

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-533316

(P2013-533316A)

(43) 公表日 平成25年8月22日(2013.8.22)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 403/12 (2006.01)	C07D 403/12 CSP	4C063
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00 111	4C086
A61P 29/00 (2006.01)	A61P 29/00	
A61P 3/10 (2006.01)	A61P 3/10	
A61P 19/02 (2006.01)	A61P 19/02	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 66 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-524193 (P2013-524193)
 (86) (22) 出願日 平成23年8月10日 (2011.8.10)
 (85) 翻訳文提出日 平成25年4月8日 (2013.4.8)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2011/047183
 (87) 国際公開番号 W02012/021580
 (87) 国際公開日 平成24年2月16日 (2012.2.16)
 (31) 優先権主張番号 61/372, 342
 (32) 優先日 平成22年8月10日 (2010.8.10)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

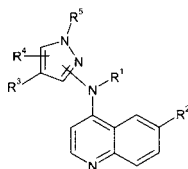
(71) 出願人 513032275
 グラクソスミスクライン、インテレクチュ
 アル、プロパティ、ディベロップメント
 、リミテッド
 GLAXOSMITHKLINE INT
 ELLECTUAL PROPERTY
 DEVELOPMENT LIMITED
 イギリス国ミドルセックス、ブレントフォ
 ード、グレート、ウエスト、ロード、98
 O
 (74) 代理人 100117787
 弁理士 勝沼 宏仁
 (74) 代理人 100107342
 弁理士 横田 修孝

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 キナーゼ阻害剤としてのキノリルアミン

(57) 【要約】

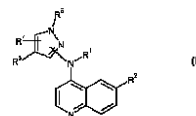
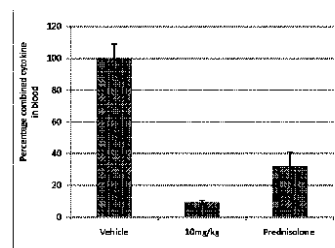
式 (I) :



(式中、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵ 本明細書に定義される通り)

を有する化合物、ならびにそれらの製造方法および使用方法が開示される。

Figure 1

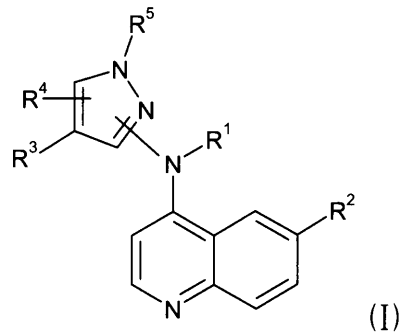


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

[式中、

R^1 は、H、 $-SO_2$ ($C_1 - C_4$) アルキル、 $-CO$ ($C_1 - C_4$) アルキルまたは ($C_1 - C_4$) アルキルであり；

R^2 は、 $-SR^a$ 、 $-SOR^a$ または $-SO_2R^a$ であり、ここで、 R^a は ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_3 - C_7$) シクロアルキル、4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

20

前記 ($C_1 - C_6$) アルキルは、各々独立にシアノ、ヒドロキシル、($C_1 - C_6$) アルコキシ、($C_1 - C_6$) アルコキシ ($C_2 - C_6$) アルコキシ、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ ($C_1 - C_4$) アルキル、 $-SO_2$ ($C_1 - C_4$) アルキル、($C_3 - C_7$) シクロアルキル、フェニル、5 ~ 6 員ヘテロアリール、9 ~ 10 員ヘテロアリール、4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルおよび (フェニル) ($C_1 - C_4$ アルキル) アミノ - から選択される 1 または 2 個の基で置換されていてもよく、ここで前記 ($C_3 - C_7$) シクロアルキル、フェニル、(フェニル) ($C_1 - C_4$ アルキル) アミノ -、5 ~ 6 員ヘテロアリール、9 ~ 10 員ヘテロアリールまたは 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルは、各々独立にハロゲン、 $-CF_3$ 、ヒドロキシル、アミノ、(($C_1 - C_4$) アルキル) アミノ -、(($C_1 - C_4$) アルキル) ($C_1 - C_4$) アルキル) アミノ -、($C_1 - C_4$) アルキル、フェニル ($C_1 - C_4$) アルキル -、ヒドロキシ ($C_1 - C_4$) アルキルおよび ($C_1 - C_4$) アルコキシから選択される 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよく、

30

前記 ($C_3 - C_7$) シクロアルキルまたは 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルは、各々独立にハロゲン、 $-CF_3$ 、ヒドロキシル、アミノ、(($C_1 - C_4$) アルキル) アミノ -、(($C_1 - C_4$) アルキル) ($C_1 - C_4$) アルキル) アミノ -、($C_1 - C_4$) アルキル、フェニル ($C_1 - C_4$) アルキル -、ヒドロキシ ($C_1 - C_4$) アルキル -、オキソおよび ($C_1 - C_4$) アルコキシから選択される 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよく、かつ、

前記アリールまたはヘテロアリールは、各々独立にハロゲン、 $-CF_3$ 、ヒドロキシル、アミノ、(($C_1 - C_4$) アルキル) アミノ -、(($C_1 - C_4$) アルキル) ($C_1 - C_4$) アルキル) アミノ -、($C_1 - C_4$) アルキル、フェニル ($C_1 - C_4$) アルキル -、ヒドロキシ ($C_1 - C_4$) アルキル - および ($C_1 - C_4$) アルコキシから選択される 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよく；

40

R^3 は、メチル、ヒドロキシメチル、トリフルオロメチル、カルボキシまたは $-CO_2$ ($C_1 - C_4$) アルキルであり；

R^4 は、H、メチル、ヒドロキシメチル、トリフルオロメチル、カルボキシまたは $-CO_2$ ($C_1 - C_4$) アルキルであり；

R^5 は、H または ($C_1 - C_3$) アルキルである]

の化合物またはその塩もしくはその水和物。

【請求項 2】

50

R^2 が $-SR^a$ または $-SO_2R^a$ であり、ここで、 R^a は $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

前記 $(C_1 - C_6)$ アルキルは、各々独立にシアノ、ヒドロキシル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ $(C_2 - C_6)$ アルコキシ、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-SO_2(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、フェニル、5 ~ 6 員ヘテロアリール、9 ~ 10 員ヘテロアリール、4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルおよび (フェニル) $(C_1 - C_4)$ アルキル) アミノ - から選択される 1 または 2 個の基で置換されていてもよく、ここで前記 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、フェニル、(フェニル) $(C_1 - C_4)$ アルキル) アミノ -、5 ~ 6 員ヘテロアリール、9 ~ 10 員ヘテロアリールまたは 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルは、各々独立にハロゲン、 $-CF_3$ 、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、ヒドロキシ $(C_1 - C_4)$ アルキルおよび $(C_1 - C_4)$ アルコキシから選択される 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよく、

10

前記 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルまたは 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルは、各々独立にハロゲン、 $-CF_3$ 、ヒドロキシル、アミノ、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル $(C_1 - C_4)$ アルキル -、ヒドロキシ $(C_1 - C_4)$ アルキル -、オキソおよび $(C_1 - C_4)$ アルコキシから選択される 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよく、かつ、

前記アリールまたはヘテロアリールは、各々独立にハロゲン、 $-CF_3$ 、ヒドロキシル、アミノ、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル $(C_1 - C_4)$ アルキル -、ヒドロキシ $(C_1 - C_4)$ アルキル - および $(C_1 - C_4)$ アルコキシから選択される 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよく、

20

R^3 がメチルまたはトリフルオロメチルであり；

R^4 が H、メチルまたはトリフルオロメチルであり；かつ

R^5 が H または $(C_1 - C_3)$ アルキルである、

請求項 1 に記載の化合物、塩または水和物。

【請求項 3】

R^1 が H である、請求項 1 または 2 に記載の化合物、塩または水和物。

【請求項 4】

R^2 が $-SR^a$ である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物、塩または水和物。

30

【請求項 5】

R^2 が $-SOR^a$ である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物、塩または水和物。

【請求項 6】

R^2 が $-SO_2R^a$ である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物、塩または水和物。

【請求項 7】

R^a が $(C_1 - C_6)$ アルキルであり、前記 $(C_1 - C_6)$ アルキルは、各々独立にヒドロキシル、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、 $-CO_2(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-SO_2(C_1 - C_4)$ アルキルおよび $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、フェニル、4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、5 ~ 6 員ヘテロアリールまたは 9 ~ 10 員ヘテロアリールから選択される 1 または 2 個の基で置換されていてもよく、ここで前記 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、フェニル、4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、5 ~ 6 員ヘテロアリールまたは 9 ~ 10 員ヘテロアリールは、各々独立にハロゲン、 $-CF_3$ 、ヒドロキシル、アミノ、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル $(C_1 - C_4)$ アルキル -、ヒドロキシ $(C_1 - C_4)$ アルキル - および $(C_1 - C_4)$ アルコキシから選択される 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよい、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物、塩または水和物。

40

【請求項 8】

R^a がハロ $(C_1 - C_2)$ アルキルである、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物、塩または水和物。

50

【請求項 9】

R^a が -CH₃、-CF₃、-CH₂CF₃、-CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、
-CH₂CH₂OH、(4-フルオロ)-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、(4-メチル)-
テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、-CH₂-テトラヒドロ-2H-フラン-2-イル、
テトラヒドロ-2H-フラン-3-イル、2-メチル-テトラヒドロ-2H-フラン-3-イル
またはテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルである、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に
記載の化合物、塩または水和物。

【請求項 10】

R^a が -C(CH₃)₃ である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物、
塩または水和物。

10

【請求項 11】

R³ がメチルであり、かつ、R⁴ がメチルまたはトリフルオロメチルである、
請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の化合物、塩または水和物。

【請求項 12】

R⁵ が H またはメチルである、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物、
塩または水和物。

【請求項 13】

R³ および R⁴ が双方ともメチルであり、かつ、R⁵ が H である、請求項 1 ~ 10
のいずれか一項に記載の化合物、塩または水和物。

【請求項 14】

R¹ が H または -CH₃ であり；R² が -SR^a、-SOR^a または -SO₂R^a であり；
ここで、R^a は (C₁ - C₄) アルキル、ハロ(C₁ - C₄) アルキル、ヒドロキシ
(C₁ - C₄) アルキル、5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルまたは -(C₁ - C₂) アルキル
-(5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル) であり、前記ヘテロシクロアルキルは N、O
および S から選択される 1 個のヘテロ原子を含み；R³ がメチル、ヒドロキシ
メチルまたはカルボキシであって、かつ、R⁴ が H、メチルまたはトリフル
オロメチルであるか、あるいは R³ がメチルであって、かつ、R⁴ が H、メチル、
トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル - またはエチル - カルボキシ -
であり；かつ、R⁵ が H または (C₁ - C₃) アルキルである、請求項 1 に記載
の化合物、塩または水和物。

20

【請求項 15】

R² が -SR^a または -SO₂R^a であり、ここで、R^a は (C₁ - C₄) アルキル
であり；R³ がメチルであり；R⁴ がメチルまたはトリフルオロメチルであり；
かつ、R⁵ が H または (C₁ - C₃) アルキルである、請求項 1 に記載の化合物、
塩または水和物。

30

【請求項 16】

R⁴ がメチルであり、かつ、R⁵ が H である、請求項 18 または 19 に記載の
化合物、塩または水和物。

【請求項 17】

6 - [(1, 1 - ジメチルエチル)スルホニル] - N - (4, 5 - ジメチル - 1H -
ピラゾール - 3 - イル) - 4 - キノリンアミン、

N - (4, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (イソプロピルスル
ホニル)キノリン - 4 - アミン、

N - (4, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - ((テトラヒドロ - 2
H - ピラン - 4 - イル)スルホニル)キノリン - 4 - アミン、

N - (3, 4 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 6 - (メチルスルホニル)
- 4 - キノリンアミン、

N - (4, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - [(トリフルオロメチ
ル)スルホニル] - 4 - キノリンアミン、

6 - [(1, 1 - ジメチルエチル)スルホニル] - N - [4 - メチル - 5 - (トリフル
オロメチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル] - 4 - キノリンアミン、

6 - [(1, 1 - ジメチルエチル)スルホニル] - N - (1, 3, 4 - トリメチル - 1

40

50

H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - キノリンアミン、
 6 - [(1 - メチルエチル)スルホニル] - N - [4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル] - 4 - キノリンアミン、
 N - (4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)スルホニル)キノリン - 4 - アミン、
 N - (3, 4 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 6 - ((テトラヒドロフラン - 2 - イル)メチル)スルホニル)キノリン - 4 - アミン、
 N - (3, 4 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 6 - [(2, 2, 2 - トリフルオロエチル)スルホニル] - 4 - キノリンアミン、
 6 - (tert - ブチルスルホニル) - N - (4, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - N - メチルキノリン - 4 - アミン、
 (R) - 6 - (tert - ブチルスルフィニル) - N - (4, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル)キノリン - 4 - アミン、
 (S) - 6 - (tert - ブチルスルフィニル) - N - (4, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル)キノリン - 4 - アミン、
 N - (4, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - ((4 - フルオロテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)スルホニル)キノリン - 4 - アミン、
 N - (4, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - ((4 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)スルホニル)キノリン - 4 - アミン、
 N - (4, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (テトラヒドロ - 3 - フラニルスルホニル) - 4 - キノリンアミン、
 N - (4, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - [(2 - メチルテトラヒドロ - 3 - フラニル)スルホニル] - 4 - キノリンアミン、
 N - (3, 4 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルチオ) - 4 - キノリンアミン、
 2 - ({4 - [(4, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル)アミノ]} - 6 - キノリニル)スルホニル)エタノール、
 3 - ({6 - [(1, 1 - ジメチルエチル)スルホニル] - 4 - キノリニル}アミノ) - 4 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸エチル、
 3 - ({6 - [(1, 1 - ジメチルエチル)スルホニル] - 4 - キノリニル}アミノ) - 4 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル]メタノール、
 [3 - ({6 - [(1, 1 - ジメチルエチル)スルホニル] - 4 - キノリニル}アミノ) - 5 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル]メタノール、
 3 - ({6 - [(1, 1 - ジメチルエチル)スルホニル] - 4 - キノリニル}アミノ) - 5 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、
 (R) - N - (3, 4 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 6 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)スルフィニル)キノリン - 4 - アミン、および
 (S) - N - (3, 4 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 6 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)スルフィニル)キノリン - 4 - アミン
 である化合物またはその塩もしくはその水和物。

【請求項18】

6 - [(1, 1 - ジメチルエチル)スルホニル] - N - (4, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - キノリンアミンまたはその塩もしくはその水和物である、請求項1に記載の化合物。

【請求項19】

6 - (tert - ブチルスルホニル) - N - (4, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - ジュウテロキノリン - 4 - アミンである化合物、またはその塩もしくはその水和物。

【請求項20】

6 - [(1, 1 - ジメチルエチル)スルホニル] - N - (4, 5 - ジメチル - 1H - ピ

ラゾール - 3 - イル) - 4 - キノリンアミンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 1】

6 - [(1, 1 - ジメチルエチル)スルホニル] - N - (4, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - キノリンアミン - 水和物である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 2】

6 - [(1, 1 - ジメチルエチル)スルホニル] - N - (4, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - キノリンアミンの薬学上許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

請求項 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の化合物、塩（ここで、塩は薬学上許容される塩である）または水和物と、1 以上の薬学上許容される賦形剤とを含んでなる医薬組成物。

10

【請求項 2 4】

RIP2 キナーゼを阻害する方法であって、該キナーゼを請求項 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の化合物、塩（ここで、塩は薬学上許容される塩である）または水和物と接触させることを含んでなる、方法。

【請求項 2 5】

RIP2 キナーゼの阻害により媒介される疾患の治療方法であって、治療上有効な量の請求項 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の化合物、塩（ここで、塩は薬学上許容される塩である）または水和物を、それを必要とするヒトに投与することを含んでなる、方法。

【請求項 2 6】

請求項 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の化合物、塩（ここで、塩は薬学上許容される塩である）または水和物を含んでなる、RIP2 キナーゼの阻害により媒介される疾患の治療のための医薬組成物。

20

【請求項 2 7】

療法に使用するための、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の化合物、塩（ここで、塩は薬学上許容される塩である）または水和物。

【請求項 2 8】

RIP2 キナーゼの阻害により媒介される疾患の治療に使用するための、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の化合物、塩または水和物。

【請求項 2 9】

RIP2 キナーゼの阻害により媒介される疾患の治療に使用するための薬剤の製造における、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の化合物、塩（ここで、塩は薬学上許容される塩である）または水和物の使用。

30

【請求項 3 0】

RIP2 キナーゼの阻害により媒介される疾患が、ブドウ膜炎、インターロイキン - 1 変換酵素関連発熱症候群、皮膚炎、急性肺傷害、2 型真性糖尿病、関節炎、関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、クローン病、早期発症型腸管外炎症性腸疾患、実質臓器移植における虚血性再灌流傷害の予防、非アルコール性脂肪性肝炎、アルコール性脂肪性肝炎、自己免疫性肝炎、喘息、移植片対宿主病、全身性紅斑性狼瘡、多発性硬化症、サルコイドーシス、ブラウ症候群 / 早期発症型サルコイドーシス、ウェゲナー肉芽腫症および間質性肺疾患から選択される、請求項 2 3 ~ 2 9 のいずれか一項に記載の方法、化合物、組成物または使用。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、RIP2 キナーゼを阻害する N - ピラゾリル、N - キノリルアミン、ならびにそれらの製造方法および使用方法に関する。具体的には、本発明は、RIP2 キナーゼ阻害剤としての置換 N - ピラゾリル、N - キノリルアミンに関する。

【背景技術】

【0002】

50

受容体相互作用タンパク質 - 2 (RIP2) キナーゼ (CARD3、RICK、CARDIAK または RIPK2 と呼ばれる) は、先天免疫のシグナル伝達に關与する TLR ファミリーセリン/トレオニンタンパク質キナーゼである。RIP2 キナーゼは、中間 (IM) 領域を介して連結された N 末端キナーゼドメインと C 末端カスパーゼ動員ドメイン (CARD) とから構成される ((1998) J. Biol. Chem. 273, 12296-12300; (1998) Current Biology 8, 885-889; および (1998) J. Biol. Chem. 273, 16968-16975)。RIP2 キナーゼの CARD ドメインは、NOD1 および NOD2 などの他の CARD 含有タンパク質との相互作用を媒介する ((2000) J. Biol. Chem. 275, 27823-27831 および (2001) EMBO reports 2, 736-742)。NOD1 および NOD2 は、先天的免疫監視機構において重要な役割を果たす細胞質受容体である。それらはグラム陽性菌病原体とグラム陰性菌病原体の双方を認識し、それぞれジアミノピメリン酸 (すなわち、DAP) およびムラミルジペプチド (MDP) という特異的なペプチドグリカンモチーフによって活性化される ((2007) J Immunol 178, 2380-2386)。

10

【0003】

活性化の後、RIP2 キナーゼは NOD1 または NOD2 と会合し、主として、NF- κ B およびマイトジェン活性化タンパク質キナーゼの活性化に關与する他のキナーゼ (TAK1、IKK / /) を一緒にするための分子足場として機能すると思われる ((2006) Nature Reviews Immunology 6, 9-20)。RIP2 キナーゼは、リシン - 209 上で K63 結合型のポリユビキチン化を受け、TAK1 の動員を促進する ((2008) EMBO Journal 27, 373-383)。この残基が突然変異すると NOD1 / 2 により媒介される NF- κ B の活性化が妨げられるので、この翻訳後修飾はシグナル伝達に必要である。RIP2 キナーゼはまた、セリン - 176 上で、そしておそらくは他の残基でも、自己リン酸化を受ける ((2006) Cellular Signalling 18, 2223-2229)。キナーゼドット突然変異体 (K47A) および非選択性小分子阻害剤を用いた研究では、RIP2 キナーゼの活性が RIP2 キナーゼの発現およびシグナル伝達の安定性の調節に重要であることが証明された ((2007) Biochem J 404, 179-190 および (2009) J. Biol. Chem. 284, 19183-19188)。

20

【0004】

RIP2 依存的シグナル伝達の調節不全は、自己炎症性疾患に關連づけられている。NOD2 の NACHT ドメインにおける機能獲得型突然変異は、ブドウ膜炎、皮膚炎および関節炎を特徴とする小児肉芽腫性疾患であるブラウ症候群 / 早期発症型サルコイドーシスを引き起こす ((2001) Nature Genetics 29, 19-20; (2005) Journal of Rheumatology 32, 373-375; (2005) Current Rheumatology Reports 7, 427-433; (2005) Blood 105, 1195-1197; (2005) European Journal of Human Genetics 13, 742-747; (2006) American Journal of Ophthalmology 142, 1089-1092; (2006) Arthritis & Rheumatism 54, 3337-3344; (2009) Arthritis & Rheumatism 60, 1797-1803; および (2010) Rheumatology 49, 194-196)。NOD2 の LRR ドメインにおける突然変異はクローン病に対する感受性に強い關連が見出されている ((2002) Am. J. Hum. Genet. 70, 845-857; (2004) European Journal of Human Genetics 12, 206-212; (2008) Mucosal Immunology (2008) 1 (Suppl 1), S5-S9. 1, S5-S9; (2008) Inflammatory Bowel Diseases 14, 295-302; (2008) Experimental Dermatology 17, 1057-1058; (2008) British Medical Bulletin 87, 17-30; (2009) Inflammatory Bowel Diseases 15, 1145-1154 および (2009) Microbes and Infection 11, 912-918)。NOD1 における突然変異は喘息 ((2005) Hum. Mol. Genet. 14, 935-941) および早期発症型腸管外炎症性腸疾患 ((2005) Hum. Mol. Genet. 14, 1245-1250) に關連づけられている。また、遺伝的および機能的な研究でも、サルコイドーシス ((2009) Journal of Clinical Immunology 29, 78-89 および (2006) Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases 23, 23-29) およびウェゲナー肉芽腫症 ((2009) Diagnostic Pathology 4, 23) などの他の様々な肉芽腫性疾患における RIP2 依存性シグナル伝達に關する役割を示唆している。

30

40

【発明の概要】

【0005】

50

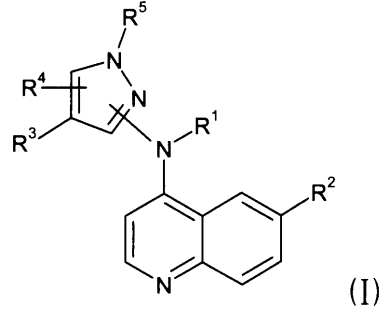
RIP2キナーゼ活性の強力な選択的小分子阻害剤はRIP2依存性の炎症性シグナル伝達を遮断し、それにより、RIP2キナーゼ活性の増強および/または調節不全を特徴とする自己炎症性疾患に治療的利益をもたらすであろう。

【0006】

発明の概要

本発明は、式(I)：

【化1】



10

[式中、

R¹は、H、-SO₂(C₁-C₄)アルキル、-CO(C₁-C₄)アルキル、または(C₁-C₄)アルキルであり；

20

R²は、-SR^a、-SOR^aまたは-SO₂R^aであり、ここで、R^aは(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₁-C₆)アルキル、(C₃-C₇)シクロアルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

前記(C₁-C₆)アルキルは、各々独立にシアノ、ヒドロキシル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)アルコキシ(C₂-C₆)アルコキシ、-CO₂H、-CO₂(C₁-C₄)アルキル、-SO₂(C₁-C₄)アルキル、(C₃-C₇)シクロアルキル、フェニル、5~6員ヘテロアリール、9~10員ヘテロアリール、4~7員ヘテロシクロアルキルおよび(フェニル)(C₁-C₄アルキル)アミノ-から選択される1または2個の基で置換されていてもよく、ここで前記(C₃-C₇)シクロアルキル、フェニル、(フェニル)(C₁-C₄アルキル)アミノ-、5~6員ヘテロアリール、9~10員ヘテロアリールまたは4~7員ヘテロシクロアルキルは、各々独立にハロゲン、-CF₃、ヒドロキシル、アミノ、((C₁-C₄)アルキル)アミノ-、((C₁-C₄)アルキル)((C₁-C₄)アルキル)アミノ-、(C₁-C₄)アルキル、フェニル(C₁-C₄)アルキル-、ヒドロキシ(C₁-C₄)アルキルおよび(C₁-C₄)アルコキシから選択される1~3個の基で置換されていてもよく、

30

前記(C₃-C₇)シクロアルキルまたは4~7員ヘテロシクロアルキルは、各々独立にハロゲン、-CF₃、ヒドロキシル、アミノ、((C₁-C₄)アルキル)アミノ-、((C₁-C₄)アルキル)((C₁-C₄)アルキル)アミノ-、(C₁-C₄)アルキル、フェニル(C₁-C₄)アルキル-、ヒドロキシ(C₁-C₄)アルキル-、オキソおよび(C₁-C₄)アルコキシから選択される1~3個の基で置換されていてもよく、かつ、

40

前記アリールまたはヘテロアリールは、各々独立にハロゲン、-CF₃、ヒドロキシル、アミノ、((C₁-C₄)アルキル)アミノ-、((C₁-C₄)アルキル)((C₁-C₄)アルキル)アミノ-、(C₁-C₄)アルキル、フェニル(C₁-C₄)アルキル-、ヒドロキシ(C₁-C₄)アルキル-および(C₁-C₄)アルコキシから選択される1~3個の基で置換されていてもよく；

R³は、メチル、ヒドロキシメチル、トリフルオロメチル、カルボキシまたは-CO₂(C₁-C₄)アルキルであり；

R⁴は、H、メチル、ヒドロキシメチル、トリフルオロメチル、カルボキシまたは-CO₂(C₁-C₄)アルキルであり；

50

R⁵ は H または (C₁ - C₃) アルキルである]
 の新規な N - ピラゾリル, N - キノリルアミン化合物またはその塩、特に薬学上許容される塩、もしくはその水和物を対象とする。

