節炎、成人発症ステイル病、アダマンティアデス-ベーチェット病、関節リウマチ、乾癬、関節炎、ペヒテレフ病、変形性関節症、乾性角結膜炎およびシェーグレン症候群、多発性硬化症、紅斑性狼瘡、円形脱毛症、1型真性糖尿病、2型真性糖尿病および心筋梗塞の続発症が含まれる。喘息、COPD、特発性間質性肺炎およびARDSなどの肺障害、子宮内膜症および子宮内膜症の関連痛、ならびに月経困難症、性交疼痛症、排尿障害および排便障害などの他の子宮内膜症の随伴症状などの婦人科障害、クローン病および潰瘍性大腸炎などの慢性炎症性腸疾患は、IL-1受容体ファミリーの調節不全に関連し、本発明の化合物の治療的および/または予防的使用に適している。

30

【0092】

本発明の化合物は、脳卒中、アルツハイマー病、頭蓋脳外傷などのIL-1受容体ファミリー媒介性神経障害、ならびに乾癬、アトピー性皮膚炎、反対型ざ瘡、円形脱毛症およびアレルギー性接触皮膚炎などの皮膚障害の治療および/または予防のためにも使用することができる。

40

【0093】

さらに、本発明の化合物は、疼痛障害、特に急性、慢性、炎症性および神経障害性の疼痛の治療および/または予防に適している。この疼痛障害には、好ましくは、痛覚過敏、異痛、関節炎（例えば、変形性関節症、関節リウマチおよび脊椎関節炎）による疼痛、月経前痛、子宮内膜症の関連痛、術後痛、間質性膀胱炎による疼痛、CRPS（複合性局所疼痛症候群）、三叉神経痛、前立腺炎による疼痛、脊髄損傷によって引き起こされる疼痛、炎症誘発性疼痛、腰痛、癌性疼痛、化学療法関連痛、HIV治療誘発性神経障害、火傷誘発性

50

疼痛および慢性疼痛が含まれる。

【0094】

さらに、本発明は、有効量の本発明の化合物のうちの少なくとも1つを使用する、障害、特に前述の障害の治療および/または予防のための方法も提供する。

【0095】

本発明の文脈において、用語「治療」または「を治療する」には、疾患、状態、障害、傷害または健康問題、あるいは、このような状態および/またはこのような状態の症状の発生、経過または進行の阻害、遅延、検査、軽減、減弱、制限、減少、抑制、忌避または治癒が含まれる。本明細書において、用語「治療法」は、用語「治療」と同義であると理解される。

10

【0096】

用語「予防 (prevention)」、「予防法 (prophylaxis)」および「防止 (preclusion)」は、本発明の文脈において同義で用いられ、疾患、状態、障害、損傷または健康問題を罹患したり、経験したり、患ったり、または有したりするリスク、あるいは、このような状態および/またはこのような状態の症状の発生または進行のリスクの回避または低減を指す。

【0097】

疾患、状態、障害、損傷または健康問題の治療または予防は、部分的または完全でもよい。

【0098】

本発明の化合物は、単独で、または必要ならば他の活性成分と組み合わせて使用することができる。さらに本発明は、特に前述の障害の治療および/または予防のための、本発明の化合物のうちの少なくとも1つと、1つまたは複数の別の活性成分とを含む医薬品を提供する。組み合わせに適した活性成分の好ましい例には以下が含まれる：

20

一般的には、抗菌性（例えば、ペニシリン、バンコマイシン、シプロフロキサシン）、抗ウイルス性（例えば、アシクロビル、オセルタミビル）および抗真菌性（例えば、ナフチフィン、ナイスチン）物質およびガンマグロブリンなどの活性成分、シクロスポリンなどの免疫調節および免疫抑制化合物、Methotrexat（登録商標）、TNFアンタゴニスト（例えば、Humira（登録商標）、エタネルセプト、インフリキシマブ）、IL-1阻害剤（例えば、アナキンラ、カナキヌマブ、リロナセプト）、ホスホジエステラーゼ阻害剤（例えば、アプレミラスト）、Jak/STAT阻害剤（例えば、トファシチニブ、バリシチニブ、GLP G0634）、レフルノミド、シクロホスファミド、リツキシマブ、ベリムマブ、タクロリムス、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロン、コルチコステロイド（例えば、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、ベタメタゾン）、シクロホスファミド、アザチオプリンおよびスルファサラジン；パラセタモール、非ステロイド性抗炎症物質（NSAIDS）（アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、エトドラク、セレコキシブ、コルヒチン）を挙げることができる。

30

【0099】

腫瘍治療法として以下を挙げるべきである：免疫療法（例えば、アルデスロイキン、アレムツズマブ、パシリキシマブ、カツマキソマブ、セルモロイキン、デニロイキンジフチトクス、エクリズマブ、エドレコロマブ、ゲムツズマブ、イブリツモマブチウキセタン、イミキモド、インターフェロンアルファ、インターフェロンベータ、インターフェロンガンマ、イピリムマブ、レナリドミド、レノグラスチム、ミファミルチド、オフアツムマブ、オブレルベキン、ピシバニール、プレリキサフォル、ポリサッカライドK、サルグラモスチム、シプロイセルT、タソネルミン、テセロイキン、トシリズマブ）、抗増殖性物質、例えば（ただし、これらに限定されない。）、アムサクリン、アルグラビン、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、プレオマイシン、プスルファン、ダクチノマイシン、ドセタキセル、エピルピシン、ペプロマイシン、トラスツズマブ、リツキシマブ、オビヌツズマブ、オフアツムマブ、トシツモマブ、アロマターゼ阻害剤（例えば、エキセメスタン、ファドロゾール、ホルメスタン、レトロゾール、アナストロゾール、ボロゾール）、抗エストロ

40

50

ゲン剤（例えば、クロルマジノン、フルベストラント、メピチオスタン、タモキシフェン、トレミフェン）、エストロゲン（例えば、エストラジオール、リン酸ポリエストラジオール、ラロキシフェン）、ゲスターゲン（例えば、メドロキシプロゲステロン、メゲストロール）、トポイソメラーゼI阻害剤（例えば、イリノテカン、トポテカン）、トポイソメラーゼII阻害剤（例えば、アムルピシン、ダウノルピシン、エリブチニウムアセタート、エトポシド、イダルピシン、ミトキサントロン、テニポシド）、microtubuli活性物質（例えば、カバジタキセル、エリブリン、パクリタキセル、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビンデシン、ビノレルピン）、テロメラーゼ阻害剤（例えば、イメテルスタット）、アルキル化物質およびヒストンデアセチラーゼ阻害剤（例えば、ベンダムスチン、カルムスチン、クロルメチン、ダカルバジン、エストラムスチン、イホスファミド、ロムスチン、ミトブロニトール、ミトラクトール、ニムスチンプレドニムスチン、

10

プロカルバジン、ラニムスチン、ストレプトゾトシン、テモゾロミド、チオテパ、トレオスルファン、トロホスファミド、ポリノスタット、ロミデプシン、パノビノスタット）；細胞分化過程に影響する物質、例えば、アバレリックス、アミノグルテチミド、ベキサロテン、MMP阻害剤（ペプチドミメティクス、非ペプチドミメティクスおよびテトラサイクリン、例えば、マリマスタット、BAY 12 - 9566、BMS - 275291、クロドロネート、プリノマスタット、ドキシサイクリン）、mTOR阻害剤（例えば、シロリムス、エベロリムス、テムシロリムス、ゾタロリムス）、代謝拮抗剤（例えば、クロファラビン、ドキシフルリジン、メトトレキサート、5 - フルオロウラシル、クラドリピン、シタラビン、フルダラビン、メルカプトプリン、メトトレキサート、ペメトレキサド、ラルチトレキサド、テガフル、チオグアニン）、白金化合物（例えば、カルボプラチン、シスプラチン、シスプラチン、エプタプラチン、ロバプラチン、ミリプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン）；抗血管新生化合物（例えば、ベバシズマブ）、抗アンドロゲン化合物（例えば、ベバシズマブ、エンザルタミド、フルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、シプロテロン、酢酸シプロテロン）、プロテアソーム阻害剤（例えば、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、オプロゾミブ、ONYX0914）、ゴナドリベリンアゴニストおよびアンタゴニスト（例えば、アバレリックス、プセレリン、デスロレリン、ガニレリクス、ゴセレリン、ヒストレリン、トリプトレリン、デガレリクス、リュープロレリン）、メチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤（例えば、ベンガミド誘導体、TNP - 470、PPI - 2458）、

20

ヘパラナーゼ阻害剤（例えば、SST0001、PI - 88）；遺伝子組換えRasタンパク質に対する阻害剤（例えば、ロナファーニブ、ティピファニブなどのファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤）、HSP90阻害剤（例えば、17 - アリルアミノゲルダナマイシン、17 - デメトキシゲルダナマイシン（17AAG）、17 - DMAG、レタスピマイシン塩酸塩、IPI - 493、AUY922、BIIB028、STA - 9090、KW - 2478などのゲルダナマイシン（geldamycin）誘導体）、キネシンスピンドルタンパク質阻害剤（例えば、SB715992、SB743921、ペンタミジン/クオルプロマジン）、MEK（マイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼ）阻害剤（例えば、トラメチニブ、BAY 86 - 9766（refametinib）、AZD6244）、キナーゼ阻害剤（例えば：ソラフェニブ、レゴラフェニブ、ラパチニブ、Sutent（登録商標）、ダサチニブ、セツキシマブ、BMS - 908662、GSK2118436、AMG 706、エルロチニブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、ニロチニブ、パゾパニブ、ロニシクリブ、スニチニブ、バンデタニブ、ベムラフェニブ）、ヘッジホッグシグナル伝達阻害剤（例えば、シクロパミン、ビスモデギブ）、BTK（ブルトンチロシンキナーゼ）阻害剤（例えば、イブルチニブ）、JAK/pan - JAK（ヤヌスキナーゼ）阻害剤（例えば、SB - 1578、バリシチニブ、トファシチニブ、パクリチニブ、モメロチニブ、ルキソリチニブ、VX - 509、AZD - 1480、TG - 101348）、PI3K阻害剤（例えば、BAY 1082439、BAY 80 - 6946（コパンリシブ）、ATU - 027、SF - 1126、DS - 7423、GSK - 2126458、ブパリシブ、PF - 4691502、BYL - 719、XL - 147、XL - 765、イデラリシブ）、SYK（脾臓チロシンキナーゼ）阻害剤（例えば、フォスタマチニブ、Excellair、PRT - 062607）、p53遺伝子治療、ビスホスホネート（例えば、エチドロネート、クロドロネート、チルドロネート、パミドロネート、アレンドロン酸、イバンドロネート、リセドロネート、ゾレドロネート）。組み合わせについては、例として以下の活性成分も挙げるべきで

30

40

50

あるが、これらに限定されない：リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキシソルピシン、エストロンと組み合わせたドキシソルピシン、ピンクリスチン、クロラムブシル、フルダラビン、デキサメタゾン、クラドリピン、プレドニゾン、¹³¹I - chTNT、アビラテロン、アクラルピシン、アリトレチノイン、ピサントレン、ホリナートカルシウム、レボホリナートカルシウム、カペシタピン、カルモフル、クロドロン酸、ロミブロスチム、クリサンタスパーゼ、ダルベポエチンアルファ、デシタピン、デノスマブ、塩化ジブロスピジウム、エルトロンボパグ、エンドスタチン、エピチオスタノール、エポエチンアルファ、フィルグラスチム、ホテムスチン、硝酸ガリウム、ゲムシタピン、glutoxim、ヒスタミン二塩酸塩、ヒドロキシカルバミド、インプロスルファン、イキサベピロン、ランレオチド、レンチナン、レバミゾール、リスリド、ロニダミン、マソプロコール、メチルテストステロン、メトキサレン、アミノレプリン酸メチル、ミルテホシン、ミトグアゾン、マイトマイシン、ミトタン、ネララビン、ニモツズマブ、ニトラクリン、オメブラゾール、パリフェルミン、パニツムマブ、ペガスパルガーゼ、PEGエポエチンベータ（メトキシPEG - エポエチンベータ）、ペグフィルグラスチム、PEGインターフェロンアルファ - 2b、ペンタゾシン、ペントスタチン、ペルホスファミド、ピラルピシン、プリカマイシン、ポリグルサム、ポルフィマーナトリウム、プララトレキサート、キナゴリド、ラゾキサソ、sizofirane、ソブゾキサソ、グリシジダゾールナトリウム、タミバロテン、テガフルとギメラシルとオテラシルの組み合わせ、テストステロン、テトロホスミン、サリドマイド、チマルファシン、トラベクテジン、トレチノイン、トリロスタン、トリプトファン、ウベニメクス、バプレオチド、イットリウム - 90ガラスマイクロスフェア類、ジノスタチン、ジノスタチンスチマラー。

10

20

【0100】

同様に腫瘍治療に適しているのは、本発明のIRAK4阻害剤を用いた薬物治療を伴うか、あるいは化学療法、放射線療法または光線療法などの非薬物腫瘍治療法の終了後、本発明のIRAK4阻害剤を用いた薬物治療によって補われる、化学療法（例えば、アザシチジン、ペロテカン、エノシタピン、メルファラン、バルルピシン、ピンフルニン、ゾルピシン）、放射線療法（例えば、¹-125シード、パラジウム103シード、塩化ラジウム - 223）または光線療法（例えば、テモボルフィン、タラボルフィン）などの非薬物療法の組み合わせである。

前述のものに加えて、本発明のIRAK4阻害剤は、以下の活性成分と組み合わせることができる：

30

【0101】

アルツハイマー治療のための活性成分、例えば、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤（例えば、ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン、タクリン）、NMDA（N - メチル - D - アスパラギン酸）受容体遮断薬（例えば、メマンチン）；パーキンソン病の治療のためのL - DOPA / カルビドパ（L - 3, 4 - ジヒドロキシフェニルアラニン）、COMT（カテコール - O - メチルトランスフェラーゼ）阻害剤（例えば、エンタカポン）、ドーパミンアゴニスト（例えば、ロピニロール、プラミペキソール、プロモクリプチン）、MAO - B（モノアミノオキシダーゼB）阻害剤（例えば、セレギリン）、抗コリン薬（例えば、トリヘキシフェニジル）およびNMDAアンタゴニスト（例えば、アマンタジン）；多発性硬化症の治療のための - インターフェロン（IFN - ）（例えば、IFN - 1b、IFN - 1a Avonex（登録商標）およびBetaferon（登録商標））、酢酸グラチラマー、免疫グロブリン、ナタリズマブ、フィンゴリモド、ならびにミトキサントロン、アザチオプリンおよびシクロホスファミドなどの免疫抑制剤；肺障害の治療のための物質、例えば、 - 2 - 交感神経刺激薬（例えば、サルブタモール）、抗コリン薬（例えば、グリコピロニウム）、メチルキサンチン（例えば、テオフィリン）、ロイコトリエン受容体遮断薬（例えば、モンテルカスト）、PDE - 4（ホスホジエステラーゼ4型）阻害剤（例えば、ロフルミラスト）、メトトレキサート、IgE抗体、アザチオプリンおよびシクロホスファミド、コルチゾール含有製剤；非ステロイド性抗炎症物質（NSAIDs）などの変形性関節症の治療のための物質。述べた2つの治療法に加えて、リウマチ障害、例えば、関節リウマチ、脊椎関節炎および若

40

50

年性特発性関節炎のために、メトトレキサートならびにB細胞およびT細胞療法のための生物製剤（例えば、リツキシマブ、アパタセプト）を挙げるべきである。アセチルコリンエステラーゼ阻害剤（例えば、ドネペジル）、MAO（モノアミノオキシダーゼ）阻害剤（例えば、セレギリン）、インターフェロンおよび抗痙攣薬（例えば、ガバペンチン）などの神経栄養物質； 遮断薬（例えば、メトプロロール）、ACE阻害剤（例えば、ベナゼプリル）、アンジオテンシン受容体拮抗薬（例えば、ロサルタン、バルサルタン）、利尿薬（例えば

、ヒドロクロロチアジド）、カルシウムチャネル拮抗薬（例えば、ニフェジピン）、スタチン（例えば、シンバスタチン、フルバスタチン）などの心血管障害の治療のための活性成分；抗糖尿病薬、例えば、メトホルミン、グリニド（例えば、ナテグリニド）、DPP - 4（ジペプチジルペプチダーゼ - 4）阻害剤（例えば、リナグリプチン、サクサグリプチン、シタグリプチン、ビルダグリプチン）、SGLT2（ナトリウム / グルコース共輸送体2）阻害剤 / グリフロジン（例えば、ダパグリフロジン、エンパグリフロジン）、インクレチンミメティクス（ホルモングルコース依存性インスリン分泌刺激ペプチド（GIP）およびグルカゴン様ペプチド1（GLP - 1）アナログ / アゴニスト）（例えば、エキセナチド、リラグルチド、リキシセナチド）、 α -グルコシダーゼ阻害剤（例えば、アカルボース、ミグリトール、ボグリボース（voglibiose））およびスルホニル尿素（例えば、グリベンクラミド、トルブタミド）、インスリン抵抗性改善薬（例えば、ピオグリタゾン）およびインスリン療法（例えば、NPHインスリン、インスリンリスプロ）、低血糖の治療、糖尿病およびメタボリックシンドロームの治療のための物質。脂質低下薬、例えば、フィブラート（例えば、ベザフィブラート、エトフィブラート、フェノフィブラート、ゲムフィブロジル）、ニコチン酸誘導体（例えば、ニコチン酸 / ラロピプラント）、エゼチミブ、スタチン（例えば、シンバスタチン、フルバスタチン）、陰イオン交換体（例えば、コレステラミン、コレステポール、コレセベラム）。慢性炎症性腸疾患の治療のための、メサラジン、スルファサラジン、アザチオプリン、6 - メルカプトプリンまたはメトトレキサート、プロバイオティクス細菌（Mutaflo、VSL #3（登録商標）、ラクトバチルスGG、ラクトバチルス・プランタルム、アシドフィルス菌、カゼイ菌、ビフィドバクテリウム・インファンティス35624、エンテロコッカス・フェシウムSF68、ビフィドバクテリウム・ロンゲム、Escherichia coli Nissle 1917）、抗生物質、例えば、シプロフロキサシンおよびメトロニダゾール、止痢薬、例えば、ロペラミド、または緩下薬（ピサコジル）などの活性成分。紅斑性狼瘡の治療のための、グルココルチコイドおよび非ステロイド性抗炎症物質（

N SAIDS）、コルチゾン、クロロキン、シクロスポリン、アザチオプリン、ベリムマブ、リツキシマブ、シクロホスファミドなどの免疫抑制剤。例として（ただし、これらに限定されない。）、臓器移植のための、カルシニューリン阻害剤（例えば、タクロリムスおよびシクロスポリン）、細胞分裂阻害剤（例えば、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、ミコフェノール酸、エベロリムスまたはシロリムス）、ラパマイシン、バシリキシマブ、ダクリズマブ、抗CD3抗体、抗Tリンパ球グロブリン / 抗リンパ球グロブリン。皮膚障害のための、ビタミンD3アナログ、例えば、カルシポトリオール、タカルシトールまたはカルシトリオール、サリチル酸、尿素、シクロスポリン、メトトレキサート、エファリズマブ。

【 0 1 0 2 】

上述の障害の治療および / または予防のための、本発明の化合物のうちの少なくとも1つと、1つまたは複数の別の活性成分とを含む医薬品、特に、EP4阻害剤（プロスタグランジンE2受容体4阻害剤）、P2X3阻害剤（P2X3プリン受容体3）、PTGES阻害剤（プロスタグランジンEシクターゼ阻害剤）またはAKR1C3阻害剤（アルド - ケト還元酵素ファミリー1メンバーC3阻害剤）も挙げるべきである。

【 0 1 0 3 】

本発明の化合物は、全身的および / または局所的に作用することができる。この目的のために、これらの化合物は適した方法で、例えば、経口、非経口、肺、経鼻、舌下、舌、

10

20

30

40

50

頬側、直腸、皮膚 (dermal)、経皮 (transdermal) または結膜の経路、耳経由、あるいは植込またはステントとして投与することができる。

【0104】

本発明の化合物は、これらの投与経路に適した投与形態で投与することができる。

【0105】

経口投与に適した投与形態は、先行技術により作用し、本発明の化合物を迅速に、かつ / または変更された方法で放出し、本発明の化合物を結晶および / または非晶質および / または溶解形態で含むもの、例えば、錠剤 (非コーティングあるいは例えば、本発明に化合物の放出を制御する、胃液抵抗性または遅延溶解または不溶性コーティングによるコーティング錠)、口腔で急速に崩壊する錠剤またはフィルム / オブラート、フィルム / 凍結乾燥物、カプセル剤 (例えば、硬質または軟質ゼラチンカプセル)、糖衣錠、顆粒剤、ペレット剤、散剤、乳剤、懸濁剤、エアゾール剤または液剤である。

10

【0106】

非経口投与は、再吸収ステップ (例えば、静脈内、動脈内、心臓内、脊髄内または腰椎内の経路による。) を避けて、または再吸収 (例えば、筋肉内、皮下、皮内、経皮的または腹腔内の経路による。) を含めて実現することができる。非経口投与に適した投与形態には、溶液、懸濁液、乳剤、凍結乾燥物または無菌粉末の形態で注入および輸注するための製剤が含まれる。

【0107】

他の投与経路については、適した例は、吸入可能な薬物形態 (粉末吸入器、ネブライザーを含む。) 、点鼻液、溶液またはスプレー、舌、舌下または頬側投与用の錠剤、フィルム / オブラートまたはカプセル、坐剤、耳または眼の製剤、腔用カプセル、水性懸濁液 (ローション、振盪合剤)、親油性懸濁液、軟膏、クリーム、経皮治療システム (例えば、パッチ)、乳剤、ペースト、泡、散布粉末、植込またはステントである。

