

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-528449

(P2014-528449A)

(43) 公表日 平成26年10月27日(2014.10.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 471/04 (2006.01)	C07D 471/04 107E	4C065
A61P 37/06 (2006.01)	C07D 471/04 CSP	4C086
A61P 3/10 (2006.01)	A61P 37/06	
A61P 29/00 (2006.01)	A61P 3/10	
A61P 25/00 (2006.01)	A61P 29/00 101	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 119 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-534658 (P2014-534658)
 (86) (22) 出願日 平成24年10月3日 (2012.10.3)
 (85) 翻訳文提出日 平成26年5月30日 (2014.5.30)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2012/058566
 (87) 国際公開番号 W02013/052550
 (87) 国際公開日 平成25年4月11日 (2013.4.11)
 (31) 優先権主張番号 61/543,082
 (32) 優先日 平成23年10月4日 (2011.10.4)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

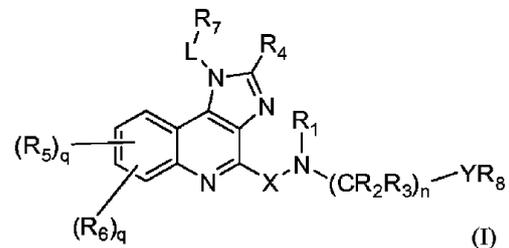
(71) 出願人 513302374
 ジャナス バイオセラピューティクス、インク。
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02482、ウェルズリー、スイート 95、ウースター ストリート 888
 (71) 出願人 314010913
 リップフォード、グレイソン、ビー。
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02472、ウォータータウン、グレンビルロード 45

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規なイミダゾールキノリン系免疫系調節剤

(57) 【要約】

本発明は、式 I の化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、もしくは薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物（記号は本明細書に定義される通りである）、それを含む薬学的組成物、およびそれを使用して自己免疫疾患を治療または予防するための方法に関する。

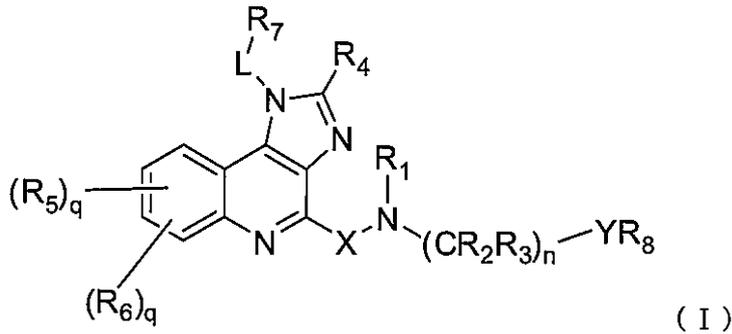


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、

【化 1】



10

式中、

X は、存在しないか、またはアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、もしくは複素環であり、

R₁ の各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールであり、

R₂ および R₃ の各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、OH、アルコキシ、- (CH₂)_p NR_a R_b であるか、または R₂ および R₃ は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、(C₃ - C₇) シクロアルキルを任意に形成し、

n は、2 ~ 4 の整数であり、

各 q は、1 ~ 2 の整数であり、

Y は、NR₉ または O であり、

R₈ は、水素、アルキル、シクロアルキル、単環式複素環、またはアリールであり、

R₉ は、H、Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、t-Bu、CH₂ CMe₃、Ph、CH₂ Ph、C(=O)R₁₂、(CH₂)_p OR_a、および (CH₂)_p NR_b R_c であり、式中、R₁₂ は、アルキル、フェニル、または複素環であり、R_a、R_b、および R_c は、それぞれ独立して、水素もしくは (C₁ - C₄) アルキルであるか、または R_b および R_c は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、3 ~ 7 個の環原子を含有する飽和もしくは不飽和の複素環式環を形成し、この環は、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択されるもう 1 つのヘテロ原子を任意に含有し得、アルキル、フェニル、およびベンジルからなる群から選択される同じかまたは異なり得る 1 ~ 4 個の基によって任意に置換され得、p は 2 ~ 4 であるか、

あるいは、前記 R₈ および R₉ は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む複素環を任意に形成し、前記複素環は、(C₁ - C₄) アルキルによって任意に置換されるか、

あるいは、R₁ および R₈ は、2 ~ 4 個のヘテロ原子を含む複素環を任意に形成し、前記複素環は、(C₁ - C₄) アルキルによって任意に置換され、

R₄ は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、CF₃、OCF₃、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アリール、複素環、OR_a、-CH₂OR_a、SR_a、S(=O)R_a、S(=O)₂R_a、NR_bR_c、S(=O)₂NR_bR_c、C(=O)OR_a、C(=O)R_a、C(=O)NR_bR_c、OC(=O)R_a、OC(=O)NR_bR_c、NR_bC(=O)OR_a、NR_bC(=O)R_a であり、

R₅ および R₆ は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、CF₃、OCF₃、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アリール、複素環、OR_a、SR_a、S(=O)R_a、S(=O)₂R_a、NR_bR_c、S(=O)₂NR_bR_c、C(=O)

40

50

OR_a 、 $C(=O)R_a$ 、 $C(=O)NR_bR_c$ 、 $OC(=O)R_a$ 、 $OC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)OR_a$ 、 $NR_bC(=O)R_a$ 、アルカリアル、アルキル複素環式、もしくは $NR_b(CH_2)_pNR_bR_c$ であるか、または前記 R_5 および R_6 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、1~4個のヘテロ原子を含む複素環を任意に形成し、前記複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキルで任意に置換され、

L は、存在しないか、または2~10個の炭素原子を含有するアルキルもしくはアルケニルであり、

R_7 は、 H 、アルキル、ヘテロアリアル、 $-O(CH_2)_pOR_a$ 、または $NR_{10}R_{11}$ であり、前記ヘテロアリアルは、 $(C_1 - C_4)$ アルキルで任意に置換され、

R_{10} および R_{11} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アリアル、もしくはアルキルアリアルであるか、または R_{10} および R_{11} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって複素環を形成し、

p は、0、1、2、3、4、5、または6の整数であり、

R_a の各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリアルであり、

R_b および R_c の各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリアルであるか、または前記 R_b および R_c は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1~4個のヘテロ原子を含む複素環を任意に形成し、前記複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキルで任意に置換される、化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

X は、存在しない、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

X は、アルキルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

X は、シクロアルキルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

X は、複素環である、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

X は、アラルキルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

X は、 $-フェニル-(CH_2)-$ である、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

L は、2~4個の炭素原子を含有するアルキルまたはアルケニルである、請求項1~7のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項9】

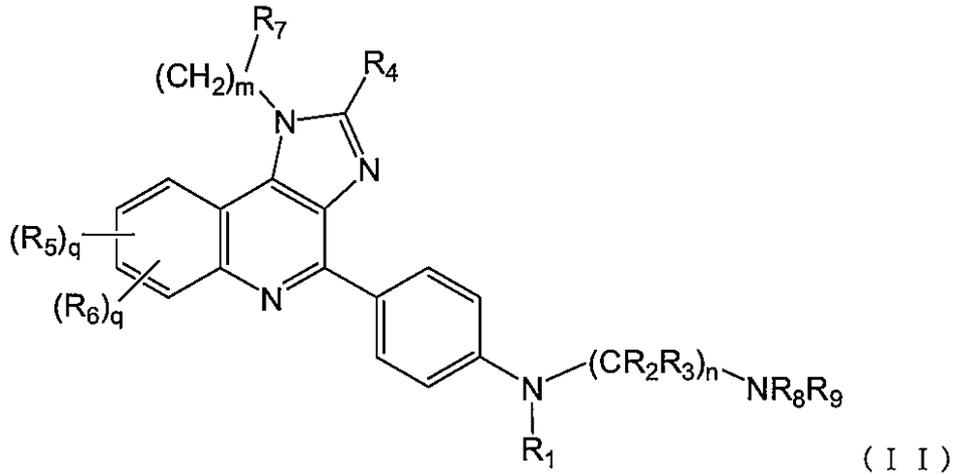
式IIの構造を有し、

10

20

30

【化2】



10

式中、

R_1 の各存在は、独立して、水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ アルキニル、アリール、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環であり、前記複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

20

R_2 および R_3 の各存在は、独立して、水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、OH、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、 $-(CH_2)_p NR_a R_b$ であるか、または R_2 および R_3 は、それらが結合する炭素原子と一緒に、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルを任意に形成し、

R_8 は、水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、アリール、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環であり、前記複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

30

R_9 は、H、Me、Et、*n*-Pr、*i*-Pr、*n*-Bu、*i*-Bu、*t*-Bu、 $CH_2 CMe_3$ 、Ph、 $CH_2 Ph$ 、 $C(=O)R_{12}$ 、 $(CH_2)_p OR_a$ 、および $(CH_2)_p NR_b R_c$ であり、式中、 R_{12} は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環であり、前記複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、 R_a 、 R_b 、および R_c は、それぞれ独立して、水素もしくは $(C_1 - C_4)$ アルキルであるか、または R_b および R_c は、それらが結合する窒素原子と一緒に、3 ~ 7 員の環原子を含有する飽和もしくは不飽和の複素環式環を形成し、この環は、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択されるもう 1 つのヘテロ原子を任意に含有し得、アルキル、フェニル、およびベンジルからなる群から選択される同じかまたは異なり得る 1 ~ 4 個の基で任意に置換され得、 p は 2 ~ 4 であるか、

40

あるいは、前記 R_8 および R_9 は、それらが結合する窒素原子と一緒に、1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む飽和または不飽和であり得る 3 ~ 7 員複素環を任意に形成し、前記複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキルによって任意に置換されるか、

あるいは、 R_1 および R_8 は、2 ~ 4 個のヘテロ原子を含む飽和または不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環を任意に形成し、前記複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキルによって任意に置換され、

R_4 は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 CF_3 、 OCF_3 、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、アリール、複素環、O

50

R_a 、 $-CH_2OR_a$ 、 SR_a 、 $S(=O)R_a$ 、 $S(=O)_2R_a$ 、 NR_bR_c 、 $S(=O)_2NR_bR_c$ 、 $C(=O)OR_a$ 、 $C(=O)R_a$ 、 $C(=O)NR_bR_c$ 、 $OC(=O)R_a$ 、 $OC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)OR_a$ 、 $NR_bC(=O)R_a$ であり、前記複素環は、窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかまたは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環式環であり、前記複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

R_5 および R_6 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 CF_3 、 OCF_3 、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、アリール、複素環、 OR_a 、 SR_a 、 $S(=O)R_a$ 、 $S(=O)_2R_a$ 、 NR_bR_c 、 $S(=O)_2NR_bR_c$ 、 $C(=O)OR_a$ 、 $C(=O)R_a$ 、 $C(=O)NR_bR_c$ 、 $OC(=O)R_a$ 、 $OC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)OR_a$ 、 $NR_bC(=O)R_a$ 、アルカリアル、アルキル複素環式、または $NR_b(CH_2)_pNR_bR_c$ であり、前記複素環は、窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかまたは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環であり、前記複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

L は、2 ~ 10 個の炭素原子を含有するアルキルまたはアルケニルであり、

R_7 は、 H 、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、ヘテロアリール、 $-O(CH_2)_pOR_a$ 、または $NR_{10}R_{11}$ であり、前記ヘテロアリールは、窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかまたは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和であり得る 5 ~ 6 員芳香環であり、前記ヘテロアリールは、 $(C_1 - C_4)$ アルキルで任意に置換され、

R_{10} および R_{11} は、それぞれ独立して、水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、アリール、もしくは $(C_1 - C_4)$ アルキルアリールであるか、または R_{10} および R_{11} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る 3 ~ 7 員複素環を形成し、前記複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

m は、2 ~ 6 の整数であり、

n は、2 ~ 4 の整数であり、

各 q は、1 ~ 2 の整数であり、

R_a の各存在は、独立して、水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $(C_5 - C_7)$ シクロアルケニル、 $(C_2 - C_6)$ アルキニル、アリール、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る 3 ~ 7 員複素環であり、前記複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

R_b および R_c の各存在は、独立して、水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、アリール、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環であり、前記複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換されるか、あるいは前記 R_b および R_c は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む飽和または不飽和であり得る 3 ~ 7 員複素環を任意に形成し、前記複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキルで任意に置換される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

式 III の構造を有し、

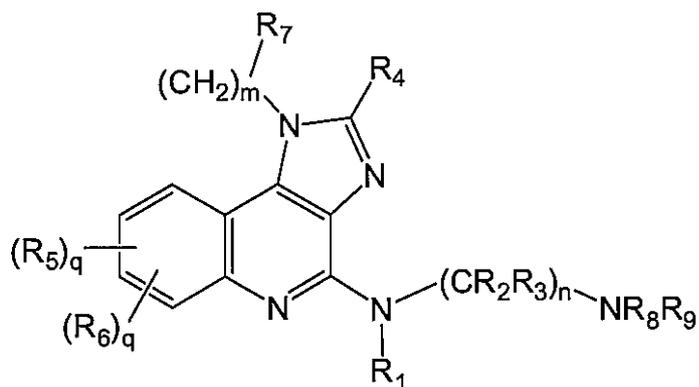
10

20

30

40

【化3】



(III)

10

式中、

R_1 の各存在は、独立して、水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ アルキニル、アリール、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環であり、前記複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

20

R_2 および R_3 の各存在は、独立して、水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、OH、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、 $-(CH_2)_p NR_a R_b$ であるか、または R_2 および R_3 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルを任意に形成し、

R_8 は、水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、アリール、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環であり、前記複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

R_9 は、H、Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、t-Bu、 $CH_2 CMe_3$ 、Ph、 $CH_2 Ph$ 、 $C(=O)R_{12}$ 、 $(CH_2)_p OR_a$ 、および $(CH_2)_p NR_b R_c$ であり、式中、 R_{12} は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環であり、前記複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、 R_a 、 R_b 、および R_c は、それぞれ独立して、水素もしくは $(C_1 - C_4)$ アルキルであるか、または R_b および R_c は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、3 ~ 7 個の環原子を含有する飽和もしくは不飽和の複素環式環を形成し、この環は、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択されるもう 1 つのヘテロ原子を任意に含有し得、アルキル、フェニル、およびベンジルからなる群から選択される同じかまたは異なり得る 1 ~ 4 個の基で任意に置換され得、 p は 2 ~ 4 であるか、

30

40

あるいは、前記 R_8 および R_9 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む飽和または不飽和であり得る 3 ~ 7 員複素環を任意に形成し、前記複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキルによって任意に置換されるか、

あるいは、 R_1 および R_8 は、2 ~ 4 個のヘテロ原子を含む飽和または不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環を任意に形成し、前記複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキルによって任意に置換され、

R_4 は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 CF_3 、 OCF_3 、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、アリール、複素環、 OR_a 、 $-CH_2 OR_a$ 、 SR_a 、 $S(=O)R_a$ 、 $S(=O)_2 R_a$ 、 $NR_b R_c$ 、 $S(=O)_2 NR_b R_c$ 、 $C(=O)OR_a$ 、 $C(=O)R_a$ 、 $C(=O)NR_b R_c$ 、OC

50

(=O)R_a、OC(=O)NR_bR_c、NR_bC(=O)OR_a、NR_bC(=O)R_aであり、前記複素環は、窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかまたは異なり得る1~3個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和であり得る5~7員複素環式環であり、前記複素環は、(C₁-C₄)アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

R₅およびR₆は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、CF₃、OCF₃、(C₁-C₄)アルキル、(C₃-C₇)シクロアルキル、(C₂-C₆)アルケニル、アリール、複素環、OR_a、SR_a、S(=O)R_a、S(=O)₂R_a、NR_bR_c、S(=O)₂NR_bR_c、C(=O)OR_a、C(=O)R_a、C(=O)NR_bR_c、OC(=O)R_a、OC(=O)NR_bR_c、NR_bC(=O)OR_a、NR_bC(=O)R_a、アルカール、アルキル複素環式、またはNR_b(CH₂)_pNR_bR_cであり、前記複素環は、窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかまたは異なり得る1~3個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和であり得る5~7員複素環であり、前記複素環は、(C₁-C₄)アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

10

Lは、2~10個の炭素原子を含有するアルキルまたはアルケニルであり、

R₇は、H、(C₁-C₄)アルキル、ヘテロアリール、-O(CH₂)_pOR_a、またはNR₁₀R₁₁であり、前記ヘテロアリールは、窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかまたは異なり得る1~3個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和であり得る5~6員芳香環であり、前記ヘテロアリールは、(C₁-C₄)アルキルで任意に置換され、

20

mは、2~6の整数であり、

nは、2~4の整数であり、

各qは、1~2の整数であり、

R₁₀およびR₁₁は、それぞれ独立して、水素、(C₁-C₄)アルキル、(C₃-C₇)シクロアルキル、(C₂-C₆)アルケニル、アリール、もしくは(C₁-C₄)アルキルアリールであるか、またはR₁₀およびR₁₁は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る1~3個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る3~7員複素環を形成し、前記複素環は、(C₁-C₄)アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

R_aの各存在は、独立して、水素、(C₁-C₄)アルキル、(C₃-C₇)シクロアルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₅-C₇)シクロアルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、アリール、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る1~3個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る3~7員複素環であり、前記複素環は、(C₁-C₄)アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

30

R_bおよびR_cの各存在は、独立して、水素、(C₁-C₄)アルキル、(C₃-C₇)シクロアルキル、アリール、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る1~3個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る5~7員複素環であり、前記複素環は、(C₁-C₄)アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換されるか、あるいは前記R_bおよびR_cは、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1~4個のヘテロ原子を含む飽和または不飽和であり得る3~7員複素環を任意に形成し、前記複素環は、(C₁-C₄)アルキルで任意に置換される、請求項1に記載の化合物。

40

【請求項11】

R₇は、NR₁₀R₁₁であり、式中、R₁₀およびR₁₁は、それぞれ独立して、水素、(C₁-C₄)アルキル、または(C₁-C₄)アルキルアリールである、請求項9または10に記載の化合物。

【請求項12】

R₇は、NR₁₀R₁₁であり、式中、R₁₀およびR₁₁は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかまたは異なり得る1

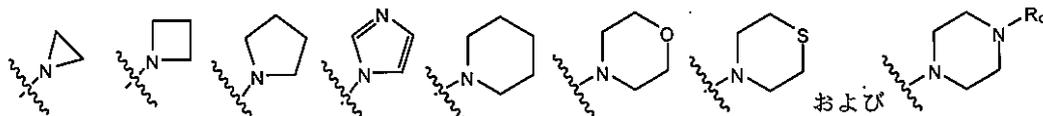
50

～ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和であり得る 3 ～ 7 員複素環を形成し、前記複素環は、(C₁ - C₄) アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換される、請求項 9 または 10 に記載の化合物。

【請求項 13】

NR₁₀R₁₁ および NR₈R₉ は、それぞれ独立して、

【化 4】



10

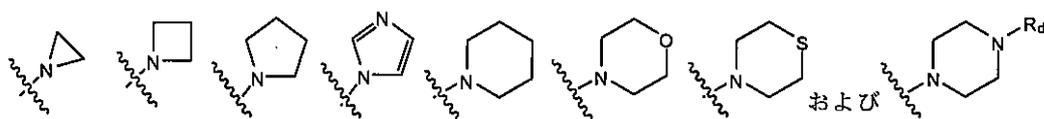
から選択される複素環であり、式中、R_d は、H、Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、t-Bu、CH₂CMe₃、Ph、CH₂Ph、C(=O)R₁₂、(CH₂)_pOR_a、および (CH₂)_pNR_bR_c であり、式中、R₁₂ は、アルキル、フェニル、または複素環であり、R_a、R_b、および R_c は、それぞれ独立して、水素もしくは (C₁ - C₄) アルキルであるか、または R_b および R_c は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、3 ～ 7 個の環原子を含有する飽和もしくは不飽和の複素環式環を形成し、この環は、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択されるもう 1 つのヘテロ原子を任意に含有し得、アルキル、フェニル、およびベンジルからなる群から選択される同じかまたは異なり得る 1 ～ 4 個の基によって任意に置換され得、p は、2 ～ 4 である、請求項 1 ～ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 14】

NR₁₀R₁₁ および NR₈R₉ は、それぞれ独立して、

【化 5】



30

から選択される複素環であり、式中、R_d は、H、Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、t-Bu、CH₂CMe₃、Ph、または CH₂Ph である、請求項 1 ～ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物。

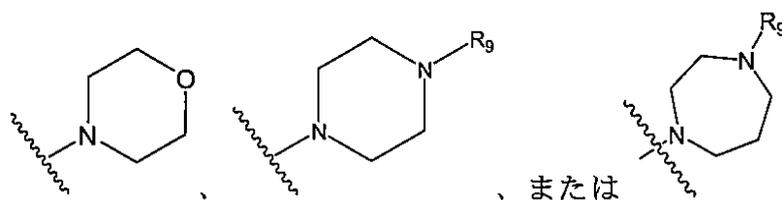
【請求項 15】

R₁ および R₈ は、一緒になって、2 ～ 4 個のヘテロ原子を含む複素環を形成し、前記複素環は、(C₁ - C₄) アルキルで任意に置換される、請求項 1 ～ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 16】

R₁ および R₈ は、一緒になって、

【化 6】



50

を形成し、式中、 R_9 は、 H 、 Me 、 Et 、 $n-Pr$ 、 $i-Pr$ 、 $n-Bu$ 、 $i-Bu$ 、 $t-Bu$ 、 CH_2CMe_3 、 Ph 、 CH_2Ph 、 $C(=O)R_{12}$ 、 $(CH_2)_pOR_a$ 、および $(CH_2)_pNR_bR_c$ であり、式中、 R_{12} は、アルキル、フェニル、または複素環であり、 R_a 、 R_b 、および R_c は、それぞれ独立して、水素もしくは $(C_1 - C_4)$ アルキルであるか、または R_b および R_c は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、3 ~ 7 個の環原子を含有する飽和もしくは不飽和複素環式環を形成し、この環は、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択されるもう 1 つのヘテロ原子を任意に含有し得、アルキル、フェニル、およびベンジルからなる群から選択される同じかまたは異なり得る 1 ~ 4 個の基で任意に置換され得、 p は 2 ~ 4 である、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 17】

R_d は、 H 、 Me 、 Et 、 $n-Pr$ 、 $i-Pr$ 、 $n-Bu$ 、 $i-Bu$ 、 $t-Bu$ 、 CH_2CMe_3 、 Ph 、または CH_2Ph である、請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 18】

R_1 は、 H である、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 19】

R_2 および R_3 は、それぞれ独立して H である、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 20】

表 1 ~ 2 から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 21】

少なくとも 1 つの請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物と、薬学的に許容される担体または希釈剤と、を含む、薬学的組成物。

【請求項 22】

自己免疫疾患の治療を、それを必要とする哺乳動物種において行う方法であって、前記哺乳動物種に、少なくとも 1 つの請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物の治療有効量を投与することを含む、方法。

【請求項 23】

前記自己免疫疾患は、皮膚および全身性エリテマトーデス、インスリン依存性糖尿病、関節リウマチ、多発性硬化症、アテローム性動脈硬化、乾癬、乾癬性関節炎、炎症性腸疾患、強直性脊椎炎、自己免疫性溶血性貧血、ベーチェット症候群、グッドパスチャー症候群、グレーヴス病、ギラン・バレー症候群、橋本甲状腺炎、特発性血小板減少性紫斑病、重症筋無力症、悪性貧血、結節性多発動脈炎、多発性筋炎/皮膚筋炎、原発性胆汁性肝硬変、サルコイドーシス、硬化性胆管炎、シェーグレン症候群、全身性硬化症（強皮症および $CREST$ 症候群）、高安動脈炎、側頭動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、抗リン脂質抗体症候群、および自己免疫関連心血管疾患から選択される、請求項 22 に記載の方法。

30

【請求項 24】

TLR 媒介性免疫賦活の阻害を、それを必要とする哺乳動物種において行う方法であって、前記哺乳動物種に、少なくとも 1 つの請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物の治療有効量を投与することを含む、方法。

40

【請求項 25】

TLR 媒介性免疫賦活シグナル伝達を阻害する方法であって、 TLR を発現する細胞を、少なくとも 1 つの請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物の治療有効量と接触させることを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2011年10月4日に提出された米国特許仮出願第 61 / 543 , 082 号の優先権を主張し、これは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

50

本発明は、概して、免疫学の分野に関する。より具体的には、本発明は、免疫機能を改変するための組成物および方法に関する。より具体的には、本発明は、Toll様受容体(TLR)分子を通じて媒介される免疫賦活に影響を与えるための組成物および方法に関する。

【背景技術】

【0002】

免疫系の賦活は、自然免疫および獲得免疫のいずれか、またはその両方の賦活を含み、宿主に対して防御的または有害な生理学的転帰のいずれかをもたらし得る複雑な現象である。近年、自然免疫を基礎とする機序への関心が大きくなっており、自然免疫は、獲得免疫を惹起し、支持すると考えられている。このような関心は、部分的に、病原体関連分子パターン(PAMP)の受容体として自然免疫に関与すると考えられるToll様受容体(TLR)として知られる、高度に保存されたパターン認識受容体タンパク質の一ファミリーが最近発見されたことにより巻き起こっている。自然免疫の調節に有用な組成物および方法は、したがって、自己免疫、炎症、アレルギー、喘息、移植片拒絶、移植片対宿主病(GvHD)、感染、癌、ワクチン技術、および免疫不全に関与する状態に対する治療的アプローチに影響を及ぼし得るため、非常に注目されている。

10

【0003】

Toll様受容体(TLR)は、自然免疫に関与するパターン認識およびシグナル伝達分子のファミリーである。このファミリーには、TLR1~TLR10と呼ばれる、少なくとも10個のメンバーが含まれ、機能および特異性は、全てではないがほとんどのメンバーについて既知である。これらのTLRのいくつかは、特定の種類の核酸分子との接触に応答してシグナル伝達を行うことが既知である。例えば、TLR9は、CpG含有DNAに反応してシグナル伝達を行い、TLR3は、二本鎖RNAに反応してシグナル伝達を行い、TLR7およびTLR8は、ある特定の一本鎖RNAに反応してシグナル伝達を行う。CpG核酸および二本鎖RNAを含む、ある特定の種類の核酸分子の免疫賦活作用について記載した多くの報告がある。注目すべきことに、Toll様受容体9(TLR9)が細菌DNAおよびCpG DNAを認識し、一方でTLR7および8は一本鎖RNAを認識することが報告された：Hemmi H., et al. (2000) *Nature* 408:740-5、Bauer S., et al. (2001) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98:9237-42、Heil, et al. (2004) *Science*, 303:1526。それらの天然リガンドに加えて、これらの核酸応答性TLRのある特定の合成または人工リガンドもまた既知である。これらには、ある特定のCpGオリゴデオキシリボヌクレオチド(CpG ODN)、オリゴリボヌクレオチド(ORN)、およびある特定のORN類似体、ならびにイミキモド(R-837)およびレシキモド(R-848)を含むある特定の小分子が含まれる。イミキモドおよびレシキモドは、イミダゾアミノキノリン-4-アミンとして分類され、前者は、パピローマウイルス感染に関連する肛門性器疣贅の局所治療のために、3M PharmaceuticalsによりAldara(商標)として現在市販されている。パピローマウイルス等のある特定のウイルス感染の治療におけるそれらの使用に加えて、ある特定のTLRアゴニストもまた、アジュバント、抗癌剤、および抗アレルギー剤として有用であると考えられる。多くの疾患および状態が、自然免疫を向上させることにより治療可能であるため、追加および改善されたTLRアゴニストに対する継続した必要性が存在する。

20

30

40

【0004】

IgGおよび核酸を含有する免疫複合体が、ある特定の自己免疫疾患において、TLR9を賦活させ、B細胞活性化に関与する可能性があることもまた、最近報告された。Leadbetter E.A., et al. (2002) *Nature* 416:595-8。(2002) *Nature* 416:595-8。これらの主張の類似および追加の記載が、TLR7、8、および9についてなされており、Sun S., et al. (2007) *Inflammation and Allergy - Drug Targets* 6:223-235において概説されている。

50

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Nature 408:740-5(2000)

【非特許文献2】Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98:9237-42(2001)

【非特許文献3】Science, 303:1526(2004)

【非特許文献4】Nature 416:595-8(2002)

【非特許文献5】Inflammation and Allergy - Drug Targets 6:223-235(2007)

10

【発明の概要】

【0006】

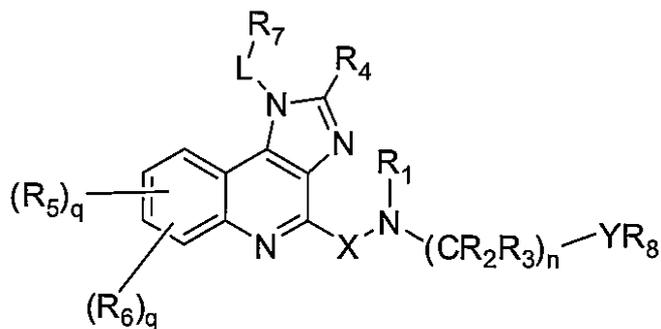
イミダゾキノリンのコアを有する免疫系調節剤としての化合物について記載する。本明細書に記載される分子は、TLRシグナル伝達を阻害することによって、TLR媒介性免疫賦活シグナル伝達を改変することができ、したがって、免疫賦活の阻害剤として有用であり得る。本明細書に記載される組成物および方法は、インビトロおよびインビボでの免疫賦活の阻害に有用である。このような組成物および方法は、したがって、炎症および自己免疫障害を含む、不必要な免疫活性に關与する状態を治療するための薬学的薬剤および方法としてを含む、多くの臨床用途に有用である。本発明の組成物はまた、種々の炎症および自己免疫障害を含む、不必要な免疫活性に關与する状態の治療に使用するための医薬品を調製する方法に使用することができる。

20

【0007】

一態様において、本発明は、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩であって、

【化1】



(I)

30

式中、

Xは、存在しないか、またはアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、もしくは複素環であり、

R₁の各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールであり、

R₂およびR₃の各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、OH、アルコキシ、-(CH₂)_pNR_aR_bであるか、またはR₂およびR₃は、それらが結合する炭素原子と一緒に、(C₃-C₇)シクロアルキルを任意に形成し、

nは、2~4の整数であり、

各qは、1~2の整数であり、

Yは、NR₉またはOであり、

R₈は、水素、アルキル、シクロアルキル、単環式複素環、またはアリールであり、

R₉は、H、Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、t-Bu、CH₂CMe₃、Ph、CH₂Ph、C(=O)R₁₂、(CH₂)_pOR_a、および(CH

50

2) p NR_bR_cであり、式中、R₁₂は、アルキル、フェニル、または複素環であり、R_a、R_b、およびR_cは、それぞれ独立して、水素もしくは(C₁-C₄)アルキルであるか、またはR_bおよびR_cは、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、3~7個の環原子を含有する飽和もしくは不飽和の複素環式環を形成し、この環は、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択されるもう1つのヘテロ原子を任意に含有し得、アルキル、フェニル、およびベンジルからなる群から選択される同じかまたは異なり得る1~4個の基によって任意に置換され得、 p は2~4であるか、

あるいは、前記R₈およびR₉は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1~4個のヘテロ原子を含む複素環を任意に形成し、複素環は、(C₁-C₄)アルキルによって任意に置換されるか、

あるいは、R₁およびR₈は、2~4個のヘテロ原子を含む複素環を任意に形成し、複素環は、(C₁-C₄)アルキルによって任意に置換され、

R₄は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、CF₃、OCF₃、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アリール、複素環、OR_a、-CH₂OR_a、SR_a、S(=O)R_a、S(=O)₂R_a、NR_bR_c、S(=O)₂NR_bR_c、C(=O)OR_a、C(=O)R_a、C(=O)NR_bR_c、OC(=O)R_a、OC(=O)NR_bR_c、NR_bC(=O)OR_a、NR_bC(=O)R_aであり、

R₅およびR₆は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、CF₃、OCF₃、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アリール、複素環、OR_a、SR_a、S(=O)R_a、S(=O)₂R_a、NR_bR_c、S(=O)₂NR_bR_c、C(=O)OR_a、C(=O)R_a、C(=O)NR_bR_c、OC(=O)R_a、OC(=O)NR_bR_c、NR_bC(=O)OR_a、NR_bC(=O)R_a、アルカリール、アルキル複素環式、もしくはNR_b(CH₂)_pNR_bR_cであるか、または前記R₅およびR₆は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、1~4個のヘテロ原子を含む複素環を任意に形成し、複素環は、(C₁-C₄)アルキルで任意に置換され、

Lは、存在しないか、または2~10個の炭素原子を含有するアルキルもしくはアルケニルであり、

R₇は、H、アルキル、ヘテロアリール、-O(CH₂)_pOR_a、またはNR₁₀R₁₁であり、ヘテロアリールは、(C₁-C₄)アルキルで任意に置換され、

R₁₀およびR₁₁は、それぞれ独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アリール、もしくはアルキルアリールであるか、またはR₁₀およびR₁₁は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって複素環を形成し、

p は、0、1、2、3、4、5、または6の整数であり、

R_aの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールであり、

R_bおよびR_cの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであるか、または前記R_bおよびR_cは、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1~4個のヘテロ原子を含む複素環を任意に形成し、複素環は、(C₁-C₄)アルキルで任意に置換される、化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0008】

いくつかの実施形態において、Xは存在しない。他の実施形態において、Xはアルキルである。さらに他の実施形態において、Xはシクロアルキルである。さらに他の実施形態において、Xは複素環である。さらに他の実施形態において、Xはアラルキルである。さらに他の実施形態において、Xは-フェニル-(CH₂)-である。

【0009】

前述の実施形態のいずれにおいても、Lは、2~4個の炭素原子を含有するアルキルまたはアルケニルである。

【0010】

いくつかの実施形態において、本化合物は、式I Iの構造を有し、

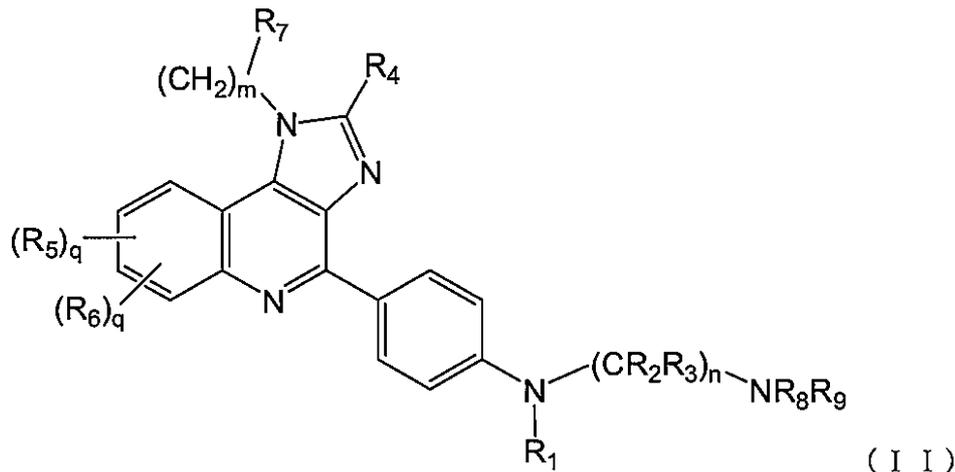
10

20

30

40

【化2】



10

式中、

R_1 の各存在は、独立して、水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ アルキニル、アリール、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環であり、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

20

R_2 および R_3 の各存在は、独立して、水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、OH、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、 $-(CH_2)_p NR_a R_b$ であるか、または R_2 および R_3 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルを任意に形成し、

R_8 は、水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、アリール、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環であり、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

30

R_9 は、H、Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、t-Bu、 $CH_2 CMe_3$ 、Ph、 $CH_2 Ph$ 、 $C(=O)R_{12}$ 、 $(CH_2)_p OR_a$ 、および $(CH_2)_p NR_b R_c$ であり、式中、 R_{12} は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環であり、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、 R_a 、 R_b 、および R_c は、それぞれ独立して、水素もしくは $(C_1 - C_4)$ アルキルであるか、または R_b および R_c は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、3 ~ 7 個の環原子を含有する飽和もしくは不飽和の複素環式環を形成し、この環は、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択されるもう 1 つのヘテロ原子を任意に含有し得、アルキル、フェニル、およびベンジルからなる群から選択される同じかまたは異なり得る 1 ~ 4 個の基で任意に置換され得、 p は 2 ~ 4 であるか、

40

あるいは、前記 R_8 および R_9 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む飽和または不飽和であり得る 3 ~ 7 員複素環を任意に形成し、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキルによって任意に置換されるか、

あるいは、 R_1 および R_8 は、2 ~ 4 個のヘテロ原子を含む飽和または不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環を任意に形成し、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキルによって任意に置換され、

R_4 は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 CF_3 、 OCF_3 、 $(C_1 - C_4)$ アルキ

50

ル、(C₃ - C₇)シクロアルキル、(C₂ - C₆)アルケニル、アリール、複素環、OR_a、-CH₂OR_a、SR_a、S(=O)R_a、S(=O)₂R_a、NR_bR_c、S(=O)₂NR_bR_c、C(=O)OR_a、C(=O)R_a、C(=O)NR_bR_c、OC(=O)R_a、OC(=O)NR_bR_c、NR_bC(=O)OR_a、NR_bC(=O)R_aであり、複素環は、窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかまたは異なり得る1~3個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和であり得る5~7員複素環式環であり、複素環は、(C₁ - C₄)アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

R₅およびR₆は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、CF₃、OCF₃、(C₁ - C₄)アルキル、(C₃ - C₇)シクロアルキル、(C₂ - C₆)アルケニル、アリール、複素環、OR_a、SR_a、S(=O)R_a、S(=O)₂R_a、NR_bR_c、S(=O)₂NR_bR_c、C(=O)OR_a、C(=O)R_a、C(=O)NR_bR_c、OC(=O)R_a、OC(=O)NR_bR_c、NR_bC(=O)OR_a、NR_bC(=O)R_a、アルカリール、アルキル複素環式、またはNR_b(CH₂)_pNR_bR_cであり、複素環は、窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかまたは異なり得る1~3個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和であり得る5~7員複素環であり、複素環は、(C₁ - C₄)アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

Lは、2~10個の炭素原子を含有するアルキルまたはアルケニルであり、

R₇は、H、(C₁ - C₄)アルキル、ヘテロアリール、-O(CH₂)_pOR_a、またはNR₁₀R₁₁であり、ヘテロアリールは、窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかまたは異なり得る1~3個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和であり得る5~6員芳香環であり、ヘテロアリールは、(C₁ - C₄)アルキルで任意に置換され、

R₁₀およびR₁₁は、それぞれ独立して、水素、(C₁ - C₄)アルキル、(C₃ - C₇)シクロアルキル、(C₂ - C₆)アルケニル、アリール、もしくは(C₁ - C₄)アルキルアリールであるか、またはR₁₀およびR₁₁は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る1~3個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る3~7員複素環を形成し、複素環は、(C₁ - C₄)アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

mは、2~6の整数であり、

nは、2~4の整数であり、

各qは、1~2の整数であり、

R_aの各存在は、独立して、水素、(C₁ - C₄)アルキル、(C₃ - C₇)シクロアルキル、(C₂ - C₆)アルケニル、(C₅ - C₇)シクロアルケニル、(C₂ - C₆)アルキニル、アリール、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る1~3個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る3~7員複素環であり、複素環は、(C₁ - C₄)アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

R_bおよびR_cの各存在は、独立して、水素、(C₁ - C₄)アルキル、(C₃ - C₇)シクロアルキル、アリール、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る1~3個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る5~7員複素環であり、複素環は、(C₁ - C₄)アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換されるか、あるいは前記R_bおよびR_cは、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1~4個のヘテロ原子を含む飽和または不飽和であり得る3~7員複素環を任意に形成し、複素環は、(C₁ - C₄)アルキルで任意に置換される。

【0011】

いくつかの実施形態において、式Iの化合物は、式IIIの構造を有し、

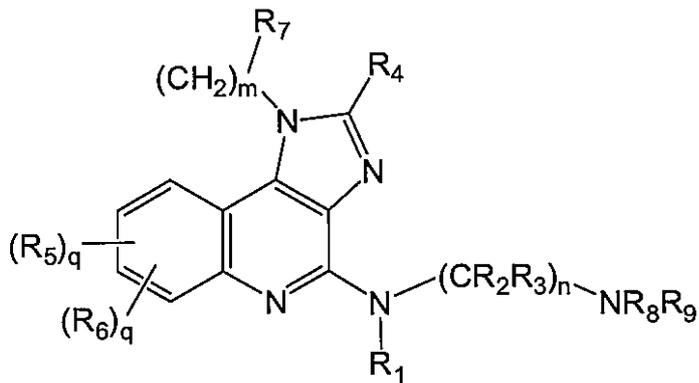
10

20

30

40

【化3】



10

式中、

R_1 の各存在は、独立して、水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ アルキニル、アリール、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環であり、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

20

R_2 および R_3 の各存在は、独立して、水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、OH、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、 $-(CH_2)_p NR_a R_b$ であるか、または R_2 および R_3 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルを任意に形成し、

R_8 は、水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、アリール、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環であり、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

R_9 は、H、Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、t-Bu、 $CH_2 CMe_3$ 、Ph、 $CH_2 Ph$ 、 $C(=O)R_{12}$ 、 $(CH_2)_p OR_a$ 、および $(CH_2)_p NR_b R_c$ であり、式中、 R_{12} は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環であり、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、 R_a 、 R_b 、および R_c は、それぞれ独立して、水素もしくは $(C_1 - C_4)$ アルキルであるか、または R_b および R_c は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、3 ~ 7 個の環原子を含有する飽和もしくは不飽和の複素環式環を形成し、この環は、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択されるもう 1 つのヘテロ原子を任意に含有し得、アルキル、フェニル、およびベンジルからなる群から選択される同じかまたは異なり得る 1 ~ 4 個の基で任意に置換され得、 p は 2 ~ 4 であるか、

30

40

あるいは、前記 R_8 および R_9 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む飽和または不飽和であり得る 3 ~ 7 員複素環を任意に形成し、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキルによって任意に置換されるか、

あるいは、 R_1 および R_8 は、2 ~ 4 個のヘテロ原子を含む飽和または不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環を任意に形成し、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキルによって任意に置換され、

R_4 は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 CF_3 、 OCF_3 、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、アリール、複素環、 OR_a 、 $-CH_2 OR_a$ 、 SR_a 、 $S(=O)R_a$ 、 $S(=O)_2 R_a$ 、 $NR_b R_c$ 、 $S(=O)_2 NR_b R_c$ 、 $C(=O)OR_a$ 、 $C(=O)R_a$ 、 $C(=O)NR_b R_c$ 、OC

50

(=O)R_a、OC(=O)NR_bR_c、NR_bC(=O)OR_a、NR_bC(=O)R_aであり、複素環は、窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかまたは異なり得る1~3個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和であり得る5~7員複素環式環であり、複素環は、(C₁-C₄)アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

R₅およびR₆は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、CF₃、OCF₃、(C₁-C₄)アルキル、(C₃-C₇)シクロアルキル、(C₂-C₆)アルケニル、アリール、複素環、OR_a、SR_a、S(=O)R_a、S(=O)₂R_a、NR_bR_c、S(=O)₂NR_bR_c、C(=O)OR_a、C(=O)R_a、C(=O)NR_bR_c、OC(=O)R_a、OC(=O)NR_bR_c、NR_bC(=O)OR_a、NR_bC(=O)R_a、アルカリアル、アルキル複素環式、またはNR_b(CH₂)_pNR_bR_cであり、複素環は、窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかまたは異なり得る1~3個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和であり得る5~7員複素環であり、複素環は、(C₁-C₄)アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

Lは、2~10個の炭素原子を含有するアルキルまたはアルケニルであり、

R₇は、H、(C₁-C₄)アルキル、ヘテロアリール、-O(CH₂)_pOR_a、またはNR₁₀R₁₁であり、ヘテロアリールは、窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかまたは異なり得る1~3個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和であり得る5~6員芳香環であり、ヘテロアリールは、(C₁-C₄)アルキルで任意に置換され、

mは、2~6の整数であり、

nは、2~4の整数であり、

各qは、1~2の整数であり、

R₁₀およびR₁₁は、それぞれ独立して、水素、(C₁-C₄)アルキル、(C₃-C₇)シクロアルキル、(C₂-C₆)アルケニル、アリール、もしくは(C₁-C₄)アルキルアリールであるか、またはR₁₀およびR₁₁は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る1~3個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る3~7員複素環を形成し、複素環は、(C₁-C₄)アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

R_aの各存在は、独立して、水素、(C₁-C₄)アルキル、(C₃-C₇)シクロアルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₅-C₇)シクロアルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、アリール、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る1~3個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る3~7員複素環であり、複素環は、(C₁-C₄)アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

R_bおよびR_cの各存在は、独立して、水素、(C₁-C₄)アルキル、(C₃-C₇)シクロアルキル、アリール、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る1~3個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る5~7員複素環であり、複素環は、(C₁-C₄)アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換されるか、あるいは前記R_bおよびR_cは、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1~4個のヘテロ原子を含む飽和または不飽和であり得る3~7員複素環を任意に形成し、複素環は、(C₁-C₄)アルキルで任意に置換される。

【0012】

いくつかの実施形態において、R₇は、NR₁₀R₁₁であり、式中、R₁₀およびR₁₁は、それぞれ独立して、水素、(C₁-C₄)アルキル、または(C₁-C₄)アルキルアリールである。

【0013】

いくつかの実施形態において、R₇は、NR₁₀R₁₁であり、式中、R₁₀およびR₁₁は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかまたは異なり得る1~3個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和であり得る3~7員複素環を形成し、複素環は、(C₁-C₄)アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換される。

10

20

30

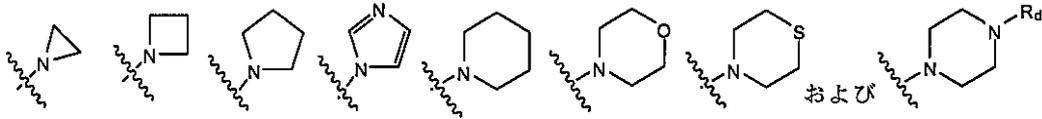
40

50

【0014】

いくつかの実施形態において、 $NR_{10}R_{11}$ および NR_8R_9 は、それぞれ独立して

【化4】



10

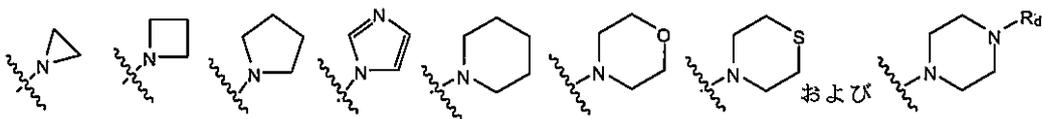
から選択される複素環であり、式中、 R_d は、H、Me、Et、*n*-Pr、*i*-Pr、*n*-Bu、*i*-Bu、*t*-Bu、 CH_2CMe_3 、Ph、 CH_2Ph 、 $C(=O)R_{12}$ 、 $(CH_2)_pOR_a$ 、および $(CH_2)_pNR_bR_c$ であり、式中、 R_{12} は、アルキル、フェニル、または複素環であり、 R_a 、 R_b 、および R_c は、それぞれ独立して、水素もしくは $(C_1 - C_4)$ アルキルであるか、または R_b および R_c は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、3~7個の環原子を含有する飽和もしくは不飽和の複素環式環を形成し、この環は、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択されるもう1つのヘテロ原子を任意に含有し得、アルキル、フェニル、およびベンジルからなる群から選択される同じかまたは異なり得る1~4個の基によって任意に置換され得、*p* は、2~4である。

