

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5985509号
(P5985509)

(45) 発行日 平成28年9月6日(2016.9.6)

(24) 登録日 平成28年8月12日(2016.8.12)

(51) Int.Cl.		F I	
C07D 223/16	(2006.01)	C07D 223/16	CSPA
C07D 413/10	(2006.01)	C07D 413/10	
A61K 31/55	(2006.01)	A61K 31/55	
A61P 43/00	(2006.01)	A61P 43/00	105
A61P 37/02	(2006.01)	A61P 37/02	

請求項の数 27 (全 97 頁)

(21) 出願番号 特願2013-549547 (P2013-549547)
 (86) (22) 出願日 平成24年1月12日(2012.1.12)
 (65) 公表番号 特表2014-505692 (P2014-505692A)
 (43) 公表日 平成26年3月6日(2014.3.6)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2012/021110
 (87) 国際公開番号 W02012/097173
 (87) 国際公開日 平成24年7月19日(2012.7.19)
 審査請求日 平成27年1月8日(2015.1.8)
 (31) 優先権主張番号 61/432,068
 (32) 優先日 平成23年1月12日(2011.1.12)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 511027770
 ベンティアルエックス ファーマシュー
 ティカルズ, インコーポレイテッド
 VentiRx Pharmaceuti
 cals, Inc.
 アメリカ合衆国 ワシントン 98101
 , シアトル, セカンド アベニュー
 1191, スイート 1105
 (73) 特許権者 504344509
 アレイ バイオファーマ、インコーポレイ
 テッド
 アメリカ合衆国 80301 コロラド、
 ボールダー、 ウォールナット ストリ
 ト 3200

最終頁に続く

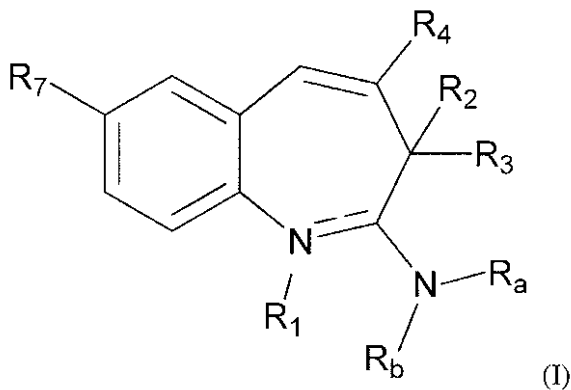
(54) 【発明の名称】 TOLL様受容体調節薬としての置換ベンゾアゼピン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I を有する化合物または薬学的に許容されるその塩。

【化1】



(式中、

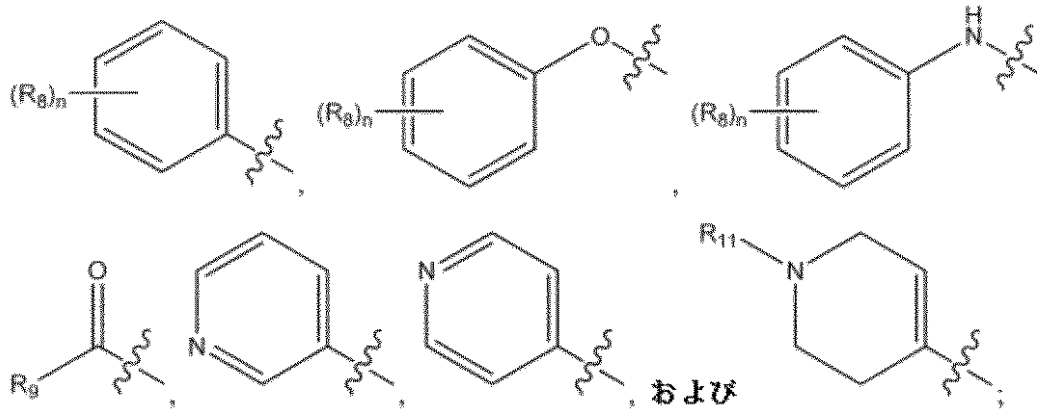
【化2】

は、二重結合または単結合であり、

R_2 および R_3 は独立に、H および非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択されるか、または R_2 および R_3 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、3 から7員を有する飽和炭素環を形成しているか、または R_3 と R_a または R_b の一方とは、それらが結合している原子と一緒に、5員～7員の複素環式環を形成しており、

R_7 は、下記からなる群から選択され、

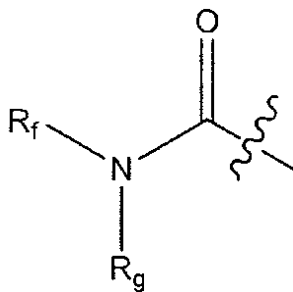
【化3】



n は、0、1、2 または 3 であり、

R_8 はそれぞれ独立に、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル、ニトロ、非置換または置換のカルボニルアミノ、非置換または置換のスルホンアミド、1 または 2 個の 5員または 6員の環ならびに N、O、および S から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含む非置換または置換の複素環、ならびに

【化4】



から選択され、

R_9 は、非置換もしくは置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル、非置換もしくは置換の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-NR_hR_j$ であり、

R_f および R_g はそれぞれ独立に、H、非置換または置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または R_f および R_g は、それらが結合している窒素原子と一緒に、1 または 2 個の 5員または 6員の環ならびに場合によって N、O、および S から選択される 1～3 個の追加のヘテロ原子を含む複素環を形成しており、

R_h および R_j はそれぞれ独立に、H、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル、非置換または置換の $C_6 \sim C_{10}$ アリールであるか、または R_h および R_j は、それらが結合している窒素原子と一緒に、1 または 2 個の 5員または 6員の環ならびに場合によ

10

20

30

40

50

ってN、O、およびSから選択される1～3個の追加のヘテロ原子を含む複素環を形成しており；

R_{11} は、H、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルコシカルボニル、3～7員の炭素環置換のカルボニル、または5～7員のヘテロシクリル置換のカルボニルであり、

R_4 は、H、ハロゲン、非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $-C(O)NR_cR_d$ 、または $-C(O)OR_{10}$ であり、

R_c および R_d は独立に、Hおよび非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルは場合によって、アミノカルボニルまたはヒドロキシルで置換されており、

R_{10} は、Hおよび $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、ここで、前記アルキルは場合によって、1個または複数の $-OH$ で置換されており、

R_a および R_b は独立に、H、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル、非置換または置換の $C_2 \sim C_6$ アルケニル、非置換または置換の $C_2 \sim C_6$ アルキニル、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコシカルボニル置換アミノ、および R_e から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルは場合によって、1個または複数の $-OR_{10}$ または R_e で置換されているか、または R_e と R_a または R_b の一方とは、それらが結合している原子と一緒にあって、5～7員の複素環式環を形成しており、

R_e は、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、および $-N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2$ から選択され、

【化5】

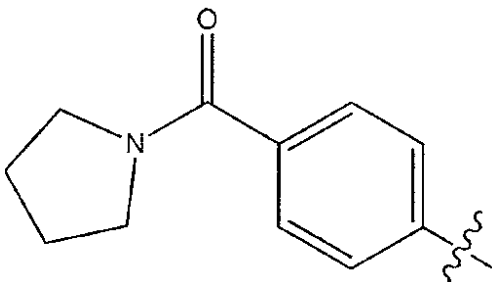
が二重結合である場合、 R_1 は存在せず、

【化6】

が単結合である場合、 R_1 はHであるか、または R_1 と R_a または R_b の一方とは接続して、5～7環員を有する飽和か、部分不飽和か、または不飽和複素環を形成しており、 R_a または R_b の他方は、環不飽和に合わせる必要に応じて水素であるか、または存在しなくてよいが、

ただし、 R_7 が、

【化7】



である場合、 R_4 は、 R_{10} が $C_1 \sim C_6$ アルキルである $-COOR_{10}$ 、または R_c および R_d が両方とも非置換の $C_1 \sim C_6$ （低級）アルキルである $-CONR_cR_d$ ではなく、 R_a および R_b の両方が、H、非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび R_e から選択されることはないことを条件とする。）

10

20

30

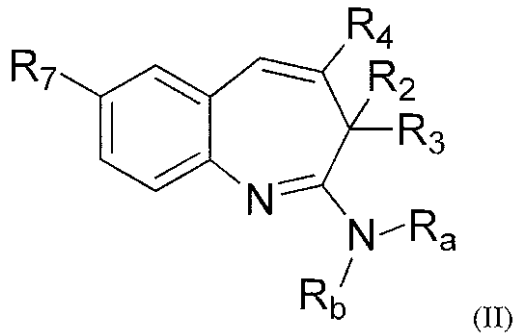
40

50

【請求項 2】

式 I I を有する請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【化 8】

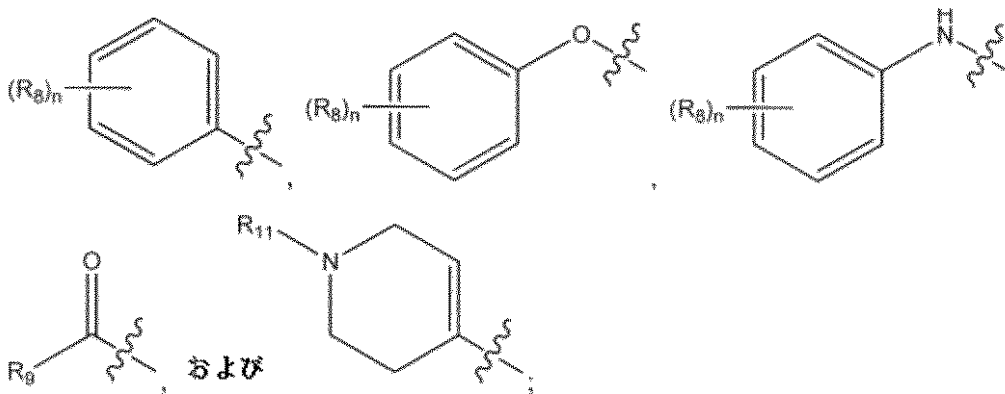


10

(式中、

R_7 は、

【化 9】



20

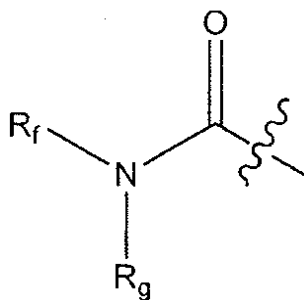
からなる群から選択され、

n は、0、1、2、または3であり、

R_8 はそれぞれ独立に、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル、非置換または置換のカルボニルアミノ、非置換または置換のスルホンアミド、1または2個の5員または6員の環を含み、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む非置換または置換の複素環、ならびに

30

【化 10】



40

から選択され、

R_9 は、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルコキシまたは $-NR_hR_i$ であり、

R_f および R_g はそれぞれ独立に、H、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または R_f および R_g は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、1または

50

2個の5員または6員の環ならびに場合によってN、O、およびSから選択される1~3個の追加のヘテロ原子を含む複素環を形成しており、

R_h および R_j はそれぞれ独立に、H、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または R_h および R_j は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、1または2個の5員または6員の環ならびに場合によってN、O、およびSから選択される1~3個の追加のヘテロ原子を含む複素環を形成しており、

R_{11} は、H、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル、3~7員の炭素環置換のカルボニル、または5~7員のヘテロシクリル置換のカルボニルであり、

R_4 は、H、 $-C(O)NR_cR_d$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 、ハロゲン、および非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、

R_c および R_d は独立に、Hおよび非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ は場合によって、アミノカルボニルまたはヒドロキシルで置換されており、