20

【0108】

経口または非経口投与、特に経口投与が好ましい。

【0109】

本発明の化合物は、述べた投与形態に変換することができる。この変換は、それ自体既知の方法で、不活性で非毒性の薬剂的に適した賦形剤と混合することによって行うことができる。これらの賦形剤には、キャリアー (例えば、微結晶セルロース、ラクトース、マンニトール)、溶媒 (例えば、液体のポリエチレングリコール)、乳化剤および分散剤または湿潤剤 (例えば、ドデシル硫酸ナトリウム、ポリオキシソルビタンオレアート)、結合剤 (例えば、ポリビニルピロリドン)、合成および天然の高分子 (例えば、アルブミン)、安定剤 (例えば、アスコルビン酸などの酸化防止剤)、着色剤 (例えば、酸化鉄などの無機顔料) ならびに矯味薬および / または矯臭薬が含まれる。

30

【0110】

さらに本発明は、少なくとも1つの本発明の化合物を、通常、1つまたは複数の不活性で非毒性の薬剂的に適した賦形剤と共に含む医薬品および上述の目的のためのその使用を提供する。

【0111】

一般に、非経口投与の場合、有効な結果を達成するためには、約0.001~1mg/kg体重、好ましくは約0.01~0.5mg/kg体重の量を投与するのが有利であることが明らかになっている。経口投与の場合、投与量は約0.01~100mg/kg体重、好ましくは約0.01~20mg/kg体重、最も好ましくは0.1~10mg/kg体重である。

40

【0112】

それでも、場合によっては、記載した量から逸脱する必要があることがあり、具体的には体重、投与経路、活性成分に対する個々の応答、製剤の特性および投与を行う時間または間隔に応じる。したがって、場合によっては、前述の最小量より少なくても十分に処置できる可能性がある一方で、他の場合においては、述べた上限を超えなければならない。さらに多い量を投与する場合は、それを1日数回に分けて投与するとよいこともある。

50

【実施例】

【0113】

以下の実施例により本発明を説明する。本発明は、実施例に限定されない。

【0114】

特に記載のない限り、以下の試験および実施例におけるパーセントは重量パーセントであり、部は重量部である。液体/液体溶液の溶媒比、希釈率および濃度のデータはそれぞれの場合において体積に基づく。

【0115】

本発明の化合物の調製

本発明の化合物の調製を、以下の合成スキームにより説明する。

10

【0116】

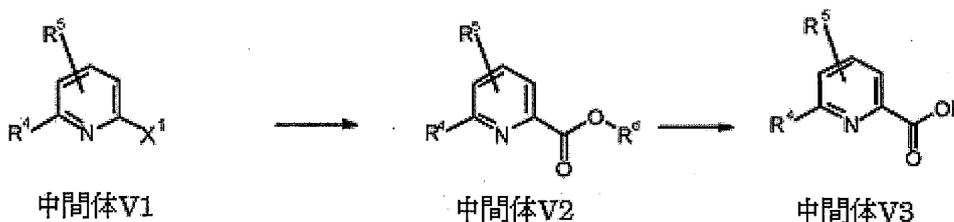
本発明の化合物の合成に用いられる出発材料はカルボン酸（中間体V3）であり、これは、市販されているか、または、文献により既知の経路により、もしくは文献により既知の経路と同様に調製することができる（例えば、European Journal of Organic Chemistry 2003, 8, 1559 - 1568、Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 1990, 38, 9, 2446 - 2458、Synthetic Communications 2012, 42, 658 - 666、Tetrahedron, 2004, 60, 51, 11869 - 11874を参照。）（例えば、合成スキーム1を参照）。一部のカルボン酸V3は、カルボン酸エステル（中間体V2）から進めて、加水分解（例えば、メタノール中のエチル6-（ヒドロキシメチル）ピリジン-2-カルボキシレートと水酸化ナトリウム水溶液との反応、国際公開第200411328号パンフレットを参照。）により、または、tert-ブチルエステルの場合、酸、例えば、塩化水素またはトリフルオロ酢酸との反応（例えば、Dalton Transactions, 2014, 43, 19, 7176 - 7190を参照。）により調製することができる。カルボン酸V3は、そのアルカリ金属塩の形態で用いることもできる。中間体V2は、任意選択で、一酸化炭素雰囲気中、任意選択で高圧下で、ホスフィン配位子（例えば1,3-ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン）、パラジウム化合物（例えば酢酸パラジウム（II））および塩基（例えばトリエチルアミン）の存在下、溶媒（例えばジメチルスルホキシド）中のエタノールまたはメタノールを添加する反応により、塩素、臭素またはヨウ素を置換基X¹として持つ中間体V1から調製することもできる（調製方法については、例えば、国際公開第2012112743号パンフレット、国際公開第2005082866号パンフレット、Chemical Communications (Cambridge, England), 2003, 15, 1948 - 1949、国際公開第200661715号パンフレットを参照）。中間体V1は、市販されているか、または文献により既知の経路により調製することができる。例示的な調製方法は、国際公開第2012061926号パンフレット、European Journal of Organic Chemistry, 2002, 2, 327 - 330、Synthesis, 2004, 10, 1619 - 1624、Journal of the American Chemical Society, 2013, 135, 32, 12122 - 12134、Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2014, 24, 16, 4039 - 4043、米国特許第2007185058号明細書、国際公開第2009117421号パンフレットに詳述されている。

20

30

【0117】

【化9】



40

合成スキーム 1

合成スキーム1

X¹は、塩素、臭素またはヨウ素である。

R^dは、メチル、エチル、ベンジルまたはtert-ブチルである。

50

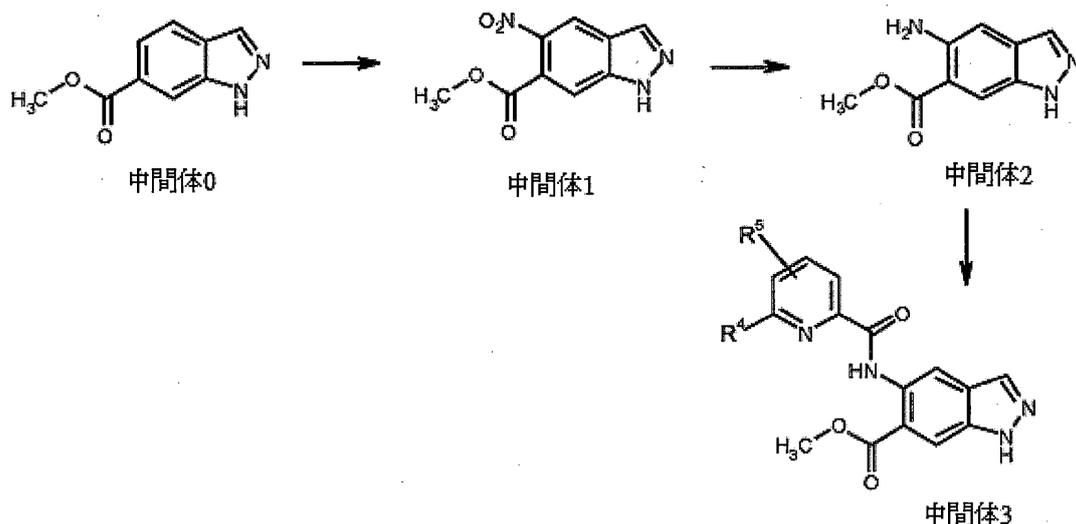
R^4 、 R^5 はそれぞれ、一般式(1)で定義した通りである。

【0118】

メチル5-アミノ-1H-インダゾール-6-カルボキシレート(中間体2)は、1H-インダゾール-6-カルボン酸メチル(中間体0)から進めて、合成スキーム2にしたがい、国際公開第2008/001883号パンフレットと同様に、チョコレート上のパラジウムの存在下で水素を用いる中間体1のニトロ基のニトロ化および還元により得ることができる。中間体3の調製については、中間体2から進めて、文献により既知のさまざまなカップリング試薬を使用することが可能である(Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry, Vol. 3 - Building Blocks, Catalysis and Coupling Chemistry, Andrew B. Hughes, Wiley, Chapter 12 - Peptide - Coupling Reagents, 407 - 442; Chem. Soc. Rev., 2009, 38, 606)。例えば、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を、カップリング試薬として1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール水和物(HOBT、国際公開第2012107475号パンフレット; Bioorg. Med. Chem. Lett., 2008, 18, 2093)、(1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)(ジメチルアミノ)-N,N-ジメチルメタンイミニウムテトラフルオロボラート(TBTU、CAS 125700-67-6)、(ジメチルアミノ)-N,N-ジメチル(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イルオキシ)メタンアミニウムヘキサフルオロホスファート(HATU、CAS 148893-10-1)、プロパンホスホン酸無水物(酢酸エチルまたはDMF中の溶液として、CAS68957-94-8)またはジ-1H-イミダゾール-1-イルメタノン(CDI)と組み合わせ、トリエチルアミンまたはN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミンなどの塩基をそれぞれの場合において反応混合物に添加して、使用することが可能である。THF中のTBTUおよびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミンの使用が好ましい。

【0119】

【化10】



合成スキーム 2

合成スキーム2

置換基 R^4 、 R^5 はそれぞれ、一般式(1)で定義した通りである。

【0120】

中間体3から進めて、2-置換インダゾール誘導体(中間体4)を調製することが可能である(合成スキーム3参照)。この目的のために有用な反応には、任意選択で置換された塩化アルキル、臭化アルキル、ヨウ化アルキルまたはアルキル4-メチルベンゼンスルホナートとの反応が含まれる。使用するハロゲン化アルキルまたはアルキル4-メチルベンゼンスルホナートは、市販されているか、または、文献により既知の経路と同様に調製することができる(アルキル4-メチルベンゼンスルホナートの調製については、一例は、

トリエチルアミンまたはピリジンの存在下での適切なアルコールと4-メチルベンゼンスルホニルクロリドとの反応である；例えば、Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2006, 14, 12 4277 - 4294を参照）。任意選択で、塩化アルキルまたは臭化アルキルの使用の場合、ヨウ化カリウムまたはヨウ化ナトリウムなどのアルカリ金属ヨウ化物を加えることもできる。使用する塩基は、例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウムまたは水素化ナトリウムでもよい。反応性のハロゲン化アルキルの場合、場合によっては、N-シクロヘキシル-N-メチルシクロヘキサミンを使用することも可能である。有用な溶媒には、例えば、1-メチルピロリジン-2-オン、DMF、DMSOまたはTHFが含まれる。任意選択で、使用するハロゲン化アルキルまたはアルキル4-メチルベンゼンスルホナートは、任意選択で事前に保護基で保護された官能基を有してもよい（P. G. M. Wuts, T. W. Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition, ISBN: 9780471697541も参照）。例えば、1つまたは複数のヒドロキシル基を有するハロゲン化アルキルまたはアルキル4-メチルベンゼンスルホナートを使用する場合、これらのヒドロキシル基は、任意選択で、当業者なら知っているtert-ブチル（ジメチル）シリル基または類似のケイ素含有保護基により保護されてもよい。あるいは、ヒドロキシル基は、テトラヒドロ-2H-ピラン（THP）基により、またはアセチル基もしくはベンゾイル基により保護されてもよい。次いで、使用された保護基は、中間体4の合成に続いて、そうでなければ(1)の合成後に脱離することができる。例えば、tert-ブチル（ジメチルシリル）基を保護基として使用する場合、保護基は、例えば、THFなどの溶媒中のテトラブチルアンモニウムフルオリドを用いて脱離することができる。THP保護基は、例えば、（任意選択で一水和物の形態の）4-メチルベンゼンスルホン酸を用いて脱離することができる。アセチル基またはベンゾイル基は、水酸化ナトリウム水溶液を用いて処理することにより脱離することができる。

【0121】

任意選択で、使用するハロゲン化アルキルまたはアルキル4-メチルベンゼンスルホナートは、当業者に既知の酸化反応または還元反応により変換することができる官能基を含んでもよい（例えば、Science of Synthesis, Georg Thieme Verlagを参照）。例えば、官能基がスルフィド基である場合、これは、文献において既知の方法により、スルホキシド基またはスルホン基に酸化することができる。スルホキシド基の場合、これも同じくスルホン基に酸化することができる。これらの酸化ステップについては、例えば、3-クロロ過安息香酸（CAS 937-14-4）を使用することが可能である（この点に関して、例えば、2-（メチルスルファニル）エチル-1H-ピラゾール誘導体の2-（メチルスルフィニル）エチル-1H-ピラゾール誘導体への酸化、および別の2-（メチルスルファニル）エチル-1H-ピラゾール誘導体の2-（メチルスルホニル）エチル-1H-ピラゾール誘導体への酸化について、米国特許第201094000号明細書も参照）。使用するハロゲン化アルキルまたはトシラートがケト基を含む場合、これは、当業者に既知の還元法により、アルコール基に還元することができる（例えば、水素化ホウ素ナトリウムの使用については、Chemische Berichte, 1980, 113, 1907 - 1920を参照）。これらの酸化ステップまたは還元ステップは、中間体4の合成に続いて、そうでなければ一般式(1)の本発明の化合物の合成後に行うことができる。あるいは、中間体4は、中間体3と、任意選択で置換されたアルキルアルコールとのMitsunobu反応を経由して調製することができる（例えば、K. C. K. Swamyら、Chem. Rev. 2009, 109, 2551 - 2651を参照）。トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンまたは1,2-ジフェニルホスフィノエタンなど、さまざまなホスフィンを、ジイソプロピルアゾジカルボキシラート（CAS 2446-83-5）または文献（K. C. K. Swamyら、Chem. Rev. 2009, 109, 2551 - 2651）に述べられている別のジアゼン誘導体と組み合わせて利用することが可能である。トリフェニルホスフィンおよびジイソプロピルアゾジカルボキシラートの使用が好ましい。アルキルアルコールが官能基を持つ場合、ハロゲン化アルキルとの前述の反応の場合のように、既知の保護基の方策（別の指針が、P. G. M. Wuts, T. W. Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition, ISBN: 9780471697541に記載されている。）を、ハロゲン化アルキルとの前述

10

20

30

40

50

の反応の場合のように、酸化ステップまたは還元ステップを、中間体4の合成に応じて、そうでなければ一般式(1)の本発明の化合物の合成後に行うことが可能である。中間体4から進めて、 R^2 および R^3 が $C_1 - C_6$ -アルキルのように定義された(ここで、 R^2 および R^3 は同じ定義を有する。)一般式(1)の本発明の化合物は、グリニャール反応により得られてもよい(例えば、欧州特許第2489663号明細書中の1H-インダゾール-6-カルボン酸メチル誘導体とメチルマグネシウムプロミドとの反応を参照)。グリニャール反応については、アルキルマグネシウムハライドを使用することが可能である。THFまたはジエチルエーテル中、そうでなければTHFとジエチルエーテルとの混合物中のメチルマグネシウムクロリドまたはメチルマグネシウムプロミドが特に好ましい。あるいは、中間体4から進めて、 R^2 および R^3 が $C_1 - C_6$ -アルキルのように定義された(ここで、 R^2 および R^3 は同じ定義を有する。)一般式(1)の本発明の化合物は、アルキルリチウム試薬との反応により得られてもよい(例えば、国際公開第2006116412号パンフレット中のメチル2-アミノ-4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-7-カルボキシラート誘導体と、イソプロピルリチウムまたはtert-ブチルリチウムとの反応を参照)。中間体4から進めて、メタノールを任意選択で添加した、THF中の水素化アルミニウムリチウム、THF中の水素化ホウ素リチウムまたはTHF中の水素化ホウ素ナトリウム、あるいは水素化ホウ素リチウムと水素化ホウ素ナトリウムとの混合物で還元することにより、 R^2 および R^3 がHと定義された一般式(1)の本発明の化合物を調製することが可能である。

【0122】

【化11】



合成スキーム 3

合成スキーム3

置換基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 はそれぞれ、一般式(1)で定義した通りである。

【0123】

中間体3から進めて、 R^2 および R^3 が $C_1 - C_6$ -アルキルのように定義された(ここで、 R^2 および R^3 は同じ定義を有する。)中間体5は、グリニャール反応により得られてもよい(例えば、合成スキーム4を参照)。この目的のために、適したアルキルマグネシウムハライド、例えば、THFまたはジエチルエーテル中の、そうでなければTHFとジエチルエーテルとの混合物中のメチルマグネシウムクロリドまたはメチルマグネシウムプロミドを使用することが可能である。

【0124】

次いで、中間体5から進めて、 R^2 および R^3 が $C_1 - C_6$ -アルキルのように定義された(ここで、 R^2 および R^3 は同じ定義を有する。)本発明の化合物(1)の部分(1-a)を調製することが可能である。この目的のために、合成スキーム3(中間体3の調製)と同様に、有用な反応は、中間体5と、任意選択で置換された塩化アルキル、臭化アルキル、ヨウ化アルキルまたはアルキル4-メチルベンゼンスルホナートとの反応である。合成スキーム3に記載のものと同様の保護基の方策を採ることが可能である。

【0125】

あるいは、 R^2 および R^3 が $C_1 - C_6$ -アルキルのように定義された(ここで、 R^2 および R^3 は同じ定義を有する。)本発明の化合物(1)の部分(1-a)の調製については、(合成ス

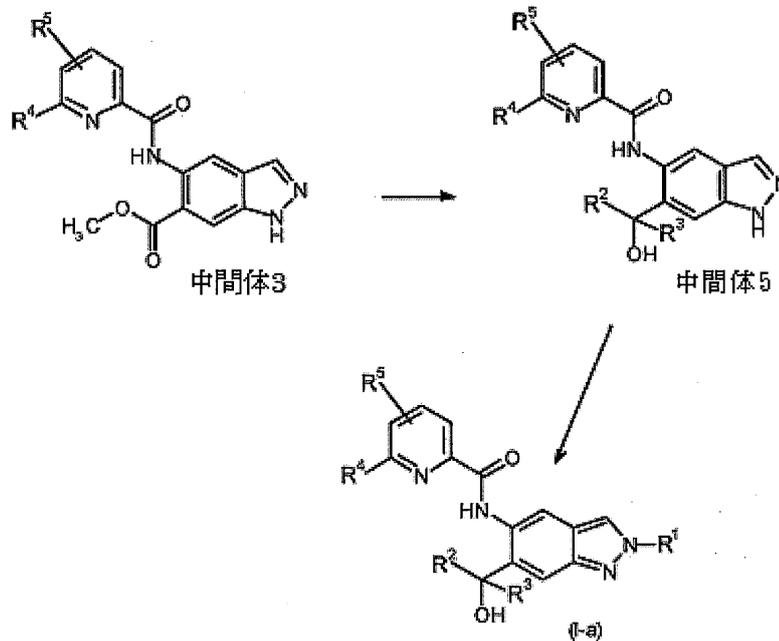
キーム3と同様に) 中間体5と、任意選択で置換されたアルキルアルコールとのMitsunobu反応を利用することが可能である。

【0126】

式(1-a)の化合物中のR¹が適した官能基を含む場合、任意選択で引き続き合成スキーム3と同様に、別の本発明の化合物の調製のために酸化反応または還元反応を利用することが可能である。

【0127】

【化12】



10

20

合成スキーム 4

合成スキーム4

置換基R¹、R⁴、R⁵はそれぞれ、一般式(1)で定義した通りである。R²およびR³は常に同じ定義を有し、かついずれもC₁-C₆-アルキルである。

30

【0128】

中間体1から進めて、代替方法で中間体4を調製することが可能である(合成スキーム5参照)。まず第一に、中間体1が、合成スキーム3にあるような方法(中間体3からの中間体4の調製)により中間体6に変換される。

【0129】

次いで、ニトロ基の還元により、中間体6を中間体7に変換することができる。例えば、水素雰囲気下で炭素上のパラジウムを用いて(例えば、6-イソプロポキシ-5-ニトロ-1H-インダゾールの6-イソプロポキシ-1H-インダゾール-5-アミンへの還元については、国際公開第2013174744号パンフレットを参照。)、または水およびエタノール中の鉄および塩化アンモニウムの使用により(例えば、Journal of the Chemical Society, 1955, 2412-2419も参照。)、または塩化スズ(II)(CAS 7772-99-8)の使用により、ニトロ基を還元することができる。水およびエタノール中での鉄および塩化アンモニウムの使用が好ましい。中間体7からの中間体4の調製は、合成スキーム2(中間体2からの中間体3の調製)と同様に行うことができる。

40

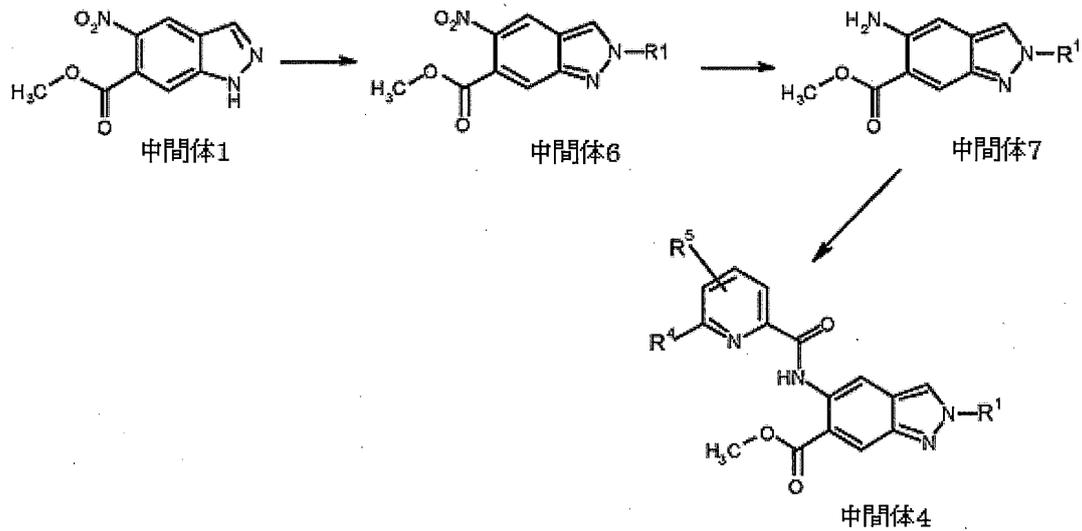
【0130】

合成スキーム3について記載の通り、合成スキーム5の場合、任意選択で、同様に保護基の方策を採ることが可能である。任意選択で、さらに、中間体6または中間体7から進めて、合成スキーム3について記載の通り、当業者に既知の酸化反応または還元反応を行うことが可能である(例えば、Science of Synthesis, Georg Thieme Verlag参照)。