20

【0015】

いくつかの実施形態において、 $NR_{10}R_{11}$ および NR_8R_9 は、それぞれ独立して

【化5】



30

から選択される複素環であり、式中、 R_d は、H、Me、Et、*n*-Pr、*i*-Pr、*n*-Bu、*i*-Bu、*t*-Bu、 CH_2CMe_3 、Ph、または CH_2Ph である。

【0016】

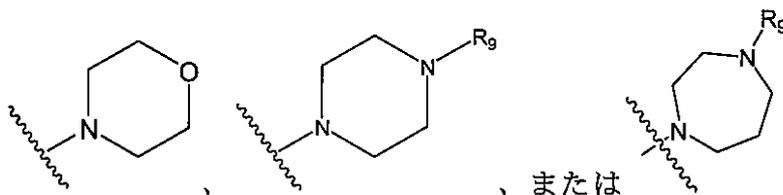
いくつかの実施形態において、 R_1 および R_8 は、一緒になって、2~4個のヘテロ原子を含む複素環を形成し、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキルによって任意に置換される。

【0017】

いくつかの実施形態において、 R_1 および R_8 は、一緒になって、

40

【化6】



を形成し、式中、 R_9 は、H、Me、Et、*n*-Pr、*i*-Pr、*n*-Bu、*i*-Bu、

50

t - B u、C H₂ C M e₃、P h、C H₂ P h、C (= O) R_{1 2}、(C H₂)_p O R_a、および (C H₂)_p N R_b R_c であり、式中、R_{1 2} は、アルキル、フェニル、または複素環であり、R_a、R_b、および R_c は、それぞれ独立して、水素もしくは (C₁ - C₄) アルキルであるか、または R_b および R_c は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、3 ~ 7 個の環原子を含有する飽和もしくは不飽和の複素環式環を形成し、この環は、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択されるもう 1 つのヘテロ原子を任意に含有し得、アルキル、フェニル、およびベンジルからなる群から選択される同じかまたは異なり得る 1 ~ 4 個の基で任意に置換され得、p は 2 ~ 4 である。

【 0 0 1 8 】

いくつかの実施形態において、R_d は、H、Me、Et、n - P r、i - P r、n - B u、i - B u、t - B u、C H₂ C M e₃、P h、または C H₂ P h である。

10

【 0 0 1 9 】

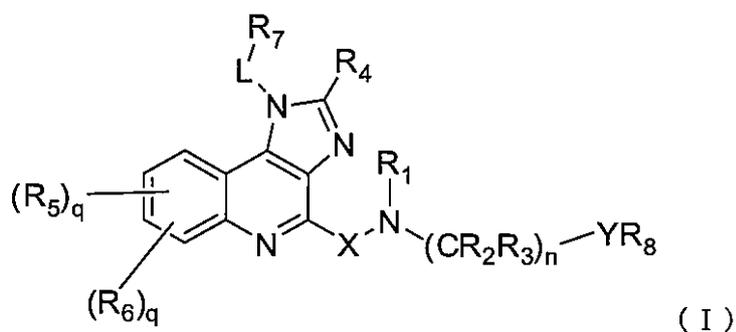
いくつかの実施形態において、R₁ は、H である。いくつかの実施形態において、R₂ および R₃ は、それぞれ独立して、H である。いくつかの実施形態において、本化合物は、表 1 ~ 2 から選択される。

【 0 0 2 0 】

別の態様において、少なくとも 1 つの本明細書に記載される式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体または希釈剤とを含む、薬学的組成物について記載する。

【 化 7 】

20



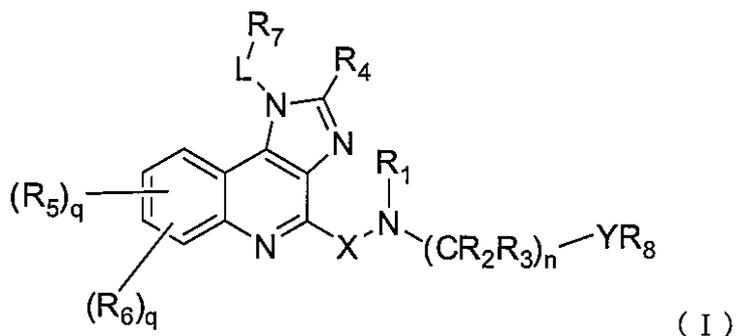
(I)

30

【 0 0 2 1 】

さらに別の実施形態において、自己免疫疾患の治療を、それを必要とする哺乳動物種において行う方法であって、哺乳動物種に、少なくとも 1 つの本明細書に記載される式 I の化合物の治療有効量を投与することを含む、方法について記載する。

【 化 8 】



(I)

40

【 0 0 2 2 】

50

いくつかの実施形態において、自己免疫疾患は、皮膚および全身性エリテマトーデス、インスリン依存性糖尿病、関節リウマチ、多発性硬化症、アテローム性動脈硬化、乾癬、乾癬性関節炎、炎症性腸疾患、強直性脊椎炎、自己免疫性溶血性貧血、ベーチェット症候群、グッドパスチャー症候群、グレーブズ病、ギラン・バレー症候群、橋本甲状腺炎、特発性血小板減少性紫斑病、重症筋無力症、悪性貧血、結節性多発動脈炎、多発性筋炎/皮膚筋炎、原発性胆汁性肝硬変、サルコイドーシス、硬化性胆管炎、シェーグレン症候群、全身性硬化症（強皮症およびCREST症候群）、高安動脈炎、側頭動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、ならびに自己免疫関連心血管疾患から選択される。いくつかの特定の実施形態において、自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデスである。いくつかの特定の実施形態において、自己免疫疾患は、インスリン依存性糖尿病である。いくつかの特定の実施形態において、自己免疫疾患は、関節リウマチである。いくつかの特定の実施形態において、自己免疫疾患は、多発性硬化症である。いくつかの特定の実施形態において、自己免疫疾患は、多発性硬化症である。いくつかの特定の実施形態において、自己免疫疾患は、シェーグレン症候群である。いくつかの特定の実施形態において、自己免疫疾患は、乾癬である。

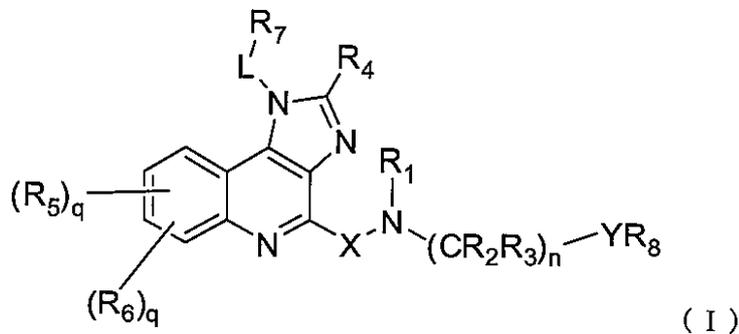
10

【0023】

さらに別の実施形態において、TLR媒介性免疫賦活の阻害を、それを必要とする哺乳動物種において行う方法であって、哺乳動物種に、少なくとも式Iの化合物の治療有効量を投与することを含む、方法について記載し、

20

【化9】



30

式中、

Xは、存在しないか、またはアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、もしくは複素環であり、

R₁の各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールであり、

R₂およびR₃の各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、OH、アルコキシ、-(CH₂)_pNR_aR_bであるか、またはR₂およびR₃は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、(C₃-C₇)シクロアルキルを任意に形成し、

40

nは、2~4の整数であり、

各qは、1~2の整数であり、

Yは、NR₉またはOであり、

R₈は、水素、アルキル、シクロアルキル、単環式複素環、またはアリールであり、

R₉は、H、Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、t-Bu、CH₂CMe₃、Ph、CH₂Ph、C(=O)R₁₂、(CH₂)_pOR_a、および(CH₂)_pNR_bR_cであり、式中、R₁₂は、アルキル、フェニル、または複素環であり、R_a、R_b、およびR_cは、それぞれ独立して、水素もしくは(C₁-C₄)アルキルであるか、またはR_bおよびR_cは、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、3~7個の環原子を含有する飽和もしくは不飽和の複素環式環を形成し、この環は、窒素、酸素、

50

および硫黄からなる群から選択されるもう1つのヘテロ原子を任意に含有し得、アルキル、フェニル、およびベンジルからなる群から選択される同じかまたは異なり得る1~4個の基によって任意に置換され得、 p は2~4であるか、

あるいは、前記 R_8 および R_9 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1~4個のヘテロ原子を含む複素環を任意に形成し、複素環は、($C_1 - C_4$)アルキルによって任意に置換されるか、

あるいは、 R_1 および R_8 は、2~4個のヘテロ原子を含む複素環を任意に形成し、複素環は、($C_1 - C_4$)アルキルによって任意に置換され、

R_4 は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 CF_3 、 OCF_3 、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アリール、複素環、 OR_a 、 $-CH_2OR_a$ 、 SR_a 、 $S(=O)R_a$ 、 $S(=O)_2R_a$ 、 NR_bR_c 、 $S(=O)_2NR_bR_c$ 、 $C(=O)OR_a$ 、 $C(=O)R_a$ 、 $C(=O)NR_bR_c$ 、 $OC(=O)R_a$ 、 $OC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)OR_a$ 、 $NR_bC(=O)R_a$ であり、

R_5 および R_6 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 CF_3 、 OCF_3 、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アリール、複素環、 OR_a 、 SR_a 、 $S(=O)R_a$ 、 $S(=O)_2R_a$ 、 NR_bR_c 、 $S(=O)_2NR_bR_c$ 、 $C(=O)OR_a$ 、 $C(=O)R_a$ 、 $C(=O)NR_bR_c$ 、 $OC(=O)R_a$ 、 $OC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)OR_a$ 、 $NR_bC(=O)R_a$ 、アルカリール、アルキル複素環式、もしくは $NR_b(CH_2)_pNR_bR_c$ であるか、または前記 R_5 および R_6 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、1~4個のヘテロ原子を含む複素環を任意に形成し、複素環は、($C_1 - C_4$)アルキルで任意に置換され、

L は、存在しないか、または2~10個の炭素原子を含有するアルキルもしくはアルケニルであり、

R_7 は、 H 、アルキル、ヘテロアリール、 $-O(CH_2)_pOR_a$ 、または $NR_{10}R_{11}$ であり、ヘテロアリールは、($C_1 - C_4$)アルキルで任意に置換され、

R_{10} および R_{11} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アリール、もしくはアルキルアリールであるか、または R_{10} および R_{11} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって複素環を形成し、

p は、0、1、2、3、4、5、または6の整数であり、

R_a の各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールであり、

R_b および R_c の各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであるか、または前記 R_b および R_c は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1~4個のヘテロ原子を含む複素環を任意に形成し、複素環は、($C_1 - C_4$)アルキルで任意に置換される。

【0024】

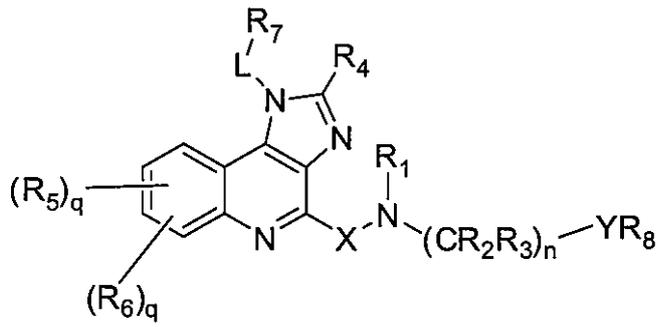
さらに別の態様において、TLR媒介性免疫賦活シグナル伝達を阻害する方法であって、TLRを発現する細胞を、少なくとも1つの式Iの化合物の有効量と接触させることを含む、方法について記載し、

10

20

30

【化 10】



10

式中、

Xは、存在しないか、またはアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、もしくは複素環であり、

R₁の各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールであり、

R₂およびR₃の各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、OH、アルコキシ、-(CH₂)_pNR_aR_bであるか、またはR₂およびR₃は、それらが結合する炭素原子と一緒に、(C₃-C₇)シクロアルキルを任意に形成し、

20

nは、2~4の整数であり、

各qは、1~2の整数であり、

Yは、NR₉またはOであり、

R₈は、水素、アルキル、シクロアルキル、単環式複素環、またはアリールであり、

R₉は、H、Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、t-Bu、CH₂CMe₃、Ph、CH₂Ph、C(=O)R₁₂、(CH₂)_pOR_a、および(CH₂)_pNR_bR_cであり、式中、R₁₂は、アルキル、フェニル、または複素環であり、R_a、R_b、およびR_cは、それぞれ独立して、水素もしくは(C₁-C₄)アルキルであるか、またはR_bおよびR_cは、それらが結合する窒素原子と一緒に、3~7個の環原子を含有する飽和もしくは不飽和の複素環式環を形成し、この環は、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択されるもう1つのヘテロ原子を任意に含有し得、アルキル、フェニル、およびベンジルからなる群から選択される同じかまたは異なり得る1~4個の基によって任意に置換され得、pは2~4であるか、

30

あるいは、前記R₈およびR₉は、それらが結合する窒素原子と一緒に、1~4個のヘテロ原子を含む複素環を任意に形成し、複素環は、(C₁-C₄)アルキルによって任意に置換されるか、

あるいは、R₁およびR₈は、2~4個のヘテロ原子を含む複素環を任意に形成し、複素環は、(C₁-C₄)アルキルによって任意に置換され、

R₄は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、CF₃、OCF₃、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アリール、複素環、OR_a、-CH₂OR_a、SR_a、S(=O)R_a、S(=O)₂R_a、NR_bR_c、S(=O)₂NR_bR_c、C(=O)OR_a、C(=O)R_a、C(=O)NR_bR_c、OC(=O)R_a、OC(=O)NR_bR_c、NR_bC(=O)OR_a、NR_bC(=O)R_aであり、

40

R₅およびR₆は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、CF₃、OCF₃、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アリール、複素環、OR_a、SR_a、S(=O)R_a、S(=O)₂R_a、NR_bR_c、S(=O)₂NR_bR_c、C(=O)OR_a、C(=O)R_a、C(=O)NR_bR_c、OC(=O)R_a、OC(=O)NR_bR_c、NR_bC(=O)OR_a、NR_bC(=O)R_a、アルカール、アルキル複素環式、もしくはNR_b(CH₂)_pNR_bR_cであるか、または前記R₅およびR₆は、

50

それらが結合する炭素原子と一緒にあって、1～4個のヘテロ原子を含む複素環を任意に形成し、複素環は、(C₁ - C₄)アルキルで任意に置換され、

Lは、存在しないか、または2～10個の炭素原子を含有するアルキルもしくはアルケニルであり、

R₇は、H、アルキル、ヘテロアリアル、-O(CH₂)_pOR_a、またはNR₁₀R₁₁であり、ヘテロアリアルは、(C₁ - C₄)アルキルで任意に置換され、

R₁₀およびR₁₁は、それぞれ独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アリアル、もしくはアルキルアリアルであるか、またはR₁₀およびR₁₁は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって複素環を形成し、

pは、0、1、2、3、4、5、または6の整数であり、

R_aの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリアルであり、

R_bおよびR_cの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリアルであるか、または前記R_bおよびR_cは、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1～4個のヘテロ原子を含む複素環を任意に形成し、複素環は、(C₁ - C₄)アルキルで任意に置換される。

【発明を実施するための形態】

【0025】

発明のさらなる説明
定義

以下は、本明細書において使用される用語の定義である。本明細書において基または用語に与えられた最初の定義は、別途示されない限り、個々に、または別の基の一部として、本明細書全体を通じて、その基または用語に適用される。別途定義されない限り、本明細書に使用される全ての技術および科学用語は、当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。

【0026】

「アルキル」および「アルク(al k)」という用語は、1～12個の炭素原子、好ましくは1～6個の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖アルカン(炭化水素)ラジカルを指す。例示的な「アルキル」基には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、4,4-ジメチルペンチル、オクチル、2,2,4-トリメチルペンチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル等が挙げられる。「(C₁ - C₄)アルキル」という用語は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、およびイソブチル等、1～4個の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖アルカン(炭化水素)ラジカルを指す。「置換アルキル」とは、任意の利用可能な結合点において、1つ以上の置換基、好ましくは1～4個の置換基と置換されたアルキル基を指す。例示的な置換基には、限定されないが、次の基の1つ以上が挙げられる：水素、ハロゲン(例えば、単一のハロゲン置換基もしくは複数のハロ置換基、後者の場合はCF₃もしくはCCl₃を有するアルキル基等の基を形成する)、シアノ、ニトロ、オキソ(すなわち、=O)、CF₃、OCF₃、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリアル、OR_a、SR_a、S(=O)R_e、S(=O)₂R_e、P(=O)₂R_e、S(=O)₂OR_e、P(=O)₂OR_e、NR_bR_c、NR_bS(=O)₂R_e、NR_bP(=O)₂R_e、S(=O)₂NR_bR_c、P(=O)₂NR_bR_c、C(=O)OR_d、C(=O)R_a、C(=O)NR_bR_c、OC(=O)R_a、OC(=O)NR_bR_c、NR_bC(=O)OR_e、NR_dC(=O)NR_bR_c、NR_dS(=O)₂NR_bR_c、NR_dP(=O)₂NR_bR_c、NR_bC(=O)R_a、またはNR_bP(=O)₂R_e、式中、R_aの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、もしくはアリアルであり、R_b、R_c、およびR_dの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリアルであるか、または前記R_bおよびR_cは、それらが結合するNと一緒にあって、複素環を任意に形成し、R_eの各

10

20

30

40

50

存在は、独立して、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールである。前述の例示的な置換基において、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルケニル、複素環、およびアリール等の基は、それ自体が任意に置換され得る。

【0027】

「アルケニル」という用語は、2～12個の炭素原子および少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含有する直鎖または分枝鎖の炭化水素ラジカルを指す。例示的なこのような基には、エテニルまたはアリルが挙げられる。「C₂-C₆アルケニル」という用語は、エチレニル、プロペニル、2-プロペニル、(E)-ブト-2-エニル、(Z)-ブト-2-エニル、2-メチ(E)-ブト-2-エニル、2-メチ(Z)-ブト-2-エニル、2,3-ジメチ-ブト-2-エニル、(Z)-ペント-2-エニル、(E)-ペント-1-エニル、(Z)-ヘキシ-1-エニル、(E)-ペント-2-エニル、(Z)-ヘキシ-2-エニル、(E)-ヘキシ-2-エニル、(Z)-ヘキシ-1-エニル、(E)-ヘキシ-1-エニル、(Z)-ヘキシ-3-エニル、(E)-ヘキシ-3-エニル、および(E)-ヘキシ-1,3-ジエニル等、2～6個の炭素原子および少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含有する、直鎖または分枝鎖の炭化水素ラジカルを指す。「置換アルケニル」とは、任意の利用可能な結合点において、1つ以上の置換基、好ましくは1～4個の置換基と置換されたアルケニル基を指す。例示的な置換基には、限定されないが、次の基の1つ以上が挙げられる：水素、ハロゲン（例えば、単一のハロゲン置換基もしくは複数のハロ置換基、後者の場合はCF₃、もしくはCCl₃を有するアルキル基等の基を形成する）、シアノ、ニトロ、オキソ（すなわち、=O）、CF₃、OCF₃、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、OR_a、SR_a、S(=O)R_e、S(=O)₂R_e、P(=O)₂R_e、S(=O)₂OR_e、P(=O)₂OR_e、NR_bR_c、NR_bS(=O)₂R_e、NR_bP(=O)₂R_e、S(=O)₂NR_bR_c、P(=O)₂NR_bR_c、C(=O)OR_d、C(=O)R_a、C(=O)NR_bR_c、OC(=O)R_a、OC(=O)NR_bR_c、NR_bC(=O)OR_e、NR_dC(=O)NR_bR_c、NR_dS(=O)₂NR_bR_c、NR_dP(=O)₂NR_bR_c、NR_bC(=O)R_a、またはNR_bP(=O)₂R_e、式中、R_aの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、もしくはアリールであり、R_b、R_c、およびR_dの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであるか、または前記R_bおよびR_cは、それらが結合するNと一緒にあって、複素環を任意に形成し、R_eの各存在は、独立して、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールである。例示的な置換基は、それ自体が、任意に置換され得る。

【0028】

「アルキニル」という用語は、2～12個の炭素原子および少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含有する直鎖または分枝鎖の炭化水素ラジカルを指す。例示的なこのような基には、エテニルが挙げられる。「C₂-C₆アルキニル」という用語は、エチニル、プロブ-1-イニル、プロブ-2-イニル、ブト-1-イニル、ブト-2-イニル、ペント-1-イニル、ペント-2-イニル、ヘキシ-1-イニル、ヘキシ-2-イニル、ヘキシ-3-イニル等、2～6個の炭素原子および少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含有する、直鎖または分枝鎖の炭化水素ラジカルを指す。「置換アルキニル」は、任意の利用可能な結合点において、1つ以上の置換基、好ましくは1～4個の置換基と置換されたアルキニル基を指す。例示的な置換基には、限定されないが、次の基の1つ以上が挙げられる：水素、ハロゲン（例えば、単一のハロゲン置換基もしくは複数のハロ置換基、後者の場合はCF₃、もしくはCCl₃を有するアルキル基等の基を形成する）、シアノ、ニトロ、オキソ（すなわち、=O）、CF₃、OCF₃、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、OR_a、SR_a、S(=O)R_e、S(=O)₂R_e、P(=O)₂R_e、S(=O)₂OR_e、P(=O)₂OR_e、NR_bR

c 、 $NR_bS(=O)_2R_e$ 、 $NR_bP(=O)_2R_e$ 、 $S(=O)_2NR_bR_c$ 、 $P(=O)_2NR_bR_c$ 、 $C(=O)OR_d$ 、 $C(=O)R_a$ 、 $C(=O)NR_bR_c$ 、 $OC(=O)R_a$ 、 $OC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)OR_e$ 、 $NR_dC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$ 、 $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)R_a$ 、または $NR_bP(=O)_2R_e$ 、式中、 R_a の各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、もしくはアリールであり、 R_b 、 R_c 、および R_d の各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであるか、または前記 R_b および R_c は、それらが結合するNと一緒にあって、複素環を任意に形成し、 R_e の各存在は、独立して、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールである。例示的な置換基は、それ自体が、任意に置換され得る。

10

【0029】

「シクロアルキル」という用語は、1～4個の環および1つの環につき3～8個の炭素を含有する完全飽和の環式炭化水素基を指す。「 C_3 - C_7 シクロアルキル」は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチルを指す。「置換シクロアルキル」は、任意の利用可能な結合点において、1つ以上の置換基、好ましくは1～4個の置換基と置換されたシクロアルキル基を指す。例示的な置換基には、限定されないが、次の基の1つ以上が挙げられる：水素、ハロゲン（例えば、単一のハロゲン置換基もしくは複数のハロ置換基、後者の場合は CF_3 、もしくは CCl_3 を有するアルキル基等の基を形成する）、シアノ、ニトロ、オキソ（すなわち、 $=O$ ）、 CF_3 、 OCF_3 、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、 OR_a 、 SR_a 、 $S(=O)R_e$ 、 $S(=O)_2R_e$ 、 $P(=O)_2R_e$ 、 $S(=O)_2OR_e$ 、 $P(=O)_2OR_e$ 、 NR_bR_c 、 $NR_bS(=O)_2R_e$ 、 $NR_bP(=O)_2R_e$ 、 $S(=O)_2NR_bR_c$ 、 $P(=O)_2NR_bR_c$ 、 $C(=O)OR_d$ 、 $C(=O)R_a$ 、 $C(=O)NR_bR_c$ 、 $OC(=O)R_a$ 、 $OC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)OR_e$ 、 $NR_dC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$ 、 $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)R_a$ 、または $NR_bP(=O)_2R_e$ 、式中、 R_a の各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、もしくはアリールであり、 R_b 、 R_c 、および R_d の各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであるか、または前記 R_b および R_c は、それらが結合するNと一緒にあって、複素環を任意に形成し、 R_e の各存在は、独立して、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールである。例示的な置換基は、それ自体が、任意に置換され得る。例示的な置換基にはまた、スピロ結合または縮合の環状置換基、特に、スピロ結合シクロアルキル、スピロ結合シクロアルケニル、スピロ結合複素環（ヘテロアリールを除く）、縮合シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、縮合複素環、または縮合アリールが挙げられ、ここで、前述のシクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、およびアリール置換基は、それ自体が、任意に置換され得る。

20

30

【0030】

「シクロアルケニル」という用語は、1～4個の環および1つの環につき3～8個の炭素を含有する部分不飽和の環状炭化水素基を指す。例示的なこのような基には、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等が挙げられる。「置換シクロアルケニル」とは、任意の利用可能な結合点において、1つ以上の置換基、好ましくは1～4個の置換基と置換されるシクロアルケニル基を指す。例示的な置換基には、限定されないが、次の基の1つ以上が挙げられる：水素、ハロゲン（例えば、単一のハロゲン置換基もしくは複数のハロ置換基、後者の場合は CF_3 、もしくは CCl_3 を有するアルキル基等の基を形成する）、シアノ、ニトロ、オキソ（すなわち、 $=O$ ）、 CF_3 、 OCF_3 、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、 OR_a 、 SR_a 、 $S(=O)R_e$ 、 $S(=O)_2R_e$ 、 $P(=O)_2R_e$ 、 $S(=O)_2OR_e$ 、 $P(=O)_2OR_e$ 、 NR_bR_c 、 $NR_bS(=O)_2R_e$ 、 $NR_bP(=O)_2R_e$ 、 $S($

40

50

$=O)_2NR_bR_c$ 、 $P(=O)_2NR_bR_c$ 、 $C(=O)OR_d$ 、 $C(=O)R_a$ 、 $C(=O)NR_bR_c$ 、 $OC(=O)R_a$ 、 $OC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)OR_e$ 、 $NR_dC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$ 、 $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)R_a$ 、または $NR_bP(=O)_2R_e$ 、式中、 R_a の各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、もしくはアリアルであり、 R_b 、 R_c 、および R_d の各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリアルであるか、または前記 R_b および R_c は、それらが結合するNと一緒にあって、複素環を任意に形成し、 R_e の各存在は、独立して、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリアルである。例示的な置換基は、それ自体が、任意に置換され得る。例示的な置換基にはまた、スピロ結合または縮合の環状置換基、特に、スピロ結合シクロアルキル、スピロ結合シクロアルケニル、スピロ結合複素環（ヘテロアリアルを除く）、縮合シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、縮合複素環、または縮合アリアルが挙げられ、ここで、前述のシクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、およびアリアル置換基は、それ自体が、任意に置換され得る。

10

20

30

40

50

【0031】

「アリアル」という用語は、1～5個の芳香環を有する環状芳香族炭化水素基、特に、フェニル、ビフェニル、またはナフチル等の単環式または二環式基を指す。2つ以上の芳香環を含有する場合（二環式等）、アリアル基の芳香環は、単一の点で結合（例えば、ビフェニル）、または縮合（例えば、ナフチル、フェナントレニル等）され得る。「置換アリアル」とは、任意の利用可能な結合点において、1つ以上の置換基、好ましくは1～3個の置換基で置換されるアリアル基を指す。例示的な置換基には、限定されないが、次の基の1つ以上が挙げられる：水素、ハロゲン（例えば、単一のハロゲン置換基もしくは複数のハロゲン置換基、後者の場合は CF_3 、もしくは CCl_3 を有するアルキル基等の基を形成する）、シアノ、ニトロ、オキソ（すなわち、 $=O$ ）、 CF_3 、 OCF_3 、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリアル、 OR_a 、 SR_a 、 $S(=O)R_e$ 、 $S(=O)_2R_e$ 、 $P(=O)_2R_e$ 、 $S(=O)_2OR_e$ 、 $P(=O)_2OR_e$ 、 NR_bR_c 、 $NR_bS(=O)_2R_e$ 、 $NR_bP(=O)_2R_e$ 、 $S(=O)_2NR_bR_c$ 、 $P(=O)_2NR_bR_c$ 、 $C(=O)OR_d$ 、 $C(=O)R_a$ 、 $C(=O)NR_bR_c$ 、 $OC(=O)R_a$ 、 $OC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)OR_e$ 、 $NR_dC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$ 、 $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)R_a$ 、または $NR_bP(=O)_2R_e$ 、式中、 R_a の各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、もしくはアリアルであり、 R_b 、 R_c 、および R_d の各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリアルであるか、または前記 R_b および R_c は、それらが結合するNと一緒にあって、複素環を任意に形成し、 R_e の各存在は、独立して、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリアルである。例示的な置換基は、それ自体が、任意に置換され得る。例示的な置換基には、縮合環状基、特に、縮合シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、縮合複素環、または縮合アリアルも挙げられ、ここで、上述のシクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、およびアリアル置換基は、それ自体が、任意に置換され得る。

【0032】

「炭素環」という用語は、1～4個の環および1つの環につき3～8個の炭素を含有する完全飽和もしくは部分飽和の環状炭化水素基、または1～5個の芳香環を有する環状芳香族炭化水素基、特に、フェニル、ビフェニル、もしくはナフチル等の単環式もしくは二環式の基を指す。「炭素環」という用語は、上に定義されるように、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、およびアリアルを包含する。「置換炭素環」という用語は、任意の利用可能な結合点において、1つ以上の置換基、好ましくは1～4個の置換基と置換された炭素環または炭素環式基を指す。例示的な置換基には、置換シクロアルキル、置換シクロアルケニル、置換シクロアルキニル、および置換アリアルについて上述

のものが挙げられるが、これらに限定されない。例示的な置換基にはまた、任意の利用可能な結合点または各結合点において、スピロ結合または縮合の環状置換基、特に、スピロ結合シクロアルキル、スピロ結合シクロアルケニル、スピロ結合複素環（ヘテロアリアルを除く）、縮合シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、縮合複素環、または縮合アリアルが挙げられ、ここで、上述のシクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、およびアリアル置換基は、それ自体が、任意に置換され得る。

【0033】

「複素環」および「複素環式」という用語は、少なくとも1つの炭素原子含有環に少なくとも1つのヘテロ原子を有する芳香族（すなわち、「ヘテロアリアル」）環状基（例えば、4～7員単環系、7～11員二環系、または8～16員三環系）を含む、完全飽和、または部分もしくは完全不飽和を指す。ヘテロ原子を含有する複素環式基の各環は、窒素原子、酸素原子、および/または硫黄原子から選択される1、2、3、または4個のヘテロ原子を有し得、ここで、窒素および硫黄ヘテロ原子は、任意に酸化され得、窒素ヘテロ原子は、任意に四級化され得る。（「ヘテロアリアルウム」という用語は、四級窒素原子、したがって正電荷を有するヘテロアリアル基を指す）。複素環式基は、環または環系の任意のヘテロ原子または炭素原子において、分子の残基に結合させることができる。例示的な単環式複素環式基には、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリル、ピラゾリル、オキサニル、ピラゾリニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソキサゾリニル、イソキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、フリル、テトラヒドロフリル、チエニル、オキサジアゾリル、ペペリジニル、ペペラジニル、2-オキソペペラジニル、2-オキソペペリジニル、2-オキソピロロジニル、2-オキソアゼピニル、アゼピニル、ヘキサヒドロジアゼピニル、4-ペペリドニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、1,3-ジオキサラン、およびテトラヒドロ-1,1-ジオキソチエニル等が挙げられる。例示的な二環式複素環式基には、インドリル、イソインドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾキサジアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾ[d][1,3]ジオキサソリル、2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシニル、キヌクリジニル、キノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフリル、ベンゾフラザニル、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、シンノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、ピロピリジニル、フロピリジニル（例えば、フロ[2,3-c]ピリジニル、フロ[3,2-b]ピリジニル）、またはフロ[2,3-b]ピリジニル）、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロキナゾリニル（例えば、3,4-ジヒドロ-4-オキソ-キナゾリニル）、トリアジニルアゼピニル、テトラヒドロキノリニル等が挙げられる。例示的な三環式複素環式基には、カルバゾリル、ベンズイドリル、フェナントロリニル、アクリジニル、フェナントリジニル、キサントニル等が挙げられる。

【0034】

「置換複素環」および「置換複素環式」（「置換ヘテロアリアル」等）は、任意の利用可能な結合点において、1つ以上の置換基、好ましくは1～4個の置換基と置換された複素環または複素環式基を指す。例示的な置換基には、限定されないが、次の基の1つ以上が挙げられる：水素、ハロゲン（例えば、単一のハロゲン置換基もしくは複数のハロゲン置換基、後者の場合は CF_3 、もしくは CCl_3 を有するアルキル基等の基を形成する）、シアノ、ニトロ、オキソ（すなわち、 $=O$ ）、 CF_3 、 OCF_3 、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリアル、 OR_a 、 SR_a 、 $S(=O)R_e$ 、 $S(=O)_2R_e$ 、 $P(=O)_2R_e$ 、 $S(=O)_2OR_e$ 、 $P(=O)_2OR_e$ 、 NR_bR_c 、 $NR_bS(=O)_2R_e$ 、 $NR_bP(=O)_2R_e$ 、 $S(=O)_2NR_bR_c$ 、 $P(=O)_2NR_bR_c$ 、 $C(=O)OR_d$ 、 $C(=O)R_a$ 、 $C(=O)NR_bR_c$ 、 $OC(=O)R_a$ 、 $OC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)OR_e$ 、 NR_dC

10

20

30

40

50

(=O)NR_bR_c、NR_dS(=O)₂NR_bR_c、NR_dP(=O)₂NR_bR_c、NR_bC(=O)R_a、またはNR_bP(=O)₂R_e、式中、R_aの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、もしくはアリールであり、R_b、R_c、およびR_dの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであるか、または前記R_bおよびR_cは、それらが結合するNと一緒にあって、複素環を任意に形成し、R_eの各存在は、独立して、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールである。例示的な置換基は、それ自体が、任意に置換され得る。例示的な置換基にはまた、任意の利用可能な結合点または各結合点において、スピロ結合または縮合の環状置換基、特に、スピロ結合シクロアルキル、スピロ結合シクロアルケニル、スピロ結合複素環（ヘテロアリールを除く）、縮合シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、縮合複素環、または縮合アリールが挙げられ、ここで、上述のシクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、およびアリール置換基は、それ自体が、任意に置換され得る。

10

【0035】

「アルキルアミノ」という用語は、構造-NHR'を有する基を指し、式中、R'は、本明細書に定義されるように、水素、アルキルもしくは置換アルキル、シクロアルキルもしくは置換シクロアルキルである。アルキルアミノ基の例には、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、イソ-プロピルアミノ、シクロプロピルアミノ、n-ブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、ネオペンチルアミノ、n-ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、シクロヘキシルアミノ等が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0036】

「ジアルキルミノ」という用語は、構造-NRR'を有する基を指し、式中、RおよびR'は、それぞれ独立して、本明細書に定義されるように、アルキルもしくは置換アルキル、シクロアルキルもしくは置換シクロアルキル、シクロアルケニルもしくは置換シクロアルケニル、アリールもしくは置換アリール、ヘテロシクリルもしくは置換ヘテロシクリルである。RおよびR'は、ジアルキルアミノ部分において同じかまたは異なり得る。ジアルキルアミノ基の例には、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルプロピルアミノ、ジ(n-プロピル)アミノ、ジ(イソ-プロピル)アミノ、ジ(シクロプロピル)アミノ、ジ(n-ブチル)アミノ、ジ(tert-ブチル)アミノ、ジ(ネオペンチル)アミノ、ジ(n-ペンチル)アミノ、ジ(ヘキシル)アミノ、ジ(シクロヘキシル)アミノ等が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、RおよびR'は、結合して環状構造を形成する。結果として得られる環状構造は、芳香族または非芳香族であり得る。環状ジアミノアルキル基の例には、アジリジニル、ピロリジニル、ペペリジニル、モルホリニル、ピロリル、イミダゾリル、1,3,4-トリアノリル、およびテトラゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0037】

「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、塩素、臭素、フッ素、またはヨウ素を指す。

【0038】

別途示されない限り、原子価を満たしていないいずれのヘテロ原子も、原子価を満たすために十分な水素原子を有すると推測される。

40

【0039】

本発明の化合物は、塩を形成し得、これもまた本発明の範囲内である。本発明の化合物への言及は、別途示されない限り、その塩への言及を含むと理解される。本明細書に使用される「塩」という用語は、無機および/または有機酸および塩基から形成される酸性および/または塩基性の塩を表す。さらに、本発明の化合物が、限定されないがピリジンまたはイミダゾール等の塩基性部分、および限定されないがカルボン酸等の酸性部分の両方を含有する場合、双性イオン（「分子内塩」）が形成され得、本明細書に使用される「塩」という用語に含まれる。薬学的に許容される（すなわち、非毒性で生理学的に許容される）塩が好ましいが、他の塩もまた、例えば、調製時に用いられ得る単離または精製ステ

50

ップにおいて有用である。本発明の化合物の塩は、例えば、塩が析出するもの等の媒体、または後に凍結乾燥される水性媒体において、化合物Iを、当量等、ある量の酸または塩基と反応させることにより形成することができる。

【0040】

限定されないが、アミン、またはピリジンもしくはイミダゾール環等の塩基性部分を含有する本発明の化合物は、種々の有機および無機酸により塩を形成し得る。例示的な酸付加塩には、酢酸塩（酢酸、またはトリハロ酢酸、例えば、トリフルオロ酢酸で形成されるもの等）、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、硫酸水素塩、ホウ酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロキシエタンスルホン酸塩（例えば、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩）、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩（例えば、2-ナフタレンスルホン酸塩）、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニルプロピオン酸塩（例えば、3-フェニルプロピオン酸塩）、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩（硫酸で形成されるもの等）、スルホン酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩などのトルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩等が挙げられる。

10

【0041】

限定されないがカルボン酸等の酸性部分を含有する本発明の化合物は、種々の有機および無機塩基により塩を形成し得る。例示的な塩基性塩には、アンモニウム塩、ナトリウム塩、リチウム塩、およびカリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩およびマグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、ベンザチン、ジシクロヘキシルアミン、ヒドラバミン（N, N-ビス（デヒドロアピエチル）エチレンジアミンで形成）、N-メチル-D-グルカミン、N-メチル-D-グリカミド、t-ブチルアミン等の有機塩基（例えば、有機アミン）を有する塩、およびアルギニン、リジン等のアミノ酸を有する塩等が挙げられる塩基性窒素含有基は、低級ハロゲン化アルキル（例えば、塩化、臭化、およびヨウ化メチル、エチル、プロピル、およびブチル）、硫酸ジアルキル（例えば、硫酸ジメチル、硫酸ジエチル、硫酸ジブチル、および硫酸ジアミル）、長鎖ハロゲン化物（例えば、塩化、臭化、およびヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチル、およびステアリル）、ハロゲン化アラキル（例えば、臭化ベンジルおよびフェネチル）等の物質で四級化され得る。

20

30

【0042】

本発明の化合物のプロドラッグおよび溶媒和物もまた、本明細書において企図される。本明細書において使用される「プロドラッグ」という用語は、対象に投与すると、代謝的または化学的プロセスにより化学変換が行われ、本発明の化合物またはその塩および/もしくは溶媒和物がもたらされる化合物を表す。本発明の化合物の溶媒和物には、例えば、水和物が含まれる。

【0043】

本発明の化合物およびその塩または溶媒和物は、それらの互変異性形態（例えば、アミドまたはイミノエーテルとして）で存在してもよい。全てのこのような互変異性形態は、本発明の一部として本明細書において企図される。

40

【0044】

エナンチオマー形態およびジアステレオマー形態を含む、本化合物の全ての立体異性体（例えば、種々の置換基上の不斉炭素により存在し得るもの）は、本発明の範囲内に企図される。本発明の化合物の個々の立体異性体は、例えば、他の異性体を実質的に含まないか（例えば、特定の活性を有する純粋もしくは実質的に純粋な光学異性体として）、あるいは、例えば、ラセミ化合物として、または全ての他の、もしくは他の選択された立体異性体と混合され得る。本発明のキラル中心は、International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) 197

50

4 Recommendationsにより定義される、SまたはRの立体配置を有し得る。ラセミ体は、例えば、ジアステレオマー誘導体の分別結晶化、分離、もしくは結晶化、またはキラルカラムクロマトグラフィーによる分離等の物理的方法によって分割することができる。個々の光学異性体は、例えば、光学活性酸で塩を形成した後に結晶化する等、従来の方法を含むがそれらに限定されない、任意の好適な方法によって、ラセミ化合物から得ることができる。

【0045】

本発明の化合物を、それらの調製後に、好ましくは単離および精製して、重量基準で90%以上、例えば、95%以上、99%以上の量の本化合物を含有する組成物（「実質的に純粋な」化合物）を得、次いで、これを本明細書に記載されるように使用または製剤化する。このような「実質的に純粋な」本発明の化合物も、本発明の一部として本明細書において企図される。

10

【0046】

本発明の化合物の全ての立体配置異性体は、混合物、または純粋もしくは実質的に純粋な形態のいずれかで、企図される。本発明の化合物の定義は、シス（Z）およびトランス（E）の両方のアルケン異性体、ならびに環状炭化水素または複素環式環のシスおよびトランス異性体を包含する。

【0047】

本明細書全体を通じて、基およびそれらの置換基は、安定な部分および化合物をもたらすように選択することができる。

20

【0048】

特定の官能基および化学用語の定義を、以下により詳細に説明する。本発明の目的で、化学元素は、Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed., inside coverに従って識別され、特定の官能基は、一般に、その中に記載されるように定義される。さらに、有機化学の一般原理、ならびに特定の官能部分および反応性は、“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999に記載され、その全内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0049】

本発明のある特定の化合物は、特定の幾何学的または立体異性体形態で存在し得る。本発明は、シスおよびトランス異性体、RおよびSエナンチオマー、ジアステレオマー、（D）-異性体、（L）-異性体、それらラセミ混合物、ならびにそれらの他の混合物を含む、全てのこのような化合物を、本発明の範囲内に含まれるとして企図する。さらなる不斉炭素原子が、アルキル基等の置換基に存在してもよい。全てのこのような異性体、ならびにそれらの混合物は、本発明に含まれることが意図される。

30

【0050】

種々の異性体比のいずれかを含有する異性体混合物を、本発明に従って利用することができる。例えば、2つの異性体のみを組み合わせる場合、50:50、60:40、70:30、80:20、90:10、95:5、96:4、97:3、98:2、99:1、または100:0の異性体比を含有する混合物は全て、本発明により企図される。当業者であれば、類似の比が、より複雑な異性体混合物に対して企図されることを容易に理解するであろう。

40

【0051】

本発明はまた、同位体標識化合物も含み、これらは、本明細書に開示される化合物と同一であるが、1つ以上の原子が、通常天然に見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられている。本発明の化合物に組み込まれ得る同位体の例には、それぞれ、²H、³H、¹³C、¹¹C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、および³⁶Clといった、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、および塩素の同位体が挙げられる。上述の同位体お

50

よび/または他の原子の他の同位体を含有する、本発明の化合物、またはそれらのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、本発明の範囲内である。本発明のある特定の同位体標識化合物、例えば、 ^3H および ^{14}C 等の放射性同位体が組み込まれたものは、薬物および/または基質組織分布アッセイに有用である。トリチウム化、すなわち ^3H 、および炭素-14、すなわち ^{14}C 同位体が、調製および検出可能性の容易さのため、特に好ましい。さらに、重水素、すなわち ^2H 等、より重い同位体との置換は、より優れた代謝安定性、例えば、インビボの半減期の増加または必要投与量の低減をもたらす、ある特定の治療的利点を得ることができ、したがって、いくつかの状況においては好ましい場合がある。同位体標識化合物は、一般に、非同位体標識試薬の代わりに、容易に利用可能な同位体標識試薬を用いて、以下のスキームおよび/または実施例において開示される手順を実行することによって調製することができる。

10

20

30

40

50

【0052】

例えば、本発明の化合物の特定のエナンチオマーが所望される場合、それは、不斉合成によって、またはキラル補助基での誘導によって調製することができ、この場合、結果として得られるジアステレオマー混合物を分離し、補助基を切断して、純粋な所望されるエナンチオマーを得る。あるいは、分子がアミノ等の塩基性官能基またはカルボキシル等の酸性官能基を含有する場合、ジアステレオマー塩は、適切な光学活性酸または塩基を用いて形成され、続いて当技術分野において周知の分別結晶化またはクロマトグラフィーの手段によって、このように形成されたジアステレオマーを分割し、続いて純粋なエナンチオマーを回収する。

【0053】

本明細書に記載されるように、本化合物は、任意の数の置換基または官能部分と置換され得ることが理解されるだろう。一般に、「任意に」という用語が先行するかどうかにかかわらず、「置換」という用語、および本発明の式中に含有される置換基は、所与の構造の水素ラジカルと、指定の置換基のラジカルとの置き換えを指す。任意の所与の構造において2つ以上の位置が、指定の群から選択される2つ以上の置換基で置換され得る場合、置換基は、全ての位置で同じであるかまたは異なるかのいずれかであり得る。本明細書に使用される際、「置換」という用語は、有機化合物の全ての許容可能な置換基を含むことが企図される。広範な態様において、許容可能な置換基には、有機化合物の非環式および環式、分枝および非分枝、炭素環式および複素環式、芳香族および非芳香族の置換基が含まれる。本発明の目的で、窒素等のヘテロ原子は、ヘテロ原子の原子価を満たす、本明細書に記載される有機化合物の水素置換基および/または許容可能な置換基を有し得る。さらに、本発明は、いかなる手段によっても、有機化合物の許容可能な置換基によって限定されることを意図するものではない。本発明により想定される置換基と変数との組み合わせは、好ましくは、例えば、感染性疾患または増殖性障害の治療に有用な安定した化合物の形成をもたらすものである。本明細書に使用される「安定した」という用語は、好ましくは、製造を可能にするのに十分な安定性を有し、検出するのに十分な期間、および好ましくは本明細書に詳述される目的に有用であるのに十分な期間、化合物の完全性を維持する化合物を指す。

【0054】

本明細書に使用される際、「獲得免疫応答」という用語は、任意の種類の抗原特異的免疫応答を指す。当技術分野において特異的免疫応答としても知られており、リンパ球が関与する獲得免疫応答はまた、免疫学的記憶を特徴とし、それによって、抗原への2回目以降の暴露に対する応答は、抗原への1回目の暴露に対する応答よりも激しくなる。獲得免疫応答という用語は、体液性(抗体)免疫および細胞媒介性(細胞)免疫の両方を包含する。

【0055】

本明細書に使用される際、「アレルギー」とは、物質(アレルゲン)に対する獲得過敏性を指す。アレルギー状態には、湿疹、アレルギー性鼻炎または鼻感冒、花粉症、喘息、

蕁麻疹（じんましん）および食物アレルギー、ならびに他のアトピー性状態が含まれる。

【0056】

本明細書に使用される際、「抗原性物質」という用語は、獲得（特異的）免疫応答を誘発する任意の物質を指す。抗原は、典型的に、T細胞抗原受容体、抗体、またはB細胞抗原受容体によって特異的に結合され得る任意の物質である。抗原性物質には、ペプチド、タンパク質、炭水化物、脂質、リン脂質、核酸、オータコイド、およびホルモンが挙げられるがこれらに限定されない。抗原性物質はさらに、具体的には、アレルゲン、癌抗原、および微生物抗原として分類される抗原を含む。

【0057】

本明細書に使用される際、「喘息」とは、炎症、気道の狭窄、および吸入剤に対する気道の反応性の増加を特徴とする、呼吸器系の障害を指す。喘息は、限定されないが、アトピー性またはアレルギー性症状と関連することが多い。例えば、喘息は、アレルゲンへの暴露、寒気への暴露、呼吸感染、および運動により引き起こされ得る。