【0007】

本発明はさらに、RIP2キナーゼを阻害する方法であって、該キナーゼを式(I)に従う化合物、またはその塩、特に薬学上許容される塩と接触させることを含んでなる方法を対象とする。本発明の化合物はRIP2キナーゼの阻害剤であり、RIP2キナーゼにより媒介される疾患および障害、特に、ブドウ膜炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、早期発症型腸管外炎症性腸疾患および肉芽腫性障害(例えば、サルコイドーシス、ブラウ症候群/早期発症型サルコイドーシスおよびウェゲナー肉芽腫症)の治療に有用であり得る。よって、本発明はさらに、患者(特にヒト)においてRIP2キナーゼにより媒介される疾患または症状を治療する方法であって、該患者に治療上有効な量の式(I)の化合物またはその薬学上許容される塩を投与することを含んでなる方法を対象とする。本発明はまた、本発明の化合物を含んでなる医薬組成物も対象とする。本発明はさらにまた、RIP2キナーゼを阻害するため、および/またはRIP2キナーゼにより媒介される疾患または障害を治療するための、本発明の化合物または本発明の化合物を含んでなる医薬組成物の使用も対象とする。

10

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1】ラットに実施例1の化合物またはプレドニゾロンを事前投与し、次いでL18-MDPを投与した後に得られたラット全血サンプルにおける複合サイトカイン応答を示す。

20

【図2】ラットに実施例3の化合物またはプレドニゾロンを事前投与し、次いでL18-MDPを投与した後に得られたラット全血サンプルにおける複合サイトカイン応答を示す。

【発明の具体的説明】

【0009】

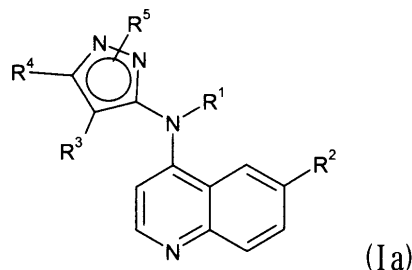
本明細書を通じて示される式(I)の各種基および置換基の選択的定義は、本明細書で開示される各化合物種を個々に、ならびに1以上の化合物種の群を特に記載することを意図する。本発明の範囲はこれらの基および置換基の定義の任意の組合せを含む。本発明の化合物は、当業者に認識されているように、「化学的に安定」であると考えられるものだけである。

30

【0010】

当業者ならば式(I)の化合物を別に式(Ia) :

【化2】



40

として表し得ることが分かるであろう。

【0011】

別の実施形態では、本発明は式(I)の化合物を対象とする。具体的には、本発明は、R¹がH、-SO₂(C₁-C₄アルキル)、-CO(C₁-C₄アルキル)または(C₁-C₄アルキル)であり;

R²が-SR^aまたは-SO₂R^aであり、ここで、R^aは(C₁-C₆)アルキル、(C₃-C₇)シクロアルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロ

50

アリールであり、

前記 (C₁ - C₆) アルキルは、各々独立にシアノ、ヒドロキシル、(C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₆) アルコキシ(C₂ - C₆) アルコキシ、-CO₂H、-CO₂(C₁ - C₄) アルキル、-SO₂(C₁ - C₄) アルキル)、(C₃ - C₇) シクロアルキル、フェニル、5~6員ヘテロアリール、9~10員ヘテロアリール、4~7員ヘテロシクロアルキルおよび(フェニル)(C₁ - C₄) アルキル) アミノ-から選択される1または2個の基で置換されていてもよく、ここで前記(C₃ - C₇) シクロアルキル、フェニル、(フェニル)(C₁ - C₄) アルキル) アミノ-、5~6員ヘテロアリール、9~10員ヘテロアリールまたは4~7員ヘテロシクロアルキルは、各々独立にハロゲン、-CF₃、(C₁ - C₄) アルキル、ヒドロキシ(C₁ - C₄) アルキルおよび(C₁ - C₄) アルコキシから選択される1~3個の基で置換されていてもよく、

10

前記(C₃ - C₇) シクロアルキルまたは4~7員ヘテロシクロアルキルは、各々独立にハロゲン、-CF₃、ヒドロキシル、アミノ、(C₁ - C₄) アルキル、フェニル(C₁ - C₄) アルキル-、ヒドロキシ(C₁ - C₄) アルキル-、オキソおよび(C₁ - C₄) アルコキシから選択される1~3個の基で置換されていてもよく、かつ、

前記アリールまたはヘテロアリールは、各々独立にハロゲン、-CF₃、ヒドロキシル、アミノ、(C₁ - C₄) アルキル、フェニル(C₁ - C₄) アルキル-、ヒドロキシ(C₁ - C₄) アルキル-および(C₁ - C₄) アルコキシから選択される1~3個の基で置換されていてもよく、

R³ がメチルまたはトリフルオロメチル(-CH₃または-CF₃)であり；

20

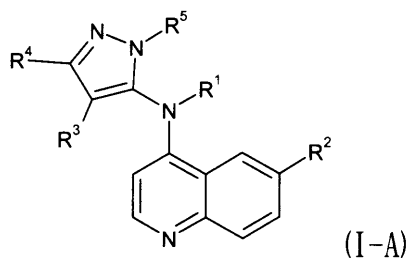
R⁴ がH、メチルまたはトリフルオロメチル(-CH₃または-CF₃)であり；かつ

R⁵ がHまたは(C₁ - C₃) アルキルである、式(I)の化合物またはその塩、特に薬学上許容される塩を対象とする。

【0012】

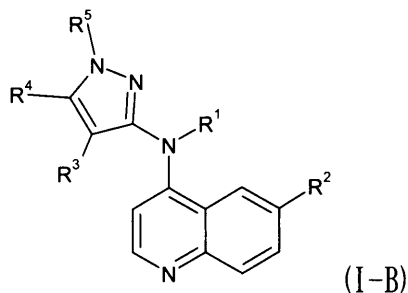
当業者ならば、本発明の化合物が式(I-A)および式(I-B)：

【化3】



30

【化4】



40

で表されるピラゾール異性体として存在し得ることが分かるであろう。

【0013】

R⁵ がHである場合、本発明の化合物は互変異性体として存在し得る。しかしながら、R⁵ が(C₁ - C₃) アルキルである場合には、本発明の化合物は、式(I-A)または式(I-B)で表される位置異性体のいずれか1つ、またはその混合物として存在し得る

50

。

【0014】

さらに、当業者ならば、本発明の化合物が、さらなる置換に応じて、他の互変異性形で存在し得ることが分かるであろう。本明細書に記載の化合物の互変異性形は総て、本発明の範囲内に含まれるものとする。本発明のある名称の化合物に対するいずれの言及も、その名称の化合物の総ての互変異性体およびその名称の化合物の互変異性体の任意の混合物を包含することを意図するものであることを理解すべきである。

【0015】

本発明の一実施形態では、 R^1 はHである。他の実施形態では、 R^1 は $-SO_2(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ または $-CO(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、具体的には、 $-SO_2CH_3$ または $-COCH_3$ である。他の実施形態では、 R^1 は $(C_1 - C_2)$ アルキル、具体的には、 $-CH_3$ である。具体的な実施形態では、 R^1 はHまたは $-CH_3$ であり、一般には R^1 はHである。

10

【0016】

別の実施形態では、 $R^2 - SR^a$ または $-SO_2R^a$ である。さらに別の実施形態では、 R^2 は $-SOR^a$ である。さらなる実施形態では、 R^2 は $-SO_2R^a$ である。これらの実施形態では、 R^a は $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリアルまたはフェニルであり；

前記 $(C_1 - C_6)$ アルキルは、各々独立にヒドロキシル、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、 $-CO_2(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-SO_2(C_1 - C_4)$ アルキルおよび $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、フェニル、4～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリアルまたは9～10員ヘテロアリアルから選択される1または2個の基で置換されていてもよく、ここで前記 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、フェニル、4～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリアルまたは9～10員ヘテロアリアルは、各々独立にハロゲン、 $-CF_3$ 、ヒドロキシル、アミノ、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル $(C_1 - C_4)$ アルキル -、ヒドロキシ $(C_1 - C_4)$ アルキル - および $(C_1 - C_4)$ アルコキシから選択される1～3個の基で置換されていてもよく；かつ、

20

前記 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリアルまたはフェニルは、各々独立にハロゲン、 $-CF_3$ 、ヒドロキシル、アミノ、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル $(C_1 - C_4)$ アルキル -、ヒドロキシ $(C_1 - C_4)$ アルキル - および $(C_1 - C_4)$ アルコキシから選択される1～3個の基で置換されていてもよい。

30

【0017】

R^a がヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリアル基である場合、該ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリアル基は環炭素により $-SR^a$ または $-SO_2R^a$ 部分の硫黄原子に結合されている。

【0018】

なおさらなる実施形態では、 R^a は $(C_1 - C_6)$ アルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリアルまたはフェニルであり、ここで、

前記 $(C_1 - C_6)$ アルキルは、各々独立にヒドロキシル、 $(C_1 - C_2)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_2)$ アルコキシ $(C_2 - C_3)$ アルコキシ -、 $-SO_2(C_1 - C_2)$ アルキルから選択される1または2個の基、および $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル $(C_1 - C_4)$ アルキルまたはヒドロキシ $(C_1 - C_4)$ アルキルで置換されていてもよい)、4～6員ヘテロシクロアルキル $(C_1 - C_4)$ アルキルまたはハロゲンで置換されていてもよい)、5～6員ヘテロアリアル $(C_1 - C_4)$ アルキルまたはヒドロキシ $(C_1 - C_4)$ アルキルで置換されていてもよい)、フェニルおよび9～10員ヘテロアリアルから選択される基で置換されていてもよい。

40

【0019】

なおさらなる実施形態では、 R^a は $(C_1 - C_6)$ アルキルまたは $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルであり；ここで、

50

前記 (C₁ - C₆) アルキルは、各々独立にヒドロキシル、(C₁ - C₄) アルコキシ、-SO₂(C₁ - C₄) アルキル、および(C₃ - C₆) シクロアルキル、フェニル、4~6員ヘテロシクロアルキル、5~6員ヘテロアリールまたは9~10員ヘテロアリールから選択される1または2個の基で置換されていてもよく、ここで前記(C₃ - C₆) シクロアルキル、フェニル、4~6員ヘテロシクロアルキル、5~6員ヘテロアリールまたは9~10員ヘテロアリールは、各々独立にハロゲン、-CF₃、ヒドロキシル、アミノ、(C₁ - C₄) アルキル、フェニル(C₁ - C₄) アルキル、ヒドロキシ(C₁ - C₄) アルキル、および(C₁ - C₄) アルコキシから選択される1~3個の基で置換されていてもよく；かつ、

前記(C₃ - C₆) シクロアルキルは、各々独立にハロゲン、-CF₃、ヒドロキシル、アミノ、(C₁ - C₄) アルキル、フェニル(C₁ - C₄) アルキル、ヒドロキシ(C₁ - C₄) アルキル、および(C₁ - C₄) アルコキシから選択される1~3個の基で置換されていてもよい。

【0020】

具体的な実施形態では、R^aは(C₁ - C₆) アルキルまたは1個のヒドロキシル基で置換された(C₁ - C₆) アルキルである。

【0021】

別の実施形態では、R^aは1~9個のハロゲン原子を含むハロ(C₁ - C₄) アルキルである。具体的な実施形態では、R^aはハロ(C₁ - C₂) アルキル、具体的には、1~5個のハロゲン原子を含むハロ(C₁ - C₂) アルキル、より具体的には、3個のハロゲン原子を含むハロ(C₁ - C₂) アルキルである。

【0022】

より具体的な実施形態では、R^aは-CH₃、-CF₃、-CH₂CH₃、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)CH₂CH₃、-C(CH₃)₃、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂CH₂CH₂OH、-CH(CH₃)CH₂OH、-C(CH₃)₂CH₂OH、-C(CH₃)₂CH₂CH₂OH、-C(CH₃)₂CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂SO₂CH₃または-C(CH₃)₂CO₂CH₃である。

【0023】

別の具体的な実施形態では、R^aは-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)CH₂CH₃、-C(CH₃)₃、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂CH₂CH₂OH、-CH(CH₃)CH₂OH、-C(CH₃)₂CH₂OH、-C(CH₃)₂CH₂CH₂OH、-C(CH₃)₂CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂SO₂CH₃または-C(CH₃)₂CO₂CH₃である。

【0024】

別の実施形態では、R^aは[1-(2-ヒドロキシエチル)シクロプロピル]メチル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、オキセタン-3-イル、3-メチル-オキセタン-3-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、(4-フルオロ)-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、(4-メチル)-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、-CH₂-テトラヒドロ-2H-フラン-2-イル、テトラヒドロ-2H-フラン-3-イル、2-メチル-テトラヒドロ-2H-フラン-3-イル、-CH₂-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、フェニル、ベンジル、-CH₂CH₂CH₂-フェニル、4-アミノ-フェニル、ピリジン-4-イル、-CH₂-(6-メチル-ピリジン-2-イル)、ピペリジン-4-イル、1-メチル-ピペリジン-4-イル、-CH₂-ピペリジン-4-イル、-CH₂CH₂CH₂-モルホリン-4-イル、ピリミジン-2-イル、-CH₂CH₂-インドール-3-イル、4,5-ジメチル-チアゾール-2-イル、(3R)-1-ベンジル-ピロリジン-3-イル、-CH₂CH₂-ピ

10

20

30

40

50

ロリジン - 1 - イル、 - CH₂ - ベンズイミダゾール - 2 - イル、 - CH₂CH₂CH₂ - イミダゾール - 1 - イル、 - CH₂CH₂ - イミダゾール - 4 - イル、 (2S) - 1 - ヒドロキシ - 3 - (1H - イミダゾール - 4 - イル) プロブ - 2 - イル、 3 - [メチル(フェニル)アミノ]プロブ - 1 - イルまたは - CH₂CH₂CH₂ - モルホリン - 4 - イルである。

【0025】

別の実施形態では、R^aは[1 - (2 - ヒドロキシエチル)シクロプロピル]メチル - シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、オキセタン - 3 - イル、3 - メチル - オキセタン - 3 - イル、テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル、 - CH₂ - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル、フェニル、ベンジル、 - CH₂CH₂CH₂ - フェニル、4 - アミノ - フェニル - 、ピリジン - 4 - イル、 - CH₂ - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル)、ピペリジン - 4 - イル、1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル - 、 - CH₂ - ピペリジン - 4 - イル、 - CH₂CH₂CH₂ - モルホリン - 4 - イル、ピリミジン - 2 - イル、 - CH₂CH₂ - インドール - 3 - イル、4, 5 - ジメチル - チアゾール - 2 - イル、(3R) - 1 - ベンジル - ピロリジン - 3 - イル - 、 - CH₂CH₂ - ピロリジン - 1 - イル、 - CH₂ - ベンズイミダゾール - 2 - イル、 - CH₂CH₂CH₂ - イミダゾール - 1 - イル、 - CH₂CH₂ - イミダゾール - 4 - イル、(2S) - 1 - ヒドロキシ - 3 - (1H - イミダゾール - 4 - イル) プロブ - 2 - イル、3 - [メチル(フェニル)アミノ]プロブ - 1 - イルまたは - CH₂CH₂CH₂ - モルホリン - 4 - イルである。

10

20

【0026】

より具体的な実施形態では、R^aは - CH₃、 - CH₂CH₃、 - CH₂CH₂CH₃、 - CH(CH₃)₂、 - CH(CH₃)CH₂CH₃、 - C(CH₃)₃またはテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルである。別の具体的な実施形態では、R^aは - CH₃、 - CF₃、 - CH₂CF₃、 - CH(CH₃)₂、 - C(CH₃)₃、 - CH₂CH₂OH、(4 - フルオロ) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル、(4 - メチル) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル、 - CH₂ - テトラヒドロ - 2H - フラン - 2 - イル、テトラヒドロ - 2H - フラン - 3 - イル、2 - メチル - テトラヒドロ - 2H - フラン - 3 - イルまたはテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルである。さらなる具体的な実施形態では、R^aは - C(CH₃)₃である。

30

【0027】

別の実施形態では、R³はメチルまたはトリフルオロメチル(-CH₃または-CF₃)であり、R⁴はメチルまたはトリフルオロメチル(-CH₃または-CF₃)であり、かつ、R⁵はHまたはメチル(-CH₃)である。別の実施形態では、R³はメチル、ヒドロキシメチル(ヒドロキシメチレンまたはHOCH₂-)またはカルボキシ(-CO₂H)であり、R⁴はH、メチルまたはトリフルオロメチルであり、かつ、R⁵はHまたはメチルである。別の実施形態では、R³はメチルであり、R⁴はH、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル - またはエチル - カルボキシ - であり、かつ、R⁵はHまたはメチルである。具体的な実施形態では、本発明は、R³がメチルであり、R⁴がメチルまたはトリフルオロメチルであり、かつ、R⁵がHまたは(C₁ - C₃)アルキルである化合物を対象とする。より具体的には、本発明は、R³がメチルであり、R⁴がメチルであり、かつ、R⁵がHである化合物を対象とする。

40

【0028】

本発明はさらに、

R¹がH、 - CH₃、 - SO₂CH₃または - COCH₃であり；

R²が - SR^a、 - SOR^aまたは - SO₂R^aであり、ここで、R^aは(C₁ - C₆)アルキルまたは(C₃ - C₆)シクロアルキルであり；

前記(C₁ - C₆)アルキルは、各々独立にヒドロキシル、(C₁ - C₄)アルコキシ、 - SO₂(C₁ - C₄)アルキルおよび(C₃ - C₆)シクロアルキル、フェニル、4 ~ 6員ヘテロシクロアルキル、5 ~ 6員ヘテロアリアルまたは9 ~ 10員ヘテロアリー

50

ルから選択される 1 または 2 個の基で置換されていてもよく、ここで前記 (C₃ - C₆) シクロアルキル、フェニル、4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、5 ~ 6 員ヘテロアリアルまたは 9 ~ 10 員ヘテロアリアルは、各々独立にハロゲン、-CF₃、ヒドロキシル、アミノ、(C₁ - C₄) アルキル、フェニル (C₁ - C₄) アルキル -、ヒドロキシ (C₁ - C₄) アルキル - および (C₁ - C₄) アルコキシから選択される 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよく；かつ、

前記 (C₃ - C₆) シクロアルキルは、各々独立にハロゲン、-CF₃、ヒドロキシル、アミノ、(C₁ - C₄) アルキル、フェニル (C₁ - C₄) アルキル -、ヒドロキシ (C₁ - C₄) アルキル - および (C₁ - C₄) アルコキシから選択される 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよく；

R³ がメチルまたはトリフルオロメチル (-CH₃ または -CF₃) であり；

R⁴ がメチルまたはトリフルオロメチル (-CH₃ または -CF₃) であり；かつ、

R⁵ が H または (C₁ - C₃) アルキルである、

式 (I) の化合物またはその塩、特に薬学上許容される塩を対象とする。

【0029】

別の実施形態では、本発明は、R¹ が H または -CH₃ であり；R² が -SR^a、-SOR^a または -SO₂R^a であり、ここで、R^a は -CH₃、-CF₃、-CH₂CH₃、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)CH₂CH₃、-C(CH₃)₃、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂CH₂CH₂OH、-CH(CH₃)CH₂OH、-C(CH₃)₂CH₂OH、-C(CH₃)₂CH₂CH₂OH、-C(CH₃)₂CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂SO₂CH₃、-C(CH₃)₂CO₂CH₃、[1 - (2 - ヒドロキシエチル)シクロプロピル]メチル -、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、オキセタン - 3 - イル、3 - メチル - オキセタン - 3 - イル、テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル、(4 - フルオロ) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル、(4 - メチル) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル、-CH₂ - テトラヒドロ - 2H - フラン - 2 - イル、テトラヒドロ - 2H - フラン - 3 - イル、2 - メチル - テトラヒドロ - 2H - フラン - 3 - イル、-CH₂ - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル、フェニル、ベンジル、-CH₂CH₂CH₂ - フェニル、4 - アミノ - フェニル -、ピリジン - 4 - イル、-CH₂ - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル)、ピペリジン - 4 - イル、1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル -、-CH₂ - ピペリジン - 4 - イル、-CH₂CH₂CH₂ - モルホリン - 4 - イル、ピリミジン - 2 - イル、-CH₂CH₂ - インドール - 3 - イル、4, 5 - ジメチル - チアゾール - 2 - イル、(3R) - 1 - ベンジル - ピロリジン - 3 - イル -、-CH₂CH₂ - ピロリジン - 1 - イル、-CH₂ - ベンズイミダゾール - 2 - イル、-CH₂CH₂CH₂ - イミダゾール - 1 - イル、-CH₂CH₂ - イミダゾール - 4 - イル、(2S) - 1 - ヒドロキシ - 3 - (1H - イミダゾール - 4 - イル)プロブ - 2 - イル、3 - [メチル (フェニル) アミノ]プロブ - 1 - イルまたは -CH₂CH₂CH₂ - モルホリン - 4 - イルであり；R³ がメチルであり；R⁴ がメチルであり；かつ、R⁵ が H である、式 (I) の化合物またはその塩、特に薬学上許容される塩を対象とする。

【0030】

別の実施形態では、本発明は、R¹ が H または -CH₃ であり；R² が -SR^a、-SOR^a または -SO₂R^a であり、ここで、R^a は -CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)CH₂CH₃、-C(CH₃)₃ または テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルである式 (I) の化合物を対象とする。

【0031】

別の具体的実施形態では、R^a は -CH₃、-CF₃、-CH₂CF₃、-CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH₂CH₂OH、(4 - フルオロ) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル、(4 - メチル) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル、-CH₂ - テトラヒドロ - 2H - フラン - 2 - イル、テトラヒドロ - 2H - フラン - 3 - イル

10

20

30

40

50

、2-メチル-テトラヒドロ-2H-フラン-3-イルまたはテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルであり； R^3 はメチルであり； R^4 はメチルであり；かつ、 R^5 はHであり；またはその塩、特に薬学上許容される塩、もしくはその水和物である。

【0032】

別の実施形態では、本発明は、 R^1 がHまたは $-CH_3$ であり； R^2 が $-SR^a$ 、 $-SOR^a$ または $-SO_2R^a$ であり；ここで、 R^a は $(C_1 - C_4)$ アルキル、ハロ $(C_1 - C_4)$ アルキル、ヒドロキシ $(C_1 - C_4)$ アルキル、5~6員ヘテロシクロアルキルまたは $-(C_1 - C_2)$ アルキル- $(5 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル)であり、前記ヘテロシクロアルキルはいずれもN、OおよびSから選択される1個のヘテロ原子を含み； R^3 がメチル、ヒドロキシメチルまたはカルボキシ $(-CO_2H)$ であって、 R^4 がH、メチルまたはトリフルオロメチルであるか、あるいは R^3 がメチルであって、 R^4 がH、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル-またはエチル-カルボキシ-であり；かつ、 R^5 がHまたは $(C_1 - C_3)$ アルキルである、式(I)の化合物またはその塩、特に薬学上許容される塩を対象とする。

10

【0033】

別の実施形態では、本発明は、 R^1 がHであり； R^2 が $-SR^a$ または $-SO_2R^a$ であり、ここで、 R^a は $(C_1 - C_4)$ アルキルであり； R^3 がメチルまたはヒドロキシメチルであって、 R^4 がメチルであるか、あるいは R^3 がメチルであって、 R^4 がメチル、ヒドロキシメチルまたはトリフルオロメチルであり；かつ、 R^5 がHまたは $(C_1 - C_3)$ アルキルである、式(I)の化合物またはその塩、特に薬学上許容される塩、もしくはその水和物を対象とする。

20

【0034】

別の実施形態では、本発明は、 R^1 がHであり； R^2 が $-SR^a$ または $-SO_2R^a$ であり、ここで、 R^a は非置換 $(C_1 - C_4)$ アルキルであり； R^3 がメチルであり； R^4 がメチルまたはトリフルオロメチルであり；かつ、 R^5 がHまたは $(C_1 - C_3)$ アルキルである、式(I)の化合物またはその塩、特に薬学上許容される塩を対象とする。

【0035】

別の実施形態では、本発明は、 R^1 がHであり； R^2 が $-SO_2R^a$ であり；ここで、 R^a は非置換 $(C_1 - C_4)$ アルキルであり； R^3 がメチルであり； R^4 がメチルまたはトリフルオロメチルであり；かつ、 R^5 がHまたはメチルである、式(I)の化合物またはその塩、特に薬学上許容される塩、もしくはその水和物を対象とする。

30

【0036】

本明細書において「アルキル」とは、飽和直鎖または分岐型炭化水素部分を表す。アルキルの例としては、限定されるものではないが、メチル(Me)、エチル(Et)、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、s-ブチル、イソブチル、t-ブチルおよびペンチルが挙げられる。「 $C_1 - C_4$ アルキル」とは、1~4個の炭素原子を含むアルキル基またはアルキル部分を意味する。

【0037】

「アルキル」という用語が他の置換基と組み合わせて用いられる場合(例えば、「ハロアルキル」または「ヒドロキシアルキル」または「アリアルアルキル」)、この「アルキル」は二価の直鎖または分岐鎖炭化水素基を包含するものとする。例えば、「アリアルアルキル」とは、そのアルキル部分が二価の直鎖または分岐鎖炭素基であり、そのアリアル部分が本明細書に定義される通りであり、ベンジル基 $(-CH_2-$ フェニル)に存在する結合配置によって表される-アルキルアリアル基を意味するものとし、「ハロ $(C_1 - C_4)$ アルキル」または「 $(C_1 - C_4)$ ハロアルキル」とは、1~4個の炭素原子を含むアルキル部分の1以上の炭素原子において1以上のハロゲン原子(同じであっても異なってもよい)を有する基を意味するものとし、これは直鎖または分岐鎖炭素基であり、トリフルオロメチル基 $(-CF_3)$ で表される。

40

【0038】

本明細書において「シクロアルキル」とは、非芳香族飽和環式炭化水素環を意味する。

50

「(C₃ - C₈)シクロアルキル」とは、3 ~ 8個の環炭素を有する非芳香族環式炭化水素環を意味する。本発明において有用な例示的「(C₃ - C₈)シクロアルキル」基としては、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、シクロヘプチルおよびシクロオクチルが挙げられる。

【0039】

「アルコキシ」とは、酸素架橋原子を介して結合されたアルキル基を含む基を意味する。「(C₁ - C₄)アルコキシ」とは、酸素架橋原子を介して結合された少なくとも1個から4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖炭化水素基を意味する。本発明において有用な例示的「(C₁ - C₄)アルコキシ」基としては、限定されるものではないが、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、s-ブトキシ、イソブトキシおよびt-ブトキシが挙げられる。

【0040】

「アリール」とは、6 ~ 10個の炭素環原子を含む芳香族一価単環式または二環式炭化水素基を含んでなる基または部分を表し、1以上のシクロアルキル環と縮合していてもよい。