50

【 0 1 3 1 】

【 化 1 3 】



合成スキーム5

置換基 R^1 、 R^4 、 R^5 はそれぞれ、一般式(1)で定義した通りである。

【 0 1 3 2 】

実施例の化合物の合成

【 0 1 3 3 】

【 表 1 】

略記および説明

DMF	N, N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
THF	テトラヒドロフラン
RT	室温
HPLC	高性能液体クロマトグラフィー
h	時間
HCOOH	ギ酸
MeCN	アセトニトリル
min	分
UPLC	超高性能液体クロマトグラフィー
DAD	ダイオードアレイ検出器
ELSD	蒸発光散乱検出器
ESI	エレクトロスプレーイオン化
SQD	シングル四重極検出器
CPG	コア引き抜き精密ガラス
NH ₃	アンモニア

塩化ナトリウム溶液という用語は常に飽和塩化ナトリウム水溶液を意味する。

【 0 1 3 4 】

中間体および実施例の化学名は、ACD/LABS (バッチバージョン 12.01.) ソフトウェアを用いて生成した。

【 0 1 3 5 】

方法

10

20

30

40

50

場合によって、本発明の化合物および前駆体、ならびに／またはこれらの中間体をLC-MSにより分析した。

【 0 1 3 6 】

方法A1：UPLC (MeCN - HCOOH)：

測定器：Waters Acquity UPLC - MS SQD 3001；カラム：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50 × 2.1mm；溶離液A：水 + 0.1体積%のギ酸 (99%)、溶離液B：アセトニトリル；勾配：0 ~ 1.6min 1 ~ 99%B、1.6 ~ 2.0min 99%B；流量0.8ml / min；温度：60；注入：2 μ l；DADスキャン：210 ~ 400nm；MS ESI +、ESI -、スキャン範囲160 ~ 1000m / z；ELSD。

【 0 1 3 7 】

方法A2：UPLC (MeCN - NH₃)：

測定器：Waters Acquity UPLC - MS SQD 3001；カラム：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50 × 2.1mm；溶離液A：水 + 0.2体積%のアンモニア (32%)、溶離液B：アセトニトリル；勾配：0 ~ 1.6min 1 ~ 99%B、1.6 ~ 2.0min 99%B；流量0.8ml / min；温度：60；注入：2 μ l；DADスキャン：210 ~ 400nm；MS ESI +、ESI -、スキャン範囲160 ~ 1000m / z；ELSD。

【 0 1 3 8 】

方法A3：(LC - MS)

測定器：Agilent 1290 Infinity LC；カラム：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50 × 2.1mm；溶離液A：水 + 0.05体積%のギ酸、溶離液B：アセトニトリル + 0.05体積%のギ酸；勾配：0 ~ 1.7min 2 ~ 90%B、1.7 ~ 2.0min 90%B；流量1.2ml / min；温度：60；注入：2 μ l；DADスキャン：190 ~ 390nm；MS：Agilent TOF 6230。

【 0 1 3 9 】

方法A4：(LC - MS)

測定器：Waters Acquity；カラム：Kinetex (Phenomenex)、50 × 2mm；溶離液A：水 + 0.05体積%のギ酸、溶離液B：アセトニトリル + 0.05体積%のギ酸；勾配：0 ~ 1.9min 1 ~ 99%B、1.9 ~ 2.1min 99%B；流量1.5ml / min；温度：60；注入：0.5 μ l；DADスキャン：200 ~ 400nm。

【 0 1 4 0 】

場合によって、本発明の化合物および前駆体、ならびに／またはこれらの中間体を、以下の例示的な分取HPLC法により精製した：

方法P1：システム：Waters Autopurificationシステム：Pump 2545、Sample Manager 2767、CFO、DAD 2996、ELSD 2424、SQD；カラム：XBridge C18 5 μ m 100 × 30mm；溶離液A：水 + 0.1体積%のギ酸、溶離液B：アセトニトリル；勾配：0 ~ 8min 10 ~ 100%B、8 ~ 10min 100%B；流量：50ml / min；温度：室温；溶液：最大250mg / 最大2.5ml DMSOまたはDMF；注入：1 × 2.5ml；検出：DADスキャン範囲210 ~ 400nm；MS ESI +、ESI -、スキャン範囲160 ~ 1000m / z。

【 0 1 4 1 】

方法P2：システム：Waters Autopurificationシステム：Pump 254、Sample Manager 2767、CFO、DAD 2996、ELSD 2424、SQD 3100；カラム：XBridge C18 5 μ m 10 × 30mm；溶離液A：水 + 0.2体積%のアンモニア (32%)、溶離液B：メタノール；勾配：0 ~ 8min 30 ~ 70%B；流量：50ml / min；温度：室温；検出：DADスキャン範囲210 ~ 400nm；MS ESI +、ESI -、スキャン範囲160 ~ 1000m / z；ELSD。

【 0 1 4 2 】

方法P3：システム：Labomatic、ポンプ：HD - 5000、フラクションコレクター：LABOCOL Vario - 4000、UV検出器：Knauer UVD 2.1S；カラム：XBridge C18 5 μ m 100 × 30mm；溶離液A：水 + 0.2体積%のアンモニア (25%)、溶離液B：アセトニトリル；勾配：0 ~ 1min 15%B、1 ~ 6.3min 15 ~ 55%B、6.3 ~ 6.4min 55 ~ 100%B、6.4 ~ 7.4min 100%B；流量：60ml / min；温度：室温；溶液：最大250mg / 2ml DMSO；注入：2 × 2ml；検出：UV 218nm；ソフトウェア：SCPA PrepCon5。

【 0 1 4 3 】

方法P4：システム：Labomatic、ポンプ：HD - 5000、フラクションコレクター：LABOCOL Vario - 4000、UV検出器：Knauer UVD 2.1S；カラム：Chromatorex RP C18 10 μ m 125 \times 30mm；溶離液A：水+0.1体積%のギ酸、溶離液B：アセトニトリル；勾配：0~15min 65~100%B；流量：60ml/min；温度：室温；溶液：最大250mg/2ml DMSO；注入：2 \times 2ml；検出：UV 254nm；ソフトウェア：SCPA PrepCon5。

【0144】

方法P5：システム：Sepiatec：Prep SFC100、カラム：Chiralpak（登録商標）IA 5 μ m 250 \times 20mm；溶離液A：二酸化炭素、溶離液B：エタノール；勾配：アイソクラチック20%B；流量：80ml/min；温度：40；溶液：最大250mg/2ml DMSO；注入：5 \times 0.4mL；検出：UV 254nm。

【0145】

方法P6：システム：Agilent：Prep 1200、2 \times Prep Pump、DLA、MWD、Gilson：Liquid H andler 215；カラム：Chiralcel（登録商標）OJ - H 5 μ m 250 \times 20mm；溶離液A：ヘキサン、溶離液B：エタノール；勾配：アイソクラチック30%B；流量：25ml/min；温度：25；溶液：187mg/8mlエタノール/メタノール；注入：8 \times 1.0ml；検出：UV280nm。

【0146】

方法P7：システム：Labomatic、ポンプ：HD - 5000、フラクションコレクター：LABOCOL Vario - 4000、UV検出器：Knauer UVD 2.1S；カラム：XBridge C18 5 μ m 100 \times 30mm；溶離液A：水+0.1体積%のギ酸、溶離液B：アセトニトリル；勾配：0~3min：65%Bアイソクラチック、3~13min：65~100%B；流量：60ml/min；温度：室温；溶液：最大250mg/2ml DMSO；注入：2 \times 2ml；検出：UV 254nm。

【0147】

方法P8：システム：Agilent：Prep 1200、2 \times Prep Pump、DLA、MWD、Gilson：Liquid H andler 215；カラム：Chiralpak（登録商標）IF 5 μ m 250 \times 20mm；溶離液A：エタノール、溶離液B：メタノール；勾配：アイソクラチック50%B；流量：25ml/min；温度：25；溶液：600mg/7ml N,N - ジメチルホルムアミド；注入：10 \times 0.7ml；検出：UV 254nm。

【0148】

場合によっては、物質混合物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製した。

【0149】

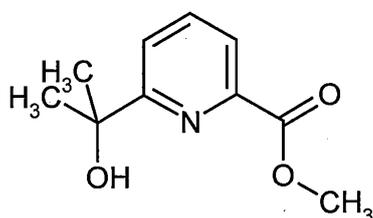
本発明の化合物および前駆体、ならびに/またはこれらの中間体の一部の調製については、Biotage製 Isolera（登録商標）装置を用いて、シリカゲルでカラムクロマトグラフィー精製（「フラッシュクロマトグラフィー」）を行った。この精製は、Biotage製カートリッジ、例えば、さまざまなサイズの「SNAP Cartridge、KP_SIL」カートリッジおよびさまざまなサイズの Interchim製「Interchim Puriflash Silica HP 15UMフラッシュカラム」カートリッジを用いて行った。

【0150】

出発材料中間体V2 - 1

メチル6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)ピリジン - 2 - カルボキシラート

【化14】



10

20

30

40

50

2.00g (9.26mmol) の2-(6-プロモピリジン-2-イル)プロパン-2-オール (CAS 638218-78-7) を20mlのメタノールおよび20mlのDMSOに溶解した。続いて、250mgの1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン、130mgの酢酸パラジウム(II) および3mlのトリエチルアミンを加えた。反応混合物を室温で一酸化炭素で3回パージし、13barの一酸化炭素雰囲気下で30分間攪拌した。真空にして一酸化炭素雰囲気を除き、混合物を14barの一酸化炭素雰囲気下、100 で24時間攪拌した。オートクレーブを減圧し、反応混合物に水を加え、反応混合物を酢酸エチルで3回抽出して飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および塩化ナトリウム溶液で洗い、疎水性フィルターに通して濾過し、濃縮した。これにより、1.60gの未精製の生成物を得た。

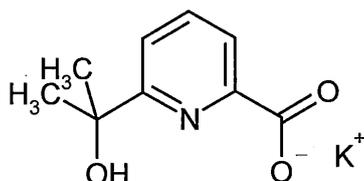
UPLC-MS (方法A1) : $R_t = 0.76\text{min}$ (UV検出器 : TIC)、測定された質量195.00。

10

【0151】

中間体V3-1

カリウム6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-カルボキシラート
【化15】



20

中間体0-1の1.60gの未精製の生成物を初めに15mlのメタノールに入れ、0.74gの水酸化カリウムを加え、混合物を50 で16.5時間攪拌した。濃縮後、これにより、2.1gの残留物を得た。これをさらに精製することなく使用した。

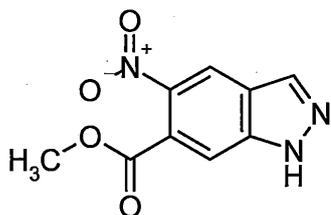
UPLC-MS (方法A1) : $R_t = 0.47\text{min}$ (UV検出器 : TIC)、測定された質量181.00。

【0152】

中間体1-1

メチル5-ニトロ-1H-インダゾール-6-カルボキシラート

【化16】



30

4.60g (26.1mmol) の1H-インダゾール-6-カルボン酸メチル (CAS-No : 170487-40-8) を、CPGスターラー、滴加漏斗および内部温度計を備えた三口フラスコ内で120mlの硫酸(96%)に溶解し、-15 まで冷却した。15分にわたり、事前に調製して冷却しておいた硝酸(5mlの65%硝酸中の10mlの96%硫酸)をこの溶液に滴加した。滴加し終えた後、混合物をさらに1時間攪拌した(内部温度-13)。反応混合物を氷に加え、沈殿物を吸引により濾過して取り出し、水で洗い、乾燥キャビネット内で減圧下、50 で乾燥した。5.49gの表題化合物を得た。

40

UPLC-MS (方法A2) : $R_t = 0.75\text{min}$

MS (ESIpos) : $m/z = 222 (M+H)^+$

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : [ppm] = 3.87 (s, 3H), 7.96 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 13.98 (br. s., 1H) .

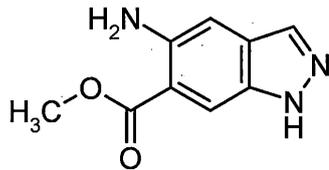
【0153】

中間体2-1

メチル5-アミノ-1H-インダゾール-6-カルボキシラート

50

【化17】



4.40g (19.8mmol) のメチル5-アミノ-1H-インダゾール-6-カルボキシレート (中間体1-1) を236mlのメタノールに溶解し、1.06g (0.99mmol) の活性炭上のパラジウムを用いて、標準水素圧力下、25℃で3時間水素化した。反応混合物をCeliteに通して濾過し、フィルターをメタノールで洗い、濾液を濃縮した。3.53gの表題化合物を得た。

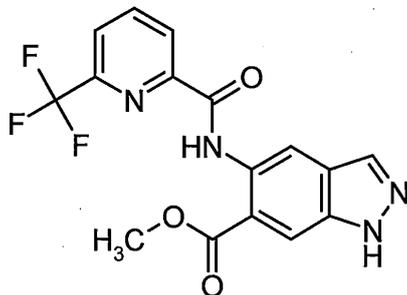
$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 3.85 (s, 3H) 6.01 (s, 2H) 6.98 (s, 1H) 7.79 - 7.91 (m, 1H) 7.99 (s, 1H) 12.84 (br. s., 1H) .

【0154】

中間体3-1

メチル5-({[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキシレート

【化18】



4.95g (25.9mmol) の6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボン酸を初めに45mlのTHFに入れた。9.07g (28.2mmol) のO-(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テトラフルオロボラートおよび4.92ml (28.2mmol) のN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミンを加え、混合物を25℃で30分間攪拌した。続いて、4.50g (23.5mmol) のメチル5-アミノ-1H-インダゾール-6-カルボキシレート (中間体2-1) を加え、混合物を25℃で24時間攪拌した。反応混合物をメンブランフィルターに通して吸引濾過し、固体をTHFおよび水で洗い、乾燥キャビネット内で一晩乾燥した。7.60gの表題化合物を得た。

UPLC-MS (方法A2): $R_t = 1.16\text{min}$

MS (ESIpos): $m/z = 365 (M+H)^+$

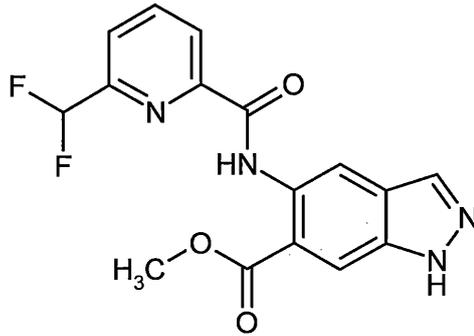
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 3.97 (s, 3H), 8.13 - 8.27 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.33 - 8.45 (m, 1H), 8.45 - 8.51 (m, 1H), 9.15 (s, 1H), 12.57 (s, 1H), 13.44 (s, 1H) .

【0155】

中間体3-2

メチル5-({[6-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキシレート

【化19】



10

2.85g (23.5mmol) の6-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-カルボン酸を初めに30mlのTHFに入れた。6.05g (18.8mmol) のO-(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テトラフルオロボラートおよび3.3mlのN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミンを加え、混合物を室温で10分間攪拌した。続いて、3.00g (15.7mmol) のメチル5-アミノ-1H-インダゾール-6-カルボキシラートを加え、混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水と混合し、沈殿物を吸引により濾過して取り出し、水およびジクロロメタンで繰り返し洗った。これにより、1.53g (理論値の27%) の表題化合物を得た。濾液の相を分離して有機相を濃縮し、少量のジクロロメタンと混合して超音波浴中で懸濁させ、沈殿物を吸引により濾過して取り出した。これにより、さらに、1.03gの表題化合物を得た。

20

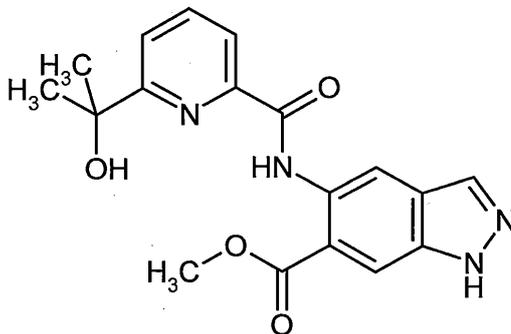
¹H-NMR (first product fraction, 300MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 3.99 (s, 3H), 7.09 (t, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.21-8.40 (m, 4H), 9.14 (s, 1H), 12.53 (s, 1H), 13.44 (s, 1H).

【0156】

中間体3-3

メチル5-({[6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキシラート

【化20】



30

2.10gのカリウム6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-カルボキシラート(中間体V3-1)を初めに15mlのTHFに入れた。3.69g (11.5mmol) のO-(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テトラフルオロボラートおよび2.00mlのN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミンを加え、混合物を室温で15分間攪拌した。続いて、1.83g (9.58mmol) のメチル5-アミノ-1H-インダゾール-6-カルボキシラート(中間体2-1)を加え、混合物を室温で19時間攪拌した。混合物を水および酢酸エチルと混合し、未溶解の固体を濾過して取り出して濾液の相を分離し、水性相を酢酸エチルで2回抽出して塩化ナトリウム溶液で洗い、疎水性フィルターに通して濾過し、濃縮してシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製した(ヘキサン/酢酸エチル)。溶媒を除去した後、黄色の泡として1.56gの表題化合物を得た。

40

UPLC-MS (方法A1): R_t = 1.00min (UV検出器: TIC Smooth)、測定された質量354.0

50

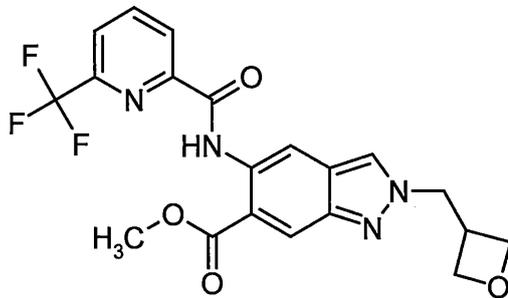
0.

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = 1.63 (s, 6H), 3.97 (s, 3H), 5.37 (s, 1H), 7.90 - 7.95 (m, 1H), 8.03 - 8.07 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 12.79 (s, 1H), 13.41 (br. s., 1H).

【0157】

中間体4-1

メチル2-(オキセタン-3-イルメチル)-5-({[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)-2H-インダゾール-6-カルボキシラート
【化21】



10

1.00g (2.66mmol) のメチル5-({[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキシラート(中間体3-1)を10mlのDMFに溶解し、1.10g (7.99mmol) の炭酸カリウムおよび221mg (1.33mmol) のヨウ化カリウムの添加後、混合物を25℃で30分間攪拌した。603mg (3.99mmol) の3-ブロモメチルオキセタンを加え、混合物を25℃で24時間攪拌した。反応混合物を水と酢酸エチルの間で分配させた。混合物を酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機相を疎水性フィルターに通して濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製した(ヘキサン/酢酸エチル)。260mgの表題化合物を得た。

20

UPLC-MS (方法A2) : $R_t = 1.24\text{min}$

MS (ESIpos) : $m/z = 435 (M+H)^+$

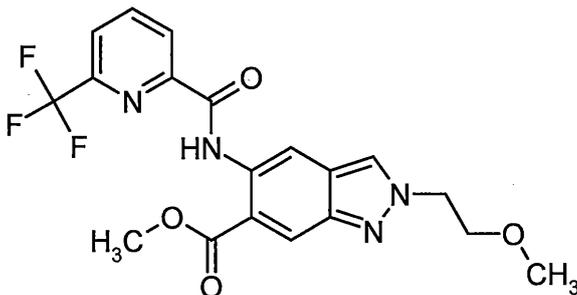
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = 3.49 - 3.64 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.49 (t, 2H), 4.68 (dd, 2H), 4.81 (d, 2H), 8.20 (dd, 1H), 8.35 - 8.41 (m, 1H), 8.43 - 8.49 (m, 2H), 8.55 - 8.58 (m, 1H), 9.06 (s, 1H), 12.53 (s, 1H).

30

【0158】

中間体4-2

メチル2-(2-メトキシエチル)-5-({[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)-2H-インダゾール-6-カルボキシラート
【化22】



40

1.00g (2.75mmol) のメチル5-({[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキシラート(中間体3-1)を5mlのDMFに溶解し、387 μl (4.12mmol) の2-ブロモエチルメチルエーテル、1.14g (8.23mmol) の炭酸カリウムおよび228mg (1.37mmol) のヨウ化カリウムを攪拌しながら加えた

50

。反応混合物を25 で24時間攪拌し、水で希釈して、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を疎水性フィルターに通して濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製した（ヘキサン/酢酸エチル）。12mgの表題化合物を得た。

UPLC - MS (方法A1) : $R_t = 1.24\text{min}$

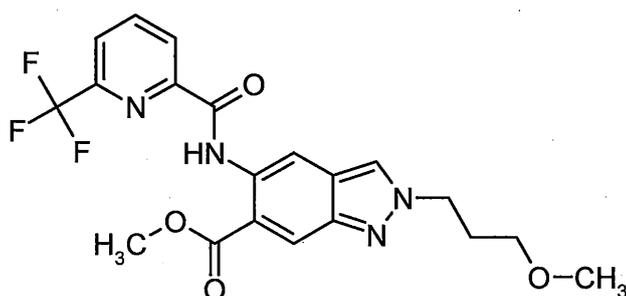
MS (ESIpos) : $m/z = 423 (M+H)^+$

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = 3.24 (s, 3H), 3.86 (t, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.65 (t, 2H), 8.21 (dd, 1H), 8.35 - 8.42 (m, 1H), 8.43 - 8.51 (m, 2H), 8.52 (d, 1H), 9.06 (s, 1H), 12.53 (s, 1H) .