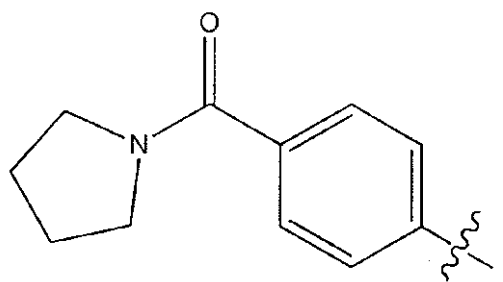
R_{10} は、1個または複数の $-OH$ で場合によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R_a および R_b は独立に、H、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル、非置換または置換の $C_2 \sim C_6$ アルケニル、非置換または置換の $C_2 \sim C_6$ アルキニル、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル置換アミノ、および R_e から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、1個または複数の $-OH$ 、 $-OR_{10}$ または R_e で場合によって置換されているか、または R_3 と R_a または R_b の一方とは、それらが結合している原子と一緒にあって、5~7員の複素環式環を形成しており、

R_e は、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、および $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ から選択されるが、

但し、 R_4 が $-C(O)OR_{10}$ であり、 R_7 が

【化11】



である場合、 R_a も R_b も H または非置換もしくは置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルではないことを条件とする。))

【請求項3】

R_4 が、H、ハロゲン、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $-C(O)OR_{10}$ である、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

R_4 が、 $-C(O)OR_{10}$ であり、ここで、 R_{10} がアルキルである、請求項1から3のいずれかに記載の化合物。

【請求項5】

R_{10} がエチルである、請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

R_4 が $-C(O)NR_cR_d$ であり、ここで、 R_c および R_d は両方ともアルキルである、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項7】

R_c および R_d が両方ともプロピルである、請求項6に記載の化合物。

10

20

30

40

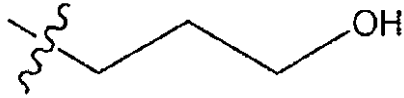
50

【請求項 8】

R_c または R_d の少なくとも一方が、1 個の -OH で置換されているアルキルである、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 9】

R_c および R_d の一方が
【化 1 2】



10

であり、他方がプロピルである、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

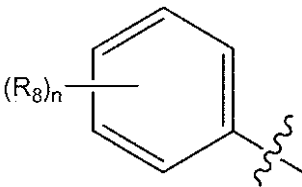
R_4 が Br である、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 11】

R_4 がメチルまたはエチルである、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 12】

R_7 が、
【化 1 3】



20

であり、 n が、1、2、または 3 である、請求項 1 から 11 のいずれかに記載の化合物。

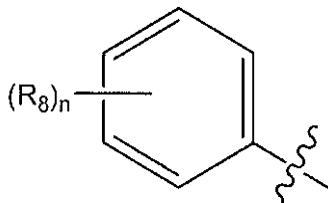
【請求項 13】

R_7 が 3 - メチルフェニルでも 3, 4 - ジクロロフェニルでもない、請求項 12 に記載の化合物。

30

【請求項 14】

R_7 が、
【化 1 4】



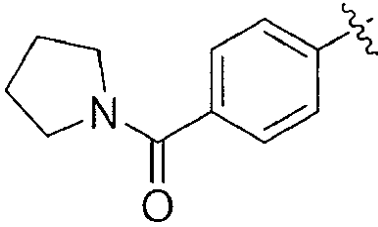
40

ではなく、ここで n が 1 であり、 R_8 がシクロプロピル置換のカルボニルアミノである請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 15】

R_7 が、

【化 1 5】



である、請求項 1 から 1 1 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 6】

10

R_a および R_b のうちの少なくとも 1 個が、水素ではない、請求項 1 から 1 5 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 7】

R_a および R_b の一方がアルキルであり、他方が水素である、請求項 1 から 1 5 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 8】

R_a および R_b のうちの 1 個または複数が、 R_e で置換されているアルキルである、請求項 1 から 1 5 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 9】

R_a および R_b が両方ともアルキルである、請求項 1 から 1 5 のいずれかに記載の化合物。

20

【請求項 2 0】

R_a および R_b の一方が、 R_e であり、 R_a および R_b の他方が水素である、請求項 1 から 1 5 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 2 1】

R_2 および R_3 のうちの少なくとも 1 個が水素ではない、請求項 1 から 2 0 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 2 2】

R_2 および R_3 が接続して、飽和炭素環を形成している、請求項 1 から 2 0 のいずれかに記載の化合物。

30

【請求項 2 3】

前記飽和炭素環がシクロプロピルである、請求項 2 2 に記載の化合物。

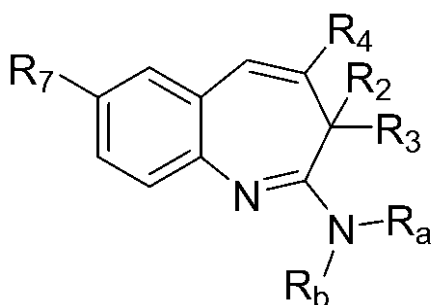
【請求項 2 4】

請求項 1 から 2 3 のいずれかに記載の化合物または薬学的に許容されるその塩と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

【請求項 2 5】

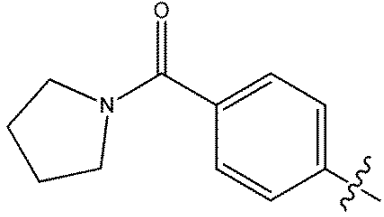
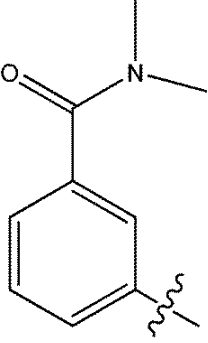
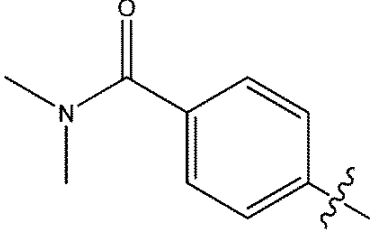
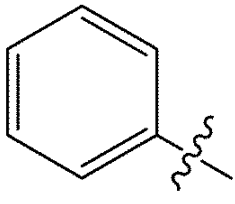
次式：

【化 1 6】



40

(式中、 R_a 、 R_b 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_7 の組み合わせは、以下

化合物 番号	R_7	R_4	R_{2a}, R_{3a}	R_{2b}	R_{3b}	
3010		COOH	H, H	H	H	10
3058		COOEt	H, H	H	H	20
2937		COOEt	H, H	H	H	
2882		COOEt	H, H	H	H	30

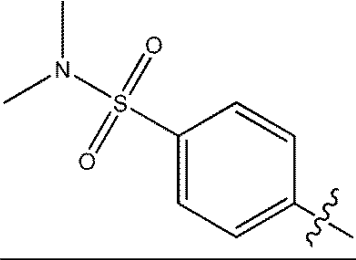
<u>3096</u>	<u>2-メチルフェニル</u>	<u>COOEt</u>	<u>H, H</u>	<u>H</u>	<u>H</u>
<u>3141</u>	<u>2-i-Pr-フェニル</u>	<u>COOEt</u>	<u>H, H</u>	<u>H</u>	<u>H</u>
<u>3287</u>	<u>3-メチルフェニル</u>	<u>COOEt</u>	<u>H, H</u>	<u>H</u>	<u>H</u>
<u>3272</u>	<u>4-メチルフェニル</u>	<u>COOEt</u>	<u>H, H</u>	<u>H</u>	<u>H</u>
<u>3162</u>	<u>2,6 -ジメチルフェニル</u>	<u>COOEt</u>	<u>H, H</u>	<u>H</u>	<u>H</u>
<u>3264</u>	<u>2-メトキシフェニル</u>	<u>COOEt</u>	<u>H, H</u>	<u>H</u>	<u>H</u>

10

20

30

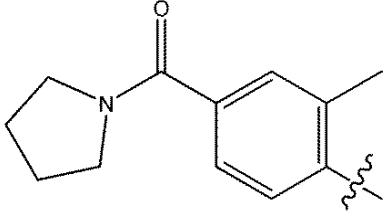
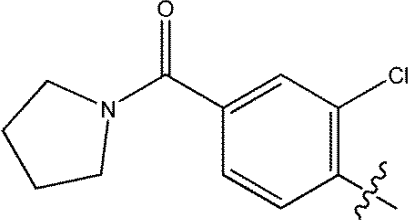
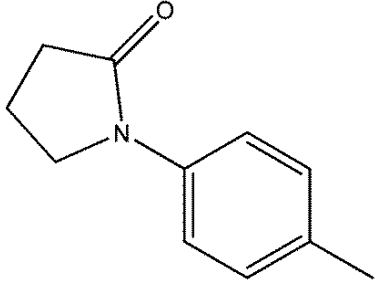
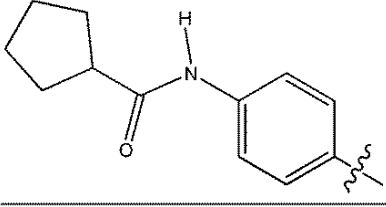
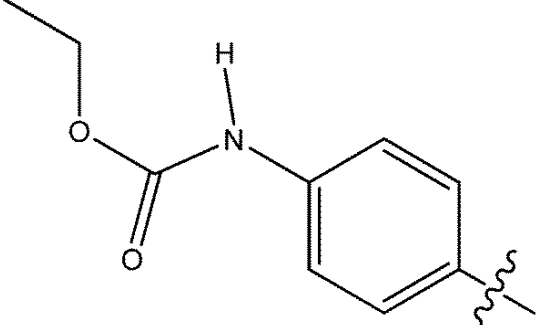
<u>3267</u>	<u>3-メトキシフェニル</u>	<u>COOEt</u>	<u>H, H</u>	<u>H</u>	<u>H</u>	
<u>3098</u>	<u>4-メトキシフェニル</u>	<u>COOEt</u>	<u>H, H</u>	<u>H</u>	<u>H</u>	10
<u>3127</u>	<u>2-クロロフェニル</u>	<u>COOEt</u>	<u>H, H</u>	<u>H</u>	<u>H</u>	
<u>3155</u>	<u>2,3-ジクロロフェニル</u>	<u>COOEt</u>	<u>H, H</u>	<u>H</u>	<u>H</u>	20
<u>3102</u>	<u>3,4-ジクロロフェニル</u>	<u>COOEt</u>	<u>H, H</u>	<u>H</u>	<u>H</u>	
<u>3294</u>	<u>2-クロロ-3-メチルフェニル</u>	<u>COOEt</u>	<u>H, H</u>	<u>H</u>	<u>H</u>	30

<u>3386</u>	<u>2-クロロ-3-メトキシフェニル</u>	<u>COOEt</u>	<u>H, H</u>	<u>H</u>	<u>H</u>
<u>3126</u>	<u>2-トリフルオロメチルフェニル</u>	<u>COOEt</u>	<u>H, H</u>	<u>H</u>	<u>H</u>
<u>3059</u>	<u>3-トリフルオロメチルフェニル</u>	<u>COOEt</u>	<u>H, H</u>	<u>H</u>	<u>H</u>
<u>3101</u>	<u>4-エトキシカルボニルフェニル</u>	<u>COOEt</u>	<u>H, H</u>	<u>H</u>	<u>H</u>
<u>3156</u>	<u>4-ニトロ</u>	<u>COOEt</u>	<u>H, H</u>	<u>H</u>	<u>H</u>
<u>3055</u>		<u>COOEt</u>	<u>H, H</u>	<u>H</u>	<u>H</u>