【0041】

一般に、本発明の化合物において、アリールはフェニルである。

【0042】

複素環式基はヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル基であり得る。

【0043】

「ヘテロシクロアルキル」とは、特に断りのない限り窒素、酸素および硫黄から選択される1 ~ 4個のヘテロ原子を含む3 ~ 10個の環原子を含む飽和または部分不飽和であり、非芳香族一価単環式または二環式基を含んでなる基または部分を表す。例示的ヘテロシクロアルキルとしては、限定されるものではないが、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル(またはピロリジニル)、ペペリジニル、ペペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロ-2H-1,4-チアジニル、テトラヒドロフリル(またはテトラヒドロフラニル)、ジヒドロフリル、オキサゾリニル、チアゾリル、ピラゾリニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、1,3-ジオキサニル、1,3-ジオキサニル、1,4-ジオキサニル、1,3-オキサチオラニル、1,3-オキサチアニル、1,3-ジチアニル、アザビシクロ(azabicyclo)[3.2.1]オクチル、アザビシクロ(azabicyclo)[3.3.1]ノニル、アザビシクロ(azabicyclo)[4.3.0]ノニル、オキサビシクロ(oxabicyclo)[2.2.1]ヘプチルおよび1,5,9-トリアザシクロドデシルが挙げられる。

【0044】

本発明のいくつかの化合物では、ヘテロシクロアルキル基としては、1個のヘテロ原子を含む4員ヘテロシクロアルキル基が含まれ、例えば、オキセタニル、チエタニルおよびアゼチジニルである。

【0045】

本発明の他の化合物では、ヘテロシクロアルキル基としては、窒素、酸素および硫黄から選択される1個のヘテロ原子を含み、必要に応じて1または2個の付加的窒素原子を含むか、あるいは必要に応じて1個の付加的酸素または硫黄原子を含んでもよい、5員ヘテロシクロアルキルが含まれ、例えば、ピロリジニル(またはピロリジニル)、テトラヒドロフリル(またはテトラヒドロフラニル)、テトラヒドロチエニル、ジヒドロフリル、オキサゾリニル、チアゾリル、イミダゾリニル、ピラゾリニル、1,3-ジオキサニルおよび1,3-オキサチオラン-2-オン-イルである。

【0046】

本発明の他の化合物では、ヘテロシクロアルキル基は、窒素、酸素および硫黄から選択される1個のヘテロ原子を含み、必要に応じて1もしくは2個の付加的窒素原子または1個の付加的酸素または硫黄原子を含んでもよい6員ヘテロシクロアルキル基であり、例えば、ペペリジニル(またはペペリジニル)、ペペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキソイド-チオモルホリン-4-イル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロ

10

20

30

40

50

ピラニル、テトラヒドロ - 2 H - 1 , 4 - チアジニル、1 , 4 - ジオキサニル、1 , 3 - オキサチアニルおよび 1 , 3 - ジチアニルである。

【 0 0 4 7 】

「ヘテロアリアル」とは、窒素、酸素および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 個の環原子を含む芳香族一価単環式または二環式基を含んでなる基または部分を表す。この用語にはまた、窒素、酸素および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 個の環原子を含むヘテロシクロアルキル環部分と縮合されたアリアル環部分を含む、二環式複素環式アリアル化合物も包含する。例示的ヘテロアリアルとしては、限定されるものではないが、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、フリル（またはフラニル）、イソチアゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、ピリジル（またはピリジニル）、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、テトラジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、ベンゾ [b] チエニル、イソベンゾフリル、2 , 3 - ジヒドロベンゾフリル、クロメニル、クロマニル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフトリジニル (naphthridinyl)、キンゾリル (quinzolinyl)、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、テトラヒドロキノリニル、シンノリニル、プテリジニルおよびイソチアゾリルが挙げられる。

10

【 0 0 4 8 】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物に存在するヘテロアリアル基は、5員および/または6員単環式ヘテロアリアル基である。選択される5員ヘテロアリアル基は、1個の窒素、酸素または硫黄環ヘテロ原子を含み、必要に応じて、1、2または3個の付加的窒素環原子を含んでもよい。選択される6員ヘテロアリアル基は、1、2、3または4個の窒素環ヘテロ原子を含む。選択される5員または6員ヘテロアリアル基としては、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、フリル（フラニル）、イソチアゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、トリアゾリルおよびテトラゾリルまたはピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニルおよびトリアジニルが含まれる。

20

【 0 0 4 9 】

他の実施形態では、本発明の化合物に存在するヘテロアリアル基は、9員または10員単環式ヘテロアリアル基である。選択される9 ~ 10員ヘテロアリアル基は、1個の窒素、酸素または硫黄環ヘテロ原子を含み、必要に応じて、1、2、3または4個の付加的窒素環原子を含んでもよい。

30

【 0 0 5 0 】

本発明のいくつかの化合物では、ヘテロアリアル基は9員ヘテロアリアル基を含み、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、インドリル、インドリニル、イソインドリル、イソインドリニル、インダゾリル、インドリジニル、イソベンゾフリル、2 , 3 - ジヒドロベンゾフリル、ベンゾキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンズチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、1 , 3 - ベンゾキサチオール - 2 - オン - イル (2 - オキソ - 1 , 3 - ベンゾキサチオールイル)、プリニルおよびイミダゾピリジニルが含まれる。

40

【 0 0 5 1 】

本発明のいくつかの化合物では、ヘテロアリアル基は10員ヘテロアリアル基を含み、クロメニル、クロマニル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、ナフトリジニル (naphthridinyl)、キナゾリニル、キノキサリニル、4 H - キノリジニル、テトラヒドロキノリニル、シンノリニルおよびプテリジニルが含まれる。

【 0 0 5 2 】

複素環、複素環式、ヘテロアリアル、ヘテロシクロアルキルという用語は、環窒素ヘテロ原子が酸化されていてもよい（例えば、N - オキシドを含む複素環式基、例えば、ピリジン - N - オキシド）または環硫黄ヘテロ原子が酸化されていてもよい（例えば、スルホン部分またはスルホキシド部分を含む複素環式基、例えば、テトラヒドロチエニル - 1 -

50

オキシド（テトラヒドロチエニルスルホキシド）またはテトラヒドロチエニル - 1, 1 - ジオキシド（テトラヒドロチエニルスルホン）、安定な複素環式基の包含を意図すると理解すべきである。

【0053】

「オキソ」とは、二重結合酸素部分を表し、例えば、直接炭素原子に結合される場合には、カルボニル部分（C=O）を形成する。「ハロゲン」および「ハロ」とは、クロロ、フルオロ、ブロモまたはヨード置換基を表す。「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」とは、-OH基を意味するものとする。

【0054】

本明細書において「本発明の化合物」とは、任意の形態、すなわち、任意の塩または非塩形態（例えば、遊離の酸もしくは塩基の形態、またはその塩、特に薬学上許容される塩としての）および任意のその物理形態（例えば、非固体形態（例えば、液体または半固体形態）、および固体形態（例えば、非晶質または結晶形態、特定の多形形態、水和物形態（例えば、一水和物、二水和物および半水和物）を含む溶媒和物形態）、ならびに種々の形態の混合物としての、上記で定義される式（I）の化合物を意味する。

10

【0055】

本明細書において「置換されていてもよい」とは、非置換基または環（例えば、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリアル環）および1以上の特定の置換基で置換された基または環を意味する。

20

【0056】

本発明の特定の化合物は、

6 - [(1, 1 - ジメチルエチル)スルホニル] - N - (4, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - キノリンアミン、

N - (4, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (イソプロピルスルホニル)キノリン - 4 - アミン、

N - (4, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)スルホニル)キノリン - 4 - アミン、

N - (3, 4 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 6 - (メチルスルホニル) - 4 - キノリンアミン、

N - (4, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - [(トリフルオロメチル)スルホニル] - 4 - キノリンアミン、

30

6 - [(1, 1 - ジメチルエチル)スルホニル] - N - [4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル] - 4 - キノリンアミン、

6 - [(1, 1 - ジメチルエチル)スルホニル] - N - (1, 3, 4 - トリメチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - キノリンアミン、

6 - [(1 - メチルエチル)スルホニル] - N - [4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル] - 4 - キノリンアミン、

N - (4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)スルホニル)キノリン - 4 - アミン、

N - (3, 4 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 6 - ((テトラヒドロフラン - 2 - イル)メチル)スルホニル)キノリン - 4 - アミン、

40

N - (3, 4 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 6 - [(2, 2, 2 - トリフルオロエチル)スルホニル] - 4 - キノリンアミン、

6 - (tert - ブチルスルホニル) - N - (4, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - N - メチルキノリン - 4 - アミン、

(R) - 6 - (tert - ブチルスルフィニル) - N - (4, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル)キノリン - 4 - アミン、

(S) - 6 - (tert - ブチルスルフィニル) - N - (4, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル)キノリン - 4 - アミン、

6 - (tert - ブチルスルホニル) - N - (4, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール -

50

3 - イル) - 3 - ジュウテロキノリン - 4 - アミン、
 N - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - ((4 - フルオロテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) スルホニル) キノリン - 4 - アミン、
 N - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - ((4 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) スルホニル) キノリン - 4 - アミン、
 N - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (テトラヒドロ - 3 - フラニルスルホニル) - 4 - キノリンアミン、
 N - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - [(2 - メチルテトラヒドロ - 3 - フラニル) スルホニル] - 4 - キノリンアミン、
 N - (3 , 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルチオ) - 4 - キノリンアミン、
 2 - ({ 4 - [(4 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] - 6 - キノリニル } スルホニル) エタノール、
 3 - ({ 6 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) スルホニル] - 4 - キノリニル } アミノ) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸エチル、
 3 - ({ 6 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) スルホニル] - 4 - キノリニル } アミノ) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] メタノール、
 [3 - ({ 6 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) スルホニル] - 4 - キノリニル } アミノ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メタノール、
 3 - ({ 6 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) スルホニル] - 4 - キノリニル } アミノ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、
 (R) - N - (3 , 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 6 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) スルフィニル) キノリン - 4 - アミン、および
 (S) - N - (3 , 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 6 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) スルフィニル) キノリン - 4 - アミン
 またはその塩、特に薬学上許容される塩、もしくはその水和物である。

【0057】

本発明の代表的化合物には、実施例 1 ~ 27 の化合物が含まれる。

【0058】

よって、本発明の化合物は、式 (I) の化合物、またはその塩、特にその薬学上許容される塩を含む。 30

【0059】

別の実施形態では、本発明は、RIP2キナーゼを阻害する方法であって、該キナーゼを式 (I) の化合物またはその塩、特に薬学上許容される塩と接触させることを含んでなる方法を対象とする。

【0060】

さらなる一実施形態では、本発明は、ヒトにおいてRIP2キナーゼにより媒介される疾患または症状を治療する方法であって、該ヒトに治療上有効な量の式 (I) の化合物またはその薬学上許容される塩を投与することを含んでなる方法を対象とする。

【0061】

式 (I) の化合物は 1 以上の不斉中心 (キラル中心とも呼ばれる) を含んでもよく、従って、個々の鏡像異性体、ジアステレオマーもしくは他の立体異性形、またはそれらの混合物として存在し得る。キラル炭素または特にキラル - SO - 部分などのキラル中心も本発明の化合物に存在してよい。本発明の化合物、または本明細書に示される化学構造中に存在するキラル中心の立体化学が明示されていない場合には、その構造は個々の立体異性体の総ておよびそれらの混合物の総てを包含するものとする。よって、1 以上のキラル中心を含む式 (I) の化合物は、ラセミ混合物、鏡像異性体的に富化された混合物、または鏡像異性体的に純粋な個々の立体異性体として使用可能である。 40

【0062】

1 以上の不斉中心を含む式 (I) の化合物の個々の立体異性体は、当業者に公知の方法 50

によって分割することができる。例えば、このような分割は、(1)ジアステレオ異性体塩、複合体または他の誘導体の形成によるか；(2)立体異性体特異的試薬との反応、例えば、酵素的酸化または還元によるか；または(3)キラル環境中での、例えば、キラルリガンドが結合されたシリカなどのキラル支持体上、もしくはキラル溶媒の存在下でのガス-液体もしくは液体クロマトグラフィーによって行うことができる。このような分割(鏡像異性体の分離)は実施例26および27に記載されている。当業者ならば、所望の立体異性体が上記の分離手順の1つによって別の化学存在へと変換される場合には、所望の形態を遊離させるためにさらなる工程が必要となることが分かるであろう。あるいは、特定の立体異性体は、光学的に活性な試薬、基質、触媒または溶媒を用いた非対称合成によるか、またはある鏡像異性体を他の鏡像異性体へ非対称変換により変換させることによって合成することもできる。

10

【0063】

本発明の化合物の固体形態は、結晶形態、非結晶形態またはそれらの混合物として存在し得ると理解すべきである。このような結晶形態はまた多形性(すなわち、異なる結晶形態で存在する能力)を示す場合がある。これらの異なる結晶形態は一般に「多形」として知られる。多形は同じ化学組成を有するが、充填様式、幾何学的配置およびその他の図形描写的特性が異なる。従って、多形は、形、密度、硬度、変形能、安定性および溶解特性などの物理的特性が異なり得る。多形は、一般に、異なる融点、IRスペクトルおよびX線粉末回折パターンを示すので、これらを同定に用いることができる。例えば、当業者ならば、例えば、該化合物の結晶化/再結晶化の際に用いる条件を変更または調整することによって、種々の多形を生成できることが分かるであろう。

20

【0064】

医薬に使用される可能性があるため、式(I)の化合物の塩は好ましくは薬学上許容される塩である。好適な薬学上許容される塩としては、Berge, Bighley and Monkhouse J.P harm.Sci (1977) 66, pp 1-19に記載されているものが挙げられる。「薬学上許容される塩」という用語に包含される塩は、本発明の化合物の無毒な塩を意味する。

【0065】

本発明の化合物が塩基である(塩基性部分を含む)場合、所望の塩形態は、その遊離塩基を無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸およびリン酸など、または有機酸、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸およびサリチル酸など、またはピラノシジル酸、例えば、グルクロン酸もしくはガラクトン酸、または α -ヒドロキシ酸、例えば、クエン酸もしくは酒石酸、またはアミノ酸、例えば、アスパラギン酸もしくはグルタミン酸、または芳香族酸、例えば、安息香酸もしくは桂皮酸、またはスルホン酸、例えば、*p*-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸またはエタンスルホン酸などで処理することを含む、当技術分野で公知の任意の好適な方法によって調製することができる。

30

【0066】

好適な付加塩は無毒な塩を形成する酸から形成され、例としては、酢酸塩、*p*-アミノ安息香酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、ビスメチレンサリチル酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、カルシウムエデト酸塩、カンシル酸塩、炭酸塩、クラブラン酸塩、クエン酸塩、シクロヘキシル硫酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストール酸塩、エシル酸塩、エタンジスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、二塩酸塩、フマル酸水素塩、リン酸水素塩、ヨウ化水素酸塩、マレイン酸水素塩、コハク酸水素塩、ヒドロキシナフト酸塩、イセチオン酸塩、イタコン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、一カリウムマレイン酸塩、粘液酸塩、ナブシル酸塩、硝酸塩、*N*-メチルグルカミン、シュウ酸塩、オキサロ酢酸塩、パモ酸塩(エンボン酸塩)、パルメート(palmate)、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩/二リン酸

40

50

塩、ピルビン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、サッカリン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、スパセチン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル塩酸、トリエチオジド、トリフルオロ酢酸塩および吉草酸塩が挙げられる。

【0067】

他の例示的酸付加塩としては、ピロ硫酸塩、亜硫酸塩、二亜硫酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、イソ酪酸塩、カブロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、ブチン-1,4-二酸塩、ヘキシン-1,6-二酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニルブトレート(phenylbutrate)、乳酸塩、 α -ヒドロキシ酪酸塩、マンデル酸塩およびスルホン酸塩、例えば、キシレンスルホン酸塩、プロバンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩およびナフタレン-2-スルホン酸塩が挙げられる。

10

【0068】

本発明の塩基性化合物が塩として単離される場合、その化合物の対応する遊離塩基形態は、その塩を無機または有機塩基、好適にはその化合物の遊離塩基形態よりも高い pK_a を有する無機または有機塩基で処理することを含む、当技術分野で公知の任意の好適な方法によって調製することができる。

【0069】

本発明の化合物が酸である(酸性部分を含む)場合、所望の塩は、その遊離酸を無機または有機塩基、例えば、アミン(第一級、第二級または第三級)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属水酸化物などで処理することを含む、当技術分野で公知の任意の好適な方法によって調製することができる。好適な塩の例としては、グリシンおよびアルギニンなどのアミノ酸由来の有機塩、アンモニア、第一級、第二級および第三級アミン、および環状アミン、例えば、N-メチル-D-グルカミン、ジエチルアミン、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、エチレンジアミン、ジシクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ペペリジン、モルホリンおよびピペラジン、ならびにナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウムおよびリチウム由来の無機塩が挙げられる。

20

【0070】

ある特定の本発明の化合物は、1当量以上の酸(化合物が塩基性部分を含む場合)または塩基(化合物が酸性部分を含む場合)とともに塩を形成することができる。本発明はその範囲内に、考えられる総ての化学量論的および非化学量論的塩形態を含む。

30

【0071】

塩基性部分と酸性部分の双方を有する本発明の化合物は、両性イオン、塩基性部分の酸付加塩、または酸性部分の塩基付加塩の形態であり得る。

【0072】

本発明はまた、本発明の化合物のある薬学上許容される塩、例えば塩酸塩の、本発明の化合物の別の薬学上許容される塩、例えばナトリウム塩への変換を提供する。

【0073】

結晶形態にある式(I)の化合物の溶媒和物(式(I)の化合物の塩の溶媒和物を含む)について、当業者ならば、結晶化の際に結晶格子に溶媒分子が組み込まれる、薬学上許容される溶媒和物が形成され得ることが分かるであろう。溶媒和物は、エタノール、イソプロパノール、DMSO、酢酸、エタノールアミンおよび酢酸エチルなどの非水性溶媒を含んでもよいし、あるいは結晶格子に組み込まれる溶媒として水を含んでもよい。結晶格子に組み込まれる溶媒が水である溶媒和物は一般に「水和物」と呼ばれる。水和物には、化学量論量の水和物ならびに種々の量の水を含有する組成物が含まれる。本発明はこのような溶媒和物を総て含む。本発明の水和物の具体例は、6-[(1,1-ジメチルエチル)スルホニル]-N-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-4-キノリンアミン-水和物である。「その塩、特に薬学上許容される塩、またはその水和物」とは

40

50

、式(I)の化合物の塩、式(I)の化合物の薬学上許容される塩、式(I)の化合物の水和物、式(I)の化合物の塩の水和物、および式(I)の化合物の薬学上許容される塩の水和物を包含するものと理解すべきである。

【0074】

式(I)の化合物は医薬組成物中での使用が意図されるので、該化合物はそれぞれ実質的に純粋な形態、例えば、少なくとも60%の純度、より好適には少なくとも75%の純度、好ましくは少なくとも85%、特に少なくとも98%の純度(%は重量/重量である)で提供されるのが好ましいことが容易に理解されるであろう。該化合物の不純な調製物は、該医薬組成物に用いるより純粋な形態を調製するために使用することができる。

【0075】

一般合成法

式(I)の化合物は、以下のスキームに示される合成手順を用いて、または熟練の有機化学者の知識を使って得ることができる。これらのスキームに示されている合成は、適当な前駆体(本明細書で概略を示す反応に適合させるために、必要であれば適宜保護される)を用いて、様々な異なる置換基を有する本発明の化合物を製造するために適用することができる。必要であれば、その後、脱保護することで、一般に開示されている性質の化合物が得られる。これらのスキームは式(I)の化合物のみで示されるが、それらは本発明の化合物を製造するために使用できる方法の例である。

【0076】

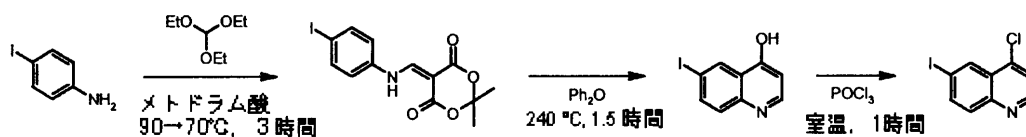
中間体(本発明の化合物の調製に使用される化合物)は塩として提供されてもよい。よって、中間体に関して「式(番号)の化合物」とは、その構造式を有する化合物またはその薬学上許容される塩を意味する。

【0077】

4-クロロ-6-ヨードキノリンは、適当なアニリンをメルドラム酸と縮合させた後に、環化および塩素化を行うことによって製造することができる。6-ブロモ-4-クロロキノリンは商業的に入手することができる。

【化5】

スキーム1

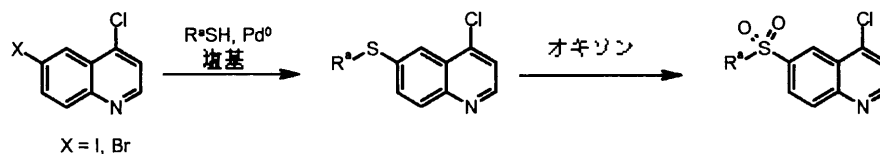


【0078】

4-クロロ-6-スルホニルキノリンは、4-クロロ-6-ハロキノリンから、パラジウムにより触媒されるチオールとのカップリングの後にスルホンへの酸化を行うことによって合成された。

【化6】

スキーム2



【0079】

あるいは、クロロキノリンは、適当なアニリンをメルドラム酸と縮合させた後に、環化および塩素化を行うことによって製造することができる。

10

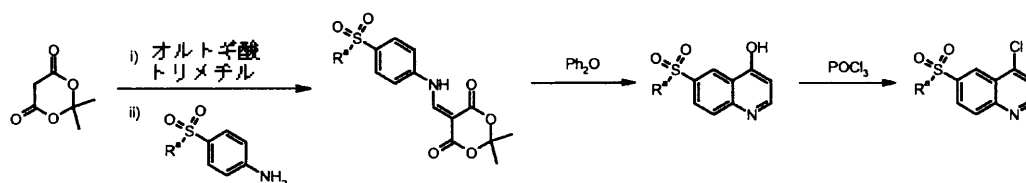
20

30

40

【化7】

スキーム3



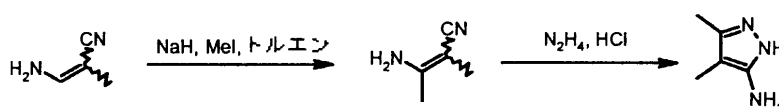
【0080】

前記ピラゾールの形成は二段階法によって達成できる。メチル基の導入は、3 - アミノ - 2 - ブテンニトリルをメチル化した後に、適当な溶媒中、昇温下でヒドラジンまたは置換ヒドラジン源と反応させることによって達成することができる。

10

【化8】

スキーム4



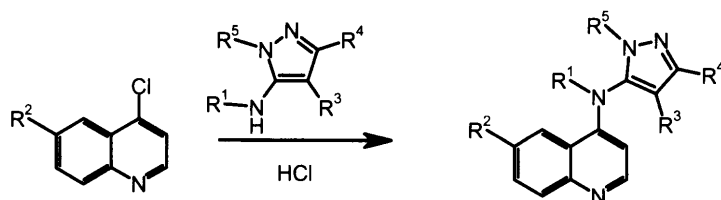
【0081】

前記ピラゾール基は、ピラゾールと4 - クロロキノリンを、エタノール中、触媒量の酸の存在下で加熱することによって、キノリン核に組み込むことができる。

20

【化9】

スキーム5



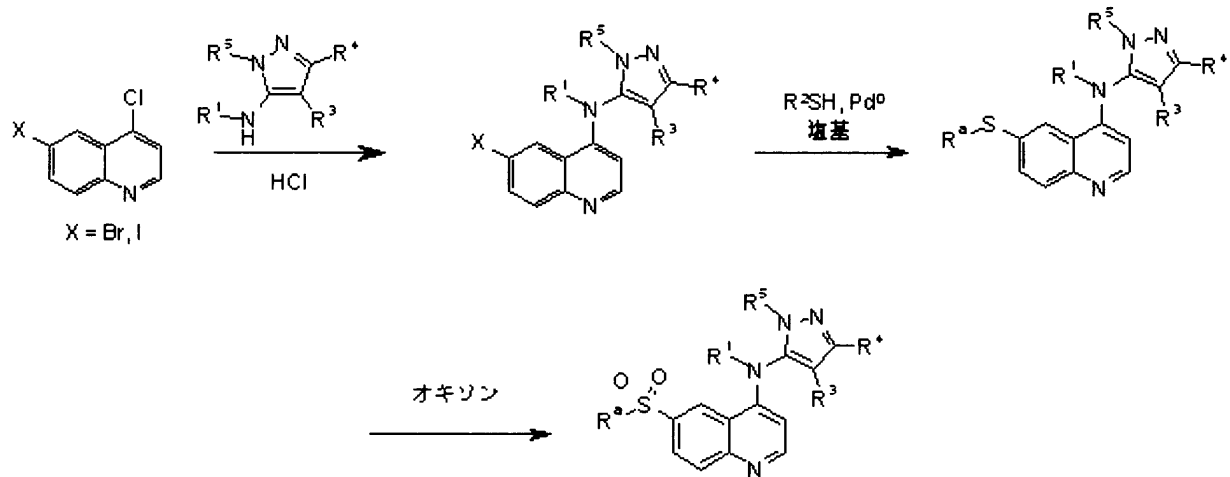
30

【0082】

前記ピラゾール基は、スルフィド/スルホンを組み込む前に組み込んでよい。ピラゾールと4 - クロロ - 6 - ハロキノリンを適当な溶媒中、酸の存在下で加熱した後、パラジウムにより触媒されるチオールとアリールハライド（例えば、ヨウ化アリール）のカップリングを行うと、6 - アルキルチオ - 4 - ピラゾリルキノリンが得られる。オキシソで酸化すると、対応するスルホンが得られる。

【化10】

スキーム6



10

【0083】

- 置換テトラヒドロ-ピラニルスルホン (pyranylsufone) は、非置換テトラヒドロピラニルスルホン (tetrahydropyranylsufone) の脱プロトン化およびアルキル化によって合成することができる。