10

【0058】

本明細書に使用される際、「自己免疫疾患」、ならびに同等な「自己免疫障害」および「自己免疫」という用語は、宿主由来の組織または器官に対する、免疫学的に媒介される急性または慢性の損傷を指す。これらの用語は、細胞および抗体の両方に媒介される自己免疫現象、ならびに器官特異的および器官非特異的自己免疫を包含する。自己免疫疾患には、インスリン依存性糖尿病、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、アテローム性動脈硬化、乾癬、および炎症性腸疾患が含まれる。自己免疫疾患にはまた、強直性脊椎炎、自己免疫性溶血性貧血、ベーチェット病、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギラン・バレー症候群、橋本甲状腺炎、特発性血小板減少性紫斑病、重症筋無力症、悪性貧血、結節性多発動脈炎、多発性筋炎/皮膚筋炎、原発性胆汁性肝硬変、サルコイドーシス、硬化性胆管炎、シェーグレン症候群、全身性硬化症（強皮症およびCREST症候群）、高安動脈炎、側頭動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、抗リン脂質抗体症候群、および自己免疫関連心血管疾患が挙げられるが、これらに限定されない。自己免疫疾患にはまた、ある特定の免疫複合体関連疾患が含まれる。

20

【0059】

本明細書に使用される際、「癌」および同等な「腫瘍」という用語は、宿主起源の異常複製細胞が、対象において検出可能な量で存在する状態を指す。癌は、悪性または非悪性癌であり得る。癌または腫瘍には、胆管癌、脳癌、乳癌、子宮頸部癌、絨毛癌、結腸癌、子宮内膜癌、食道癌、胃（g a s t r i c）（胃（s t o m a c h））癌、上皮内新生物、白血病、リンパ腫、肝臓癌、肺癌（例えば、小細胞および非小細胞）、黒色腫、神経芽細胞腫、口腔癌、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、直腸癌、腎（腎臓）癌、肉腫、皮膚癌、精巣癌、甲状腺癌、ならびに他の癌腫および肉腫が挙げられるが、これらに限定されない。癌は、原発性または転移性であり得る。

30

【0060】

本明細書に使用される際、「CpG DNA」という用語は、シトシン-グアニン（CG）ジヌクレオチドを含有する免疫賦活性核酸を指し、そのC残基は、非メチル化である。免疫調節に対するCpG核酸の作用は、米国特許第号6,194,388号、同第6,207,646号、同第6,239,116号、および同第6,218,371号等の米国特許に広範に記載され、W098/37919号、W098/40100号、W098/52581号、およびW099/56755号等の国際特許出願に公開されている。免疫賦活性核酸の全体が非メチル化であり得るか、または部分が非メチル化であり得るが、少なくとも5'-CG-3'のCは、非メチル化でなければならない。

40

【0061】

一実施形態において、CpG DNAは、5'-TCGTCGTTTTGTCGTTTTGTCGTTT-3'（ODN 2006、配列番号：1）により得られる塩基配列を有するCpG ODNである。CpG ODNは、構造および機能によって、少なくとも次の3つのクラスまたは種類にさらに分類され、これらの全ては、本明細書に使用されるC

50

pG DNAという用語に包含されることを意図する：ODN 2006等のBクラスのCpG ODNには、最初に記載された免疫賦活CpG ODNが含まれ、特徴としてB細胞およびNK細胞を活性化するが、I型インターフェロン（例えば、IFN-a）の発現を誘発しないか、またはわずかに誘発するだけである。公開済みのPCT国際出願WO 01/22990号に記載のAクラスのCpG ODNは、CpGモチーフを組み込み、キメラホスホジエステル/ホスホロチオエート骨格を含み、特徴としてNK細胞を活性化し、大量のIFN-aを発現する形質細胞様樹状細胞を誘発するが、B細胞を活性化しないか、またはわずかに活性化するだけである。AクラスのCpG ODNの例は、5'-G*G*GGGACGATCGTCG*G*G*G*G*G-3'（ODN 2216、配列番号：2）であり、ここで、「*」はホスホロチオエートを表し、「*」の欠如はホスホジエステルを表す。CクラスのCpG ODNは、CpGを組み込み、全体にホスホロチオエート骨格を含み、GCリッチな回文領域または回文に近い領域を含み、B細胞の活性化およびIFN-a発現の誘発の両方が可能である。CクラスのCpG ODNは、例えば、公開済みの米国特許出願第2003/0148976号に記載されている。CクラスのCpG ODNの例は、5'-TCGTCGTTTTCGGCGCGCGCCG-3'（ODN 2395、配列番号3）である。種々のクラスのCpG ODNの概説については、Vollmer J. et al. (2004) Eur. J. Immunol. 34:251-62もまた参照されたい。

10

【0062】

本明細書に使用される際、「サイトカイン」とは、免疫細胞の活性化および機能の状態に影響を与える特異的受容体を通じて免疫細胞に作用する、多数の可溶性タンパク質または糖タンパク質のいずれかを指す。サイトカインには、インターフェロン、インターロイキン、腫瘍壊死因子、形質転換成長因子、コロニー刺激因子（CSF）、ケモカイン等が挙げられる。種々のサイトカインは、自然免疫、獲得免疫、またはその両方に影響を与える。サイトカインには具体的に、IFN-a、IFN-p、IFN-y、IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL-10、IL-12、IL-13、IL-18、TNF-a、TGF- β 、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）、および顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）が挙げられるが、これらに限定されない。ケモカインには具体的に、IL-8、IP-10、I-TAC、RANTES、MIP-1a、MIP-1p、Gro-a、Gro-g、Gro-y、MCP-1、MCP-2、およびMCP-3が挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

【0063】

ほとんどの成熟CD4+Tヘルパー細胞は、Th1またはTh2という2つのサイトカイン関連交差制御性サブセットまたは表現型のうちの1つに分類することができる。Th1細胞は、IL-2、IL-3、IFN- γ 、GM-CSF、および高レベルのTNF-aと関連する。Th2細胞は、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL-10、IL-13、GM-CSF、および低レベルのTNF-aと関連する。Th1サブセットは、細胞媒介性免疫、およびマウスにおけるIgG2aへの免疫グロブリンクラススイッチを特徴とする体液性免疫の両方を促進する。Th1応答はまた、遅延型過敏症および自己免疫疾患と関連し得る。Th2サブセットは、原発性体液性免疫を誘発し、マウスにおけるIgEおよびIgG1への免疫グロブリンクラススイッチを誘発する。Th1応答と関連する抗体アイソタイプは、一般に、良好な中和およびオプソニン化能力を有するが、Th2応答と関連するものは、アレルギー応答とより関連している。

40

【0064】

いくつかの因子は、Th1またはTh2プロファイルへの分化決定に影響を及ぼすことが示されている。最も特徴のある制御因子は、サイトカインである。IL-12およびIFN- γ は、正のTh1制御因子および負のTh2制御因子である。IL-12は、IFN- γ 産生を促進し、IFN- γ は、IL-12の正のフィードバックをもたらす。IL-4およびIL-10は、Th2サイトカインプロファイルの確立に必要とされ、Th1サイトカイン産生を下方制御すると見られ、IL-4の作用は、いくつかの場合において

50

は、IL-12のものよりも優勢である。IL-13は、IL-4に類似の方法で、LPSに誘発される単球によって、IL-12およびTNF-aを含む炎症性サイトカインの発現を阻害することが示された。

【0065】

本明細書に使用される際、「有効量」とは、所望される結果を得るかまたは促進するために必要または十分な任意の量を指す。いくつかの例において、有効量は、治療有効量である。治療有効量は、対象において所望される生物学的応答を促進または達成するために必要または十分な任意の量である。いずれの具体的な用途のための有効量も、治療される疾患もしくは状態、投与される具体的な薬剤、対象の寸法、または疾患もしくは状態の重症度に応じて多様であり得る。当業者であれば、過度の実験を必要とすることなく、特定の薬剤の治療有効量を経験的に決定することができる。

10

【0066】

本明細書に使用される際、「移植片拒絶」とは、宿主以外の源に由来する組織または器官に対する、免疫学的に媒介される、超急性、急性、または慢性の損傷を指す。したがって、この用語は、細胞および抗体の両方に媒介される拒絶、ならびに同種移植片および異種移植片の両方の拒絶を包含する。

【0067】

本明細書に使用される際、「免疫細胞」という用語は、免疫系に属する細胞を指す。免疫細胞には、Tリンパ球(T細胞)、Bリンパ球(B細胞)、ナチュラルキラー(NK)細胞、顆粒球、好中球、マクロファージ、単球、樹状細胞、ならびに上述のものいずれかの特別な形態、例えば、形質細胞様樹状細胞、形質細胞、NKT、Tヘルパー、および細胞傷害性T細胞(CTL)が含まれる。

20

【0068】

本明細書に使用される際、「免疫複合体」という用語は、抗体および抗体により特異的に結合される抗原を含む、任意の抱合体を指す。一実施形態において、抗原は、自己抗原である。

【0069】

本明細書に使用される際、「核酸を含む免疫複合体」という用語は、抗体および抗体により特異的に結合される核酸含有抗原を含む、任意の抱合体を指す。核酸含有抗原には、クロマチン、リボソーム、小核タンパク質、ヒストン、ヌクレオソーム、DNA、RNA、またはそれらの任意の組み合わせが含まれ得る。抗体は、核酸含有抗原の核酸成分に特異的に結合し得るが、必ずしも結合する必要はない。いくつかの実施形態において、「核酸を含む免疫複合体」という用語はまた、HMGB1、核酸LL-37、ならびにヒストン、転写因子、および酵素等の他の核酸結合タンパク質といった、非抗体複合体を指す。

30

【0070】

本明細書に使用される際、「免疫複合体関連疾患」という用語は、全身性エリテマトーデス(SLE)および関連結合組織疾患、関節リウマチ、C型肝炎およびB型肝炎関連免疫複合体疾患(例えば、クリオグロブリン血症)、ベーチェット症候群、自己免疫系球体腎炎、ならびにLDL/抗LDL免疫複合体の存在と関連する血管障害を含むがこれらに限定されない、免疫複合体の産生および/または組織沈着を特徴とする任意の疾患を指す。

40

【0071】

本明細書に使用される際、「免疫不全」とは、対象の免疫系が、正常な能力で機能しないか、あるいは対象の免疫応答を促進して、例えば、対象における腫瘍もしくは癌(例えば、脳、肺(例えば、小細胞および非小細胞)、卵巣、乳房、前立腺、結腸、ならびに他の癌腫および肉腫)、または感染を排除するのに有用であろう能力で機能しない、疾患または障害を指す。免疫不全は、獲得され得るか、または先天性であり得る。

【0072】

本明細書に使用される際、「対象における免疫賦活性核酸関連応答」とは、対象への免疫賦活性核酸の投与に関連する、対象における測定可能な応答を指す。このような応答に

50

は、サイトカイン、ケモカイン、成長因子、または免疫グロブリンの同化、免疫細胞表面活性化マーカーの発現、Th1/Th2の偏り、および臨床疾患活性が含まれるがこれらに限定されない。

【0073】

本明細書に使用される際、「感染」および同等な「感染性疾患」という用語は、感染性生物または物質が、検出可能な量で、対象の血中または通常は無菌である組織もしくは通常は無菌である部分に存在する状態を指す。感染性生物および物質には、ウイルス、細菌、真菌、および寄生生物が挙げられる。これらの用語は、急性および慢性感染の両方、ならびに敗血症を包含する。

【0074】

本明細書に使用される際、「自然免疫応答」という用語は、ある特定の病原体関連分子パターン(PAMP)に対する任意の種類免疫応答を指す。当技術分野において自然または天然の免疫としても知られている自然免疫には、主として、好中球、顆粒球、単核貪食細胞、樹状細胞、NK細胞、およびNK細胞が関与する。自然

免疫応答には、I型インターフェロン産生(例えば、IFN-a)、好中球活性化、マクロファージ活性化、食作用、オプソニン化、補体活性化、およびそれらの任意の組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

【0075】

本明細書に使用される際、「自己DNA」という用語は、宿主対象のゲノム由来の任意のDNAを指す。一実施形態において、自己DNAには、宿主対象由来の相補的DNA(cDNA)が含まれる。自己DNAには、無傷および分解されたDNAが含まれる。

【0076】

本明細書に使用される際、「自己RNA」という用語は、宿主対象のゲノム由来の任意のRNAを指す。一実施形態において、自己RNAは、宿主対象由来のメッセンジャーRNA(mRNA)である。別の実施形態において、自己RNAは、マイクロRNA等の制御性RNAである。一実施形態において、自己RNAには、宿主対象由来のリボソームRNA(rRNA)が含まれる。自己RNAには、無傷および分解されたRNAが含まれる。

【0077】

本明細書に使用される際、「対象」という用語は、脊椎動物を指す。一実施形態において、対象は哺乳動物である。一実施形態において、対象はヒトである。他の実施形態において、対象は、非ヒト霊長類、実験動物、家畜、馴化動物、および非馴化動物を含むがこれらに限定されない非ヒト脊椎動物である。

【0078】

本明細書に使用される際、「TLR媒介性免疫賦活を有するか、またはそれを発症する危険性にある対象」とは、PAMPまたは他のTLRリガンドに暴露されたか、または暴露の危険性にある対象を指す。

【0079】

本明細書に使用される際、「Toll様受容体」および同等な「TLR」という用語は、病原体関連分子パターン(PAMP)を認識し、自然免疫における重要なシグナル伝達要素として機能する、少なくとも10個の高度に保存された哺乳動物のパターン認識受容体タンパク質(TLR1~TLR10)のファミリーの任意のメンバーを指す。TLRポリペプチドは、ロイシンリッチ反復配列を有する細胞外(細胞質外)ドメイン、膜貫通ドメイン、およびTLRシグナル伝達に関与する細胞内(細胞質内)ドメインを含む特徴的な構造を共有する。TLRには、ヒトTLRが含まれるが、これらに限定されない。

【0080】

現在知られている10個全てのヒトTLRの核酸およびアミノ酸配列は、GenBank等の公共のデータベースから利用可能である。同様に、多くの非ヒト種由来の種々のTLRの核酸およびアミノ酸配列もまた、GenBankを含む公共のデータベースから利用可能である。例えば、ヒトTLR9(hTLR9)の核酸およびアミノ酸配列は、それ

10

20

30

40

50

それ、GenBank 受託番号 AF245704 (ヌクレオチド145~3243に及びコード領域) およびAAF78037として見出すことができる。マウスTLR9 (mTLR9) の核酸およびアミノ酸配列は、それぞれ、GenBank 受託番号AF348140 (ヌクレオチド40~3138に及びコード領域) およびAAK29625として見出すことができる。推定ヒトTLR9タンパク質は、1,032個のアミノ酸を含有し、75.5%の全体的なアミノ酸同一性をマウスTLR9と共有する。他のTLRタンパク質と同様に、ヒトTLR9は、細胞外ロイシンリッチ反復配列(LRR) および細胞質Toll/インターロイキン-1R (TIR) ドメインを含有する。それはまた、シグナルペプチド(残基1~25) および膜貫通ドメイン(残基819~836) を有する。

【0081】

ヒトTLR8 (hTLR8) の核酸およびアミノ酸配列は、それぞれ、GenBank 受託番号AF245703 (ヌクレオチド49~3174に及びコード領域) およびAAF78036として見出すことができる。マウスTLR8 (mTLR8) の核酸およびアミノ酸配列は、それぞれ、GenBank 受託番号AY035890 (ヌクレオチド59~3157に及びコード領域) およびAAK62677として見出すことができる。

【0082】

ヒトTLR7 (hTLR7) の核酸およびアミノ酸配列は、それぞれ、GenBank 受託番号AF240467 (ヌクレオチド135~3285に及びコード領域) およびAAF60188として見出すことができる。マウスTLR7 (mTLR7) の核酸およびアミノ酸配列は、それぞれ、GenBank 受託番号AY035889 (ヌクレオチド49~3201に及びコード領域) およびAAK62676として見出すことができる。

【0083】

ヒトTLR3 (hTLR3) の核酸およびアミノ酸配列は、それぞれ、GenBank 受託番号NM003265 (ヌクレオチド102~2816に及びコード領域) およびNP003256として見出すことができる。マウスTLR3 (hTLR3) の核酸およびアミノ酸配列は、それぞれ、GenBank 受託番号AF355152 (ヌクレオチド44~2761に及びコード領域) およびAAK26117として見出すことができる。

【0084】

hTLR1は遍在的に発現するが、hTLR2、hTLR4、およびhTLR5は、単球、多形核食細胞、および樹状細胞中に存在する。Muzio M., et al. (2000) J. Leukoc. Biol. 67: 450-6。最近の刊行物により、hTLR1、hTLR6、hTLR7、hTLR9、およびhTLR10がヒトB細胞中に存在することが報告された。ヒトTLR7およびhTLR9は、形質細胞様樹状細胞(pDC)中に存在し、一方で骨髄樹状細胞は、hTLR7およびhTLR8を発現するが、hTLR9は発現しない。ヒトTLR8は、しかしながら、pDCでは発現しないと見られる。

【0085】

炎症誘発性インターロイキン1受容体(IL-1R)ファミリーのメンバーとして、TLRは、Toll/IL-1R相同性(TIR)ドメインと称される、それらの細胞質ドメインの相同性を共有する。PCT公開出願第PCT/US98/08979号およびPCT/US01/16766号を参照されたい。TLRによって媒介される細胞内シグナル伝達機序は、一般に、非常に重要な役割を有すると見られる、MyD88および腫瘍壊死因子受容体関連因子6(TRAF6)と類似すると考えられる。Wesche H., et al. (1997) Immunity 7: 837-47、Medzhitov R., et al. (1998) Mol Cell 2: 253-8、Adachi O., et al. (1998) Immunity 9: 143-50、Kawai T., et al. (1999) Immunity 11: 115-22)、Cao Z., et al. (1996) Nature 383: 443-6、Lomaga M.A., et al. (1999) Genes Dev 13: 1015-24。MyD88とTRAF6との間のシグナル変換は、少なくともIRAK-1およびIRAK-2を含む

10

20

30

40

50

、セリン - スレオニンキナーゼ I L - 1 受容体関連キナーゼ (I R A K) のメンバーが関与することが知られている。Muzio M., et al. (1997) Science 278:1612-5。

【0086】

簡潔には、MyD88は、TLRまたはIL-1RのTIRドメインとIRAK (IRAK-1、IRAK-2、IRAK-4、およびIRAK-Mの少なくともいずれか1つを含む)との間のアダプター分子として機能すると考えられる。MyD88は、C末端Toll相同性ドメインおよびN末端デスドメインを含む。MyD88のToll相同性ドメインは、TLRまたはIL-1RのTIRドメインと結合し、MyD88のデスドメインは、セリンキナーゼIRAKのデスドメインと結合する。IRAKは、TRAF6と相互作用し、これは、1つが転写因子NF-KBの活性化をもたらす、もう1つが活性化因子タンパク質-1 (AP-1) 転写因子ファミリーのメンバーであるJunおよびFosの活性化をもたらす、少なくとも2つの経路への通路として機能する。NF-KBの活性化には、MAP3キナーゼ (MAPK) ファミリーのメンバーであるTAKE-1、およびIKBキナーゼの活性化が関与する。IκBキナーゼは、IKBをリン酸化し、その分解およびNF-KBの核への転位をもたらす。JunおよびFosの活性化には、MAPキナーゼキナーゼ (MAPKK) およびMAPキナーゼERK、p38、ならびにJNK/SAPKが関与すると考えられる。NF-KBおよびAP-1のいずれも、種々のサイトカインおよび共賦活分子の遺伝子を含む、多くの重要な免疫応答遺伝子の転写を制御することに関与する。Aderem A., et al. (2000) Nature 406:782-7、Hacker H., et al. (1999) EMBO J 18:6973-82を参照されたい。

10

20

【0087】

本明細書に使用される際、「TLRリガンド」、ならびに同等な「TLRのリガンド」および「TLRシグナル伝達アゴニスト」という用語は、TIRドメイン以外のTLRドメインを通じてTLRと直接的または間接的に相互作用し、TLR媒介性シグナル伝達を誘発する、本明細書に記載される式Iによる小分子以外の分子を指す。一実施形態において、TLRリガンドは、天然リガンド、すなわち、天然に見られるTLRリガンドである。一実施形態において、TLRリガンドとは、TLRの天然リガンド以外の分子、例えば、ヒトの活動によって調製される分子を指す。一実施形態において、TLRはTLR9であり、TLRシグナルアゴニストはCpG核酸である。

30

【0088】

全てではないが、多数のTLRのリガンドについて説明されている。例えば、TLR2が、ペプチドグリカンおよびリポペプチドに反応してシグナル伝達を行うことが報告されている。Yoshimura A., et al. (1999) J. Immunol. 163:1-5、Brightbill H.D., et al. (1999) Science 285:732-6、Aliprantis A.O., et al. (1999) Science 285:736-9、Takeuchi O., et al. (1999) Immunity 11:443-51、Underhill D.M., et al. (1999) Nature 401:811-5。TLR4は、リポ多糖 (LPS) に反応してシグナル伝達を行うことが報告されている。Hoshino K., et al. (1999) Immunol. 162:3749-52、Poltorak A., et al. (1998) Science 282:2085-8、Medzhitov R., et al. (1997) Nature 388:394-7を参照されたい。細菌性フラジェリンは、TLR5の天然リガンドであると報告されている。Hayashi F., et al. (2001) Nature 410:1099-1103を参照されたい。TLR6は、TLR2と併せて、プロテオグリカンに反応してシグナル伝達を行うことが報告されている。Ozinsky A., et al. (2000) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97:13766-71、Takeuchi O., et al. (2001) Int. Immunol. 13:933-40を参照

40

50

されたい。

【0089】

最近、TLR9が、CpG DNAの受容体であることが報告された。Hemmi H., et al. (2000) Nature 408:740-5、Bauer S., et al. (2001) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98:9237-42。細菌性DNA、およびシトシンが非メチル化であるCGジヌクレオチドを有する合成DNAを含むCpG DNAは、本明細書の他の箇所でより詳細に説明されている。Marshak-Rothsteinらもまた、最近、TLR9シグナル伝達が、ある特定の自己免疫疾患において、IgGおよびクロマチンを含有する免疫複合体に応答して生じ得るといふ所見を報告した。Leadbetter E.A., et al. (2002) Nature 416:595-8。したがって、広範な意味で、TLR9は、核酸が好適な状況において、例えば、免疫複合体の一部として存在する場合、DNAまたはRNAのいずれかである自己または非自己核酸に応答してシグナル伝達を行うことができると見られる。

10

【0090】

最近、抗ウイルス活性を有するある特定のイミダゾキノリン化合物が、TLR7およびTLR8のリガンドであることが報告された。Hemmi H., et al. (2002) Nat. Immunol. 3:196-200、Jurk M., et al. (2002) Nat. Immunol. 3:499。イミダゾキノリンは、抗ウイルスおよび抗腫瘍特性を有する免疫細胞の強力な合成活性化因子である。野生型およびMyD88欠損マウスに由来するマクロファージを使用して、Hemmiらは、最近、イミキモドおよびレシキモド(R848)という2つのイミダゾキノリンが、TLRを通じた活性化と一致して、腫瘍壊死因子(TNF)およびインターロイキン-12(IL-12)を誘発し、野生型細胞においてのみNF-KBを活性化することを報告した。Hemmi H., et al. (2002) Nat. Immunol. 3:196-200。TLR7欠損であるが、他のTLRは欠損していないマウスに由来するマクロファージは、これらのイミダゾキノリンに応答して検出可能なサイトカインを生成しなかった。さらに、イミダゾキノリンは、野生型マウス由来の細胞において、脾臓B細胞の用量依存性増殖および細胞内シグナル伝達カスケードの活性化を誘発したが、TLR7-/-マウス由来の細胞では誘発しなかった。ルシフェラーゼ分析により、ヒト胎児腎臓細胞におけるヒトTLR7の発現は、レシキモドに反応してNF-KB活性化をもたらすが、TLR2またはTLR4の発現はそれをもたらさないことが確立された。Hemmiらの発見は、したがって、これらのイミダゾキノリン化合物が、TLR7を通じたシグナル伝達を誘発し得る、TLR7の非天然リガンドであることを示唆した。最近、R848もまた、ヒトTLR8のリガンドであることが報告された。Jurk M., et al. (2002) Nat. Immunol. 3:499を参照されたい。ssRNAが天然リガンドであること、ならびにRNA複合体によるTLR7および/またはTLR8の異常な賦活が自己免疫に関与することもまた報告されている。

20

30

【0091】

最近、TLR3のリガンドに、ポリ(I:C)および二本鎖RNA(dsRNA)が含まれることが報告された。本発明の目的で、ポリ(I:C)および二本鎖RNA(dsRNA)は、オリゴヌクレオチド分子として分類される。広範なTLRのうちの1つを発現する腎臓細胞を、ポリ(I:C)で刺激することによって、Alexopoulouらは、TLR3を発現する細胞のみが、NF-aBを活性化することにより応答することを報告した。Alexopoulou L., et al. (2001) Nature 413:732-8を参照されたい。

40

【0092】

Alexopoulouらはまた、ポリ(I:C)で刺激した野生型細胞は、NF-KBを活性化し、炎症性サイトカインIL-6、IL-12、およびTNF-aを産生するが、対応するTLR3-/-細胞の応答は、著しく低かったことを報告した。対照的に、

50

T L R 3 - / - 細胞は、リポ多糖、ペプチドグリカン、および CpG ジヌクレオチドに
応答して、野生型細胞と同等の応答を示した。MyD88 - / - 細胞の分析は、このアダプ
タータンパク質が、dsRNA に誘発されるサイトカインの産生および増殖応答に関与す
るが、NF - K B および MAP キナーゼの活性化は影響を受けないことを示し、これらの
細胞応答の別々の経路を示している。Alexopoulos らは、T L R 3 が、ウイル
スに対する宿主防御において役割を有し得ることを提案した。

【 0 0 9 3 】

本明細書に使用される際、「T L R を発現する細胞」とは、天然または人工のいずれか
で、機能的 T L R を発現する任意の細胞を指す。機能的 T L R は、そのリガンドとの相互
作用に応答してシグナルを誘発することができる、全長 T L R タンパク質またはそのフラ
グメントである。

10

【 0 0 9 4 】

一般に、機能的 T L R には、全長 T L R の細胞外ドメインの少なくとも T L R リガンド
結合フラグメント、および別の T o l l 相同性ドメイン含有ポリペプチド、例えば、My
D 8 8 と相互作用することができる少なくとも T I R ドメインのフラグメントが含まれる
。種々の実施形態において、機能的 T L R は、T L R 1、T L R 2、T L R 3、T L R 4
、T L R 5、T L R 6、T L R 7、T L R 8、T L R 9、および T L R 1 0 から選択され
る全長 T L R である。

【 0 0 9 5 】

化合物

20

一態様において、免疫系調節剤としての新規なイミダゾキノリン化合物について記載す
る。クロロキン、キンダゾリン、およびキナクリンのものに類似の置換基を有するアゴニ
ストであるイミダゾキノリン、ならびに本明細書に開示されるイミダゾキノリン化合物は
、免疫複合体関連疾患および自己免疫障害を治療するための方法を含む、インビトロおよ
びインビボ両方において、免疫応答を阻害するための方法に有用である。いかなる理論ま
たは機序にも束縛されるものではなく、本発明によって記載される小分子は、T L R との
相互作用を介して免疫賦活に影響を及ぼすと考えられる。より具体的には、本発明によ
って記載される小分子の多くは、T L R 拮抗作用を介して免疫賦活を阻害すると考えられる
。具体的には、本発明によって記載される小分子の多くは、T L R 9、8、7、3 の拮抗
作用を介して免疫賦活を阻害すると考えられる。

30

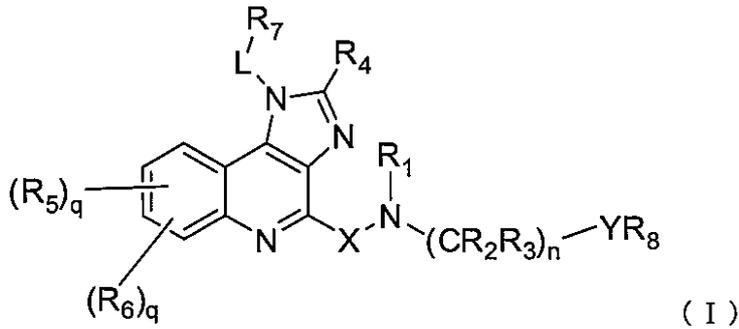
【 0 0 9 6 】

別の態様において、本発明は、新規なイミダゾキノリン組成物を提供する。以下により
詳細に記載されるように、これらの組成物および他のイミダゾキノリン組成物は、免疫複
合体関連疾患および自己免疫障害の治療のための方法を含む、インビトロおよびインビボ
両方において免疫応答を阻害するための方法に有用である。さらに、本明細書に記載され
る新規なイミダゾキノリン組成物は、マラリアの予防および治療、ならびに他の疾患の治
療に使用可能であると考えられる。

【 0 0 9 7 】

一態様において、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩について説明し、

【化 1 1】



10

式中、

Xは、存在しないか、またはアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、もしくは複素環であり、

R₁の各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールであり、

R₂およびR₃の各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、OH、アルコキシ、-(CH₂)_pNR_aR_bであるか、またはR₂およびR₃は、それらが結合する炭素原子と一緒に、(C₃-C₇)シクロアルキルを任意に形成し、

20

nは、2~4の整数であり、

各qは、1~2の整数であり、

Yは、NR₉またはOであり、

R₈は、水素、アルキル、シクロアルキル、単環式複素環、またはアリールであり、

R₉は、H、Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、t-Bu、CH₂CMe₃、Ph、CH₂Ph、C(=O)R₁₂、(CH₂)_pOR_a、および(CH₂)_pNR_bR_cであり、式中、R₁₂は、アルキル、フェニル、または複素環であり、R_a、R_b、およびR_cは、それぞれ独立して、水素もしくは(C₁-C₄)アルキルであるか、またはR_bおよびR_cは、それらが結合する窒素原子と一緒に、3~7個の環原子を含有する飽和もしくは不飽和の複素環式環を形成し、この環は、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択されるもう1つのヘテロ原子を任意に含有し得、アルキル、フェニル、およびベンジルからなる群から選択される同じかまたは異なり得る1~4個の基によって任意に置換され得、pは2~4であるか、

30

あるいは、前記R₈およびR₉は、それらが結合する窒素原子と一緒に、1~4個のヘテロ原子を含む複素環を任意に形成し、複素環は、(C₁-C₄)アルキルによって任意に置換されるか、

あるいは、R₁およびR₈は、2~4個のヘテロ原子を含む複素環を任意に形成し、複素環は、(C₁-C₄)アルキルによって任意に置換され、

R₄は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、CF₃、OCF₃、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アリール、複素環、OR_a、-CH₂OR_a、SR_a、S(=O)R_a、S(=O)₂R_a、NR_bR_c、S(=O)₂NR_bR_c、C(=O)OR_a、C(=O)R_a、C(=O)NR_bR_c、OC(=O)R_a、OC(=O)NR_bR_c、NR_bC(=O)OR_a、NR_bC(=O)R_aであり、

40

R₅およびR₆は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、CF₃、OCF₃、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アリール、複素環、OR_a、SR_a、S(=O)R_a、S(=O)₂R_a、NR_bR_c、S(=O)₂NR_bR_c、C(=O)OR_a、C(=O)R_a、C(=O)NR_bR_c、OC(=O)R_a、OC(=O)NR_bR_c、NR_bC(=O)OR_a、NR_bC(=O)R_a、アルカール、アルキル複素環式、もしくはNR_b(CH₂)_pNR_bR_cであるか、または前記R₅およびR₆は、

50

それらが結合する炭素原子と一緒にあって、1～4個のヘテロ原子を含む複素環を任意に形成し、複素環は、(C₁ - C₄)アルキルで任意に置換され、

Lは、存在しないか、または2～10個の炭素原子を含有するアルキルもしくはアルケニルであり、

R₇は、H、アルキル、ヘテロアリール、-O(CH₂)_pOR_a、またはNR₁₀R₁₁であり、ヘテロアリールは、(C₁ - C₄)アルキルで任意に置換され、

R₁₀およびR₁₁は、それぞれ独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アリール、もしくはアルキルアリールであるか、またはR₁₀およびR₁₁は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって複素環を形成し、

pは、0、1、2、3、4、5、または6の整数であり、

R_aの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールであり、

R_bおよびR_cの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであるか、または前記R_bおよびR_cは、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1～4個のヘテロ原子を含む複素環を任意に形成し、複素環は、(C₁ - C₄)アルキルで任意に置換される。

【0098】

いくつかの実施形態において、Xは存在しない。他の実施形態において、Xはアルキルである。さらに他の実施形態において、Xはシクロアルキルである。さらに他の実施形態において、Xは複素環である。さらに他の実施形態において、Xはアラルキルである。さらに他の実施形態において、Xは-フェニル-(CH₂)-である。

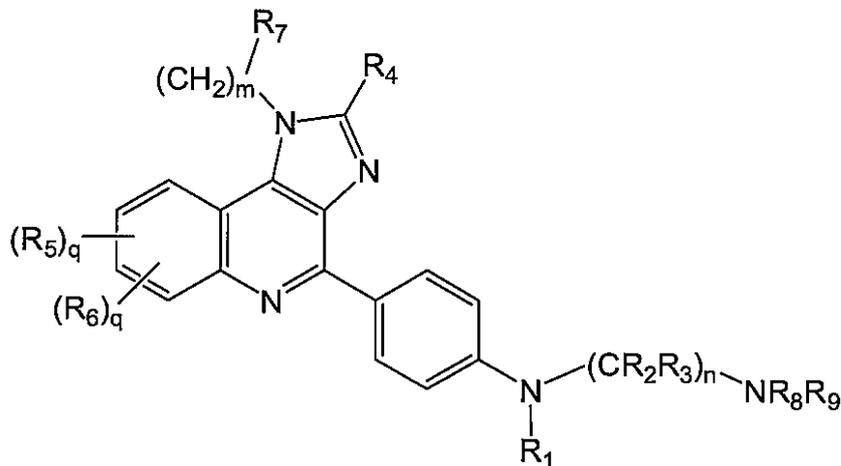
【0099】

前述の実施形態のいずれにおいても、Lは、2～4個の炭素原子を含有するアルキルまたはアルケニルである。

【0100】

他の実施形態において、式(I)の化合物は、式(II)の構造を有し、

【化12】



(II)

式中、

R₁の各存在は、独立して、水素、(C₁ - C₄)アルキル、(C₃ - C₇)シクロアルキル、(C₂ - C₆)アルケニル、(C₂ - C₆)アルキニル、アリール、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る1～3個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る5～7員複素環であり、複素環は、(C₁ - C₄)アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

R₂およびR₃の各存在は、独立して、水素、(C₁ - C₄)アルキル、(C₃ - C₇

) シクロアルキル、OH、(C₁ - C₄) アルコキシ、-(CH₂)_p NR_a R_b であるか、または R₂ および R₃ は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、(C₃ - C₆) シクロアルキルを任意に形成し、

R₈ は、水素、(C₁ - C₄) アルキル、(C₃ - C₇) シクロアルキル、アリール、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環であり、複素環は、(C₁ - C₄) アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

R₉ は、H、Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、t-Bu、CH₂ CMe₃、Ph、CH₂ Ph、C(=O) R₁₂、(CH₂)_p OR_a、および (CH₂)_p NR_b R_c であり、式中、R₁₂ は、(C₁ - C₄) アルキル、フェニル、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環であり、複素環は、(C₁ - C₄) アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、R_a、R_b、および R_c は、それぞれ独立して、水素もしくは (C₁ - C₄) アルキルであるか、または R_b および R_c は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、3 ~ 7 個の環原子を含有する飽和もしくは不飽和の複素環式環を形成し、この環は、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択されるもう 1 つのヘテロ原子を任意に含有し得、アルキル、フェニル、およびベンジルからなる群から選択される同じかまたは異なり得る 1 ~ 4 個の基で任意に置換され得、p は 2 ~ 4 であるか、

あるいは、前記 R₈ および R₉ は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む飽和または不飽和であり得る 3 ~ 7 員複素環を任意に形成し、複素環は、(C₁ - C₄) アルキルによって任意に置換されるか、

あるいは、R₁ および R₈ は、2 ~ 4 個のヘテロ原子を含む飽和または不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環を任意に形成し、複素環は、(C₁ - C₄) アルキルによって任意に置換され、

R₄ は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、CF₃、OCF₃、(C₁ - C₄) アルキル、(C₃ - C₇) シクロアルキル、(C₂ - C₆) アルケニル、アリール、複素環、OR_a、-CH₂OR_a、SR_a、S(=O)R_a、S(=O)₂R_a、NR_bR_c、S(=O)₂NR_bR_c、C(=O)OR_a、C(=O)R_a、C(=O)NR_bR_c、OC(=O)R_a、OC(=O)NR_bR_c、NR_bC(=O)OR_a、NR_bC(=O)R_a であり、複素環は、窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかまたは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環式環であり、複素環は、(C₁ - C₄) アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

R₅ および R₆ は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、CF₃、OCF₃、(C₁ - C₄) アルキル、(C₃ - C₇) シクロアルキル、(C₂ - C₆) アルケニル、アリール、複素環、OR_a、SR_a、S(=O)R_a、S(=O)₂R_a、NR_bR_c、S(=O)₂NR_bR_c、C(=O)OR_a、C(=O)R_a、C(=O)NR_bR_c、OC(=O)R_a、OC(=O)NR_bR_c、NR_bC(=O)OR_a、NR_bC(=O)R_a、アルカール、アルキル複素環式、または NR_b(CH₂)_pNR_bR_c であり、複素環は、窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかまたは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環であり、複素環は、(C₁ - C₄) アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

L は、2 ~ 10 個の炭素原子を含有するアルキルまたはアルケニルであり、

R₇ は、H、(C₁ - C₄) アルキル、ヘテロアリール、-O(CH₂)_pOR_a、または NR₁₀R₁₁ であり、ヘテロアリールは、窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかまたは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和であり得る 5 ~ 6 員芳香環であり、ヘテロアリールは、(C₁ - C₄) アルキルで任意に置換され、

R₁₀ および R₁₁ は、それぞれ独立して、水素、(C₁ - C₄) アルキル、(C₃ - C₇) シクロアルキル、(C₂ - C₆) アルケニル、アリール、もしくは (C₁ - C₄) アルキルアリールであるか、または R₁₀ および R₁₁ は、それらが結合する窒素原子と

10

20

30

40

50

一緒になって、窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る 3 ~ 7 員複素環を形成し、複素環は、(C₁ - C₄) アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

m は、2 ~ 6 の整数であり、

n は、2 ~ 4 の整数であり、

各 q は、1 ~ 2 の整数であり、

R_a の各存在は、独立して、水素、(C₁ - C₄) アルキル、(C₃ - C₇) シクロアルキル、(C₂ - C₆) アルケニル、(C₅ - C₇) シクロアルケニル、(C₂ - C₆) アルキニル、アリール、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る 3 ~ 7 員複素環であり、複素環は、(C₁ - C₄) アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

10

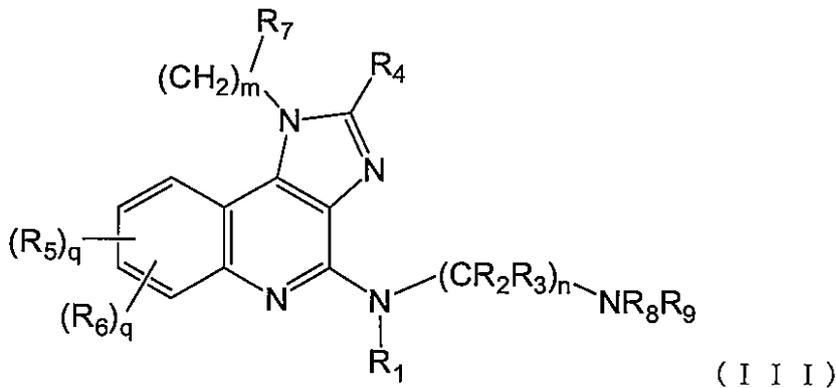
R_b および R_c の各存在は、独立して、水素、(C₁ - C₄) アルキル、(C₃ - C₇) シクロアルキル、アリール、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環であり、複素環は、(C₁ - C₄) アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換されるか、あるいは前記 R_b および R_c は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む飽和または不飽和であり得る 3 ~ 7 員複素環を任意に形成し、複素環は、(C₁ - C₄) アルキルで任意に置換される。

20

【0101】

さらに他の実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (III) の構造を有し、

【化13】



30

式中、

R₁ の各存在は、独立して、水素、(C₁ - C₄) アルキル、(C₃ - C₇) シクロアルキル、(C₂ - C₆) アルケニル、(C₂ - C₆) アルキニル、アリール、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環であり、複素環は、(C₁ - C₄) アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

40

R₂ および R₃ の各存在は、独立して、水素、(C₁ - C₄) アルキル、(C₃ - C₇) シクロアルキル、OH、(C₁ - C₄) アルコキシ、-(CH₂)_pNR_aR_b であるか、または R₂ および R₃ は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、(C₃ - C₆) シクロアルキルを任意に形成し、

R₈ は、水素、(C₁ - C₄) アルキル、(C₃ - C₇) シクロアルキル、アリール、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環であり、複素環は、(C₁ - C₄) アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

50

R₉ は、H、Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、t-Bu、CH₂CM₃、Ph、CH₂Ph、C(=O)R₁₂、(CH₂)_pOR_a、および(CH₂)_pNR_bR_cであり、式中、R₁₂は、(C₁-C₄)アルキル、フェニル、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る1~3個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る5~7員複素環であり、複素環は、(C₁-C₄)アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、R_a、R_b、およびR_cは、それぞれ独立して、水素もしくは(C₁-C₄)アルキルであるか、またはR_bおよびR_cは、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、3~7個の環原子を含有する飽和もしくは不飽和の複素環式環を形成し、この環は、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択されるもう1つのヘテロ原子を任意に含有し得、アルキル、フェニル、およびベンジルからなる群から選択される同じかまたは異なり得る1~4個の基で任意に置換され得、pは2~4であるか、

あるいは、前記R₈およびR₉は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1~4個のヘテロ原子を含む飽和または不飽和であり得る3~7員複素環を任意に形成し、複素環は、(C₁-C₄)アルキルによって任意に置換されるか、

あるいは、R₁およびR₈は、2~4個のヘテロ原子を含む飽和または不飽和であり得る5~7員複素環を任意に形成し、複素環は、(C₁-C₄)アルキルによって任意に置換され、

R₄は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、CF₃、OCF₃、(C₁-C₄)アルキル、(C₃-C₇)シクロアルキル、(C₂-C₆)アルケニル、アリール、複素環、OR_a、-CH₂OR_a、SR_a、S(=O)R_a、S(=O)₂R_a、NR_bR_c、S(=O)₂NR_bR_c、C(=O)OR_a、C(=O)R_a、C(=O)NR_bR_c、OC(=O)R_a、OC(=O)NR_bR_c、NR_bC(=O)OR_a、NR_bC(=O)R_aであり、複素環は、窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかまたは異なり得る1~3個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和であり得る5~7員複素環式環であり、複素環は、(C₁-C₄)アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

R₅およびR₆は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、CF₃、OCF₃、(C₁-C₄)アルキル、(C₃-C₇)シクロアルキル、(C₂-C₆)アルケニル、アリール、複素環、OR_a、SR_a、S(=O)R_a、S(=O)₂R_a、NR_bR_c、S(=O)₂NR_bR_c、C(=O)OR_a、C(=O)R_a、C(=O)NR_bR_c、OC(=O)R_a、OC(=O)NR_bR_c、NR_bC(=O)OR_a、NR_bC(=O)R_a、アルカリアル、アルキル複素環式、またはNR_b(CH₂)_pNR_bR_cであり、複素環は、窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかまたは異なり得る1~3個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和であり得る5~7員複素環であり、複素環は、(C₁-C₄)アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

Lは、2~10個の炭素原子を含有するアルキルまたはアルケニルであり、

R₇は、H、(C₁-C₄)アルキル、ヘテロアリール、-O(CH₂)_pOR_a、またはNR₁₀R₁₁であり、ヘテロアリールは、窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかまたは異なり得る1~3個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和であり得る5~6員芳香環であり、ヘテロアリールは、(C₁-C₄)アルキルで任意に置換され、

mは、2~6の整数であり、

nは、2~4の整数であり、

各qは、1~2の整数であり、

R₁₀およびR₁₁は、それぞれ独立して、水素、(C₁-C₄)アルキル、(C₃-C₇)シクロアルキル、(C₂-C₆)アルケニル、アリール、もしくは(C₁-C₄)アルキルアリールであるか、またはR₁₀およびR₁₁は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る1~3個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る3~7員複素環を形成し、複素環は、(C₁-C₄)アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

R_aの各存在は、独立して、水素、(C₁-C₄)アルキル、(C₃-C₇)シクロア

10

20

30

40

50

ルキル、(C₂ - C₆)アルケニル、(C₅ - C₇)シクロアルケニル、(C₂ - C₆)アルキニル、アリール、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る1~3個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る3~7員複素環であり、複素環は、(C₁ - C₄)アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

R_bおよびR_cの各存在は、独立して、水素、(C₁ - C₄)アルキル、(C₃ - C₇)シクロアルキル、アリール、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る1~3個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る5~7員複素環であり、複素環は、(C₁ - C₄)アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換されるか、あるいは前記R_bおよびR_cは、それらが結合する窒素原子と一緒にな

10

【0102】

いくつかの実施形態において、R₇は、NR₁₀R₁₁であり、式中、R₁₀およびR₁₁は、それぞれ独立して、水素、(C₁ - C₄)アルキル、または(C₁ - C₄)アルキルアリールである。

【0103】

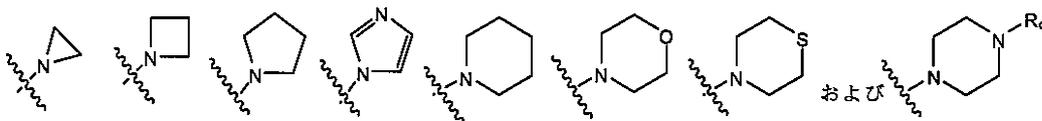
いくつかの実施形態において、R₇は、NR₁₀R₁₁であり、式中、R₁₀およびR₁₁は、それらが結合する窒素原子と一緒にな

20

【0104】

いくつかの実施形態において、NR₁₀R₁₁およびNR₈R₉は、それぞれ独立して、

【化14】



30

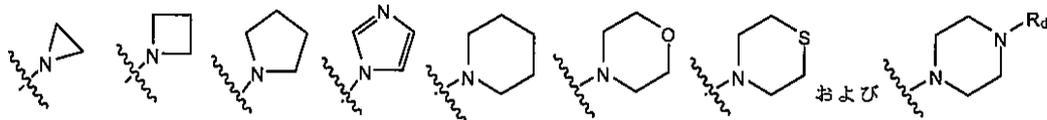
から選択される複素環であり、式中、R_dは、H、Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、t-Bu、CH₂CMe₃、Ph、CH₂Ph、C(=O)R₁₂、(CH₂)_pOR_a、および(CH₂)_pNR_bR_cであり、式中、R₁₂は、アルキル、フェニル、または複素環であり、R_a、R_b、およびR_cは、それぞれ独立して、水素もしくは(C₁ - C₄)アルキルであるか、またはR_bおよびR_cは、それらが結合する窒素原子と一緒にな

40

【0105】

いくつかの実施形態において、NR₁₀R₁₁およびNR₈R₉は、それぞれ独立して、

【化15】



から選択される複素環であり、式中、 R_d は、H、Me、Et、*n*-Pr、*i*-Pr、*n*-Bu、*i*-Bu、*t*-Bu、 CH_2CMe_3 、Ph、または CH_2Ph である。