10

20

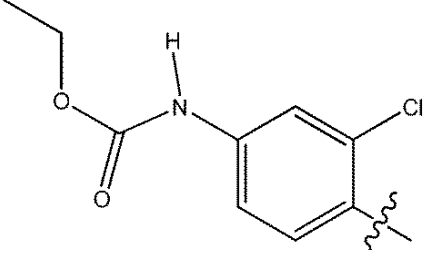
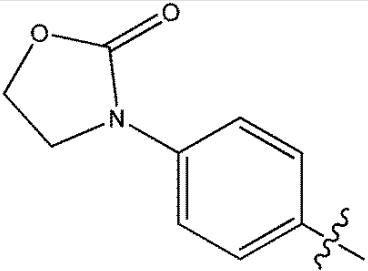
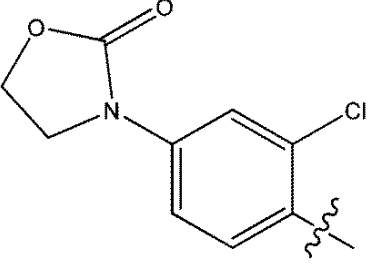
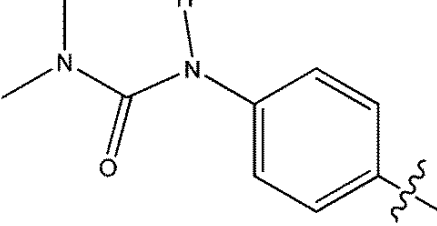
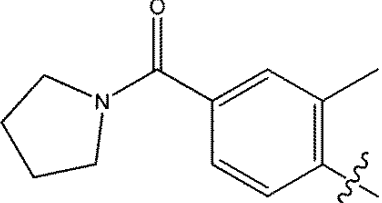
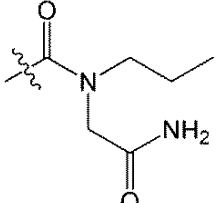
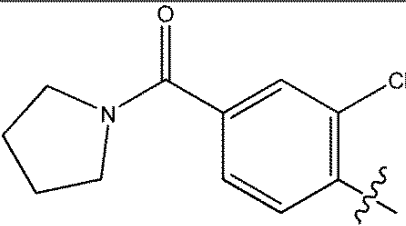
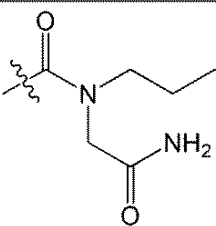
30

3119	 <chem>CCOC(=O)N1CCCC1C(=O)c2ccc(C)c(wavy)cc2</chem>	<u>COOEt</u>	<u>H, H</u>	<u>H</u>	<u>H</u>
3322	 <chem>CCOC(=O)N1CCCC1C(=O)c2ccc(Cl)c(wavy)cc2</chem>	<u>COOEt</u>	<u>H, H</u>	<u>H</u>	<u>H</u>
3190	 <chem>CCOC(=O)N1CCCC1Nc2ccc(C)cc2</chem>	<u>COOEt</u>	<u>H, H</u>	<u>H</u>	<u>H</u>
3198	 <chem>CCOC(=O)N1CCCC1C(=O)Nc2ccc(wavy)cc2</chem>	<u>COOEt</u>	<u>H, H</u>	<u>H</u>	<u>H</u>
3199	 <chem>CCOC(=O)CNCc1ccc(wavy)cc1</chem>	<u>COOEt</u>	<u>H, H</u>	<u>H</u>	<u>H</u>

10

20

30

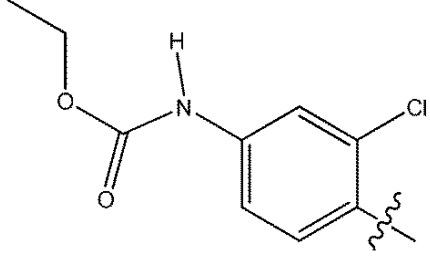
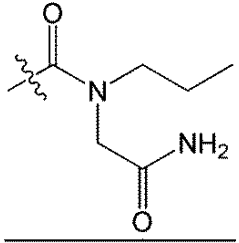
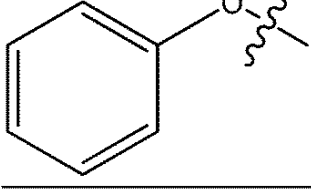
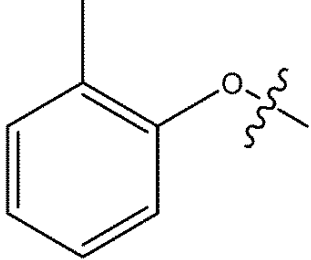
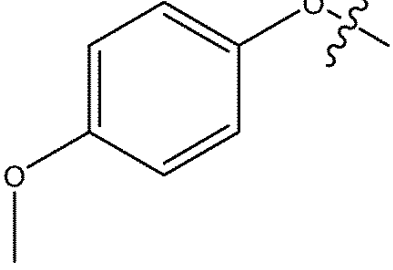
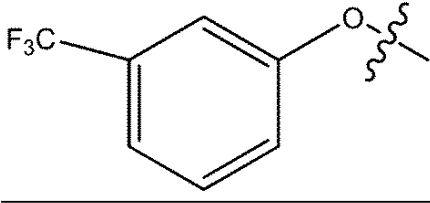
3261		COOEt	<u>H, H</u>	<u>H</u>	<u>H</u>
3300		COOEt	<u>H, H</u>	<u>H</u>	<u>H</u>
3387		COOEt	<u>H, H</u>	<u>H</u>	<u>H</u>
3290		COOEt	<u>H, H</u>	<u>H</u>	<u>H</u>
3343			<u>H, H</u>	<u>H</u>	<u>H</u>
3342			<u>H, H</u>	<u>H</u>	<u>H</u>

10

20

30

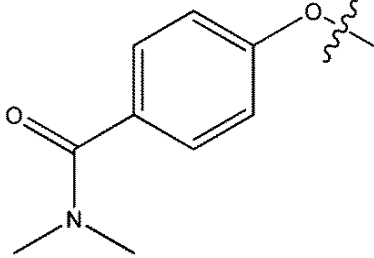
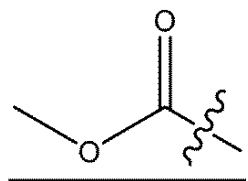
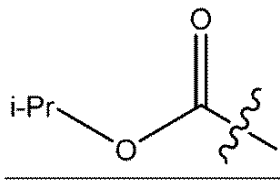
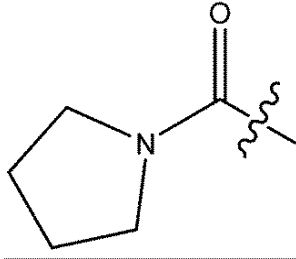
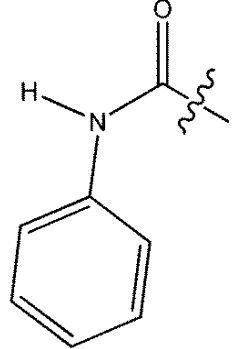
40

3336			<u>H, H</u>	<u>H</u>	<u>H</u>
2946		<u>COOEt</u>	<u>H, H</u>	<u>H</u>	<u>H</u>
3128		<u>COOEt</u>	<u>H, H</u>	<u>H</u>	<u>H</u>
3125		<u>COOEt</u>	<u>H, H</u>	<u>H</u>	<u>H</u>
3046		<u>COOEt</u>	<u>H, H</u>	<u>H</u>	<u>H</u>

10

20

30

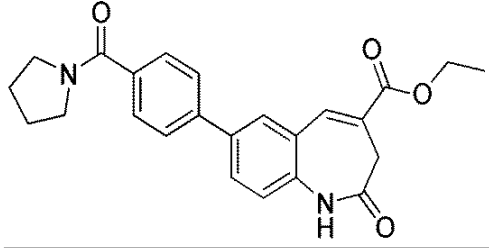
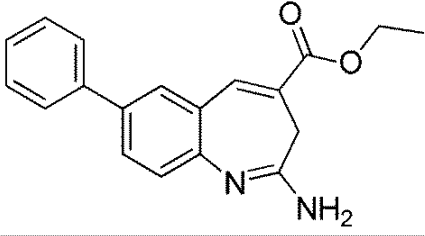
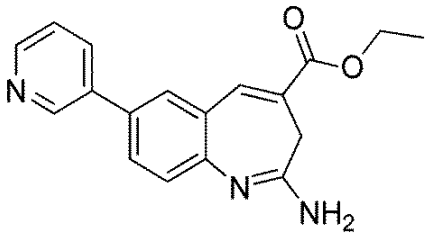
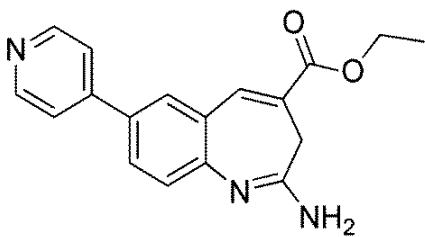
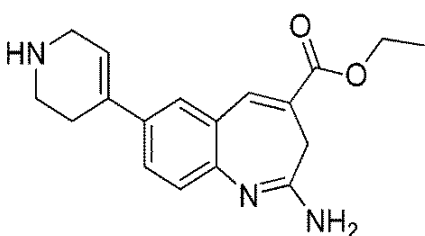
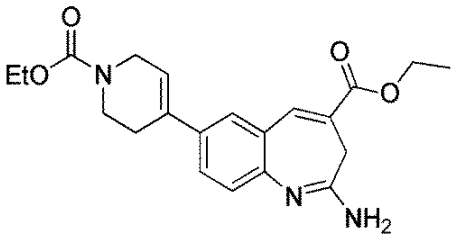
3093		<u>COOEt</u>	<u>H, H</u>	<u>H</u>	<u>H</u>
3057		<u>COOEt</u>	<u>H, H</u>	<u>H</u>	<u>H</u>
3197		<u>COOEt</u>	<u>H, H</u>	<u>H</u>	<u>H</u>
3094		<u>COOEt</u>	<u>H, H</u>	<u>H</u>	<u>H</u>
3095		<u>COOEt</u>	<u>H, H</u>	<u>H</u>	<u>H</u>

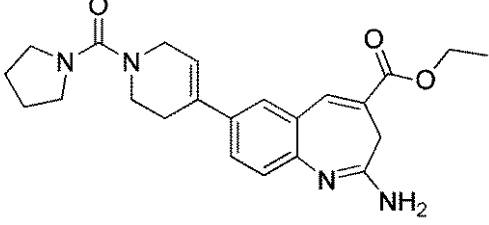
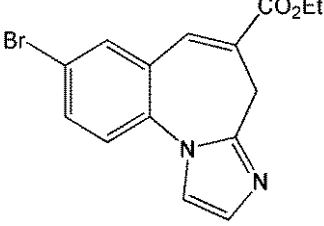
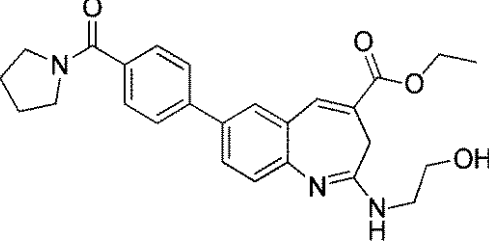
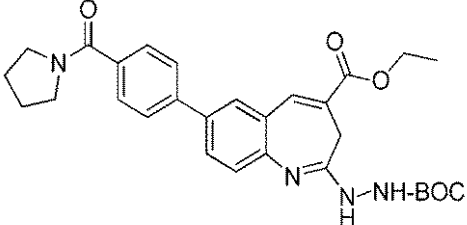
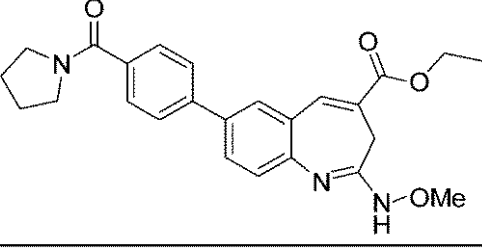
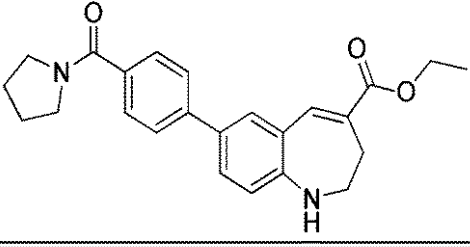
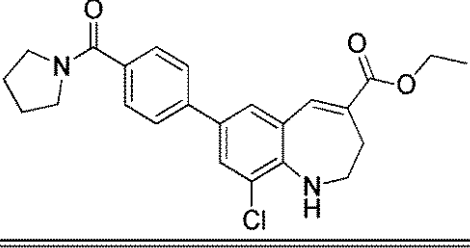
10