20

【化11】

スキーム7



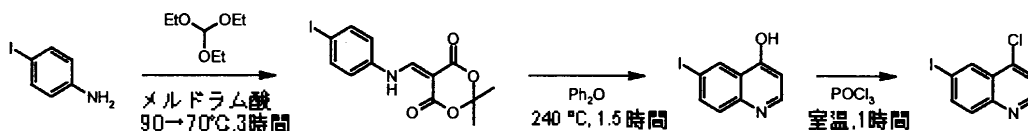
【0084】

4-クロロ-6-ヨードキノリンは、適当なアニリンをメルドラム酸と縮合させた後に、環化および塩素化を行うことによって製造することができる。6-ブロモ-4-クロロキノリンは商業的に入手することができる。

30

【化12】

スキーム8



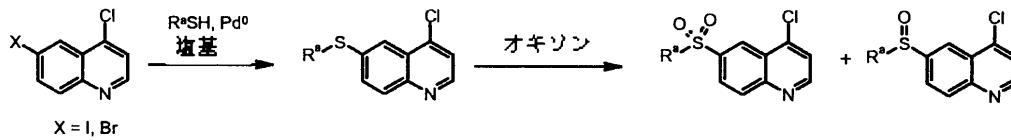
40

【0085】

4-クロロ-6-スルホニルキノリンは、4-クロロ-6-ハロキノリンから、パラジウムにより触媒されるチオールとのカップリングの後に、スルホンへと酸化することによって合成することができる。場合によっては、スルホキシドが見られることがある。

【化13】

スキーム9



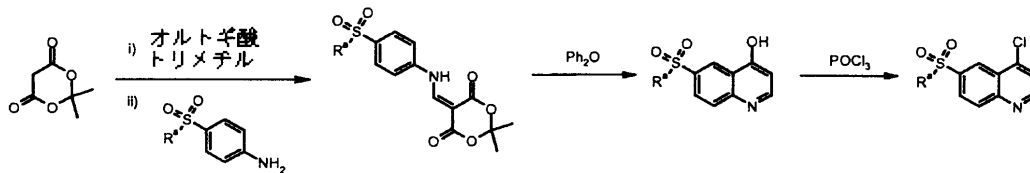
【0086】

あるいは、クロロキノリンは、適当なアニリンをメルドラム酸と縮合させた後に、環化および塩素化を行うことによって製造することができる。

10

【化14】

スキーム10



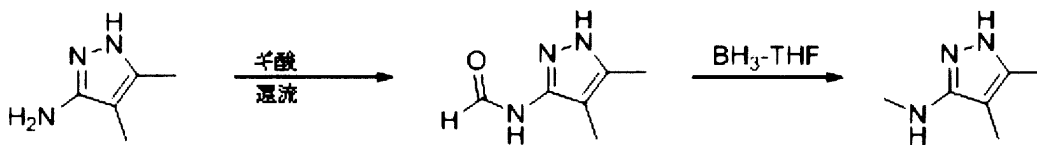
【0087】

N, 4, 5 - トリメチル - 1H - ピラゾール - 3 - アミンは、非置換ピラゾールのアセチル化および還元によって得ることができる。

20

【化15】

スキーム11



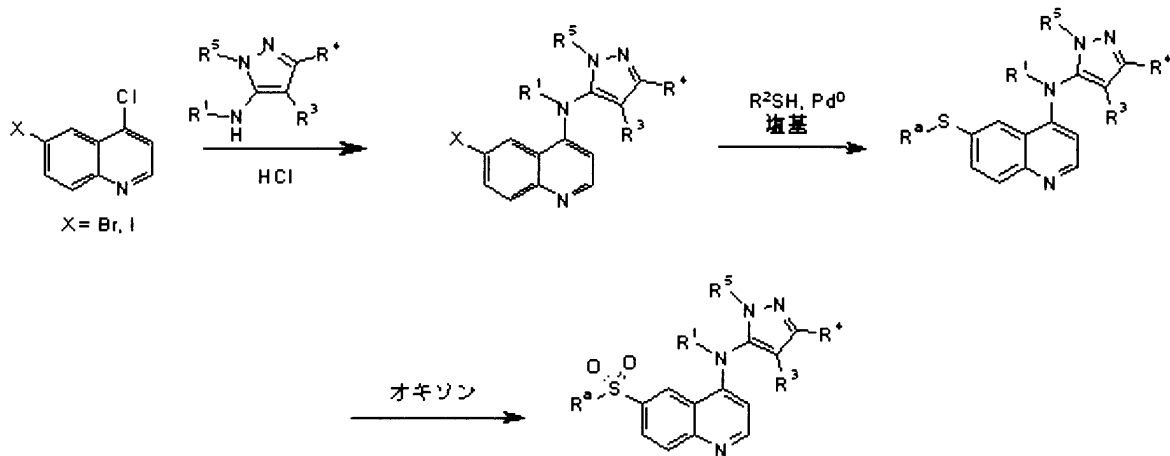
【0088】

前記ピラゾール基は、スルフィド/スルホンを組み込む前に組み込んでよい。ピラゾールと4-クロロ-6-ハロキノリンを適当な溶媒中、酸の存在下で加熱した後、パラジウムにより触媒されるチオールとアリールハリド（例えば、ヨウ化アリール）のカップリングを行うと、6-アルキルチオ-4-ピラゾリルキノリンが得られる。オキシソンの酸化すると、対応するスルホンが得られる。

30

【化16】

スキーム12



10

【0089】

- 置換テトラヒドロ - ピラニルスルホン (pyranylsufone) は、非置換テトラヒドロピラニルスルホン (tetrahydropyranylsufone) の脱プロトン化およびアルキル化によって合成することができる。

20

【化17】

スキーム13



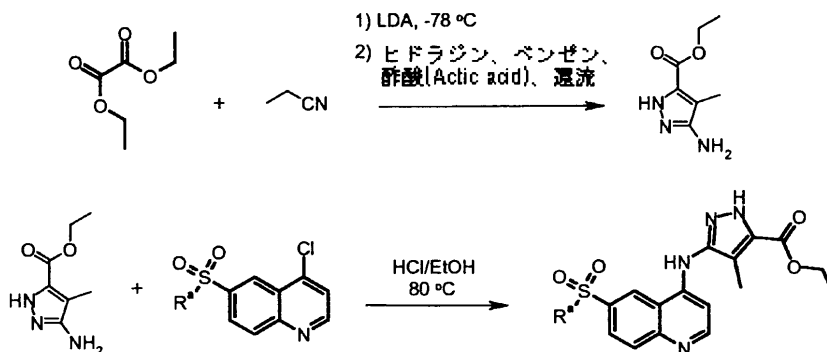
【0090】

3 - アミノ - 4 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸エチルは、 β -ジケトン をプロパニトリルでアルキル化した後に、ヒドラジンと縮合させることによって合成することができる。4 - クロロキノリンと反応させると、最終生成物が得られる。

30

【化18】

スキーム14



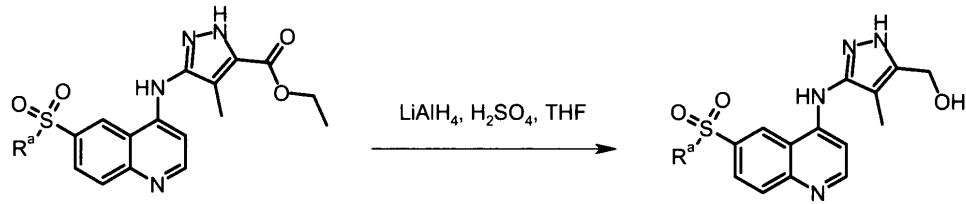
40

【0091】

スキーム9のカルボン酸エチルピラゾールは、水素化リチウムアルミニウムにより媒介される還元により対応するヒドロキシエチルピラゾールへ還元することができる。

【化19】

スキーム15



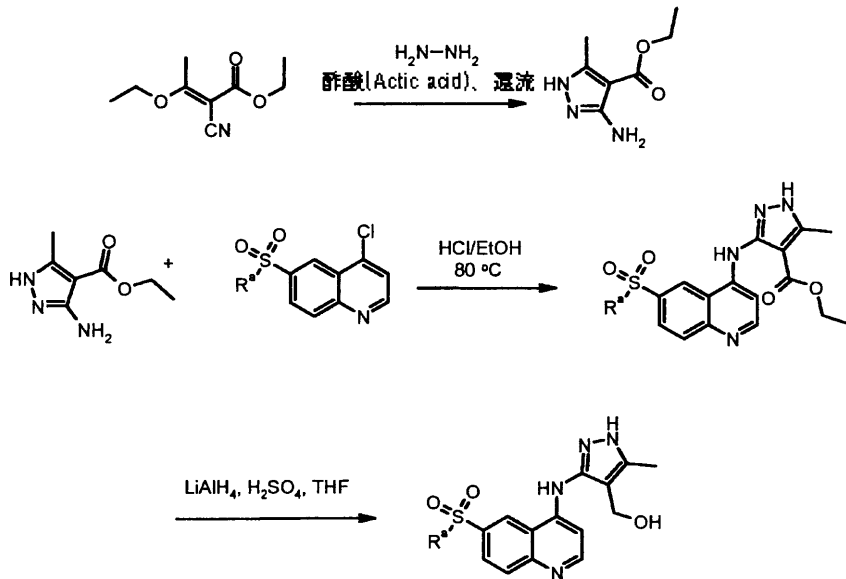
10

【0092】

3 - アミノ - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルも同様に、(2E) - 2 - シアノ - 3 - (エチルオキシ) - 2 - ブテン酸エチルとヒドラジンの縮合によって形成させることができる。この場合にも、4 - クロロ - 6 - スルホニルキノリンと反応させた後に、そのエステルを還元を行うと、最終生成物が得られる。

【化20】

スキーム16



20

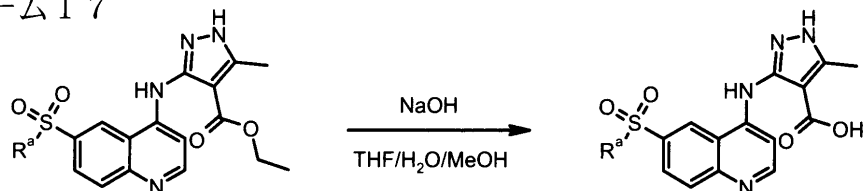
30

【0093】

スキーム11のカルボン酸エチルを加水分解すると、カルボン酸が得られる。

【化21】

スキーム17



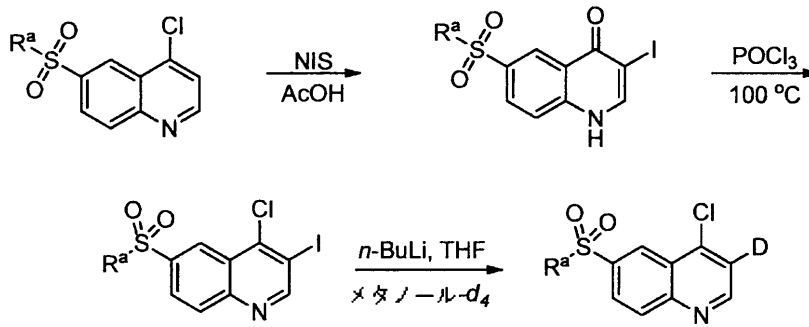
40

【0094】

重水素化キノリンは、4 - クロロ - 6 - スルホニルキノリンから合成することができる。C3においてヨウ素化すると3 - ヨードキノリノン(iodoquinalinone)が得られ、POCl₃で処理することによって再び4 - クロロ - 3 - ヨード - キノリンへ逆変換することができる。リチウム/ヨード交換の後に重水素化メタノールで急冷すると、重水素が組み込まれたキノリンが得られる。

【化 2 2】

スキーム 18



10

【0095】

本発明はまた、式 (I) の化合物の種々の重水素化形態も含む。炭素原子と結合している利用可能な各水素原子は、独立に重水素原子で置換することができる。当業者ならば、式 (I) の化合物の重水素化形態を合成する方法を知っている。例えば、重水素化ピラゾールアルキル基または重水素化アルキル - チオキノリンもしくはアルキル - スルホニルキノリンは、従来の技術によって製造することができる (例えば、Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WIから入手可能なヨードメタン - d_3 (カタログ番号 176036) を用いてスキーム 4 の方法によるか、またはメタン - d_3 - チオール (カタログ番号 614904) を用いてスキーム 2 の方法による)。このような化合物を使用すると、種々の水素原子が重水素原子で置換された式 (I) の化合物の製造が可能となる。

20

【0096】

よって、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 が上記定義の通りである場合、

下記条件：

いずれのアルキル基 (任意のメチル基を含む) またはアルキル部分 (例えば、($C_1 - C_4$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルキルなど、またはいずれのアルコキシ、フェニル ($C_1 - C_4$) アルキル -、(($C_1 - C_4$) アルキル) (($C_1 - C_4$) アルキル) アミノ - などのアルキル部分) が必要に応じて少なくとも 1 つの重水素原子 (アルキル基またはアルキル部分の水素原子と置換されている) を含んでもよく；あるいは

30

いずれの前記アリール、ヘテロアリール、($C_3 - C_7$) シクロアルキル、5 ~ 6 員ヘテロアリール、9 ~ 10 員ヘテロアリール、4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルおよびフェニル、すなわち、いずれのフェニル基またはフェニル部分 (例えば、(フェニル) ($C_1 - C_4$ アルキル) アミノ - のフェニル基) が必要に応じて少なくとも 1 つの重水素原子 (アリール、ヘテロアリール、($C_3 - C_7$) シクロアルキル、5 ~ 6 員ヘテロアリール、9 ~ 10 員ヘテロアリール、4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルおよびフェニル基またはフェニル部分の水素原子と置換されている) を含んでもよく；あるいは

中心のキノリル基 / 部分が少なくとも 1 つの重水素原子 (キノリルの水素原子と置換されている) を含むか；あるいは

R^4 が D (重水素) である、

40

のうち少なくとも 1 つである、式 (I) の化合物またはその塩、特に薬学上許容される塩が提供される。

【0097】

本発明のこの特定の実施形態の一例が、化合物 6 - (tert - ブチルスルホニル) - N - (4, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - ジュウテロキノリン - 4 - アミンであり、この場合、中心のキノリル部分が重水素原子を含む。

【0098】

本発明はまた、RIP2 キナーゼを阻害する方法であって、該キナーゼを式 (I) の化合物またはその塩、特に薬学上許容される塩と接触させることを含んでなる方法を対象とする。本発明はまた、RIP2 キナーゼにより媒介される疾患または障害の治療方法であ

50

って、治療上有効な量の式(I)の化合物またはその塩、特にその薬学上許容される塩を、それを必要とする患者、具体的にはヒトに投与することを含んでなる方法を対象とする。本明細書において「患者」とは、ヒトまたは他の乳類を意味する。

【0099】

本発明の化合物は、RIP2キナーゼにより媒介される疾患または障害、特に、ブドウ膜炎；インターロイキン-1変換酵素(ICE、カスパーゼ-1としても知られる)関連発熱症候群；皮膚炎；急性肺傷害；2型真性糖尿病；関節炎(具体的には、関節リウマチ)；炎症性腸障害(例えば、潰瘍性大腸炎およびクローン病)；早期発症型腸管外炎症性腸疾患；心臓手術、臓器移植、敗血症および他の発作により誘発される応答性虚血における実質臓器(具体的には、腎臓)の虚血性再灌流傷害の予防；肝臓疾患(非アルコール性脂肪性肝炎、アルコール性脂肪性肝炎および自己免疫性肝炎)；アレルギー性疾患(例えば、喘息)；移植反応(例えば、移植片対宿主病)、自己免疫疾患(例えば、全身性紅斑性狼瘡および多発性硬化症)；ならびに肉芽腫性障害(例えば、サルコイドーシス、ブラウ症候群/早期発症型サルコイドーシス、ウェゲナー肉芽腫症および間質性肺疾患)の治療に特に有用であり得る。

10

【0100】

本発明の化合物は、ブドウ膜炎、ICE発熱症、ブラウ症候群/早期発症型サルコイドーシス、潰瘍性大腸炎、クローン病、ウェゲナー肉芽腫症およびサルコイドーシスの治療に特に有用であり得る。

【0101】

RIP2キナーゼにより媒介される病状の治療、またはより広義には、限定されるものではないが、アレルギー性疾患、自己免疫疾患および移植拒絶の予防などを含む免疫媒介疾患の治療は、本発明の化合物を単剤療法として、または2種もしくは3種の併用療法で、特に難治性症例の治療のために、例えば、他の抗炎症薬および/または抗TNF薬と組み合わせる(当技術分野で公知のような治療上有効な量で投与され得る)使用して達成することができる。

20

【0102】

例えば、本発明の化合物は、ブラウ症候群/早期発症型サルコイドーシスを治療するためにコルチコステロイドおよび/もしくは抗TNF薬と組み合わせる；またはクローン病を治療するために抗TNF生物製剤もしくは他の抗炎症性生物製剤と組み合わせる；または潰瘍性大腸炎を治療するために5-ASA(メサラミン)もしくはスルファサラジンと組み合わせる；またはウェゲナー肉芽腫症もしくはサルコイドーシスもしくは間質性肺疾患を治療するために低用量コルチコステロイドおよび/もしくはメトトレキサートと組み合わせる；または関節リウマチを治療するために生物製剤(例えば、抗TNF、抗IL-6など)と組み合わせる；またはICE発熱症を治療するための抗IL6および/もしくはメトトレキサートと組み合わせる投与することができる。

30

【0103】

好適な抗炎症薬の例としては、コルチコステロイド、特に、低用量コルチコステロイド(例えば、デルタストーン(Deltasone(商標)(プレドニゾン))および抗炎症生物製剤(例えば、アクテルマ(Acterma(商標)(抗IL6 R mAb))およびリツキシマブ(Rituximab(商標)(抗CD20 mAb))が挙げられる。好適な抗TNF薬の例としては、抗TNF生物製剤(例えば、エンブレル(Enbrel(商標)(エタネルセプト(etanercept)))、ヒュミラ(Humira(商標)(アダリムマブ)、リミケード(Remicade(商標)(インフリキシマブ))およびシンボニー(Simponi(商標)(ゴリムマブ))が挙げられる。

40

【0104】

本発明はまた、療法に使用するため、具体的には、RIP2キナーゼにより媒介される疾患または障害、例えば、本明細書に挙げられた疾患および障害の治療に使用するための式(I)の化合物、またはその塩、特にその薬学上許容される塩を提供する。

【0105】

50

本発明はまた、RIP2キナーゼにより媒介される疾患または障害、例えば、本明細書に挙げられた疾患および障害の治療において使用するための薬剤の製造における式(I)の化合物、またはその塩、特にその薬学上許容される塩の使用を提供する。

【0106】

治療上「有効な量」は、そのような治療を必要とする患者に投与した際に、本明細書に定義されるような治療を果たすのに十分な化合物の量を意味するものとする。よって、例えば、式(I)の化合物またはその薬学上許容される塩の治療上有効な量は、それを必要とするヒトに投与した際にRIP2キナーゼの活性を調整または阻害してその活性により媒介される病状が軽減、緩和または予防されるに十分な本発明の薬剤の量である。このような量に相当する所与の化合物の量は、特定の化合物(例えば、効力(PIC_{50})、有効性(EC_{50})、および特定の化合物の生体半減期)、病状およびその重篤度、治療を必要とする患者の属性(例えば、年齢、大きさおよび体重)などの因子によって異なるが、やはり当業者により慣例的に決定することができる。同様に、前記化合物の治療期間および投与時間(投与間の時間および投与のタイミング、例えば、食前/食中/食後など)は、治療を必要とする哺乳類の属性(例えば、体重)、特定の化合物およびその特性(例えば、薬学的特徴)、疾患または症状およびその重篤度、ならびに使用する具体的な組成物および方法によって異なるが、やはり当業者により決定可能である。

10

【0107】

「治療」とは、患者の病状の少なくとも緩和を意味するものとする。病状の緩和のための治療方法には、例えば介在疾患の回避、遅延、予防、治療または治癒などの従来許容されるいずれかの様式での本発明の化合物の使用が含まれる。本発明の化合物を用いた治療に特に感受性があり得る具体的疾患および症状を本明細書に記載する。

20

【0108】

本発明の化合物は、全身投与および局所投与の双方を含む、任意の好適な投与経路によって投与することができる。全身投与としては、経口投与、非経口投与、経皮投与、直腸投与、および吸入による投与が含まれる。非経口投与とは、経腸、経皮または吸入以外の投与経路を意味し、一般に注射または注入によるものである。非経口投与としては、静脈内、筋肉内、および皮下注射または注入が含まれる。吸入とは、口腔を介して吸入される場合であれ鼻道を通じて吸入される場合であれ、患者の肺への投与を意味する。局所投与としては、皮膚への塗布が含まれる。

30

【0109】

本発明の化合物は単回で投与してもよいし、あるいはある期間にわたって様々な間隔で複数の用量が投与される投与計画に従って投与してもよい。例えば、投与は1日1回、2回、3回または4回行うことができる。投与は所望の治療効果が達成されるまで、または無期限に所望の治療効果を維持するために行うことができる。本発明の化合物の好適な投与計画は、当業者により決定可能な吸収、分布および半減期などの化合物の薬物動態特性によって異なる。さらに、本発明の化合物の好適な投与計画は、このような投与計画が実施される期間を含め、治療される症状、治療される症状の重篤度、治療される患者の年齢および健康状態、治療される患者の病歴、併用療法の性質、所望の治療効果、および当業者の知識および技量の範囲内の同様の因子によって異なる。このような当業者によればさらに、好適な投与計画が、その投与計画に対する個々の患者の応答が示されれば、または個々の患者が変化を必要とするに応じて経時的に調整を必要とすることが理解されるであろう。

40

【0110】

療法に使用するためには、本発明の化合物は、通常、限定されるものではないが、患者に投与する前に医薬組成物へと処方される。従って、本発明はまた、本発明の化合物と薬学上許容される賦形剤とを含んでなる医薬組成物も対象とする。

【0111】

本発明の医薬組成物はバルク形態で調製および包装してもよく、この場合には、有効量の本発明の化合物を抽出した後、粉末、シロップおよび注射溶液などとともに患者に与え

50

ることができる。あるいは、本発明の医薬組成物は、単位投与形として製造および包装することもできる。経口適用としては、例えば、1以上の錠剤またはカプセル剤を投与することができる。医薬組成物の一用量は、少なくとも治療上有効な量の本発明の化合物（すなわち、式（I）の化合物、またはその塩、特に薬学上許容される塩）を含有する。単位投与形で製造する場合、医薬組成物は1mg～1000mgの本発明の化合物を含有し得る。

【0112】

本発明の医薬組成物は一般に、1種類の本発明の化合物を含有する。しかしながら、特定の実施形態では、本発明の医薬組成物は、2種類以上の本発明の化合物を含有する。さらに、本発明の医薬組成物は必要に応じて1以上の付加的な薬学上有効な化合物をさらに含んでなってもよい。

10

【0113】

本明細書において「薬学上許容される賦形剤」とは、所与の形態または粘稠度で組成物に含まれる材料、組成物またはビヒクルを意味する。各賦形剤は、混合した際にその医薬組成物の他の成分と適合しなければならず、これにより、患者に投与した際に本発明の化合物の有効性を実質的に低下させる相互作用や薬学上許容されない医薬組成物をもたらす相互作用が避けられる。さらに、当然のことながら、各賦形剤は、それを薬学上許容されるものとするように十分に高い純度でなければならない。

【0114】

本発明の化合物および薬学上許容される賦形剤は一般に、所望の投与経路によって患者に投与するのに適合した投与形に処方される。従来 of 投与形としては、(1)錠剤、カプセル剤、カプレット剤、丸剤、トローチ剤、散剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁液、溶液、エマルジョン、サシェ剤およびカシェ剤などの経口投与に適合したもの；(2)無菌溶液、懸濁液および再構成用散剤などの非経口投与に適合したもの；(3)経皮パッチなどの経皮投与に適合したもの；(4)坐剤などの直腸投与に適合したもの；(5)エアゾールおよび溶液などの吸入に適合したもの；ならびに(6)クリーム、軟膏、ローション、溶液、ペースト剤、スプレー剤、フォームおよびゲルなどの局所投与に適合したものが挙げられる。

20

【0115】

好適な薬学上許容される賦形剤は、選択される特定の投与形によって異なる。さらに、好適な薬学上許容される賦形剤は、それらが組成物中で働き得る特定の機能に関して選択することもできる。例えば、ある種の薬学上許容される賦形剤は、均一な投与形の製造を助長する能力に関して選択することができる。ある種の薬学上許容される賦形剤は、安定な投与形の製造を助長する能力に関して選択することができる。ある種の薬学上許容される賦形剤は、患者に投与された際に、ある器官または身体部分から別の器官または身体部分への本発明の化合物の運搬または輸送を助長する能力に関して選択することができる。ある種の薬学上許容される賦形剤は、患者のコンプライアンスを高める能力に関して選択することができる。

30

【0116】

好適な薬学上許容される賦形剤としては、下記の種類の賦形剤：希釈剤、増量剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、流動促進剤、造粒剤、コーティング剤、湿潤剤、溶媒、補助溶媒、沈殿防止剤、乳化剤、甘味剤、香味剤、矯味剤、着色剤、固化防止剤、保湿剤、キレート剤、可塑剤、増粘剤、酸化防止剤、保存剤、安定剤、界面活性剤および緩衝剤が挙げられる。当業者ならば、ある種の薬学上許容される賦形剤が2つ以上の機能を果たす場合があり、また、どのくらいの賦形剤がその処方物中に存在するか、そして他のどんな成分がその処方物中に存在するかによって、択一的機能を果たす場合があることが分かるであろう。

40

【0117】

当技術分野において、熟練者であれば、好適な薬学上許容される賦形剤を本発明で用いるのに適当な量で選択可能とする知識および技量を持っている。さらに、薬学上許容され

50

る賦形剤を表し、好適な薬学上許容される賦形剤の選択に有用であり得る、当業者に利用可能なくつかの供給源がある。例としては、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited)およびThe Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)が挙げられる。

【0118】

本発明の医薬組成物は、当業者に公知の技術および方法を用いて調製することができる。当技術分野で慣用される方法のいくつかがRemington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)に記載されている。