【0106】

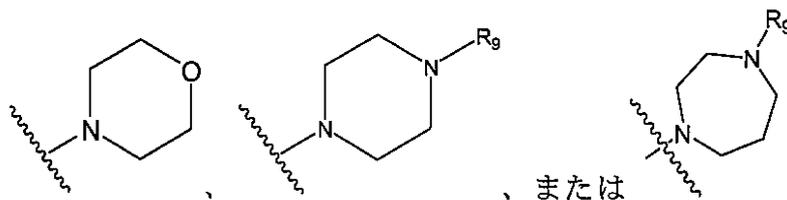
いくつかの実施形態において、 R_1 および R_8 は、一緒になって、2~4個のヘテロ原子を含む複素環を形成し、複素環は、($C_1 - C_4$)アルキルによって任意に置換される。

10

【0107】

いくつかの実施形態において、 R_1 および R_8 は、一緒になって、

【化16】



20

を形成し、式中、 R_9 は、H、Me、Et、*n*-Pr、*i*-Pr、*n*-Bu、*i*-Bu、*t*-Bu、 CH_2CMe_3 、Ph、 CH_2Ph 、 $C(=O)R_{12}$ 、 $(CH_2)_pOR_a$ 、および $(CH_2)_pNR_bR_c$ であり、式中、 R_{12} は、アルキル、フェニル、または複素環であり、 R_a 、 R_b 、および R_c は、それぞれ独立して、水素もしくは($C_1 - C_4$)アルキルであるか、または R_b および R_c は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、3~7個の環原子を含有する飽和もしくは不飽和複素環式環を形成し、この環は、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択されるもう1つのヘテロ原子を任意に含有し得、アルキル、フェニル、およびベンジルからなる群から選択される同じかまたは異なり得る1~4個の基で任意に置換され得、 p は2~4である。

30

【0108】

いくつかの実施形態において、 R_d は、H、Me、Et、*n*-Pr、*i*-Pr、*n*-Bu、*i*-Bu、*t*-Bu、 CH_2CMe_3 、Ph、または CH_2Ph である。

【0109】

いくつかの実施形態において、 R_1 は、Hである。いくつかの実施形態において、 R_2 および R_3 は、それぞれ独立して、Hである。いくつかの実施形態において、本化合物は、表1~2から選択される。

40

【0110】

一態様において、本発明は、表1および2に記載される化合物番号1~70から選択される化合物を提供する。表1および2に列挙される化合物は、代表的かつ非限定的な式(I)の本発明のイミダゾピリジン化合物である。

【表 1】

選択的なイミダゾキノリン組成物

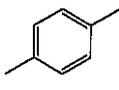
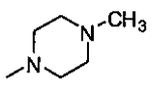
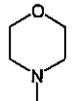
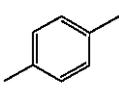
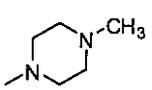
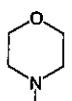
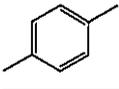
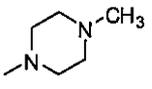
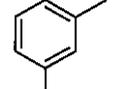
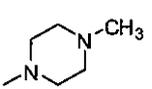
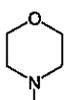
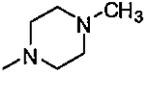
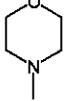
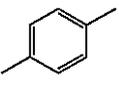
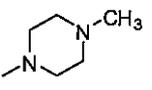
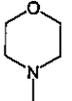
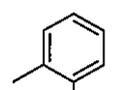
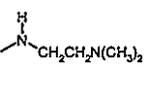
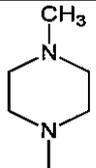
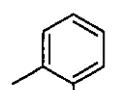
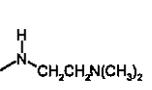
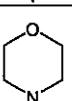
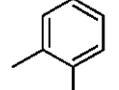
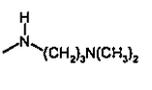
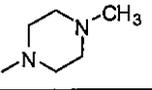
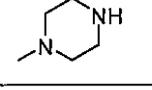
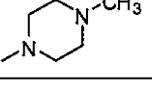
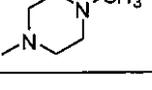
化合物 番号	X	$\begin{matrix} R_1 \\ \\ N \\ \\ (CR_2R_3)_m \\ \\ YR_5 \end{matrix}$	L	R ₇	R ₄	R ₅ , R ₆
1	存在しない		-(CH ₂) ₂ -		H	H, H
2	存在しない		-(CH ₂) ₂ -		H	H, H
3	存在しない		-(CH ₂) ₂ -		CH ₂ OE t	H, H
4			-(CH ₂) ₂ -	N(CH ₃) ₂	CH ₃	H, H
5			-(CH ₂) ₂ -	N(CH ₃) ₂	CH ₂ OE t	H, H
6			-(CH ₂) ₂ -	N(CH ₃) ₂		CH ₃ , CH ₃
7	存在しない		-(CH ₂) ₂ -		OH	H, H
8			-(CH ₂) ₂ -		SH	H, H
9			-(CH ₂) ₂ -		Br	H, H
10			-(CH ₂) ₂ -		Cl	H, H
11			-(CH ₂) ₂ -		SCH ₃	H, H

10

20

30

40

化合物 番号	X	$\begin{matrix} R_1 \\ \\ N \\ \\ (CR_2R_3)_m \\ \\ YR_6 \end{matrix}$	L	R ₇	R ₄	R ₅ , R ₆
12			-(CH ₂) ₂ -		SO ₂ CH ₃	H, H
13			-(CH ₂) ₂ -		OCH ₃	H, H
14			-(CH ₂) ₂ -	N(CH ₃) ₂	OH	H, 
15			-(CH ₂) ₂ -		H	H, H
16	存在しない		-(CH ₂) ₂ -		CH ₃	H, CH ₃
17			-(CH ₂) ₂ -		CH ₂ OE _t	H, H
18			-(CH ₂) ₂ -		CH ₂ OE _t	H, H
19			-(CH ₂) ₂ -		H	CH ₃ , CH ₃
20			-(CH ₂) ₂ -	N(CH ₃) ₂	OH	H, H
21	存在しない		-(CH ₂) ₂ -	N(CH ₃) ₂	CH ₃	H, H
22	存在しない		-(CH ₂) ₂ -	N(CH ₃) ₂	CH ₃	H, <i>t</i> -Bu
23	存在しない		-(CH ₂) ₂ -	N(CH ₃) ₂	H	CH ₃ , <i>t</i> - Bu
24	存在しない		-(CH ₂) ₂ -	N(CH ₃) ₂	H	H, H

10

20

30

40

【表 2】

さらなる選択的なイミダゾキノリン組成物

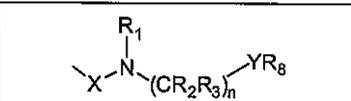
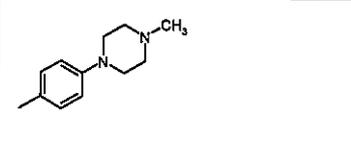
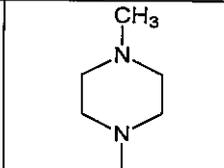
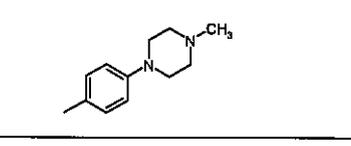
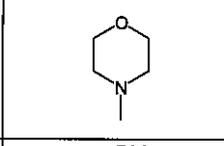
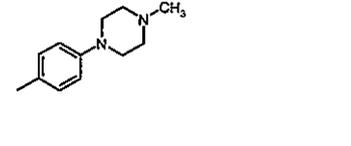
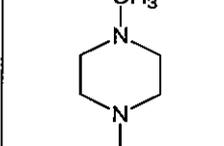
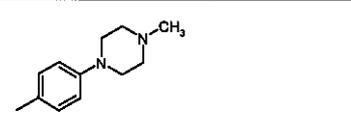
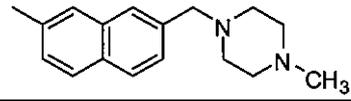
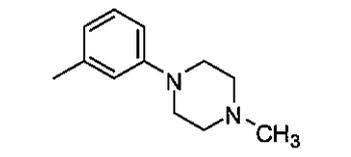
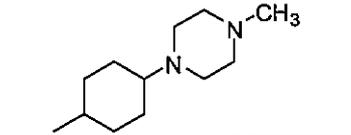
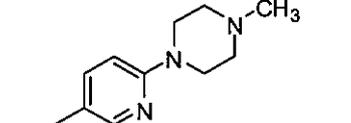
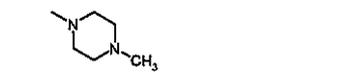
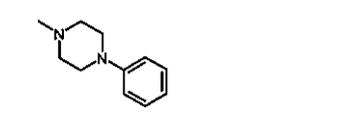
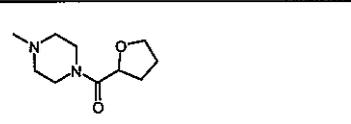
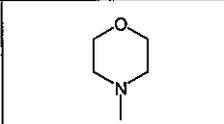
実施例 番号		L	R7	R4	R5, R6
25		-(CH2)4-		H	H, H
26		-(CH2)3-		CH3	H, H
27		-(CH2)4-	N(CH3)2	CH2OE _t	H, H
28		-(CH2)5-	N(CH3)2	CH2OE _t	H, H
29		-(CH2)2-	N(CH3)2	OH	CH3, Et
30		-(CH2)2-	N(Et)2	OH	H, H
31		-(CH2)4-	N(CH3)2	CH2OE _t	H,
32		-(CH2)2-	NEtPh	Et	Et, Et
33		-(CH2)2-	N(CH3)2	CH3	H, H
34		-(CH2)5-	N(CH3)2	CH2OE _t	H, H
35		-(CH2)3-	N(CH3)2	CH2OE _t	H, H

10

20

30

40

実施例 番号		L	R7	R4	R5, R6
36		-(CH2)4-		CH3	F, H
37		-(CH2)4-		n-Pr	CH3, n-Bu
38		-(CH2)2-		CH3	CH3, n-Bu
39		-(CH2)2-	N(CH3)2	CH2OE t	F, Cl
40		-(CH2)2-	N(CH3)2	CH2OE t	H, H
41		-(CH2)2-	N(CH3)2	CH2OE t	Cl, H
42		-(CH2)2-	N(CH3)2	CH2OE t	Cl, Cl
43		-(CH2)2-	N(CH3)2	CH2OE t	H, H
44		-(CH2)2-	N(CH3)2	H	Cl, Br
45		-(CH2)2-	N(CH3)2	H	H, H
46		-(CH2)2-		H	H, H

10

20

30

40

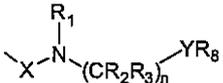
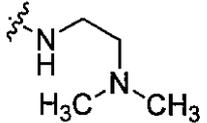
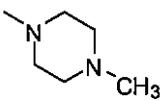
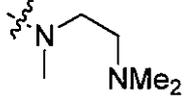
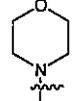
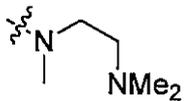
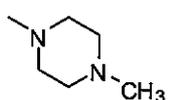
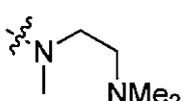
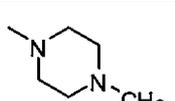
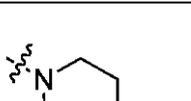
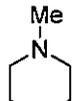
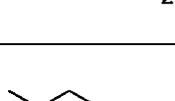
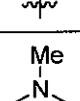
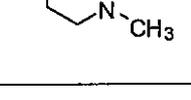
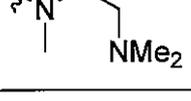
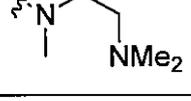
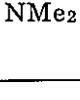
実施例 番号		L	R7	R4	R5, R6
47		-(CH2)2-	NHCH3	H	H, H
48		-(CH2)3-	N(Et)2	CH2OE t	H, H
49		-(CH2)2-	NHBn	CH2OE t	H, H
50		-(CH2)3-	NHBn	OH	H, H
51		-(CH2)2-	NHBn	CH2OE t	H, H
52		-(CH2)2-	NmeBn	CH2OE t	H, H
53		-(CH2)2-	NHMe	CH2OE t	H, H
54		-(CH2)2-		Et	F, F
55		-(CH2)2-		Et	H, OCF3
56		-(CH2)2-		Bn	Cl, Cl
57		-(CH2)2-		Et	R5 = Et, R6 =
58		-(CH2)2-		Bn	

10

20

30

40

実施例 番号		L	R7	R4	R5, R6
59		-(CH2)2-		Et	R5 = H, R6 = n-プロ ピル
60		-(CH2)2-		CH2OE t	R5 = H, R6 = H
61		-(CH2)2-	NMe2	CH2OE t	R5 = H, R6 = H
62		-(CH2)2-	NMe2	CH2OE t	R5 = H, R6 = H
63		-(CH2)2-	-OCH2CH2OH	CH2OE t	R5 = H, R6 = H
64		-(CH2)2-	-OCH2CH2OH	CH2OE t	R5 = H, R6 = H
65		-(CH2)2-		CH2OE t	R5 = H, R6 = H
66		-(CH2)2-		CH2OE t	R5 = H, R6 = H
67		-(CH2)2-	NMe2	H	R5 = H, R6 = H
68		-(CH2)2-	NMe2	OH	R5 = H, R6 = H
69		-(CH2)2-		OH	R5 = H, R6 = H

10

20

30

40

実施例 番号		L	R7	R4	R5, R6
70		-(CH2)2-		H	R5 = H, R6 = H

【0111】

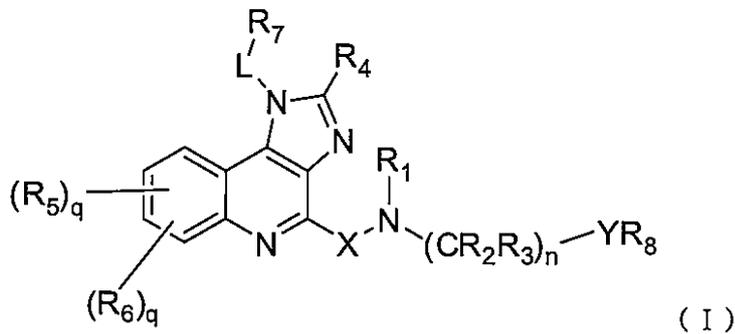
10

別の態様において、本発明は、少なくとも1つの本明細書に記載される式I、II、およびIIIの化合物と、薬学的に許容される担体または希釈剤と、を含む、薬学的組成物を提供する。

【0112】

さらに別の態様において、本発明は、自己免疫疾患の治療を、それを必要とする哺乳動物種において行うための方法であって、哺乳動物種に、少なくとも1つの式Iの化合物の治療有効量を投与することを含む、方法を提供し、

【化17】



20

30

式中、

Xは、存在しないか、またはアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、もしくは複素環であり、

R₁の各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールであり、

R₂およびR₃の各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、OH、アルコキシ、-(CH₂)_pNR_aR_bであるか、またはR₂およびR₃は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、(C₃-C₇)シクロアルキルを任意に形成し、

nは、2~4の整数であり、

各qは、1~2の整数であり、

40

Yは、NR₉またはOであり、

R₈は、水素、アルキル、シクロアルキル、単環式複素環、またはアリールであり、

R₉は、H、Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、t-Bu、CH₂CMe₃、Ph、CH₂Ph、C(=O)R₁₂、(CH₂)_pOR_a、および(CH₂)_pNR_bR_cであり、式中、R₁₂は、アルキル、フェニル、または複素環であり、R_a、R_b、およびR_cは、それぞれ独立して、水素もしくは(C₁-C₄)アルキルであるか、またはR_bおよびR_cは、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、3~7個の環原子を含有する飽和もしくは不飽和の複素環式環を形成し、この環は、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択されるもう1つのヘテロ原子を任意に含有し得、アルキル、フェニル、およびベンジルからなる群から選択される同じかまたは異なり得る1~4個

50

の基によって任意に置換され得、 p は2～4であるか、

あるいは、前記 R_8 および R_9 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1～4個のヘテロ原子を含む複素環を任意に形成し、複素環は、($C_1 - C_4$)アルキルによって任意に置換されるか、

あるいは、 R_1 および R_8 は、2～4個のヘテロ原子を含む複素環を任意に形成し、複素環は、($C_1 - C_4$)アルキルによって任意に置換され、

R_4 は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 CF_3 、 OCF_3 、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アリール、複素環、 OR_a 、 $-CH_2OR_a$ 、 SR_a 、 $S(=O)R_a$ 、 $S(=O)_2R_a$ 、 NR_bR_c 、 $S(=O)_2NR_bR_c$ 、 $C(=O)OR_a$ 、 $C(=O)R_a$ 、 $C(=O)NR_bR_c$ 、 $OC(=O)R_a$ 、 $OC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)OR_a$ 、 $NR_bC(=O)R_a$ であり、

R_5 および R_6 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 CF_3 、 OCF_3 、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アリール、複素環、 OR_a 、 SR_a 、 $S(=O)R_a$ 、 $S(=O)_2R_a$ 、 NR_bR_c 、 $S(=O)_2NR_bR_c$ 、 $C(=O)OR_a$ 、 $C(=O)R_a$ 、 $C(=O)NR_bR_c$ 、 $OC(=O)R_a$ 、 $OC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)OR_a$ 、 $NR_bC(=O)R_a$ 、アルカリール、アルキル複素環式、もしくは $NR_b(CH_2)_pNR_bR_c$ であるか、または前記 R_5 および R_6 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、1～4個のヘテロ原子を含む複素環を任意に形成し、複素環は、($C_1 - C_4$)アルキルで任意に置換され、

L は、存在しないか、または2～10個の炭素原子を含有するアルキルもしくはアルケニルであり、

R_7 は、 H 、アルキル、ヘテロアリール、 $-O(CH_2)_pOR_a$ 、または $NR_{10}R_{11}$ であり、ヘテロアリールは、($C_1 - C_4$)アルキルで任意に置換され、

R_{10} および R_{11} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アリール、もしくはアルキルアリールであるか、または R_{10} および R_{11} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって複素環を形成し、

p は、0、1、2、3、4、5、または6の整数であり、

R_a の各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールであり、

R_b および R_c の各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであるか、または前記 R_b および R_c は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1～4個のヘテロ原子を含む複素環を任意に形成し、複素環は、($C_1 - C_4$)アルキルで任意に置換される。

【0113】

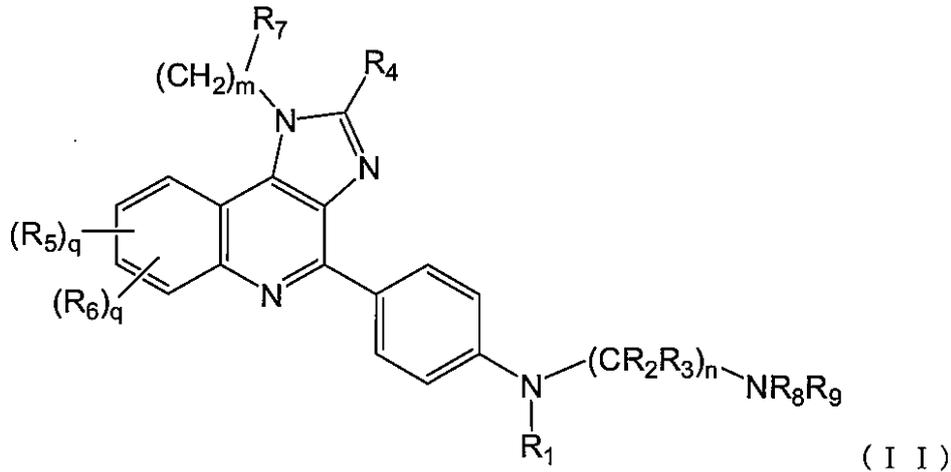
さらに別の態様において、本発明は、自己免疫疾患の治療を、それを必要とする哺乳動物種において行うための方法であって、哺乳動物種に、少なくとも1つの式IIの化合物の治療有効量を投与することを含む、方法を提供し、

10

20

30

【化 18】



10

式中、

R_1 の各存在は、独立して、水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ アルキニル、アリール、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環であり、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

20

R_2 および R_3 の各存在は、独立して、水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、OH、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、 $-(CH_2)_p NR_a R_b$ であるか、または R_2 および R_3 は、それらが結合する炭素原子と一緒に、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルを任意に形成し、

R_8 は、水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、アリール、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環であり、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

30

R_9 は、H、Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、t-Bu、 $CH_2 CMe_3$ 、Ph、 $CH_2 Ph$ 、 $C(=O)R_{12}$ 、 $(CH_2)_p OR_a$ 、および $(CH_2)_p NR_b R_c$ であり、式中、 R_{12} は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環であり、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、 R_a 、 R_b 、および R_c は、それぞれ独立して、水素もしくは $(C_1 - C_4)$ アルキルであるか、または R_b および R_c は、それらが結合する窒素原子と一緒に、3 ~ 7 個の環原子を含有する飽和もしくは不飽和の複素環式環を形成し、この環は、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択されるもう 1 つのヘテロ原子を任意に含有し得、アルキル、フェニル、およびベンジルからなる群から選択される同じかまたは異なり得る 1 ~ 4 個の基で任意に置換され得、 p は 2 ~ 4 であるか、

40

あるいは、前記 R_8 および R_9 は、それらが結合する窒素原子と一緒に、1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む飽和または不飽和であり得る 3 ~ 7 員複素環を任意に形成し、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキルによって任意に置換されるか、

あるいは、 R_1 および R_8 は、2 ~ 4 個のヘテロ原子を含む飽和または不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環を任意に形成し、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキルによって任意に置換され、

R_4 は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 CF_3 、 OCF_3 、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、アリール、複素環、O

50

R_a 、 $-CH_2OR_a$ 、 SR_a 、 $S(=O)R_a$ 、 $S(=O)_2R_a$ 、 NR_bR_c 、 $S(=O)_2NR_bR_c$ 、 $C(=O)OR_a$ 、 $C(=O)R_a$ 、 $C(=O)NR_bR_c$ 、 $OC(=O)R_a$ 、 $OC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)OR_a$ 、 $NR_bC(=O)R_a$ であり、複素環は、窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかまたは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環式環であり、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

R_5 および R_6 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 CF_3 、 OCF_3 、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、アリール、複素環、 OR_a 、 SR_a 、 $S(=O)R_a$ 、 $S(=O)_2R_a$ 、 NR_bR_c 、 $S(=O)_2NR_bR_c$ 、 $C(=O)OR_a$ 、 $C(=O)R_a$ 、 $C(=O)NR_bR_c$ 、 $OC(=O)R_a$ 、 $OC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)OR_a$ 、 $NR_bC(=O)R_a$ 、アルカリアル、アルキル複素環式、または $NR_b(CH_2)_pNR_bR_c$ であり、複素環は、窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかまたは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環であり、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

L は、2 ~ 10 個の炭素原子を含有するアルキルまたはアルケニルであり、

R_7 は、 H 、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、ヘテロアリール、 $-O(CH_2)_pOR_a$ 、または $NR_{10}R_{11}$ であり、ヘテロアリールは、窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかまたは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和であり得る 5 ~ 6 員芳香環であり、ヘテロアリールは、 $(C_1 - C_4)$ アルキルで任意に置換され、

R_{10} および R_{11} は、それぞれ独立して、水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、アリール、もしくは $(C_1 - C_4)$ アルキルアリールであるか、または R_{10} および R_{11} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る 3 ~ 7 員複素環を形成し、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

m は、2 ~ 6 の整数であり、

n は、2 ~ 4 の整数であり、

各 q は、1 ~ 2 の整数であり、

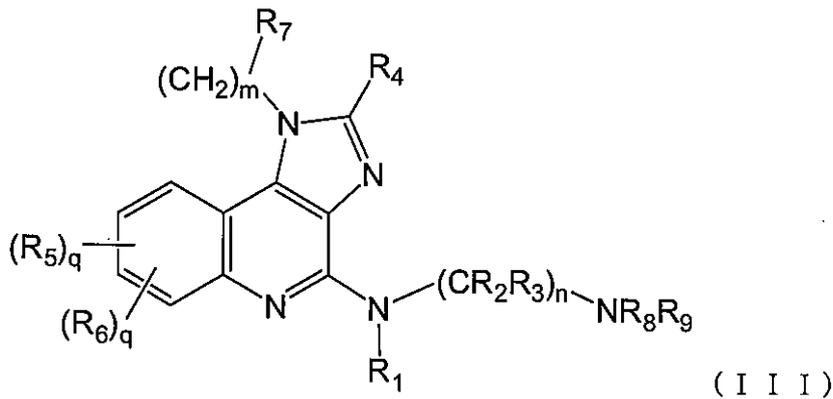
R_a の各存在は、独立して、水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $(C_5 - C_7)$ シクロアルケニル、 $(C_2 - C_6)$ アルキニル、アリール、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る 3 ~ 7 員複素環であり、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

R_b および R_c の各存在は、独立して、水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、アリール、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環であり、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換されるか、あるいは前記 R_b および R_c は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む飽和または不飽和であり得る 3 ~ 7 員複素環を任意に形成し、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキルで任意に置換される。

【0114】

さらに別の態様において、本発明は、自己免疫疾患の治療を、それを必要とする哺乳動物種において行うための方法であって、哺乳動物種に、少なくとも 1 つの式 I I I の化合物の治療有効量を投与することを含む、方法を提供し、

【化 19】



10

20

30

40

50

式中、

R_1 の各存在は、独立して、水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ アルキニル、アリール、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環であり、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

R_2 および R_3 の各存在は、独立して、水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、OH、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、 $-(CH_2)_p NR_a R_b$ であるか、または R_2 および R_3 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルを任意に形成し、

R_8 は、水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、アリール、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環であり、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

R_9 は、H、Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、t-Bu、 $CH_2 CMe_3$ 、Ph、 $CH_2 Ph$ 、 $C(=O)R_{12}$ 、 $(CH_2)_p OR_a$ 、および $(CH_2)_p NR_b R_c$ であり、式中、 R_{12} は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環であり、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、 R_a 、 R_b 、および R_c は、それぞれ独立して、水素もしくは $(C_1 - C_4)$ アルキルであるか、または R_b および R_c は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、3 ~ 7 員の環原子を含有する飽和もしくは不飽和の複素環式環を形成し、この環は、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択されるもう 1 つのヘテロ原子を任意に含有し得、アルキル、フェニル、およびベンジルからなる群から選択される同じかまたは異なり得る 1 ~ 4 個の基で任意に置換され得、 p は 2 ~ 4 であるか、

あるいは、前記 R_8 および R_9 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む飽和または不飽和であり得る 3 ~ 7 員複素環を任意に形成し、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキルによって任意に置換されるか、

あるいは、 R_1 および R_8 は、2 ~ 4 個のヘテロ原子を含む飽和または不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環を任意に形成し、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキルによって任意に置換され、

R_4 は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 CF_3 、 OCF_3 、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、アリール、複素環、 OR_a 、 $-CH_2 OR_a$ 、 SR_a 、 $S(=O)R_a$ 、 $S(=O)_2 R_a$ 、 $NR_b R_c$ 、 $S($

$= O)_2 NR_b R_c$ 、 $C(=O)OR_a$ 、 $C(=O)R_a$ 、 $C(=O)NR_b R_c$ 、 $OC(=O)R_a$ 、 $OC(=O)NR_b R_c$ 、 $NR_b C(=O)OR_a$ 、 $NR_b C(=O)R_a$ であり、複素環は、窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかまたは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環式環であり、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

R_5 および R_6 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 CF_3 、 OCF_3 、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、アリール、複素環、 OR_a 、 SR_a 、 $S(=O)R_a$ 、 $S(=O)_2 R_a$ 、 $NR_b R_c$ 、 $S(=O)_2 NR_b R_c$ 、 $C(=O)OR_a$ 、 $C(=O)R_a$ 、 $C(=O)NR_b R_c$ 、 $OC(=O)R_a$ 、 $OC(=O)NR_b R_c$ 、 $NR_b C(=O)OR_a$ 、 $NR_b C(=O)R_a$ 、アルカール、アルキル複素環式、または $NR_b (CH_2)_p NR_b R_c$ であり、複素環は、窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかまたは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環であり、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

L は、2 ~ 10 個の炭素原子を含有するアルキルまたはアルケニルであり、

R_7 は、 H 、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、ヘテロアリール、 $-O(CH_2)_p OR_a$ 、または $NR_{10} R_{11}$ であり、ヘテロアリールは、窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかまたは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和であり得る 5 ~ 6 員芳香環であり、ヘテロアリールは、 $(C_1 - C_4)$ アルキルで任意に置換され、

m は、2 ~ 6 の整数であり、

n は、2 ~ 4 の整数であり、

各 q は、1 ~ 2 の整数であり、

R_{10} および R_{11} は、それぞれ独立して、水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、アリール、もしくは $(C_1 - C_4)$ アルキルアリールであるか、または R_{10} および R_{11} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る 3 ~ 7 員複素環を形成し、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

R_a の各存在は、独立して、水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $(C_5 - C_7)$ シクロアルケニル、 $(C_2 - C_6)$ アルキニル、アリール、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る 3 ~ 7 員複素環であり、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

R_b および R_c の各存在は、独立して、水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、アリール、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環であり、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換されるか、あるいは前記 R_b および R_c は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む飽和または不飽和であり得る 3 ~ 7 員複素環を任意に形成し、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキルで任意に置換される。

【0115】

ある特定の実施形態において、イミダゾキノリン組成物は、水和物または薬学的に許容される塩の形態である。イミダゾキノリン組成物は、経口および非経口を含むがこれらに限定されない任意の好適な投与経路によって、対象に投与することができる。非経口投与経路は、置換 4 - 一級アミノイミダゾキノリンに関して上に記載された通りである。

【0116】

ある特定の実施形態において、上述の薬学的に許容される水和物および塩、ならびに本明細書に記載される化合物の薬学的に許容される水和物および塩を、TLR によるシグナル伝達を阻害するために提供する。本発明のこの態様による方法は、インビトロで実行し

10

20

30

40

50

てもよく、またはインビボで実行してもよい。さらに、機能的TLRを発現する細胞は、免疫細胞であり得るが、必ずしもそうである必要はない。例えば、機能的TLRを発現する細胞は、細胞によるTLRの発現を導く発現ベクターがトランスフェクトされた細胞であってもよい。一実施形態において、TLRはTLR9であり、本方法は、したがって、TLR9による細胞内シグナル伝達を阻害するための方法である。一実施形態において、TLRはTLR8であり、本方法は、したがって、TLR8による細胞内シグナル伝達を阻害するための方法である。一実施形態において、TLRはTLR7であり、本方法は、したがって、TLR7による細胞内シグナル伝達を阻害するための方法である。一実施形態において、TLRはTLR3であり、本方法は、したがって、TLR3による細胞内シグナル伝達を阻害するための方法である。

10

【0117】

ある特定の実施形態において、自己免疫疾患は、皮膚および全身性エリテマトーデス、インスリン依存性糖尿病、関節リウマチ、多発性硬化症、アテローム性動脈硬化、乾癬、乾癬性関節炎、炎症性腸疾患、強直性脊椎炎、自己免疫性溶血性貧血、ベーチェット症候群、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギラン・バレー症候群、橋本甲状腺炎、特発性血小板減少性紫斑病、重症筋無力症、悪性貧血、結節性多発動脈炎、多発性筋炎/皮膚筋炎、原発性胆汁性肝硬変、サルコイドーシス、硬化性胆管炎、シェーグレン症候群、全身性硬化症（強皮症およびCREST症候群）、高安動脈炎、側頭動脈炎、およびウェゲナー肉芽腫症から選択される。

20

【0118】

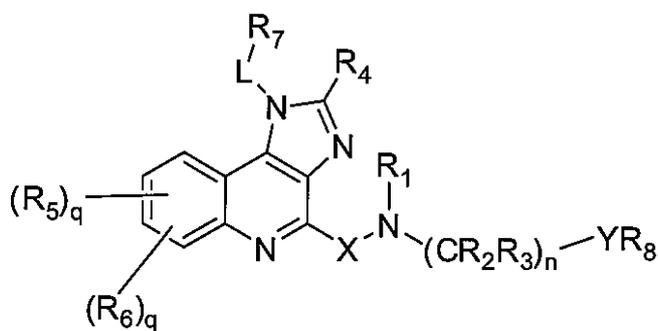
いくつかの実施形態において、自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患、シェーグレン症候群、多発性禁煙、脈管炎、ウェゲナー肉芽腫症、サルコイドーシス、強直性脊椎炎、ライター症候群、乾癬性関節炎、およびベーチェット症候群からなる群から選択される。1つの具体的な実施形態において、自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデスである。別の具体的な実施形態において、自己免疫疾患は、関節リウマチである。1つの具体的な実施形態において、自己免疫疾患は、乾癬である。さらに別の具体的な実施形態において、自己免疫疾患は、シェーグレン症候群である。一実施形態において、対象はヒトである。一実施形態において、自己免疫障害は、上に記載されるような免疫複合体関連疾患である。

30

【0119】

さらに別の態様において、本発明は、TLR媒介性免疫賦活の阻害を、それを必要とする哺乳動物種において行う方法であって、哺乳動物種に、少なくとも1つの式Iの化合物の治療有効量を投与することを含む、方法を提供し、

【化20】



(I)

40

式中、

Xは、存在しないか、またはアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、もしくは複素環であり、

R_1 の各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールであり、

50

R_2 および R_3 の各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、OH、アルコキシ、 $-(CH_2)_pNR_aR_b$ であるか、または R_2 および R_3 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルを任意に形成し、

n は、2 ~ 4 の整数であり、

各 q は、1 ~ 2 の整数であり、

Y は、 NR_9 または O であり、

R_8 は、水素、アルキル、シクロアルキル、単環式複素環、またはアリアルであり、

R_9 は、 H 、 Me 、 Et 、 $n-Pr$ 、 $i-Pr$ 、 $n-Bu$ 、 $i-Bu$ 、 $t-Bu$ 、 CH_2CMe_3 、 Ph 、 CH_2Ph 、 $C(=O)R_{12}$ 、 $(CH_2)_pOR_a$ 、および $(CH_2)_pNR_bR_c$ であり、式中、 R_{12} は、アルキル、フェニル、または複素環であり、 R_a 、 R_b 、および R_c は、それぞれ独立して、水素もしくは $(C_1 - C_4)$ アルキルであるか、または R_b および R_c は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、3 ~ 7 個の環原子を含有する飽和もしくは不飽和の複素環式環を形成し、この環は、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択されるもう 1 つのヘテロ原子を任意に含有し得、アルキル、フェニル、およびベンジルからなる群から選択される同じかまたは異なり得る 1 ~ 4 個の基によって任意に置換され得、 p は 2 ~ 4 であるか、

10

あるいは、前記 R_8 および R_9 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む複素環を任意に形成し、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキルによって任意に置換されるか、

あるいは、 R_1 および R_8 は、2 ~ 4 個のヘテロ原子を含む複素環を任意に形成し、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキルによって任意に置換され、

20

R_4 は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 CF_3 、 OCF_3 、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アリアル、複素環、 OR_a 、 $-CH_2OR_a$ 、 SR_a 、 $S(=O)R_a$ 、 $S(=O)_2R_a$ 、 NR_bR_c 、 $S(=O)_2NR_bR_c$ 、 $C(=O)OR_a$ 、 $C(=O)R_a$ 、 $C(=O)NR_bR_c$ 、 $OC(=O)R_a$ 、 $OC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)OR_a$ 、 $NR_bC(=O)R_a$ であり、

R_5 および R_6 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 CF_3 、 OCF_3 、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アリアル、複素環、 OR_a 、 SR_a 、 $S(=O)R_a$ 、 $S(=O)_2R_a$ 、 NR_bR_c 、 $S(=O)_2NR_bR_c$ 、 $C(=O)OR_a$ 、 $C(=O)R_a$ 、 $C(=O)NR_bR_c$ 、 $OC(=O)R_a$ 、 $OC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)OR_a$ 、 $NR_bC(=O)R_a$ 、アルカリアル、アルキル複素環式、もしくは $NR_b(CH_2)_pNR_bR_c$ であるか、または前記 R_5 および R_6 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む複素環を任意に形成し、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキルで任意に置換され、

30

L は、存在しないか、または 2 ~ 10 個の炭素原子を含有するアルキルもしくはアルケニルであり、

R_7 は、 H 、アルキル、ヘテロアリアル、 $-O(CH_2)_pOR_a$ 、または $NR_{10}R_{11}$ であり、ヘテロアリアルは、 $(C_1 - C_4)$ アルキルで任意に置換され、

R_{10} および R_{11} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アリアル、もしくはアルキルアリアルであるか、または R_{10} および R_{11} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって複素環を形成し、

40

p は、0、1、2、3、4、5、または 6 の整数であり、

R_a の各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリアルであり、

R_b および R_c の各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリアルであるか、または前記 R_b および R_c は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む複素環を任意に形成し、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキルで任意に置換される。

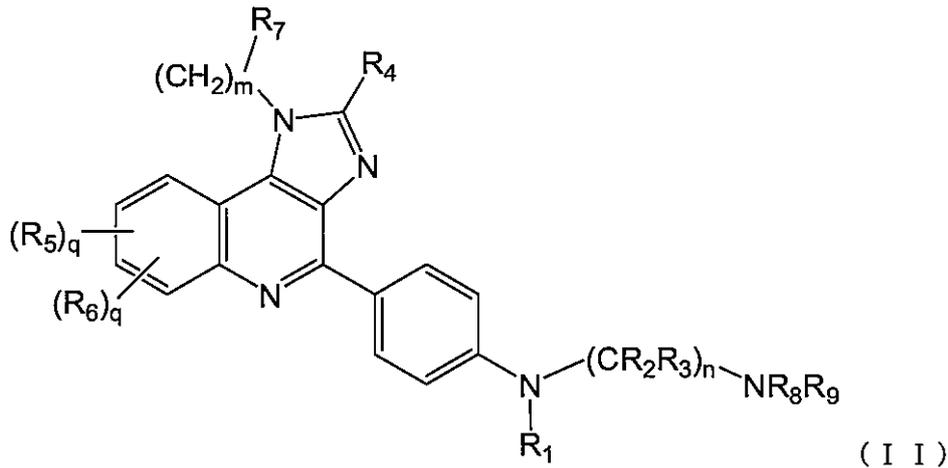
【0120】

さらに別の態様において、本発明は、TLR 媒介性免疫賦活の阻害を、それを必要とす

50

る哺乳動物種において行う方法であって、哺乳動物種に、少なくとも1つの式I Iの化合物の治療有効量を投与することを含む、方法を提供し、

【化21】



10

式中、

R_1 の各存在は、独立して、水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ アルキニル、アリール、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る1~3個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る5~7員複素環であり、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

20

R_2 および R_3 の各存在は、独立して、水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、OH、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、 $-(CH_2)_p NR_a R_b$ であるか、または R_2 および R_3 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルを任意に形成し、

R_8 は、水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、アリール、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る1~3個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る5~7員複素環であり、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

30

R_9 は、H、Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、t-Bu、 CH_2CMe_3 、Ph、 CH_2Ph 、 $C(=O)R_{12}$ 、 $(CH_2)_p OR_a$ 、および $(CH_2)_p NR_b R_c$ であり、式中、 R_{12} は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る1~3個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る5~7員複素環であり、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、 R_a 、 R_b 、および R_c は、それぞれ独立して、水素もしくは $(C_1 - C_4)$ アルキルであるか、または R_b および R_c は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、3~7個の環原子を含有する飽和もしくは不飽和の複素環式環を形成し、この環は、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択されるもう1つのヘテロ原子を任意に含有し得、アルキル、フェニル、およびベンジルからなる群から選択される同じかまたは異なり得る1~4個の基で任意に置換され得、 p は2~4であるか、

40

あるいは、前記 R_8 および R_9 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1~4個のヘテロ原子を含む飽和または不飽和であり得る3~7員複素環を任意に形成し、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキルによって任意に置換されるか、

あるいは、 R_1 および R_8 は、2~4個のヘテロ原子を含む飽和または不飽和であり得る5~7員複素環を任意に形成し、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキルによって任意に置換され、

50

R_4 は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 CF_3 、 OCF_3 、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、アリール、複素環、 OR_a 、 $-CH_2OR_a$ 、 SR_a 、 $S(=O)R_a$ 、 $S(=O)_2R_a$ 、 NR_bR_c 、 $S(=O)_2NR_bR_c$ 、 $C(=O)OR_a$ 、 $C(=O)R_a$ 、 $C(=O)NR_bR_c$ 、 $OC(=O)R_a$ 、 $OC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)OR_a$ 、 $NR_bC(=O)R_a$ であり、複素環は、窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかまたは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環式環であり、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

R_5 および R_6 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 CF_3 、 OCF_3 、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、アリール、複素環、 OR_a 、 SR_a 、 $S(=O)R_a$ 、 $S(=O)_2R_a$ 、 NR_bR_c 、 $S(=O)_2NR_bR_c$ 、 $C(=O)OR_a$ 、 $C(=O)R_a$ 、 $C(=O)NR_bR_c$ 、 $OC(=O)R_a$ 、 $OC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)OR_a$ 、 $NR_bC(=O)R_a$ 、アルカール、アルキル複素環式、または $NR_b(CH_2)_pNR_bR_c$ であり、複素環は、窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかまたは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環であり、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

L は、2 ~ 10 個の炭素原子を含有するアルキルまたはアルケニルであり、

R_7 は、 H 、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、ヘテロアリール、 $-O(CH_2)_pOR_a$ 、または $NR_{10}R_{11}$ であり、ヘテロアリールは、窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかまたは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和であり得る 5 ~ 6 員芳香環であり、ヘテロアリールは、 $(C_1 - C_4)$ アルキルで任意に置換され、

R_{10} および R_{11} は、それぞれ独立して、水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、アリール、もしくは $(C_1 - C_4)$ アルキルアリールであるか、または R_{10} および R_{11} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る 3 ~ 7 員複素環を形成し、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

m は、2 ~ 6 の整数であり、

n は、2 ~ 4 の整数であり、

各 q は、1 ~ 2 の整数であり、

R_a の各存在は、独立して、水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $(C_5 - C_7)$ シクロアルケニル、 $(C_2 - C_6)$ アルキニル、アリール、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る 3 ~ 7 員複素環であり、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

R_b および R_c の各存在は、独立して、水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、アリール、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環であり、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換されるか、あるいは前記 R_b および R_c は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む飽和または不飽和であり得る 3 ~ 7 員複素環を任意に形成し、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキルで任意に置換される。

【0121】

さらに別の態様において、本発明は、TLR 媒介性免疫賦活シグナル伝達を阻害する方法であって、TLR を発現する細胞を、少なくとも 1 つの式 III の化合物の有効量と接触させることを含む、方法を提供し、

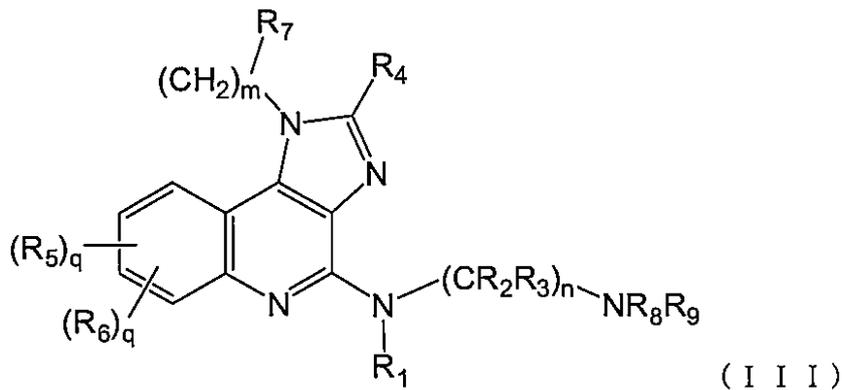
10

20

30

40

【化 2 2】



10

20

30

40

50

式中、

R_1 の各存在は、独立して、水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ アルキニル、アリール、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環であり、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

R_2 および R_3 の各存在は、独立して、水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、OH、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、 $-(CH_2)_p NR_a R_b$ であるか、または R_2 および R_3 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルを任意に形成し、

R_8 は、水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、アリール、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環であり、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

R_9 は、H、Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、t-Bu、 $CH_2 CMe_3$ 、Ph、 $CH_2 Ph$ 、 $C(=O)R_{12}$ 、 $(CH_2)_p OR_a$ 、および $(CH_2)_p NR_b R_c$ であり、式中、 R_{12} は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環であり、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、 R_a 、 R_b 、および R_c は、それぞれ独立して、水素もしくは $(C_1 - C_4)$ アルキルであるか、または R_b および R_c は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、3 ~ 7 員の環原子を含有する飽和もしくは不飽和の複素環式環を形成し、この環は、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択されるもう 1 つのヘテロ原子を任意に含有し得、アルキル、フェニル、およびベンジルからなる群から選択される同じかまたは異なり得る 1 ~ 4 個の基で任意に置換され得、 p は 2 ~ 4 であるか、

あるいは、前記 R_8 および R_9 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む飽和または不飽和であり得る 3 ~ 7 員複素環を任意に形成し、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキルによって任意に置換されるか、

あるいは、 R_1 および R_8 は、2 ~ 4 個のヘテロ原子を含む飽和または不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環を任意に形成し、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキルによって任意に置換され、

R_4 は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 CF_3 、 OCF_3 、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、アリール、複素環、 OR_a 、 $-CH_2 OR_a$ 、 SR_a 、 $S(=O)R_a$ 、 $S(=O)_2 R_a$ 、 $NR_b R_c$ 、 $S($

$= O)_2 NR_b R_c$ 、 $C(=O)OR_a$ 、 $C(=O)R_a$ 、 $C(=O)NR_b R_c$ 、 $OC(=O)R_a$ 、 $OC(=O)NR_b R_c$ 、 $NR_b C(=O)OR_a$ 、 $NR_b C(=O)R_a$ であり、複素環は、窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかまたは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環式環であり、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

R_5 および R_6 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 CF_3 、 OCF_3 、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、アリール、複素環、 OR_a 、 SR_a 、 $S(=O)R_a$ 、 $S(=O)_2 R_a$ 、 $NR_b R_c$ 、 $S(=O)_2 NR_b R_c$ 、 $C(=O)OR_a$ 、 $C(=O)R_a$ 、 $C(=O)NR_b R_c$ 、 $OC(=O)R_a$ 、 $OC(=O)NR_b R_c$ 、 $NR_b C(=O)OR_a$ 、 $NR_b C(=O)R_a$ 、アルカール、アルキル複素環式、または $NR_b (CH_2)_p NR_b R_c$ であり、複素環は、窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかまたは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環であり、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

L は、2 ~ 10 個の炭素原子を含有するアルキルまたはアルケニルであり、

R_7 は、 H 、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、ヘテロアリール、 $-O(CH_2)_p OR_a$ 、または $NR_{10} R_{11}$ であり、ヘテロアリールは、窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかまたは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和であり得る 5 ~ 6 員芳香環であり、ヘテロアリールは、 $(C_1 - C_4)$ アルキルで任意に置換され、

m は、2 ~ 6 の整数であり、

n は、2 ~ 4 の整数であり、

各 q は、1 ~ 2 の整数であり、

R_{10} および R_{11} は、それぞれ独立して、水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、アリール、もしくは $(C_1 - C_4)$ アルキルアリールであるか、または R_{10} および R_{11} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る 3 ~ 7 員複素環を形成し、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

R_a の各存在は、独立して、水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $(C_5 - C_7)$ シクロアルケニル、 $(C_2 - C_6)$ アルキニル、アリール、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る 3 ~ 7 員複素環であり、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

R_b および R_c の各存在は、独立して、水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、アリール、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環であり、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換されるか、あるいは前記 R_b および R_c は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む飽和または不飽和であり得る 3 ~ 7 員複素環を任意に形成し、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキルで任意に置換される。