20

30

から選択される)で示される化合物、または以下

<u>764</u>		
<u>2882</u>		10
<u>2935</u>		20
<u>3036</u>		
<u>3142</u>		30
<u>3202</u>		40

<u>3254</u>	
<u>2895</u>	
<u>2968</u>	
<u>2967</u>	
<u>2930</u>	
<u>2997</u>	
<u>3054</u>	

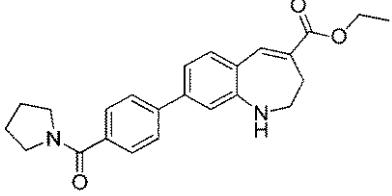
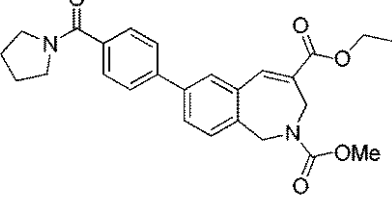
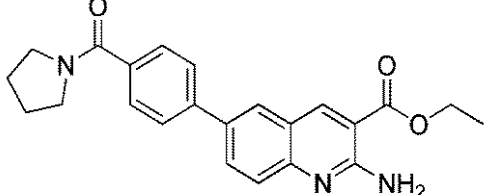
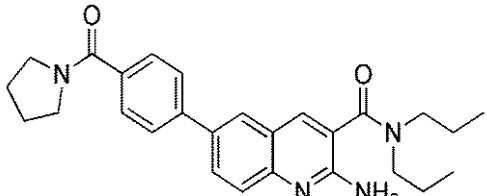
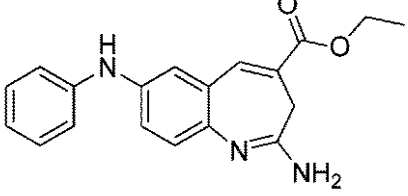
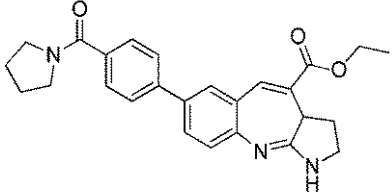
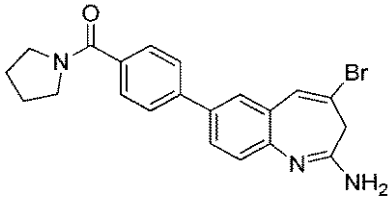
10

20

30

40

50

3062		
3228		10
2881		
2988		20
3097		
3448		30
3444		40

のいずれか1つから選択される、化合物。

【請求項26】

T L R 7および/またはT L R 8に媒介される状態の治療で使用するための請求項1から23または25のいずれかに記載の化合物。

【請求項27】

自己免疫疾患の治療で使用するための、請求項1から23または25のいずれかに記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる2011年1月12日出願の米国特許仮出願第61/432,068号の優先権および利益を主張するものである。

【0002】

本発明は、免疫機能を調節するための方法および組成物に関する。より詳細には、本発明は、TLR7 - および/またはTLR8に媒介されるシグナル伝達を調節する組成物および方法に関する。

【背景技術】

【0003】

先天免疫および適応免疫のいずれか、または両方の刺激を包含する免疫系の刺激は、受容者に保護的か、または有害かのいずれかの生理的結果をもたらし得る複雑な現象である。近年では、適応免疫を開始させ、支持すると考えられている先天免疫のベースにある機構に対する関心が高まっている。この関心は一部では、病原体関連分子パターン(PAMP)のための受容体として先天免疫に関与していると考えられているToll様受容体(TLR)として知られている高度に保存されているパターン認識受容体タンパク質のファミリーが最近発見されたことによって高まっている。したがって、自己免疫、炎症、アレルギー、喘息、移植片拒絶、移植片対宿主疾患(GvHD)、感染、癌、および免疫不全を伴う状態に対する治療アプローチに影響を及ぼし得るので、先天免疫を調節するのに有用な組成物および方法は非常に重要である。

【0004】

Toll様受容体(TLR)は、生体(哺乳動物を含めて)が微生物を検出し、先天免疫応答を開始することを可能にするI型膜貫通タンパク質である(Beutler, B., Nature 2004, 430: 257~263頁)。これらは、相同性細胞質ドメインおよびロイシンリッチな細胞外ドメインを含有し、典型的には、細胞外(または内部移行した)シグナルを感知し、続いて、MyD88(ミエロイド系分化因子88)などのアダプター分子を介してシグナル伝達カスケードを開始するホモダイマーを形成する。そのような高い相同性がTLRの細胞質ドメインにはあり、このことは当初は、同様のシグナル伝達経路が全てのTLRについて存在することを示唆していた(Re, F., Strominger, J. L., Immunobiology 2004, 209: 191~198)。確かに、TLRは全て、NF-kBおよびMAPキナーゼを活性化させるが、しかしながら、TLF活性化に由来するサイトカイン/ケモカイン放出プロファイルは、TLRそれぞれによって独特であるようである。加えて、TLRを刺激するシグナル伝達経路は、サイトカイン受容体IL-1Rが誘発する経路と非常に似ている。このことは、これらの受容体が共有する相同性の、即ち、TIR(Toll/IL-IR相同性)ドメインのせいである可能性がある。TIRドメインがTLRにおいて活性化され、MyD88が補充されると、セリン/トレオニンキナーゼのIRAKファミリーの活性が生じ、このことは最終的に、Ik-Bの分解およびNF-kBの活性化を促進する(Means, T. K., Life Sci. 2000, 68: 241~258)。このカスケードは、細胞外刺激が細胞内事象を促進するように設計されているように見える一方で、一部のTLRがエンドソームへと移動して、そこでもシグナル伝達が開始され得るという証拠が存在する。このプロセスは、抱き込まれた微生物との密接な接触を可能にし、これらの受容体が先天免疫応答において果たす役割と一致する(Underhill, D. M., Nature 1999, 401: 811~815)。このプロセスはまた、損傷を受けた組織(例えば、炎症性疾患における)またはアポトーシスによって放出される宿主核酸が、エンドソーム提示を介して応答を作動させることを可能にする。哺乳動物には、この迅速な応答を調整する11種のTLRが存在する。先天免疫応答が、微生物に起因するTLR活性化パターンを介して適応免疫応答を開始させるという数年前に提唱された仮定(Janeway, C. A., Jr., Cold Spring Harb. Syrup. Quant. Biol. 1989, 54: 1~13)は現在、実証されている

10

20

30

40

50

。したがって、多様な群の感染性生物によって示される病原体関連分子パターン（PAMP）は、ある種のサイトカイン、ケモカインおよび成長因子を伴う先天免疫応答をもたらす。続いて、感染性病原体に合った精密な適応免疫応答を抗原提示を介してもたらす、抗体産生および細胞毒性T細胞発生をもたらす。

【0005】

グラム陰性菌リポ多糖（LPS）は、アジュバントおよび免疫刺激薬として、ならびに敗血症性ショックに似ている炎症性反応を哺乳動物において誘発するための薬理的ツールとして長年認められている。遺伝的アプローチを使用したところ、TLR4は、LPSのための受容体と同定された。LPSがTLR4のアゴニストであるという発見は、ワクチンおよびヒト疾患療法のためのTLR調節の有用性を説明している（Aderem, A. ; Ulevitch, R. J.、Nature 2000、406：782～787）。現在では、様々なTLRアゴニストが、ある種の細胞種の増殖およびアポトーシスを調節することに加えて、B細胞、好中球、肥満細胞、好酸球、内皮細胞および数種の上皮細胞を活性化し得ることが認められている。

10

【0006】

今日までに、多少似ているところのあるTLR7およびTLR8は、エンドソームコンパートメント中に見出される一本鎖RNAのための受容体として特性決定されており、したがって、ウイルス攻撃に対する免疫応答のために重要であると考えられている。承認されている局所抗ウイルス薬/抗癌薬であるイミキモドは最近、ある種の皮膚障害において臨床的有効性が実証されたTLR7アゴニストとして記載されている（Miller R. L.ら、Int. J. Immunopharm. 1999、21：1～14）。この小分子薬物は、ssRNAの構造的模倣物質として記載されている。TLR8は2000年（Du, X.ら、European Cytokine Network 2000年（9月）、11（3）：362～371）に初めて記載され、ウイルス感染に対する先天免疫応答に関与していることに迅速に帰せられた（Miettinen, M.ら、Gene and Immunity 2001年（10月）、2（6）：349～355頁）。

20

【0007】

最近では、抗ウイルス活性を有するある種のイミダゾキノリン化合物はTLR7およびTLR8のリガンドであることが報告された（Hemmi H.ら、（2002）Nat. Immunol. 3：196～200；Jurk M.ら、（2002）Nat. Immunol. 3：499）。イミダゾキノリンは、抗ウイルス特性および抗腫瘍特性を有する強力な免疫細胞の合成活性化因子である。野生型およびMyD88欠損マウスに由来するマクロファージを使用して、Hemmiらは最近、イミキモドおよびレシキモド（R848）の2種のイミダゾキノリンが、腫瘍壊死因子（TNF）およびインターロイキン-12（IL-12）を誘発し、TLRを介しての活性化と一致して野生型細胞においてのみ、NF- κ Bを活性化することを報告した（Hemmi H.ら、（2002）Nat. Immunol. 3：196～200）。他のTLRではなく、TLR7を欠損しているマウスからのマクロファージは、これらのイミダゾキノリンに反応して、検出可能なサイトカインを産生しなかった。加えてイミダゾキノリンは、TLR7-/-マウスではなく野生型からの細胞において、脾臓B細胞の用量依存性増殖および細胞内シグナル伝達カスケードの活性化を誘発した。ルシフェラーゼ分析によって、ヒト胎児由来腎臓細胞におけるヒトTLR2またはTLR4ではなく、ヒトTLR7の発現は、レシキモドに反応してNF- κ B活性化をもたらすことが確立されている。したがって、Hemmiらの所見は、これらのイミダゾキノリン化合物は、TLR7を介してのシグナル伝達を誘発し得るTLR7の非天然リガンドであることを示唆している。最近では、R848もヒトTLR8のリガンドであることが報告された（Jurk M.ら、（2002）Nat. Immunol. 3：499）。