【0119】

一態様において、本発明は、有効量の本発明の化合物と希釈剤または増量剤とを含んでなる、錠剤またはカプセル剤などの固体経口投与形を対象とする。好適な希釈剤および増量剤としては、ラクトース、スクロース、デキストロース、マンニトール、ソルビトール、デンプン（例えば、コーンスターチ、ジャガイモデンプンおよびアルファー化デンプン）、セルロースおよびその誘導体（例えば、微晶質セルロース）、硫酸カルシウム、ならびに第二リン酸カルシウムが挙げられる。経口固体投与形はさらに結合剤を含んでなってもよい。好適な結合剤としては、デンプン（例えば、コーンスターチ、ジャガイモデンプンおよびアルファー化デンプン）、ゼラチン、アラビアガム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、トラガカントガム、グアーガム、ポビドン、ならびにセルロースおよびその誘導体（例えば、微晶質セルロース）が挙げられる。経口固体投与形はさらに崩壊剤を含んでなってもよい。好適な崩壊剤としては、クロスポビドン、グリコール酸ナトリウムデンプン、クロスカルメロース、アルギン酸およびカルボキシメチルセルロースナトリウムが挙げられる。経口固体投与形はさらに滑沢剤を含んでなってもよい。好適な滑沢剤としては、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムおよびタルクが挙げられる。

【実施例】

【0120】

以下の実施例で本発明を例示する。これらの例は本発明の範囲を限定するものではなく、本発明の化合物、組成物および方法を製造および使用するための指針を当業者に提供するものである。本発明の特定の実施形態を記載するが、当業者ならば、本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく様々な変更および改変を行えることが分かるであろう。

【0121】

本明細書に記載の中間体および最終化合物の名称は、Advanced Chemistry Development, Inc., 110 Yonge Street, 14th Floor, Toronto, Ontario, Canada, M5C 1T4(<http://www.acdlabs.com/>)から入手可能な命名プログラム A C D / N a m e P r o V 6 . 0 2 または CambridgeSoft, 100 CambridgePark Drive, Cambridge, MA 02140 USA(www.cambridgesoft.com)から入手可能な ChemBioDraw Ultra の一部としての ChemDraw, Struct = Name Pro 12.0 の命名プログラムのソフトウェアを用いて作成した。当業者ならば、ある場合にはこのプログラムは化合物の互変異性体として構造上表される化合物を命名することが分かるであろう。命名された化合物または構造上表される化合物という場合には、このような化合物の総ての互変異性体およびその互変異性体のいずれの混合物も包含するものとする理解すべきである。

【0122】

以下の実験の記載においては、下記の省略形を用いる場合がある。

【0123】

10

20

30

40

【表 1】

省略形	意味
AcOH	酢酸
aq	水性
ブライン	飽和 NaCl 水溶液
CH ₂ Cl ₂ , DCM	塩化メチレン
CH ₃ CN または MeCN	アセトニトリル
CH ₃ NH ₂	メチルアミン
d	日
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
EDC	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド
equiv	当量
Et	エチル
Et ₃ N	トリエチルアミン
Et ₂ O	ジエチルエーテル
EtOAc	酢酸エチル
h, hr	時間
HATU	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1 イル)-N, N, N', N' -テトラメチ リロニウムヘキサフルオロホスフェート
HCl	塩酸
i-Pr ₂ NEt	N', N' -ジイソプロピルエチルアミン
KOt-Bu	カリウム tert-ブトキシド
LCMS	液体クロマトグラフィー-質量分析
LiHDMS	リチウムヘキサメチルジシラジド
Me	メチル
MeOH または CH ₃ OH	メタノール
MgSO ₄	硫酸マグネシウム
min	分
MS	質量スペクトル
μW	マイクロ波
NaBH ₄	水素化ホウ素ナトリウム
Na ₂ CO ₃	炭酸ナトリウム
NaHCO ₃	重炭酸ナトリウム
NaOH	水酸化ナトリウム
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム
N ₂ H ₂	ヒドラジン
NH ₄ Cl	塩化アンモニウム
NiCl ₂ ·6H ₂ O	塩化ニッケル (II) 六水和物
NMP	N-メチル-2-ピロリドン
Ph	フェニル
POCl ₃	塩化ホスホリル
rt	室温
satd.	飽和
SCX	強陽イオン交換
SPE	固相抽出
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
t _R	保持時間

10

20

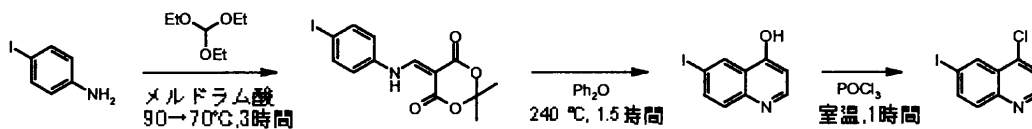
30

40

調製物 1

4 - クロロ - 6 - ヨードキノリン

【化 2 3】



【 0 1 2 5 】

工程 1 5 - { [(4 - ヨードフェニル) アミノ] メチリデン } - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 4 , 6 - ジオン :

メルドラム酸 (2 2 7 g , 1 . 5 8 m o l) およびオルトギ酸トリエチル (2 6 2 m L , 1 . 5 8 m o l) の混合物を 1 . 5 時間 9 0 に加熱した後、7 0 に冷却し、4 - ヨードアニリン (3 0 0 g , 1 . 3 7 m o l) を数回に分けて加えた。この反応物が機械的攪拌装置により持続的に攪拌されるように、MeOHを加えた (5 0 0 m L) 。添加が完了したところで、反応物を 7 0 でさらに 1 時間攪拌した後、MeOH (1 . 5 L) で希釈し、この懸濁液を濾過した。この濾過ケーキを崩壊させ、MeOH (2 × 1 L) で洗浄し、一晚真空乾燥させて標題化合物を黄褐色固体として得た (3 8 9 g , 7 5 %) 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz , DMSO- d_6) 11.22 (d , J = 14.4 Hz , 1H) , 8.55 (d , J = 14.7 Hz , 1H) , 7.76 (d , J = 8.8 Hz , 2H) , 7.41 (d , J = 8.8 Hz , 2H) , 1.67 (s , 6H) 。

【 0 1 2 6 】

工程 2 6 - ヨード - 4 - キノリノール :

2 4 0 にて、ジフェニルエーテル (1 . 3 L , 8 . 0 m o l) に、5 - { [(4 - ヨードフェニル) アミノ] メチリデン } - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 4 , 6 - ジオン (1 2 0 g , 3 2 2 m m o l) を数回に分けて加えた。この反応物を 1 . 5 時間加熱した後、室温まで冷却し、1 . 5 L のヘキサンに注いだ。その後、得られた懸濁液を濾過した。この濾過ケーキを崩壊させ、ヘキサン (2 × 5 0 0 m L) ですすいだ。この固体を真空乾燥させて標題化合物を褐色固体として得た (8 0 g , 8 2 %) 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz , DMSO- d_6) 11.89 (d , J = 4.0 Hz , 1H) , 8.36 (d , J = 2.3 Hz , 1H) , 7.89 - 7.98 (m , 2H) , 7.37 (d , J = 8.6 Hz , 1H) , 6.07 (dd , J = 7.5 , 1.1 Hz , 1H) ; MS (m / z) 272.0 (M + H $^+$) 。

【 0 1 2 7 】

工程 3 4 - クロロ - 6 - ヨードキノリン :

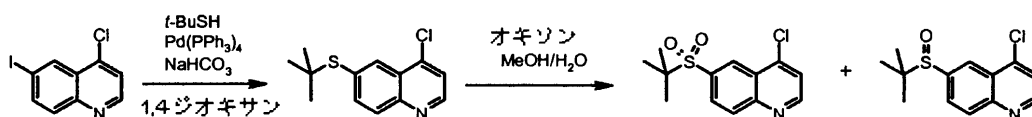
室温にて、6 - ヨード - 4 - キノリノール (1 0 0 g , 3 6 9 m m o l) を POCl_3 (3 4 0 m L , 3 . 7 m o l) に懸濁させた。1 時間後、これを濃縮し、得られた残渣を氷水浴中に置き、飽和 Na_2CO_3 水溶液を用いて注意深く中和した。得られた褐色懸濁液を濾過し、この固体を水 (2 × 5 0 0 m L) ですすぎ、一晚真空乾燥させた。4 - クロロ - 6 - ヨードキノリンが褐色固体として得られた (1 0 3 g , 9 2 %) 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz , DMSO- d_6) 8.88 (d , J = 4.8 Hz , 1H) , 8.54 (d , J = 1.8 Hz , 1H) , 8 . 15 (dd , J = 8.8 , 2.0 Hz , 1H) , 7.88 (d , J = 8.8 Hz , 1H) , 7.82 (d , J = 4.8 Hz , 1H) ; MS (m / z) 289.9 (M + H $^+$) 。

【 0 1 2 8 】

調製物 2

【化 2 4】



【 0 1 2 9 】

10

20

30

40

50

工程 1 : 4 - クロロ - 6 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) チオ] キノリン :

フラスコに 4 - クロロ - 6 - ヨード - キノリン (25 g、86 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスホニウム) パラジウム (0) (5.0 g、4.3 mmol) および炭酸ナトリウム (23 g、216 mmol) を加えた。次に、このフラスコを排気し、窒素を 3 回再充填した。その後、1, 4 - ジオキサン (200 mL)、次いで、チオール (2 - メチル - 2 - プロパンチオール、10.2 mL、91 mmol) を加えた。その後、この反応物を一晩 50 に加熱した。反応が完了しなかったので、さらに 20 時間、70 で加熱を続けた。反応が完了したところで、反応物を室温まで冷却し、200 mL の 2 M 5 : 1 Na₂S₂O₃ : NaHCO₃ 水溶液に注いだ。有機層を回収し、水層を EtOAc (2 × 200 mL) で逆抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。この粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中、0 20 % EtOAc) により精製し、目的の画分を合わせ、濃縮して油状物を得、これは静置すると固化し、9.4 g (43 %) の目的生成物が得られた。MS (m/z) 252.1 (M+H⁺)。スルホキシド中間体が微量副産物 (< 2 %) として見られ、最終工程にまで持ち越される場合もある (実施例 1 参照)。あるいは、炭酸ナトリウムの代わりにトリエチルアミン (TEA) を用いてもよく、他の例では、溶媒としてジオキサンまたはアセトニトリルを用いてもよい。得られる場合には、チオールの代わりにチオール酸ナトリウムを用いてもよい。これらの別条件を用いる場合の中間体に関しては下表を参照。

【 0 1 3 0 】

* カップリングは、ECA International から購入可能な 6 - プロモ - 4 - クロロキノリンを用いて達成することもできる。

【 0 1 3 1 】

工程 2 : 4 - クロロ - 6 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) スルホニル] キノリン :

4 - クロロ - 6 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) チオ] キノリン (9.4 g、37 mmol) を MeOH (100 mL) および水 (100 mL) に懸濁させた後、オキソン (25 g、41 mmol) を加え、LCMS により反応が完了するまで (3 時間) 反応物を室温で撹拌した。MeOH を真空除去し、この不均質な水溶液を 100 mL の EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機層を濃縮して 8.5 g (80 %) の黄色粉末を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) : 9.08 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 1.32 (s, 9H); MS (m/z) 284.1 (M+H⁺) .

あるいは、水とともに補助溶媒として THF または EtOAc を様々な比率で使用してもよい。条件に関しては下表を参照。

【 0 1 3 2 】

以下の中間体も同様の方法により調製された。

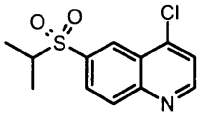
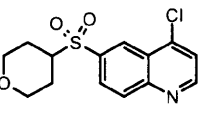
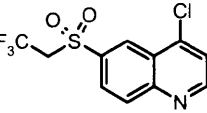
【 0 1 3 3 】

10

20

30

【表 2】

調製物 番号	構造	名称	MS (M+H) ⁺	工程 1 塩基/溶媒	工程 2 補助溶媒
3		4-クロロ-6-[(1-メチルエチル)スルホニル]キノリン	270	炭酸ナトリウム /1,4-ジオキサン;プロパンチオール酸ナトリウム	THF:水 1.25:1
4		4-クロロ-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルスルホニル)キノリン	312	TEA/アセトニトリル	THF:水 8:1
5		4-クロロ-6-[(2,2,2-トリフルオロエチル)スルホニル]キノリン	310	TEA/1,4-ジオキサン	THF:水 7:1

10

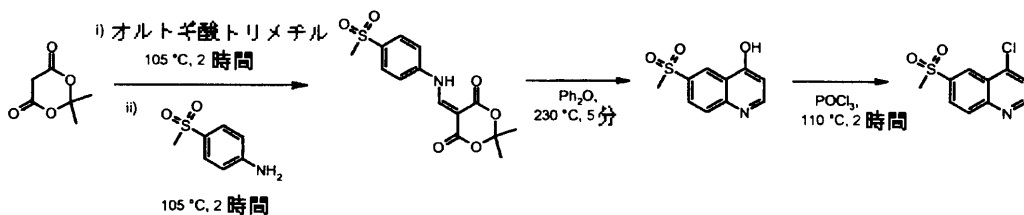
20

【0134】

調製物 6

4-クロロ-6-(メチルスルホニル)キノリン

【化 25】



30

【0135】

工程 1: 2,2-ジメチル-5-({[4-(メチルスルホニル)フェニル]アミノ}メチリデン)-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン:

2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン (51 g、350 mmol) およびオルトギ酸トリメチル (500 mL) の混合物を還流下で 2 時間加熱し、その際に 4-(メチルスルホニル)アニリン (50 g、290 mmol) を加えた。この反応物を 105 で 2 時間攪拌し、室温まで冷却し、濾過した。濾過ケーキを MeOH で洗浄し、乾燥させて純粋な 2,2-ジメチル-5-({[4-(メチルスルホニル)フェニル]アミノ}メチリデン)-1,3-ジオキサン-4,6-ジオンを定量的収量で得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.36 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 7.91 - 8.00 (m, 2H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 1.69 (s, 6H); MS (m/z) 326 (M+H⁺).

40

【0136】

工程 2: 6-(メチルスルホニル)-4-キノリノール:

245 (内部温度) に加熱した、ジフェニルエーテルの入った三口丸底フラスコに、2,2-ジメチル-5-({[4-(メチルスルホニル)フェニル]アミノ}メチリデン)-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン (21 g、13 mmol) を 5 分かけて加えた

50

。この添加の過程で内部温度は230℃まで下がった。反応物を60℃まで放冷し、この混合物をヘキサン(300 mL)で希釈し、濾過して目的生成物(約15 g)を得たが、これはいくらかの残留ジフェニルエーテルを含んでいた。反応をさらに3回繰り返した。これらの4バッチを合わせて目的生成物(50 g)を得た(いくらかのジフェニルエーテルが存在する)。この粗生成物を還流MeOH(1.5 L)中に懸濁させ、ヘキサン(500 mL)で希釈し、濾過して純粋な6-(メチルスルホニル)-4-キノリノールを得た(47.3 g、212 mmol、合わせた収率80%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.14 (br. s., 1H), 8.58 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H); MS (m/z) 224 (M+H⁺).

10

【0137】

工程3: 4-クロロ-6-(メチルスルホニル)キノリン:

6-(メチルスルホニル)-4-キノリノール(23 g、103 mmol)およびオキシ塩化リン(380 mL、4.1 mol)を合わせ、110℃で2時間加熱した。この反応物を濃縮乾固した。残渣を飽和炭酸ナトリウムで処理して(注:ガスが発生)、残留するPOCl₃を急冷した。この懸濁液を水で希釈し、濾過して純粋な4-クロロ-6-(メチルスルホニル)キノリンを得た(23 g、95 mmol、収率92%)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 9.05 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.29 - 8.40 (m, 2H), 7.98 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H); MS (m/z) 242 (M+H⁺).

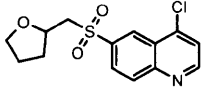
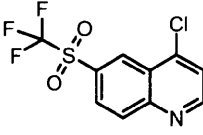
20

【0138】

以下の中間体も、適当な市販のアニリンで始め、同様の方法で製造することができる。

【0139】

【表3】

調製物番号	構造	名称	MS (M+H) ⁺	NMR
7		4-クロロ-6-[(テトラヒドロ-2-ピリジンメチル)スルホニル]キノリン	312	¹ H NMR (クロロホルム-d) δ: 8.97 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.28 - 8.36 (m, J = 8.8 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.29 - 4.45 (m, 1H), 3.63 - 3.82 (m, 2H), 3.46 - 3.60 (m, 1H), 3.30 - 3.42 (m, 1H), 2.10 - 2.26 (m, 1H), 1.83 - 1.97 (m, 2H), 1.70 - 1.75 (m, 1H)
8		4-クロロ-6-[(トリフルオロメチル)スルホニル]キノリン	296	¹ H NMR (クロロホルム-d) δ: 9.05 (m, 2H), 8.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 8.8, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 4.5 Hz, 1H)

30

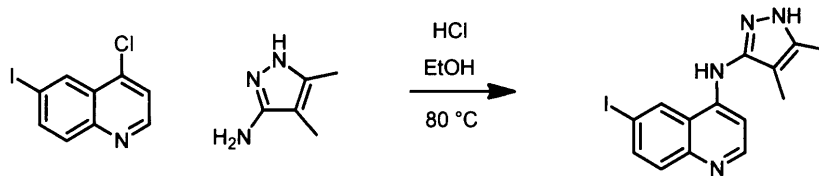
40

【0140】

調製物9

N-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-ヨードキノリン-4-アミン

【化 2 6】



4 - クロロ - 6 - ヨードキノリン (5 . 0 g 、 1 7 m m o l) および 3 , 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン (1 . 9 g 、 1 7 m m o l) をマイクロ波バイアル内で混合し、E t O H (3 5 m L) に取り、H C l を 1 滴加えた。この反応物を一晩 8 0 に

10

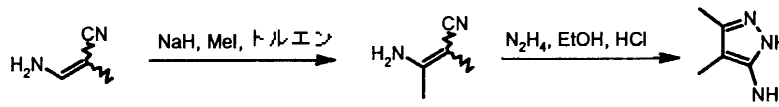
加熱した。室温まで冷却した後、この混合物をジエチルエーテルで希釈した。沈殿を濾取し、真空乾燥させて標題化合物を得た (4 . 5 g 、 6 0 %) 。
 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 12.67 (s, 1H), 10.47 (br. s., 1H), 9.18 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 8.8, 1.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.85 (s, 3H); MS (m/z) 365 (M+H⁺).

【 0 1 4 1】

調製物 1 0

3 , 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン

【化 2 7】



20

【 0 1 4 2】

工程 1 : 3 - アミノ - 2 - メチル - 2 - ブテンニトリル :

3 0 にて、トルエン (1 0 0 m L) 中、Na H (1 1 . 7 g 、 2 9 2 m m o l) の懸濁液に、トルエン (4 0 0 m L) 中、(2 Z) - 3 - アミノ - 2 - ブテンニトリル (2 0 g 、 2 4 4 m m o l) の溶液を加え、この反応混合物を 1 0 分間攪拌した。Me I (1 5 . 2 3 m L 、 2 4 4 m m o l) を加え、この反応物を冷水で冷却して温度を 4 0 に維持した。その後、この反応物を 3 0 に冷却し、一晩攪拌した。生じた橙色の固体を濾取し、トルエンで洗浄した。この固体を水 (4 0 0 m L) に懸濁させ、1 時間攪拌した。次に、この固体を濾過し、水で洗浄し、1 5 分間風乾させた後に一晩真空下に置いた (6 . 7 g 、 2 9 %) 。母液を真空濃縮し、得られた残渣を E t O A c に溶かし、鉱油を用いて二相溶液を得た。層を分離し、E t O A c を真空除去し、得られた固体をベンゼンから再結晶させ、標題化合物を得た (2 . 8 g 、 1 2 %) 。

30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.57 (s, 3 H) 1.92 (s, 3 H) 6.12 (br. s., 2 H); MS (m/z) 97 (M+H⁺).

【 0 1 4 3】

工程 2 : 3 , 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン :

エタノール (1 0 . 4 m L) 中、3 - アミノ - 2 - メチル - 2 - ブテンニトリル (1 . 0 g 、 1 0 . 4 m m o l) の溶液に、ヒドラジン (0 . 6 0 m L 、 1 0 . 4 m m o l) を加えた。得られた混合物を開放して 1 6 時間 7 5 に加熱した。この反応物をシリカゲル上で濃縮し、3 7 分にわたって D C M 中 0 から 1 0 % M e O H で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物を黄色油状物として得た (7 1 0 m g 、 6 1 %) 。

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.72 (s, 3 H) 1.99 (s, 3 H) 3.99 - 4.50 (m, 2 H) 10.72 - 11.07 (m, 1 H); MS (m/z) 112 (M+H⁺).

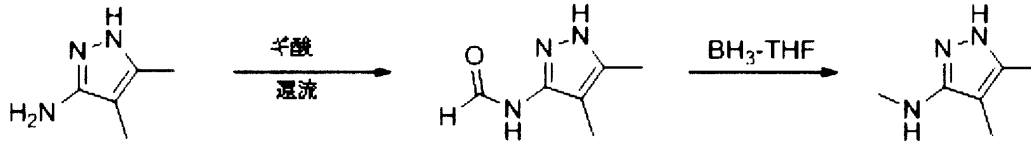
【 0 1 4 4】

調製物 1 1

N , 4 , 5 - トリメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン

50

【化28】



【0145】

工程1： (4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)ホルムアミド

ギ酸(10 mL)中、4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-アミン(1.92 g、17.3 mmol)の混合物を窒素下、還流しながら2時間撹拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、濃縮し、標題化合物を固体として得た。LCMS (m/z): 140 (M+H⁺)。 10

【0146】

工程2： N,4,5-トリメチル-1H-ピラゾール-3-アミン

(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)ホルムアミド(2.47 g、17.7 mmol)およびBH₃THF(THF中1.0 M溶液53.1 mL、53.1 mmol、3.0当量)の混合物を窒素下、室温で3時間撹拌した。次に、この混合物を0に冷却し、MeOH(滴下)で急冷した。粗生成物を、0から7% MeOH:DCM勾配、80 gのIscoカラムを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製し、0.70 gの標題化合物を無色の粘稠な油状物として得た。

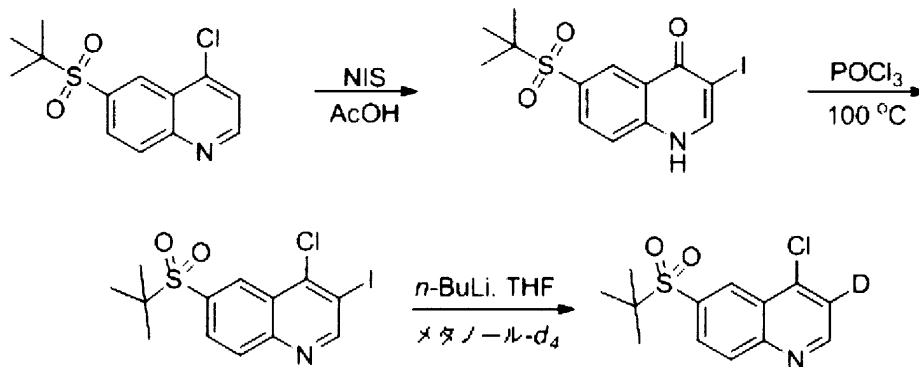
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.27 - 11.36 (m, 1H), 4.56 (br. s., 1H), 2.64 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.71 (s, 3H); LCMS (m/z): 126 (M+H⁺)。 20

【0147】

調製物12

6-(tert-ブチルスルホニル)-4-クロロ-3-ジウテロキノリン

【化29】



30

【0148】

工程1： 6-(tert-ブチルスルホニル)-3-ヨードキノリン-4(1H)-オン

酢酸(25 mL)中、6-(tert-ブチルスルホニル)-4-クロロキノリン(3.00 g、10.57 mmol)およびN-ヨードスクシンイミド(NIS)(2.62 g、11.63 mmol)の混合物を、70で2時間撹拌した。出発材料の残留が見られたので温度を100に上げ、NISを数回加えながら(1.1当量を追加)数時間撹拌した。この混合物を室温まで冷却し、エーテルで希釈した。得られた固体を濾過し、乾燥させ、標題化合物を黄褐色固体として得た。LCMS (m/z): 392 (M+H⁺)。 40

【0149】

工程2： 6-(tert-ブチルスルホニル)-4-クロロ-3-ヨードキノリン

POCl₃(25 mL)中、6-(tert-ブチルスルホニル)-3-ヨードキノリン-4(1H)-オン(4.14 g、10.57 mmol)の混合物を、窒素下、100で2時間撹拌した。この反応の過程で固体が沈殿した。この反応物を室温まで冷却し、 50

D C Mで希釈し、固体を濾過した。母液を真空濃縮し、得られた材料を、0から5% MeOH : D C M勾配を用いるカラムクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物を淡黄褐色固体として得た(3.11g、2工程で72%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 9.38 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 1.77$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 8.59$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J = 2.02, 8.84$ Hz, 1H), 1.30 (s, 9H); LCMS (m/z): 410 ($M+H^+$).

【0150】

工程3: 6-(tert-ブチルスルホニル)-4-クロロ-3-ジウテロキノリン THF (22 mL)中、6-(tert-ブチルスルホニル)-4-クロロ-3-ヨードキノリン(750 mg、1.831 mmol)の溶液を-78に冷却した。n-ブチルリチウム(1.831 mL、2.56 mmol)をゆっくり加え、この反応混合物を20分間攪拌した後、メタノール- d_4 (315 μL)を加えた。この反応物を10分間室温まで温め、残渣を乾固付近まで蒸発させた。残渣をCombiflash(ヘキサ中EtOAc 30%から100%; 40gシリカゲルカートリッジカラム)により精製した。これらの画分を真空蒸発させ、3-ジウテロ-6-(tert-ブチルスルホニル)-4-クロロキノリンを黄色固体として得た。

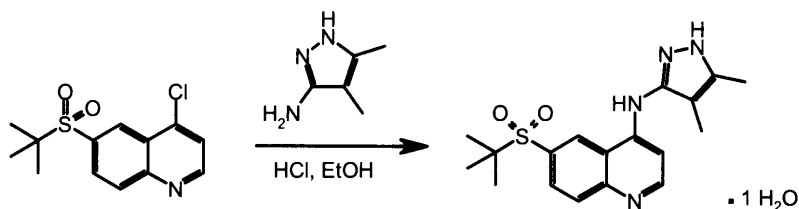
MS (m/z) 285.0 ($M+H^+$); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 9.08 (s, 1H), 8.59 - 8.69 (m, 1H), 8.36 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 1.32 (s, 9H).