【0122】

いくつかの実施形態において、対象における TLR 媒介性免疫賦活に影響を及ぼす方法は、TLR 媒介性免疫賦活を有するか、またはそれを発症する危険性にある対象に、本明細書に提供される式 I ~ III の化合物の有効量を投与して、対象における TLR 媒介性免疫賦活を阻害することを含む。

【0123】

さらに別の態様において、本発明は、対象における TLR 媒介性免疫賦活を阻害する方法を提供する。本発明のこの態様による方法は、TLR 媒介性免疫賦活を有するか、またはそれを発症する危険性にある対象に、上述の式 I ~ III のうちの 1 つの化合物の有効

10

20

30

40

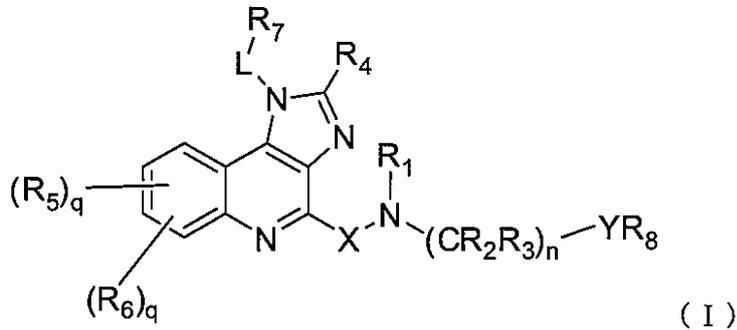
50

量を投与して、対象における TLR 媒介性免疫賦活を阻害することを伴う。

【0124】

さらに別の態様において、本発明は、TLR 媒介性免疫賦活シグナル伝達を阻害する方法であって、TLR を発現する細胞を、少なくとも 1 つの式 I の化合物の有効量と接触させることを含む、方法を提供し、

【化23】



10

式中、

X は、存在しないか、またはアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、もしくは複素環であり、

20

R₁ の各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールであり、

R₂ および R₃ の各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、OH、アルコキシ、- (CH₂)_pNR_aR_b であるか、または R₂ および R₃ は、それらが結合する炭素原子と一緒に、(C₃-C₇)シクロアルキルを任意に形成し、

n は、2 ~ 4 の整数であり、

各 q は、1 ~ 2 の整数であり、

Y は、NR_g または O であり、

R₈ は、水素、アルキル、シクロアルキル、単環式複素環、またはアリールであり、

30

R₉ は、H、Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、t-Bu、CH₂CMe₃、Ph、CH₂Ph、C(=O)R₁₂、(CH₂)_pOR_a、および (CH₂)_pNR_bR_c であり、式中、R₁₂ は、アルキル、フェニル、または複素環であり、R_a、R_b、および R_c は、それぞれ独立して、水素もしくは (C₁-C₄) アルキルであるか、または R_b および R_c は、それらが結合する窒素原子と一緒に、3 ~ 7 個の環原子を含有する飽和もしくは不飽和の複素環式環を形成し、この環は、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択されるもう 1 つのヘテロ原子を任意に含有し得、アルキル、フェニル、およびベンジルからなる群から選択される同じかまたは異なり得る 1 ~ 4 個の基によって任意に置換され得、p は 2 ~ 4 であるか、

あるいは、前記 R₈ および R₉ は、それらが結合する窒素原子と一緒に、1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む複素環を任意に形成し、複素環は、(C₁-C₄) アルキルによって任意に置換されるか、

40

あるいは、R₁ および R₈ は、2 ~ 4 個のヘテロ原子を含む複素環を任意に形成し、複素環は、(C₁-C₄) アルキルによって任意に置換され、

R₄ は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、CF₃、OCF₃、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アリール、複素環、OR_a、-CH₂OR_a、SR_a、S(=O)R_a、S(=O)₂R_a、NR_bR_c、S(=O)₂NR_bR_c、C(=O)OR_a、C(=O)R_a、C(=O)NR_bR_c、OC(=O)R_a、OC(=O)NR_bR_c、NR_bC(=O)OR_a、NR_bC(=O)R_a であり、

R₅ および R₆ は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、CF₃、O

50

CF_3 、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アリール、複素環、 OR_a 、 SR_a 、 $S(=O)R_a$ 、 $S(=O)_2R_a$ 、 NR_bR_c 、 $S(=O)_2NR_bR_c$ 、 $C(=O)OR_a$ 、 $C(=O)R_a$ 、 $C(=O)NR_bR_c$ 、 $OC(=O)R_a$ 、 $OC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)OR_a$ 、 $NR_bC(=O)R_a$ 、アルカリール、アルキル複素環式、もしくは $NR_b(CH_2)_pNR_bR_c$ であるか、または前記 R_5 および R_6 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、1~4個のヘテロ原子を含む複素環を任意に形成し、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキルで任意に置換され、

L は、存在しないか、または2~10個の炭素原子を含有するアルキルもしくはアルケニルであり、

R_7 は、 H 、アルキル、ヘテロアリール、 $-O(CH_2)_pOR_a$ 、または $NR_{10}R_{11}$ であり、ヘテロアリールは、 $(C_1 - C_4)$ アルキルで任意に置換され、

R_{10} および R_{11} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アリール、もしくはアルキルアリールであるか、または R_{10} および R_{11} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって複素環を形成し、

p は、0、1、2、3、4、5、または6の整数であり、

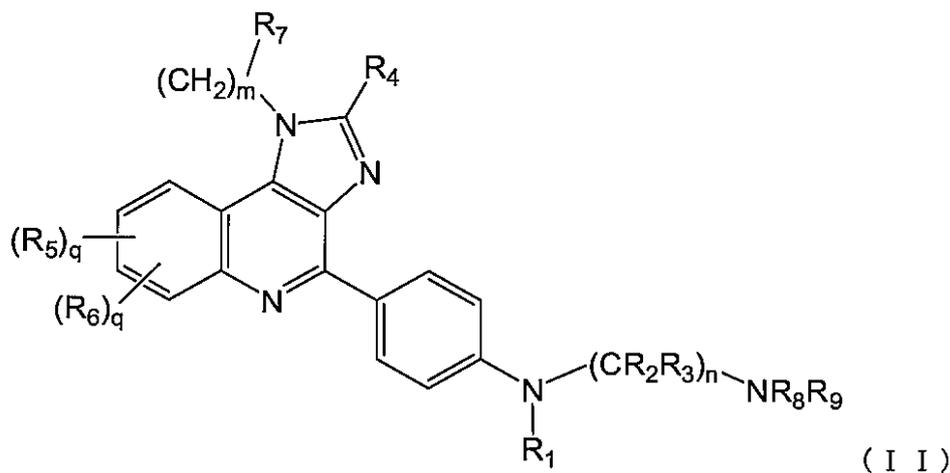
R_a の各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールであり、

R_b および R_c の各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであるか、または前記 R_b および R_c は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1~4個のヘテロ原子を含む複素環を任意に形成し、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキルで任意に置換される。

【0125】

さらに別の態様において、本発明は、TLR媒介性免疫賦活シグナル伝達を阻害する方法であって、TLRを発現する細胞を、少なくとも1つの式IIの化合物の有効量と接触させることを含む、方法を提供し、

【化24】



式中、

R_1 の各存在は、独立して、水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ アルキニル、アリール、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る1~3個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る5~7員複素環であり、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

R_2 および R_3 の各存在は、独立して、水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 OH 、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、 $-(CH_2)_pNR_aR_b$ である

か、または R_2 および R_3 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルを任意に形成し、

R_8 は、水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、アリール、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環であり、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

R_9 は、H、Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、t-Bu、 CH_2CMe_3 、Ph、 CH_2Ph 、 $C(=O)R_{12}$ 、 $(CH_2)_pOR_a$ 、および $(CH_2)_pNR_bR_c$ であり、式中、 R_{12} は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環であり、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、 R_a 、 R_b 、および R_c は、それぞれ独立して、水素もしくは $(C_1 - C_4)$ アルキルであるか、または R_b および R_c は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、3 ~ 7 個の環原子を含有する飽和もしくは不飽和の複素環式環を形成し、この環は、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択されるもう 1 つのヘテロ原子を任意に含有し得、アルキル、フェニル、およびベンジルからなる群から選択される同じかまたは異なり得る 1 ~ 4 個の基で任意に置換され得、 p は 2 ~ 4 であるか、

あるいは、前記 R_8 および R_9 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む飽和または不飽和であり得る 3 ~ 7 員複素環を任意に形成し、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキルによって任意に置換されるか、

あるいは、 R_1 および R_8 は、2 ~ 4 個のヘテロ原子を含む飽和または不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環を任意に形成し、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキルによって任意に置換され、

R_4 は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 CF_3 、 OCF_3 、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、アリール、複素環、 OR_a 、 $-CH_2OR_a$ 、 SR_a 、 $S(=O)R_a$ 、 $S(=O)_2R_a$ 、 NR_bR_c 、 $S(=O)_2NR_bR_c$ 、 $C(=O)OR_a$ 、 $C(=O)R_a$ 、 $C(=O)NR_bR_c$ 、 $OC(=O)R_a$ 、 $OC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)OR_a$ 、 $NR_bC(=O)R_a$ であり、複素環は、窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかまたは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環式環であり、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

R_5 および R_6 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 CF_3 、 OCF_3 、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、アリール、複素環、 OR_a 、 SR_a 、 $S(=O)R_a$ 、 $S(=O)_2R_a$ 、 NR_bR_c 、 $S(=O)_2NR_bR_c$ 、 $C(=O)OR_a$ 、 $C(=O)R_a$ 、 $C(=O)NR_bR_c$ 、 $OC(=O)R_a$ 、 $OC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)OR_a$ 、 $NR_bC(=O)R_a$ 、アルカール、アルキル複素環式、または $NR_b(CH_2)_pNR_bR_c$ であり、複素環は、窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかまたは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環であり、複素環は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

L は、2 ~ 10 個の炭素原子を含有するアルキルまたはアルケニルであり、

R_7 は、H、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、ヘテロアリール、 $-O(CH_2)_pOR_a$ 、または $NR_{10}R_{11}$ であり、ヘテロアリールは、窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかまたは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和であり得る 5 ~ 6 員芳香環であり、ヘテロアリールは、 $(C_1 - C_4)$ アルキルで任意に置換され、

R_{10} および R_{11} は、それぞれ独立して、水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、アリール、もしくは $(C_1 - C_4)$ アルキルアリールであるか、または R_{10} および R_{11} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る 1 ~ 3

10

20

30

40

50

個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る 3 ~ 7 員複素環を形成し、複素環は、(C₁ - C₄) アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

m は、2 ~ 6 の整数であり、

n は、2 ~ 4 の整数であり、

各 q は、1 ~ 2 の整数であり、

R_a の各存在は、独立して、水素、(C₁ - C₄) アルキル、(C₃ - C₇) シクロアルキル、(C₂ - C₆) アルケニル、(C₅ - C₇) シクロアルケニル、(C₂ - C₆) アルキニル、アリール、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る 3 ~ 7 員複素環であり、複素環は、(C₁ - C₄) アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

10

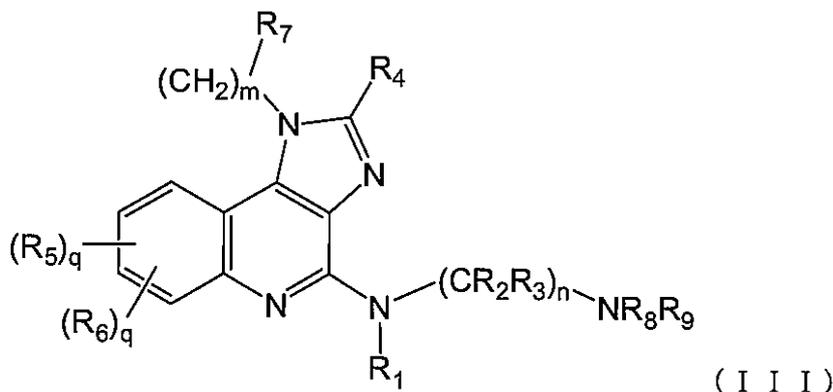
R_b および R_c の各存在は、独立して、水素、(C₁ - C₄) アルキル、(C₃ - C₇) シクロアルキル、アリール、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環であり、複素環は、(C₁ - C₄) アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換されるか、あるいは前記 R_b および R_c は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む飽和または不飽和であり得る 3 ~ 7 員複素環を任意に形成し、複素環は、(C₁ - C₄) アルキルで任意に置換される。

【0126】

さらに別の態様において、本発明は、TLR 媒介性免疫賦活シグナル伝達を阻害する方法であって、TLR を発現する細胞を、少なくとも 1 つの式 III の化合物の有効量と接触させることを含む、方法を提供し、

20

【化25】



30

式中、

R₁ の各存在は、独立して、水素、(C₁ - C₄) アルキル、(C₃ - C₇) シクロアルキル、(C₂ - C₆) アルケニル、(C₂ - C₆) アルキニル、アリール、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環であり、複素環は、(C₁ - C₄) アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

40

R₂ および R₃ の各存在は、独立して、水素、(C₁ - C₄) アルキル、(C₃ - C₇) シクロアルキル、OH、(C₁ - C₄) アルコキシ、-(CH₂)_pNR_aR_b であるか、または R₂ および R₃ は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、(C₃ - C₆) シクロアルキルを任意に形成し、

R₈ は、水素、(C₁ - C₄) アルキル、(C₃ - C₇) シクロアルキル、アリール、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る 5 ~ 7 員複素環であり、複素環は、(C

50

1 - C₄) アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

R₉ は、H、Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、t-Bu、CH₂Me₃、Ph、CH₂Ph、C(=O)R₁₂、(CH₂)_pOR_a、および (CH₂)_pNR_bR_c であり、式中、R₁₂ は、(C₁-C₄) アルキル、フェニル、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る 1~3 個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る 5~7 員複素環であり、複素環は、(C₁-C₄) アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、R_a、R_b、および R_c は、それぞれ独立して、水素もしくは (C₁-C₄) アルキルであるか、または R_b および R_c は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、3~7 個の環原子を含有する飽和もしくは不飽和の複素環式環を形成し、この環は、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択されるもう 1 つのヘテロ原子を任意に含有し得、アルキル、フェニル、およびベンジルからなる群から選択される同じかまたは異なり得る 1~4 個の基で任意に置換され得、p は 2~4 であるか、

あるいは、前記 R₈ および R₉ は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1~4 個のヘテロ原子を含む飽和または不飽和であり得る 3~7 員複素環を任意に形成し、複素環は、(C₁-C₄) アルキルによって任意に置換されるか、

あるいは、R₁ および R₈ は、2~4 個のヘテロ原子を含む飽和または不飽和であり得る 5~7 員複素環を任意に形成し、複素環は、(C₁-C₄) アルキルによって任意に置換され、

R₄ は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、CF₃、OCF₃、(C₁-C₄) アルキル、(C₃-C₇) シクロアルキル、(C₂-C₆) アルケニル、アリール、複素環、OR_a、-CH₂OR_a、SR_a、S(=O)R_a、S(=O)₂R_a、NR_bR_c、S(=O)₂NR_bR_c、C(=O)OR_a、C(=O)R_a、C(=O)NR_bR_c、OC(=O)R_a、OC(=O)NR_bR_c、NR_bC(=O)OR_a、NR_bC(=O)R_a であり、複素環は、窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかまたは異なり得る 1~3 個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和であり得る 5~7 員複素環式環であり、複素環は、(C₁-C₄) アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

R₅ および R₆ は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、CF₃、OCF₃、(C₁-C₄) アルキル、(C₃-C₇) シクロアルキル、(C₂-C₆) アルケニル、アリール、複素環、OR_a、SR_a、S(=O)R_a、S(=O)₂R_a、NR_bR_c、S(=O)₂NR_bR_c、C(=O)OR_a、C(=O)R_a、C(=O)NR_bR_c、OC(=O)R_a、OC(=O)NR_bR_c、NR_bC(=O)OR_a、NR_bC(=O)R_a、アルカール、アルキル複素環式、または NR_b(CH₂)_pNR_bR_c であり、複素環は、窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかまたは異なり得る 1~3 個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和であり得る 5~7 員複素環であり、複素環は、(C₁-C₄) アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

L は、2~10 個の炭素原子を含有するアルキルまたはアルケニルであり、

R₇ は、H、(C₁-C₄) アルキル、ヘテロアリール、-O(CH₂)_pOR_a、または NR₁₀R₁₁ であり、ヘテロアリールは、窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかまたは異なり得る 1~3 個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和であり得る 5~6 員芳香環であり、ヘテロアリールは、(C₁-C₄) アルキルで任意に置換され、

m は、2~6 の整数であり、

n は、2~4 の整数であり、

各 q は、1~2 の整数であり、

R₁₀ および R₁₁ は、それぞれ独立して、水素、(C₁-C₄) アルキル、(C₃-C₇) シクロアルキル、(C₂-C₆) アルケニル、アリール、もしくは (C₁-C₄) アルキルアリールであるか、または R₁₀ および R₁₁ は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る 1~3 個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る 3~7 員複素環を形成し、複素環は、(C₁-C₄) アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

10

20

30

40

50

R_aの各存在は、独立して、水素、(C₁ - C₄)アルキル、(C₃ - C₇)シクロアルキル、(C₂ - C₆)アルケニル、(C₅ - C₇)シクロアルケニル、(C₂ - C₆)アルキニル、アリール、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る1~3個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る3~7員複素環であり、複素環は、(C₁ - C₄)アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換され、

R_bおよびR_cの各存在は、独立して、水素、(C₁ - C₄)アルキル、(C₃ - C₇)シクロアルキル、アリール、または窒素、硫黄、および酸素から選択される同じかもしくは異なり得る1~3個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは不飽和であり得る5~7員複素環であり、複素環は、(C₁ - C₄)アルキル、フェニル、またはベンジルで任意に置換されるか、あるいは前記R_bおよびR_cは、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1~4個のヘテロ原子を含む飽和または不飽和であり得る3~7員複素環を任意に形成し、複素環は、(C₁ - C₄)アルキルで任意に置換される。

10

【0127】

いくつかの実施形態において、TLR媒介性免疫賦活シグナル伝達を阻害する方法は、TLRを発現する細胞を、上に提供された式I~IIIの化合物の有効量と接触させて、TLRのリガンドに応答するTLR媒介性免疫賦活シグナル伝達を阻害することを含む。

【0128】

いくつかの実施形態において、TLR媒介性免疫賦活シグナル伝達を阻害する方法は、機能的TLRを発現する免疫細胞を、

20

(a) イミダゾキノリン組成物の不在下でTLRによるシグナル伝達を賦活する、TLRシグナルアゴニストの有効量、および

(b) イミダゾキノリン組成物の不在下でのTLRシグナルアゴニストに応答するTLRによるシグナル伝達と比較して、TLRシグナルアゴニストに応答するTLRによるシグナル伝達を阻害するための本明細書に記載される構造式I、II、またはIIIを有するイミダゾキノリン組成物の有効量と、接触させることを含む。

【0129】

いくつかの特定の実施形態において、イミダゾキノリン組成物は、水和物または薬学的に許容される塩の形態である。いくつかの特定の実施形態において、TLR媒介性免疫賦活シグナル伝達を阻害するための方法は、インピトロまたはインピボで実行される。

30

【0130】

いくつかの実施形態において、TLRはTLR9であり、TLRシグナルアゴニストは、TLR9シグナルアゴニストである。これらの実施形態において、本方法は、TLRシグナルアゴニストに応答するTLR9による細胞内シグナル伝達を阻害する方法である。一実施形態におけるTLRシグナルアゴニストは、CpG DNAであり、これは、オリゴデオキシヌクレオチド(ODN)である。いくつかの実施形態において、CpG ODNは、ODN 2006である。他の実施形態において、CpG ODNは、Aクラス(例えば、ODN 2216)、Bクラス(例えば、ODN 2006)、またはCクラス(例えば、ODN 2395)を含む、任意のクラスのCpG ODNに属する。

【0131】

40

一実施形態において、TLRシグナルアゴニストは、核酸を含む免疫複合体である。

【0132】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される方法は、TLR媒介性シグナル伝達を改変するのに有用である。本方法を使用して、好適なTLRリガンドまたはTLRシグナル伝達アゴニストに応答するTLR媒介性シグナル伝達を改変させる。例えば、本方法を使用して、自己免疫、炎症、アレルギー、喘息、移植片拒絶、移植片対宿主病(GvHD)、感染、敗血症、癌、および免疫不全に関する種々の状態のいずれかを治療することができる。一般に、自己免疫、炎症、アレルギー、喘息、移植片拒絶、およびGvHDに関する状態の治療に有用な方法は、好適なTLRリガンドまたはTLRシグナル伝達アゴニストに応答するTLR媒介性シグナル伝達を阻害する小分子を利用することになる。

50

一般に、感染、癌、および免疫不全に関する状態の治療に有用な方法は、好適な TLR リガンドに応答する TLR 媒介性シグナル伝達を増加させる小分子を利用することになる。いくつかの実施形態において、本方法を使用して、TLR リガンドまたは TLR シグナル伝達アゴニストに応答する TLR 媒介性シグナル伝達を阻害または促進する。いくつかの実施形態において、本方法を使用して、TLR リガンドまたは TLR シグナル伝達アゴニストに応答する TLR 媒介性免疫賦活シグナル伝達を阻害する。いくつかの実施形態において、本方法を使用して、対象における TLR 媒介性免疫賦活を阻害または促進する。いくつかの実施形態において、本方法を使用して、対象における TLR 媒介性免疫賦活を阻害する。いくつかの実施形態において、本方法を使用して、対象における免疫賦活性核酸関連応答を阻害する。

10

【0133】

いくつかの実施形態において、TLR 媒介性シグナル伝達を改変させるのに有用な方法は、式 I ~ III の化合物の小分子組成物を使用する。本発明の組成物を使用して、好適な TLR リガンドまたは TLR シグナル伝達アゴニストに応答する TLR 媒介性シグナル伝達を改変させる。例えば、本小分子を、自己免疫、炎症、アレルギー、喘息、移植片拒絶、GVHD、感染、敗血症、癌、および免疫不全に関する種々の状態のいずれかを治療するための方法に使用することができる。一般に、自己免疫、炎症、アレルギー、喘息、移植片拒絶、および GVHD に関する状態の治療に有用な方法は、好適な TLR リガンドまたは TLR シグナル伝達アゴニストに応答する TLR 媒介性シグナル伝達を阻害する小分子を利用することになる。一般に、感染、癌、および免疫不全に関する状態の治療に有用な方法は、好適な TLR リガンドに応答する TLR 媒介性シグナル伝達を増加させる小分子を利用することになる。いくつかの場合において、本分子は、TLR リガンドまたは TLR シグナル伝達アゴニストに応答する TLR 媒介性シグナル伝達を阻害または促進するための方法に使用することができる。いくつかの場合において、本小分子は、TLR リガンドまたは TLR シグナル伝達アゴニストに応答する TLR 媒介性免疫賦活シグナル伝達を阻害するための方法に使用することができる。いくつかの実施形態において、本小分子を、対象における TLR 媒介性免疫賦活を阻害または促進するための方法に使用する。いくつかの実施形態において、本小分子を、対象における TLR 媒介性免疫賦活を阻害するための方法に使用する。いくつかの実施形態において、本小分子を使用して、対象における免疫賦活性核酸関連応答を阻害する。

20

30

【0134】

さらに、本明細書に記載される方法を、追加の薬剤の投与と組み合わせ、TLR 媒介性免疫賦活に対する相乗効果を達成することができる。より具体的には、本明細書に記載される薬剤は、TLR に直接影響を及ぼし、したがって、TLR 保有細胞、例えば、抗原提示細胞 (APC) に直接影響を及ぼすことがわかっているが、このような薬剤は、非 APC 免疫細胞、例えば、Tリンパ球 (T細胞) に影響を及ぼす追加の薬剤と併せて使用してもよい。このようなアプローチは、自然免疫および獲得免疫という2つのレベルで、免疫調節性介入を効果的に導入する。自然免疫は、獲得免疫を惹起および支持すると見られているため、組み合わせ介入は、相乗的である。

40

【0135】

さらに別の態様において、対象における免疫賦活性核酸関連応答を阻害する方法を提供する。本方法は、このような治療を必要とする対象に、上に提供された式 I ~ III の化合物の有効量を投与して、対象における免疫賦活性核酸関連応答を阻害することを含む。

【0136】

一実施形態において、対象は、他の点では式 I ~ III のうちの1つの化合物での治療を要する症状を有さない。

【0137】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるイミダゾキノリン化合物での治療を受けている対象は、免疫系疾患を示す症状を有する。他の実施形態において、本明細書に記載されるイミダゾキノリン化合物での治療を受けている対象は、免疫系疾患を示す症

50

状を全く有さない。

【0138】

いくつかの実施形態において、TLRはTLR9である。いくつかの特定の実施形態において、TLRのリガンドは、免疫賦活性核酸である。他の特定の実施形態において、免疫賦活性核酸は、CpG核酸である。さらに他の特定の実施形態において、免疫賦活性核酸は、DNA含有免疫複合体である。

【0139】

いくつかの実施形態において、TLRはTLR8である。いくつかの特定の実施形態において、TLRのリガンドは、TLR8の天然リガンドである。他の特定の実施形態において、TLRのリガンドは、RNAである。さらに他の特定の実施形態において、TLRのリガンドは、免疫賦活性核酸である。さらに他の特定の実施形態において、免疫賦活性核酸は、RNA含有免疫複合体である。さらに他の特定の実施形態において、TLRのリガンドは、免疫賦活性イミダゾキノリンである。さらに他の特定の実施形態において、TLRのリガンドは、レシキモド(R848)である。

10

【0140】

いくつかの実施形態において、TLRはTLR7である。いくつかの特定の実施形態において、TLRのリガンドは、TLR7の天然リガンドである。他の特定の実施形態において、TLRのリガンドは、免疫賦活性核酸である。一実施形態において、TLRのリガンドは、RNAである。さらに他の特定の実施形態において、免疫賦活性核酸は、RNA含有免疫複合体である。さらに他の特定の実施形態において、TLRのリガンドは、免疫賦活性イミダゾキノリンである。さらに他の特定の実施形態において、TLRのリガンドは、R848である。

20

【0141】

いくつかの実施形態において、TLRはTLR3である。いくつかの特定の実施形態において、TLRのリガンドは、二本鎖RNAである。他の特定の実施形態において、TLRのリガンドは、本明細書に記載される免疫複合体である。さらに他の特定の実施形態において、TLRのリガンドは、ポリ(I:C)である。さらに他の特定の実施形態において、TLRはTLR9であり、TLRシグナルアゴニストは、TLR9シグナルアゴニストである。さらに他の特定の実施形態において、TLRシグナルアゴニストは、CpGDNAであり、これは、オリゴデオキシヌクレオチド(ODN)であり得る。

30

【0142】

いくつかの実施形態において、TLRシグナルアゴニストは、核酸を含む免疫複合体である。

【0143】

さらに別の態様において、抗原性物質に対する免疫応答を阻害するための方法を提供する。本方法は、機能的Toll様受容体を発現する免疫細胞を、

(a)イミダゾキノリン組成物の不在下で、抗原性物質に対する免疫応答を賦活する、抗原性物質の有効量、および

(b)イミダゾキノリン組成物の不在下での抗原性物質に対する応答と比較して、抗原性物質に対する免疫応答を阻害する、上に定義されるような構造式I~IIIを有するイミダゾキノリン組成物の有効量と、接触させることを含む。

40

【0144】

いくつかの実施形態において、免疫応答は、自然免疫応答である。他の実施形態において、免疫応答には、獲得免疫応答が含まれる。いくつかの特定の実施形態において、イミダゾキノリン組成物は、水和物または薬学的に許容される塩の形態である。いくつかの特定の実施形態において、抗原性物質に対する免疫応答を阻害するための方法は、インビトロまたはインビボで実行される。

【0145】

いくつかの実施形態において、抗原性物質は、アレルゲンである。他の実施形態において、抗原性物質は、細菌、ウイルス、真菌、または寄生生物を含む、微生物剤であるかま

50

たはそれに由来する、抗原である。さらに他の実施形態において、抗原性物質は、癌抗原である。

【0146】

ある特定の実施形態において、機能的TLRは、細胞によって自然に発現される。TLRを発現する細胞の非限定的な例には、RPMI 8226細胞系が挙げられる。

【0147】

一実施形態において、この細胞は、機能的TLRを自然に発現し、ヒト多発性骨髄腫細胞系RPMI 8226から単離された細胞である(ATCC CCL-155、American Type Culture Collection(ATCC), Manassas, VA)。この細胞系は、多発性骨髄腫(IgG型)の診断時に、61歳の男性の末梢血から構築されたものである。Matsuo Y., et al. (1967) Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 125: 1246-50。RPMI 8226は、既に、IL-6タンパク質およびIL-12p40 mRNAの誘発により実証されるように、CpG核酸に応答性であるとして報告されている。Takeshita F., et al. (2000) Eur. J. Immunol. 30: 108-16; Takeshita F., et al. (2000) Eur. J. Immunol. 30: 1967-76。Takeshitaらは、CpG核酸のシグナル伝達に重要な転写因子結合部位を識別するために、プロモーター構築物を研究するだけの目的で、この細胞系を使用していた。現在では、RPMI 8226細胞が、免疫賦活性核酸に反応して、IL-8、IL-10、およびIP-10を含む、多くの他のケモカインおよびサイトカインを分泌することが知られている。この細胞系がTLR9を発現し、それを通じて、例えばCpG核酸といった免疫賦活性核酸がそれらの効果を媒介するため、これは、参照および試験化合物としてCpG核酸、ならびに他のTLR9リガンドに関連する本発明の方法で使用するのに好適な細胞系である。

10

20

【0148】

末梢血単核細胞(PBMC)に類似して、RPMI 8226細胞系は、CpG核酸暴露に反応して、CD71、CD86、およびHLA-DR等のマーカーのその細胞表面発現を上方制御することが観察されている。これは、細胞系のフローサイトメトリー分析によって観察されている。したがって、本明細書に提供される方法は、ケモカインもしくはサイトカイン産生または本明細書の他の箇所に記載される他の読み取り値に加えて、またはその代わりに、適切に選択された細胞表面マーカーの発現を読み取り値として使用するよう構成され得る。

30

【0149】

RPMI 8226細胞系はまた、イミダゾキノリン化合物を含む、ある特定の小分子に反応することが分かっている。例えば、RPMI 8226細胞を、イミダゾキノリン化合物R848(レシキモド)とともにインキュベートすることにより、IL-8、IL-10、およびIP-10産生が誘発される。R848が、TLR7およびTLR8を通じてその免疫賦活作用を媒介することが、最近報告されている。RPMI 8226がR848に反応する能力は、RPMI 8226細胞系もまた、正常ヒトB細胞に対して既に報告されているように、TLR7を発現することを示唆する。

40

【0150】

RPMI細胞系は、非修飾形態または修飾形態で使用することができる。一実施形態において、RPMI 8226細胞に、レポーター構築物をトランスフェクトする。好ましくは、細胞に、レポーター構築物を安定にトランスフェクトする。レポーター構築物には、一般に、プロモーター、コード配列、およびポリアデニル化シグナルが含まれる。コード配列には、酵素(例えば、ルシフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、 β -ガラクトシダーゼ、クロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ(CAT)、分泌アルカリホスファターゼ等)、生物発光マーカー(例えば、緑色蛍光タンパク質(GFP、米国特許第5,491,084号)等)、表面発現分子(例えば、CD25)、分泌分子(例えば、IL-8、IL-12p40、TNF- α 等)、および当業者に既知の他の検出可能

50

なタンパク質生成物からなる群から選択される、レポーター配列が含まれ得る。好ましくは、コード配列は、定量化可能なレベルまたは活性を有するタンパク質をコードする。

【0151】

ある特定の実施形態において、機能的TLRは、細胞によって、例えば機能的TLRのコード配列を有する発現ベクターを細胞に導入することによって、人工的に発現し（過剰発現を含む）、ここで、コード配列は、遺伝子発現配列に操作可能に結合している。本明細書に使用される際、コード配列および遺伝子発現配列は、それらが、コード配列の発現または転写および/もしくは翻訳を遺伝子発現配列の影響下または制御下に置くような方法で共有結合している場合、操作可能に結合していると称される。2つのDNA配列は、5'遺伝子発現配列におけるプロモーターの誘発がコード配列の転写をもたらす場合、ならびに2つのDNA配列の間の結合の性質が、(1)フレームシフト突然変異の導入をもたらすか、(2)プロモーター領域がコード配列の転写を指示する能力に干渉するか、(3)対応するRNA転写産物がタンパク質に翻訳される能力に干渉する場合に、操作可能に結合していると称される。したがって、遺伝子発現配列は、遺伝子発現配列が、結果として得られる転写産物が所望のタンパク質またはポリペプチドに翻訳されるように、そのコード配列の転写に作用することができる場合、そのコード配列に操作可能に結合されている。

10

【0152】

いくつかの実施形態において、コード配列とは、機能的TLRをコードする核酸配列を指す。いくつかの実施形態において、コード配列は、レポーターをコードする核酸配列を指す。

20

【0153】

機能的TLRを人工的に発現する細胞は、機能的TLRを発現しないが、TLR発現ベクターを発現する細胞であり得る。例えば、ヒト293線維芽細胞(ATCC CRL-1573)は、TLR3、TLR7、TLR8、またはTLR9を発現しない。以下の実施例に記載されるように、このような細胞は、TLR3、TLR7、TLR8、TLR9、またはそれらの任意の組み合わせを発現する細胞をもたらすように、好適な発現ベクター（複数可）を一過的または安定にトランスフェクトすることができる。あるいは、機能的TLRを人工的に発現する細胞は、TLR発現ベクターを用いることで、TLR発現ベクターを用いない場合よりも有意に高いレベルで機能的TLRを発現する細胞であり得る。

30

【0154】

本発明の方法で使用するために、機能的TLRを人工的に発現する細胞は、好ましくは、機能的TLRを発現する、安定にトランスフェクトされた細胞である。このような細胞はまた、好適なレポーター構築物を安定にトランスフェクトすることもできる。

【0155】

有効性のアッセイ

本発明の方法は、TLR/IL-1Rシグナル伝達経路に基づく多数の可能性のある読み出しシステムを使用して評価することができる。いくつかの実施形態において、本方法の読み出しは、MyD88、TRAF、p38、および/またはERKが関与するTLR/IL-1Rシグナル伝達経路に応答性である、天然の遺伝子、または代替として、トランスフェクトされたかもしくはそうでなければ人工的に導入されたレポーター遺伝子構築物に基づく。Hacker H., et al. (1999) EMBO J. 18: 6973-82。これらの経路は、Bキナーゼ複合体およびc-Jun N末端キナーゼを含む、キナーゼを活性化する。したがって、アッセイに特に有用なレポーター遺伝子およびレポーター遺伝子構築物には、例えば、NF- κ Bに感受性のプロモーターに操作可能に結合したレポーター遺伝子が含まれる。このようなプロモーターの例には、NF- κ B、IL-1、IL-6、IL-8、IL-12 p40、IP-10、CD80、CD86、およびTNF- α のものが挙げられるがこれらに限定されない。TLR感受性プロモーターに操作可能に結合したレポーター遺伝子には、酵素（例えば、ルシフェラーゼ、

40

50

アルカリホスファターゼ、 β -ガラクトシダーゼ、クロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ (CAT)、生物発光マーカー (例えば、緑色蛍光タンパク質 (GFP)、例えば、米国特許第 5,491,084 号)、青色蛍光タンパク質 (BFP、例えば、米国特許第 6,486,382 号) 等)、表面発現分子 (例えば、CD25、CD80、CD86)、および分泌分子 (例えば、IL-1、IL-6、IL-8、IL-12 p40、TNF- α) が含まれ得るが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、レポーターは、IL-8、TNF- α 、NF- κ B-ルシフェラーゼ (NF- κ B-luc、Hacker H., et al. (1999) EMBO J. 18:6973-82)、IL-12 p40-luc (Murphy T.L., et al. (1995) Mol. Cell. Biol. 15:5258-67)、および TNF-luc (Hacker H., et al. (1999) EMBO J. 18:6973-82) から選択される。酵素活性読み出しに基づくアッセイにおいて、基質は、アッセイの一部として提供され得、検出には、化学発光、蛍光、発色、放射標識の組み込み、薬物耐性、または酵素活性の他のマーカーの測定が関与し得る。分子の表面発現に基づくアッセイについては、検出は、フローサイトメトリー (FACS) 分析または機能アッセイを使用して達成することができる。分泌分子は、酵素免疫測定法 (ELISA) またはバイオアッセイを使用してアッセイすることができる。これらの多くおよび他の好適な読み出しシステムは、当該技術分野で周知であり、市販利用可能である。

10

【0156】

レポーター構築物

20

機能的 TLR を発現し、本発明の方法に有用な細胞は、いくつかの実施形態において、TLR シグナル伝達を検出するのに有用なレポーター構築物をコードする単離核酸を含む発現ベクターを有する。TLR シグナル伝達を検出するのに有用なレポーター構築物をコードする単離核酸を含む発現ベクターは、プロモーター応答要素 (エンハンサー要素) の制御下にあるレポーター遺伝子を含み得る。いくつかの実施形態において、プロモーター応答要素は、出願者が TLR シグナル伝達の結果として活性化されると考えている転写因子に応答性である最小プロモーターと関連する。このような最小プロモーターの例には、次の遺伝子のプロモーターが挙げられるがこれらに限定されない: AP-1、NF- κ B、ATF2、IRF3、および IRF7。これらの最小プロモーターは、それぞれ、AP-1、NF- κ B、ATF2、IRF3、および IRF7 に感受性の対応するプロモーター応答要素を含有する。他の実施形態において、TLR シグナル伝達の検出に有用なレポーター構築物をコードする単離核酸を含む発現ベクターには、IL-6、IL-8、IL-12 p40 サブユニット、I 型 IFN、RANTES、TNF、IP-10、I-TAC、およびインターフェロン刺激応答要素 (ISRE) に感受性の応答要素から選択されるプロモーター応答要素の制御下にある遺伝子が含まれ得る。プロモーター応答要素は、複数のコピー中に、例えば、タンデムリピートとして、存在する。例えば、1つのレポーター構築物において、ルシフェラーゼのコード配列は、NF- κ B 応答要素の上流の6回のタンデムリピートの制御下にある。いくつかの実施形態において、本発明に有用な ISRE ルシフェラーゼレポーター構築物は、Stratagene (カタログ番号 219092) から入手可能であり、ルシフェラーゼレポーター遺伝子上流の TATA ボックスに結合する5回の ISRE タンデムリピートを含む。本明細書に記載のように、レポーター自体は、当該技術分野で認識されている方法による検出に好適な任意の遺伝子産物であり得る。このような検出方法には、例えば、自発的または刺激による光放射、酵素活性、可溶性分子の発現、細胞表面分子の発現等が含まれ得る。

30

40

【0157】

読み出しには、典型的に、Toll/IL-1R シグナル伝達の通常要素、例えば、MyD88、TRAF、および IRAK 分子が関与するが、TLR3 の場合には、MyD88 の役割は、他の TLR ファミリーメンバーほど明確ではない。本明細書に記載のように、このような応答には、NF- κ B プロモーター等の特異的プロモーターの制御下における遺伝子の誘発、特定のサイトカインレベルの増加、特定のケモカインレベルの増加等

50

が含まれる。NF- κ Bプロモーターの制御下にある遺伝子は、自然にNF- κ Bプロモーターを含む遺伝子であり得るか、またはそれは、NF- κ Bプロモーターが挿入された構築物中の遺伝子であってもよい。NF- κ Bプロモーターを含む遺伝子および構築物には、IL-8、IL-12 p40、NF- κ B-luc、IL-12 p40-luc、およびTNF-lucが含まれるがこれらに限定されない。

【0158】

サイトカインレベルの増加は、TLR媒介性シグナル伝達にตอบสนองしたサイトカインの産生の増加、安定性の増加、分泌の増加、または前述ものの任意の組み合わせからもたらされ得る。サイトカインには、一般に、IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-15、IL-18、IFN- γ 、IFN- β 、IFN- α 、TNF- α 、GM-CSF、G-CSF、M-CSFが挙げられるがこれらに限定されない。Th1サイトカインには、IL-2、IFN- γ 、およびIL-12が挙げられるがこれらに限定されない。Th2サイトカインには、IL-4、IL-5、およびIL-10が挙げられるがこれらに限定されない。

10

【0159】

ケモカインレベルの増加は、TLR媒介性シグナル伝達にตอบสนองしたケモカインの産生の増加、安定性の増加、分泌の増加、または前述のもの任意の組み合わせからもたらされ得る。本発明に特に重要なケモカインには、CCL5 (RANTES)、CXCL9 (Mig)、CXCL10 (IP-10)、およびCXCL11 (I-TAC)、IL-8、ならびにMCP-1が挙げられるがこれらに限定されない。

20

略語

ACN	アセトニトリル	
EA	酢酸エチル	
DMF	ジメチルホルムアミド	
PE	石油エーテル	
DCM	ジクロロメタン	
THF	テトラヒドロフラン	
HOBT	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール	
EDCI	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド	10
HBTU	2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート	
HATU	N-[(ジメチルアミノ)(3H-1,2,3-トリアゾレロ(4,4-b)ピリジン-3-イルオキシ)メチレン]-N-メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェート	
PyBOP	1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート	
BOPCl	ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド	
BOP	ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジエチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート	20
TEA	トリエチルアミン	
DIPEA	ジイソプロピルエチルアミン	
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン	
PCC	クロロクロム酸ピリジニウム	
PDC	重クロム酸ピリジニウム	
NBS	N-ブロモスクシンイミド	
NCS	N-クロロスクシンイミド	
NIS	N-ヨードスクシンイミド	
9-BBN	9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン	30
TsOH	p-トルエンスルホン酸	
TFA	トリフルオロアセトアミド	
CDI	カルボニルジイミダゾール	

【0160】

調製方法

以下は、本発明の化合物を製造するための一般的な合成スキームである。これらのスキームは、例示であり、本明細書に開示される化合物を製造するために当業者が使用できる可能性のある方法を制限することを意図するものではない。異なる方法が、当業者には明らかであろう。さらに、合成の種々のステップは、所望の化合物（複数可）が得られる代替的な順序または順番で行うことができる。本明細書に引用される全ての文書は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。例えば、以下の反応は、例示であるが、本明細書に使用される出発物質および実施例の一部の調製を制限するものではない。

【0161】

スキーム1～4は、本発明の化合物を調製するために使用可能な中間体の合成のための種々の方法を記載する。これらの方法に対する種々の修正により、当業者が以下に示される発明者らのものに類似する結果を得ることが想定され得る。

【0162】

式Iのイミダゾキノリン化合物は、スキーム1に示されるように調製することができる。

。

10

20

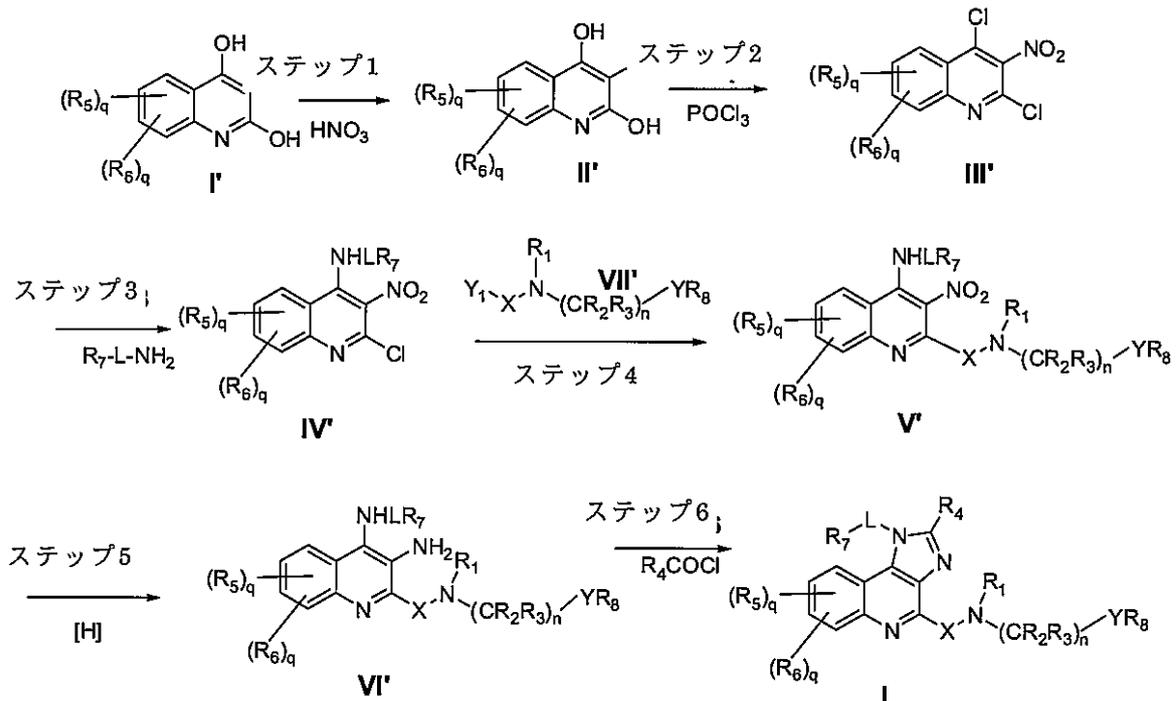
30

40

50

【化 2 6】

スキーム 1



10

20

スキーム 1

【 0 1 6 3】

ステップ 1

キノリン I' を、硝酸を使用してニトロ基で置換して、ニトロキノリン II' を得ることができる。この反応に好適な溶媒には、硝酸（濃硝酸もしくは発煙硝酸（90%））、または硝酸との併用での酢酸およびプロピオン酸が挙げられる。

30

【 0 1 6 4】

ステップ 2

ニトロキノリン II' を POCl_3 で処理して、ジクロロキノリン III' を得ることができる。 POCl_3 を、溶媒なしで未希釈で使用してもよく、またはクロロホルム、塩化メチレン、トルエン、およびクロロベンゼンを含む追加の好適な溶媒を使用してもよい。

【 0 1 6 5】

ステップ 3

化合物 III' のキノリンの窒素に対してパラ位にある塩素を、 R_7LNH_2 で置換して、化合物 IV' を得る。この反応に好適な溶媒には、塩化メチレン、クロロホルム、2-プロパノール、*n*-ブタノール、およびトルエンが挙げられる。

40

【 0 1 6 6】

ステップ 4

化合物 IV' を、求核試薬 VII' と結合させて、置換ニトロキノリン V' を得ることができる。X が存在する場合、 Y_1 はボロン酸 - $\text{B}(\text{OH})_2$ もしくはエステル - $\text{B}(\text{OR})_2$ であり得るか、または、 Y_1 はスズ誘導体であり得る。反応は、炭酸カリウム等の塩基の存在下で、 $\text{Pd}(0)$ 等の触媒を任意に使用して実行することができる。X が存在しない場合、 Y_1 は、H であり得る。この反応に好適な溶媒には、クロロホルム、塩化メチレン、トルエン、2-プロパノールおよび *n*-ブタノール、ならびにテトラヒドロフランが挙げられる。

50

【0167】

ステップ5

化合物V'のニトロ基を、還元して、アミノキノリンVI'を得ることができる。好適な還元剤には、 H_2 、 $SnCl_2$ 、および当該技術分野で既知の任意の他の還元剤が含まれる。この反応に好適な溶媒には、クロロホルム、塩化メチレン、トルエン、メタノール、エタノール、2-プロパノール、およびテトラヒドロフランが挙げられる。