30

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

50

【0008】

T o l l 様受容体を調節する化合物の多大な治療可能性を考慮すると、既に成されている研究にも関わらず、その使用および治療効果の拡大の必要性はますます大きくなっている。

【課題を解決するための手段】

【0009】

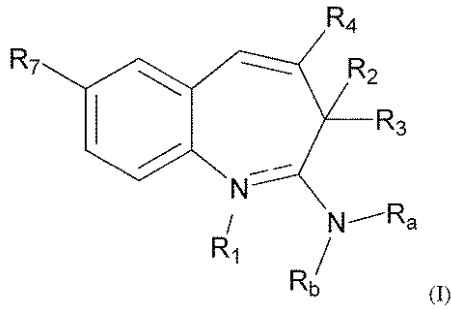
本明細書に記載されている組成物は、インビトロおよびインビボで免疫応答を調節するために有用である。そのような組成物は、炎症性障害および自己免疫障害を包含する望ましくない免疫活性を伴う状態を治療または予防する方法においてなど、いくつかの臨床用途で使用される。

10

【0010】

特に本発明は、式 I を有する化合物またはその塩に関する：

【化 1】



20

[式中、

【化 2】



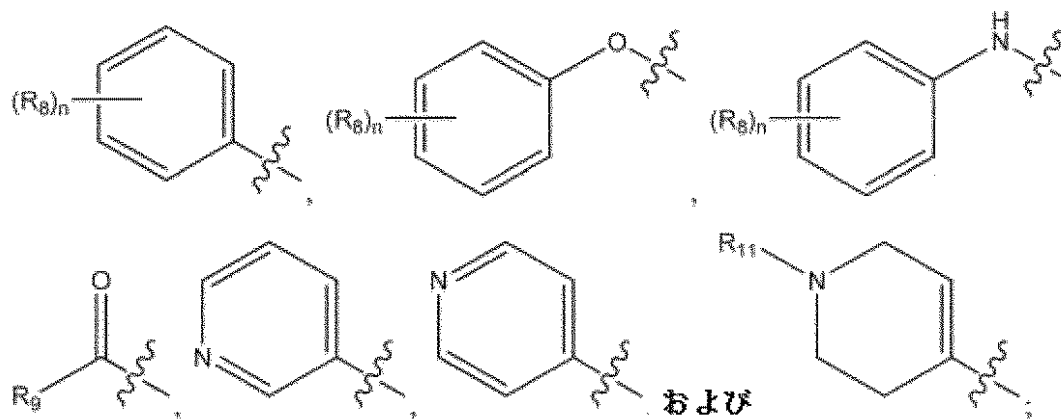
は、二重結合または単結合であり；

30

R₂ および R₃ は独立に、H および非置換または置換の C₁ ~ C₆ アルキルから選択されるか、または R₂ および R₃ は、それらが結合している炭素原子と一緒に、3 から 7 員を有する飽和炭素環を形成しているか、または R₃ と R_a または R_b の一方とは、それらが結合している原子と一緒に、5 員 ~ 7 員の複素環式環を形成しており；

R₇ は、下記からなる群から選択され：

【化 3】



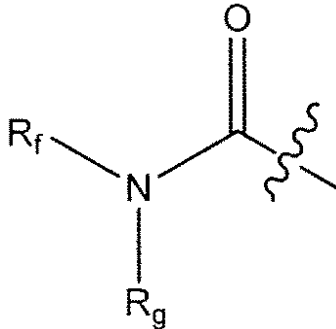
40

n は、0、1、2 または 3 であり；

50

R_8 はそれぞれ独立に、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルコシカルボニル、ニトロ、非置換または置換のカルボニルアミノ、非置換または置換のスルホンアミド、1または2個の5員または6員の環ならびにN、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む非置換または置換の複素環、ならびに

【化4】



10

から選択され；

R_9 は、非置換もしくは置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル、非置換もしくは置換の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-NR_hR_j$ であり；

R_f および R_g はそれぞれ独立に、H、非置換または置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または R_f および R_g は、それらが結合している窒素原子と一緒に、1または2個の5員または6員の環ならびに場合によってN、O、およびSから選択される1~3個の追加のヘテロ原子を含む複素環を形成しており；

20

R_h および R_j はそれぞれ独立に、H、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル、非置換または置換の $C_6 \sim C_{10}$ アリールであるか、または R_h および R_j は、それらが結合している窒素原子と一緒に、1または2個の5員または6員の環ならびに場合によってN、O、およびSから選択される1~3個の追加のヘテロ原子を含む複素環を形成しており；

R_{11} は、H、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルコシカルボニル、3~7員の炭素環置換のカルボニル、または5~7員のヘテロシクリル置換のカルボニルであり；

30

R_4 は、H、ハロゲン、非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $-C(O)NR_cR_d$ 、または $-C(O)OR_{10}$ であり；

R_c および R_d は独立に、Hおよび非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルは場合によって、アミノカルボニルまたはヒドロキシルで置換されており；

R_{10} は、Hおよび $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、ここで、前記アルキルは場合によって、1個または複数の $-OH$ で置換されており；

R_a および R_b は独立に、H、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル、非置換または置換の $C_2 \sim C_6$ アルケニル、非置換または置換の $C_2 \sim C_6$ アルキニル、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコシカルボニル置換アミノ、および R_e から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルは場合によって、1個または複数の $-OR_{10}$ または R_e で置換されているか、または R_e と R_a または R_b の一方とは、それらが結合している原子と一緒に、5~7員の複素環式環を形成しており；

40

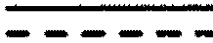
R_e は、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、および $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ から選択され；

【化5】

50

が二重結合である場合、 R_1 は存在せず、

【化 6】

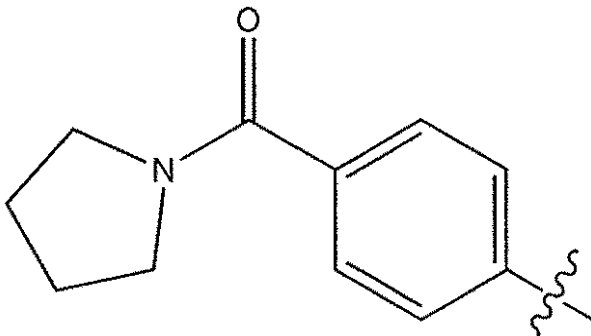


が単結合である場合、 R_1 は H であるか、または R_1 と R_a または R_b の一方とは接続して、5 ~ 7 環員を有する飽和か、部分不飽和か、または不飽和複素環を形成しており、 R_a または R_b の他方は、環不飽和に合わせる必要に応じて水素であるか、または存在しな

10

くてもよいが、
 ただし、 R_7 が、

【化 7】



20

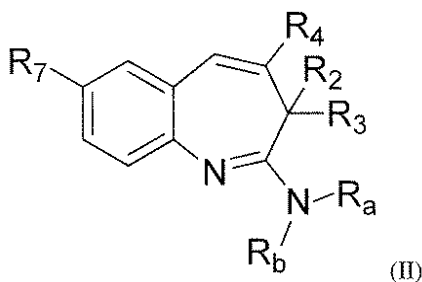
である場合、 R_4 は、 R_{10} が $C_1 \sim C_6$ アルキルである $-COOR_{10}$ ではないか、または R_c および R_d が両方とも非置換の $C_1 \sim C_6$ (低級) アルキルである $-CONR_c$ R_d ではなく、 R_a および R_b の両方が、H、非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび R_e から選択されることはないことを条件とする]。

【0011】

実施形態では、式 I を有する化合物は、式 (II) の化合物またはその塩である

【化 8】

30



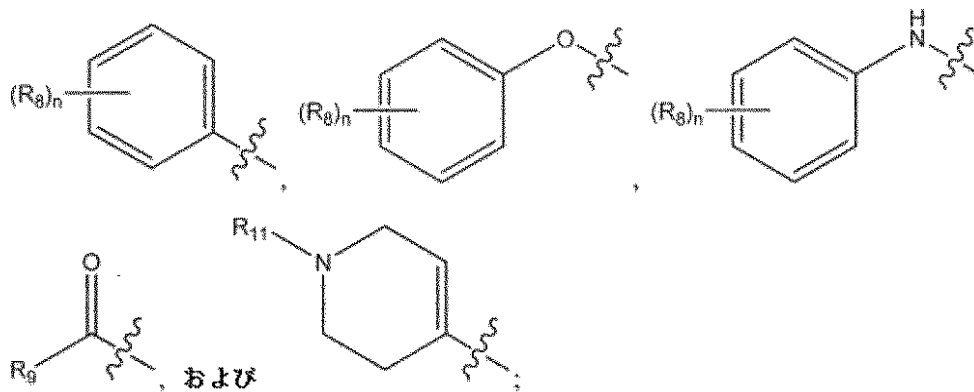
[式中、 R_2 および R_3 は独立に、H および非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択されるか、または R_2 および R_3 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、3 から 7 員を有する飽和炭素環を形成しているか、または R_3 と R_a または R_b の一方とは、それらが結合している原子と一緒にあって、5 ~ 7 員の複素環式環を形成しており

40

;

R_7 は、

【化9】



10

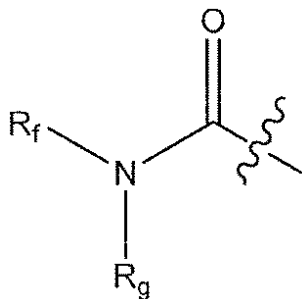
からなる群から選択され；

n は、0、1、2、または3であり；

R_8 はそれぞれ独立に、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル、非置換または置換のカルボニルアミノ、非置換または置換のスルホンアミド、1または2個の5員または6員の環を含み、N、O、およびSから選択される1

20

【化10】



30

から選択され；

R_9 は、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルコキシまたは $-NR_hR_i$ であり；

R_f および R_g はそれぞれ独立に、H、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または R_f および R_g は、それらが結合している窒素原子と一緒に、1または2個の5員または6員の環ならびに場合によってはN、O、およびSから選択される1~3個の追加のヘテロ原子を含む複素環を形成しており；

R_h および R_j はそれぞれ独立に、H、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または R_h および R_j は、それらが結合している窒素原子と一緒に、1または2個の5員または6員の環ならびに場合によってはN、O、およびSから選択される1~3個の追加のヘテロ原子を含む複素環を形成しており；

40

R_{11} は、H、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル、3~7員の炭素環置換のカルボニル、または5~7員のヘテロシクリル置換のカルボニルであり；

R_4 は、H、 $-C(O)NR_cR_d$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 、ハロゲン、および非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R_c および R_d は独立に、Hおよび非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ は場合によって、アミノカルボニルまたはヒドロキシルで置換されており；

50

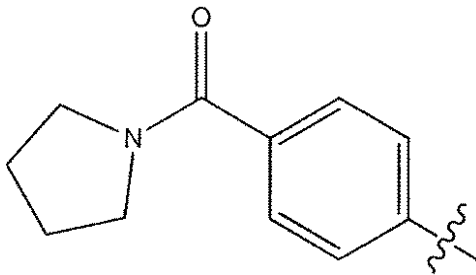
R_{10} は、1個または複数の $-OH$ で場合によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R_a および R_b は独立に、 H 、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル、非置換または置換の $C_2 \sim C_6$ アルケニル、非置換または置換の $C_2 \sim C_6$ アルキニル、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコシカルボニル置換アミノ、および R_e から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、1個または複数の $-OH$ 、 $-OR_{10}$ または R_e で場合によって置換されているか、または R_3 と R_a または R_b の一方とは、それらが結合している原子と一緒にあって、5～7員の複素環式環を形成しており；

R_e は、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、および $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ から選択されるが；