【0151】

実施例1

6-[(1,1-ジメチルエチル)スルホニル]-N-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-4-キノリンアミン

【化30】



【0152】

4-クロロ-6-[(1,1-ジメチルエチル)スルホニル]キノリン(500 mg、1.8 mmol)および4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-アミン(196 mg、1.8 mmol; 別名: 3,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-アミン)をエタノール(5.87 mL)に取り、HClを1滴加え、一晚80に加熱した。室温まで冷却した後、溶液をエーテル(12 mL)で希釈し、濾過した。固体沈殿をMeOH(不均質混合物)に取り、5当量のMP-カーボネートレジン(3.21 mmol/g、550 mg)とともに20分間攪拌した。ビーズを濾去し、濾液を濃縮し、4 mLのアセトニトリルと2 mLの水の中に取り、1分間音波処理を施した。固体沈殿を濾取し、475 mg(75%)の目的生成物が得られ、結晶性一水和物として単離された。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) ppm: 12.31 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.53 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.91 - 8.06 (m, 2H), 6.60 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.33 (s, 9H); MS (m/z) 359.2 ($M+H^+$).

【0153】

以下の化合物を、時間、溶媒(EtOHまたはiPrOH)および温度に若干の変更を加えて同様の方法で製造した。塩基性SPEカートリッジによって塩基を除去した化合物もあることに注意されたい。スルホキシドが単離された場合には、スルホキシド鏡像異性をキラルSFC法により分割した。

【0154】

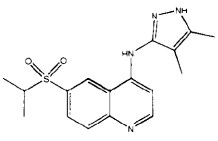
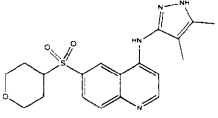
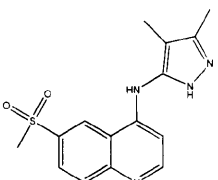
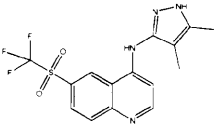
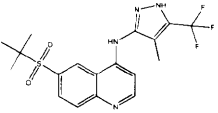
10

20

30

40

【表 4】

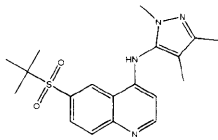
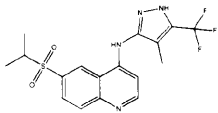
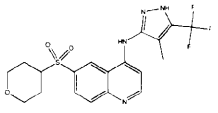
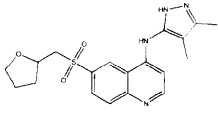
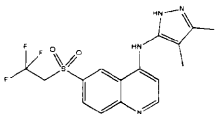
実施例 番号	構造	名称	MS (M+H) ⁺	NMR
2		N-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(イソプロピルスルホニル)キノリン-4-アミン	345	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ : 12.30 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.08 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.95 - 8.06 (m, 2H), 6.63 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.53 (spt, J = 6.8 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.23 (d, 6H)
3		N-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)キノリン-4-アミン	387	¹ H NMR (DMF-d ₇) δ : 12.30 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.07 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.94 - 8.07 (m, 2H), 6.62 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 11.2, 3.7 Hz, 2H), 3.61 (tt, J = 11.9, 3.7 Hz, 1H), 3.25 - 3.34 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.74 - 1.83 (m, 5H), 1.57 - 1.69 (m, 2H)
4		N-(3,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-(メチルスルホニル)-4-キノリンアミン塩酸塩	317	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ : 14.64 (br. s., 1H), 12.71 (br. s., 1H), 11.14 (br. s., 1H), 9.44 (s, 1H), 8.63 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.87 (s, 3H)
5		N-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[(トリフルオロメチル)スルホニル]-4-キノリンアミン	371	¹ H NMR (メタノール-d ₄) δ : 9.32 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 9.1, 1.7 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.92 (s, 3H)
6		6-[(1,1-ジメチルエチル)スルホニル]-N-[4-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-4-キノリンアミン	413	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ : 13.74 (br. s., 1H), 9.53 - 9.84 (m, 1H), 8.92 - 9.22 (m, 1H), 8.47 - 8.77 (m, 1H), 7.86 - 8.27 (m, 2H), 6.18 - 6.58 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.32 (s, 9H)

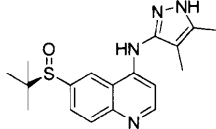
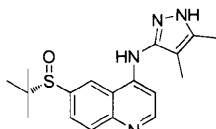
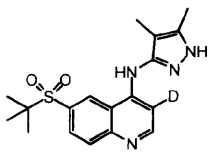
10

20

30

40

7		6-[(1,1-ジメチルエチル)スルホニル]-N-(1,3,4-トリメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-キノリンアミン	373	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9.45 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.58 (d, $J = 5.05$ Hz, 1H), 7.93 - 8.15 (m, 2H), 6.19 (d, $J = 4.80$ Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.32 (s, 9H)	
8		6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-N-[4-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-4-キノリンアミン	399	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 13.59 - 14.00 (m, 1H), 9.03 - 9.26 (m, 1H), 8.48 - 8.70 (m, 1H), 8.02 - 8.30 (m, 2H), 6.49 (br. s., 1H), 3.50 - 3.63 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.24 (d, $J = 7.03$ Hz, 6H)	10
9		N-(4-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)キノリン-4-アミン	441	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 13.72 (br. s., 1H), 9.99 (d, 1H), 9.04 (br. s., 1H), 8.38 - 8.71 (m, 1H), 7.98 - 8.18 (m, 2H), 6.25 - 6.43 (m, 1H), 3.93 (dd, $J = 3.66, 11.24$ Hz, 2H), 3.51 - 3.72 (m, 1H), 3.26 - 3.31 (m, 2H), 1.90 - 2.02 (m, 3H), 1.74 - 1.85 (m, 2H), 1.62 (qd, $J = 4.67, 12.25$ Hz, 2H)	20
10		N-(3,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-(((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)スルホニル)キノリン-4-アミン	387	$^1\text{H NMR}$ (クロロホルム-d) δ : 9.14 - 9.45 (m, 1H), 8.34 - 8.57 (m, 2H), 8.20 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.31 - 4.47 (m, 1H), 3.60 - 3.84 (m, 2H), 2.13 - 2.27 (m, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.84 - 1.98 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.63 - 1.74 (m, 1H)	30
11		N-(3,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-[(2,2,2-トリフルオロエチル)スルホニル]-4-キノリンアミン	385	$^1\text{H NMR}$ (メタノール- d_4) δ : 9.21 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J = 9.0, 1.8$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.63 (q, $J = 9.6$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.93 (s, 3H)	40

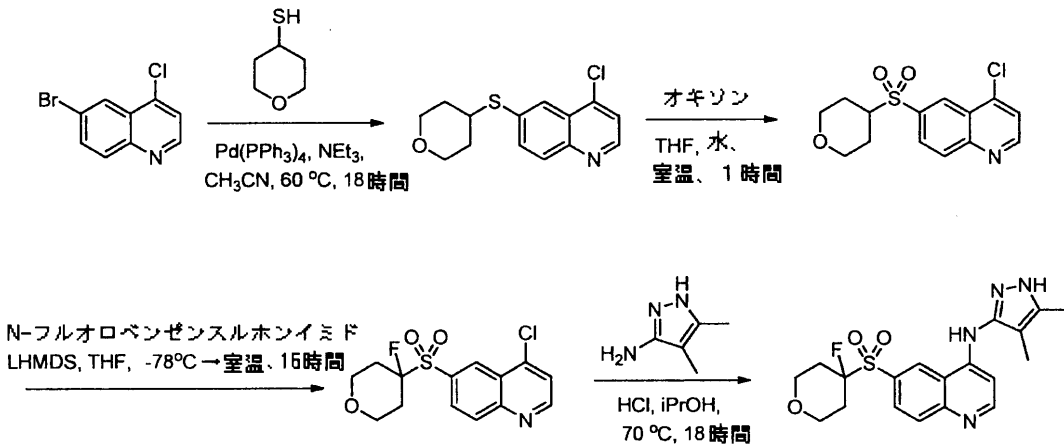
12		6-(tert-ブチルスルホニル)-N-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-メチルキノリン-4-アミン	373	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.14 (s, 1H), 8.80 (d, $J = 5.31$ Hz, 1H), 7.94 - 8.07 (m, 2H), 7.83 (dd, $J = 2.02, 8.84$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 5.56$ Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.09 (s, 9H)	
13		(R)-6-(tert-ブチルスルフィニル)-N-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)キノリン-4-アミン	343	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.28 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.68 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J=8.8, 1.8$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.15 (s, 9H)	10
14		(S)-6-(tert-ブチルスルフィニル)-N-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)キノリン-4-アミン	343	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.28 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.68 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J=8.8, 1.8$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.15 (s, 9H)	20
15		6-(tert-ブチルスルホニル)-N-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-ジユウテロキノリン-4-アミン	360	$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 12.21 - 12.35 (m, 1H), 9.34 - 9.47 (m, 1H), 8.98 - 9.11 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.32 (s, 9H)	30

【 0 1 5 5 】

実施例 16

N - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - ((4 - フルオロテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) スルホニル) キノリン - 4 - アミン

【化 3 1】



10

【 0 1 5 6】

工程 1 : 4 - クロロ - 6 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) キノリン :

6 - ブロモ - 4 - クロロキノリン (5 g、20.6 mmol)、アセトニトリル (54 mL) およびテラキス (トリフェニルホスホニウム) パラジウム (0) (1.2 g、1.0 mmol) を R B フラスコに加え、窒素で 10 分間パージした。テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - チオール (2.9 g、24.9 mmol) およびトリエチルアミン (4.3 mL、31 mmol) を加え、この反応物を窒素下、60 で 16 時間加熱した。この反応物を EtOAc と飽和 NaHCO₃ 水溶液とで分液した。水層を EtOAc (1 x) で抽出し、合わせた有機層をシリカゲル上に乾燥状態で載せ (dry-loaded)、カラムクロマトグラフィー (ISCO - Rf、120 g、0 から 80 % EtOAc / ヘキサン) により精製し、4 - クロロ - 6 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) キノリン (1.75 g、6.25 mmol、収率 30.3 %) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.80 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 8.06 (d, J = 9.6 Hz, 2 H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.70 - 7.82 (m, 1 H), 3.86 (dt, J = 11.6, 3.5 Hz, 2 H), 3.71 - 3.82 (m, 1 H), 3.41 - 3.50 (m, 2 H), 1.94 (d, J = 11.9 Hz, 2 H), 1.50 - 1.65 (m, 2 H). MS (m/z) 280 (M+H⁺).

30

【 0 1 5 7】

工程 2 : 4 - クロロ - 6 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) スルホニル) キノリン :

THF (105 mL) および水 (26.3 mL) 中、4 - クロロ - 6 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) キノリン (6.25 g、22.3 mmol) およびオキシゾン (17.9 g、29.0 mmol) の混合物を室温で 1 時間攪拌した。この反応物を EtOAc と飽和 NaHCO₃ 水溶液とで分液し、EtOAc (1 x) で抽出し、合わせた有機抽出液をブライン (1 x) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して 4 - クロロ - 6 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) スルホニル) キノリンを得た (6.32 g、18.24 mmol、収率 82 %)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 9.07 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 8.67 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.38 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.23 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1 H), 8.00 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 3.91 (dd, J = 11.2, 3.7 Hz, 2 H), 3.78 (tt, J = 12.0, 3.8 Hz, 1 H), 3.17 - 3.39 (m, 2 H), 1.77 (dd, J = 12.4, 1.8 Hz, 2 H), 1.55 - 1.70 (m, 2 H). MS (m/z) 312 (M+H⁺).

40

【 0 1 5 8】

工程 3 : 4 - クロロ - 6 - ((4 - フルオロテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) スルホニル) キノリン :

炉で乾燥させた丸底フラスコに 4 - クロロ - 6 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4

50

-イル)スルホニル)キノリン(500 mg、1.6 mmol)およびTHF(18 mL)を加えた。この溶液を-78 に冷却し、LiHMDS(4.81 mL、4.81 mmol)を加えた。15分後、THF(10 mL)中のN-フルオロベンゼンスルホンイミド(2.0 g、6.4 mmol)を加え、この反応物を16時間かけて室温まで温めた。この反応物を飽和NaHCO₃水溶液とDCMとで分液し、DCM(1×)で抽出し、シリカゲル上に乾燥状態で載せ、カラムクロマトグラフィー(Biotage SP-1、0から100% EtOAc/ヘキサン、25 gカラム)により精製し、4-クロロ-6-((4-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)キノリン(136 mg、0.412 mmol、収率25.7%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 9.11 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 8.71 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.42 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.24 (dd, J = 8.8, 1.3 Hz, 1 H), 8.03 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 3.94 (dd, J = 11.6, 5.6 Hz, 2 H), 3.44 (td, J = 11.9, 1.8 Hz, 2 H), 2.08 - 2.43 (m, 2 H), 1.83 (t, 2 H). MS (m/z) 330 (M+H⁺).

【0159】

工程4: N-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-((4-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)キノリン-4-アミン:

イソプロパノール(986 μl)中、4-クロロ-6-((4-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)キノリン(65 mg、0.197 mmol)および4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-アミン(54.8 mg、0.493 mmol)の溶液に、濃HClを1滴加えた。この反応物を70 で18時間攪拌した。この反応物を濃縮乾固し、DCMと飽和NaHCO₃水溶液とで分液した。水層をDCM(1×)で抽出し、合わせた有機抽出液をシリカゲル上に乾燥状態で載せ、クロマトグラフィー(Biotage SP-1、10 g、10% NH₄OH/EtOAcを含有する0~20%イソプロパノール)により精製した。目的の画分を濃縮乾固し、N-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-((4-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)キノリン-4-アミンを得た(39 mg、0.091 mmol、収率46.0%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.31 (s, 1 H), 9.47 (s, 1 H), 9.15 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 8.54 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 7.94 - 8.11 (m, 2 H), 6.63 (d, 1 H), 3.95 (dd, J = 11.5, 5.2 Hz, 2 H), 3.38 - 3.52 (m, 2 H), 2.16 - 2.39 (m, 5 H), 1.76 - 1.88 (m, 5 H). MS (m/z) 405 (M+H⁺).

【0160】

以下の化合物を、工程3においてアルキル化剤としてヨウ化メチルを用い、同様の方法で製造した。

【0161】

【表5】

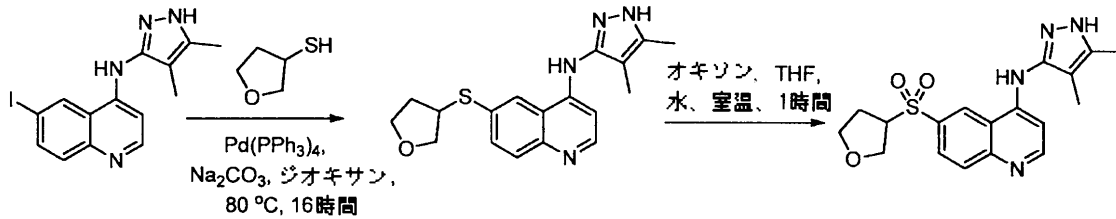
実施例番号	構造	名称	MS (M+H) ⁺	NMR
17		N-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-((4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)キノリン-4-アミン	401	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.31 (s, 1 H), 9.42 (s, 1 H), 9.04 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 8.52 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 7.78 - 8.16 (m, 2 H), 6.59 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.74 - 3.88 (m, 2 H), 3.37 - 3.51 (m, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 2.06 - 2.18 (m, 2 H), 1.80 (s, 3 H), 1.33 - 1.50 (m, 5 H)

【 0 1 6 2 】

実施例 1 8

N - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (テトラヒドロ - 3 - フラニルスルホニル) - 4 - キノリンアミン

【 化 3 2 】



10

【 0 1 6 3 】

工程 1 : N - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (テトラヒドロ - 3 - フラニルチオ) - 4 - キノリンアミン :

方法 A : N - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - ヨード - 4 - キノリンアミン (6 2 0 m g 、 1 . 7 m m o l) 、炭酸ナトリウム (6 3 0 m g 、 6 . 0 m m o l) 、テトラキス (トリフェニルホスホニウム) パラジウム (0) (2 9 5 m g 、 0 . 2 5 5 m m o l) および 1 , 4 - ジオキサソラン (1 1 . 3 m L) を合わせ、窒素で 1 0 分間パージした。テトラヒドロ - 3 - フラニルチオール (1 7 7 m g 、 1 . 7 0 m m o l) を加え、この反応物を 8 0 で 1 6 時間加熱した。この反応物を Et O A c とチオ硫酸ナトリウム / N a H C O ₃ (5 : 1 、 2 M) 水溶液とで分液した。水層を Et O A c (1 x) で抽出し、合わせた有機抽出液をシリカ上に乾燥状態で載せた。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (I S C O - R f) (4 0 g 、 0 から 1 5 % M e O H / D C M) により精製し、N - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (テトラヒドロ - 3 - フラニルチオ) - 4 - キノリンアミンを得た (1 3 5 m g 、 0 . 3 9 7 m m o l 、収率 2 3 . 3 %) 。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.24 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.25 - 8.44 (m, 2 H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.62 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1 H), 6.51 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 4.15 - 4.24 (m, 1 H), 4.09 - 4.15 (m, 1 H), 3.82 - 3.91 (m, 1 H), 3.74 - 3.82 (m, 1 H), 3.60 (dd, J = 9.0, 4.7 Hz, 1 H), 2.35 - 2.46 (m, 1 H), 2.20 (s, 3 H), 1.81 - 1.89 (m, 1 H), 1.79 (s, 3 H). MS (m/z) 341 (M+H⁺).

30

【 0 1 6 4 】

あるいは、Pd により触媒されるカップリングは方法 B (下表参照) により行うこともできる。DMF (0 . 1 5 M) 中、キノリン (1 当量) 、チオール (1 当量) 、カリウム tert - ブトキシド (3 当量) 、(オキシジ - 2 , 1 - フェニレン) ビス - (ジフェニルホスフィン) (0 . 1 当量) およびビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (0 . 1 当量) の混合物を、窒素でパージした密閉バイアル中、1 0 0 で 2 時間加熱した。この反応物を Et O A c に注ぎ、飽和塩化アンモニウムおよび飽和 N a H C O ₃ で 2 回、次いでブラインで洗浄した。有機層を M g S O ₄ で乾燥させ、溶媒を真空除去した後、クロマトグラフィー精製を行った。

40

【 0 1 6 5 】

工程 2 : N - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (テトラヒドロ - 3 - フラニルチオ) - 4 - キノリンアミン :

N - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (テトラヒドロ - 3 - フラニルチオ) - 4 - キノリンアミン (1 3 0 m g 、 0 . 3 8 2 m m o l) 、オキシソロン (2 5 8 m g 、 0 . 4 2 0 m m o l) 、THF (2 m L) および水 (0 . 6 0 m L) の混合物を室温で 1 時間攪拌した。この反応物を Et O A c と飽和 N a H C O ₃ 水溶液とで分液した。水層を Et O A c (1 x) で抽出し、合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、シリカゲル上に乾燥状態で載せ、カラムクロマトグ

50

ラフィー (ISCO-Rf、12g、0から10% MeOH/DCM) により精製し、N-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(テトラヒドロ-3-フランニルスルホニル)-4-キノリンアミンを得た(110mg、0.295mmol、収率77%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 14.36 (br. s., 1 H), 11.24 (br. s., 1 H), 9.41 (br. s., 1 H), 8.65 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 8.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 8.18 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 6.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 4.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 4.10 - 4.22 (m, 1 H), 3.74 - 3.93 (m, 2 H), 3.67 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 2.12 - 2.37 (m, 5 H), 1.88 (s, 3 H). MS (m/z) 373 (M+H $^+$).

【0166】

以下の化合物を、市販のチオールから同様の方法で製造した。

【0167】

【表6】

10

20

30

40

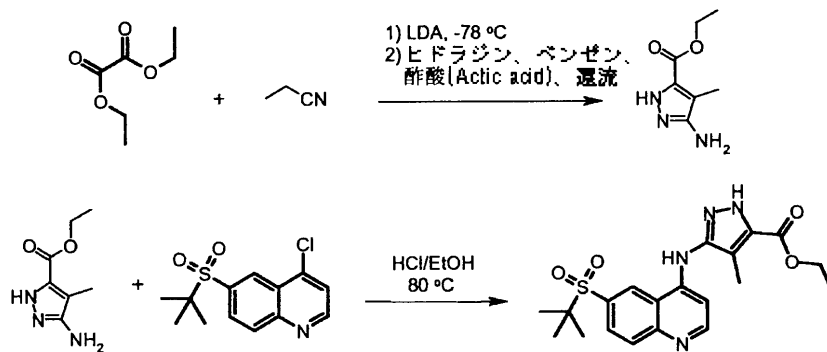
実施例番号	構造	名称	MS (M+H) $^+$	NMR	方法
19		N-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[(2-メチルテトラヒドロ-3-フランニルスルホニル)-4-キノリンアミン	387	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 9.21 - 9.34 (m, 1 H), 8.53 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 8.47 (dd, $J = 9.0, 1.9$ Hz, 1 H), 8.15 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 6.91 - 7.02 (m, 1 H), 4.33 (quin, $J = 6.7$ Hz, 1 H), 4.02 - 4.19 (m, 2 H), 3.69 (q, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 2.35 - 2.49 (m, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 2.13 (dddd, $J = 12.9, 9.0, 7.5, 3.8$ Hz, 1 H), 1.98 (s, 3 H), 1.65 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H)	A
20		N-(3,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルチオ)-4-キノリンアミン	355.3	$^1\text{H NMR}$ (クロロホルム- d) δ : 8.55 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.93 - 8.04 (m, 2H), 7.72 (dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.94 - 4.03 (m, 1H), 3.36 - 3.54 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.94 - 2.01 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.66 - 1.81 (m, 2H), 1.25 - 1.31 (m, 1H), 0.94 (m, 1H)	B
21		2-[(4-[(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-キノリンニルスルホニル)エタノール	347.3	$^1\text{H NMR}$ (メタノール- d_4) δ : 9.06 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.10 - 8.22 (m, 1H), 8.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.95 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.56 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.91 (s, 3H)	B

【0168】

50

実施例 2 2

3 - ({ 6 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) スルホニル] - 4 - キノリニル } アミノ) -
4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸エチル
【化 3 3】



10

20

30

40

50

【 0 1 6 9 】

工程 1 : 3 - アミノ - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸エチル

- 78 に冷却した THF (40 mL) 中、プロピオニトリル (1 g、18.16 mmol) の攪拌溶液に、Hep / THF / Ethyl Ph (10.9 mL、21.8 mmol) 中の LDA を滴下した。この反応混合物を 1 時間攪拌した後、- 78 に冷却した THF (40 mL) 中、シュウ酸ジエチル (2.65 g、18.2 mmol) の溶液に加えた。得られた溶液を - 78 で 2 時間攪拌し、0 まで温め、NH₄Cl 水溶液を添加して急冷した後、3 N HCl を加えて pH = 5 とした。得られた 2 層を分離し、水層を EtOAc (2 x 100 mL) で抽出した。抽出液を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過した。溶液を部分的に濃縮すると黄色沈殿が生じ、これを濾去した。残りの溶液をさらに濃縮して褐色油状物を得た。残渣油状物およびヒドラジン (1.140 mL、36.3 mmol) を酢酸 (3 mL) およびベンゼン (100 mL) に溶かし、ディーン・スターク・トラップを用いて 16 時間還流させた (1.5 mL の水を回収した)。この反応物を室温まで冷却し、溶液をデカントし (フラスコの底に少量の沈殿が生じた)、溶媒を回転蒸留により除去した。この混合物にブライン (20 mL) を加え、次にこれを EtOAc (3 x 70 mL) で抽出した。合わせた抽出液を水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した無色の油状物を得た。この反応物からの沈殿を EtOAc と飽和重炭酸ナトリウムとで分液し、有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、上記の油状物と合わせた。溶媒を回転蒸留により除去し、白色固体の 3 - アミノ - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸エチル (1.92 g、11.35 mmol、収率 62.5%) を目的生成物として得た。

¹H NMR (クロロホルム-d) : 4.37 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (m/z) 170 (M+H⁺) .

【 0 1 7 0 】

工程 2 : 3 - ({ 6 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) スルホニル] - 4 - キノリニル } アミノ) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸エチル

6 - (tert - ブチルスルホニル) - 4 - クロロキノリン (500 mg、1.76 mmol) および 3 - アミノ - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸エチル (328 mg、1.94 mmol) を、HCl (ジオキサン中 4 M) を 2 滴加えた EtOH に溶かした。この反応混合物を 80 で 6 時間加熱した後、室温まで冷却し、EtOAc と飽和重炭酸ナトリウムとで分液した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣固体を DCM で洗浄して目的生成物 3 - ((6 - (tert - ブチルスルホニル) キノリン - 4 - イル) アミノ) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸エチル (525 mg、1.26 mmol、収率 71.5%) を黄色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) : 13.70 (br. s., 1H), 9.44 - 9.69 (m, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.45

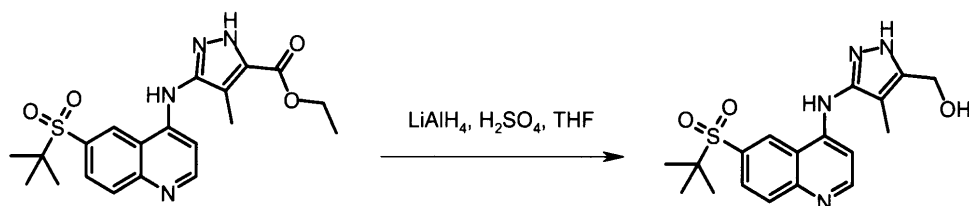
- 8.65 (m, 1H), 7.89 - 8.14 (m, 2H), 6.52 (br. s., 1H), 4.22 - 4.44 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.32 (s, 9H); MS (m/z) 417 (M+H⁺).