【0159】

中間体4-3

メチル2-(3-メトキシプロピル)-5-({[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)-2H-インダゾール-6-カルボキシラート
【化23】



1.00g (2.75mmol) のメチル5-({[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキシラート(中間体3-1)を5mlのDMFに溶解し、460 μl (4.12mmol) の1-プロモ-3-メトキシプロパン、1.14g (8.23mmol) の炭酸カリウムおよび228mg (1.37mmol) のヨウ化カリウムを攪拌しながら加えた。反応混合物を25 で72時間攪拌し、水で希釈して、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を疎水性フィルターに通して濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製した（ヘキサン/酢酸エチル）。28mgの表題化合物を得た。

UPLC - MS (方法A1) : $R_t = 1.29\text{min}$

MS (ESIpos) : $m/z = 437 (M+H)^+$

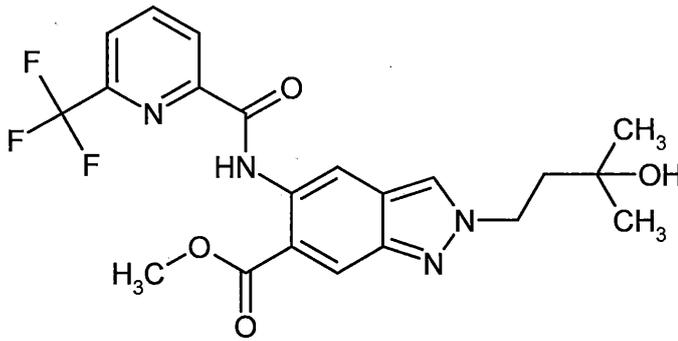
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = 2.17 (quin, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.33 - 3.36 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.53 (t, 2H), 8.21 (dd, 1H), 8.35 - 8.42 (m, 1H), 8.45 - 8.49 (m, 2H), 8.54 (d, 1H), 9.06 (s, 1H), 12.54 (s, 1H) .

【0160】

中間体4-4

メチル2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-5-({[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)-2H-インダゾール-6-カルボキシラート
調製方法1

【化24】



10

930mg (2.55mmol) のメチル5 - ({ [6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] カルボニル } アミノ) - 1H - インダゾール - 6 - カルボキシラート (中間体3 - 1)、1.06gの炭酸カリウムおよび212mgのヨウ化カリウムを初めに9mlのDMFに入れ、混合物を15分間攪拌した。次いで、0.62mlの4 - ブロモ - 2 - メチルブタン - 2 - オールを加え、混合物を60 で16時間攪拌した。混合物を水と混合して酢酸エチルで2回抽出し、抽出物を飽和塩化ナトリウム溶液で3回洗い、濾過して濃縮した。シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン / 酢酸エチル) により、424mgの表題化合物を得た。

UPLC - MS (方法A2) : $R_t = 1.21\text{min}$ (UV検出器 : TIC)、測定された質量450.00。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (400MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = 1.16 (s, 6H) 2.02 - 2.11 (m, 2H) 3.96 (s, 3H) 4.51 - 4.60 (m, 3H) 8.20 (dd, $J = 7.83, 1.01\text{Hz}$, 1H) 8.39 (s, 1H) 8.45 (s, 2H) 8.55 (d, $J = 0.76\text{Hz}$, 1H) 9.05 (s, 1H) 12.52 (s, 1H)

20

【0161】

調製方法2

1.95g (7.03mmol) のメチル5 - アミノ - 2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 2H - インダゾール - 6 - カルボキシラート (中間体7 - 1) を初めに30mlのTHFに入れた。1.48g (7.73mmol) の6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - カルボン酸、2.71g (8.44mmol) の0 - (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テトラフルオロボラートおよび1.47ml (8.44mmol) のN - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミンを加え、混合物を25 で20.5時間攪拌した。水を加えて混合物を酢酸エチルで3回抽出し、抽出物を塩化ナトリウム溶液で洗い、疎水性フィルターに通して濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより分離した (ヘキサン / 酢酸エチル勾配)。2.79gの表題化合物を得た。

30

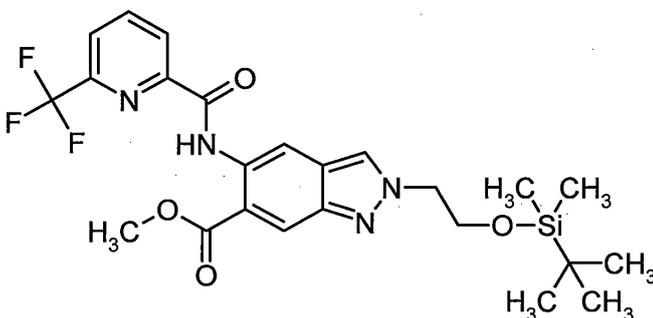
UPLC - MS (方法A1) : $R_t = 1.23\text{min}$ (UV検出器 : TIC)、測定された質量450.00。

【0162】

中間体4 - 5

メチル2 - (2 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } エチル) - 5 - ({ [6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] カルボニル } アミノ) - 2H - インダゾール - 6 - カルボキシラート

【化25】



40

50

1.00g (2.66mmol, 97%) のメチル5 - ({ [6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] カルボニル } アミノ) - 1H - インダゾール - 6 - カルボキシレート (中間体3 - 1) を初めに50mlのDMFに入れ、1.10g (7.99mmol) の炭酸カリウムおよび221mg (1.33mmol) のヨウ化カリウムを攪拌しながら加え、混合物を25℃で30分間攪拌した。続いて、857μl (3.99mmol) の (2 - ブロモエトキシ) (tert - ブチル) ジメチルシランを加え、混合物を25℃で24時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を疎水性フィルターに通して濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製した (ヘキサン / 酢酸エチル) 。400mgの表題化合物を得た。

UPLC - MS (方法A1) : $R_t = 1.58\text{min}$

MS (ESIpos) : $m/z = 523 (M+H)^+$

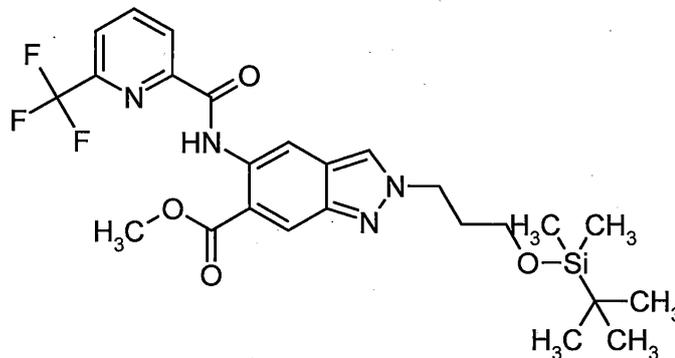
$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = - 0.18 - - 0.13 (m, 6H) , 0.74 (s, 9H) , 3.96 (s, 3H) , 4.08 (t, 2H) , 4.57 (t, 2H) , 8.15 - 8.25 (m, 1H) , 8.32 - 8.43 (m, 1H) , 8.43 - 8.52 (m, 3H) , 9.07 (s, 1H) , 12.53 (s, 1H) .

【 0 1 6 3 】

中間体4 - 6

メチル2 - (3 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } プロピル) - 5 - ({ [6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] カルボニル } アミノ) - 2H - インダゾール - 6 - カルボキシレート

【 化 2 6 】



中間体4 - 5と同様に、1.00g (2.75mmol) のメチル5 - ({ [6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] カルボニル } アミノ) - 1H - インダゾール - 6 - カルボキシレート (中間体3 - 1) を10mlのDMFに溶解し、1.14g (8.24mmol) の炭酸カリウムおよび228mg (1.37mmol) のヨウ化カリウムを攪拌しながら加え、混合物を25℃で30分間攪拌した。続いて、1.04g (4.12mmol) の (3 - ブロモプロポキシ) (tert - ブチル) ジメチルシランを加え、混合物を25℃で24時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過ケーキを酢酸エチルで洗った。反応混合物を水と酢酸エチルの間で分配させ、水性相を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を疎水性フィルターに通して濾過し、濃縮した。分取HPLCにより残留物を精製し、428mgの表題化合物を得た。

UPLC - MS (方法A1) : $R_t = 1.63\text{min}$

MS (ESIpos) : $m/z = 537 (M+H)^+$

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = - 0.02 - 0.06 (m, 6H) , 0.87 (s, 9H) , 2.14 (quin, 2H) , 3.62 (t, 2H) , 3.96 (s, 3H) , 4.54 (t, 2H) , 8.20 (d, 1H) , 8.35 - 8.42 (m, 1H) , 8.43 - 8.48 (m, 3H) , 8.49 - 8.53 (m, 1H) , 9.06 (s, 1H) .

【 0 1 6 4 】

中間体4 - 7

メチル5 - ({ [6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル] カルボニル } アミノ) - 2 - (4, 4, 4 - トリフルオロブチル) - 2H - インダゾール - 6 - カルボ

10

20

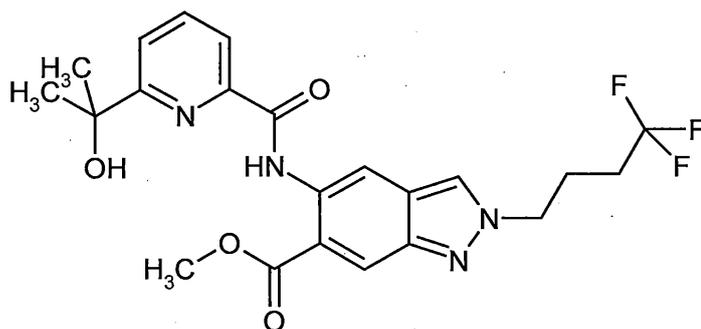
30

40

50

キシラート

【化27】



10

300mg (0.80mmol) のメチル5 - ({ [6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル] カルボニル } アミノ) - 1H - インダゾール - 6 - カルボキシラート (中間体 3 - 3) を初めに 4.5ml の DMF に入れた。287mg (1.21mmol) の 1,1,1 - トリフルオロ - 4 - ヨードブタンおよび 333mg の炭酸カリウムを加え、混合物を 100 で 23 時間攪拌した。水を加え、混合物を酢酸エチルで 3 回抽出した。混合物を濃縮し、生成物を分取 HPLC により精製した。これにより、72mg の表題化合物を得た。

UPLC - MS (方法 A1) : $R_t = 1.26\text{min}$ (UV 検出器 : TIC)、測定された質量 464.17。

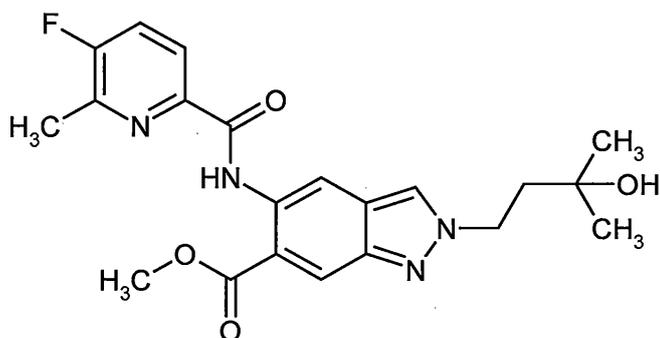
【0165】

20

中間体 4 - 8

メチル5 - { [(5 - フルオロ - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 2H - インダゾール - 6 - カルボキシラート

【化28】



30

195mg (0.46mmol) のメチル5 - アミノ - 2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 2H - インダゾール - 6 - カルボキシラート (中間体 7 - 1) を、中間体 4 - 4 (調製方法 2) と類似の 78mg (0.50mmol) の 5 - フルオロ - 6 - メチルピリジン - 2 - カルボン酸と 19.5 時間以内で反応させた。類似の水系ワークアップ後、228mg の未精製の生成物を得た。

UPLC - MS (方法 A1) : $R_t = 1.20\text{min}$ (UV 検出器 : TIC)、測定された質量 414.00。

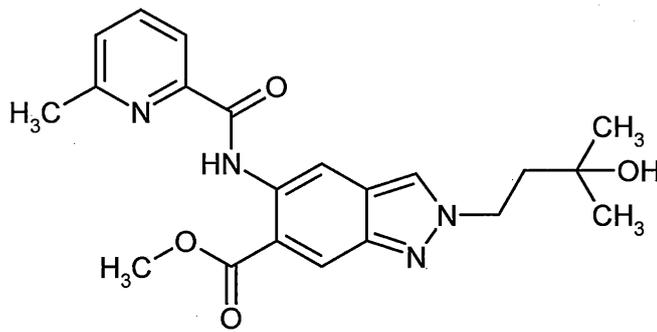
【0166】

40

中間体 4 - 9

メチル2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 5 - { [(6 - メチルピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 2H - インダゾール - 6 - カルボキシラート

【化29】



10

195mg (0.45mmol) のメチル5 - アミノ - 2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 2H - インダゾール - 6 - カルボキシラート (中間体7 - 1) を、中間体4 - 4の調製 (調製方法2) と同様に、70mg (0.50mmol) の6 - メチルピリジン - 2 - カルボン酸と19.5時間以内で反応させた。類似の水系ワークアップ後、未精製の生成物として278mgの表題化合物を得た。

UPLC - MS (方法A1) : $R_t = 1.14\text{min}$ (UV検出器 : TIC)、測定された質量396.00。

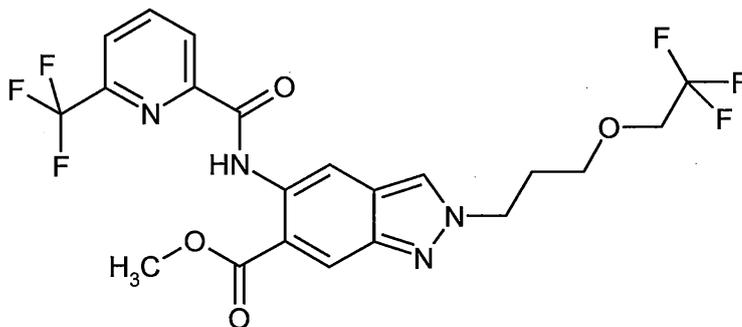
【0167】

中間体4 - 10

メチル2 - [3 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ) プロピル] - 5 - ({ [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] カルボニル } アミノ) - 2H - インダゾール - 6 - カルボキシラート

20

【化30】



30

3mlのDMF中の250mg (0.58mmol) のメチル5 - ({ [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] カルボニル } アミノ) - 1H - インダゾール - 6 - カルボキシラート (中間体3 - 1)、193mg (0.88mmol) の3 - プロモプロピル2,2,2 - トリフルオロエチルエーテル、242mgの炭酸カリウムおよび145mgのヨウ化カリウムの混合物を100 で20時間攪拌した。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出物を塩化ナトリウム溶液で洗い、濃縮した。分取HPLCにより精製し、52mgの表題化合物を得た。

UPLC - MS (方法A1) : $R_t = 1.39\text{min}$ (UV検出器 : TIC)、測定された質量504.12。

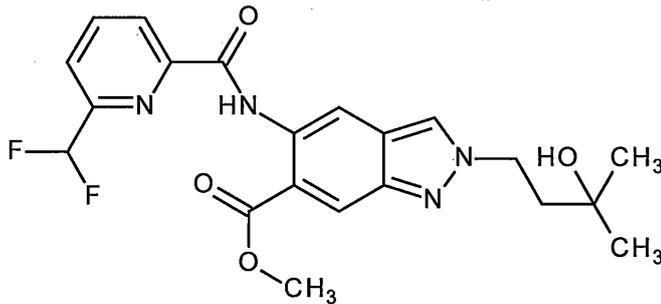
40

【0168】

中間体4 - 11

メチル5 - ({ [6 - (ジフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] カルボニル } アミノ) - 2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 2H - インダゾール - 6 - カルボキシラート

【化31】



10

2.00gのメチル5-アミノ-2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-2H-インダゾール-6-カルボキシラート(中間体7-1)を初めに40mlのTHFに入れた。1.50gの6-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-カルボン酸、2.78gの0-(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テトラフルオロボラート(TBTU、CAS番号125700-67-6)および1.5mlのN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミンを加え、混合物を室温で24時間攪拌した。水を加え、混合物を酢酸エチルで3回抽出し、合わせた有機相を塩化ナトリウム溶液で洗い、疎水性フィルターに通して濾過した。混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製した(ヘキサン/酢酸エチル)。これにより、黄色の固体として3.05gの表題化合物を得た。

20

UPLC-MS(方法A1): Rt = 1.15min (UV検出器TIC)、測定された質量432.00。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 1.17 (s, 6H), 2.04 - 2.11 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.52 - 4.60 (m, 3H), 7.10 (t, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.28 - 8.38 (m, 2H), 8.44 - 8.47 (m, 1H), 8.56 (d, 1H), 9.05 (s, 1H), 12.49 (s, 1H)。

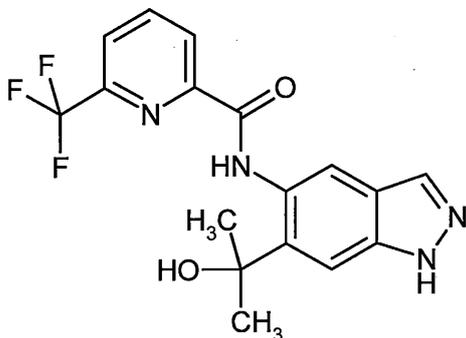
【0169】

中間体5-1

N-[6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド

【化32】

30



40

氷水の冷却浴中で冷却した、20mlのTHF中の1.50g(4.12mmol)のメチル5-({[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキシラート(中間体3-1)の溶液に、ジエチルエーテル中の6.9ml(5当量)の3Mメチルマグネシウムブロミド溶液を注意深く加えた。混合物を、氷浴で冷却しながら1時間、室温で19.5時間攪拌した。さらに2当量のメチルマグネシウムブロミド溶液を加え、混合物を室温でさらに24時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、混合物を攪拌し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相を塩化ナトリウム溶液で洗い、疎水性フィルターに通して濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製した(ヘキサン/酢酸エチル)。763mgの表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 1.63 (s, 6H), 5.99 (s, 1H), 7.49

50

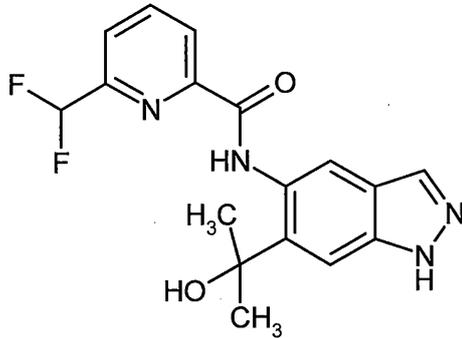
(s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.14 - 8.19 (m, 1H), 8.37 (t, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 12.32 (s, 1H), 12.97 (s, 1H).

【0170】

中間体5-2

6-(ジフルオロメチル)-N-[6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル]ピリジン-2-カルボキサミド

【化33】



10

中間体5-1の調製と同様に、10mlのTHF中の2.40g(6.93mmol)のメチル5-({[6-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキシラート(中間体3-2)を、3つの部分のジエチルエーテル(室温で45分間攪拌しながら6.9ml; 室温で2時間攪拌しながら11.6ml; 室温で2時間攪拌しながら6.9ml)中の3Mメチルマグネシウムブロミド溶液と反応させた。中間体5-1と同様のワークアップ後、2.39gの未精製の生成物を得た。この生成物は、さらに精製することなく、さらに使用した。

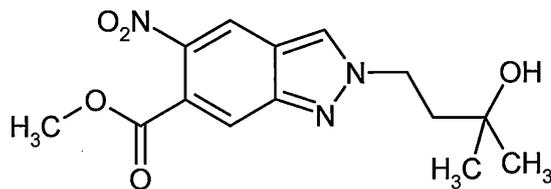
20

【0171】

中間体6-1

メチル2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-5-ニトロ-2H-インダゾール-6-カルボキシラート

【化34】



30

5.00g(22.6mmol)のメチル5-ニトロ-1H-インダゾール-6-カルボキシラート(中間体1-1)を初めに40mlのDMFに入れた。5.65g(33.9mmol)の4-ブロモ-2-メチルブタン-2-オール、9.37g(67.8mmol)の炭酸カリウムおよび5.63g(33.9mmol)のヨウ化カリウムを加え、混合物を100で20時間攪拌した。水を加えて混合物を酢酸エチルで3回抽出し、抽出物を塩化ナトリウム溶液で洗い、疎水性フィルターに通して濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製した(ヘキサン/酢酸エチル)。得られた固体をジエチルエーテルと共に攪拌し、吸引により濾過して取り出し、ジエチルエーテルで洗って乾燥した。2.49gの表題化合物を得た。

40

UPLC-MS(方法A1): $R_t = 0.93\text{min}$ (UV検出器:TIC)、測定された質量307.00。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 1.15 (s, 6H), 2.02 - 2.11 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.54 (s, 1H), 4.58 - 4.65 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.86 (s, 1H).