但し、 R_4 が $-C(O)OR_{10}$ であり、 R_7 が

【化11】



10

20

である場合、 R_a も R_b も H または非置換もしくは置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルではないことを条件とする]。

【0012】

一実施形態では、 R_4 は、 $-C(O)NR_cR_d$ ではない。

【0013】

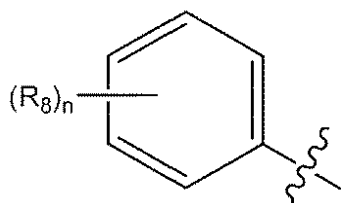
一実施形態では、 R_4 は、 R_c および R_d が両方とも非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルである $-C(O)NR_cR_d$ ではない。

【0014】

一実施形態では、 R_7 は、

30

【化12】



であり、 n は、1、2、または3である。

【0015】

一実施形態では、 R_7 は、3-メチルフェニルではない。

40

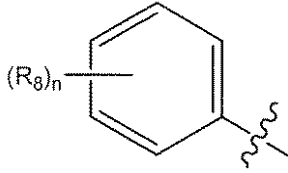
【0016】

一実施形態では、 R_7 は、3,4-ジクロロフェニルではない。

【0017】

一実施形態では、 R_7 は、 n が1であり、 R_8 がシクロプロピル置換のカルボニルアミノである

【化13】

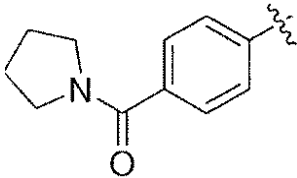


ではない。

【0018】

—実施形態では、 R_7 は、

【化14】



である。他の実施形態では、式IまたはIIの化合物中で、 R_a および R_b のうち少なくとも1個は、水素ではなく、例えば、 R_a および R_b の一方はアルキルであり、 R_a および R_b の他方は、水素である。さらに、他の実施形態では、 R_a および R_b のうち1個または複数、 R_e で置換されているアルキルである。別の実施形態では、 R_a および R_b が両方ともアルキルであるか、または R_a および R_b の一方は、 R_e であり、 R_a および R_b の他方は水素である。

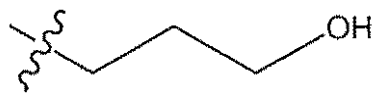
【0019】

ある種の実施形態では、式IまたはII中の R_2 および R_3 のうち少なくとも1個は、水素ではないか、または例えば、 R_2 および R_3 は接続して、飽和炭素環を形成しており、ここで、前記飽和炭素環は、シクロプロピルである。

【0020】

別の実施形態では、式IまたはIIの R_4 は、 $-C(O)OR_{10}$ であり、ここで、 R_{10} はアルキルであるか、またはエチルである。他の実施形態では、 R_4 は、 $-C(O)NR_cR_d$ であり、ここで、 R_c および R_d は両方ともアルキルであるか、または両方ともプロピルである。さらに、ある種の実施形態では、 R_c または R_d のうち少なくとも1個は、1個の $-OH$ で置換されているアルキルである。例えば、 R_c および R_d のうち1個は、

【化15】



であり、残りの R_c または R_d は、プロピルである。

【0021】

—実施形態では、 R_4 はハロゲンである。例えば、 R_4 はBrである。

【0022】

—実施形態では、 R_4 は、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。例えば、 R_4 はメチルである。例えば、 R_4 はエチルである。

【0023】

—実施形態では、式Iの化合物は、式IIIを有する化合物またはその塩である：

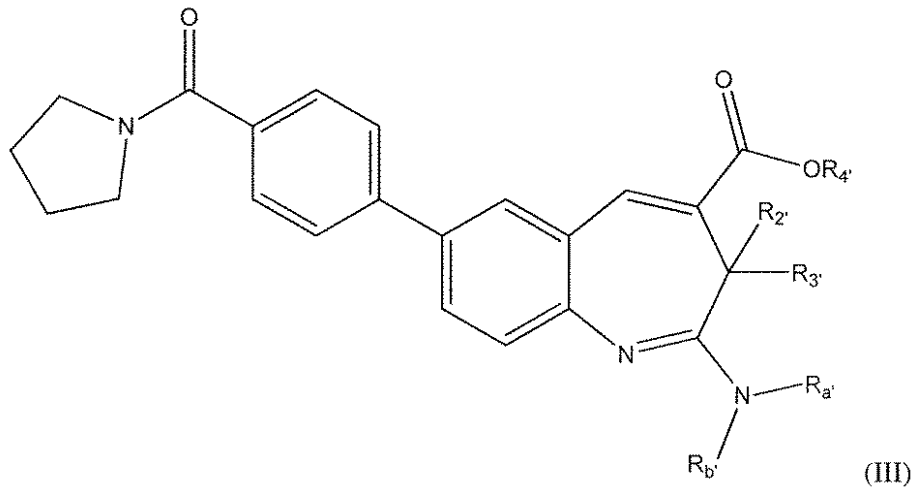
10

20

30

40

【化16】



10

[式中、

R_2 、および R_3 、は独立に、Hおよび非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択されるか、または R_2 、および R_3 、は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、3から7員を有する飽和炭素環を形成しているか、または R_3 、と R_a 、または R_b 、の一方とは、それらが結合している原子と一緒にあって、5~7員の複素環式環を形成しており；

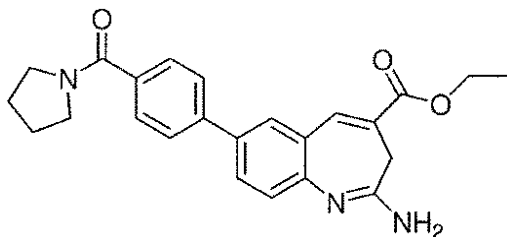
20

R_4 、は、1個または複数の-OHで場合によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R_a 、および R_b 、は独立に、Hおよび非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、ここで、前記アルキルは、1個または複数の-OHで場合によって置換されているか、または R_3 、と R_a 、または R_b 、の一方とは、それらが結合している原子と一緒にあって、5~7員の複素環式環を形成しているが；

但し、前記化合物は、

【化17】



30

またはその塩ではないことを条件とする]。

【0024】

一実施形態では、 R_2 、および R_3 、はそれぞれ、Hである。

40

【0025】

一実施形態では、 R_2 、または R_3 、は、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルである。例えば、 R_2 、または R_3 、はメチルである。例えば、 R_2 、および R_3 、は両方ともそれぞれメチルである。

【0026】

一実施形態では、 R_2 、および R_3 、は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、3から7員を有する飽和炭素環を形成している。例えば、 R_2 、および R_3 、は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロプロピル環を形成している。

【0027】

50

ある種の実施形態では、本発明の化合物の塩は、薬学的に許容される塩である。例えば、式 I の化合物の塩は、薬学的に許容される塩である。例えば、式 I I の化合物の塩は、薬学的に許容される塩である。例えば、式 I I I の化合物の塩は、薬学的に許容される塩である。さらに、化合物は、T L R 8 アンタゴニストである。

【 0 0 2 8 】

本発明の他の態様には、T L R 7 および / または T L R 8 に媒介される状態を治療するためのキットが包含され、そのキットは、前記および後記の本発明の化合物を含む第 1 の医薬組成物と ; 場合によって、使用指示書を含む。加えて、本キットは、第 2 の医薬組成物を包含し、その際、第 2 の医薬組成物は、T L R 7 および / または T L R 8 に媒介される状態を治療するための第 2 の化合物を含む。本キットは他にも、前記第 1 および第 2 医薬組成物を、それを必要とする患者に同時に、連続して、または別々に投与するための指示書を含む。

10

【 0 0 2 9 】

本明細書に記載されている本発明は他にも、前記および後記の本発明の化合物またはその塩を、薬学的に許容される希釈剤または担体と一緒に含む医薬組成物に関する。加えて、本発明の化合物は、ヒトまたは動物において、T L R 7 および / または T L R 8 に媒介される状態を治療するための医薬品として使用され、その際、T L R 7 および / または T L R 8 に媒介される状態の治療方法は、それを必要とする患者に、本明細書に記載されている化合物の有効量を投与することを包含する。さらに、ある種の実施形態では、化合物を、ヒトまたは動物において、自己免疫疾患を治療するための医薬品を製造する際に使用する。別の実施形態では、本発明は、患者の免疫系を調節する方法に関し、その方法は、それを必要とする患者に、前記および後記の化合物の有効量を投与することを包含する。

20

【 0 0 3 0 】

例えば、本発明の化合物は、T L R 8 アンタゴニストである。T L R 8 アンタゴニストは、T L R 8 受容体の活性化を $25 \mu\text{M}$ 以下の IC_{50} で阻害する能力によって特徴付けられる。例えば、T L R 8 アンタゴニストは、T L R 8 受容体の活性化を、約 $25 \mu\text{M}$ 、 $15 \mu\text{M}$ 、 $10 \mu\text{M}$ 、 $7.5 \mu\text{M}$ 、 $5 \mu\text{M}$ 、 $2.5 \mu\text{M}$ 、 $1.5 \mu\text{M}$ 、 $1 \mu\text{M}$ 、 $0.5 \mu\text{M}$ 、 $0.25 \mu\text{M}$ 、 $0.1 \mu\text{M}$ 、 $0.05 \mu\text{M}$ 、 $0.01 \mu\text{M}$ 、 $0.005 \mu\text{M}$ 、 $0.001 \mu\text{M}$ 、 $0.0005 \mu\text{M}$ 、または約 $0.0002 \mu\text{M}$ の IC_{50} で阻害する。

30

【 0 0 3 1 】

例えば、本発明の化合物は、T L R 7 アンタゴニストである。T L R 7 アンタゴニストは、T L R 7 受容体の活性化を $25 \mu\text{M}$ 以下の IC_{50} で阻害する能力によって特徴付けられる。例えば、T L R 7 アンタゴニストは、T L R 7 受容体の活性化を、約 $25 \mu\text{M}$ 、 $15 \mu\text{M}$ 、 $10 \mu\text{M}$ 、 $7.5 \mu\text{M}$ 、 $5 \mu\text{M}$ 、 $2.5 \mu\text{M}$ 、 $1.5 \mu\text{M}$ 、 $1 \mu\text{M}$ 、 $0.5 \mu\text{M}$ 、 $0.25 \mu\text{M}$ 、 $0.1 \mu\text{M}$ 、 $0.01 \mu\text{M}$ 、または約 $0.001 \mu\text{M}$ の IC_{50} で阻害する。

【 0 0 3 2 】

例えば、本発明の化合物は、T L R 7 / 8 アンタゴニストである。T L R 7 / 8 アンタゴニストは、T L R 7 および T L R 8 受容体の活性化を独立に、 $25 \mu\text{M}$ 以下の IC_{50} で阻害する能力によって特徴付けられる。例えば、T L R 7 / 8 アンタゴニストは、T L R 7 / 8 受容体の活性化を独立に、約 $25 \mu\text{M}$ 、 $15 \mu\text{M}$ 、 $10 \mu\text{M}$ 、 $7.5 \mu\text{M}$ 、 $5 \mu\text{M}$ 、 $2.5 \mu\text{M}$ 、 $1.5 \mu\text{M}$ 、 $1 \mu\text{M}$ 、 $0.5 \mu\text{M}$ 、 $0.25 \mu\text{M}$ 、 $0.1 \mu\text{M}$ 、 $0.01 \mu\text{M}$ 、または約 $0.001 \mu\text{M}$ の IC_{50} で阻害する。