【0168】

ステップ6

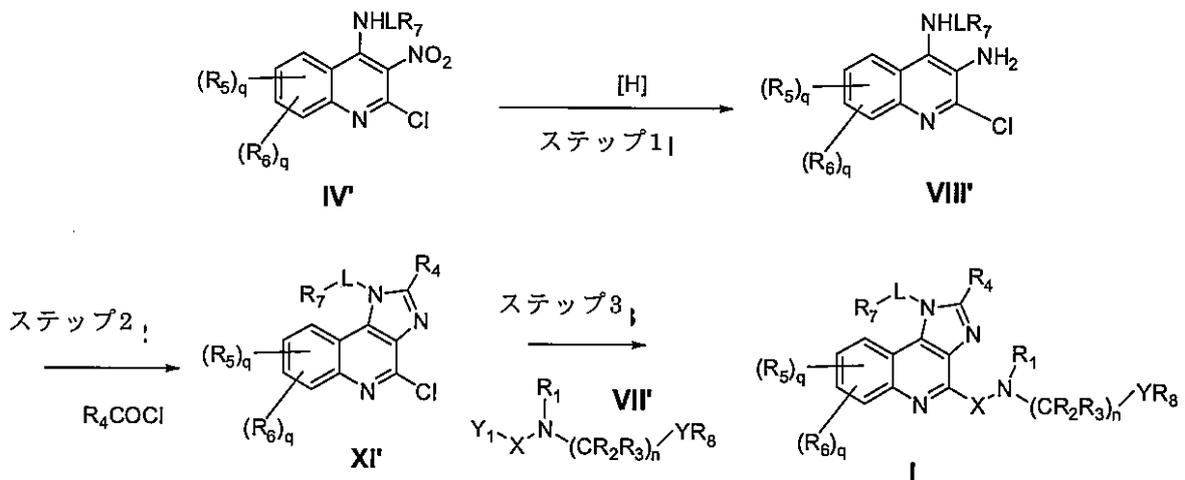
アミノキノリンVI'を、 R_4COCl を使用して環化し、式Iの化合物を得ることができる。この反応に好適な溶媒には、クロロホルム、塩化メチレン、トルエン、およびテトラヒドロフランが挙げられる。

10

【0169】

あるいは、式Iのイミダゾールキノリン化合物は、スキーム2に示されるように調製することができる。

【化27】

スキーム2

20

30

スキーム2

【0170】

ステップ1

化合物IV'のニトロ基を還元して、アミノキノリンVIIII'を得ることができる。好適な還元剤には、 H_2 、 $SnCl_2$ 、および当該技術分野で既知の任意の他の還元剤が含まれる。この反応に好適な溶媒には、クロロホルム、塩化メチレン、トルエン、およびテトラヒドロフランが挙げられる。

40

【0171】

ステップ2

アミノキノリンVIIII'を R_4COCl を使用して環化し、化合物XI'を得ることができる。この反応に好適な溶媒には、クロロホルム、塩化メチレン、トルエン、およびテトラヒドロフランが挙げられる。

【0172】

ステップ3

化合物XI'を求核試薬VII'と結合させて、置換ニトロキノリンV'を得ることができる。Xが存在する場合、 Y_1 はボロン酸- $B(OH)_2$ もしくはエステル- $B(OR)_2$ であり得るか、または Y_1 はスズ誘導体であり得る。反応は、炭酸カリウム等の塩基

50

の存在下で、Pd(0)等の触媒を任意に使用して実行することができる。Xが存在しない場合、Y₁は、Hであり得る。この反応に好適な溶媒には、クロロホルム、塩化メチレン、トルエン、2-プロパノールおよびn-ブタノール、ならびにテトラヒドロフランが挙げられる。

【0173】

さらに、式I~IIIの他の化合物は、一般的に当業者に既知である方法によって調製することができる。具体的には、以下の実施例により、本発明の化合物を調製するためのさらなる方法を提供する。

【0174】

ここで、本発明を、本発明の好ましい実施形態である以下の実施例によってさらに説明する。これらの実施例は、制限ではなく例示されるものであり、本明細書に添付される特許請求の範囲によって定義される本発明の精神と範囲内に含まれる他の実施形態が存在し得ることが理解される。

10

【0175】

薬学的組成物

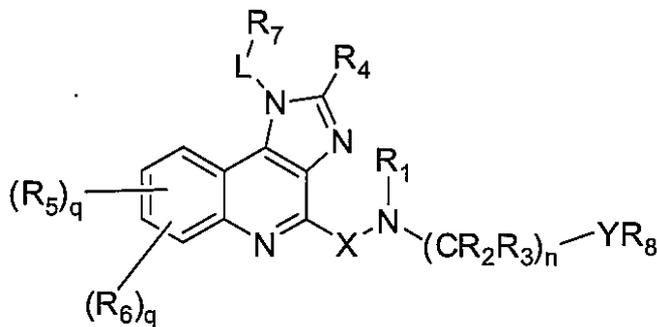
本発明はまた、本明細書に記載される化合物、または薬学的に許容されるそれらの塩もしくは溶媒和物のうちの少なくとも1つと、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物を提供する。

【0176】

さらに別の態様において、少なくとも1つの式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体または希釈剤とを含む、薬学的組成物について記載し、

20

【化28】



(I)

30

式中、

Xは、存在しないか、またはアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、もしくは複素環であり、

R₁の各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールであり、

R₂およびR₃の各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、OH、アルコキシ、-(CH₂)_pNR_aR_bであるか、またはR₂およびR₃は、それらが結合する炭素原子と一緒に、(C₃-C₇)シクロアルキルを任意に形成し、

40

nは、2~4の整数であり、

各qは、1~2の整数であり、

Yは、NR₉またはOであり、

R₈は、水素、アルキル、シクロアルキル、単環式複素環、またはアリールであり、

R₉は、H、Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、t-Bu、CH₂CMe₃、Ph、CH₂Ph、C(=O)R₁₂、(CH₂)_pOR_a、および(CH₂)_pNR_bR_cであり、式中、R₁₂は、アルキル、フェニル、または複素環であり、R_a、R_b、およびR_cは、それぞれ独立して、水素もしくは(C₁-C₄)アルキルで

50

あるか、または R_b および R_c は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、3～7個の環原子を含有する飽和もしくは不飽和の複素環式環を形成し、この環は、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択されるもう1つのヘテロ原子を任意に含有し得、アルキル、フェニル、およびベンジルからなる群から選択される同じかまたは異なり得る1～4個の基によって任意に置換され得、 p は2～4であるか、

あるいは、前記 R_8 および R_9 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1～4個のヘテロ原子を含む複素環を任意に形成し、複素環は、($C_1 - C_4$)アルキルによって任意に置換されるか、

あるいは、 R_1 および R_8 は、2～4個のヘテロ原子を含む複素環を任意に形成し、複素環は、($C_1 - C_4$)アルキルによって任意に置換され、

R_4 は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 CF_3 、 OCF_3 、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アリール、複素環、 OR_a 、 $-CH_2OR_a$ 、 SR_a 、 $S(=O)R_a$ 、 $S(=O)_2R_a$ 、 NR_bR_c 、 $S(=O)_2NR_bR_c$ 、 $C(=O)OR_a$ 、 $C(=O)R_a$ 、 $C(=O)NR_bR_c$ 、 $OC(=O)R_a$ 、 $OC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)OR_a$ 、 $NR_bC(=O)R_a$ であり、

R_5 および R_6 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 CF_3 、 OCF_3 、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アリール、複素環、 OR_a 、 SR_a 、 $S(=O)R_a$ 、 $S(=O)_2R_a$ 、 NR_bR_c 、 $S(=O)_2NR_bR_c$ 、 $C(=O)OR_a$ 、 $C(=O)R_a$ 、 $C(=O)NR_bR_c$ 、 $OC(=O)R_a$ 、 $OC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)OR_a$ 、 $NR_bC(=O)R_a$ 、アルカリール、アルキル複素環式、もしくは $NR_b(CH_2)_pNR_bR_c$ であるか、または前記 R_5 および R_6 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、1～4個のヘテロ原子を含む複素環を任意に形成し、複素環は、($C_1 - C_4$)アルキルで任意に置換され、

L は、存在しないか、または2～10個の炭素原子を含有するアルキルもしくはアルケニルであり、

R_7 は、H、アルキル、ヘテロアリール、 $-O(CH_2)_pOR_a$ 、または $NR_{10}R_{11}$ であり、ヘテロアリールは、($C_1 - C_4$)アルキルで任意に置換され、

R_{10} および R_{11} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アリール、もしくはアルキルアリールであるか、または R_{10} および R_{11} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって複素環を形成し、

p は、0、1、2、3、4、5、または6の整数であり、

R_a の各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールであり、

R_b および R_c の各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであるか、または前記 R_b および R_c は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1～4個のヘテロ原子を含む複素環を任意に形成し、複素環は、($C_1 - C_4$)アルキルで任意に置換される。

【0177】

さらに別の態様において、少なくとも1つの本明細書に記載される式IIの化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体または希釈剤とを含む、薬学的組成物について記載する。さらに別の態様において、少なくとも1つの本明細書に記載される式IIIの化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体または希釈剤とを含む、薬学的組成物について記載する。

【0178】

本明細書に使用される「薬学的に許容される担体」という語句は、本主題の薬学的薬剤を身体の1つの器官または一部から、身体の別の器官または部分へと運搬または輸送することに関与する、液体もしくは固体充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒、または封入材料といった、薬学的に許容される材料、組成物、またはビヒクルを意味する。各担体は、薬剤の他の成分と適合性があり、患者に有害でないという意味で、「許容される」必要がある。薬学的に許容される担体として機能し得る材料のいくつかの例には、ラクトース、グルコ

10

20

30

40

50

ース、およびスクロース等の糖；トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプン等のデンプン；カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、および酢酸セルロース等、セルロースおよびその誘導体；粉末トラガント；麦芽；ゼラチン；タルク；ココアバターおよび坐剤ワックス等の賦形剤；ピーナッツ油、綿実油、サフラワー油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油、および大豆油等の油；ブチレングリコール等のグリコール；グリセリン、ソルビトール、マンニトール、およびポリエチレングリコール等のポリオール；オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル等のエステル；寒天；水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム等の緩衝剤；アルギン酸；発熱性物質不含水；等張食塩水；リンガー溶液；エチルアルコール；リン酸緩衝溶液；ならびに薬学的製剤に用いられる他の非毒性適合物質が挙げられる。「担体」という用語は、活性成分と組み合わせて、その用途を促進する、天然または合成の、有機または無機成分を表す。薬学的組成物の構成要素はまた、所望の薬学的効果を実質的に損なう相互作用がないような方式で、本発明の化合物と混合することができ、また互いに混合することができる。

10

20

30

40

50

【0179】

上述のように、本薬学的製剤のある特定の実施形態は、薬学的に許容される塩の形態で提供され得る。「薬学的に許容される塩」という用語は、この点において、本発明の化合物の相対的に非毒性の、無機および有機酸付加塩を指す。これらの塩は、本発明の化合物の最終的な単離および精製の際にインサイツでか、またはその遊離塩基形態にある精製された本発明の化合物を、好適な有機もしくは無機酸と別個に反応させて、そのように形成された塩を単離することによって、調製することができる。代表的な塩には、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシル酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチル酸塩、メシル酸塩、グルコヘプトン酸塩、ラクトビオン酸塩、およびラウリル硫酸塩等が挙げられる。（例えば、Berge, et al., (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1 - 19を参照されたい）。

【0180】

本主題の化合物の薬学的に許容される塩には、例えば、非毒性の有機または無機酸に由来する化合物の従来的な非毒性塩または四級アンモニウム塩が含まれる。例えば、このような従来的な非毒性塩には、塩酸塩、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン、窒素等の無機酸に由来するもの；および酢酸、ブチオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パルミチン酸、マイレン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イソチオン酸等の有機酸から調製された塩が挙げられる。

【0181】

他の場合において、本発明の化合物は、1つ以上の酸性官能基を含有し得、したがって、薬学的に許容される塩基を用いて薬学的に許容される塩を形成することができる。これらの事例における「薬学的に許容される塩」という用語は、本発明の化合物の相対的に非毒性の無機および有機塩基付加塩を指す。これらの塩は、同様に、本化合物の最終的な単離および精製の際にインサイツでか、またはその遊離酸形態にある精製された化合物を、薬学的に許容される金属カチオンの水酸化物、炭酸塩、もしくは重炭酸塩といった好適な塩基、アンモニア、または薬学的に許容される有機一級、二級、または三級アミンと別個に反応させることによって、調製することができる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類塩には、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、およびアルミニウム塩等が挙げられる。塩基付加塩の形成に有用な代表的な有機アミンには、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジン等が挙げられる。（例えば、Berge et al. (上記)を参照されたい）。

【0182】

湿潤剤、乳化剤、および滑沢剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、およびポリエチレンオキシド - ポリブチレンオキシドコポリマー、ならびに着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤および芳香剤、保存剤、ならびに抗酸化剤もまた、本組成物中に存在し得る。

【0183】

本発明の製剤には、経口、鼻腔内、局所（口腔および舌下を含む）、直腸内、膈内、および/または非経口投与に好適なものが含まれる。製剤は、便宜的に、単位投薬形態で提示されてもよく、調剤学の分野で周知の任意の方法によって調製されてもよい。担体材料と組み合わせて単回投薬形態を生成することができる活性成分の量は、治療される宿主、具体的な投与形態に応じて異なるであろう。単回投薬形態を生成するために担体材料と組み合わせることができる活性成分の量は、一般に、治療効果をもたらす化合物の量となるであろう。一般に、この量は、100%中、約1%～約99%の活性成分、好ましくは約5%～約70%、最も好ましくは、約10%～約30%の範囲となるであろう。

10

【0184】

これらの製剤または組成物を調製する方法は、本発明の化合物と、担体、および任意で1つ以上の副成分とを会合させるステップを含む。一般に、製剤は、本発明の化合物を、液体担体もしくは微細固体担体、またはその両方と均一かつ緊密に会合させ、次いで、必要に応じて、生成物を成形することによって調製される。

20

【0185】

経口投与に好適な本発明の製剤は、カプセル、カシェ、丸剤、錠剤、ロゼンジ（風味付けした基剤、通常、スクロース、およびアカシアもしくはトラガカントを使用して）、粉末、顆粒の形態で、あるいは、水性もしくは非水性の液体中の溶液もしくは懸濁液として、または水中油型もしくは油中水型液体エマルジョンとして、またはエリキシルもしくはシロップとして、またはトローチ（不活性基剤、例えば、ゼラチンおよびグリセリン、もしくはスクロースおよびアカシアを使用して）、ならびに/またはマウスウォッシュ等として存在し得、それぞれが、所定の量の本発明の化合物を活性成分として含有する。本発明の化合物はまた、ペースト、舐剤、またはペーストとして投与され得る。

【0186】

経口投与のための本発明の固体投薬形態（カプセル、錠剤、丸剤、糖衣錠、粉末、顆粒等）において、活性成分を、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウム等、1つ以上の薬学的に許容される担体、ならびに/または次のうちのいずれか：デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、および/もしくはケイ酸等の充填剤または増量剤；例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、および/もしくはアカシア等の結合剤；グリセロール等の保湿剤；寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモもしくはタピオカデンプン、アルギン酸塩、ある特定のケイ酸塩、炭酸ナトリウム、およびデンプングリコール酸ナトリウム等の崩壊剤；パラフィン等の溶液遅延剤；四級アンモニウム化合物等の吸収促進剤；例えば、セチルアルコール、モノステアリン酸グリセロール、およびポリエチレンオキシド - ポリブチレンオキシドコポリマー等の湿潤剤；カオリンおよびベントナイト粘度等の吸収剤；タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびそれらの混合物等の滑沢剤；ならびに着色剤と、混合する。カプセル、錠剤、および丸剤の場合、薬学的組成物はまた、緩衝剤を含み得る。類似の種類固体組成物もまた、ラクトースまたは乳糖等の賦形剤、ならびに高分子量のポリエチレングリコール等を使用した、軟および硬充填ゼラチンカプセルにおいて、充填剤として用いることができる。

30

40

【0187】

錠剤は、1つ以上の副成分を任意に用いて、圧縮または成形により作製することができる。圧縮錠剤は、結合剤（例えば、ゼラチンもしくはヒドロキシブチルメチルセルロース）、滑沢剤、不活性希釈剤、保存剤、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウム

50

もしくは架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム)、表面活性または分散剤を使用して、調製することができる。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿潤させた粉末化合物の混合物を、好適な機械で成形することにより作製することができる。

【0188】

錠剤、ならびに糖衣錠、カプセル、丸剤、および顆粒といった本発明の薬学的組成物の他の固体投薬形態は、腸溶性コーティングおよび薬学的製剤の分野で周知の他のコーティングといった、コーティングおよびシェルを用いて、任意に分割または調製することができる。それらはまた、例えば、所望の放出プロファイルをもたらすために種々の割合のヒドロキシブチルメチルセルロース、他のポリマーマトリクス、リポソーム、および/またはマイクロスフェアを使用して、その中の活性成分の徐放または制御放出をもたらすように製剤化することができる。これらは、例えば、細菌保持フィルターを通した濾過によって、または使用直前に滅菌水もしくは何らかの他の滅菌注射用媒体に溶解することができる滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって、滅菌することができる。これらの組成物はまた、不透明剤を任意に含有してもよく、活性成分(複数可)のみを、場合によっては遅延方式で、放出するか、または好ましくは、胃腸管のある特定の部分に放出する、組成物であり得る。使用可能な包埋組成物の例には、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。活性成分はまた、適切な場合、上述の賦形剤の1つ以上を含む、マイクロカプセル化形態であってもよい。

10

【0189】

本発明の化合物の経口投与のための液体投薬形態には、薬学的に許容されるエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、およびエリキシルが挙げられる。活性成分に加えて、液体投薬形態は、当該技術分野において通常使用される不活性希釈剤、例えば、水もしくは他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソブチルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、ブチレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油(具体的には、綿実油、ピーナッツ油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油)、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール、およびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物を含有し得る。さらに、シクロデキストリン、例えば、ヒドロキシブチル-シクロデキストリンを使用して、化合物を可溶化することができる。

20

30

【0190】

不活性希釈剤に加えて、経口組成物は、アジュバント、例えば、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味剤、香味剤、着色剤、芳香剤、ならびに保存剤を含み得る。

【0191】

活性化合物に加えて、懸濁液は、懸濁化剤、例えば、エトキシル化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール、およびソルビタンエステル、微結晶セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天、およびトラガカント、ならびにそれらの混合物を含有することができる。

【0192】

直腸内または腔内投与のための本発明の薬学的組成物の製剤は、1つ以上の本発明の化合物と、例えば、ココアバター、ポリエチレングリコール、坐剤ワックス、またはサリチル酸塩を含む、1つ以上の好適な非刺激性賦形剤もしくは担体とを混合することにより調製することができ、室温では固体であるが、体温では液体となるため、直腸もしくは腔内で融解し、本発明の活性薬学的製剤を放出する、坐剤として提示することができる。

40

【0193】

腔内投与に好適な本発明の製剤にはまた、当該技術分野において適切であることが既知の担体等を含有する、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォーム、またはスプレー製剤が挙げられる。

【0194】

本発明の化合物の局所または経皮投与のための投薬形態には、粉末、スプレー、軟膏、

50

ペースト、クリーム、ローション、ゲル、溶液、パッチ、および吸入剤が含まれる。活性化合物は、薬学的に許容される担体、および必要とされ得る、任意の保存剤、緩衝剤、または噴射剤と、滅菌条件下で混合することができる。

【0195】

軟膏、ペースト、クリーム、およびゲルは、本発明の活性化合物に加えて、賦形剤、例えば、動物および植物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、タルク、および酸化亜鉛、またはこれらの混合物を含有し得る。

【0196】

粉末およびスプレーは、本発明の化合物に加えて、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム、およびポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物といった賦形剤を含有し得る。スプレーはさらに、ブタンおよびブタンといったクロロフルオロ炭化水素および揮発性非置換炭化水素等、通例の噴射剤を含有し得る。

10

【0197】

経皮パッチは、身体への本発明の化合物の制御送達を提供するというさらなる利点を有する。このような投薬形態は、薬学的薬剤を適正な媒体中に溶解または分散させることによって作製することができる。吸収増強剤もまた、本発明の薬学的薬剤の皮膚全体への流動を向上させるために使用することができる。このような流動の速度は、速度制御膜を提供するか、または本化合物をポリマーマトリクスもしくはゲル中に分散させるかのいずれかによって、制御することができる。

20

【0198】

眼科用製剤、眼軟膏、粉末、溶液等もまた、本発明の範囲内であるとして企図される。

【0199】

非経口投与に好適な本発明の薬学的組成物は、1つ以上の薬学的に許容される滅菌等張性水性もしくは非水性溶液、分散液、懸濁液もしくは乳液、または使用直前に滅菌注射液もしくは分散液に再構成することができ、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、製剤を目的のレシピエントの血液と等張にする溶質、または懸濁剤もしくは増粘剤を含有し得る滅菌粉末との組み合わせで、1つ以上の本発明の化合物を含む。

【0200】

いくつかの場合において、薬物の効果を持続させるために、皮下または筋肉内注射による薬物の吸収を遅らせることが望ましい。これは、難水溶性の結晶質または非晶質材料の液体懸濁液の使用によって達成することができる。薬物の吸収速度は、その溶解速度に依存することになり、これは、結晶の大きさおよび結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口投与される薬物形態の吸収の遅延は、油ビヒクル中に薬物を溶解または懸濁することによって達成することができる。デポー注射のための1つの戦略としては、ビヒクルが室温で流体であり、体温で固化する場合、ポリエチレンオキシド - ポリブチレンオキシドコポリマーの使用が挙げられる。

30

【0201】

注射用デポー形態は、ポリラクチド - ポリグリコリド等の生分解性ポリマー中に本主題の化合物のマイクロカプセルマトリクスを形成することにより作製される。薬物とポリマーの比率および使用される具体的なポリマーの性質に応じて、薬物放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例には、ポリ(オルトエステル)およびポリ(無水物)が挙げられる。デポー注射用製剤はまた、体組織と適合性のある、リボソームまたはマイクロエマルジョン中に薬物を封入することにより調製される。

40

【0202】

本発明の化合物を医薬品としてヒトおよび動物に投与する場合、それらは、それ自体を与えるか、または例えば、薬学的に許容される担体と組み合わせ、0.1% ~ 99.5% (より好ましくは0.5% ~ 90%)の活性成分を含有する薬学的組成物として与えることができる。

【0203】

50

本発明の化合物および薬学的組成物は、併用療法に使用することができる、すなわち、本化合物および薬学的組成物は、1種以上の他の所望される治療剤または医学的手法と同時に、その前に、またはその後に投与することができる。併用レジメンに用いる療法（治療剤または手法）の具体的な組み合わせは、所望の治療剤および/または手法の適合性、ならびに達成される所望の治療効果を考慮することになる。用いられる療法は、同じ障害に対して所望される効果を達成することができるか（例えば、本発明の化合物は、限定されないが、NSAID、DMARD、ステロイド、または抗体療法等の生物製剤といった、別の抗炎症剤または免疫抑制剤と同時に投与することができる）、あるいは、それらは異なる効果（例えば、任意の副作用の制御）を達成することができることもまた、理解される。

10

【0204】

本発明の化合物は、静脈内、筋肉内、腹腔内、皮下、局所、経口、または他の許容される手段によって投与することができる。本化合物を使用して、哺乳動物（すなわち、ヒト、家畜、および馴化動物）、鳥類、トカゲ類、および化合物を寛容し得る任意の他の生物の関節状態を治療することができる。

【0205】

本発明はまた、本発明の薬学的組成物の成分の1つ以上を充填した1つ以上の容器を含む、薬学的パックまたはキットを提供する。場合により、このような容器（複数可）には、医薬品または生物学的生成物の製造、使用、または販売を規制する政府機関によって規定される形式の通知が付随し得、この通知は、ヒトへの投与のための製造、使用、または販売に関する機関による承認を表す。

20

【0206】

対象への投与

本発明のいくつかの態様は、対象に、組成物の有効量を投与して、特定の転帰を達成することを伴う。本発明の方法によって有用な小分子組成物は、したがって、薬学的用途に好適な任意の方法で製剤化することができる。

【0207】

本発明の製剤は、薬学的に許容される溶液で投与され、これは、薬学的に許容される濃度の塩、緩衝剤、保存剤、適合性担体、アジュバント、および場合によっては他の治療成分を、日常的に含有し得る。

30

【0208】

治療法での使用については、本化合物の有効量を、化合物が適切な標的細胞によって取り込まれることを可能にする任意の様式で、対象に投与することができる。本発明の薬学的組成物を「投与する」ことは、当業者に既知の任意の手段によって達成することができる。特定の投与経路には、経口、経皮（例えば、パッチを介して）、非経口注射（皮下、皮内、筋肉内、静脈内、腹腔内、髄腔内等）、または粘膜（鼻腔内、気管内、吸収、直腸内、膣内等）が含まれるがこれらに限定されない。注射は、ポラスまたは連続注入であってもよい。

【0209】

例えば、本発明による薬学的組成物は、しばしば、静脈内、筋肉内、もしくは他の非経口手段によって、または上皮への微粒子「遺伝子銃」適用によって投与される。これらはまた、鼻腔内適用、吸入、局所、経口によって、または移植片として投与することができる、直腸内または膣内使用ですら可能である。好適な液体または固体薬学的調製物形態は、例えば、注射または吸入のための水性または生理食塩溶液、マイクロカプセル化されたもの、渦巻き形にされたもの、微視的金粒子にコーティングされたもの、リボソームに含有されたもの、霧状のもの、エアロゾル、皮膚への移植のためのペレット、あるいは皮膚に傷を入れるための鋭利な物体上に乾燥させたものである。薬学的組成物にはまた、顆粒、粉末、錠剤、コーティング錠剤、（マイクロ）カプセル、坐剤、シロップ、エマルジョン、懸濁液、クリーム、ドロップ、または活性化化合物を持続放出させる調製物が含まれ、これらの調製物において、崩壊剤、結合剤、コーティング剤、膨潤剤、滑沢剤、香味剤、甘

40

50

味剤、または可溶化剤といった、賦形剤および添加剤ならびに/または補助剤が、上述のように通例的に使用される。薬学的組成物は、種々の薬物送達系における使用に好適である。薬物送達のための本方法の簡単な概要については、Langer R (1990) Science 249: 1527-33を参照されたく、これは、参照により本明細書に組み込まれる。

【0210】

本発明の方法で使用される組成物中に含まれる化合物の濃度は、約1 nM ~ 約100 μMの範囲に及び得る。有効用量は、約10ピコモル/kg ~ 約100マイクロモル/kgの範囲に及ぶと考えられる。

【0211】

薬学的組成物は、好ましくは、用量単位で調製および投与される。液体用量単位は、注射または他の非経口投与のためのバイアルまたはアンプルである。固体用量単位は、錠剤、カプセル、粉末、および坐剤である。患者の治療については、化合物の活性、投与様式、投与の目的（すなわち、予防または治療）、障害の性質および重症度、患者の年齢および体重に応じて、異なる用量が必要となる可能性がある。所与の用量の投与は、個々の用量単位の形態での単回投与、または複数回の低用量単位の両方で実行することができる。日、週、または月毎の特定の間隔での用量の反復および複数回投与もまた、本発明により企図される。

【0212】

組成物は、それ自体（未希釈）で、または薬学的に許容される塩の形態で投与することができる。医薬品に使用する場合、塩は、薬学的に許容されるものとするが、便宜上、非薬学的に許容される塩を使用して、その薬学的に許容される塩を調製してもよい。このような塩には、次の酸から調製されるものが挙げられるがこれらに限定されない：塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、マレイン酸、酢酸、サリチル酸、p-トルエンスルホン酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ギ酸、マロン酸、コハク酸、ナフタレン-2-スルホン酸、およびベンゼンスルホン酸。さらに、このような塩は、例えば、カルボン酸基のナトリウム、カリウム、またはカルシウム塩等、アルカリ金属またはアルカリ土類塩として調製することができる。

【0213】

好適な緩衝剤には、酢酸および塩（1 ~ 2 % w/v）、クエン酸および塩（1 ~ 3 % w/v）、ホウ酸および塩（0.5 ~ 2.5 % w/v）、ならびにリン酸および塩（0.8 ~ 2 % w/v）が挙げられる。好適な保存剤は、塩化ベンザルコニウム（0.003 ~ 0.03 % w/v）、クロロブタノール（0.3 ~ 0.9 % w/v）、パラベン（0.01 ~ 0.25 % w/v）、およびチメロサル（0.004 ~ 0.02 % w/v）が挙げられる。

【0214】

非経口投与に好適な組成物には、便宜的に、滅菌水性調製物が含まれ、これは、レシピエントの血液と等張であり得る。許容されるビヒクルおよび溶媒の中でもとりわけ、水、リンガー溶液、リン酸緩衝生理食塩水、および等張性塩化ナトリウム溶液である。さらに、滅菌の固定油が、溶媒または懸濁化媒体として従来的に用いられている。この目的で、合成モノまたはジグリセリドを含む、任意の無刺激性固定鉱物油または非鉱物油を用いることができる。さらに、オレイン酸等の脂肪酸は、注射剤の調製での使用を見出している。皮下、筋肉内、腹腔内、静脈内等の投与に好適な担体制剤は、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PAに見出すことができる。

【0215】

本発明に有用な化合物は、2つを上回るこのような化合物の混合物で送達され得る。混合物は、化合物の組み合わせに加えて、1つ以上のアジュバントをさらに含み得る。

【0216】

種々の投与経路が利用可能である。選択される具体的な様式は、当然ながら、選択され

10

20

30

40

50

る具体的な化合物、対象の年齢および一般的な健康状態、治療される具体的な状態、および治療効果に必要な用量に依存するだろう。本発明の方法は、一般的に言うと、臨床的に許容されない副作用を生じることなく有効なレベルの反応を生じる任意の様式を意味する、医学的に許容される任意の投与様式を使用して実施することができる。好ましい投与様式は、上に記載されている。

【0217】

組成物は、便宜的に、単位投薬形態で提示することができ、調剤学の分野で周知の方法のいずれかによって調製することができる。全ての方法は、化合物を、1つ以上の副成分を構成する担体と会合させるステップを含む。一般に、本組成物は、化合物を、液体担体、微細固体担体、またはその両方と均一かつ緊密に会合させ、次いで、必要であれば、生成物を成形することによって調製される。

10

【0218】

他の送達系には、時間放出、徐放、または持続放出の送達系が含まれ得る。このような系は、化合物の反復投与を避け、対象および医師にとっての利便性を増大させることができる。多数の放出送達系が利用可能であり、当業者に既知である。これらには、ポリ(ラクチド-グリコリド)、コポリオキサレート、ポリカプロラクトン、ポリエステルアミド、ポリオルトエステル、ポリヒドロキシ酪酸、およびポリ無水物等のポリマーに基づく系が含まれる。薬物含有する上述のポリマーのマイクロカプセルは、例えば、米国特許第5,075,109号に記載されている。送達系にはまた、コレステロール、コレステロールエステル、および脂肪酸等のステロールを含む脂質、またはモノ、ジ、およびトリグリセリド等の中性脂肪；ヒドロゲル放出系；シラスチック系；ペプチドに基づく系；ワックスコーティング；従来の結合剤および賦形剤を使用した圧縮錠剤；部分融合移植片等である、非ポリマー系が含まれる。特定の例には、(a)本発明の薬剤が、米国特許第4,452,775号、同第4,675,189号、および同第5,736,152号に記載のもの等、マトリクス内の形態で含有される浸食系、ならびに(b)活性成分が、米国特許第3,854,480号、同第5,133,974号、および同第5,407,686号に記載のもの等、ポリマーから制御速度で浸透する拡散系が含まれるが、これらに限定されない。さらに、ポンプに基づくハードウェア送達系を使用することができ、これらの一部は、移植用に適合される。

20

【0219】

等価物

以下の代表的な実施例は、本発明の例示を助けることを意図するものであり、本発明の範囲を限定することを意図するものでも、そのように解釈されるべきものでもない。実際に、本発明の種々の修正およびその多くのさらなる実施形態は、本明細書に示され、記載されるものに加えて、以下の実施例ならびに本明細書に引用される科学および特許文献への参照を含む、本明細書の全内容から当業者には明らかであろう。さらに、これらの引用された参考文献の内容が、最新技術の例示を助けるために、参照により本明細書に組み込まれることを理解されたい。以下の実施例は、重要な追加の情報、例証、および指導を含有し、これらは、その種々の実施形態およびそれらの等価物において、本発明の実施に適合可能である。

30

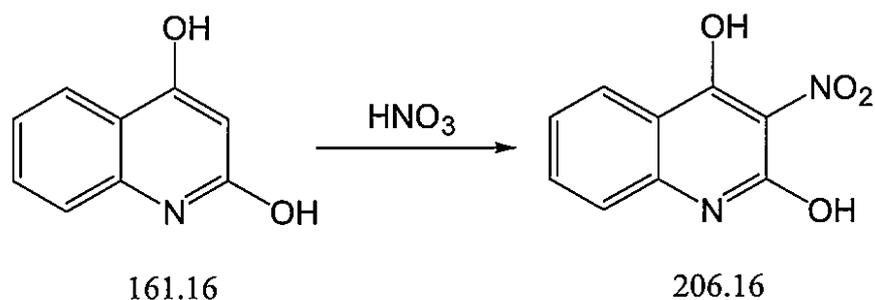
40

【実施例】

【0220】

実施例1。化合物3を、以下の手順を使用して調製した。

【化 2 9】

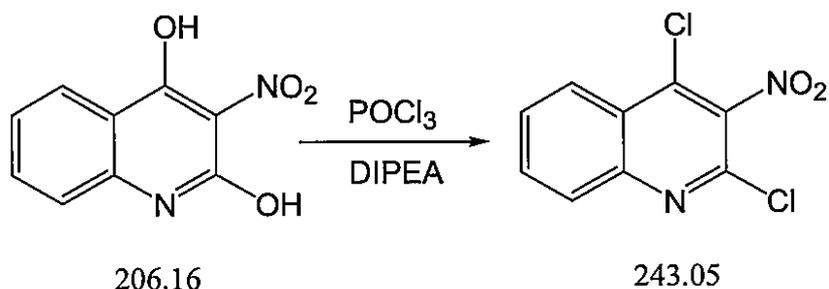


10

酢酸 (120 mL) 中の 2,4-キノリンジオール (20 g、0.124 モル) の混合物を、濃硝酸 (32 mL) を 1 回で (single portion) 添加しながら攪拌した。結果として粘度の高い塊が得られた。これを、105 に設定した油浴中で加熱した。数分後に、塊が液化し、混合物を攪拌することが可能となった。澄んだ茶色の溶液が形成された後、反応を 105 で 10 分間進行させた。加熱浴を除去して、攪拌しながら水 (200 mL) を添加し、スラリーを形成させた。30 分間攪拌した後、固体を濾過によって単離し、水で十分に洗浄した。固体を、次いで、真空下で乾燥させた。ニトロ化合物の収率は、黄色の固体として、23 g (89.9%) であった。

20

【化 3 0】



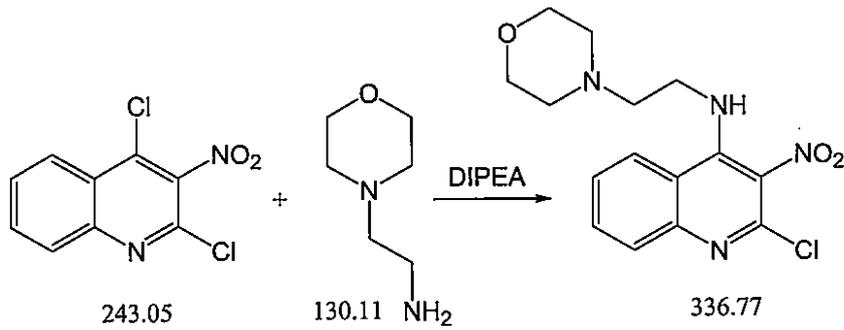
30

【0 2 2 1】

2,4-ジヒドロキシ-3-ニトロキノリン (23 g、0.112 モル)、およびジイソプロピルエチルアミン (22.3 g、30 mL、0.172 モル) の混合物を、トルエン (100 mL) 中で攪拌し、氷浴中で冷却した。この混合物に、滴下漏斗を通じて、オキシ塩化リン (67.4 g、41 mL、0.440 モル) を 15 分間にわたり添加した。添加が完了した後、茶色の溶液を、10 時間加熱還流させた。冷却後、反応溶液を、氷水 (800 g) 中で攪拌し、水 (200 mL) 中の炭酸カリウム (80 g) の溶液を、ゆっくりと注意深く (発泡) 添加した。60 分間攪拌した後、酢酸エチル (200 mL) を添加し、有機相を単離した。水相を、酢酸エチル (200 mL) で抽出し、これらの抽出物を、元の有機相と合わせた。合わせた有機溶液を、硫酸マグネシウム上で乾燥させる前に、20% 炭酸カリウム溶液で洗浄した。濾過した後、溶媒を真空下で除去した。残留した茶色の固体を、2-プロパノールから再結晶化させた。濾過して、2-プロパノール、続いてヘキサンで洗浄した後、茶色の固体を、真空下で乾燥させた。収率は、15.5 g (56.9%) であった。

40

【化 3 1】



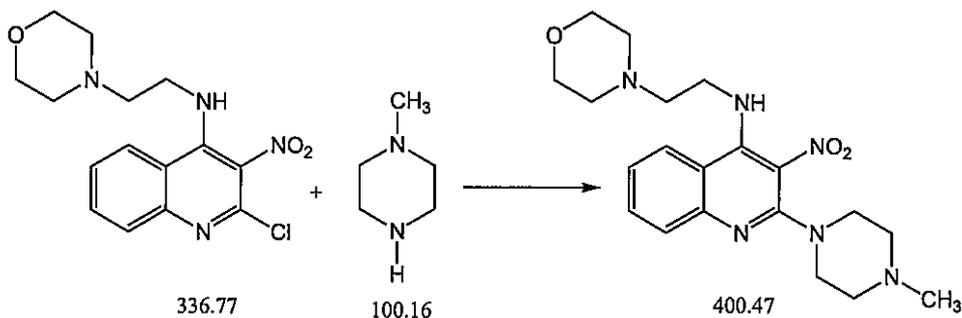
10

【0222】

テトラヒドロフラン (50 mL) 中の 2,4-ジクロロ-3-ニトロキノリン (4.86 g、 2.0×10^{-2} モル) の溶液を、ジイソプロピルエチルアミン (2.84 g、3.83 mL、 2.2×10^{-2} モル) および N-2-アミノエチルモルホリン (2.86 g、2.89 mL、 2.2×10^{-2} モル) を添加しながら撹拌した。この溶液を、室温で一晩撹拌した。黄色の反応混合物を、さらなる 2-メチルテトラヒドロフラン (50 mL) で希釈し、これを水 (100 mL)、続いてブライン (50 mL) で洗浄した。硫酸マグネシウム上で乾燥させた後、溶液を濾過し、溶媒を減圧下で除去した。油性残留物を、ジエチルエーテル (25 mL) とともに撹拌し、これを氷上で冷却して、生成物を結晶化させた。固体の黄色い生成物を、濾過によって単離し、エーテルで洗浄し、乾燥させた。収率は、3.75 g (55.7%) であった。

20

【化 3 2】



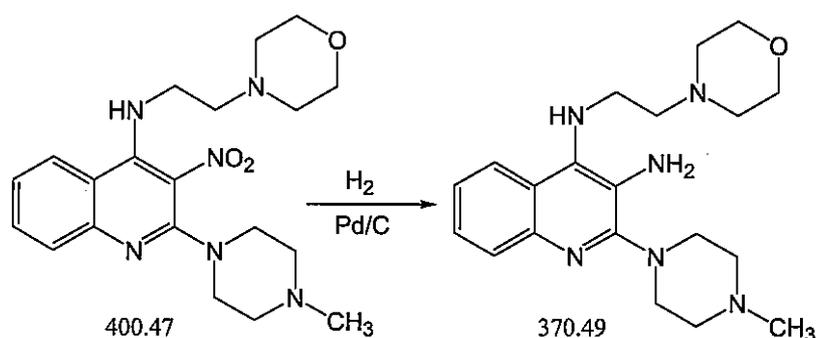
30

【0223】

N-メチルピロリジノン (5 mL) 中のクロロニトロキノリン (3.65 g、 1.08×10^{-2} モル) の溶液を、N-メチルピペラジン (1.5 g、1.66 mL、 1.5×10^{-2} モル) およびジイソプロピルエチルアミン (4.19 g、5.67 mL、 3.24×10^{-2} モル) で処理した。この混合物を、125 で 2 時間、圧力管中で加熱した。TLC (シリカ、塩化メチレン中 10% メタノール) は、出発物質 ($R_f = 0.63$) から単一の生成物 ($R_f = 0.34$) への完全な変換を示した。冷却した後、混合物を、酢酸エチル (100 mL) で希釈し、この溶液を、水 (2×100 mL) および次いでブライン (50 mL) で洗浄した。合わせた水性洗浄液を、酢酸エチル (50 mL) で逆抽出し、この抽出物を、元の有機溶液に添加する前にブラインで洗浄した。溶媒を真空下で除去し、濃い橙色の残留物質を、真空下で乾燥させた。

40

【化33】



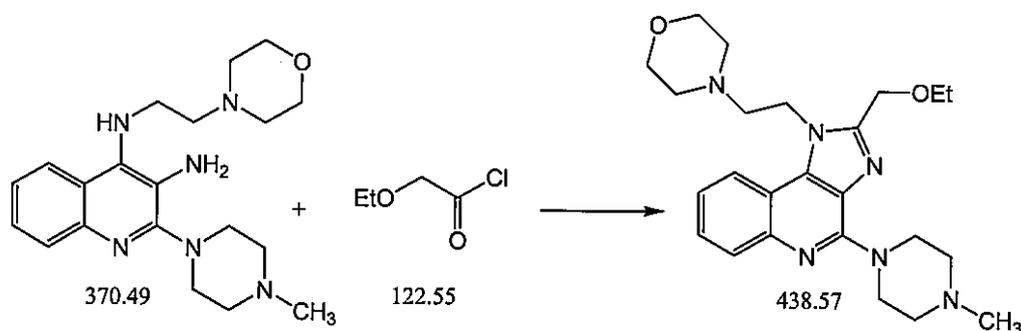
10

【0224】

上で得られた粗製ニトロ化合物 (1.08×10^{-2} モル) を、メタノール (100 mL) 中に溶解し、Parr 水素化装置上において、10%パラジウム炭素上で、40 psi の水素で水素化した。水素消費の停止後 (約15分)、Parr 瓶をアルゴンで洗い流し、無色透明の溶液を、セライトのパッドを通して濾過して、触媒を除去した。メタノールを真空下で除去して、乾燥トルエン (50 mL) を添加した。これもまた、真空下で除去して、微量のメタノールを除去し、残留物をトルエン (50 mL) 中に再溶解した。

20

【化34】



化合物 3

30

【0225】

エトキシ酢酸 (1.09 g、0.992 mL、 1.05×10^{-2} モル) および塩化チオニル (1.25 g、0.766 mL、 1.05×10^{-2} モル) を、トルエン (10 mL) 中に合わせ、この溶液を、100 で2時間加熱した。この時間の後、HCl の発生を停止させ、アルゴンを15分間溶液に通してHCl およびSO₂ を除去した。この溶液を、上で得られたトルエン溶液に添加し、粘り気のある沈殿物を形成させた。この混合物を、100 で1時間加熱した。沈殿物が溶解しなかったため、トルエンを真空下で除去して、DMF (15 mL) と入れ替えた。結果として得られた溶液に、エトキシ酢酸 (0.50 mL) を添加し、この溶液を、100 で一晩加熱した。冷却した後、溶液を酢酸エチル (200 mL) で希釈し、この溶液を、5%炭酸カリウム (2 × 50 mL) で洗浄した。酢酸エチル溶液を、次いで、5% HCl 溶液 (2 × 50 mL) で抽出した。酸性抽出物を、酢酸エチル (50 mL) で洗浄し、次いで、固体炭酸カリウムの添加によって、塩基性にした。沈殿した油を、塩化メチレン (200 mL) 中に抽出し、溶液を、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させて、茶色の固体を得た。これを、酢酸エチルから再結晶化させて、1.3 g (28%) のイミダゾキノリンを黄褐色の固体として得た。

40

化合物 3 の LC / MS : 分子イオン 439.37 (M + 1) であり、これは、構造と一致

50

する。化合物 3 の NMR は、次の通りであり、これは、構造と一致する。

Δ (PPM)	プロトン数	多重度
1.26	3	三重線
2.40	3	一重線
2.60	4	三重線
2.70	4	三重線
2.85	2	三重線
3.65	2	四重線
3.70	4	三重線
4.30	4	ブロード三重線
4.75	2	三重線
4.85	2	一重線
7.30	1	三重線
7.60	1	三重線
7.80	1	二重線
8.10	1	二重線

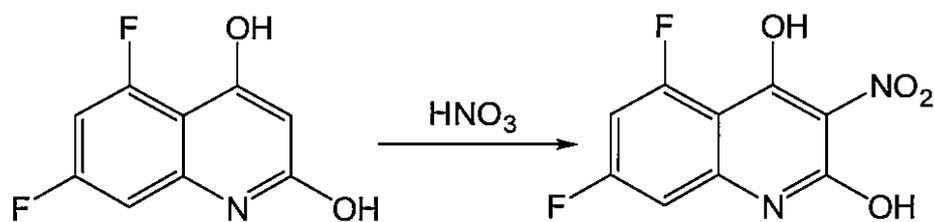
10

20

【 0 2 2 6 】

実施例 2 (化合物 5 4)

【 化 3 5 】



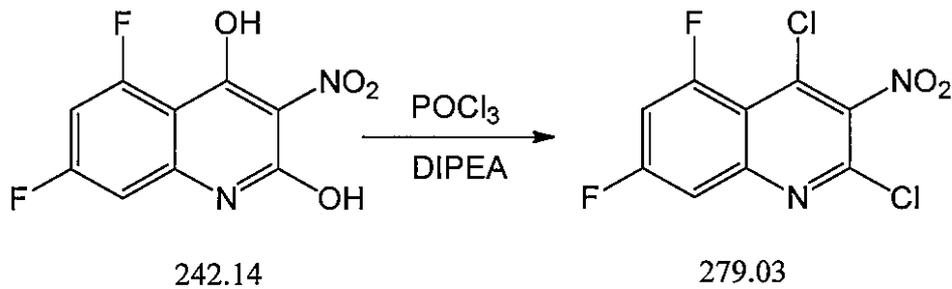
197.14

30

酢酸 (1 2 0 m L) 中の 2 , 4 - ジヒドロキシ 5 , 7 - ジフルオロキノリン (2 4 . 4 g 、 0 . 1 2 4 モル) の混合物を、濃硝酸 (3 2 m L) を 1 回で添加しながら攪拌する。結果として粘度の高い塊が得られる。これを、105 に設定した油浴中で加熱する。数分後に、塊が液化し、混合物を攪拌することが可能となる。澄んだ茶色の溶液が形成された後、反応を、105 で 10 分間進行させる。加熱浴を除去して、攪拌しながら水 (2 0 0 m L) を添加し、スラリーを形成させる。30分間攪拌した後、固体を濾過によって単離し、水で十分に洗浄する。固体を、次いで、真空下で乾燥させる。ニトロ化合物の収率は、黄色の固体として、約 2 7 g である。