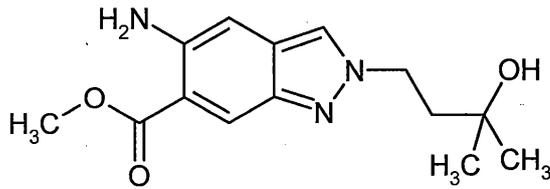
【0172】

中間体7-1

50

メチル5 - アミノ - 2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 2H - インダゾール - 6 - カルボキシラート

【化 3 5】



10

4. 53gの鉄および217mgの塩化アンモニウムを、30mlのエタノールおよび10mlの水中の2.49g (8.10mmol) のメチル2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 5 - ニトロ - 2H - インダゾール - 6 - カルボキシラート (中間体6 - 1) に加え、混合物を90 で21.5時間攪拌した。混合物をCeliteに通して濾過し、エタノールを3回通して洗い、濾液を濃縮して、残留物を水と混合した。抽出を酢酸エチルで3回行った (相分離を向上させるために、塩化ナトリウム溶液を加えた) 。合わせた有機相を塩化ナトリウム溶液で洗い、疎水性フィルターに通して濾過し、濃縮した。これにより、1.95g (理論値の85%) の表題化合物を得た。

UPLC - MS (方法A1) : $R_t = 0.67\text{min}$ (UV検出器 : TIC) 、測定された質量277.00。

^1H - NMR (400MHz , DMSO - d_6) : [ppm] = 1.14 (s , 6H) , 1.96 - 2.08 (m , 2H) , 3.85 (s , 3H) , 4.39 - 4.51 (m , 3H) , 5.81 (s , 2H) , 6.80 (s , 1H) , 8.05 (s , 1H) , 8.18 (s , 1H) .

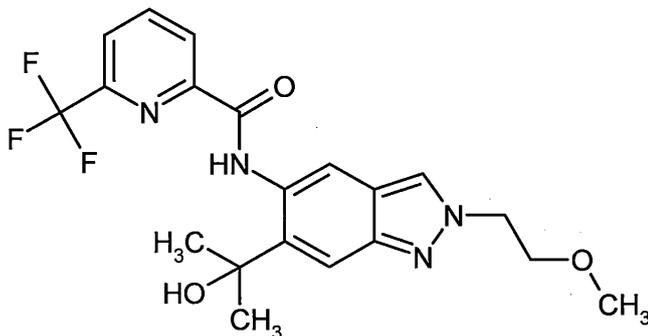
20

【 0 1 7 3 】

実施例1

N - [6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - (2 - メトキシエチル) - 2H - インダゾール - 5 - イル] - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 3 6】



30

75mg (0.18mmol) のメチル2 - (2 - メトキシエチル) - 5 - ({ [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] カルボニル } アミノ) - 2H - インダゾール - 6 - カルボキシラート (中間体4 - 2) を500 μl のTHFに溶解し、THF中の887 μl (0.89mmol) の1Mメチルマグネシウムブロミド溶液と混合した。反応混合物を25 で60分間攪拌した。続いて、1mlの飽和塩化アンモニウム水溶液を注意深く加え、混合物を濾過した。水性相を酢酸エチルで2回抽出して有機相を合わせ、疎水性フィルターに通して濾過し、濃縮した。残留物を3mlのDMSOに溶解し、分取HPLCにより精製した。生成物を含む分画を凍結乾燥した。20mgの表題化合物を得た。

40

UPLC - MS (方法A1) : $R_t = 1.08\text{min}$

MS (ESIpos) : $m/z = 423$ (M + H) $^+$

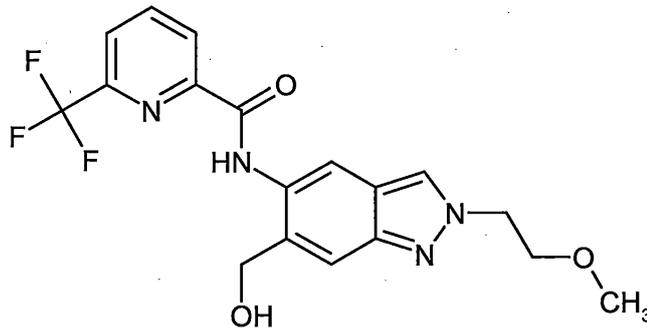
^1H NMR (300MHz , DMSO - d_6) : [ppm] = 1.62 (s , 6H) , 3.22 (s , 3H) , 3.82 (t , 2H) , 4.55 (t , 2H) , 5.96 (s , 1H) , 7.57 (s , 1H) , 8.16 (d1H) , 8.29 - 8.42 (m , 2H) , 8.42 - 8.50 (m , 1H) , 8.71 (s , 1H) , 12.36 (s , 1H)

50

【 0 1 7 4 】

実施例2

N - [6 - (ヒドロキシメチル) - 2 - (2 - メトキシエチル) - 2H - インダゾール - 5 - イル] - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド
【 化 3 7 】



10

13mg (0 . 36mmol) の水素化アルミニウムリチウムを1mlのTHF中に懸濁させ、混合物を0
まで冷却した。500 μ lのTHFに溶解した75mg (0 . 17mmol) のメチル2 - (2 - メトキシエ
チル) - 5 - ({ [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] カルボニル } アミノ
) - 2H - インダゾール - 6 - カルボキシラート (中間体4 - 2) を滴加し、混合物を25 $^{\circ}$ C
0分間攪拌した。混合物を水で希釈して酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機相を塩化ナ
トリウム溶液で洗い、疎水性フィルターに通して濾過し、濃縮して減圧下で乾燥した。こ
れにより、13mgの表題化合物を得た。

20

UPLC - MS (方法A2) : $R_t = 0 . 99\text{min}$ MS (ESIpos) : $m/z = 394 (M + H) ^ +$

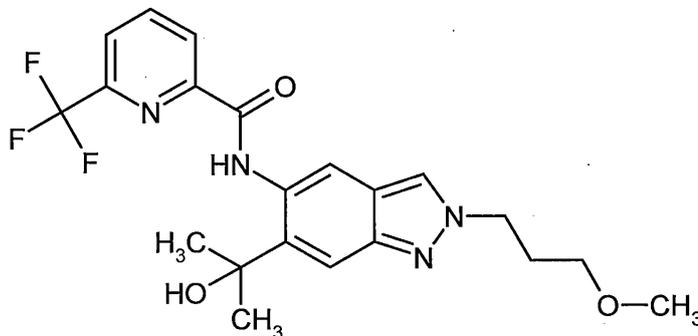
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = 3 . 23 (s , 3H) , 3 . 83 (t , 2H) , 4 . 56 (t , 2H) , 4 . 69 (d , 2H) , 5 . 77 (t , 1H) , 7 . 57 (s , 1H) , 8 . 19 (d , 1H) , 8 . 33 - 8 . 41 (m , 2H) , 8 . 43 - 8 . 47 (m , 1H) , 8 . 51 (s , 1H) , 11 . 20 (s , 1H)

【 0 1 7 5 】

実施例3

N - [6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - (3 - メトキシプロピル) - 2H - インダゾール - 5 - イル] - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド
【 化 3 8 】

30



40

75mg (0 . 17mmol) のメチル2 - (3 - メトキシプロピル) - 5 - ({ [6 - (トリフルオ
ロメチル) ピリジン - 2 - イル] カルボニル } アミノ) - 2H - インダゾール - 6 - カルボキ
シラート (中間体4 - 3) を500 μ lのTHFに溶解し、THF中の859 μ l (0 . 86mmol) の1Mメチ
ルマグネシウムプロミド溶液と混合した。反応混合物を25 $^{\circ}$ Cで60分間攪拌した。続いて、
1mlの飽和塩化アンモニウム溶液を注意深く加え、混合物を濾過した。水性相を酢酸エチ
ルで2回抽出して有機相を合わせ、疎水性フィルターに通して濾過し、濃縮した。残留物
を3mlのDMSOに溶解し、分取HPLCにより精製した。生成物を含む分画を凍結乾燥した。25m

50

gの表題化合物を得た。

UPLC - MS (方法A1) : $R_t = 1.13\text{min}$

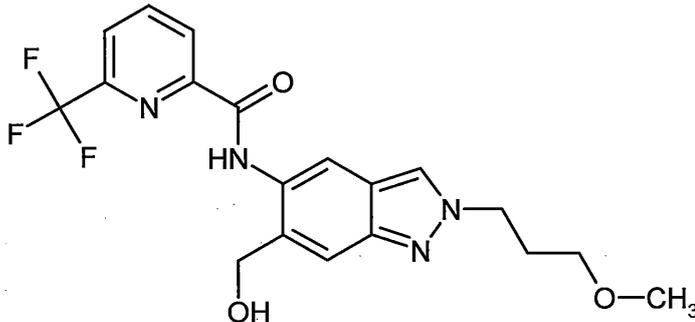
MS (ESIpos) : $m/z = 437 (M+H)^+$

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = 1.62 (s, 6H), 2.14 (quin, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.26 - 3.32 (m, 2H), 4.44 (t, 2H), 5.95 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 - 8.40 (m, 2H), 8.43 - 8.48 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 12.36 (s, 1H) .

【0176】

実施例4

N - [6 - (ヒドロキシメチル) - 2 - (3 - メトキシプロピル) - 2H - インダゾール - 5 - イル] - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド
【化39】



13mgの水素化アルミニウムリチウムをTHF中に懸濁させ、混合物を0℃まで冷却した。THF中の75mg (0.17mmol) のメチル2 - (3 - メトキシプロピル) - 5 - ({ [6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]カルボニル}アミノ) - 2H - インダゾール - 6 - カルボキシラート (中間体4 - 3) を滴加し、混合物を30分以内で室温にさせた。混合物を水で希釈して濾過し、残留物を酢酸エチルで洗い、濾液を酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチル相を塩化ナトリウム溶液で洗い、疎水性フィルターに通して濾過し、濃縮した。残留物を分取HPLCにより精製した。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = 2.14 (quin, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.29 (t, 2H), 4.45 (t, 2H), 4.68 (d, 2H), 5.77 (t, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.32 - 8.48 (m, 3H), 8.51 (s, 1H), 11.21 (s, 1H) .

【0177】

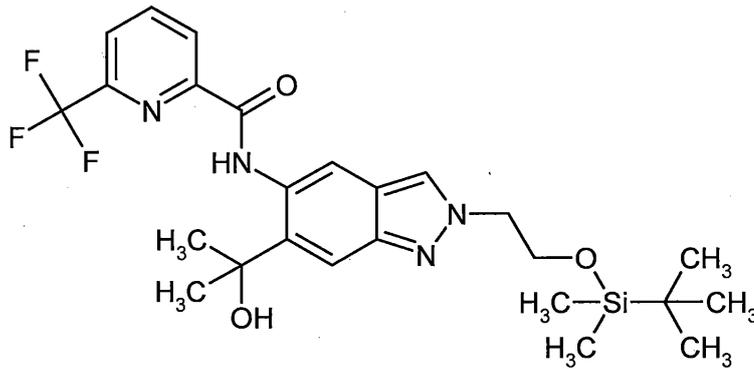
実施例5

N - [2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2H - インダゾール - 5 - イル] - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド

段階A :

N - [2 - (2 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } エチル) - 6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2H - インダゾール - 5 - イル] - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【化40】



10

100mg (0.19mmol) のメチル2 - (2 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} エチル) - 5 - ({ [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] カルボニル} アミノ) - 2H - インダゾール - 6 - カルボキシラート (中間体4 - 5) を1mlのTHFに溶解し、THF中の669 μ l (0.67mmol) の1Mメチルマグネシウムブロミド溶液と混合した。反応混合物を25 で60分間攪拌した。THF中の別の287 μ l (0.29mmol) の1Mメチルマグネシウムブロミド溶液を加え、混合物を25 で3時間攪拌した。続いて、20mlの飽和塩化アンモニウム溶液を注意深く加え、混合物を濾過した。水性相を酢酸エチルで2回抽出して有機相を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して濃縮し、減圧下で乾燥した。これにより、50 mgのN - [2 - (2 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} エチル) - 6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2H - インダゾール - 5 - イル] - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミドを得た。

20

UPLC - MS (方法A2) : $R_t = 1.51$ min

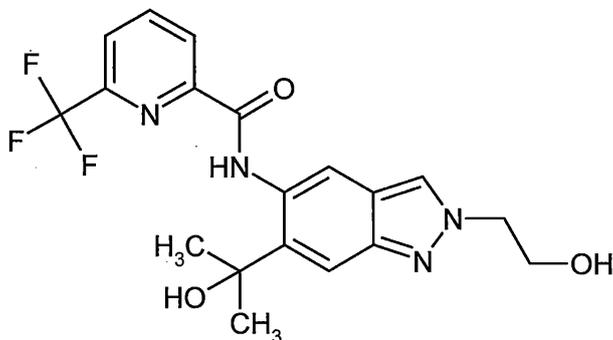
MS (ESIpos) : $m/z = 523$ (M+H)⁺

¹H NMR (300MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = -0.17 - -0.09 (m, 6H), 0.78 (s, 9H), 1.62 (s, 6H), 4.04 (t, 2H), 4.47 (t, 2H), 5.98 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.37 (t, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 12.38 (s, 1H) .

段階B :

30

【化41】



40

50mg (96 μ mol) のN - [2 - (2 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} エチル) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 2H - インダゾール - 5 - イル] - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミドを1.0mlのTHFに溶解し、THF中のテトラブチルアンモニウムフルオリドの1M溶液144 μ l (0.14mmol) と混合した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を水で希釈して酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗い、疎水性フィルターに通して濾過し、濃縮した。これにより、36mgのN - [2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2H - インダゾール - 5 - イル] - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド (実施

50

例5)を得た。

^1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.62 (s, 6H), 3.86 (q, 2H), 4.43 (t, 2H), 4.95 (t, 1H), 5.94 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.16 (dd, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.37 (t, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 12.36 (s, 1H).

UPLC-MS (方法A2): R_t = 0.97min (UV検出器: TIC)、測定された質量408.00。

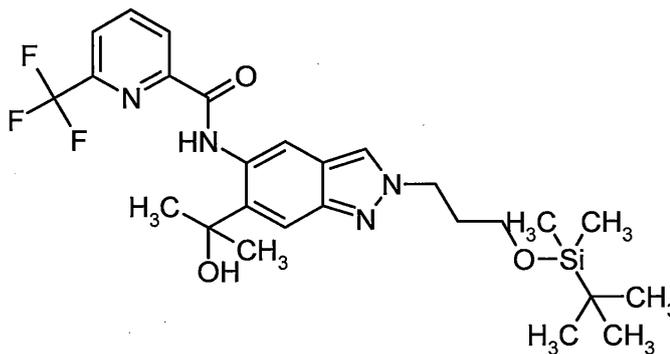
【0178】

実施例6

N-[6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-(3-ヒドロキシプロピル)-2H-インダゾール-5-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド
段階A:

N-[2-(3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}プロピル)-6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2H-インダゾール-5-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミドの調製

【化42】



50mg (0.09mmol) のメチル2-(3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}プロピル)-5-({[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)-2H-インダゾール-6-カルボキシラート(中間体4-6)を500 μ lのTHFに溶解し、THF中の326 μ l(0.33mmol)の1Mメチルマグネシウムブロミド溶液と混合した。反応混合物を25 $^{\circ}$ で60分間攪拌した。続いて、20mlの飽和塩化アンモニウム溶液を注意深く加え、混合物を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を疎水性フィルターに通して濾過し、濃縮して減圧下で乾燥した。残留物を分取HPLCにより精製した。40mgのN-[2-(3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}プロピル)-6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2H-インダゾール-5-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミドを得た。

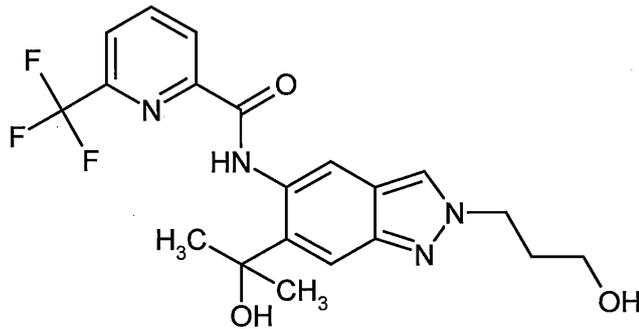
UPLC-MS (方法A1): R_t = 1.58min

MS (ESIpos): m/z = 537 (M+H) $^{+}$

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.02 - 0.05 (m, 6H), 0.84 - 0.91 (m, 9H), 1.62 (s, 6H), 2.02 - 2.18 (m, 2H), 3.55 - 3.62 (m, 2H), 4.45 (t, 2H), 5.96 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.33 - 8.42 (m, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 12.37 (s, 1H).

段階B:

【化43】



10

37mg (0.07mmol) のN-[2-(3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}プロピル)-6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2H-インダゾール-5-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミドを500 μ lのTHFに溶解し、THF中のテトラブチルアンモニウムフルオリドの1M溶液207 μ l(0.21mmol)と混合した。反応混合物を25 $^{\circ}$ Cで2時間攪拌した。混合物を水で希釈して酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗い、濾過して濃縮した。分取HPLCによる精製後、10mgのN-[6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-(3-ヒドロキシプロピル)-2H-インダゾール-5-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド(実施例6、二次成分を含む。)を得た。

20

UPLC-MS(方法A2): $R_t=1.00$ min

MS(ESIpos): $m/z=423$ (M+H) $^{+}$

1 H NMR selected signals (400MHz, DMSO-d $_6$): [ppm] = 1.61 (s), 2.00-2.12 (m), 3.38 (t, 2H), 4.44 (t, 2H), 4.62 (br. s., 1H), 5.93 (br. s., 1H), 7.55 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.27-8.38 (m, 2H), 8.43 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 12.30 (br. s., 1H).

【0179】

実施例7

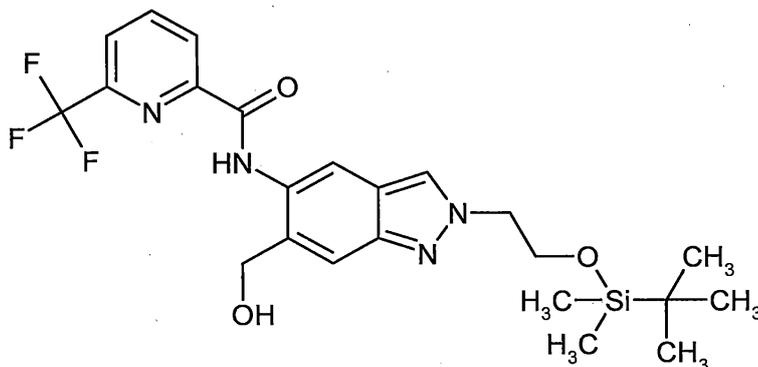
N-[2-(2-ヒドロキシエチル)-6-(ヒドロキシメチル)-2H-インダゾール-5-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド

30

段階A:

N-[2-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-6-(ヒドロキシメチル)-2H-インダゾール-5-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド

【化44】



40

100mg (0.19mmol) のメチル2-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-5-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)カルボニルアミノ)-2H-インダゾール-6-カルボキシラート(中間体4-5)を1mlのTHFに溶解し、191 μ l(0.38mmol)の2M水素化ホウ素リチウム溶液と混合した。混合物を25 $^{\circ}$ Cで24時間攪拌

50

したままにした。14mg (0.38mmol) の水素化ホウ素ナトリウムおよび500 μ l のメタノールを加え、混合物を25 で4時間攪拌した。さらに14mg (0.38mmol) の水素化ホウ素ナトリウムを加え、混合物を25 で24時間攪拌した。水を反応混合物に注意深く加え、有機相を除去した。次いで、混合物を酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗い、疎水性フィルターに通して濾過し、濃縮した。残留物を2mlのDMSOに取り、分取HPLCにより精製した。これにより、30mgのN-[2-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-6-(ヒドロキシメチル)-2H-インダゾール-5-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミドを得た。

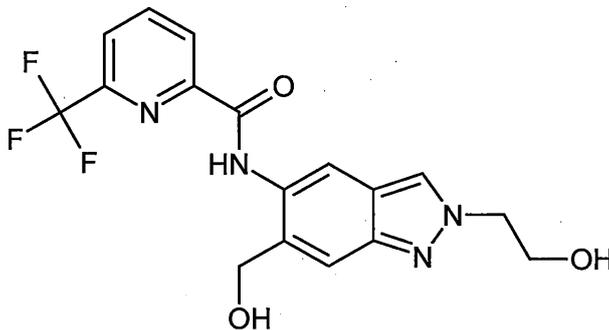
UPLC-MS (方法A2) : $R_t = 1.44\text{min}$

MS (ESIpos) : $m/z = 495 (M+H)^+$

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = -0.16 - -0.12 (m, 6H), 0.75 - 0.79 (m, 9H), 4.05 (t, 2H), 4.48 (t, 2H), 4.69 (d, 2H), 5.75 - 5.77 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.18 (dd, 1H), 8.30 - 8.33 (m, 1H), 8.38 (t, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 11.20 (s, 1H) .

段階B :

【化45】



33mg (0.07mmol) のN-[2-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-6-(ヒドロキシメチル)-2H-インダゾール-5-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミドを1mlのTHFに溶解し、THF中のテトラブチルアンモニウムフルオライドの1M溶液100 μ l (0.10mmol) と混合した。反応混合物を25 で1時間攪拌した。混合物を水で希釈して酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗い、疎水性フィルターに通して濾過し、濃縮して減圧下で乾燥した。25mgのN-[2-(2-ヒドロキシエチル)-6-(ヒドロキシメチル)-2H-インダゾール-5-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド(実施例7)を得た。

UPLC-MS (方法A2) : $R_t = 0.87\text{min}$

MS (ESIpos) : $m/z = 381 (M+H)^+$

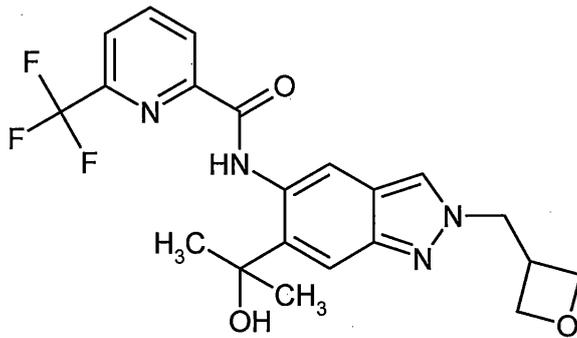
$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 3.87 (q, 2H), 4.44 (t, 2H), 4.69 (d, 2H), 4.98 (t, 1H), 5.70 - 5.81 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.11 - 8.23 (m, 1H), 8.31 - 8.42 (m, 2H), 8.43 - 8.49 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 11.20 (s, 1H) .