40

【 0 0 3 3 】

本発明の化合物は、他の既知の治療薬と組み合わせて使用してもよい。したがって、本発明は他にも、本発明の化合物またはその塩の治療有効量を、第 2 の治療薬と組み合わせて含む医薬組成物に関する。

【 0 0 3 4 】

本発明はさらに、T L R 7 および / または T L R 8 に媒介されるシグナル伝達を調節する方法を提供し、その方法は、T L R 7 および / または T L R 8 を発現する細胞を、有効

50

量の本発明の化合物またはその塩と接触させることを含む。一態様では、本方法は、TLR7および/またはTLR8に媒介される免疫賦活シグナル伝達を阻害する。

【0035】

本発明はさらに、TLR7および/またはTLR8に媒介される免疫賦活を対象において調節する方法を提供し、その方法は、TLR7および/またはTLR8に媒介される免疫賦活を有するか、またはそれを発症するリスクを有する患者に、本発明の化合物またはその塩を、TLR7および/またはTLR8に媒介される免疫賦活を対象において阻害するのに有効な量で投与することを含む。

【0036】

本発明はさらに、TLR7および/またはTLR8に媒介される細胞活性を調節することによって疾患または状態を治療または予防する方法を提供し、その方法は、前記疾患または状態を有するか、またはそれらを発症するリスクを有する哺乳動物、例えばヒトなどの温血動物に、本発明の化合物またはその塩を投与することを含む。

10

【0037】

本発明はさらに、哺乳動物の免疫系を調節する方法を提供し、その方法は、哺乳動物に、本発明の化合物またはその塩を、前記免疫系を調節するのに有効な量で投与することを含む。

【0038】

さらに、本明細書に記載されている疾患または状態を、そのような疾患または状態に罹患している哺乳動物、例えばヒトにおいて治療する際の医薬品として使用するための、本発明の化合物またはその塩を提供する。他にも、本明細書に記載されている疾患および状態を、そのような疾患または状態に罹患している哺乳動物、例えばヒトにおいて治療するための医薬品を調製する際の本発明の化合物、その塩の使用を提供する。

20

【0039】

さらに、本明細書に記載されている疾患または状態を、その疾患または状態に曝露されているか、または罹患しやすいが、まだそのような疾患または状態の症状を経験または発症していない哺乳動物、例えばヒトにおいて予防する際の医薬品として使用するための本発明の化合物またはその塩を提供する。他にも、本明細書に記載されている疾患および状態を、そのような疾患または状態に罹患している哺乳動物、例えばヒトにおいて治療するための医薬品を調製する際の本発明の化合物、その塩の使用を提供する。

30

【0040】

疾患または状態は、癌、自己免疫疾患、感染症、炎症性障害、移植片拒絶および移植片対宿主疾患から選択される。

【0041】

本発明はさらに、1種または複数の本発明の化合物またはその塩を含むキットを提供する。本キットはさらに、第2の化合物または第2の薬剤を含む製剤を含んでよい。

【0042】

本発明のさらなる利点および新規な特徴の一部については、下記の記載で説明することとし、一部については当業者には、下記の明細を考察すれば明確であるか、または本発明の実行によって習得され得る。本発明の利点は、添付の特許請求の範囲に詳細に指摘されている装置、組合せ、組成物および方法によって実現および達成され得る。

40

【図面の簡単な説明】

【0043】

【図1】本明細書に記載されているある種の化合物を投与した後にCL075で賦活されたヒトPBM CにおけるIL-8産生の用量依存性阻害を示すグラフである。

【図2】本明細書に記載されているある種の化合物を投与した後にCL075で賦活されたヒトPBM CにおけるIL-8産生の用量依存性阻害を示す11個のグラフである。

【発明を実施するための形態】

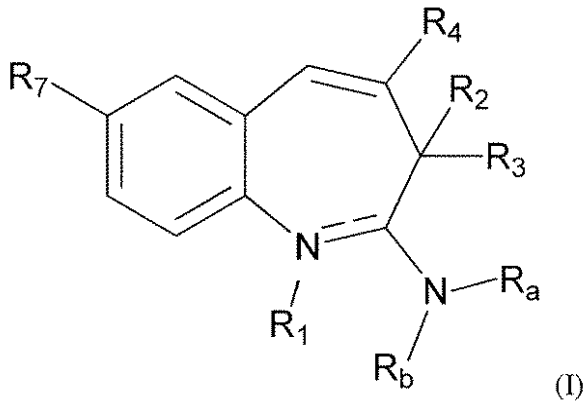
【0044】

ある種の態様では、本発明は、TLR7および/またはTLR8に媒介されるシグナル

50

伝達を調節するのに有用な組成物および方法を提供する。より具体的には、本発明の一態様は、式 I を有する化合物またはその塩を提供する：

【化 18】



10

[式中、

【化 19】



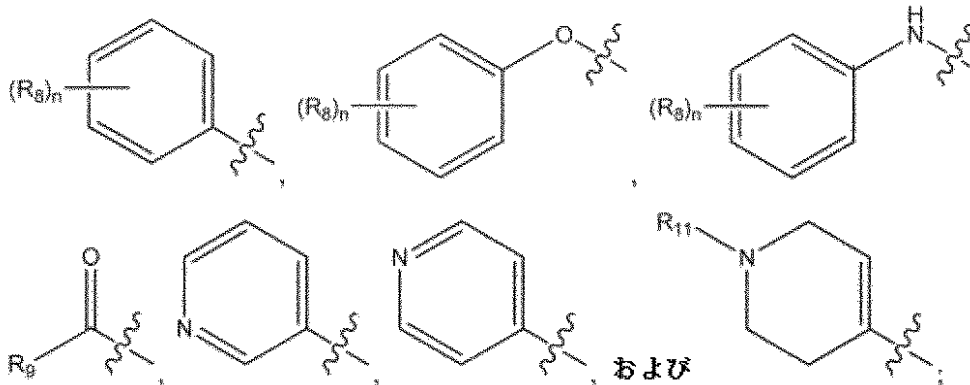
20

は、二重結合または単結合であり；

R₂ および R₃ は独立に、H および非置換または置換の C₁ ~ C₆ アルキルから選択されるか、または R₂ および R₃ は、それらが結合している炭素原子と一緒に、3 から 7 員を有する飽和炭素環を形成しているか、または R₃ と R_a または R_b の一方とは、それらが結合している原子と一緒に、5 員 ~ 7 員の複素環式環を形成しており；

R₇ は、下記からなる群から選択され：

【化 20】



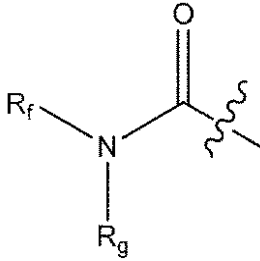
30

n は、0、1、2 または 3 であり；

R₈ はそれぞれ独立に、非置換または置換の C₁ ~ C₆ アルキル、非置換または置換の C₁ ~ C₆ アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、非置換または置換の C₁ ~ C₆ アルコキシカルボニル、ニトロ、非置換または置換のカルボニルアミノ、非置換または置換のスルホンアミド、1 または 2 個の 5 員または 6 員の環ならびに N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む非置換または置換の複素環、ならびに

40

【化 2 1】



から選択され；

10

R_g は、非置換もしくは置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル、非置換もしくは置換の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-NR_hR_j$ であり；

R_f および R_g はそれぞれ独立に、H、非置換または置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または R_f および R_g は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、1または2個の5員または6員の環ならびに場合によってN、O、およびSから選択される1~3個の追加のヘテロ原子を含む複素環を形成しており；

R_h および R_j はそれぞれ独立に、H、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル、非置換または置換の $C_6 \sim C_{10}$ アリールであるか、または R_h および R_j は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、1または2個の5員または6員の環ならびに場合によってN、O、およびSから選択される1~3個の追加のヘテロ原子を含む複素環を形成し

20

R_{11} は、H、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル、3~7員の炭素環置換のカルボニル、または5~7員のヘテロシクリル置換のカルボニルであり；

R_4 は、H、ハロゲン、非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $-C(O)NR_cR_d$ 、または $-C(O)OR_{10}$ であり；

R_c および R_d は独立に、Hおよび非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルは場合によって、アミノカルボニルまたはヒドロキシルで置換されており；

R_{10} は、Hおよび $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、ここで、前記アルキルは場合によって、1個または複数の $-OH$ で置換されており；

30

R_a および R_b は独立に、H、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル、非置換または置換の $C_2 \sim C_6$ アルケニル、非置換または置換の $C_2 \sim C_6$ アルキニル、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル置換アミノ、および R_e から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルは場合によって、1個または複数の $-OR_{10}$ または R_e で置換されているか、または R_e と R_a または R_b の一方とは、それらが結合している原子と一緒にあって、5~7員の複素環式環を形成しており；

R_e は、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、および $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ から選択され；

【化 2 2】

40

が二重結合である場合、 R_1 は存在せず、

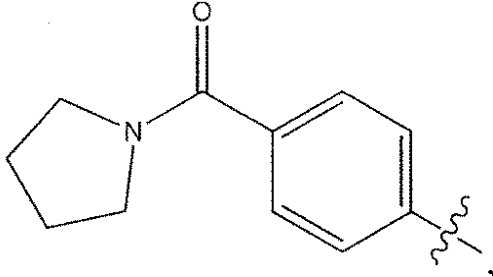
【化 2 3】

50

が単結合である場合、 R_1 は H であるか、または R_1 と R_a または R_b の一方とは接続して、5 ~ 7 環員を有する飽和か、部分不飽和か、または不飽和複素環を形成しており、 R_a または R_b の他方は、環不飽和に合わせる必要に応じて水素であるか、または存在しなくてよいが；

ただし、 R_7 が、

【化 2 4】



10

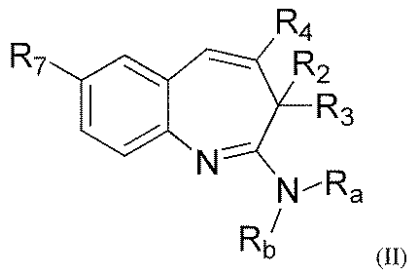
である場合、 R_4 は、 R_{10} が $C_1 \sim C_6$ アルキルである $-COOR_{10}$ ではないか、または R_c および R_d が両方とも非置換の $C_1 \sim C_6$ (低級) アルキルである $-CONR_c R_d$ ではなく、 R_a および R_b の両方が、H、非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび R_e から選択されることはないことを条件とする]。

【0045】

20

実施形態では、本発明の化合物は、式 II またはその塩を有する：

【化 2 5】



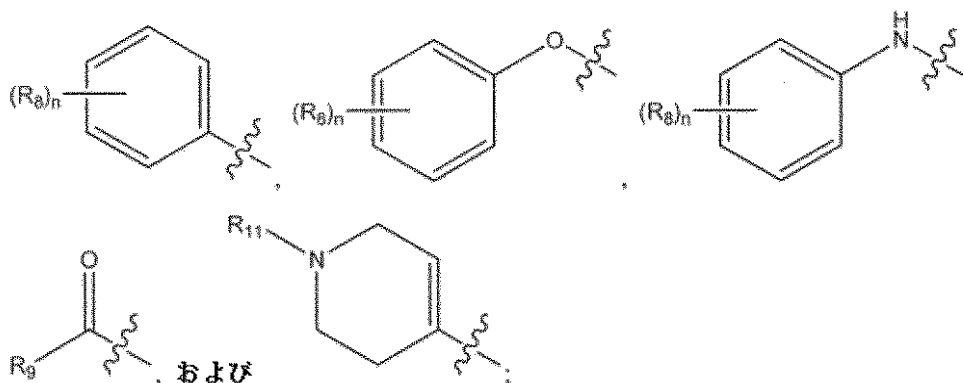
(II)