【0171】

実施例 23

3 - ({ 6 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) スルホニル] - 4 - キノリニル } アミノ) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] メタノール

【化34】



10

【0172】

THF (0.5 mL) 中、1 M LiAlH₄ (THF 中、0.960 mL、0.960 mmol) の溶液を -78 に冷却し、THF (0.5 mL) 中、硫酸 (0.026 mL、0.48 mmol) の溶液を加えた。この混合物を室温まで温めた後、THF (2 mL) 中、3 - ((6 - (tert - ブチルスルホニル) キノリン - 4 - イル) アミノ) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸エチル (100 mg、0.240 mmol) の溶液に室温で加え (このカルボン酸エチルの溶解には加熱が必要であった)、赤色の懸濁液を得た。室温で3分間攪拌した後、反応混合物を飽和 Na₂SO₄ (0.3 mL)、次いで 2 N NaOH (0.5 mL) で急冷し、10分間攪拌した。固体を濾過し、濾液を濃縮し、5 から 50 % ACN / 水 / TFA (0.1%) で30分の勾配を用い、Gilson HPLCで精製した。目的生成物を含む画分を合わせ、EtOAcと飽和 NaHCO₃ とで分液した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を高真空下で16時間乾燥させて (3 - ((6 - (tert - ブチルスルホニル) キノリン - 4 - イル) アミノ) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メタノール (32 mg、0.085 mmol、収率 35.6%) を白色固体として得た。

20

¹HNMR (DMSO-d₆) : 12.52 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.07 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.48 - 8.59 (m, 1H), 7.90 - 8.08 (m, 2H), 6.52 - 6.65 (m, 1H), 5.24 (br. s., 1H), 4.49 (s, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.32 (s, 9H); MS (m/z) 375 (M+H⁺).

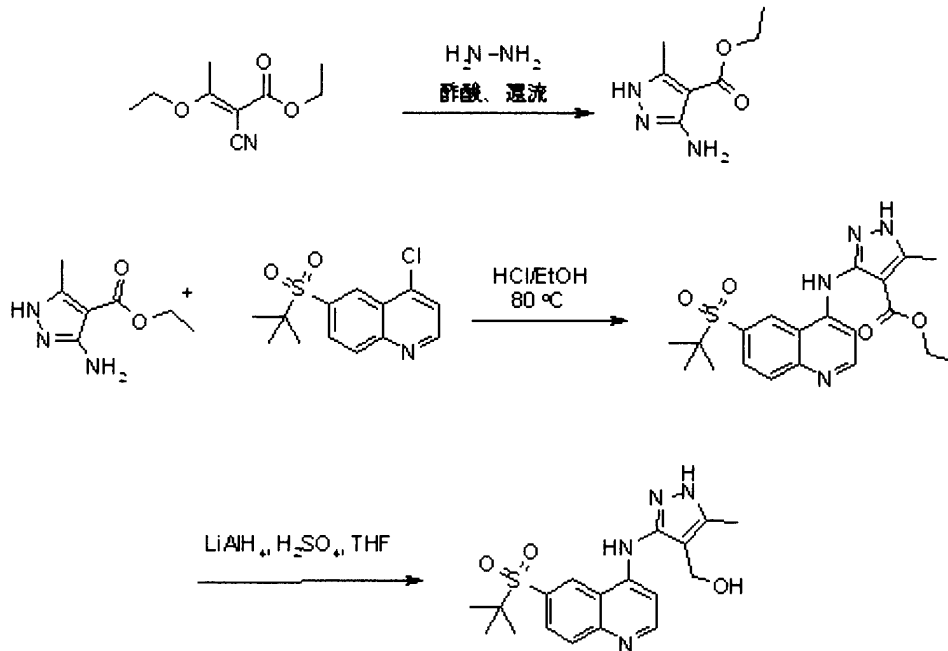
30

【0173】

実施例 24

[3 - ({ 6 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) スルホニル] - 4 - キノリニル } アミノ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メタノール

【化35】



10

【0174】

20

工程1： 3 - アミノ - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル

2 - シアノ - 3 - エトキシブト - 2 - エン酸 (E) - エチル (2 g、10.92 mmol) を酢酸 (20 mL) に溶かし、ヒドラジン (0.857 mL、27.3 mmol) を加えた。この反応混合物を 110 で 30 分間加熱した。溶媒を真空除去した。ブライン (20 mL) を加え、この混合物を CHCl_3 (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた抽出液を水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して無色の油状物 3 - アミノ - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (1.9 g、11.23 mmol、収率 103%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (ククロホルム-d) : 4.31 (q, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.30 - 1.47 (m, 3H); MS (m/z) 170 ($\text{M}+\text{H}^+$).

30

【0175】

工程2： 3 - ({ 6 - [(1, 1 - ジメチルエチル) スルホニル] - 4 - キノリニル } アミノ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル

6 - (t - ブチルスルホニル) - 4 - クロロキノリン (200 mg、0.71 mmol) および 3 - アミノ - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (131 mg、0.78 mmol) を、 HCl (ジオキサン中 4 M) を 1 滴加えた EtOH (2 mL) に溶かした。この反応混合物を 80 で 16 時間加熱した。生じた沈殿を濾過し、風乾し、青白い固体の 3 - ((6 - (tert - ブチルスルホニル) キノリン - 4 - イル) アミノ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル塩酸塩を得た (190 mg、0.419 mmol、収率 59.5%)。

40

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 13.56 (s, 1H), 11.08 - 11.29 (m, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.78 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.26 - 8.41 (m, 2H), 7.40 - 7.53 (m, 1H), 4.17 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.33 (s, 9H), 1.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (m/z) 417 ($\text{M}+\text{H}^+$).

【0176】

工程3： [3 - ({ 6 - [(1, 1 - ジメチルエチル) スルホニル] - 4 - キノリニル } アミノ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メタノール

THF (0.5 mL) 中、1 M LiAlH_4 (THF 中、0.44 mL、0.88 mmol) の溶液を -78 に冷却し、 THF (0.5 mL) 中、硫酸 (0.024 mL、0.44 mmol) の溶液を加えた。その後、この混合物を室温まで温め、室温で THF (1 mL) 中、3 - ((6 - (tert - ブチルスルホニル) キノリン - 4 - イル) アミ

50

ノ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル塩酸塩 (1 0 0 m g 、 0 . 2 2 1 m m o l) の懸濁液を加えた。赤色の懸濁液が得られた。この反応物を 1 0 分間攪拌し、飽和 Na_2SO_4 (0 . 3 m L) 、次いで 2 N NaOH (0 . 5 m L) で急冷し、1 0 分間攪拌した。固体を濾過し、濾液を濃縮し、分取 TLC により精製して [3 - ({ 6 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) スルホニル] - 4 - キノリニル } アミノ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メタノールを得た (8 m g 、 0 . 0 2 1 m m o l 、収率 1 0 %) 。

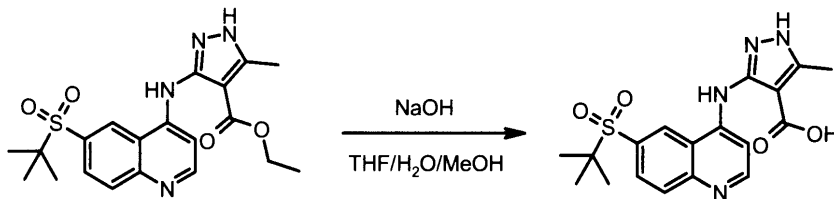
$^1\text{H NMR}$ (クロロホルム-d) : 8.94 (s , 1H) , 8.63 - 8.72 (m , 2H) , 8.11 - 8.19 (m , 1H) , 8.02 - 8.08 (m , 1H) , 7.45 - 7.52 (m , 1H) , 4.61 (br. s. , 2H) , 2.27 (br. s. , 3H) , 1.41 (s , 9H) ; MS (m/z) 375 (M+H⁺) .

【 0 1 7 7 】

実施例 2 5

3 - ({ 6 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) スルホニル] - 4 - キノリニル } アミノ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

【 化 3 6 】



【 0 1 7 8 】

3 - ((6 - (tert - ブチルスルホニル) キノリン - 4 - イル) アミノ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (1 0 0 m g 、 0 . 2 4 0 m m o l) を、MeOH (1 m L) とテトラヒドロフラン (THF) (1 m L) の混合物中に懸濁させた。上記混合物に 2 N NaOH (0 . 2 5 m L) を加え、透明な溶液を得た。6 0 で 1 3 時間加熱した後、LCMS によればこの反応は完了していなかった。 NaOH (1 9 . 2 1 m g 、 0 . 4 8 m m o l) を加え、6 0 で 1 4 時間加熱を続けた。この反応物を濃縮し、1 N HCl で pH 約 6 ~ 7 に中和した。沈殿を濾過し、風乾し、黄色固体 3 - ((6 - (tert - ブチルスルホニル) キノリン - 4 - イル) アミノ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸を得た (1 0 0 m g 、 0 . 2 6 m m o l 、収率 1 0 7 %) 。

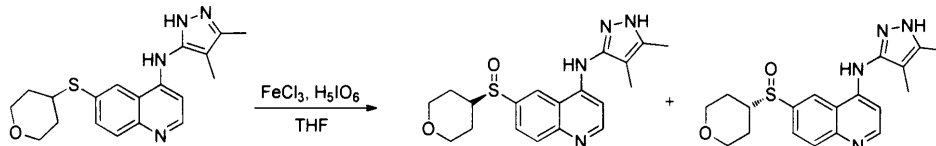
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 12.54 (s , 1H) , 11.56 - 11.96 (m , 1H) , 8.78 (d , J = 5.3 Hz , 1H) , 8.65 (d , J = 1.5 Hz , 1H) , 8.26 (d , J = 5.3 Hz , 1H) , 8.08 - 8.13 (m , 1H) , 8.02 (d , J = 1.8 Hz , 1H) , 2.47 (s , 3H) , 1.30 (s , 9H) ; MS (m/z) 389 (M+H⁺) .

【 0 1 7 9 】

実施例 2 6 および 2 7

(R) - N - (3 , 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 6 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) スルフィニル) キノリン - 4 - アミンおよび (S) - N - (3 , 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 6 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) スルフィニル) キノリン - 4 - アミン

【 化 3 7 】



【 0 1 8 0 】

N - (3 , 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルチオ) - 4 - キノリンアミン (6 3 5 m g 、 1 . 7 9 m m o l) およ

10

20

30

40

50

び塩化鉄(III) (8.7 mg、0.054 mmol)の混合物をTHF (60 mL) 中で攪拌した。過ヨウ素酸 (449 mg、1.97 mmol) を加え、室温で30分間攪拌し、この時点で1:1 10%重炭酸ナトリウム:重硫酸ナトリウム (30 mL) の溶液を加えた。この生成物をEtOAc、次いでDCMで抽出した。プールした有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をISCO CombiFlash (DCMからDCM中10% MeOH; 80 gシリカゲルカートリッジカラム) およびGilson逆相クロマトグラフィー (水中0.1% TFA中MeCN中0.1% TFA中6%から60%; 5 μm 30 × 150 mm Waters Sunfireカラム) により精製し、スルホンの痕跡を除去した。得られた不純なスルホキシド生成物をカラムクロマトグラフィー (IPA/EA中10% NH₄OH 0から100%、40 gシリカゲルカートリッジカラム) により精製した後、再び上記の条件を用いてさらにGilson逆相精製を行い、目的のN-(3,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルスルフィニル)-4-キノリンアミンを白色固体として得た (200 mg、収率30.1%)。

MS (m/z) 371.2 (M+H⁺); ¹H NMR (クロロホルム-d) : 12.58 (br. s., 1H), 10.20 (br. s., 1H), 8.92 - 9.05 (m, 1H), 8.54 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.09 - 4.24 (m, 1H), 3.93 - 4.09 (m, 1H), 3.21 - 3.50 (m, 2H), 2.87 - 3.05 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.81 - 2.01 (m, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.54 (m, 1H)。これらのスルホキシド鏡像異性体をキラル逆相HPLCにより分割し、それぞれ40.6 mgおよび45.7 mgの分割鏡像異性体を得た (Chiralpak OD-Hカラム、4 mL/分 MeOH)。

【0181】

医薬組成物

実施例 A

錠剤は従来の方法を用いて製造し、以下のように処方した。

成分	1錠当たりの量
実施例1の化合物	5 mg
微晶質セルロース	100 mg
ラクトース	100 mg
グリコール酸ナトリウムデンプン	30 mg
ステアリン酸マグネシウム	2 mg
合計	237 mg

【0182】

実施例 B

カプセル剤は従来の方法を用いて製造し、以下のように処方した。

成分	1カプセル当たりの量
実施例3の化合物	15 mg
乾燥デンプン	178 mg
ステアリン酸マグネシウム	2 mg
合計	195 mg

【0183】

生物アッセイ:

蛍光標識ATP競合リガンドとの競合により、RIPK2のATP結合ポケットにおける新規な試験化合物の相互作用を定量するために蛍光偏光に基づく結合アッセイを開発した。全長FLAG Hisタグ付きRIPK2をバキュロウイルス発現系から精製し、KDapparentの2倍の最終アッセイ濃度で用いた。蛍光標識リガンド (5-(2-(3-(4-(5-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)アミノ)-2-ピリミジニル)アミノ)フェニル)カルボニル)アミノ)エチル)アミノ)カルボニル)-2-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-3H-キサンテン-9-イル)安息香酸、下記のように製造)を5 nMの最終アッセイ濃度で用いた。酵素とリガンドは双方とも50 mM H

10

20

30

40

50

E P E S p H 7 . 5、1 5 0 m M N a C l、1 0 m M M g C l₂、1 m M D T T および 1 m M C H A P S 中の溶液として調製した。試験化合物を 1 0 0 % D M S O 中に調製し、1 0 0 n L をマルチウェルプレートの個々のウェルに分注した。次に、5 μ l の R I P K 2 を試験化合物に最終アッセイ濃度の 2 倍で加え、室温で 1 0 分間インキュベートした。インキュベーション後、5 μ l の蛍光標識リガンド溶液を各反応物に最終アッセイ濃度の 2 倍で加え、室温で少なくとも 1 0 分間インキュベートした。最後に、サンプルを、蛍光偏光を測定することができる装置で読み取った。試験化合物の阻害は、内部アッセイ対照の阻害率 (%) として表した。

【 0 1 8 4 】

濃度 / 用量応答試験では、正規化データを当てはめ、従来の技術を用いて p I C₅₀ を求めた。p I C₅₀ の平均を採り、最低 2 回の実験の平均値を求めた。

10

【 0 1 8 5 】

上記の方法を用いて決定した場合、実施例 1 ~ 2 7 の化合物は 5 . 0 ~ 9 . 0 の間の p I C₅₀ を示し、例えば、実施例 1 の化合物は上記方法において平均 8 . 2 の p I C₅₀ で R I P 2 キナーゼを阻害した。

【 0 1 8 6 】

F L A G H i s タグ付き R I P K 2 の調製 :

全長ヒト R I P K 2 (受容体相互作用セリン - トレオニンキナーゼ 2) c D N A を Invitrogen (Carlsbad, California, USA, Clone ID:10H6368, RIPK2-pENTR 221) から購入した。G a t e w a y (登録商標) L R クローニングを用い、Invitrogen が記載しているプロトコールに従い、指定ベクター p D E S T 8 - F L A G - H i s 6 内に含まれている N 末端 F L A G - 6 H i s の下流の R I P K 2 を部位特異的に組み換えた。セルフェクチン (商標) (Invitrogen) を製造者のプロトコールに従って用い、ヨトウガ (Spodoptera frugiperda) (S f 9) 昆虫細胞へのトランスフェクションを行った。

20

【 0 1 8 7 】

S f 9 細胞を、振盪フラスコにて 2 7、8 0 r p m、E x c e l l 4 2 0 (SAFC Biosciences, Lenexa, Kansas, US; Andover, Hampshire UK) 増殖培地中で、バイオリアクターに植え込むのに十分な容量となるまで増殖させた。これらの細胞を有効容量 5 0 リットルのバイオリアクター (Applikon, Foster City, California, US; Schiedam, Netherlands) にて、2 7、溶存酸素 3 0 % および振盪速度 6 0 ~ 1 4 0 r p m で、細胞濃度およそ 3 . 7 × e 6 細胞 / m L を含む必要容量となるまで増殖させた。これらの昆虫細胞にバキュロウイルスを多重感染度 (M O I) 1 2 . 7 で感染させた。4 3 時間の発現相の間、培養を続けた。V i a f u g e (Carr) 連続遠心機を流速 8 0 リットル / 時で用いて 2 5 0 0 g で遠心分離を行うことによって、培養培地から感染細胞を取り出した。細胞ペレットをすぐに冷凍し、次に、精製に供した。

30

【 0 1 8 8 】

9 . 8 3 × 1 0¹⁰ 昆虫細胞を 1 . 4 L 溶解バッファー (5 0 m M T r i s (p H 8 . 0)、1 5 0 m M N a C l、0 . 5 m M N a F、0 . 1 % T r i t o n X - 1 0 0、1 m L / リットルのプロテアーゼ阻害剤カクテル S e t I I I (EMD Group; CalBiochem/Merck Biosciences, Gibbstown, New Jersey, US; Damstadt, Germany から入手可能) 中に再懸濁させ、氷上でダウンス型ホモジナイゼーション (dounce homogenization) により処理した。その後、懸濁液を 4 にて、4 7、9 0 0 g で 2 時間遠心分離を行うことにより明澄化した。この溶解液を不溶性ペレットからデカントし、1 0 カラム容量のバッファー A (5 0 m M T r i s (p H 8 . 0)、1 5 0 m M N a C l、0 . 5 m M N a F、1 m L / リットルのプロテアーゼ阻害剤カクテル S e t I I I) で予め平衡化した 5 5 m L F L A G - M 2 アフィニティーカラム (2 . 6 × 1 0 . 4 c m) に線形流速 1 6 c m / 時でロードした。次に、このカラムを 1 5 カラム容量のバッファー A で洗浄し、6 カラム容量のバッファー B (バッファー A + 1 5 0 μ g / m L 3 X F L A G ペプチド) で線形流速 5 7 c m / 時にて溶出を行った。S D S - P A G E により目的のタンパク質を含有すると同定された画分を、1 0 k D a M W C O S n a k e S k i n P

40

50

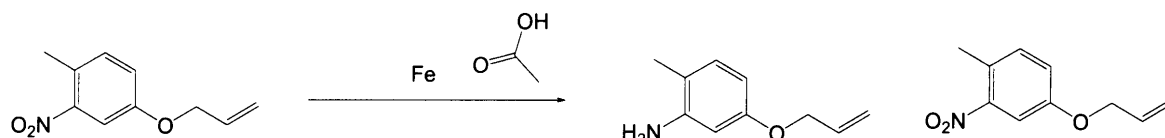
1 e a t e d透析チューブを用い、5 Lのバッファ-A (プロテアーゼ阻害剤カクテル不含) に対して一晩透析して調製物から3 X F L A Gペプチドを除去した。この精製プロセスから総タンパク質11.3 mgが得られ、ゲルデンシトメトリースキャンニングによればR I P K 2は純度40%で存在しており、ペプチドマスフィンガープリンティングにより同一性が確認された。この調製物中の主要な夾雑タンパク質は、R I P K 2の低分子量分解種であることが確認された。

【0189】

蛍光リガンドの調製：

2 - メチル - 5 - (2 - プロペン - 1 - イルオキシ) アニリン：

【化38】



10

【0190】

1 - メチル - 2 - ニトロ - 4 - (2 - プロペン - 1 - イルオキシ) ベンゼン (25.2 g、130 mmol) をエタノール (280 mL)、水 (28 mL) および酢酸 (5.6 mL、98 mmol) 中に溶かした。鉄 (29.1 g、522 mmol) を6回に分けて加えた。この反応物を72時間攪拌した後、酢酸 (5.6 mL、98 mmol) および4当量の鉄を追加した。この混合物をセライトで濾過し、EtOHおよび水で洗浄し、濾液を濃縮してEtOHを除去した。ジエチルエーテル (300 mL) を100 mLの2 N HClとともに加えた。層を分離し、エーテル層を2 x 100 mLの2 N HClで抽出した。酸性水層をNaOHペレットでゆっくりpH9とした後、ジクロロメタン (300 mL) を加えた。得られたエマルジョンを、プフナー漏斗を用いて濾過した。層を分離し、水層をDCM (2 x 100 mL) で抽出した。合わせた抽出液をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して暗赤色の油状物を得た (15.2 g)。この粗材料を、30分間5から15% EtOAc / ヘキサン、次いで、10分間、15 ~ 30% EtOAc / ヘキサンで溶出する120 gシリカカートリッジを用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物を赤色固体として得た。

20

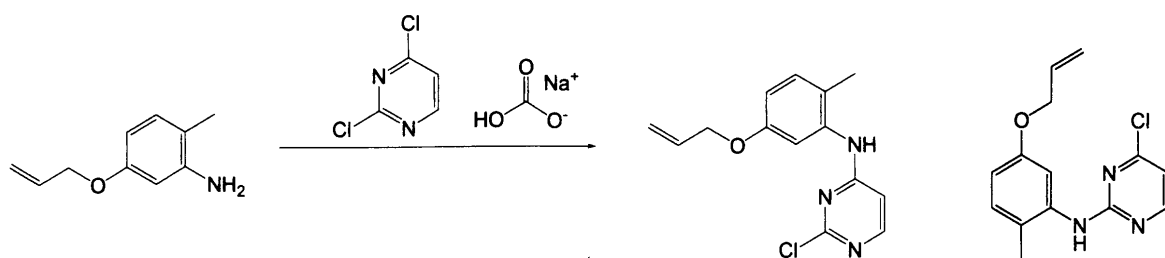
30

MS (m/z) ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 2.23 (s, 3 H) 4.51 (dt, J = 5.29, 1.51 Hz, 2 H) 5.29 (dd, J = 10.45, 1.38 Hz, 1 H) 5.38 - 5.46 (m, 1 H) 5.99 - 6.12 (m, 1 H) 6.01 - 6.10 (m, 1 H) 6.46 (dd, J = 8.31, 2.52 Hz, 1 H) 6.56 (d, J = 2.52 Hz, 1 H) 7.01 (d, J = 8.56 Hz, 1 H); MS 164 (M+H⁺).

【0191】

2 - クロロ - N - [2 - メチル - 5 - (2 - プロペン - 1 - イルオキシ) フェニル] - 4 - ピリミジンアミン：

【化39】



40

【0192】

2 - メチル - 5 - (2 - プロペン - 1 - イルオキシ) アニリン (11.8 g、72.3

50

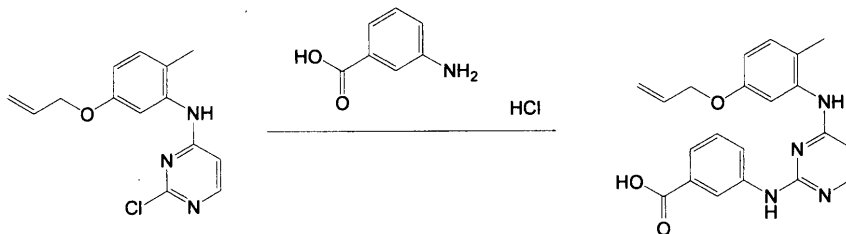
mmol) を tert - ブタノール (103 mL) に溶かし、 2 , 4 - ジクロロピリミジン (10.77 g、72.3 mmol)、次いで NaHCO₃ (18.22 g、217 mmol) を加えた。この反応物を 80 で 17 時間加熱した後、 1 , 4 - ジクロロピリミジン (5.38 g、36.6 mmol) を加え、この反応物を 6 日間撹拌した。 2 , 4 - ジクロロピリミジン (2.69 g、17.8 mmol) を追加し、この反応物を 2 日間撹拌した。この反応物を室温まで冷却し、 EtOAc (200 mL) および水 (200 mL) で希釈した。層を分離し、水層を EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた抽出液をブライン (100 mL) で洗浄し、 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この粗材料を、 30 分間 1 から 20 % EtOAc / ヘキサン、次いで 50 分間で 20 % EtOAc / ヘキサンで溶出する 330 g シリカカートリッジを用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物を得た (15.1 g)。

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 2.20 (s, 3 H) 4.54 (d, J = 5.29 Hz, 2 H) 5.32 (dd, J = 10.45, 1.38 Hz, 1 H) 5.42 (dd, J = 17.37, 1.51 Hz, 1 H) 5.99 - 6.12 (m, 1 H) 6.35 (d, J = 5.79 Hz, 1 H) 6.83 (dd, J = 8.44, 2.64 Hz, 1 H) 6.89 (d, J = 2.52 Hz, 6 H) 7.14 (br. s., 6 H) 7.21 (d, J = 8.56 Hz, 7 H) 8.10 (d, J = 5.79 Hz, 6 H); MS (m/z) 276 (M+H⁺).

【 0 1 9 3 】

3 - [(4 - { [2 - メチル - 5 - (2 - プロペン - 1 - イルオキシ) フェニル] アミノ } - 2 - ピリミジニル) アミノ] 安息香酸 :

【 化 4 0 】



【 0 1 9 4 】

2 - クロロ - N - [2 - メチル - 5 - (2 - プロペン - 1 - イルオキシ) フェニル] - 4 - ピリミジンアミン (8 g、29.0 mmol)、 3 - アミノ安息香酸 (3.98 g、29.0 mmol) および HCl (14.51 mL、29.0 mmol) をアセトン (58.0 mL) および水 (58.0 mL) に溶かした。この反応物を 48 時間 60 に加熱した。この反応物を室温まで冷却し、それに通気し、固体を砕いた。水 (150 mL) を加え、固体を濾過し、 3 × 50 mL の水で洗浄した。固体を真空漏斗で一晩乾燥させて目的化合物を得た (10.9 g)。

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm 2.21 (s, 3 H) 4.47 (d, J = 5.04 Hz, 2 H) 5.24 (dd, J = 10.58, 1.51 Hz, 1 H) 5.37 (dd, J = 17.25, 1.64 Hz, 1 H) 5.97 - 6.09 (m, 4 H) 6.29 - 6.39 (m, 1 H) 6.89 (dd, J = 8.44, 2.64 Hz, 4 H) 6.96 (d, J = 2.77 Hz, 1 H) 7.23 (d, J = 8.56 Hz, 1 H) 7.34 - 7.41 (m, 1 H) 7.75 - 7.79 (m, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 7.85 (d, J = 7.30 Hz, 3 H) 7.98 - 8.09 (m, 3 H); MS (m/z) 377 (M+H⁺).