40

【化 3 6】



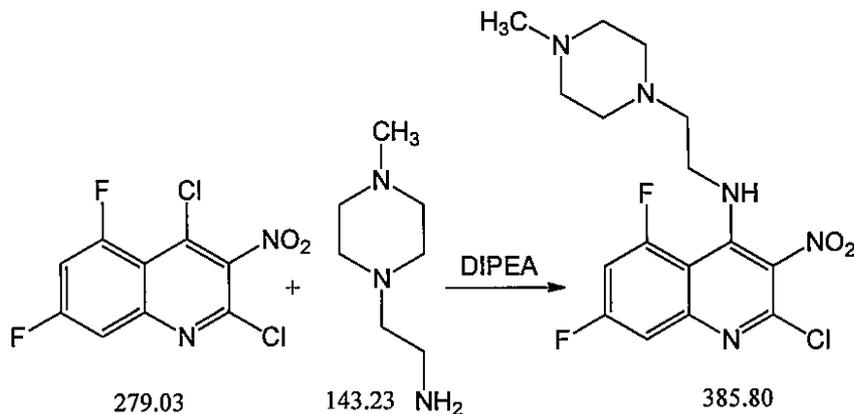
10

【 0 2 2 7】

2,4-ジヒドロキシ-5,7-ジフルオロ-3-ニトロキノリン(27.1g、0.112モル)、およびジイソプロピルエチルアミン(22.3g、30mL、0.172モル)の混合物を、トルエン(100mL)中で攪拌し、氷浴中で冷却する。この混合物に、滴下漏斗を通じて、オキシ塩化リン(67.4g、41mL、0.440モル)を15分間にわたり添加する。添加が完了した後、茶色の溶液を、10時間加熱還流させる。冷却後、反応溶液を、氷水(800g)中で攪拌し、水(200mL)中の炭酸カリウム(80g)の溶液を、ゆっくりと注意深く(発泡)添加する。60分間攪拌した後、酢酸エチル(200mL)を添加し、有機相を単離する。水相を、酢酸エチル(200mL)で抽出し、これらの抽出物を、元の有機相と合わせる。合わせた有機溶液を、硫酸マグネシウム上で乾燥させる前に、20%炭酸カリウム溶液で洗浄する。濾過した後、溶媒を真空下で除去する。残留した茶色の固体を、2-プロパノール等の適切な溶媒から再結晶化させる。濾過して、2-プロパノール、続いてヘキサンで洗浄した後、茶色の固体を、真空下で乾燥させる。収率は、約18gである。

20

【化 3 7】



30

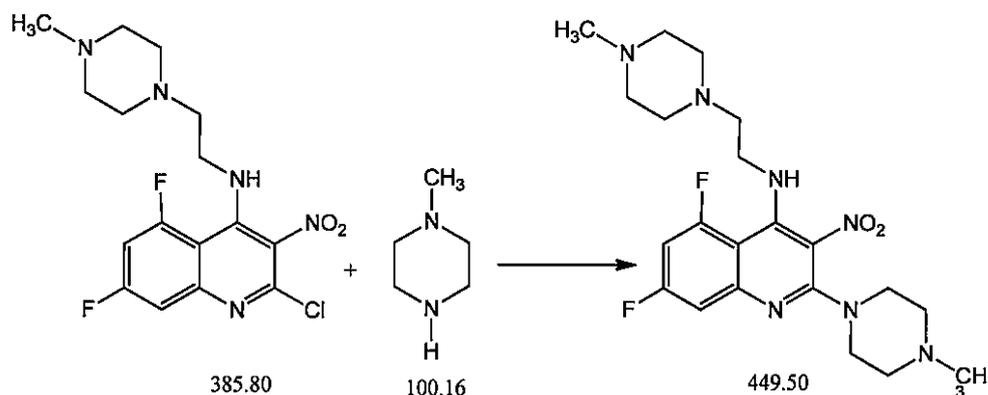
【 0 2 2 8】

2-メチルテトラヒドロフラン(50mL)中の2,4-ジクロロ-5,7-ジフルオロ-3-ニトロキノリン(5.58g、 2.0×10^{-2} モル)の溶液を、ジイソプロピルエチルアミン(2.84g、 2.2×10^{-2} モル)およびN-2-アミノエチル-N-メチルピペラジン(3.15g、 2.2×10^{-2} モル)を添加しながら攪拌する。この溶液を、室温で一晩攪拌する。黄色の反応混合物を、さらなる2-メチル-テトラヒドロフラン(50mL)で希釈し、これを水(100mL)、続いてブライン(50mL)で洗浄する。硫酸マグネシウム上で乾燥させた後、溶液を濾過し、溶媒を減圧下で除去する。油性残留物を、ジエチルエーテル(25mL)とともに攪拌し、これを氷上で冷却し

40

て、生成物を結晶化させる。固体の黄色い生成物を、濾過によって単離し、エーテルで洗浄し、乾燥させる。収率は、約 4.32 g である。

【化 38】



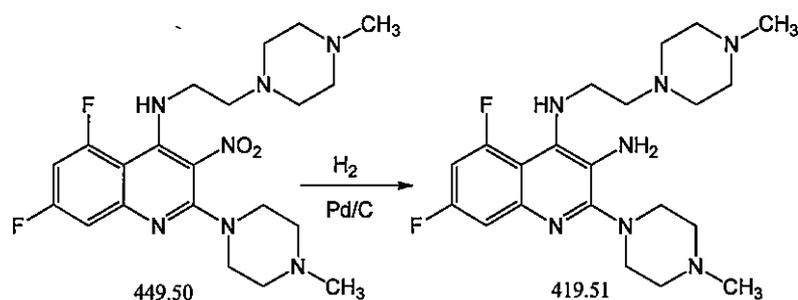
10

【0229】

N-メチルピロリジノン (5 mL) 中のクロロニトロキノリン (4.17 g、 1.08×10^{-2} モル) の溶液を、N-メチピペラジン (1.5 g、 1.5×10^{-2} モル) およびジイソプロピルエチルアミン (4.19 g、 3.24×10^{-2} モル) で処理する。この混合物を、125 で 2 時間、圧力管中で加熱する。TLC (シリカ、塩化メチレン中 10% メタノール) は、出発物質から単一の生成物への完全な変換を示す。冷却した後、混合物を、酢酸エチル (100 mL) で希釈し、この溶液を、水 (2×100 mL) および次いでブライン (50 mL) で洗浄する。合わせた水性洗浄液を、酢酸エチル (50 mL) で逆抽出し、この抽出物を、元の有機溶液に添加する前にブラインで洗浄する。溶媒を真空下で除去し、濃い橙色の残留物質を、真空下で乾燥させる。

20

【化 39】



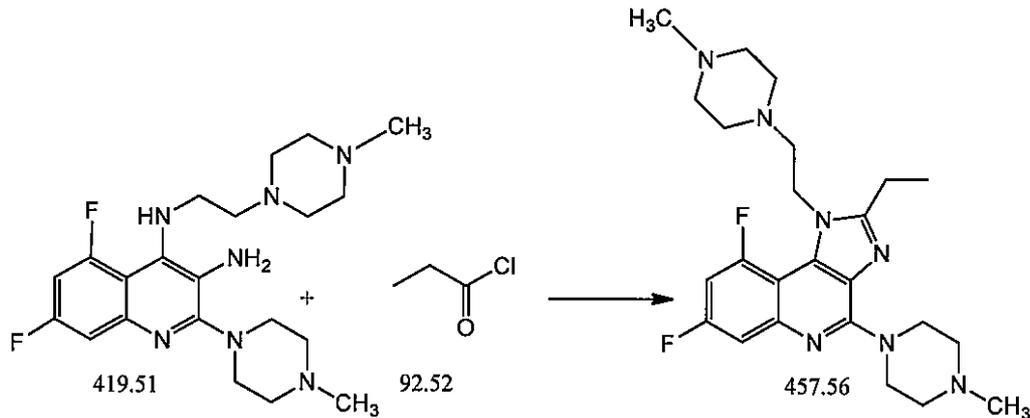
30

【0230】

上で得られた粗製ニトロ化合物 (1.08×10^{-2} モル) を、メタノール (100 mL) 中に溶解し、Parr 水素化装置上において、10% パラジウム炭素上で、40 psi の水素で水素化させる。水素消費の停止後、Parr 瓶をアルゴンで洗い流し、内容を、セライトのパッドを通して濾過して、触媒を除去する。メタノールを真空下で除去して、乾燥トルエン (50 mL) を添加する。これもまた、真空下で除去して、微量のメタノールを除去し、残留物をトルエン (50 mL) 中に再溶解させる。

40

【化40】



10

【0231】

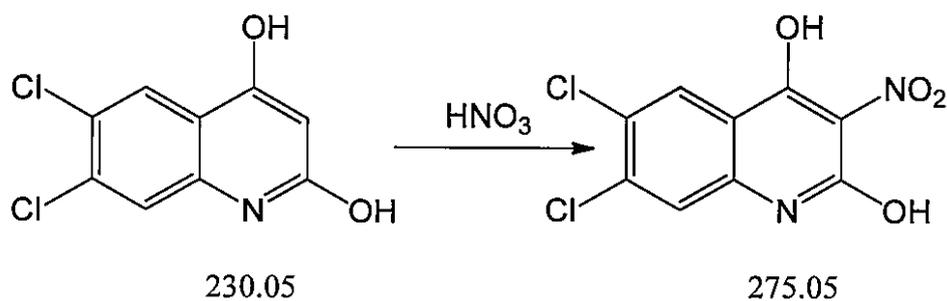
トルエン（10 mL）中に溶解した塩化プロピオニル（0.97 g、0.0105 モル）を、上で得られたトルエン溶液に添加して、粘り気のある沈殿物を形成させる。この混合物を、100 で1時間加熱する。トルエンを真空下で除去し、DMF（15 mL）と入れ替える。結果として得られる溶液を、100 で一晩加熱する。冷却した後、溶液を、酢酸エチル（200 mL）で希釈し、この溶液を、5%炭酸カリウム（2×50 mL）で洗浄する。酢酸エチル溶液を、次いで、5% HCl 溶液（2×50 mL）で抽出する。酸性抽出物を、酢酸エチル（50 mL）で洗浄し、次いで、固体炭酸カリウムの添加によって、塩基性にする。沈殿した物質を、塩化メチレン（200 mL）中に抽出し、溶液を、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させて、茶色の固体を得る。シリカゲル上でのクロマトグラフィーによって精製を達成し、約1.4 gのイミダゾキノリンを得る。

20

【0232】

実施例3（化合物56）

【化41】

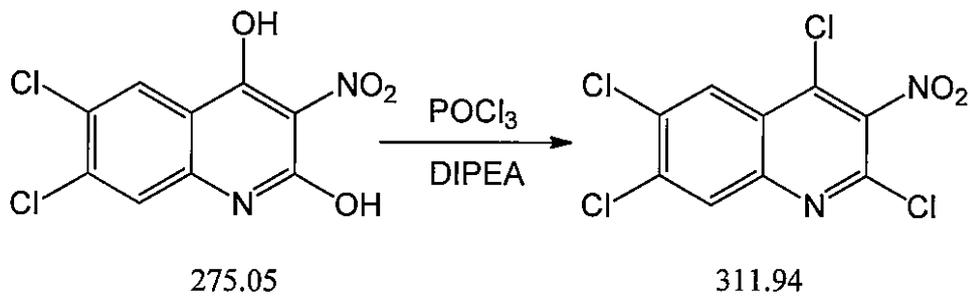


30

40

酢酸（120 mL）中の2,4-ジヒドロキシ6,7-ジクロロキノリン（28.5 g、0.124 モル）の混合物を、濃硝酸（32 mL）を1回で添加しながら攪拌する。結果として粘度の高い塊が得られる。これを、105 に設定した油浴中で加熱する。数分後に、塊が液化し、混合物を攪拌することが可能となる。澄んだ茶色の溶液が形成された後、反応を、105 で10分間進行させる。加熱浴を除去して、攪拌しながら水（200 mL）を添加し、スラリーを形成させる。30分間攪拌した後、固体を、濾過によって単離し、水で十分に洗浄する。固体を、次いで、真空下で乾燥させる。ニトロ化合物の収率は、黄色の固体として、約30 gである。

【化 4 2】



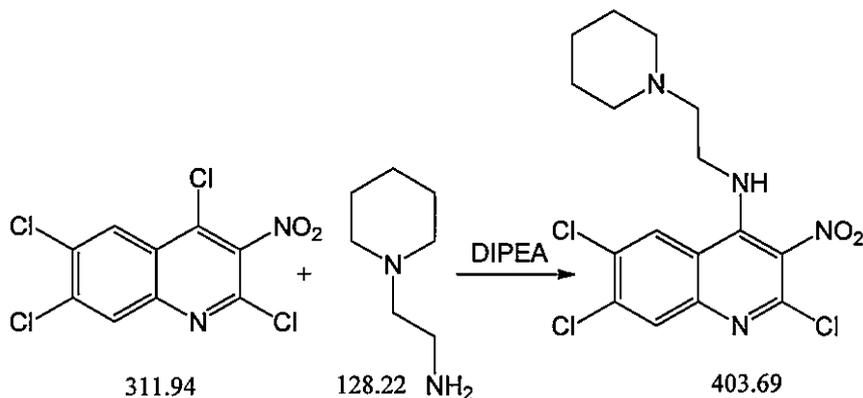
10

【 0 2 3 3】

2,4-ジヒドロキシ-6,7-ジクロロ-3-ニトロキノリン(30.8g、0.112モル)、およびジイソプロピルエチルアミン(22.3g、30mL、0.172モル)の混合物を、トルエン(100mL)中で撹拌し、氷浴中で冷却する。この混合物に、滴下漏斗を通じて、オキシ塩化リン(67.4g、41mL、0.440モル)を15分間にわたり添加する。添加が完了した後、茶色の溶液を、10時間加熱還流させる。冷却後、反応溶液を、氷水(800g)中で撹拌し、水(200mL)中の炭酸カリウム(80g)の溶液を、ゆっくりと注意深く(発泡)添加する。60分間撹拌した後、酢酸エチル(200mL)を添加し、有機相を単離する。水相を、酢酸エチル(200mL)で抽出し、これらの抽出物を、元の有機相と合わせる。合わせた有機溶液を、硫酸マグネシウム上で乾燥させる前に、20%炭酸カリウム溶液で洗浄する。濾過した後、溶媒を真空下で除去する。残留した茶色の固体を、2-プロパノール等の適切な溶媒から再結晶化させる。濾過して、2-プロパノール、続いてヘキサンで洗浄した後、茶色の固体を、真空下で乾燥させる。収率は、約20gである。

20

【化 4 3】



30

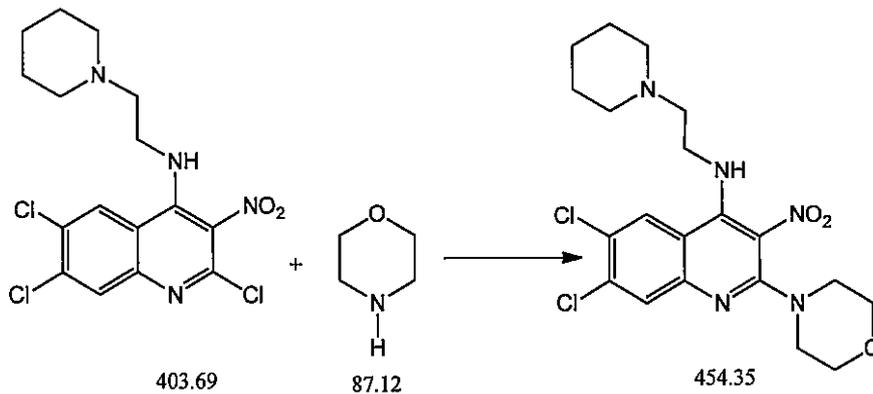
【 0 2 3 4】

2-メチルテトラヒドロフラン(50mL)中の2,4,6,7-テトラクロロ-3-ニトロキノリン(6.24g、 2.0×10^{-2} モル)の溶液を、ジイソプロピルエチルアミン(2.84g、 2.2×10^{-2} モル)およびN-2-アミノエチルピペリジン(2.82g、 2.2×10^{-2} モル)を添加しながら撹拌する。この溶液を、室温で一晩撹拌する。黄色の反応混合物を、さらなる2-メチル-テトラヒドロフラン(50mL)で希釈し、これを水(100mL)、続いてブライン(50mL)で洗浄する。硫酸マグネシウム上で乾燥させた後、溶液を濾過し、溶媒を減圧下で除去する。油性残留物を、ジエチルエーテル(25mL)とともに撹拌し、これを氷上で冷却して、生成物を結晶化させる。固体の黄色い生成物を、濾過によって単離し、エーテルで洗浄し、乾燥させる。収

40

率は、約 4.5 g である。

【化 4 4】



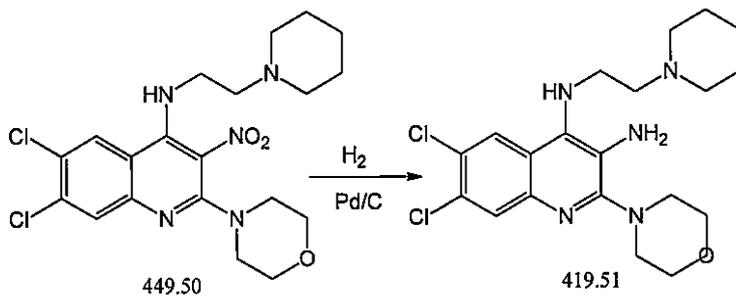
10

【0 2 3 5】

N - メチルピロリジノン (5 mL) 中のクロロニトロキノリン (4.36 g、 1.08×10^{-2} モル) の溶液を、モルホリン (1.3 g、 1.5×10^{-2} モル) およびジイソプロピルエチルアミン (4.19 g、5.67 mL、 3.24×10^{-2} モル) で処理する。この混合物を、125 で 2 時間、圧力管中で加熱する。TLC (シリカ、塩化メチレン中 10% メタノール) は、出発物質から単一の生成物への完全な変換を示す。冷却した後、混合物を、酢酸エチル (100 mL) で希釈し、この溶液を、水 (2×100 mL) および次いでブライン (50 mL) で洗浄する。合わせた水性洗浄液を、酢酸エチル (50 mL) で逆抽出し、この抽出物を、元の有機溶液に添加する前にブラインで洗浄する。溶媒を真空下で除去し、濃い橙色の残留物質を、真空下で乾燥させる。

20

【化 4 5】



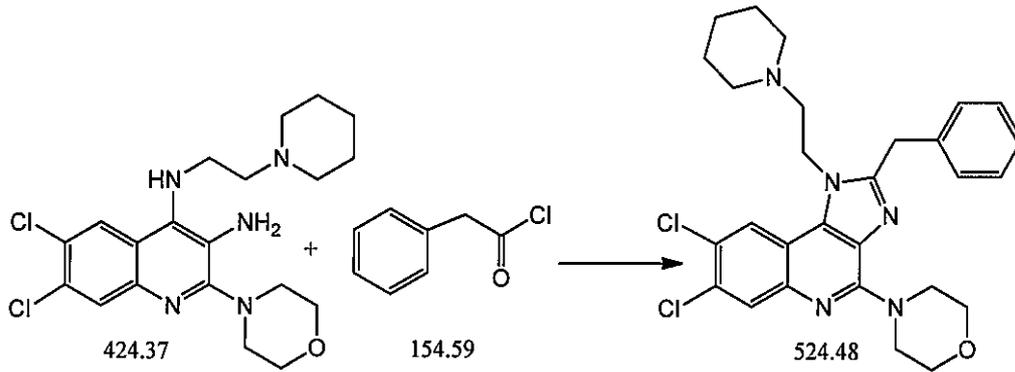
30

【0 2 3 6】

上で得られた粗製ニトロ化合物 (1.08×10^{-2} モル) を、メタノール (100 mL) 中に溶解し、Parr 水素化装置上において、10%パラジウム炭素上で、40 psi の水素で水素化させる。水素消費の速度が低下した時点で、Parr 瓶をアルゴンで洗い流し、内容物を、セライトのパッドを通して濾過して、触媒を除去する。メタノールを真空下で除去して、乾燥トルエン (50 mL) を添加する。これもまた、真空下で除去して、微量のメタノールを除去し、残留物をトルエン (50 mL) 中に再溶解させる。

40

【化 4 6】



10

【 0 2 3 7】

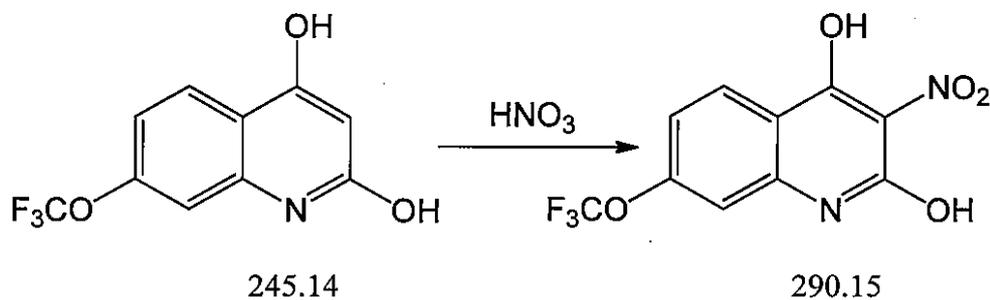
トルエン（10 mL）中に溶解した塩化フェニルアセチル（1.62 g、0.0105 モル）を、上で得られたトルエン溶液に添加して、粘り気のある沈殿物を形成させる。この混合物を、100 で1時間加熱する。トルエンを真空下で除去し、DMF（15 mL）と入れ替える。結果として得られる溶液を、100 で一晩加熱する。冷却した後、溶液を、酢酸エチル（200 mL）で希釈し、この溶液を、5%炭酸カリウム（2×50 mL）で洗浄する。酢酸エチル溶液を、次いで、5% HCl 溶液（2×50 mL）で抽出する。酸性抽出物を、酢酸エチル（50 mL）で洗浄し、次いで、固体炭酸カリウムの添加によって、塩基性にする。沈殿した物質を、塩化メチレン（200 mL）中に抽出し、溶液を、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させて、茶色の固体を得る。シリカゲル上でのクロマトグラフィーによって精製を達成し、約1.6 gのイミダゾキノリンを得る。

20

【 0 2 3 8】

実施例 4（化合物 55）

【化 4 7】

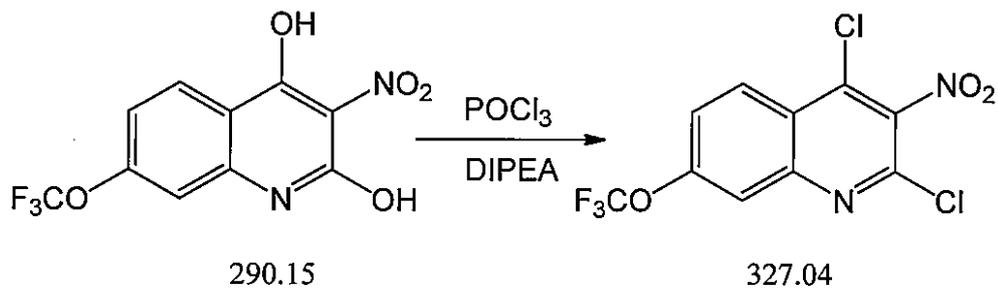


30

40

酢酸（120 mL）中の2,4-ジヒドロキシ-7-トリフルオロメチルキノリン（30.4 g、0.124 モル）の混合物を、濃硝酸（32 mL）を1回で添加しながら撹拌する。結果として粘度の高い塊が得られる。これを、105 に設定した油浴中で加熱する。数分後に、塊が液化し、混合物を撹拌することが可能となる。澄んだ茶色の溶液が形成された後、反応を、105 で10分間進行させる。加熱浴を除去して、撹拌しながら水（200 mL）を添加し、スラリーを形成させる。30分間撹拌した後、固体を、濾過によって単離し、水で十分に洗浄する。固体を、次いで、真空下で乾燥させる。ニトロ化合物の収率は、黄色の固体として、約34 gである。

【化 4 8】



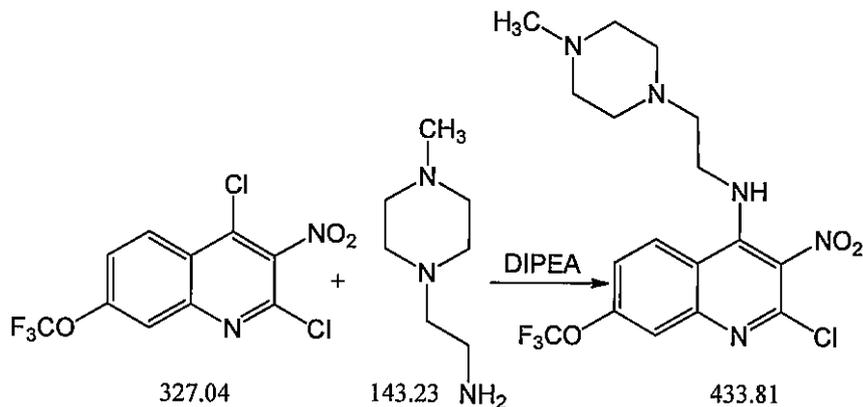
10

【 0 2 3 9】

2,4-ジヒドロキシ-7-トリフルオロメチル-3-ニトロキノリン(32.5g、0.112モル)、およびジイソプロピルエチルアミン(22.3g、30mL、0.172モル)の混合物を、トルエン(100mL)中で攪拌し、氷浴中で冷却する。この混合物に、滴下漏斗を通じて、オキシ塩化リン(67.4g、41mL、0.440モル)を15分間にわたり添加する。添加が完了した後、茶色の溶液を、10時間加熱還流させる。冷却後、反応溶液を、氷水(800g)中で攪拌し、水(200mL)中の炭酸カリウム(80g)の溶液を、ゆっくりと注意深く(発泡)添加する。60分間攪拌した後、酢酸エチル(200mL)を添加し、有機相を単離する。水相を、酢酸エチル(200mL)で抽出し、これらの抽出物を、元の有機相と合わせる。合わせた有機溶液を、硫酸マグネシウム上で乾燥させる前に、20%炭酸カリウム溶液で洗浄する。濾過した後、溶媒を真空下で除去する。残留した茶色の固体を、2-プロパノール等の適切な溶媒から再結晶化させる。濾過して、2-プロパノール、続いてヘキサンで洗浄した後、茶色の固体を、真空下で乾燥させる。収率は、約21gである。

20

【化 4 9】



30

40

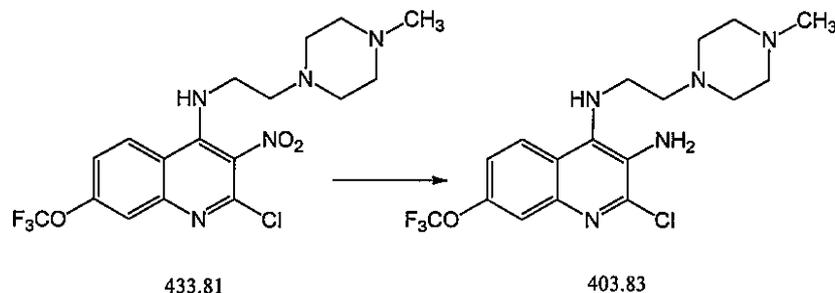
【 0 2 4 0】

2-メチルテトラヒドロフラン(50mL)中の2,4-ジクロロ-7-トリフルオロメチル-3-ニトロキノリン(6.54g、 2.0×10^{-2} モル)の溶液を、ジイソプロピルエチルアミン(2.84g、 2.2×10^{-2} モル)およびN-2-アミノエチル-N'-メチルピペラジン(3.15g、 2.2×10^{-2} モル)を添加しながら攪拌する。この溶液を、室温で一晩攪拌する。黄色の反応混合物を、さらなる2-メチル-テトラヒドロフラン(50mL)で希釈し、これを水(100mL)、続いてブライン(50mL)で洗浄する。硫酸マグネシウム上で乾燥させた後、溶液を濾過し、溶媒を減圧下で除去する。油性残留物を、ジエチルエーテル(25mL)とともに攪拌し、これを氷上で冷

50

却して、生成物を結晶化させる。固体の黄色い生成物を、濾過によって単離し、エーテルで洗浄し、乾燥させる。収率は、約 5.0 g である。

【化 5 0】



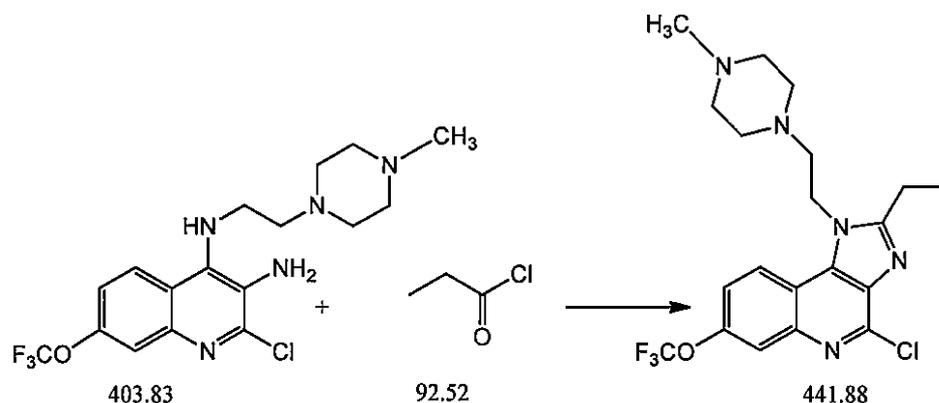
10

【0241】

上で得られた粗製ニトロ化合物 (1.08×10^{-2} モル) を、酢酸 (4 mL) を含有する水 (100 mL) 中に溶解する。この溶液を 60 に加熱し、ヒドロ亜硫酸ナトリウム (14 g) を、15 分間にわたり 4 回で添加する。最後の分量を添加した後、反応物を、60 で 30 分間攪拌する。反応物を冷却し、炭酸カリウムの添加によって塩基性にする。沈殿した生成物を、塩化メチレン中に抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させる。残留物を、トルエン (50 mL) 中に溶解する。

20

【化 5 1】



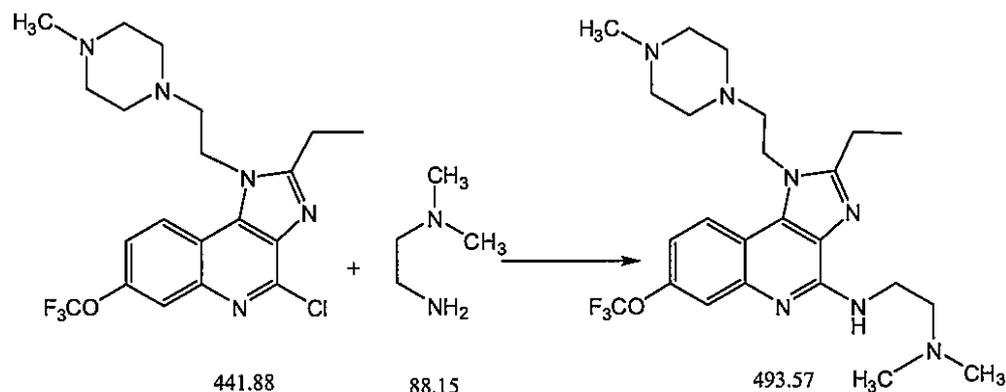
30

【0242】

トルエン (10 mL) 中に溶解した塩化プロピオニル (0.97 g、0.0105 モル) を、上で得られたトルエン溶液に添加して、粘り気のある沈殿物を形成させる。この混合物を、100 で 1 時間加熱する。トルエンを真空下で除去し、DMF (15 mL) と入れ替える。結果として得られる溶液を、100 で一晩加熱する。冷却した後、溶液を、酢酸エチル (200 mL) で希釈し、この溶液を、5% 炭酸カリウム (2 × 50 mL) で洗浄する。酢酸エチル溶液を、次いで、5% HCl 溶液 (2 × 50 mL) で抽出する。酸性抽出物を、酢酸エチル (50 mL) で洗浄し、次いで、固体炭酸カリウムの添加によって、塩基性にする。沈殿した物質を、塩化メチレン (200 mL) 中に抽出し、溶液を、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させて、茶色の固体を得る。シリカゲル上でのクロマトグラフィーによって精製を達成し、約 1.3 g の 2-クロロイミダゾキノリンを得る。

40

【化52】



10

【0243】

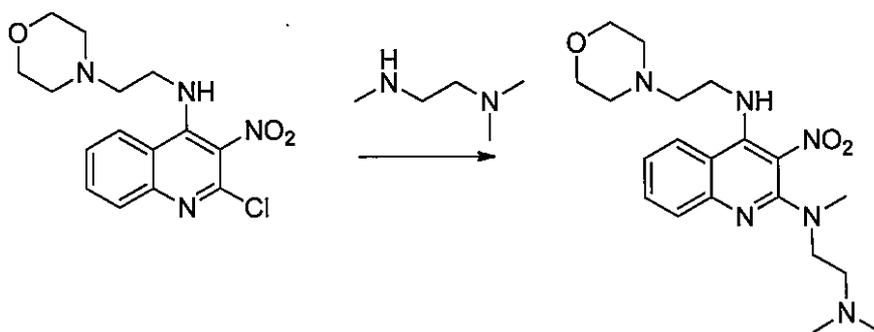
N-メチルピロリジノン(5 mL)中のクロロイミダゾキノリン(4.77 g、 1.08×10^{-2} モル)の溶液を、N,N-ジメチルエチレンジアミン(1.32 g、 1.5×10^{-2} モル)およびジイソプロピルエチルアミン(4.19 g、5.67 mL、 3.24×10^{-2} モル)で処理する。この混合物を、125 で4時間、圧力管中で加熱する。TLC(シリカ、塩化メチレン中10%メタノール)は、出発物質から単一の生成物への完全な変換を示す。冷却した後、混合物を、酢酸エチル(100 mL)で希釈し、この溶液を、水(2×100 mL)および次いでブライン(50 mL)で洗浄する。合わせた水性洗浄液を、酢酸エチル(50 mL)で逆抽出し、この抽出物を、元の有機溶液に添加する前にブラインで洗浄する。溶媒を真空下で除去し、残留物質を、シリカ上でのクロマトグラフィーによって精製する。

20

【0244】

実施例5(化合物60)

【化53】



30

40

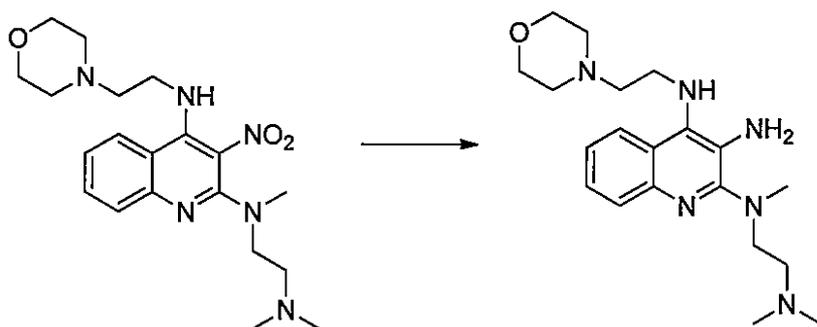
【0245】

NMP(10 mL)中の2-クロロ-N-(2-モルホリノエチル)-3-ニトロキノリン-4-アミン(4.3 g、12.7 mmol、上に示されるように調製)を、ジメチル[2-(メチルアミノ)エチル]アミン(1.8 g、17.8 mmol)およびDIEA(6.7 mL、38.1 mmol)で処理した。混合物を、125 で2時間撹拌した。冷却後、混合物を、酢酸エチル(100 mL)で希釈し、この溶液を、水(2×50 mL)、および次いでブライン(50 mL)で洗浄した。水相を、pH9を上回るように調節した。合わせた水性洗浄液を、酢酸エチル(50 mL)で逆抽出し、この抽出物を、元の有機溶液に添加する前にブラインで洗浄した。溶媒を真空下で除去し、濃い橙色の残留物質を、真空下で乾燥させた。3.3 gの粗製N²-(2-(ジメチルアミノ)エチル

50

) - N² - メチル - N⁴ - (2 - モルホリノエチル) - 3 - ニトロキノリン - 2 , 4 - ジアミンを、カラムクロマトグラフィー (シリカ、DCM : MeOH = 50 : 1) 後に単離した。

【化54】



10

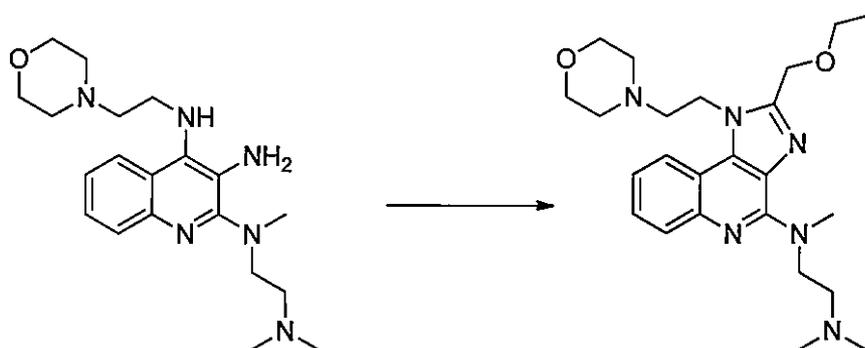
【0246】

N² - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - N² - メチル - N⁴ - (2 - モルホリノエチル) - 3 - ニトロキノリン - 2 , 4 - ジアミン (3 . 3 g , 8 . 2 mmol) を、メタノール (100 mL) 中に溶解し、パラジウム炭素 (1 . 5 g) 上で、50 psi の水素で水素化した。混合物を室温で3時間攪拌した。濾過した後、メタノールを減圧下で除去した。2 . 9 g の粗製 N² - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - N² - メチル - N⁴ - (2 - モルホリノエチル) キノリン - 2 , 3 , 4 - トリアミンを、単離した。

20

【0247】

【化55】



化合物60

30

【0248】

ジクロロメタン中のエトキシ酢酸 (0 . 81 g , 7 . 8 mmol) および塩化オキサリル (2 . 0 g , 15 . 6 mmol) の溶液を、室温で一晩攪拌した。溶媒を、エトキシアセチルクロリドの沸点が低いため、注意深く真空下で除去した。N² - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - N² - メチル - N⁴ - (2 - モルホリノエチル) キノリン - 2 , 3 , 4 - トリアミン (2 . 9 g , 7 . 8 mmol) および DIPEA (3 . 0 g , 33 . 4 mmol) を、THF (20 mL) 中に溶解した。上で得られたエトキシアセチルクロリドを、THF (10 mL) 中に溶解し、滴下漏斗を通じて反応溶液中に充填した。混合物を、室温で2時間攪拌した。反応の完了を、LC/MSによって確認した後、溶媒を濃縮し、DMF (30 mL) と置き換えた。黒っぽい溶液を、125 で一晩攪拌した。冷却後、混合物を、酢酸エチル (100 mL) で希釈し、この溶液を、水 (2 x 50 mL) 、お

40

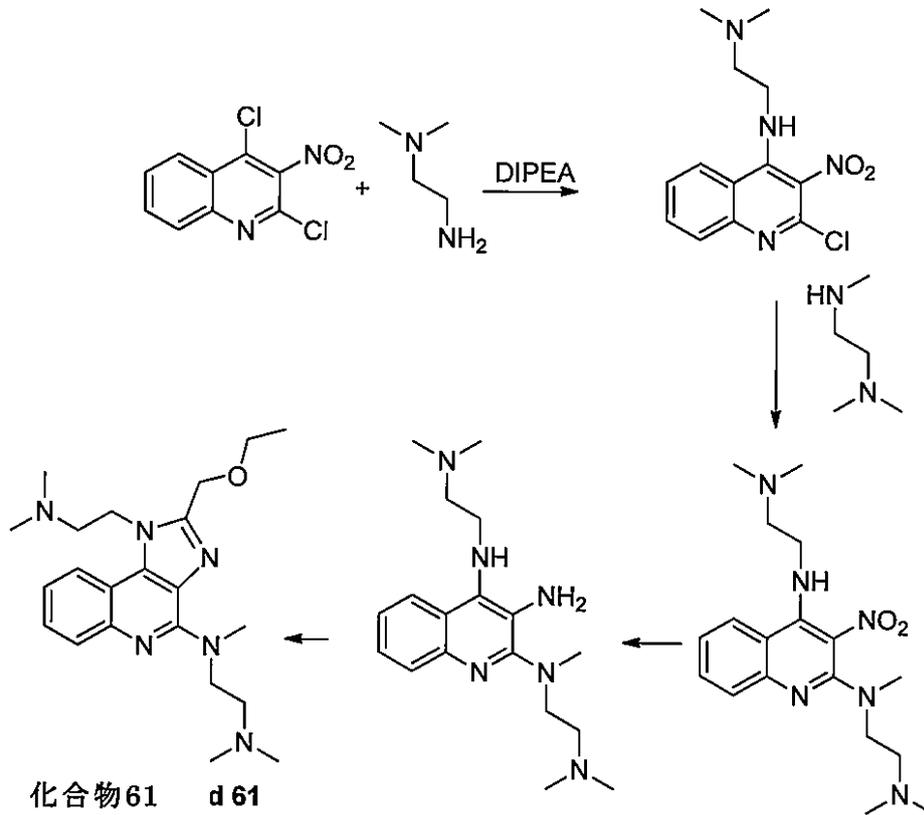
50

よび次いでブライン (50 mL) で洗浄した。洗浄液を THF (50 mL) で抽出した。合わせた有機溶液を濃縮し、粗生成物を単離した。粗生成物を、分取 HPLC によって精製した。0.87 g の化合物 60 が得られた。質量スペクトル、 $M + 1 = 441.50$ 。

【0249】

実施例 6 (化合物 61)。化合物 61 を、以下に示されるスキームに従って調製し、これには、化合物 60 に使用したものに類似の手順を用いた。

【化56】



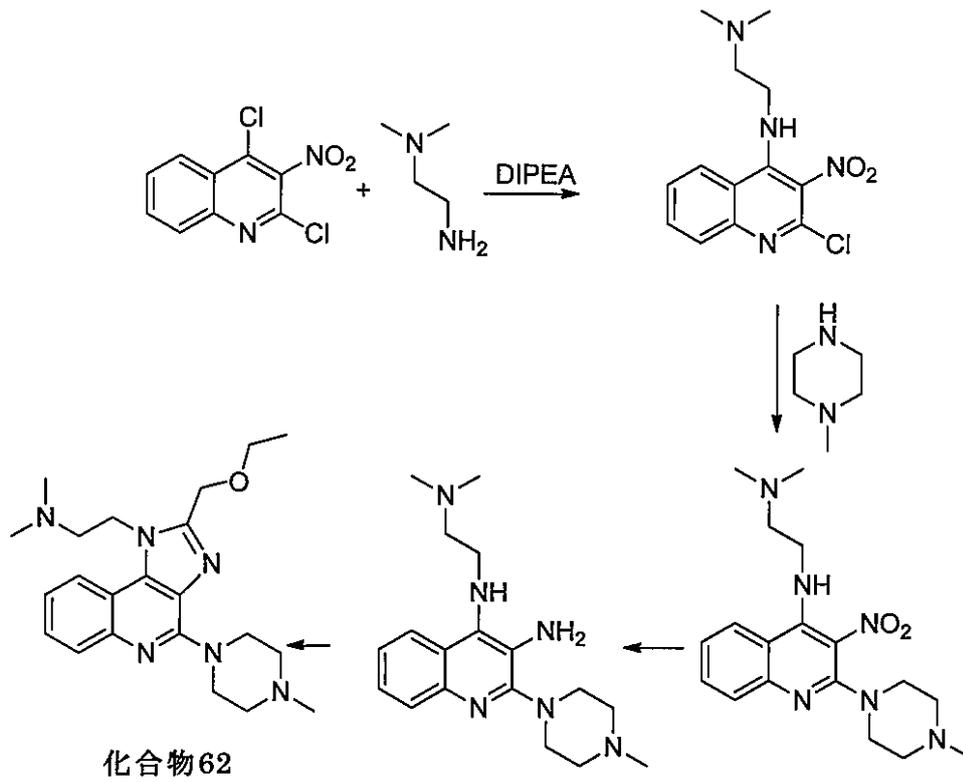
【0250】

2.52 g の化合物 61 の TFA 塩を、分取 HPLC 精製後に単離した。質量スペクトル： $M + 1 = 399.50$ 。

【0251】

実施例 7 (化合物 62)。化合物 62 を、以下に示されるスキームに従って調製し、これには、化合物 60 に使用したものに類似の手順を用いた。

【化57】



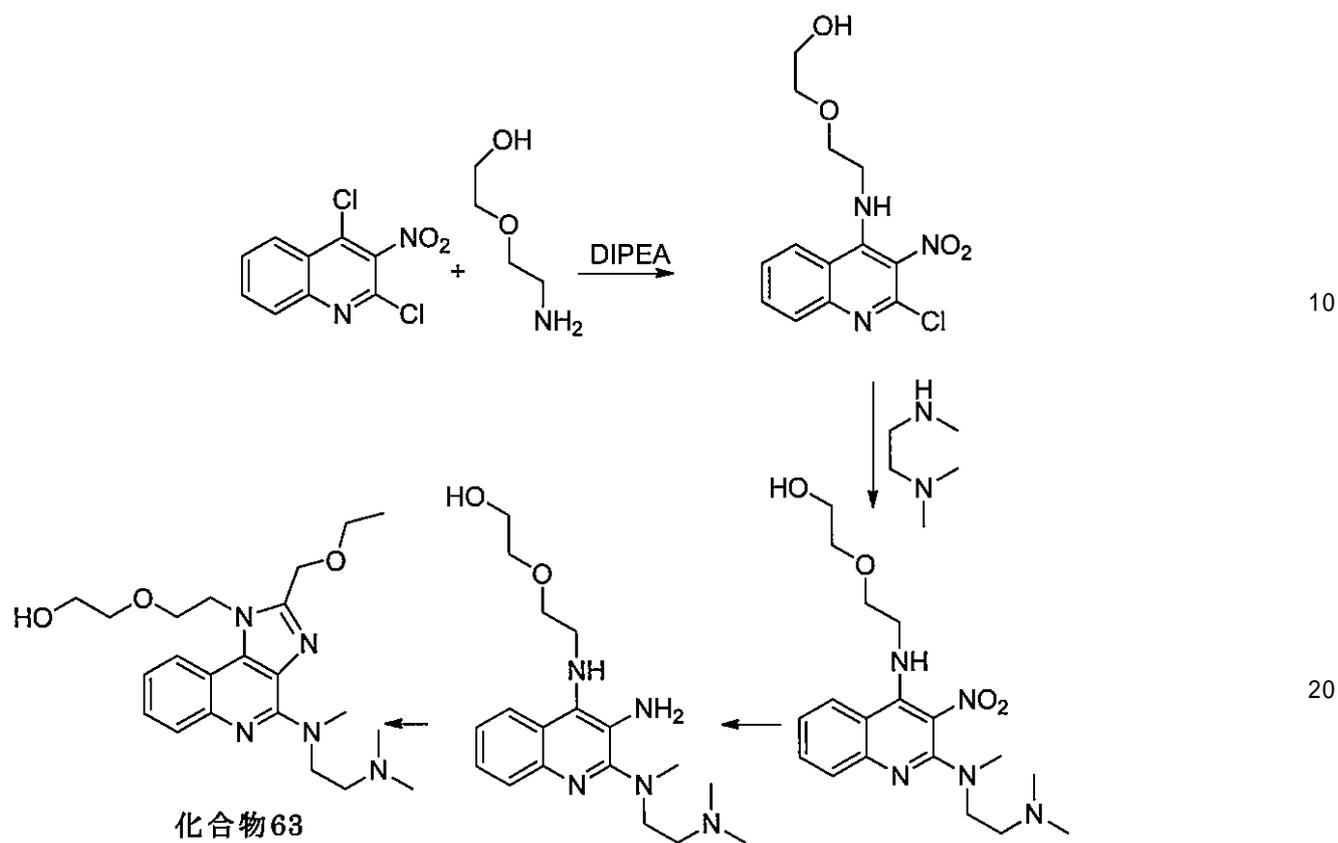
【0252】

1.6 gの化合物62を、分取HPLC精製後に単離した。質量スペクトル $M + 1 = 397.30$ 。

【0253】

実施例8(化合物63)。化合物63を、以下に示されるスキームに従って調製し、これには、化合物60に使用したものに類似の手順を用いた。

【化 5 8】



【0254】

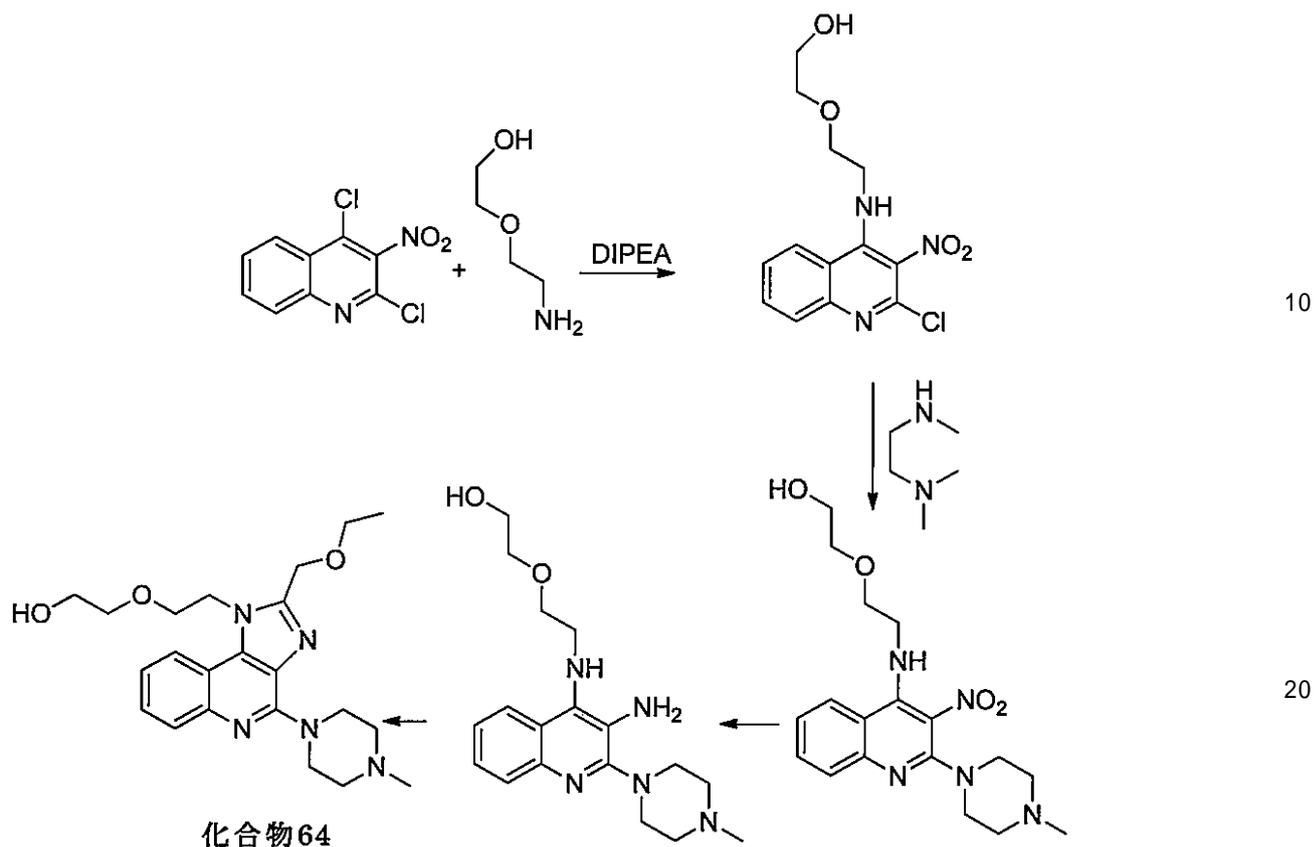
0.75 g の化合物 63 の TFA 塩を、分取 HPLC 精製後に単離した。NMR (DM SO D6) : 1.18 ppm, 三重線, 3H、2.95 ppm, 一重線, 6H、3.39 ppm, 一重線, 4H、3.60 ppm, 多重線, 7H 3.92 ppm, 四重線, 2H 4.72 ppm, ブロード一重線, 2H 4.90 ppm, 一重線に加えて多重線, 4H 7.51 ppm, ブロード一重線, 1H 7.90 ppm, ブロード一重線, 1H 8.15 ppm, ブロード一重線, 1H 8.31 ppm, 二重線, 1H。