【0180】

実施例8

N-[6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-(オキサタン-3-イルメチル)-2H-インダゾール-5-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド

【化46】



10

50mg (0.12mmol) のメチル2-(オキセタン-3-イルメチル)-5-({[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)-2H-インダゾール-6-カルボキシラート(中間体4-1)を500 μ lのTHFに溶解し、THF中の576 μ l(0.58mmol)の1Mメチルマグネシウムブロミド溶液と混合した。反応混合物を25 $^{\circ}$ Cで60分間攪拌した。続いて、20mlの飽和塩化アンモニウム水溶液を注意深く加え、混合物を濃縮した。水性相を酢酸エチルで2回抽出して有機相を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥して濾過し、濃縮した。残留物を2.0mlのDMSOに溶解し、分取HPLCにより精製した。生成物を含む分画を凍結乾燥した。30mgの表題化合物を得た。

UPLC-MS(方法A2): $R_t = 1.03\text{min}$

20

MS(ESIpos): $m/z = 435 (M+H)^+$

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 1.62 (s, 6H), 3.45-3.61 (m, 1H), 4.48 (t, 2H), 4.66 (dd, 2H), 4.72 (d, 2H), 5.94 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.33-8.42 (m, 2H), 8.42-8.47 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 12.36 (s, 1H).

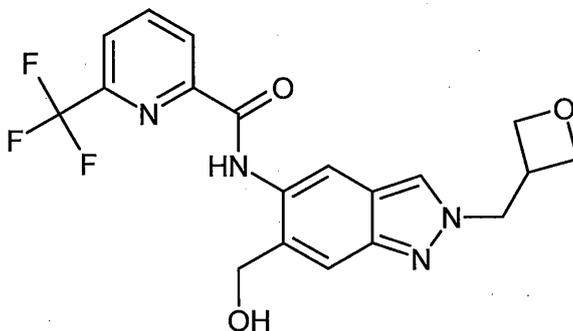
【0181】

実施例9

N-[6-(ヒドロキシメチル)-2-(オキセタン-3-イルメチル)-2H-インダゾール-5-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド

【化47】

30



40

75mg (0.17mmol) のメチル2-(オキセタン-3-イルメチル)-5-({[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)-2H-インダゾール-6-カルボキシラート(中間体4-1)をTHF/メタノール(1:1)の混合物1mlに溶解し、8mg(0.21mmol)の水素化ホウ素ナトリウムを加えた。混合物を25 $^{\circ}$ Cで60分間攪拌したままにした。反応混合物を濃縮し、残留物を水と混合した。懸濁液を15分間激しく攪拌し、固体を吸引により濾過して取り出し、水で2回、ジエチルエーテルで2回洗い、減圧下で乾燥した。48mgの表題化合物を得た。

UPLC-MS(方法A2): $R_t = 0.94\text{min}$

MS(ESIpos): $m/z = 407 (M+H)^+$

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 3.55 (s, 1H), 4.48 (t, 2H), 4.61 -

50

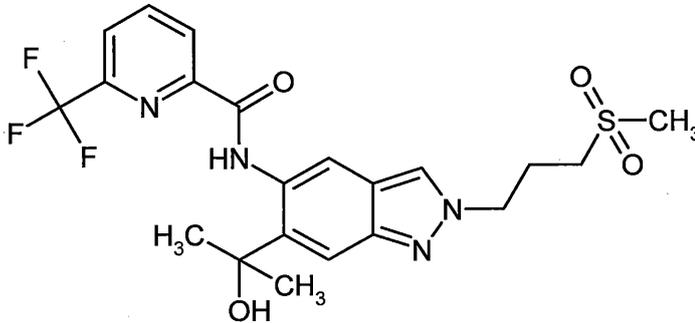
4.77 (m, 6H), 7.57 (s, 1H), 8.18 (dd, 1H), 8.33 - 8.49 (m, 3H), 8.51 (s, 1H), 11.21 (s, 1H).

【0182】

実施例10

N- {6- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) -2- [3- (メチルスルホニル) プロピル] -2H-インダゾール-5-イル} -6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-カルボキサミド

【化48】



10

5.0mlのDMF中の500mg (1.32mmol) のN- [6- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) -1H-インダゾール-5-イル] -6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-カルボキサミド (中間体5-1)、569mgの炭酸カリウムおよび114mgのヨウ化カリウムの混合物を室温で15分間攪拌した。414mgの1-ブロモ-3- (メチルスルホニル) プロパンを加え、混合物を室温で一晩攪拌した。水を加え、混合物を酢酸エチルで2回抽出し、抽出物を塩化ナトリウム溶液で洗って濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製した (ジクロロメタン/メタノール勾配)。生成物分画をジエチルエーテルと共に攪拌して濾過し、乾燥した。59mgの表題化合物を得た。

20

UPLC-MS (方法A2) : $R_t = 1.02\text{min}$

MS (ESIpos) : $m/z = 485 (M+H) +$

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) : [ppm] = 1.63 (s, 6H), 2.26 - 2.42 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 3.06 - 3.16 (m, 2H), 4.55 (t, 2H), 5.96 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.33 - 8.48 (m, 3H), 8.73 (s, 1H), 12.37 (s, 1H)

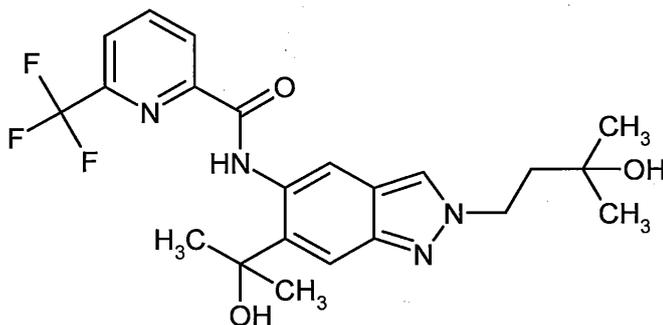
30

【0183】

実施例11

N- [2- (3-ヒドロキシ-3-メチルブチル) -6- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) -2H-インダゾール-5-イル] -6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-カルボキサミド

【化49】



40

調製方法1

705mg (1.57mmol) のメチル2- (3-ヒドロキシ-3-メチルブチル) -5- ({ [6-

50

(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)-2H-インダゾール-6-カルボキシラート(中間体4-4)を初めに10mlのTHFに入れ、氷水の冷却浴中で冷却した。2.6ml(5.0当量)の3Mメチルマグネシウムブロミド溶液(ジエチルエーテル中)を加え、混合物を氷浴で冷却しながら1時間、室温で4.5時間攪拌したままにした。さらに1当量のメチルマグネシウムブロミド溶液を加え、混合物を室温で20.5時間攪拌したままにした。再び、さらに1当量のメチルマグネシウムブロミド溶液を加え、混合物を室温で22時間攪拌したままにした。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液と混合して攪拌し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相を塩化ナトリウム溶液で洗い、疎水性フィルターに通して濾過し、濃縮した。これにより、790mgの残留物を得た。この残留物を分取HPLCにより精製した。これにより、234mgの表題化合物および164mgの生成物分画を得、この生成物分画をジエチルエーテルと共に攪拌した。吸引濾過した後、続いて乾燥し、さらに146mgの表題化合物を得た。

10

UPLC-MS(方法A1): $R_t = 1.10 \text{ min}$ (UV検出器:TIC)、測定された質量450.00。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 1.14 (s, 6H), 1.61 (s, 6H), 1.99 - 2.08 (m, 2H), 4.42 - 4.55 (m, 3H), 5.93 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.32 - 8.39 (m, 2H), 8.41 - 8.47 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 12.34 (s, 1H)。

調製方法2

5mlのDMF中の500mg(1.37mmol)のN-[6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド(中間体5-1)、569mgの炭酸カリウムおよび114mgのヨウ化カリウムの混合物を室温で15分間攪拌した。344mg(1.5当量)の4-プロモ-2-メチルブタン-2-オールを加え、混合物を100℃まで2時間加熱した。さらに0.5当量の4-プロモ-2-メチルブタン-2-オールを加え、混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を水と混合して酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗い、疎水性フィルターに通して濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー精製により精製した(ヘキサン/酢酸エチル)。これにより、100mgの生成物分画を得、この生成物分画をジエチルエーテルと共に攪拌した。固体を濾過して乾燥した。60mgの表題化合物を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 1.14 (s, 6H), 1.61 (s, 6H), 1.99 - 2.07 (m, 2H), 4.43 - 4.52 (m, 3H), 5.94 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.33 - 8.40 (m, 2H), 8.42 - 8.48 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 12.35 (s, 1H)

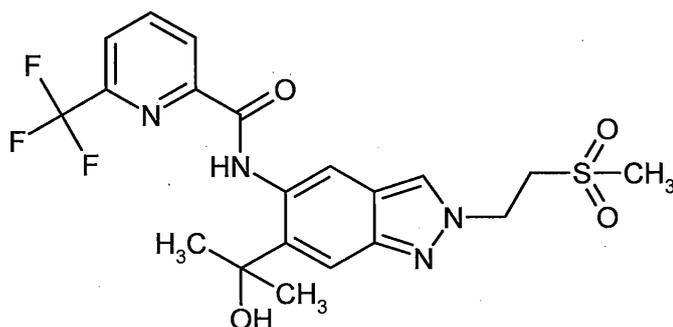
30

【0184】

実施例12

N-{6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-[2-(メチルスルホニル)エチル]-2H-インダゾール-5-イル}-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド

【化50】



40

160mg(0.44mmol)のN-[6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド(中間体5-1)を、1.0mlのDMF中の182mgの炭酸カリウムおよび36mgのヨウ化カリウムと共に懸濁させ

50

、混合物を室温で15分間攪拌した。次いで、123mgの2-ブロモエチルメチルスルホン(0.66mmol)を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。水を加えて混合物を酢酸エチルで2回抽出し、抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、疎水性フィルターに通して濾過し、濃縮した。分取HPLCにより残留物を精製し、20mgの表題化合物を得た。

UPLC(方法A2): $R_t = 1.01\text{min}$;

MS(ESIpos): $m/z = 471(M+H)^+$

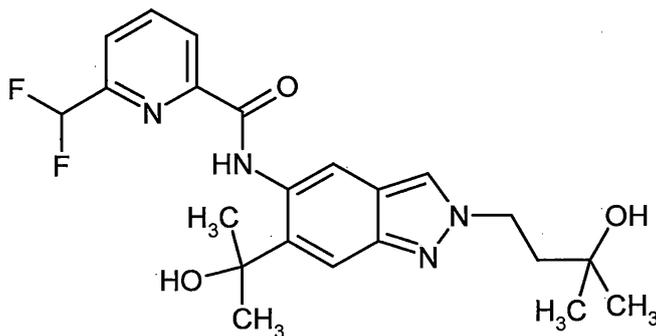
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 1.63(s, 6H), 2.90(s, 3H), 3.85(t, 2H), 4.86(t, 2H), 5.97(s, 1H), 7.59(s, 1H), 8.13-8.19(m, 1H), 8.37(s, 1H), 8.41-8.48(m, 2H), 8.74(s, 1H), 12.37(s, 1H).

【0185】

実施例13

6-(ジフルオロメチル)-N-[2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2H-インダゾール-5-イル]ピリジン-2-カルボキサミド

【化51】



調製方法1

2.5mlのDMF中の250mgの6-(ジフルオロメチル)-N-[6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル]ピリジン-2-カルボキサミド(中間体5-2の未精製の生成物)、144mgのヨウ化カリウムおよび239mgの炭酸カリウムの混合物を室温で15分間攪拌した。145mg(0.87mmol)の4-プロモ-2-メチルブタン-2-オールを加え、混合物を110℃で3時間攪拌し、さらに96mgの4-プロモ-2-メチルブタン-2-オールを加え、混合物を110℃で4時間攪拌した。水を加えて混合物を酢酸エチルで2回抽出し、抽出物を半飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、疎水性フィルターに通して濾過し、濃縮した。シリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製を行った(ヘキサン/酢酸エチル)。61mgの表題化合物を得た。

UPLC-MS(方法A1): $R_t = 1.00\text{min}$ (UV検出器:TIC)、測定された質量432.00。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 1.14(s, 6H), 1.63(s, 6H), 1.97-2.08(m, 2H), 4.41-4.55(m, 3H), 5.99(s, 1H), 7.03(t, 1H), 7.56(s, 1H), 7.94-8.00(m, 1H), 8.24-8.38(m, 3H), 8.71(s, 1H), 12.49(s, 1H).

調製方法2

実施例11の調製(調製方法1)と同様に、3.00gのメチル5-({[6-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)-2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-2H-インダゾール-6-カルボキシレート(中間体4-11)を、3Mメチルマグネシウムプロミド溶液(ジエチルエーテル中)と反応させた。ジエチルエーテルと共に攪拌して未精製の生成物を精製した後、濾過、続いて分取HPLCを行い、1.37gの表題化合物を得た。

【0186】

実施例14

6-(ジフルオロメチル)-N-{6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-[2-

10

20

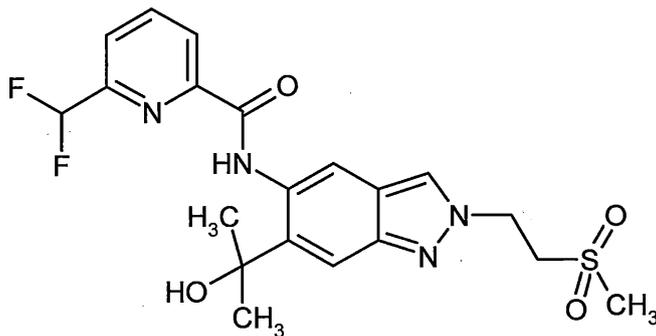
30

40

50

(メチルスルホニル)エチル]-2H-インダゾール-5-イル}ピリジン-2-カルボキサミド

【化52】



10

2.5mlのDMF中の250mgの6-(ジフルオロメチル)-N-[6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-イル]-1H-インダゾール-5-イル]ピリジン-2-カルボキサミド(中間体5-2の未精製の生成物)、144mgのヨウ化カリウムおよび239mgの炭酸カリウムの混合物を室温で15分間攪拌した。162mgの2-ブロモエチルメチルスルホン(0.87mmol)を加え、混合物を110℃で3時間攪拌した。水を加えて混合物を酢酸エチルで2回抽出し、抽出物を半飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、疎水性フィルターに通して濾過し、濃縮した。残留物を分取HPLCにより精製し、生成物分画をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー精製によりさらに精製した(ヘキサン/酢酸エチル)。40mgの表題化合物を得た。

20

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 1.65(s, 6H), 2.90(s, 3H), 3.85(t, 2H), 4.85(t, 2H), 6.03(s, 1H), 7.04(t, 1H), 7.59(s, 1H), 7.98(d, 1H), 8.25-8.36(m, 2H), 8.43(s, 1H), 8.75(s, 1H), 12.52(s, 1H)。

【0187】

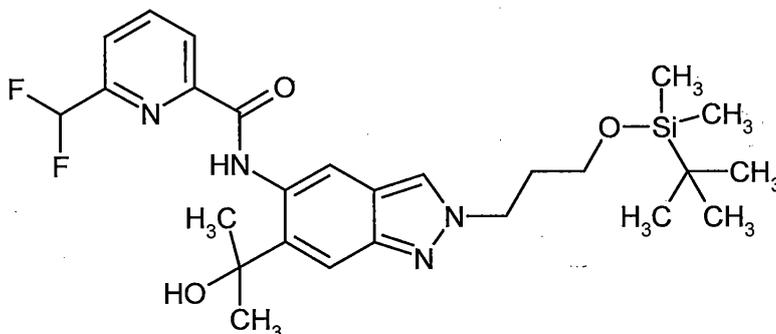
実施例15

6-(ジフルオロメチル)-N-[6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-(3-ヒドロキシプロピル)]-2H-インダゾール-5-イル]ピリジン-2-カルボキサミド

段階A:

N-[2-(3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}プロピル)-6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2H-インダゾール-5-イル]-6-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミドの調製

【化53】



40

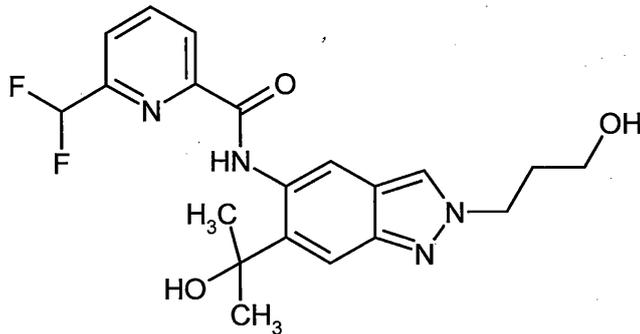
2.5mlのDMF中の250mgの6-(ジフルオロメチル)-N-[6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル]ピリジン-2-カルボキサミド(中間体5-2)、48mgのヨウ化カリウムおよび239mgの炭酸カリウムの混合物を室温で15分間攪拌した。219mg(0.87mmol, 1.5当量)の(3-プロモプロポキシ)(tert-ブチル)ジメチルシランを加え、混合物を110℃で3時間攪拌した。さらに1当量の(3-プロモプロポキシ)(tert-ブチル)ジメチルシランを加え、混合物を100℃で4時間攪拌した。水を加え、混

50

合物を酢酸エチルで抽出し、抽出物を塩化ナトリウム水溶液で洗い、疎水性フィルターに通して濾過し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製した（ヘキサン/酢酸エチル）。92mgの表題化合物を得た。

段階B:

【化54】



10

実施例6の調製、段階Bと同様に、92mgのN-[2-(3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}プロピル)-6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2H-インダゾール-5-イル]-6-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミドを、THF中のテトラブチルアンモニウムフルオリドの1M溶液0.53mlと1時間以内で反応させた。実施例6と同様の水系ワークアップおよび分取HPLCによる精製により、46mgの表題化合物を得た。

20

UPLC-MS(方法A1): $R_t = 0.92\text{min}$ (UV検出器:TIC)、測定された質量404.00。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 1.64 (s, 6H), 2.05 (quin, 2H), 3.35-3.46 (m, 2H), 4.45 (t, 2H), 4.64 (t, 1H), 5.99 (s, 1H), 7.04 (t, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.95-7.99 (m, 1H), 8.25-8.36 (m, 3H), 8.73 (s, 1H), 12.50 (s, 1H) .

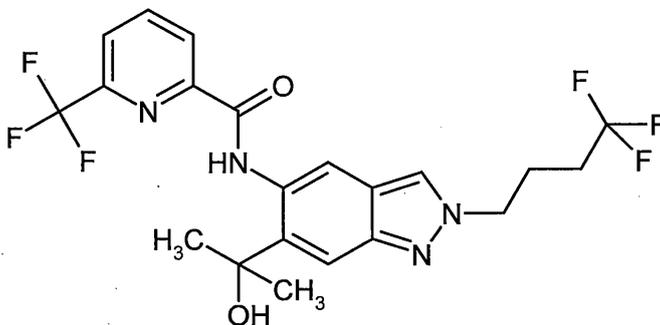
【0188】

実施例16

N-[6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-(4,4,4-トリフルオロブチル)-2H-インダゾール-5-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド

30

【化55】



40

3mlのDMF中の210mg(0.58mmol)のN-[6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド(中間体5-1)の混合物を、0.11ml(0.87mmol)の1,1,1-トリフルオロ-4-ヨードブタンおよび239mgの炭酸カリウムと混合し、混合物を80℃で6時間攪拌した。水を加えた後、混合物を酢酸エチルで3回抽出し、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗い、疎水性フィルターに通して濾過し、濃縮した。未精製の生成物を分取HPLCにより精製した。19mgの表題化合物を得た。

UPLC-MS(方法A1): $R_t = 1.27\text{min}$ (UV検出器:TIC)、測定された質量474.15。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 1.62 (s, 6H), 2.10-2.33 (m), 4.

50

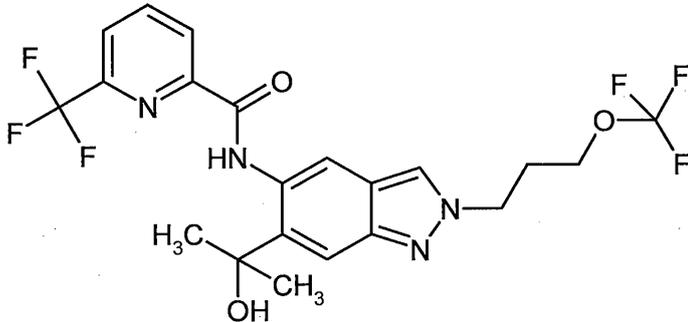
49 (t, 2H), 5.94 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.13 - 8.18 (m, 1H), 8.32 - 8.41 (m, 2H), 8.41 - 8.47 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 12.35 (s, 1H).