【 0 1 9 5 】

{ 2 - [({ 3 - [(4 - { [2 - メチル - 5 - (2 - プロペン - 1 - イルオキシ) フェニル] アミノ } - 2 - ピリミジニル) アミノ] フェニル } カルボニル) アミノ] エチル } カルバミン酸 1 , 1 - ジメチルエチル :

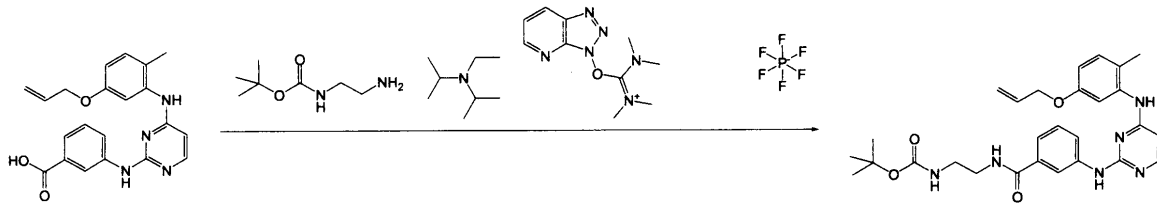
10

20

30

40

【化 4 1】



【 0 1 9 6 】

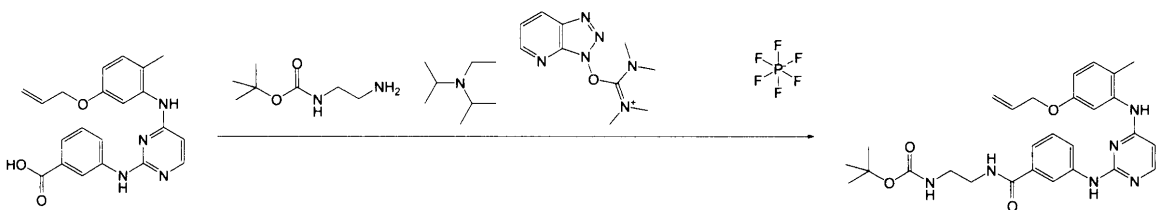
N, N - ジメチルホルムアミド (DMF) (51.8 mL) 中、3 - [(4 - { [2 - 10
 メチル - 5 - (2 - プロペン - 1 - イルオキシ) フェニル] アミノ } - 2 - ピリミジニル)
 アミノ] 安息香酸 (6.83 g、18.15 mmol) および DIEA (9.51 mL
 、54.4 mmol) の溶液を、N - (2 - アミノエチル) カルバミン酸 tert - ブチ
 ルエステル (3.20 g、19.96 mmol) および HATU (8.28 g、21.7
 7 mmol) で処理した。EtOAc / Et₂O (400 mL、1 : 1) を加え、層を分
 離した。有機層を水 (3 × 300 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂
 SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して標題化合物を得た (8.3 g)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.38 (s, 9 H) 2.15 (s, 3 H) 3.09 (q, J = 6.19 Hz
 , 2 H) 3.27 (q, J = 6.19 Hz, 2 H) 4.51 (d, J = 5.27 Hz, 2 H) 5.24 (dd, J = 10.54
 , 1.51 Hz, 1 H) 5.37 (dd, J = 17.32, 1.76 Hz, 1 H) 6.02 (m, J = 17.29, 10.51, 5.
 18, 5.18 Hz, 1 H) 6.13 (d, J = 5.77 Hz, 1 H) 6.73 (dd, J = 8.41, 2.63 Hz, 1 H) 6
 .90 (t, J = 5.65 Hz, 1 H) 7.09 (d, J = 2.51 Hz, 1 H) 7.15 (d, J = 8.28 Hz, 1 H)
 7.17 - 7.22 (m, 1 H) 7.28 (d, J = 7.78 Hz, 1 H) 7.94 - 7.99 (m, 2 H) 7.99 - 8.05
 (m, 2 H) 8.26 (t, J = 5.65 Hz, 1 H) 8.66 (s, 1 H) 9.17 (s, 1 H); MS (m/z) 519 (20
 M+H⁺).

【 0 1 9 7 】

[2 - ({ [3 - ({ 4 - [(5 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェニル) アミノ] - 2 - ピ
 リミジニル } アミノ) フェニル] カルボニル } アミノ) エチル] カルバミン酸 1 , 1 - ジ
 メチルエチル :

【化 4 2】



【 0 1 9 8 】

{ 2 - [({ 3 - [(4 - { [2 - メチル - 5 - (2 - プロペン - 1 - イルオキシ) フ
 ェニル] アミノ } - 2 - ピリミジニル) アミノ] フェニル } カルボニル) アミノ] エチル
 } カルバミン酸 1 , 1 - ジメチルエチル (5.5 g、10.61 mmol) およびモルホ
 リン (1.016 mL、11.67 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (DMF)
 (42.4 mL) に溶かした。空気雰囲気をもろに置き換えた後、これをテトラキスト
 リフェニルホスフィンパラジウム (0) (1.226 g、1.061 mmol) で処理し
 た。この反応物を 3 時間 80 に加熱した。この反応物を EtOAc (250 mL) で希
 釈し、水 (3 × 200 mL)、次いでブライン (100 mL) で洗浄した。有機層を Na
 2 SO₄ で乾燥させ、濾過し、約 50 mL まで濃縮し、一晚静置した。固体が形成し、こ
 の懸濁液に 50 mL のエーテルを加えた。固体を濾過し、エーテルで洗浄し、目的生成物
 を橙色の固体として得た (4.75 g)。

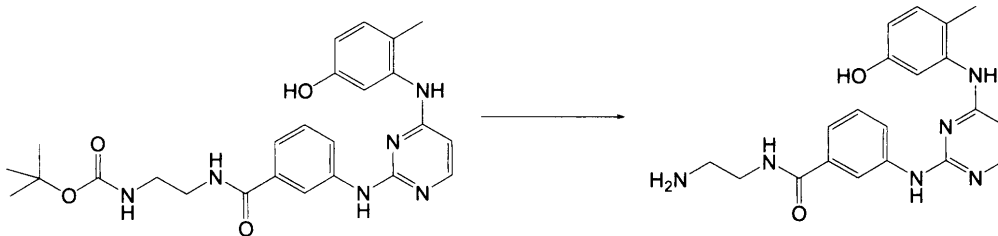
¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm 1.42 (s, 9 H) 2.17 (s, 3 H) 3.29 (t, J = 6 50

.04 Hz, 2 H) 3.46 (t, J = 6.17 Hz, 2 H) 6.04 (d, J = 6.04 Hz, 1 H) 6.65 (dd, J = 8.31, 2.52 Hz, 1 H) 6.87 (d, J = 2.52 Hz, 1 H) 7.09 (d, J = 8.31 Hz, 1 H) 7.27 - 7.33 (m, 1 H) 7.35 - 7.41 (m, 1 H) 7.53 - 7.61 (m, 1 H) 7.62 - 7.70 (m, 2 H) 7.75 (d, J = 8.06 Hz, 1 H) 7.91 (d, J = 6.04 Hz, 1 H) 8.11 (s, 1 H); MS (m/z) 479 (M+H⁺).

【0199】

N - (2 - アミノエチル) - 3 - ({ 4 - [(5 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェニル) アミノ] - 2 - ピリミジニル } アミノ) ベンズアミド :

【化43】



10

【0200】

[2 - ({ [3 - ({ 4 - [(5 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェニル) アミノ] - 2 - ピリミジニル } アミノ) フェニル] カルボニル } アミノ) エチル] カルバミン酸 1, 1 - ジメチルエチル (4 . 75 g、 8 . 93 mmol) (テトラキスマたは関連の存在が夾雑) をジクロロメタン (DCM) (28 . 6 mL) およびトリフルオロ酢酸 (TFA) (7 . 15 mL) に溶かした。この反応物を濃縮し、目的生成物を、反応に向かう同じ不純物を含む TFA 塩として得た (6 . 5 g) 。

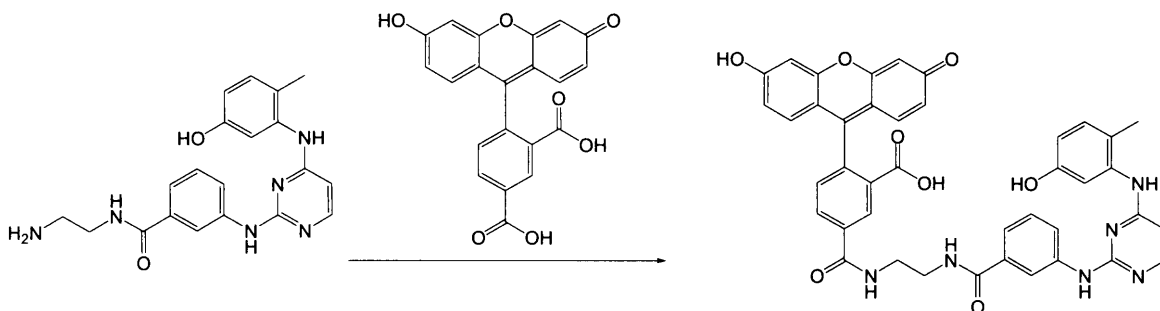
20

MS (m/z) 379 (M+H⁺).

【0201】

5 - ({ [2 - ({ [3 - ({ 4 - [(5 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェニル) アミノ] - 2 - ピリミジニル } アミノ) フェニル] カルボニル } アミノ) エチル] アミノ } カルボニル) - 2 - (6 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3 H - キサンテン - 9 - イル) 安息香酸 :

【化44】



30

【0202】

N, N - ジメチルホルムアミド (DMF) (13 . 19 mL) 中、 N - (2 - アミノエチル) - 3 - ({ 4 - [(5 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェニル) アミノ] - 2 - ピリミジニル } アミノ) ベンズアミド (1 g、 1 . 319 mmol) の懸濁液に、 5 - FAM (5 - カルボキシフルオレセイン単一異性体) (0 . 397 g、 1 . 055 mmol)、 トリエチルアミン (0 . 919 mL、 6 . 60 mmol)、 EDC (0 . 506 g、 2 . 64 mmol) および HOBt (0 . 202 g、 1 . 319 mmol) を加えた。この反応物を一晩攪拌した後、 pH を 2 N HCl で 3 に調整した。この溶液を EtOAc (100 mL) で抽出し、有機層を水 (1 x 50 mL) で洗浄し、 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して標題化合物を得た。

40

MS (m/z) 737 (M+H⁺).

50

【 0 2 0 3 】

生物学的 in vivo アッセイ

RIP2 阻害剤の有効性は in vivo において齧歯類でも評価することができる。マウスにおける L18-MDP の腹腔内 (i . p .) または静脈内 (i . v .) 投与は、NOD2 シグナル伝達経路の活性化を介して炎症性応答を誘導することが示されている (Rosenweig, H. L., et al. 2008. Journal of Leukocyte Biology 84:529-536)。L18-MDP 処置マウス/ラットにおける炎症性応答のレベルは、血清および/または腹腔洗浄液中のサイトカインレベル (IL 8、TNF、IL 6 および IL - 1) の増加を測定すること、および腹腔空間への好中球の流入 (L18-MDP が腹腔内投与される場合) を測定することによる従来の技術を用いて測定する。処置された齧歯類における L18-MDP 誘導性の炎症性応答の阻害は、本発明の選択された化合物を予め経口投与し、その後、従来の技術を用いて血清および/または腹腔洗浄液中のサイトカインレベル (IL 8、TNF、IL 6 および IL - 1) ならびに腹腔空間への好中球の流入 (L18-MDP が腹腔内投与される場合) を測定および比較することによって示すことができる。

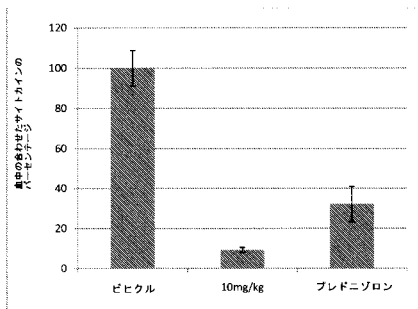
10

【 0 2 0 4 】

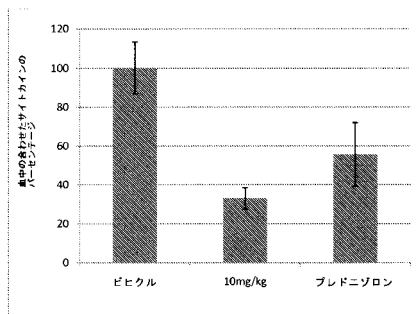
例えば、ラットに実施例 1 の化合物 10 mg / kg (8 匹) および実施例 3 の化合物 10 mg / kg (8 匹) およびプレドニゾロン (8 匹、陽性対照として使用) を経口投与し、次いで、事前投与の 0 . 25 時間 / 分後に L18-MDP (50 μ g / 匹) の投与を行った。本試験においてラットから採取した全血サンプル中の合わせたサイトカインレベル (IL 8、TNF、IL 6 および IL - 1) は、抗体に基づく検出 (Meso-Scale Discovery platform) を用いて測定した。合わせたサイトカイン応答は、ビヒクル処置マウスで見られた応答と比較して測定した 4 種のサイトカインの平均応答として算出し、図では平均 ± 平均の標準誤差として示す (n = 8 匹 / 群) 。

20

【 図 1 】



【 図 2 】



【手続補正書】

【提出日】平成25年4月11日(2013.4.11)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

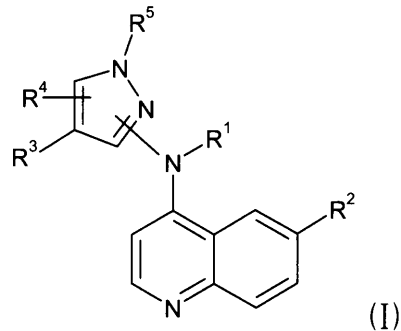
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



[式中、

R^1 は、H、 $-SO_2(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-CO(C_1 - C_4)$ アルキルまたは $(C_1 - C_4)$ アルキルであり；

R^2 は、 $-SR^a$ 、 $-SOR^a$ または $-SO_2R^a$ であり、ここで、 R^a は $(C_1 - C_6)$ アルキル、ハロ $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

前記 $(C_1 - C_6)$ アルキルは、各々独立にシアノ、ヒドロキシル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ $(C_2 - C_6)$ アルコキシ、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-SO_2(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、9～10員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキルおよび(フェニル) $(C_1 - C_4)$ アルキル)アミノ-から選択される1または2個の基で置換されていてもよく、ここで前記 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、フェニル、(フェニル) $(C_1 - C_4)$ アルキル)アミノ-、5～6員ヘテロアリール、9～10員ヘテロアリールまたは4～7員ヘテロシクロアルキルは、各々独立にハロゲン、 $-CF_3$ 、ヒドロキシル、アミノ、 $((C_1 - C_4)$ アルキル)アミノ-、 $((C_1 - C_4)$ アルキル) $(C_1 - C_4)$ アルキル)アミノ-、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル $(C_1 - C_4)$ アルキル-、ヒドロキシ $(C_1 - C_4)$ アルキルおよび $(C_1 - C_4)$ アルコキシから選択される1～3個の基で置換されていてもよく、

前記 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルまたは4～7員ヘテロシクロアルキルは、各々独立にハロゲン、 $-CF_3$ 、ヒドロキシル、アミノ、 $((C_1 - C_4)$ アルキル)アミノ-、 $((C_1 - C_4)$ アルキル) $(C_1 - C_4)$ アルキル)アミノ-、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル $(C_1 - C_4)$ アルキル-、ヒドロキシ $(C_1 - C_4)$ アルキル-、オキソおよび $(C_1 - C_4)$ アルコキシから選択される1～3個の基で置換されていてもよく、かつ、

前記アリールまたはヘテロアリールは、各々独立にハロゲン、 $-CF_3$ 、ヒドロキシル、アミノ、 $((C_1 - C_4)$ アルキル)アミノ-、 $((C_1 - C_4)$ アルキル) $(C_1 - C_4)$ アルキル)アミノ-、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル $(C_1 - C_4)$ アルキル-、ヒドロキシ $(C_1 - C_4)$ アルキル-および $(C_1 - C_4)$ アルコキシから選択される1～3個の基で置換されていてもよく；

R^3 は、メチル、ヒドロキシメチル、トリフルオロメチル、カルボキシまたは $-CO_2$ ($C_1 - C_4$) アルキルであり；

R^4 は、H、メチル、ヒドロキシメチル、トリフルオロメチル、カルボキシまたは $-CO_2$ ($C_1 - C_4$) アルキルであり；

R^5 は、Hまたは ($C_1 - C_3$) アルキルである]

の化合物またはその塩もしくはその水和物。

【請求項2】

R^2 が $-SR^a$ または $-SO_2R^a$ であり、ここで、 R^a は ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_3 - C_7$) シクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

前記 ($C_1 - C_6$) アルキルは、各々独立にシアノ、ヒドロキシル、($C_1 - C_6$) アルコキシ、($C_1 - C_6$) アルコキシ ($C_2 - C_6$) アルコキシ、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ ($C_1 - C_4$) アルキル、 $-SO_2$ ($C_1 - C_4$ アルキル)、($C_3 - C_7$) シクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、9～10員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキルおよび (フェニル) ($C_1 - C_4$ アルキル) アミノ - から選択される1または2個の基で置換されていてもよく、ここで前記 ($C_3 - C_7$) シクロアルキル、フェニル、(フェニル) ($C_1 - C_4$ アルキル) アミノ -、5～6員ヘテロアリール、9～10員ヘテロアリールまたは4～7員ヘテロシクロアルキルは、各々独立にハロゲン、 $-CF_3$ 、($C_1 - C_4$) アルキル、ヒドロキシ ($C_1 - C_4$) アルキルおよび ($C_1 - C_4$) アルコキシから選択される1～3個の基で置換されていてもよく、

前記 ($C_3 - C_7$) シクロアルキルまたは4～7員ヘテロシクロアルキルは、各々独立にハロゲン、 $-CF_3$ 、ヒドロキシル、アミノ、($C_1 - C_4$) アルキル、フェニル ($C_1 - C_4$) アルキル -、ヒドロキシ ($C_1 - C_4$) アルキル -、オキソおよび ($C_1 - C_4$) アルコキシから選択される1～3個の基で置換されていてもよく、かつ、

前記アリールまたはヘテロアリールは、各々独立にハロゲン、 $-CF_3$ 、ヒドロキシル、アミノ、($C_1 - C_4$) アルキル、フェニル ($C_1 - C_4$) アルキル -、ヒドロキシ ($C_1 - C_4$) アルキル - および ($C_1 - C_4$) アルコキシから選択される1～3個の基で置換されていてもよく；

R^3 がメチルまたはトリフルオロメチルであり；

R^4 がH、メチルまたはトリフルオロメチルであり；かつ

R^5 がHまたは ($C_1 - C_3$) アルキルである、

請求項1に記載の化合物、塩または水和物。

【請求項3】

R^1 がHである、請求項1または2に記載の化合物、塩または水和物。

【請求項4】

R^2 が $-SO_2R^a$ である、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物、塩または水和物。

【請求項5】

R^a が ($C_1 - C_6$) アルキルであり、前記 ($C_1 - C_6$) アルキルは、各々独立にヒドロキシル、($C_1 - C_4$) アルコキシ、 $-CO_2$ ($C_1 - C_4$) アルキル、 $-SO_2$ ($C_1 - C_4$) アルキルおよび ($C_3 - C_6$) シクロアルキル、フェニル、4～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリールまたは9～10員ヘテロアリールから選択される1または2個の基で置換されていてもよく、ここで前記 ($C_3 - C_6$) シクロアルキル、フェニル、4～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリールまたは9～10員ヘテロアリールは、各々独立にハロゲン、 $-CF_3$ 、ヒドロキシル、アミノ、($C_1 - C_4$) アルキル、フェニル ($C_1 - C_4$) アルキル -、ヒドロキシ ($C_1 - C_4$) アルキル - および ($C_1 - C_4$) アルコキシから選択される1～3個の基で置換されていてもよい、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物、塩または水和物。

【請求項6】

R^a が $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$

、 - CH₂CH₂OH、(4-フルオロ)-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、(4-メチル)-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、-CH₂-テトラヒドロ-2H-フラン-2-イル、テトラヒドロ-2H-フラン-3-イル、2-メチル-テトラヒドロ-2H-フラン-3-イルまたはテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルである、請求項1~5のいずれか一項に記載の化合物、塩または水和物。

【請求項7】

R⁵がHまたはメチルである、請求項1~6のいずれか一項に記載の化合物、塩または水和物。

【請求項8】

R³およびR⁴が双方ともメチルであり、かつ、R⁵がHである、請求項1~7のいずれか一項に記載の化合物、塩または水和物。

【請求項9】

6-[(1, 1-ジメチルエチル)スルホニル] - N - (4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル) - 4-キノリンアミン、

N - (4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル) - 6 - (イソプロピルスルホニル)キノリン-4-アミン、

N - (4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル) - 6 - ((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)キノリン-4-アミン、

N - (3, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 6 - (メチルスルホニル) - 4-キノリンアミン、

N - (4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル) - 6 - [(トリフルオロメチル)スルホニル] - 4-キノリンアミン、

6-[(1, 1-ジメチルエチル)スルホニル] - N - [4-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル] - 4-キノリンアミン、

6-[(1, 1-ジメチルエチル)スルホニル] - N - (1, 3, 4-トリメチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 4-キノリンアミン、

6-[(1-メチルエチル)スルホニル] - N - [4-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル] - 4-キノリンアミン、

N - (4-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル) - 6 - ((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)キノリン-4-アミン、

N - (3, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 6 - ((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)スルホニル)キノリン-4-アミン、

N - (3, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 6 - [(2, 2, 2-トリフルオロエチル)スルホニル] - 4-キノリンアミン、

6-(tert-ブチルスルホニル) - N - (4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル) - N-メチルキノリン-4-アミン、

(R) - 6-(tert-ブチルスルフィニル) - N - (4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)キノリン-4-アミン、

(S) - 6-(tert-ブチルスルフィニル) - N - (4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)キノリン-4-アミン、

N - (4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル) - 6 - ((4-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)キノリン-4-アミン、

N - (4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル) - 6 - ((4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)キノリン-4-アミン、

N - (4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル) - 6 - (テトラヒドロ-3-フラニルスルホニル) - 4-キノリンアミン、

N - (4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル) - 6 - [(2-メチルテトラヒドロ-3-フラニル)スルホニル] - 4-キノリンアミン、

N - (3, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 6 - (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルチオ) - 4-キノリンアミン、

2 - ({ 4 - [(4 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] - 6 - キノリニル } スルホニル) エタノール、
 3 - ({ 6 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) スルホニル] - 4 - キノリニル } アミノ)
 - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸エチル、
 3 - ({ 6 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) スルホニル] - 4 - キノリニル } アミノ)
 - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] メタノール、
 [3 - ({ 6 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) スルホニル] - 4 - キノリニル } アミノ)
) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メタノール、
 3 - ({ 6 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) スルホニル] - 4 - キノリニル } アミノ)
 - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、
 (R) - N - (3 , 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 6 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) スルフィニル) キノリン - 4 - アミン、および
 (S) - N - (3 , 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 6 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) スルフィニル) キノリン - 4 - アミン
 である化合物またはその塩もしくはその水和物。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物、塩（ここで、塩は薬学上許容される塩である）または水和物と、1 以上の薬学上許容される賦形剤とを含んでなる医薬組成物。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 11/47183
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/4706 (2011.01) USPC - 514/313 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) USPC - 514/313 (see search terms below)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 514/311; 514/314 (see search terms below)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) USPTO-WEST - PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB keywords: kinase inhibitors, RIP-2, EGF-R, treating, kinase-mediated disease, rheumatoid arthritis, asthma, diabetes, Crohn's disease, administering, mammal, pyrazolyl, substituted, quinolines, inhibitors, alkylthio, alkylsulfonyl, alkylsulphonyl, EGFR, crystal structure, docking, binding pocket. INTERNET search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 7,282,504 B2 (ARMISTEAD et al.) 16 October 2007 (16.10.2007), col 3, ln 44 - col 6, ln 29, col 6, ln 63-67; col 13, ln 3-31, 41-44; col 15, ln 25-41.	1-3 and 14-22
Y	EP 0 973 746 B1 (WISSNER et al.) 24 September 2003 (24.09.2003), para [0013]; [0046] - [0049]; [0074].	1-3 and 14-22
Y	CAVASOTTO et al., In silico identification of novel EGFR inhibitors with antiproliferative activity against cancer cells, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2006, Vol. 16, pp 1969-1974. Abstract; pg 1970 - pg 1973.	1-3 and 14-22
<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 "I" 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 11 December 2011 (11.12.2011)	Date of mailing of the international search report <div style="text-align: center; font-size: 1.2em; font-weight: bold;">30 DEC 2011</div>	
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: <div style="text-align: right;">Lee W. Young</div> <div style="font-size: 0.8em;"> PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774 </div>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 11/47183

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.: 4-13 and 23-30
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 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	
	A 6 1 K 31/4709	

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

(74) 代理人 100126099

弁理士 反町 洋

(74) 代理人 100137497

弁理士 大森 未知子

(74) 代理人 100176083

弁理士 松山 祐子

(72) 発明者 リンダ、エヌ・カシジャス

アメリカ合衆国ペンシルバニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1 2 5 0

(72) 発明者 アダム、ケネス、チャーンレイ

アメリカ合衆国ペンシルバニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1 2 5 0

(72) 発明者 パメラ、エイ、ハイル

アメリカ合衆国ペンシルバニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1 2 5 0

(72) 発明者 テリー、ピンセント、ヒューズ

アメリカ合衆国ペンシルバニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1 2 5 0

(72) 発明者 ロバート、ダブリュ・マーキス、ジュニア

アメリカ合衆国ペンシルバニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1 2 5 0

(72) 発明者 ジョン、エフ、メールマン

アメリカ合衆国ペンシルバニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1 2 5 0

(72) 発明者 マイケル、ライリー

アメリカ合衆国ペンシルバニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1 2 5 0

(72) 発明者 ジョセフ、ジェイ・ロマーノ

アメリカ合衆国ペンシルバニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1 2 5 0

(72) 発明者 ロバート、アール・シングハウス、ジュニア

アメリカ合衆国ペンシルバニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1 2 5 0

Fターム(参考) 4C063 AA01 AA03 CC22 CC75 CC78 DD14 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC36 GA02 GA07 MA01 MA04 NA14 ZA01

ZA33 ZA36 ZA59 ZA68 ZA75 ZA89 ZA96 ZB08 ZB11 ZB15
ZB26 ZC35 ZC41