30

【0255】

実施例 9 (化合物 64)。化合物 64 を、以下に示されるスキームに従って調製し、これには、化合物 60 に使用したものに類似の手順を用いた。

【化 5 9】



【0256】

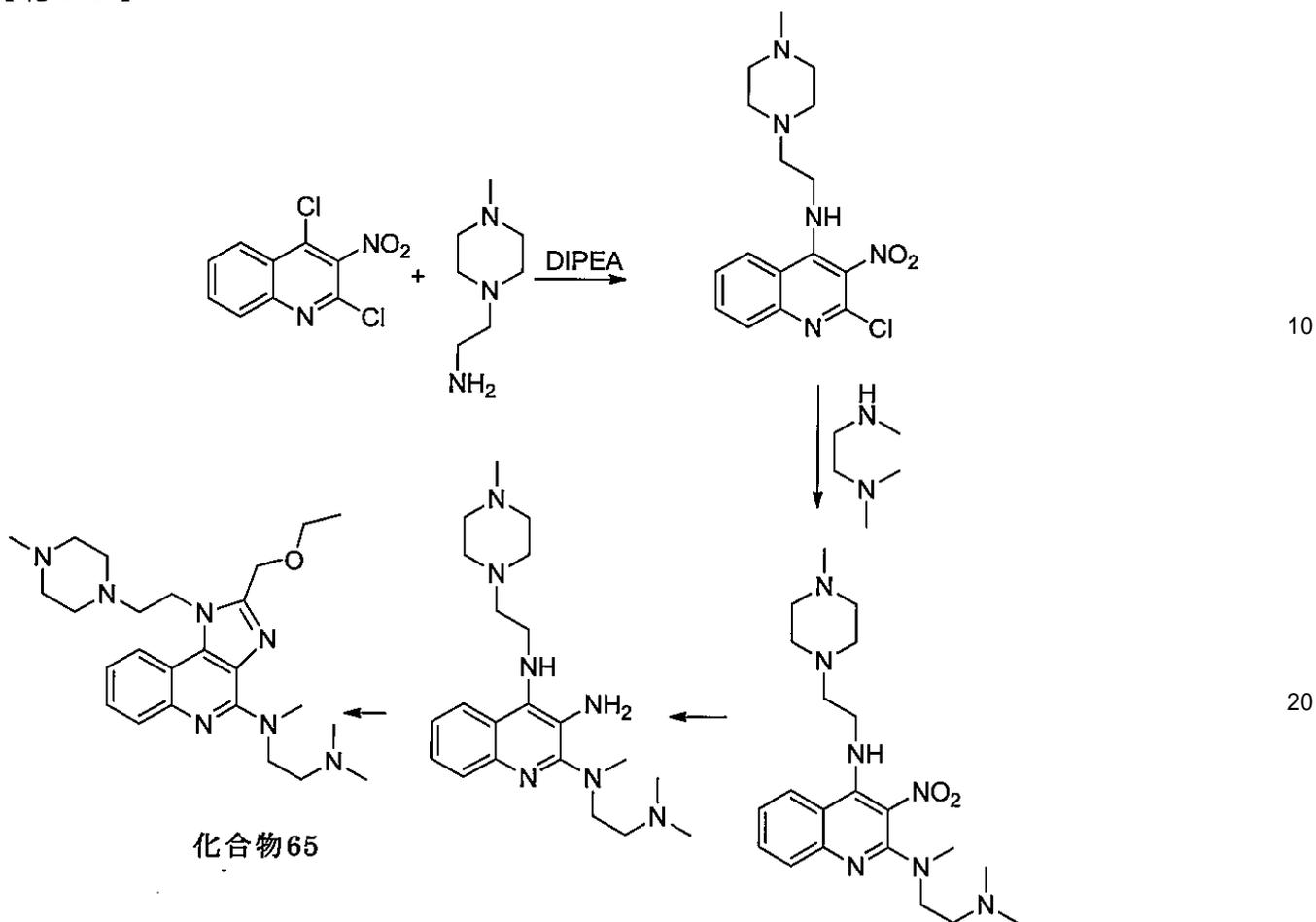
1.47 g の化合物 64 の TFA 塩を、分取 HPLC 精製後に単離した。NMR (DM
SO D6) 1.18 ppm, 三重線, 3H 2.86 ppm, 一重線, 3H 3.40
ppm, 多重線, 6H 3.58 ppm, 多重線, 6H 3.90 ppm, 三重線, 2H
4.85 ppm, 一重線, 2H 4.90 ppm, 三重線, 2H 5.65 ppm, プ
ロード一重線, 2H 7.47 ppm, 三重線, 1H 7.54 ppm, 三重線, 1H
7.88 ppm, 二重線, 1H 8.28 ppm, 二重線, 1H。

30

【0257】

実施例 10 (化合物 65)。化合物 65 を、以下に示されるスキームに従って調製し、
これには、化合物 60 に使用したものに類似の手順を用いたが、化合物 65 の精製は次の
手順に従って行ったことを除く：濃縮後の油性残留物を ACN から再結晶化させた。濾過
した後、茶色の固体を MeOH 中に溶解した。HCl / MeOH (3 mL) を、溶液に落
とした。

【化60】



【0258】

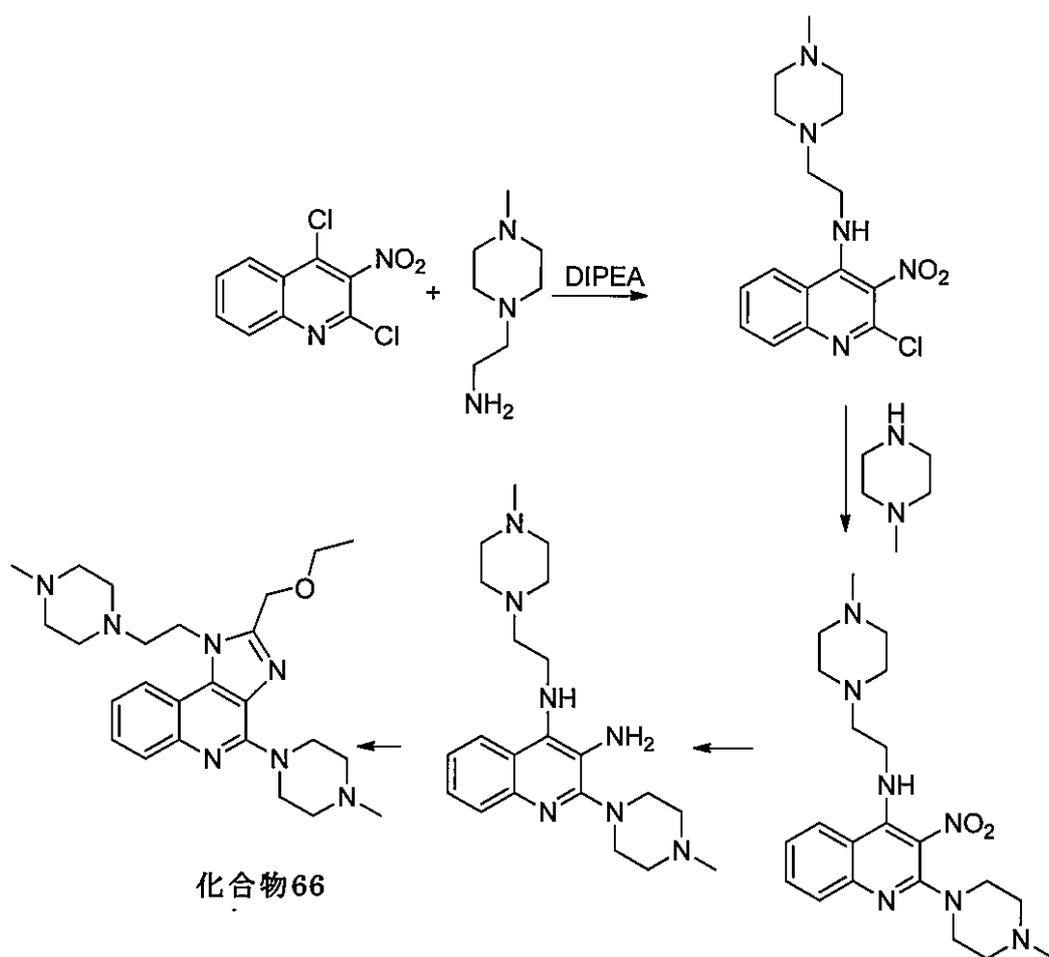
白色の固体が分離し、それを濾過によって単離して、0.51gの化合物65のHCl塩を得た。NMR (DMSO-D₆) 1.22 PPM, 三重線, 3H; 2.76 ppm, 一重線, 3H; 2.86 ppm, 多重線, 8H; 3.17 ppmブロード一重線, 3H; 3.45 ppm, 多重線, 2H; 3.53 ppm多重線, 4H; 3.64 ppm, 多重線, 5H; 4.90 ppm, 一重線と多重線の重複, 6H; 7.62 ppm, 三重線, 1H; 7.78 ppm, 三重線, 1H; 8.40 ppm, 多重線, 1H; 8.60 ppm, ブロード一重線, 1H。

30

【0259】

実施例11(化合物66)。化合物66を、以下に示されるスキームに従って調製し、これには、化合物60に使用したものと類似の手順を用いた。

【化 6 1】



10

20

【0260】

30

0.68 g の化合物 66 を、分取 HPLC 精製後に単離した。NMR DMSO (D6) 1.18 ppm, 三重線, 3H 2.15 ppm, 一重線, 3H 2.23 ppm, 一重線, 3H 2.33 ppm, ブロード一重線, 4H 2.49 ppm, 多重線, 8H 2.78 ppm, 三重線, 2H 3.58 ppm, 四重線, 2H 4.20 ppm, ブロード一重線, 4H 4.72 ppm, 三重線, 2H 4.81 ppm, 一重線, 2H 7.32 ppm, 三重線, 1H 7.49 ppm, 三重線, 1H 7.70 ppm, 二重線, 1H 8.09 ppm, 二重線, 1H。

【0261】

40

実施例 12 (化合物 67)。化合物 67 を、以下に示されるスキームに従って調製し、これには、化合物 60 に使用したものと類似の手順を用いたが、以下のスキームの最後のステップは次のプロトコルに従って行ったことを除く：

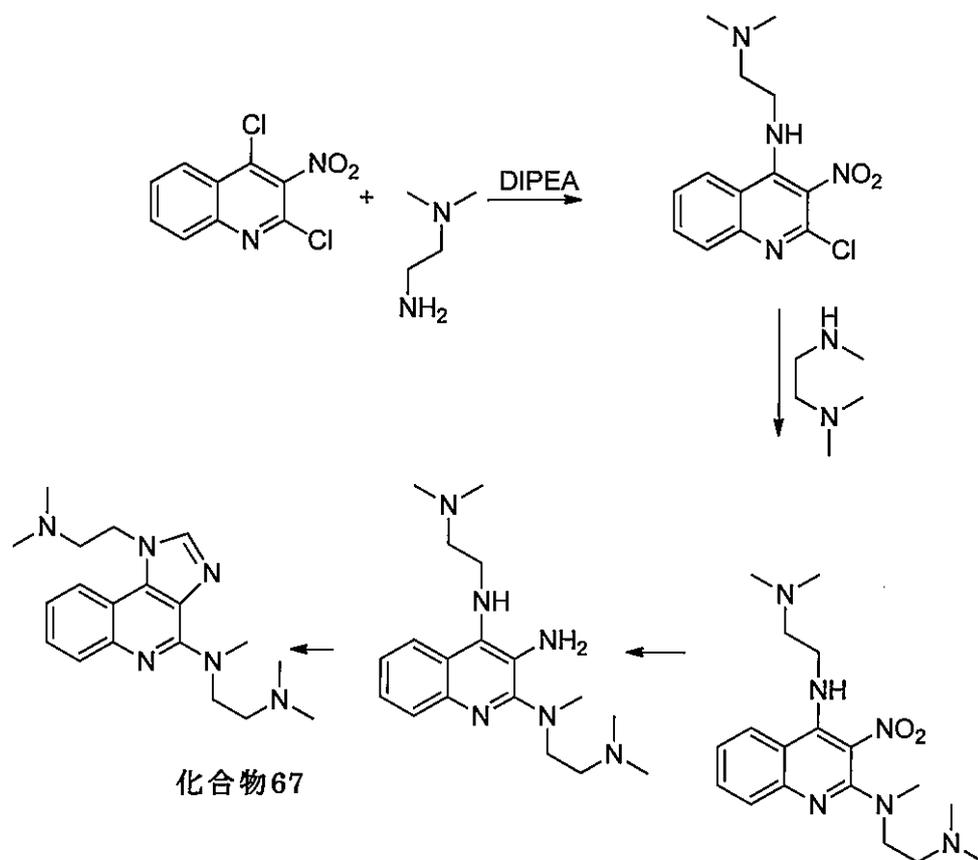
【0262】

50

オルトギ酸トリメチル (60 mL) 中の N^2, N^4 -ビス(2-(ジメチルアミノ)エチル)- N^2 -メチルキノリン-2,3,4-トリアミン (5.0 g, 15.2 mmol) の溶液を、125 で一晩撹拌した。LC/MS は、約 65% の SM が消費されたことを示した。溶媒を減圧下で除去し、残った油性残留物を、カラム (シリカ、DCM:メタノール = 10:1) により精製した。生成物を含む画分をプールし、減圧下で蒸発させて、2.5 g の生成物を油として得た。この油をメタノール中に溶解し、メタノール中 HCl で溶解し、結晶質の塩酸塩を白色の固体として分離させた。塩酸塩を、酢酸エチル/メタノール = 5:1 (15 mL) 中で 1 時間撹拌した。濾過した後、0.7 g の化合物

67のHCl塩を単離した。NMR(DMSO-D₆) 3.08 ppm, 一重線, 6H
 3.11 ppm, 一重線, 6H 3.65 ppm, 一重線, 3H 3.78 ppm, 三重線, 2H
 3.85 ppm, 三重線, 2H 4.99 ppm, 三重線, 2H 5.32 ppm, 三重線, 2H
 7.77 ppm, 三重線, 1H 7.84 ppm, 三重線, 1H
 8.26 ppm, 二重線, 1H 8.40 ppm, 二重線, 1H 8.63 ppm, 一重線, 1H。

【化62】



10

20

30

40

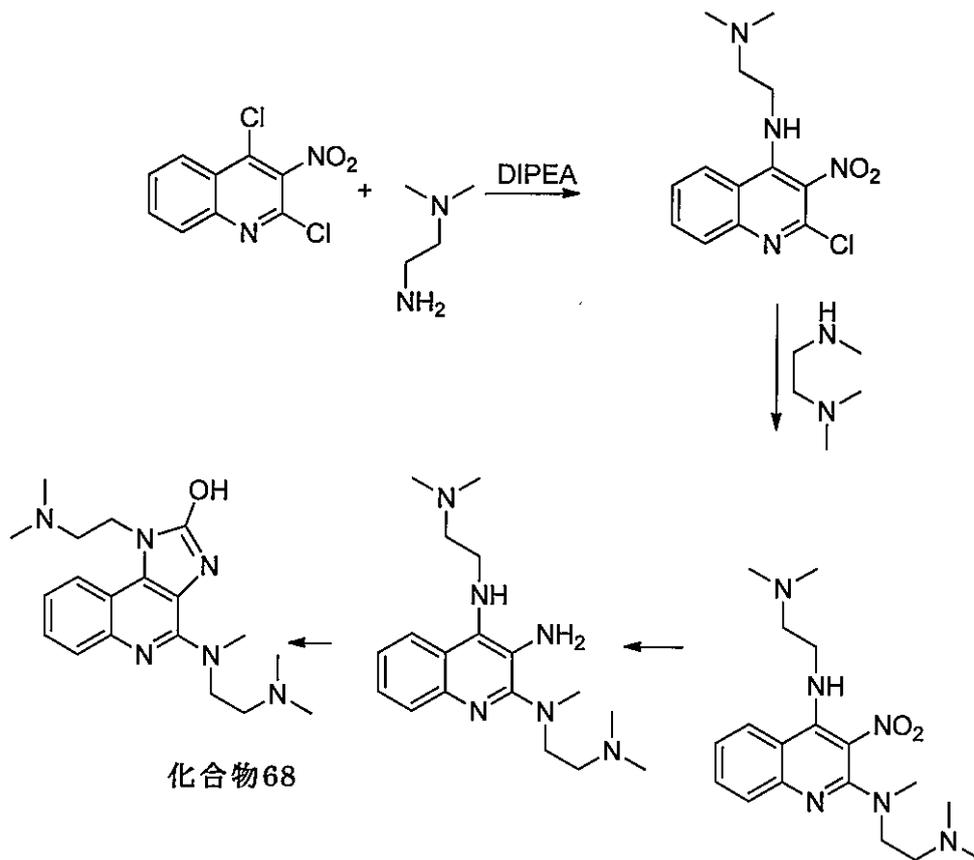
【0263】

実施例13(化合物68)。化合物68を、以下に示されるスキームに従って調製し、これには、化合物60に使用したものと類似の手順を用いたが、以下のスキームの最後のステップは次のプロトコルに従って行ったことを除く：

【0264】

THF(100mL)中のN², N⁴-ビス(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N²-メチルキノリン-2,3,4-トリアミン(6.2g、18.8mmol)の溶液を、室温で撹拌した。この溶液に、カルボニルジイミダゾール(4.5g、28.2mmol)を添加した。混合物を、室温で30分間撹拌した。追加のカルボニルジイミダゾール(4.5g、28.2mmol)およびピリジン(9mL)を、反応溶液に添加した。この混合物を、撹拌しながら3時間加熱還流させた。反応物を、次いで、氷浴中で0℃に冷却し、白色の固体を分離させた。固体を濾過によって単離し、次いで、分取HPLCによって精製した。0.60gの化合物68が得られた。

【化63】



【0265】

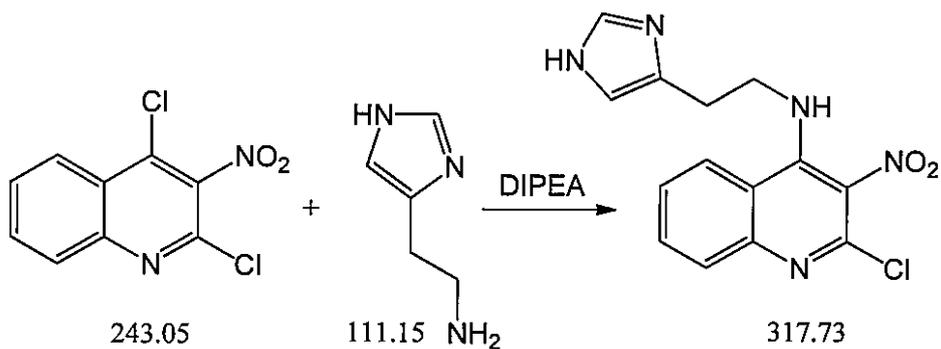
NMR (DMSO-D₆) 2.21 ppm, 一重線, 6H 2.32 ppm, 一重線, 6H 2.59 ppm, 三重線, 2H 2.86 ppm, 三重線, 2H 3.08 ppm, 一重線, 3H 3.50 ppm, 三重線, 2H 4.30 ppm, 三重線, 2H 7.33 ppm, 三重線, 1H 7.45 ppm, 三重線, 1H 7.68 ppm, 二重線, 1H 8.00 ppm, 二重線, 1H.

30

【0266】

実施例14 (化合物69)。

【化64】



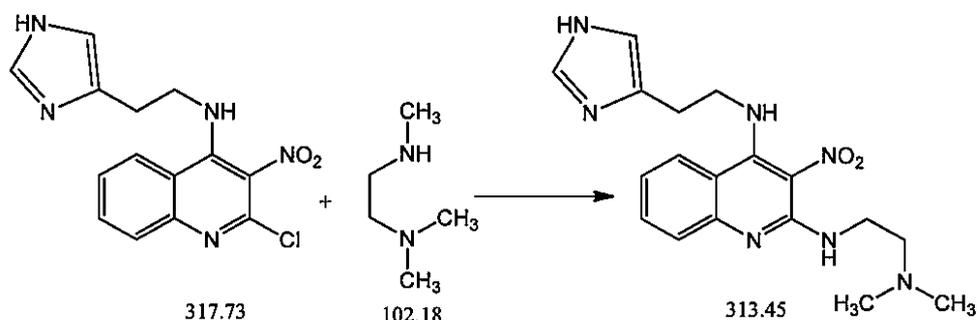
【0267】

クロロホルム (100 mL) 中の 2,4-ジクロロ-3-ニトロキノリン (4.86 g

50

、 2.0×10^{-2} モル)の溶液を、ジイソプロピルエチルアミン(2.84 g、 3.83 mL 、 2.2×10^{-2} モル)およびヒスタミン(2.45 g、 2.2×10^{-2} モル)を添加しながら撹拌した。この溶液を、室温で一晩撹拌した。黄色の反応混合物を、水(100 mL)で希釈し、10分間撹拌を継続した。固体の黄色い生成物を、濾過によって単離し、塩化メチレン、次いでエーテルで洗浄し、乾燥させた。収率は、3.12 g(49.1%)であった。TLC(シリカ、塩化メチレン中10%メタノール)は、 $R_f = 0.31$ で単一の生成物を示した。

【化65】



10

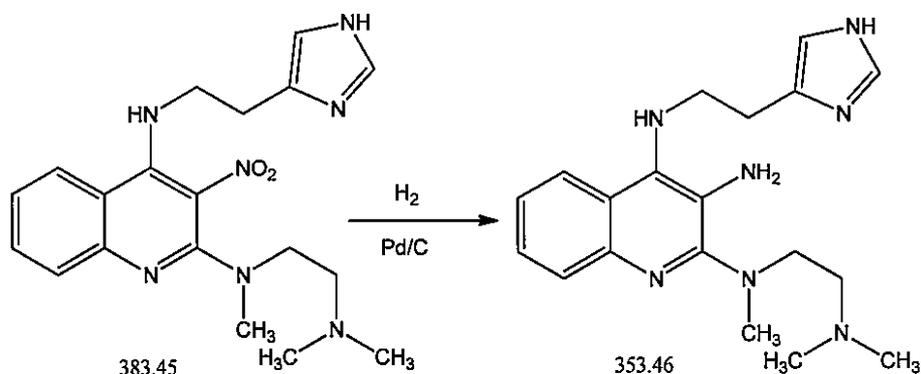
【0268】

n-ブタノール(25 mL)中のクロロニトロキノリン(3.12 g、 9.8×10^{-3} モル)の溶液を、N,N,N'-トリメチルエチレンジアミン(2.00 g、 2.5 mL 、 1.96×10^{-2} モル)で処理した。この混合物を、100 で4時間加熱した。TLC(シリカ、塩化メチレン中25%メタノール)は、出発物質から単一の生成物($R_f = 0.26$)への完全な変換を示した。冷却後、混合物をジエチルエーテル(200 mL)で希釈し、固体を沈殿させた。これを2%塩酸(2 x 100 mL)中に抽出した。合わせた抽出物を、エーテル(100 mL)で洗浄し、次いで、固体炭酸カリウムの添加によって、塩基性にした。沈殿した赤色の油を塩化メチレン(2 x 150 mL)中に抽出し、合わせた抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶液を濾過し、溶媒を真空下で除去した。残留した赤色の油を真空下で乾燥させ、さらなる精製なしに次のステップで使用した。

20

30

【化66】



40

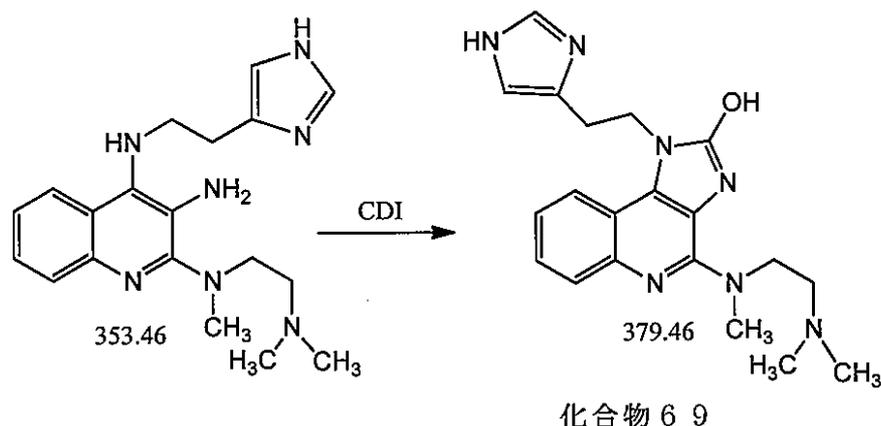
【0269】

上で得られた粗製ニトロ化合物(9.8×10^{-3} モル)を、THF(150 mL)中に溶解し、Parr水素化装置上において、10%パラジウム炭素(500 mg)上で、50 psiの水素で水素化した。還元を一晩進行させ、その後で、Parr瓶を窒素で洗い流し、無色透明の溶液を濾過して触媒を除去した。THFを真空下で除去し、乾燥トル

50

エン (1 0 0 m L) を添加した。

【化 6 7】



10

【 0 2 7 0】

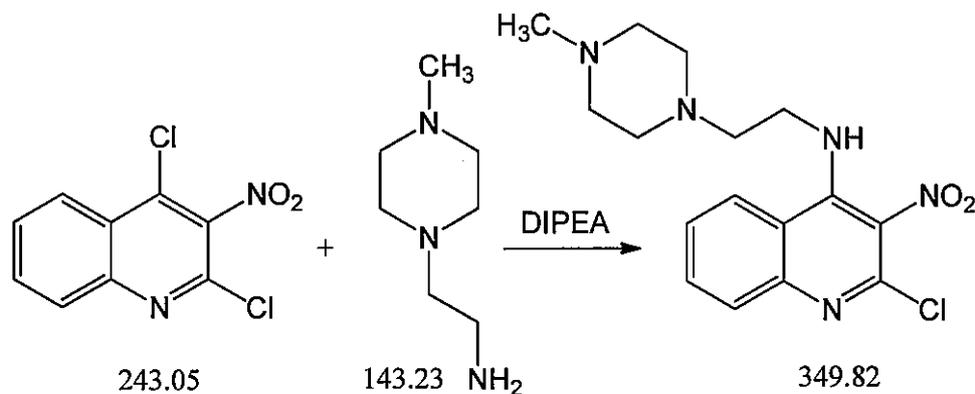
ステップ 3 から得られたトルエン溶液に、カルボニルジイミダゾール (6 . 3 6 g 、 $3 . 9 2 \times 10^{-2}$ モル) を添加し、この溶液を、30 分間加熱還流させた。冷却後、水 (2 5 m L) を添加し、2 時間攪拌を継続した。水相を単離し、固体炭酸カリウムの添加によって塩基性にした。沈殿した生成物を塩化メチレン (2 0 0 m L) 中に抽出し、抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させた。濾過した後、塩化メチレンを減圧下で蒸発させて、2 . 4 8 g の生成物を黄褐色の発泡体として得た。これを、エタノール (2 5 m L) 中に溶解し、溶液を攪拌し、エタノール (1 0 m L) 中の濃硫酸 (9 6 2 m g) の溶液で処理した。白色の固体が分離し、すぐに粘り気のある塊を形成した。エタノールを傾瀉し、ジエチルエーテル (1 0 0 m L) を添加した。2 時間攪拌した後、黄褐色の固体を濾過によって単離し、エーテルで洗浄し、乾燥させて、2 . 6 g の収率で、化合物 6 9 の硫酸塩を得た。質量スペクトル、 $M + 1 = 3 8 0 . 3 8$ 。

20

【 0 2 7 1】

実施例 1 5 (化合物 7 0) 。

【化 6 8】



40

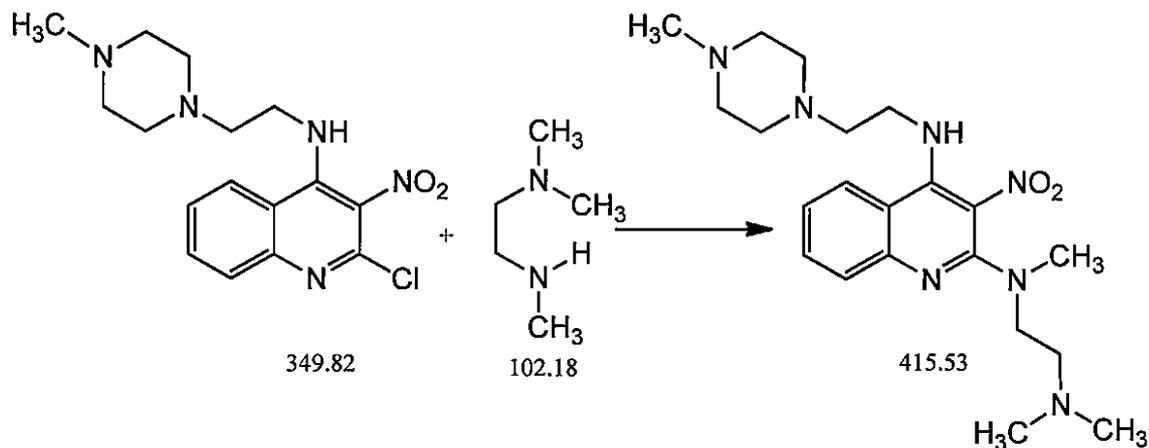
【 0 2 7 2】

テトラヒドロフラン (1 0 0 m L) 中の 2 , 4 - ジクロロ - 3 - ニトロキノリン (6 . 1 7 g 、 $2 . 5 4 \times 10^{-2}$ モル) を、ジイソプロピルエチルアミン (3 . 6 2 g 、 4 . 8 8 m L 、 $2 . 8 \times 10^{-2}$ モル) および N - メチル - N ' - (2 - アミノエチル) ピペ

50

ラジン (4.0 g、 2.8×10^{-2} モル) を添加しながら撹拌した。この溶液を、室温で一晩撹拌した。THF を減圧下で除去し、残った物質を、塩化メチレン (200 mL) と水 (200 mL) とに分割した。水相の抽出を、再度塩化メチレン (100 mL) で行った。硫酸マグネシウム上で乾燥させた後、合わせた抽出物を濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残った黄色の油をジエチルエーテル (50 mL) とともに撹拌し、これを氷上で冷却し、生成物を結晶化させた。固体の黄色い生成物を、濾過によって単離し、エーテルで洗浄し、乾燥させた。収率は、3.6 g (40.5%) であった。

【化69】



10

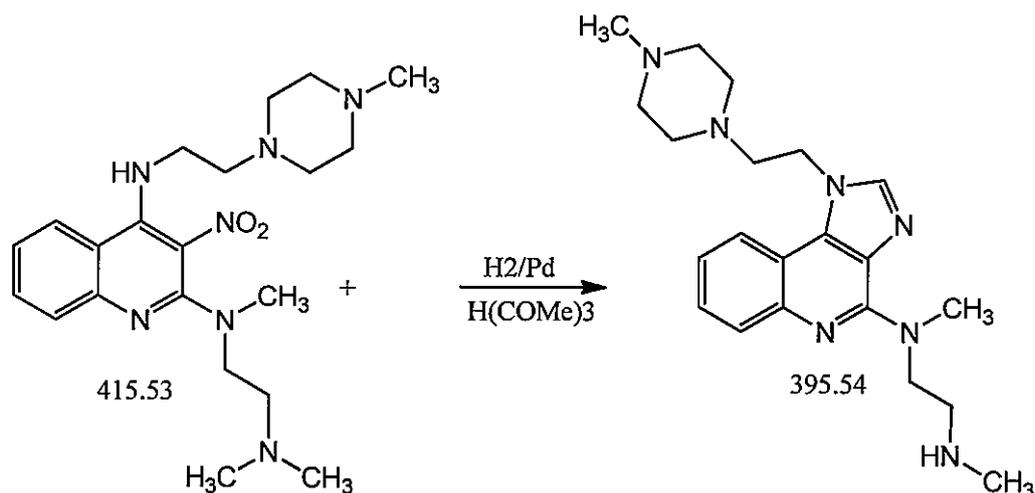
20

【0273】

2-ブタノール (50 mL) 中のクロロニトロキノリン (3.49 g、 1.0×10^{-2} モル) の溶液を、N,N,N'-トリメチエチレンジアミン (2.04 g、2.54 mL、 2.0×10^{-2} モル) で処理した。この混合物を、100 で2時間加熱した。TLC (シリカ、塩化メチレン中25%メタノール) は、出発物質 ($R_f = 0.61$) から単一の生成物 ($R_f = 0.33$) への完全な変換を示した。冷却後、溶媒を減圧下で除去した。残った物質を、5%炭酸カリウム (100 mL) と塩化メチレン (200 mL) とに分割した。塩化メチレン溶液を、硫酸マグネシウム上で乾燥させた後に、濾過し、減圧下で蒸発させた。残った物質を、ジエチルエーテル (100 mL) 中で撹拌し、これにより、少量の黒っぽい物質の沈殿をもたらした。これを濾過によって除去し、濾液を減圧下で蒸発させた。残った赤色の油性生成物を、3.88 gの収率で単離した。

30

【化70】



10

【0274】

上で得られた粗製ニトロ化合物 (9.33×10^{-3} モル) を、メタノール (50 mL) 中に溶解し、Parr 水素化装置上において、10%パラジウム炭素 (500 mg) 上で、50 psi の水素で水素化した。水素の取り込みが停止するまで還元を進行させ、Parr 瓶を窒素で洗い流し、無色透明の溶液を濾過して、触媒を除去した。メタノールを減圧下で除去し、残った物質をホルムアミド (25 mL) 中に溶解した。このトリアミンの溶液に、オルトギ酸トリメチル (25 mL) および濃塩酸 (5 mL) を添加した。溶液を、室温で一晩攪拌した。溶液に、水 (200 mL) および炭酸カリウム (10 g) を添加した。5 分間攪拌した後、混合物を塩化メチレン (2×150 mL) で抽出し、抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させた。濾過した後、塩化メチレンを減圧下で蒸発させた。残った油を、ジエチルエーテル (150 mL) 中に溶解し、溶液を攪拌し、エーテル (50 mL) 中の濃硫酸 (1.83 g) の溶液で処理した。10 分間攪拌した後、固体硫酸塩を濾過によって単離し、エーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、3.9 g の収率で、化合物 70 の硫酸塩を得た。NMR (CDCl₃) 2.20 ppm, 一重線, 3H 2.30 ppm, 一重線, 6H 2.45 ppm, 多重線, 8H 2.65 ppm, 三重線, 2H 2.80 ppm, 三重線, 2H 3.51 ppm, 一重線, 3H 4.25 ppm, 三重線, 2H 4.45 ppm, 三重線, 2H 7.30 ppm, 三重線, 1H 7.40 ppm, 三重線, 1H 7.70 ppm, 一重線, 1H 7.75 ppm, 二重線, 1H 7.80 ppm, 二重線, 1H。LC/MS $M+1 = 396.51$ 。

20

30

【0275】

生物学的アッセイ

【0276】

TLR9 アントゴニストアッセイ。

40

【0277】

HEK-Blue (商標) - hTLR9 細胞を、InvivoGen Inc. より入手し、これを使用してヒト TLR9 (hTLR9) により生じる応答の試験化合物の拮抗作用を判定した。HEK-Blue (商標) - hTLR9 細胞は、NF- κ B の活性化を監視することによって、ヒト TLR9 の刺激を研究するために設計されている。製造者によって記載されるように、「HEK-Blue (商標) - hTLR9 細胞は、hTLR9 遺伝子および最適化した分泌型胚性アルカリホスファターゼ (SEAP) レポーター遺伝子の、HEK293 細胞への共トランスフェクションにより得られた。SEAP レポーター遺伝子を、5 つの NF- κ B および AP-1 結合部位に融合させた IFN- β 最小プロモーターの制御下に置く。TLR9 リガンドでの刺激が、NF- κ B および AP-1 を活

50

性化させ、これが、SEAPの産生を誘発する。SEAPのレベルは、アルカリホスファターゼの存在下において、紫/青に変化する検出媒体であるQUANTI-Blue (商標)を用いて、容易に判定することができる」。

【0278】

TLR9拮抗作用アッセイ

【0279】

1日目:

【0280】

5% (v/v) 熱不活性化FBSを含有する試験媒体中、1ml当たり約450,000細胞で、HEK-Blue (商標) - hTLR9細胞の細胞懸濁液を調製した。180ulの細胞懸濁液 (約80,000細胞) を、平底96ウェルプレートの各ウェルに添加し、37℃で一晩、インキュベーターに入れた。

10

【0281】

2日目:

【0282】

試験化合物を、試験媒体中で、一般的には10uMで開始して連続希釈し、96ウェルマスタープレート中で、3倍に希釈した。20ulの希釈試験化合物を、12チャンネルのマルチチャンネルピペットを使用して、細胞プレートに移し、37℃にて1時間インキュベートした。次いで、20ulのhTLR9アゴニスト (例えば、ODN2006、1uM) を、各ウェルに添加し、プレートを一晩37℃にてインキュベーションした。

20

【0283】

3日目:

【0284】

InvivogenのQUANTI-Blue (商標) を、製造業者の説明書に従って調製した。180mlの再懸濁させたQUANTI-Blue (商標) を、平底96ウェルプレートの各ウェルに添加した。次いで、ウェル当たり20ulの誘発されたHEK-Blue (商標) - hTLR9細胞上清を、プレートに添加し、プレートを37℃にて1~3時間インキュベーションした。SEAPのレベルは、スペクトル計を620nmで使用して判定した。

30

【0285】

IC₅₀の計算

【0286】

hTLR9依存性SEAP産生の濃度依存性阻害を、hTLR9アゴニスト単独によって誘発される最大濃度の半分のSEAPを生成する化合物の濃度として表した。パーセント活性は、式: %活性 = ((観察光学密度 - バックグラウンド光学密度) / (アゴニストのみの光学密度 - バックグラウンド光学密度)) * 100を使用して、各観察について計算した。50%阻害濃度 (IC₅₀) (表3) を、S字形曲線の変曲点が50%活性の点として定義される、4パラメーターのHillプロットS字形曲線適合を使用して計算した。

。

【表 3】

hTLR9拮抗作用	
実施例	uM IC ₅₀
60	3408
61	389
62	713
63	3353
64	6693
65	56
66	323
67	143
68	136
69	1648
70	NT

NT = 未試験

10

【0287】

20

雄性C57B1/6マウスへの単回腹腔内投与後のToll様受容体(TLR)ノックダウンに対する試験品目の効果。

【0288】

試験品目のToll様受容体(TLR)ノックダウン効果を、C57B1/6Jマウスにおいて評価した。結果を、表4に概説する。主要な評価項目には、CpG-DNA TLR9アゴニスト注射に応答したサイトカイン産生の分析のための末端での採血が含まれた。Jackson Laboratoriesからの約8週齢の雄性C57B1/6Jマウスを使用した。試験群は、治療群当たり3匹のマウスであり、この群に、400ug~10ugの範囲内の一連の漸減用量で、試験品目を投与した。試験品目での処置を、T=0時間で腹腔内注射によって施した。アゴニスト(CpG ODN1668)での処置を、1時間後、T=1時間で、腹腔内注射によって施した。剖検を、アゴニスト処理の3時間後、T=4時間で行った。血液試料を、血清分離管に採取し、少なくとも20分間室温で凝固させ、周囲温度で10分間、3000gで遠心分離させ、血清を抽出した。ELISAを、製造業者のプロトコル(BioLegend Inc.)に従って行い、マウスIL-12のレベルを判定した。血清IL-12のレベルを計算し、アンタゴニストの投与量に対してプロットし、50%の阻害用量(ID₅₀)を判定した。

30

【表 4】

インビボでのTLR拮抗作用	
実施例	ug ID ₅₀
65	67
67	1262
68	280
70	111

40

【手続補正書】

【提出日】平成26年8月19日(2014.8.19)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 2 8 6

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 2 8 6 】

h T L R 9 依存性 S E A P 産生の濃度依存性阻害を、h T L R アゴニスト単独によって誘発される最大濃度の半分の S E A P を生成する化合物の濃度として表した。パーセント活性は、式： $\% \text{活性} = ((\text{観察光学密度} - \text{バックグラウンド光学密度}) / (\text{アゴニストのみの光学密度} - \text{バックグラウンド光学密度})) * 100$ を使用して、各観察について計算した。50%阻害濃度 (IC_{50}) (表 3) を、S 字形曲線の変曲点が 50% 活性の点として定義される、4 パラメーターの H i l l プロット S 字形曲線適合を使用して計算した。

【表 3】

hTLR9拮抗作用	
実施例	nM IC_{50}
60	3408
61	389
62	713
63	3353
64	6693
65	56
66	323
67	143
68	136
69	1648
70	NT

NT = 未試験

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 12/58566
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/535; C07D 471/00; A01N 43/42; A61K 31/44 (2012.01) USPC - 514/232.8 (2012.01) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8) - A61K 31/535; C07D 471/00; A01N 43/42; A61K 31/44 (2012.01) USPC - 514/232.8 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched IPC(8) - C07D 471/00; A01N 43/42; A61K 31/497 (2012.01) USPC - 546/82, 514/293, 514/253.03 (2012.01) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatBase, PubChem, Dialog Toll-like receptors (TLRs), imidazoquinoline, inhibitor		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2011/0136801 A1 (ISOBE et al.) 09 June 2001 (09.06.2001) para[0006], para[0015], para[0017], para[0114], par[0455]	1-12, 20
Y	US 2010/0160314 A1 (LIPFORD et al.) 24 June 2010 (24.06.2010) para[0007], para[0009], para[0030], para[0036], para[0095], para[0096], para[0103], para[0180], para[0236]	1-12, 20
Y	US 2007/0232622 A1 (LIPFORD et al.) 4 October 2007 (04.10.2007) para[0072]-para[0074], para[0094], para[0099], para[0101]	2-3, 5-7, 8/(2,3,5-7), 10, 11/10, 12/10, 20
Y	US 2009/0069314 A1 (KSHIRSAGAR et al.) 12 March 2009 (12.03.2009) para[0046], para[0064], para[0083], para[0137]	8-12
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 15 December 2012 (15.12.2012)		Date of mailing of the international search report 04 JAN 2013
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 12/58566

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.: 13-19, 21-25
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	17/06
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	7/06 (2006.01)	A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	5/00 (2006.01)	A 6 1 P	7/06
A 6 1 P	7/04 (2006.01)	A 6 1 P	5/00
A 6 1 P	21/04 (2006.01)	A 6 1 P	7/04
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	21/04
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	21/00
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	1/16
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 K	31/496 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377
A 6 1 K	31/437 (2006.01)	A 6 1 K	31/496
		A 6 1 K	31/437

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

(71)出願人 314010924

ゼップ, チャールズ, エム.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 01037, ハードウィック, ノース ロード 940

(74)代理人 110000659

特許業務法人広江アソシエイツ特許事務所

(72)発明者 リップフォード, グレイソン, ビー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02472, ウォータータウン, グレンビル ロード 45

(72)発明者 ゼップ, チャールズ, エム.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 01037, ハードウィック, ノース ロード 940

Fターム(参考) 4C065 AA05 BB06 CC09 DD03 EE02 HH01 JJ08 KK05 LL01 PP01

PP07 PP09 PP12

4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA02 MA05 NA14 ZA02 ZA36 ZA45

ZA53 ZA55 ZA66 ZA75 ZA89 ZA94 ZA96 ZB08 ZB15 ZC35