【0189】

実施例17

N - {6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - [3 - (トリフルオロメトキシ)プロピル] - 2H - インダゾール - 5 - イル} - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化56】



10

150mg (0.33mmol) の N - [6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 5 - イル] - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド (中間体5-1) を初めに2mlのTHFに入れた。58mg (0.40mmol) の3 - (トリフルオロメトキシ)プロパン - 1 - オール、131mgのトリフェニルホスフィンおよび71 μ lのジイソプロピルアゾジカルボキシルート (DIAD、CAS 2446 - 83 - 5) を加え、混合物を室温で19時間攪拌した。0.83mlの水酸化ナトリウム溶液 (2M) を加え、混合物を40 $^{\circ}$ Cで5時間攪拌した。混合物を水で希釈して酢酸エチルで3回抽出し、合わせた有機相を濃縮して、分取HPLCにより精製した。16mgの表題化合物を未精製の生成物として得た。

20

UPLC - MS (方法A2) : $R_t = 1.26$ min (UV検出器 : TIC)、測定された質量490.14。

1 H - NMR (400MHz, DMSO - d_6 , selected signals) : [ppm] = 1.61 (s, 6H), 1.84 (d, 1H), 2.32 (quint., 2H), 4.08 (t, 2H), 4.51 (t, 2H), 7.58 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.31 - 8.39 (m, 2H), 8.44 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 12.35 (s, 1H).

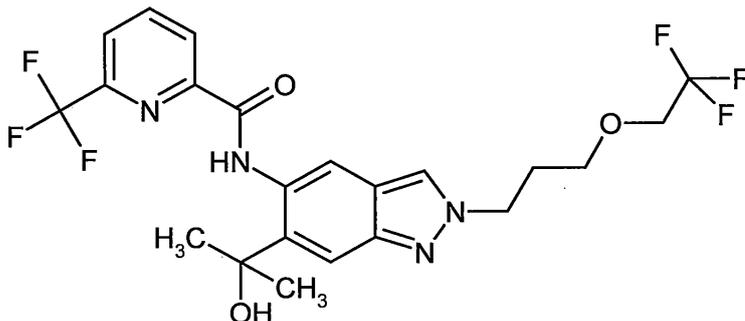
30

【0190】

実施例18

N - {6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - [3 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)プロピル] - 2H - インダゾール - 5 - イル} - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化57】



40

実施例11の調製 (調製方法1) と同様に、3mlのTHF中の52mg (0.10mmol) のメチル2 - [3 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)プロピル] - 5 - ({[6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]カルボニル}アミノ) - 2H - インダゾール - 6 - カルボキシルー

50

ト（中間体4-10）を、ジエチルエーテル中の2×171 μlの3M臭化マグネシウム溶液反応させた。分取HPLCにより精製し、12mgの表題化合物を得た。

UPLC - MS（方法A1）：R_t = 1.25min（UV検出器：TIC）、測定された質量504.16。

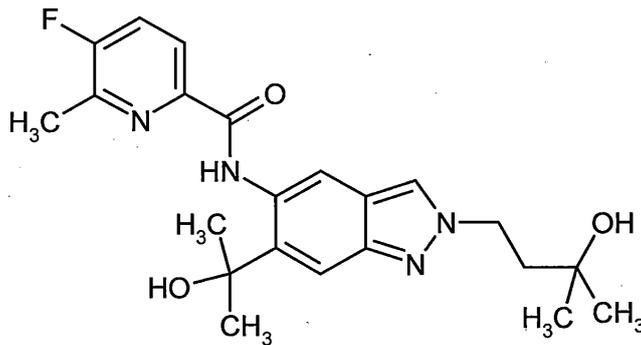
¹H - NMR（500MHz，DMSO - d₆）： [ppm] = 1.63（s，6H），2.20（quin，2H），3.58（t，2H），4.05（q，2H），4.47（t，2H），5.94（s，1H），7.58（s，1H），8.15（dd，1H），8.32（s，1H），8.36（t，1H），8.45（d，1H），8.73（s，1H），12.36（s，1H）。

【0191】

実施例19

5-フルオロ-N-[2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2H-インダゾール-5-イル]-6-メチルピリジン-2-カルボキサミド

【化58】



228mg（0.31mmol）のメチル5- {[（5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル）カルボニル]アミノ}-2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-2H-インダゾール-6-カルボキシラート（中間体4-8）を初めに4.5mlのTHFに入れ、氷の冷却浴で冷却した。0.63mlの3Mメチルマグネシウムプロミド溶液（ジエチルエーテル中）を加え、混合物を、氷浴で冷却しながら2時間、室温で21時間攪拌したままにした。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液と混合し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相を濃縮した。残留物を分取HPLCにより精製した。82mgの表題化合物を得た。

UPLC - MS（方法A2）：R_t = 1.03min（UV検出器：TIC）、測定された質量414.21。

¹H - NMR（400MHz，DMSO - d₆）： [ppm] = 1.13（s，6H），1.63（s，6H），1.99 - 2.05（m，2H），2.55 - 2.59（m，3H），4.42 - 4.50（m，3H），5.95（s，1H），7.54（s，1H），7.83（t，1H），8.05（dd，1H），8.31（s，1H），8.68（s，1H），12.33（s，1H）。

【0192】

実施例20

N-[2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2H-インダゾール-5-イル]-6-メチルピリジン-2-カルボキサミド

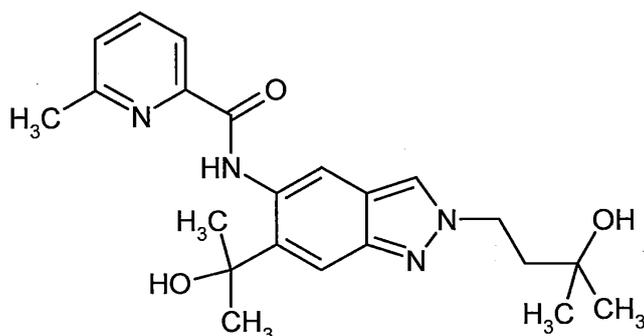
10

20

30

40

【化59】



10

278mg (0.48mmol) のメチル2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 5 - { [(6 - メチルピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 2H - インダゾール - 6 - カルボキシラート (中間体4 - 9) を初めに5.0mlのTHFに入れ、氷の冷却浴で冷却した。0.97mlの3Mメチルマグネシウムブロミド溶液 (ジエチルエーテル中) を加え、混合物を、氷浴で冷却しながら2時間、室温で20.5時間攪拌したままにした。さらに0.48mlの3Mメチルマグネシウムブロミド溶液を加え、混合物を、室温で67時間攪拌したままにした。混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液と混合して酢酸エチルで3回抽出し、抽出物を塩化ナトリウム溶液で洗い、疎水性フィルターに通して濾過し、濃縮した。残留物を分取HPLCにより精製した。111mgの表題化合物を得た。

20

UPLC - MS (方法A2) : $R_t = 0.97\text{min}$ (UV検出器 : TIC)、測定された質量396.22。

^1H - NMR (400MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = 1.15 (s, 6H), 1.64 (s, 6H), 2.00 - 2.08 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 4.41 - 4.59 (m, 3H), 5.92 (s, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.90 - 7.99 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 12.39 (s, 1H) .

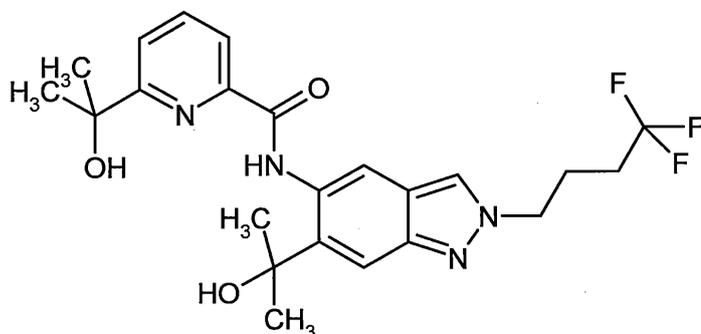
【0193】

実施例21

6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - N - [6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - (4,4,4 - トリフルオロブチル) - 2H - インダゾール - 5 - イル] ピリジン - 2 - カルボキサミド

30

【化60】



40

10mlのTHF中の72mg (0.16mmol) のメチル5 - ({ [6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル] カルボニル } アミノ) - 2 - (4,4,4 - トリフルオロブチル) - 2H - インダゾール - 6 - カルボキシラート (中間体4 - 7) の溶液を氷 / 水の冷却浴中で冷却した。ジエチルエーテル中の0.26mlの3Mメチルマグネシウムブロミド溶液を加えて混合物を2時間攪拌し、次いで室温で20時間攪拌した。さらに1当量の3Mメチルマグネシウムブロミド溶液を加え、混合物を室温で24時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、混合物を酢酸エチルで3回抽出し、抽出物を塩化ナトリウム溶液で洗って濃縮した。分取HPLCにより、22mg (理論値の31%) の表題化合物を得た。

50

UPLC - MS (方法A2) : $R_t = 1.15 \text{ min}$ (UV検出器 : TIC)、測定された質量464.20。

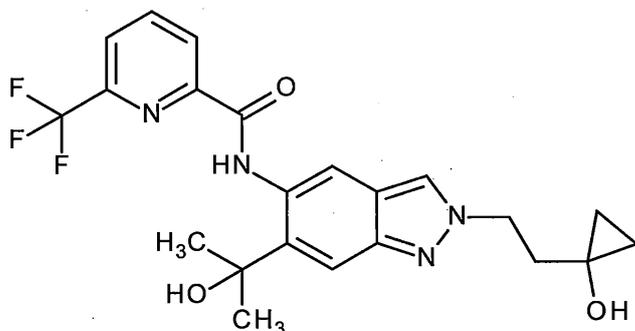
^1H - NMR (400MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = 1.56 (s, 6H), 1.64 (s, 6H), 2.07 - 2.34 (m, 4H), 4.49 (t, 2H), 5.32 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.99 - 8.05 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 12.45 (s, 1H) .

【0194】

実施例22

N - {2 - [2 - (1 - ヒドロキシシクロプロピル)エチル] - 6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2H - インダゾール - 5 - イル} - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化61】



250mg (0.69mmol) のN - [6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 5 - イル] - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド (中間体5 - 1) を初めに5mlのDMSOに入れた。159mg (0.96mmol) の1 - (2 - ブロモエチル)シクロプロパノール、285mgの炭酸カリウムおよび171mgのヨウ化カリウムを加え、混合物を100で5時間攪拌した。水を加え、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相を塩化ナトリウム溶液で洗い、疎水性フィルターに通して濾過し、濃縮した。残留物を分取HPLCにより精製した(カラム : Waters XBridge C18 5μ 100 \times 30mm、溶離液A : 水 + 0.1体積%のギ酸(99%)、溶離液B : アセトニトリル)。凍結乾燥により、45mgの表題化合物を得た。

^1H - NMR (500MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = 0.18 - 0.22 (m, 2H), 0.48 - 0.52 (m, 2H), 1.62 (s, 6H), 2.08 (t, 2H), 4.54 - 4.60 (m, 2H), 5.36 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.16 (dd, 1H), 8.34 - 8.39 (m, 2H), 8.45 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 12.36 (s, 1H) .

【0195】

生理学的有効性の評価

IRAK4キナーゼアッセイ

本発明の物質のIRAK4阻害活性は、以下に記載のIRAK4 TR - FRETアッセイ (TR - FRET = 時間分解蛍光共鳴エネルギー移動) で測定した。

【0196】

バキュロウイルス感染昆虫細胞 (Hi5、BTI - TN - 5B1 - 4、Invitrogenから購入した細胞株、カタログ番号B855 - 02) 内で発現させ、アフィニティークロマトグラフィーにより精製した、N末端GST (グルタチオン - S - トランスフェラーゼ) およびヒトIRAK4由来の組換え融合タンパク質を酵素として使用した。キナーゼ反応に使用した基質は、ビオチン化ペプチドビオチン - Ahx - KKARFSRFAGSSPSQASFAEPG (アミド型のC末端) であった。これは、例えば、Biosynton GmbH (ベルリン - ブーフ) から購入することができる。

【0197】

アッセイのために、20 μM ~ 0.073nMの範囲の11種類の異なる濃度を、試験物質の2mM DMSO溶液から調製した。50nlのそれぞれの溶液を、黒色低容量384ウェルマイクロタイタープレート (Greiner Bio - One、フリッケンハウゼン、ドイツ) にピペットで入れ、アッセ

10

20

30

40

50

イ緩衝液 [50mM HEPES pH7.5、5mM MgCl₂、1.0mMジチオトレイトール、30 μM活性化オルトバナジン酸ナトリウム、0.1% (w/v) のウシガンマグロブリン (BGG)、0.04% (v/v) ノニデット - P40 (Sigma)] 中のIRAK4の溶液2 μlを加え、混合物を15分間インキュベートして、キナーゼ反応の前に物質を酵素に事前に結合させた。次いで、アッセイ緩衝液中のアデノシン三リン酸 (ATP、1.67mM = 5 μlのアッセイ容積中の最終濃度: 1mM) およびペプチド基質 (0.83 μM = 5 μlのアッセイ容積中の最終濃度: 0.5 μM) の溶液3 μlを添加することによってキナーゼ反応を開始させ、生じる混合物を22 °Cで反応時間45分でインキュベートした。IRAK4の濃度を酵素のそれぞれの活性にあわせて調整し、アッセイが直線範囲内で行われるように設定した。典型的な濃度は約0.2nM程度であった。EDTA水溶液 (25mM HEPES pH7.5中の100mM EDTA、0.4% [w/v] ウシ血清アルブミン [BSA]) 中のTR - FRET検出試薬 [0.1 μMストレプトアビジン - XL665 (Cisbio Bioassays ; フランス、カタログ番号610SAXLG)] および1.5nM抗リン酸化セリン抗体 [Merck Millipore、「STK Antibody」、カタログ番号35 - 002] および0.6nM LANCE EU - W1024標識抗マウスIgG抗体 (Perkin Elmer、製品番号AD0077 ; あるいは、テルピウムクリプタート標識抗マウスIgG抗体 (Cisbio Bioassays製) を使用することが可能である。) の溶液5 μlを添加することによって反応を停止した。

10

【 0 1 9 8 】

生じる混合物を22 °Cで1時間インキュベートし、ビオチン化リン酸化基質と検出試薬の複合体を形成させた。次いで、ユウロピウムキレート標識抗マウスIgG抗体からストレプトアビジン - XL665への共鳴エネルギー転移を測定することによってリン酸化基質の量を評価した。この目的のために、350nmで励起後、620nmおよび665nmでの蛍光発光を、TR - FRET測定器、例えば、Rubystar (BMG Labtechnologies、オッフエンブルク、ドイツ) またはViewlux (Perkin Elmer) で測定した。665nmおよび622nmでの発光の比をリン酸化基質の量の尺度とした。データを規格化した (試験物質なしでの酵素反応 = 0% 阻害 ; 酵素以外の他のすべてのアッセイ成分 = 100% 阻害)。通常、試験物質は、同じマイクロタイタープレート上で、20 μM ~ 0.073nMの範囲の11種類の異なる濃度 (20 μM、5.7 μM、1.6 μM、0.47 μM、0.13 μM、38nM、11nM、3.1nM、0.89nM、0.25nMおよび0.073nM) で試験した。系列希釈により、アッセイ前に希釈系列を調製した (100% DMSO中、2mM ~ 7.3 nM)。IC₅₀値は、4パラメータフィットにより計算した。

20

【 0 1 9 9 】

30

【表 2】

表 1: IRAK4 キナーゼアッセイにおける実施例の化合物の IC₅₀ 値

実施例	IC ₅₀ [nM]
1	30.6
2	135.6
3	7.2
4	52.7
5	264.5
6	35.7
7	867.3
8	15.0
9	103.8
10	18.5
11	3.4
12	10.7
13	1.3
14	10.8
15	12.3
16	21.5
17	36.0
18	47.5
19	8.9
20	13.3
21	117.2
22	3.7

10

20

30

【0200】

IRAK4に対する一般式(III)の本発明の物質の阻害活性を、上述のIRAK4 TR-FRETアッセイにおいて同様に測定した。例として以下を挙げる：化合物中間体4-2 (IC₅₀ = 21.7nM)、中間体4-3 (IC₅₀ = 13.0nM) および中間体4-4 (IC₅₀ = 6.2nM)。

【0201】

THP-1細胞におけるTNF- 分泌

THP-1細胞(ヒト急性単球性白血病細胞株)におけるTNF- (腫瘍壊死因子)の分泌を阻害するその能力に関して、この試験は試験物質に適している。TNF- は、炎症過程に参与するサイトカインである。この試験において、TNF- 分泌は、細菌性リポ多糖(LPS)を用いたインキュベーションによりトリガーされる。

40

【0202】

THP-1細胞を持続的な細胞浮遊培養[ウシ胎児血清(FCS)10%(Invitrogen、カタログ番号10082-147)、1%ペニシリン/ストレプトマイシン(Gibco BRL、カタログ番号140-114)を追加した、L-Glutamax(Gibco、カタログ番号61870-044)を含むRPMI 1460培地]に保った。THP-1細胞は、1×10⁶細胞/mlの細胞濃度を超えるべきではない。アッセイは、細胞培養培地(FCS 10%を追加したL-Glutamaxを含むRPMI 1460培地)中で行った。

【0203】

それぞれの場合において、それぞれ40~50nlの物質を100%DMSOに溶解しておいた384ウェルテストプレート(Greiner、カタログ番号784076)に、ウェルあたり2~2.5μlの細

50

胞懸濁液（4000細胞に対応する。）を分注した。これは、各物質について、 $20\ \mu\text{M} \sim 0.073\ \text{nM}$ の範囲の10種類の異なる濃度を用いて行った。細胞を室温で15分間インキュベートした。次いで、細胞培養培地（最終濃度 $0.05\ \mu\text{g}/\text{ml}$ ）に溶解した $2 \sim 2.5\ \mu\text{l}$ の $0.1\ \mu\text{g}/\text{ml}$ LPS（Sigma、Escherichia coli 055 : B5、カタログ番号L5418）を各ウェルに分注した。中立対照として $0.05\ \mu\text{g}/\text{ml}$ LPSおよび1%DMSOで、阻害剤対照として1%DMSOのみで細胞を処理した。

【0204】

プレート $80\ \text{g}$ で30秒間遠心分離して、 37°C 、5% CO_2 および雰囲気湿度95%で17時間インキュベートした。TNF- α HTRF Detection Kit（Cisbio、カタログ番号62TNFPEB/C）を用いて、TNF- α の量を決定した。この目的のために、それぞれの場合において、メーカーの指示にしたがって再構成緩衝液に溶解した抗TNF- α - XL665複合体および抗TNF- α - クリプタート複合体からなる検出溶液 $2\ \mu\text{l}$ をHTRF（均一時間分解蛍光）試験のために添加した。添加後、混合物を室温で3時間または4時間で一晚インキュベートした。次いで、BMG PheraStarなど、HTRF対応測定器を用いて620/665nmでシグナルを読み取った。

【0205】

物質の活性は、中立対照と阻害剤対照の間の比としてパーセントで表される。 IC_{50} 値は、4パラメータフィットを用いて計算した。

【0206】

【表3】

表2：THP-1細胞におけるTNF- α の分泌に関する実施例の化合物の IC_{50} 値

実施例	IC_{50} [μM]
1	1.0
2	15.1
3	0.7
4	5.6
5	5.4
6	0.9
7	16.4
8	1.0
9	6.5
10	1.0
11	0.2
12	0.3
13	0.1
14	0.2
15	0.2
16	0.2
17	0.5
18	0.3
19	0.1
20	0.2
21	1.8

【0207】

ヒトPBMC（末梢血単核細胞）におけるインビトロLPS（リポ多糖）誘導サイトカイン産生

ヒトPBMCにおける誘導サイトカイン産生に対する一般式（1）の本発明の化合物の効果を調べた。サイトカイン産生は、この場合、TLR4リガンドであるLPSによって誘導された。これは、IRAK4媒介性シグナル経路の活性化につながる。

【0208】

ヒトPBMCは、抗凝固したヒト全血から得た。この目的のために、15mlのFicoll - Paque（Biochrom、カタログ番号L6115）を初めにピペットでLeucosep管に入れ、20mlのヒト血液を加えた。血液を800g、室温で15分間遠心分離した後、血小板を含む血漿を取り外し、捨てた。PBMCを遠心管に移し、PBS（リン酸緩衝食塩水）（Gibco、カタログ番号14190）を用いて調製した。細胞懸濁液を室温、250gで10分間遠心分離し、上清を捨てた。完全培地（RPMI 1640、L - グルタミン（PAA、カタログ番号E15 - 039）なし、10%FCS；50U/mlペニシリン、50µg/mlストレプトマイシン（PAA、カタログ番号P11 - 010）および1%L - グルタミン（Sigma、カタログ番号G7513））にPBMCを再懸濁させた。

【0209】

アッセイを完全培地中でも行った。PBMCを96ウェルプレートに 2.5×10^5 細胞/ウェルの細胞密度で播種した。本発明の化合物を一定体積の100%DMSOに系列希釈し、最終DMSO濃度が0.4%DMSOであるように、10µM~3nMの範囲の8種類の異なる濃度のアッセイに使用した。次いで、実際の刺激の前に、それらと共に細胞を30分間プレインキュベートした。サイトカイン分泌を誘導するため、0.1µg/ml LPS（Sigma、Escherichia coli 0128 : B12、カタログ番号L2887）を用いて、細胞を24時間刺激した。CellTiter - Glo（登録商標）発光アッセイ（Promega、カタログ番号G7571（G755 / G756A））を用いて、メーカーの指示にしたがって細胞生存率を求めた。Human ProInflammatory 9 - Plex Tissue Culture Kit（MSD、カタログ番号K15007B）をメーカーの指示にしたがって用い、細胞培養上清中の分泌されたTNF - の量を決定した。例として、実施例の化合物11および実施例の化合物12は、1µM以下の活性を有する。

【0210】

ヒト樹状細胞（DC）のインビトロTLR - 4 / TLR - 7誘導インターロイキン（IL） - 23分泌TH - 17細胞の産生に極めて重要な役割を果たす炎症性サイトカインIL - 23の誘導産生に対する一般式（1）の本発明の化合物の効果をヒトDCにおいて調べた。TH - 17細胞は、関節リウマチ、乾癬性関節炎、ペヒテレフ病（強直性脊椎炎）または多発性硬化症などの障害の発病において極めて重要な役割を果たすことが記載されている（Lubberts, Nat. Rev. Rheumatol., 2015; Marinoniら、Auto. Immun. Highlights, 2014; Isailovicら、J. Autoimmun., 2015; Staschkeら、J Immunol., 2009）。IL - 23産生に対する本発明の化合物の効果を検出するために、初代ヒト単球（磁気分離 [Miltenyi Biotech、Monocyte Isolation Kit、カタログ番号130 - 091 - 153]）を利用し、増殖因子（組換えヒトチトクロムGM - CSF [PeproTech、カタログ番号300 - 03] およびIL - 4 [PeproTech、カタログ番号200 - 04]）を完全培地（VLE（超低エンドトキシン）RPMI 1640 [Biochrom AG、カタログ番号FG1415]、10%ウシ胎児血清（FBS） [Gibco、カタログ番号10493 - 106]；50µM - メルカプトエタノール（Gibco、カタログ番号31350]、50U/mlペニシリンおよびストレプトマイシン [Gibco、カタログ番号15140 - 114]）に添加することにより、ヒトPBMCから単離した。）を6日間にわたって培養物中でDCに分化した。DCを回収した後、これらを完全培地に再懸濁させ、 2×10^5 細胞/ウェルの細胞密度で96ウェルプレート（Costar、カタログ番号3599）に播種した。本発明の化合物を一定体積の100%DMSOに系列希釈し、10µM~1nMの範囲の9種類の異なる濃度でアッセイに使用した。この場合、用いた9種類の濃度それぞれについて、現在のDMSO濃度が常に0.1%DMSOであるようにした。DCと本発明の化合物との30分のプレインキュベーションがあった。その後、10ng/ml LPS（Sigma、Escherichia coli serotype 0127 : B8、カタログ番号L3129）（TLR4リガンド）および2.5µg/mlのTLR - 7 / 8リガンドR848（Invivogen、カタログ番号tlrl - r848 - 5）（いずれもIRAK4媒介性シグナル伝達経路を活性化する。）の添加により、インキュベーター（37

10

20

30

40

50

、95% rH、5% CO₂) 内で24時間、DCを刺激してIL - 23を産生した。24時間のこのインキュベーション時間の後、上清を回収し、市販のhIL - 23 ELISA (eBiosciences、カタログ番号88 - 7237 - 88) を用いて分析した。これは、メーカーの指示にしたがって行った。ヒトDCにおけるIL - 23の阻害の結果を、例として、実施例の化合物12について図1に示す。

【 0 2 1 1 】

ヒト形質細胞様樹状細胞 (pDC) のインビトロTLR - 7 / 8誘導またはTLR - 9誘導IFN 産生

この試験を利用して、全身性紅斑性狼瘡の発病において重要なサイトカインである、ヒトpDCにおけるIFN (インターフェロナルファ) の産生に対する一般式 (I) の本発明の化合物の効果 (Mathianら、Arthritis Rheum, 2009 ; Crow M. K. , Rheum Dis Clin N Am, 2010) を調べることができる。この目的のために、ヒトPBMCを上述の通り全血から単離し、そこから、市販の細胞分離キット (Miltenyi Biotech、Plasmacytoid Dendritic Cell Isolation Kit II、カタログ番号130 - 097 - 415) を用いて形質細胞様DC (pDC) を単離した。得られたpDCを完全培地 (10% FBS [Gibco、カタログ番号10493 - 106] および50U ペニシリン / ストレプトマイシン [Gibco、カタログ番号15140 - 114] を追加したRPMI 1640 + GlutaMax [Gibco、カタログ番号61870 - 010]) に再懸濁させ、5 × 10⁴細胞 / ウェルの細胞密度で96ウェルマイクロタイタープレート (Costar、カタログ番号3599) に播種した。本発明の化合物を一定体積の100% DMSOに系列希釈し、10 μM ~ 1nMの範囲の9種類の異なる濃度でアッセイに使用した。試験した9種類の濃度それぞれについて、現在のDMSO濃度が常に0.1% DMSOであるようにした。pDCと本発明の化合物との30分のプレインキュベーションがあった。TLR7 / 8リガンド (イミキモド、R837、Invivogen、カタログ番号tlrl - imq) またはTLR - 9リガンド (CPG - A、ODN2216、Invivogen、カタログ番号tlrl - 2216 - 1) のいずれかを用いてpDCを刺激し、これにより、IRAK4媒介性シグナル伝達経路の活性化された。24時間のインキュベーション後、細胞培養上清を取り出し、市販のヒトIFN ELISA (IFNalpha Multi - Subtype ELISA Kit、pbl Assay Science、カタログ番号41105 - 1) を用いて分析した。ヒト形質細胞様DCにおけるIFN の阻害の結果を、例として、実施例の化合物12について図2に示す。

【 0 2 1 2 】

TLR媒介性炎症のin vivoモデル

インビボTLR媒介性炎症のモデルにおけるそのインビボ有効性に関して一般式 (I) の本発明の化合物を調べた。この機構モデルは特に、LPS媒介性炎症モデルが用いられたため、TLR4媒介性障害に対する本発明の化合物の潜在的効果を示す。このモデルにおいて、雌Balb / cマウス (約8週齢 ; Charles River Laboratories、ドイツ) をそれぞれ5つの動物群に分けた。物質を溶解した媒体 (物質媒体) ならびにLPSを溶解した媒体で対照群を処置した。物質処置群ならびに陽性対照群には、0.2mg LPS / kg体重 (Sigma、カタログ番号L4391) (E. coli 0111 : B4からのリポ多糖) を腹腔内 (i. p.) に投与した。さらに、陽性対照群を上述の物質媒体で処置した。LPSの投与による炎症の誘導の16時間前に物質を経口投与した。炎症に対する本発明の化合物の効果を調べるために、1.5時間後に動物から血液サンプルを採取した。Mouse ProInflammatory 7 - Plex Tissue Culture Kit (MSD、カタログ番号K15012B) を用いて、メーカーの指示にしたがって血漿中の特定のサイトカインの濃度を測定した。IRAK4阻害剤は、TLR媒介性炎症モデルにおいて効果的である。図3は、血漿中のTNF - の量を示し、LPS誘導濃度と比較して、実施例の化合物11の投与により、用量に依存して減少する。

【 0 2 1 3 】

IL - 1 媒介性炎症のin vivoモデル

IL - 1 媒介性障害における一般式 (I) の本発明の化合物の潜在的有効性を評価するために、IL - 1 を雌Balb / cマウス (約8週齢、Charles River Laboratories、ドイツ) に腹腔内に投与し、IL - 1 媒介性サイトカイン分泌に対する本発明の化合物の効果を調べた。各群に5個体の動物が存在した。物質およびIL - 1 の溶解に使用する媒体で対照群を処置した。物質処置群および陽性対照群それぞれに90 μg IL - 1 / kg体重 (i. p.) 投

10

20

30

40

50

与した (R&D、カタログ番号401 - ML / CF)。陽性対照群の物質またはその媒体は、IL - 1 の投与の6時間前に投与した。IL - 1 の投与の2時間後、Mouse ProInflammatory 7 - Plex Tissue Culture Kit (MSD、カタログ番号K15012B) を用いて、メーカーの指示にしたがって血液から単離された血漿中のTNF - α を測定した。IL - 1 の投与は、実施例の化合物11および12を用いた処置により阻害されたTNF - α 血漿濃度の上昇をもたらした。これを図4に示す。

【 0 2 1 4 】

インビボアジュバント誘導関節炎モデル

一般式 (1) の本発明の化合物の抗炎症活性を測定するために、関節炎モデルにおけるそのインビボ有効性を調べた。この目的のために、雄Lewisラット (約100 ~ 125g、Charles River Laboratories、ドイツ) それぞれに、不完全フロイントアジュバント [Difco Lab、カタログ番号 - 263910] に溶解した100 μ lの完全フロイントアジュバント (CFA) 溶液 (M. tuberculosis H37Ra [Difco Lab、カタログ番号 - 231141] を0日目に尾根に皮下投与した。各群にn=8のラットが存在した。健康な対照群と疾患対照群の両方を試験に含めた。各対照群を試験物質の媒体のみで経口的に処置した。異なる投与量の試験物質を用いた処置を予防的に、すなわち0日目から開始して、経口投与により行った。0日目に、動物の出発状態を疾患活動性スコア (点数制に基づく関節炎の重症度の格付け) により、さらに判定した。ここで、両方の後肢の関節腫脹を含む紅斑の有無について、関節炎の程度にしたがって0~4の点数 (0=なし; 1=軽微; 2=中程度; 3=明確; 4=重度) を与え、合計した。化合物の抗炎症有効性を判定するために、まず動物が関節炎の徴候を示すとき、8日目から開始し、続いて最後 (20日目) まで週3回、疾患活動性点数化により動物の疾患活動性を点数化した。一要因分散分析 (ANOVA) を利用し、多重比較分析 (ダネット検定) により対照群と比較して統計解析を実施した。

【 0 2 1 5 】

ラットへのCFAの皮下投与は、ラットにおいて明確な関節炎を伴う急性関節炎をもたらす。この誘導関節炎は、実施例の化合物11を用いた処置によって阻害された。これを図5に示す。

【 0 2 1 6 】

マウスにおけるインビボコラーゲン抗体誘導関節炎モデル

一般式 (1) の本発明の化合物の抗炎症効果を別のマウスの関節炎モデルにおいて調べた。この目的のために、雌Balb/cマウス (約9週齢、Charles River Laboratories、キングストン、カナダ) それぞれに、0日目に200 μ lのコラーゲン抗体カクテル (10mg/ml; ArthritoMab、MD Bioproducts) を用いて尾静脈に静脈注射した (試験に含めた健康な対照群を除く)。6日目、次いで、これらのマウスそれぞれに、200 μ lのLPSをさらに腹腔内注射した。各群にn=10のマウスが存在した。健康な対照群と疾患対照群の両方を試験に含めた。各対照群を試験物質の媒体のみで経口的に処置した。異なる投与量の試験物質を用いた処置を予防的に、すなわち0日目から開始して、経口投与により行った。実験の過程で、四肢すべてについて疾患活動性スコアの得点制に基づき、疾患の程度を点数化した。この得点において、以下で説明の通り、健康な足には点は与えられないが、足指から中足骨関節を通り、足首関節まで生じた特定の程度の関節炎に対して、それぞれの場合において、1 [例えば、1本または複数本の足指の軽度の炎症] から4 [足全体に広がる重度の炎症] の点が与えられる:

- ・ 0 = 正常
- ・ 1 = 足根または足首または足指に限られる紅斑および軽度の腫脹
- ・ 2 = 足首から中足まで延びる紅斑および軽度の腫脹 (2つの部分)
- ・ 3 = 足首から中足骨関節まで延びる紅斑および中程度の腫脹
- ・ 4 = 中足、足および足指を包含する紅斑および重度の腫脹

【 0 2 1 7 】

このパラメータについて、実験開始の1日前 (-1日目) に事前に出発状態を判定し、続いて、この疾患活動性スコアを8日目以降、週3回点数化した。一要因分散分析 (ANOVA)

10

20

30

40

50

を利用し、多重比較分析（ダネット検定）により対照群と比較して統計解析を実施した。

【0218】

マウスにおいて、その後のLPSの腹腔内投与を含むコラーゲン抗体カクテルの静脈内投与は、明確な関節炎を伴う急性関節炎をもたらす。この誘導関節炎は、実施例の化合物12を用いた処置によって阻害された。これを図6に示す。

【0219】

インビボNASHマウスモデル

実験的にNASHを誘導するために、200 µgのストレプトゾトシン（STZ；Sigma - Aldrich、米国）をそれぞれ、45個体の2日齢の雄C57BL / 6マウスに皮下注射する。4週齢で開始し、これらの動物に高脂肪飼料（HFD；57kcal % 脂肪、CLEA（日本）製 # HFD32）を自由に与える。6週齢で、動物を無作為に3群にする（1群あたり15個体の動物）。群のうちの1つはどのような処置も施されないが、他の2群は、4週にわたり媒体または試験物質のいずれかで毎日経口的に処置される。4週間の処置後、すべての動物を麻酔下で無痛的に屠殺し、肝臓を取り出し、組織学的調査のためにブアン液に固定する（H. Denk, “Fixierung histologischer Präparate” [Fixing of Histological Preparations], in: P. Bock (ed.) : “Romeis Mikroskopische Technik” [Romei’s Microscopy Techniques], Urban & Schwarzenberg, Munich - Vienna - Baltimore 1989, 17th edition, page 97, ISBN 3 - 541 - 11227 - 1）。その後、肝臓サンプルをパラフィンに封入して、5 µm厚のパラフィン切片を作製する。a) NAFLD活性スコア（NAS）の決定のためにはヘマトキシリン - エオシン（HC）で、b) 肝線維症の判定のためにはPicro - Sirius red（Waldeck、ドイツ）で各肝臓の組織切片を染色する。NAFLD活性スコアは、D. E. Kleinerら、Hepatology 41（2005）, 1313 - 1321（表1）が推奨する基準に基づいて、ヘマトキシリン - エオシン切片において決定される。線維化領域の組織学的定量的ために、顕微鏡で200倍に拡大して、各切片につき5枚のデジタル写真（DFC280；Leica、ドイツ）を撮り、ImageJ Software（国立衛生研究所、米国）を用いて線維症の割合を求める。

【0220】

インビボdb / dbマウスモデル

8週齢の雄db / dbマウス30個体を用いる。このモデルは、肥満症、インスリン抵抗性および2型糖尿病のよく受け入れられているモデルである（Aileen JF King ; The use of animal models in diabetes research ; British Journal of Pharmacology 166（2012）, 877 - 894）。実験の間、動物には標準飼料（RM1（E）801492、SDS）および水道水を自由に与える。動物を無作為に3群（1群あたり10個体の動物）にし、6週にわたり試験物質で経口的に処置される。試験期間中、異なる時点（処置開始前、処置開始の3週間後および処置終了の2日前）で動物から血液を採取して、インスリン感受性パラメータ（例えば、HbA1c、グルコース含量、インスリン含量）を測定する。さらに、インスリン感受性の測定のためのパラメータとしてのOGTT（経口ブドウ糖負荷試験）を処置開始の1日前および処置の終了の2日後に行う。さらに、HOMA - IR指数（空腹時インスリン値（mU / l） * 空腹時血糖値（mmol / l） / 22.5）を計算する。

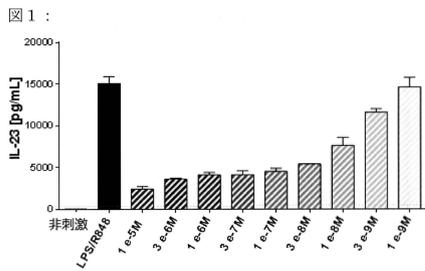
【0221】

インビボB細胞リンパ腫関連異種移植モデル

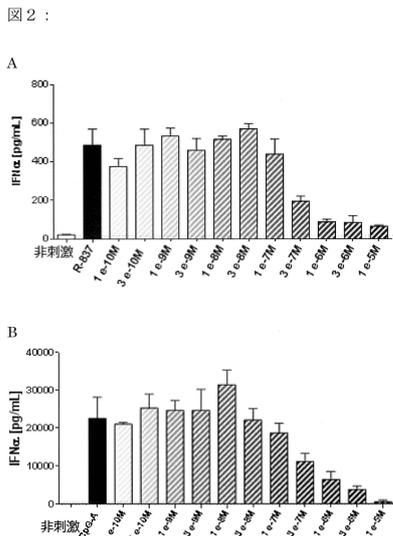
一般式（I）の本発明の化合物の抗腫瘍活性は、マウス異種移植モデルにおいて調査する。この目的のために、雌C. B - 17 SCIDマウスにヒトB細胞リンパ腫細胞株、例えば、TMD - 8を皮下移植する。20 ~ 30mm²の平均腫瘍サイズで、本発明の化合物を用いて、またはそれぞれ経口投与される標準治療法と組み合わせた本発明の化合物の投与により、経口単独治療を開始する。しかし、動物は事前に無作為化される。未処置対照群に大きな腫瘍ができれば直ちに治療を終了する。腫瘍サイズおよび体重は週3回測定する。体重の減少は治療関連毒性の尺度である（> 10% = 重篤、回復するまで治療を中止、> 20% = 毒性、終了）。腫瘍面積は電子キャリパーゲージにより検出される [長さ（mm） × 幅（mm）]。試験の最後に、腫瘍重量も測定する。抗腫瘍活性は、治療対対照の腫瘍重量の比（T / C） [x日目の治療群の腫瘍重量 / x日目の対照群の腫瘍重量] または治療対対照の腫瘍面積の比

[x日目の治療群の腫瘍面積 / x日目の対照群の腫瘍面積] を定義する。0.5より大きいT/Cを有する化合物は、活性（有効）と定義する。統計解析は、一要因ANOVAを利用し、対 - 対（pair - by - pair）比較分析（ダネット検定）により対照群と比較して実施する（performed）。

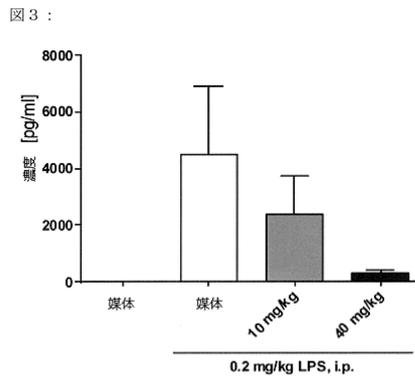
【 図 1 】



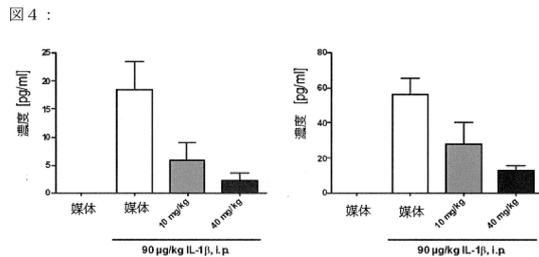
【 図 2 】



【 図 3 】

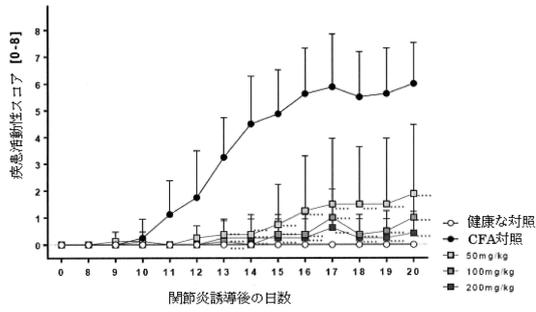


【 図 4 】



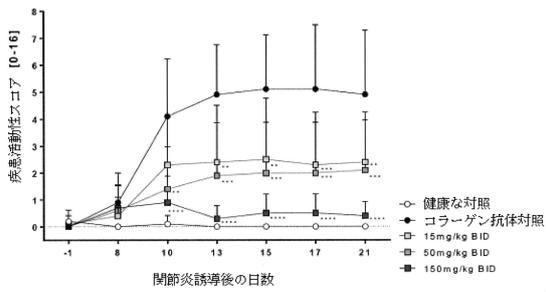
【 図 5 】

図 5 :



【 図 6 】

図 6 :



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P 15/00
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P	3/00	(2006.01)	A 6 1 P 3/00
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P 1/16
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P 37/02
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/02
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	19/06	(2006.01)	A 6 1 P 19/06
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P	5/24	(2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1
			A 6 1 P 5/24

- (72)発明者 ホルガー・ジーベンアイヒャー
ドイツ・10557・ベルリン・クルップシュトラッセ・18
- (72)発明者 ニコル・シュミット
アメリカ合衆国・カリフォルニア・94158・サン・フランシスコ・ミッション・ベイ・ブル
バード・サウス・455
- (72)発明者 ラインハルト・ヌッペマイヤー
ドイツ・13509・ベルリン・モーアヴェーク・96
- (72)発明者 ウルフ・ベーマー
ドイツ・16548・グリーニッケ・ライプツィガー・シュトラッセ・49
- (72)発明者 ユディット・ギュンター
ドイツ・13187・ベルリン・パルクシュトラッセ・60
- (72)発明者 ホルガー・シュトイパー
ドイツ・10115・ベルリン・ハノーファーシェ・シュトラッセ・19アー
- (72)発明者 マルティン・ランゲ
ドイツ・10405・ベルリン・シュトラスブルガー・シュトラッセ・9カー
- (72)発明者 クリスティアン・シュテグマン
ドイツ・10437・ベルリン・シュリーマンシュトラッセ・39
- (72)発明者 アンドレアス・ズッター
ドイツ・13086・ベルリン・ピシュトリウスシュトラッセ・7
- (72)発明者 アレクサンドラ・ラウシュ
ドイツ・13158・ベルリン・シェーンハウザー・シュトラッセ・54ツェー
- (72)発明者 クリスティアン・フリードリヒ
ドイツ・14770・ブランデンブルク・アルトシュテッティッシェ・フィッシャーシュトラッセ
・17
- (72)発明者 ペーター・ハウフ
ドイツ・10247・ベルリン・エーリッヒ・ネールハンス・シュトラッセ・30

審査官 早川 裕之

- (56)参考文献 特表2014-500286(JP,A)
特表2010-502717(JP,A)
特表2005-538112(JP,A)
特表2009-507871(JP,A)
特表2013-512878(JP,A)
特表2017-500326(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 401/12
C07D 405/14
A61K 31/4439
A61P 1/16
A61P 3/00~10
A61P 5/24
A61P 9/00
A61P 11/00
A61P 15/00
A61P 17/00~06
A61P 19/02~06
A61P 25/00~18
A61P 27/02
A61P 29/00
A61P 35/00
A61P 37/02
A61P 43/00
CAplus/REGISTRY(STN)