30

[式中、 R_2 および R_3 は独立に、H および非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択されるか、または R_2 および R_3 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、3 ~ 7 員を有する飽和炭素環を形成しているか、または R_3 と R_a または R_b の一方とは、それらが結合している原子と一緒にあって、5 ~ 7 員の複素環式環を形成しており；

R_7 は、

【化 2 6】



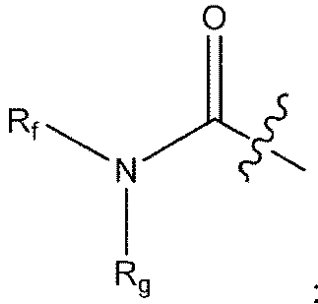
40

からなる群から選択され；

50

n は、0、1、2、または3であり；

R_8 はそれぞれ独立に、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル、非置換または置換のカルボニルアミノ、非置換または置換のスルホンアミド、1または2個の5員または6員の環を含み、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む非置換または置換の複素環、ならびに
【化27】



10

から選択され；

R_9 は、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルコキシまたは $-NR_fR_g$ であり；

R_f および R_g はそれぞれ独立に、H、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または R_f および R_g は、それらが結合している窒素原子と一緒に、1または2個の5員または6員の環ならびに場合によってN、O、およびSから選択される1~3個の追加のヘテロ原子を含む複素環を形成しており；

20

R_{11} は、H、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル、3~7員の炭素環置換のカルボニル、または5~7員のヘテロシクリル置換のカルボニルであり；

R_4 は、H、 $-C(O)NR_cR_d$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 、ハロゲン、および非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R_c および R_d は独立に、Hおよび非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ は場合によって、アミノカルボニルまたはヒドロキシルで置換されており；

30

R_{10} は、1個または複数の $-OH$ で場合によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

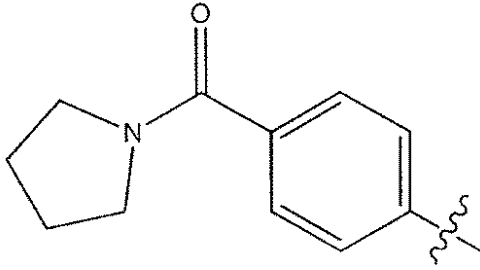
R_a および R_b は独立に、H、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル、非置換または置換の $C_2 \sim C_6$ アルケニル、非置換または置換の $C_2 \sim C_6$ アルキニル、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル置換アミノ、および R_e から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、1個または複数の $-OH$ 、 $-OR_{10}$ または R_e で場合によって置換されているか、または R_3 と R_a または R_b の一方とは、それらが結合している原子と一緒に、5~7員の複素環式環を形成しており；

R_e は、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、および $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ から選択されるが；

40

但し、 R_4 が $-C(O)OR_{10}$ であり、 R_7 が

【化28】



10

である場合、 R_a も R_b もHまたは非置換もしくは置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルではないことを条件とする]。

【0046】

－実施形態では、 R_4 は、 $-C(O)NR_cR_d$ ではない。

【0047】

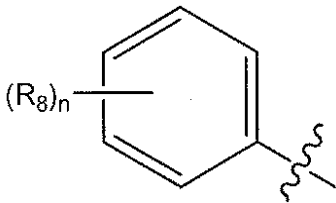
－実施形態では、 R_4 は、 R_c および R_d が両方とも非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルである $-C(O)NR_cR_d$ ではない。

【0048】

－実施形態では、 R_7 は、

【化29】

20



であり、 n は、1、2、または3である。

【0049】

－実施形態では、 R_7 は、3-メチルフェニルではない。

30

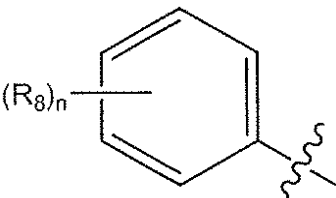
【0050】

－実施形態では、 R_7 は、3,4-ジクロロフェニルではない。

【0051】

－実施形態では、 R_7 は、 n が1であり、 R_8 がシクロプロピル置換のカルボニルアミノである

【化30】



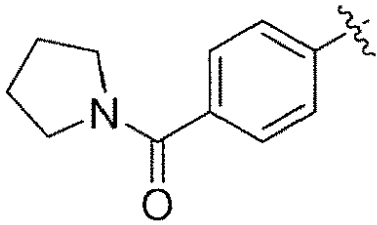
40

ではない。

【0052】

－実施形態では、 R_7 は、

【化31】



である。他の実施形態では、式 I または I I の化合物中で、 R_a および R_b のうちの少なくとも 1 個は、水素ではなく、例えば、 R_a および R_b の一方はアルキルであり、 R_a および R_b の他方は、水素である。さらに、他の実施形態では、 R_a および R_b のうちの 1 個または複数が、 R_e で置換されているアルキルである。別の実施形態では、 R_a および R_b が両方ともアルキルであるか、または R_a および R_b の一方は、 R_e であり、 R_a および R_b の他方は水素である。

10

【0053】

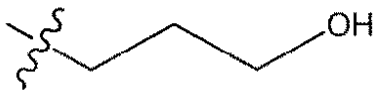
ある種の実施形態では、式 I または I I 中の R_2 および R_3 のうちの少なくとも 1 個は、水素ではないか、または例えば、 R_2 および R_3 は接続して、飽和炭素環を形成しており、ここで、前記飽和炭素環は、シクロプロピルである。

【0054】

別の実施形態では、式 I または I I の R_4 は、 $-C(O)OR_{10}$ であり、ここで、 R_{10} はアルキルであるか、またはエチルである。他の実施形態では、 R_4 は、 $-C(O)NR_cR_d$ であり、ここで、両方ともアルキルであるか、または両方ともプロピルである。さらに、ある種の実施形態では、 R_c または R_d のうちの少なくとも 1 個は、1 個の $-OH$ で置換されているアルキルであり、 R_c および R_d のうちの 1 個は、

20

【化32】



であり、残りの R_c または R_d は、プロピルである。

【0055】

一実施形態では、 R_4 はハロゲンである。例えば、 R_4 は Br である。

【0056】

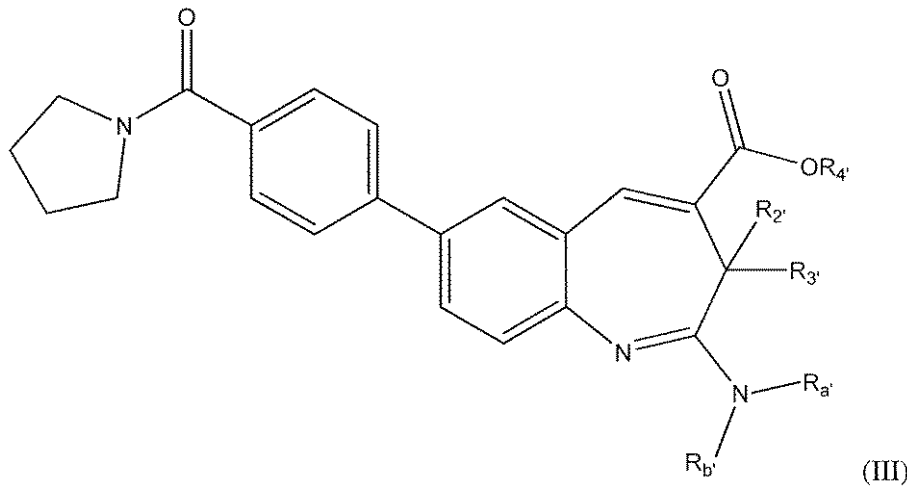
一実施形態では、 R_4 は、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。例えば、 R_4 はメチルである。例えば、 R_4 はエチルである。

【0057】

実施形態では、本発明の化合物は、式 I I I またはその塩を有する：

30

【化33】



10

[式中、

R_2 、および R_3 、は独立に、Hおよび非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択されるか、または R_2 、および R_3 、は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、3から7員を有する飽和炭素環を形成しているか、または R_3 、と R_a 、または R_b 、の一方とは、それらが結合している原子と一緒にあって、5~7員の複素環式環を形成してあり；

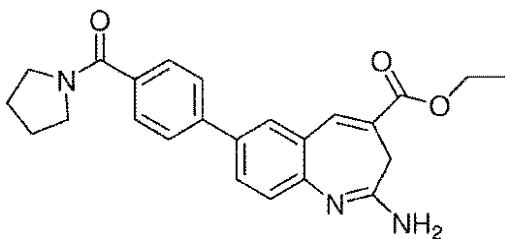
20

R_4 、は、1個または複数の-OHで場合によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R_a 、および R_b 、は独立に、Hおよび非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、ここで、前記アルキルは、1個または複数の-OHで場合によって置換されているか、または R_3 、と R_a 、または R_b 、の一方とは、それらが結合している原子と一緒にあって、5~7員の複素環式環を形成しているが；

但し、前記化合物は、

【化34】



30

またはその塩ではないことを条件とする]。

【0058】

一実施形態では、 R_2 、および R_3 、はそれぞれ、Hである。

40

【0059】

一実施形態では、 R_2 、または R_3 、は、非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルである。例えば、 R_2 、または R_3 、はメチルである。例えば、 R_2 、および R_3 、は両方もそれぞれメチルである。

【0060】

一実施形態では、 R_2 、および R_3 、は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、3~7員を有する飽和炭素環を形成している。例えば、 R_2 、および R_3 、は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロプロピル環を形成している。

【0061】

ある種の実施形態では、本発明の化合物の塩は、薬学的に許容される塩である。例えば

50

、式 I の化合物の塩は、薬学的に許容される塩である。例えば、式 I I の化合物の塩は、薬学的に許容される塩である。例えば、式 I I I の化合物の塩は、薬学的に許容される塩である。さらに、化合物は、TLR8 アントゴニストである。

【0062】

本発明の他の態様には、TLR7 および / または TLR8 に媒介される状態を治療するためのキットが包含され、そのキットは、前記および後記の本発明の化合物を含む第 1 の医薬組成物と ; 場合によって、使用指示書を含む。加えて、本キットは、第 2 の医薬組成物を包含し、その際、第 2 の医薬組成物は、TLR7 および / または TLR8 に媒介される状態を治療するための第 2 の化合物を含む。本キットは他にも、前記第 1 および第 2 医薬組成物を、それを必要とする患者に同時、連続または分離投与するための指示書を含む。

10

【0063】

本明細書に記載されている本発明はまた、前記および後記の本発明の化合物またはその塩を、薬学的に許容される希釈剤または担体と一緒に含む医薬組成物に関する。加えて、本発明の化合物は、ヒトまたは動物において、TLR7 および / または TLR8 に媒介される状態を治療するための医薬品として使用され、その際、TLR7 および / または TLR8 に媒介される状態の治療方法は、それを必要とする患者に、本明細書に記載されている化合物の有効量を投与することを包含する。さらに、ある種の実施形態では、化合物を、ヒトまたは動物において、自己免疫疾患を治療するための医薬品を製造する際に使用する。別の実施形態では、本発明は、患者の免疫系を調節する方法に関し、その方法は、それを必要とする患者に、前記および後記の化合物の有効量を投与することを包含する。

20

【0064】

本発明の一態様は、本発明の化合物の塩に関し、ここで、前記塩は、薬学的に許容される塩である。

【0065】

例えば、本発明の化合物は、TLR8 アントゴニストである。TLR8 アントゴニストは、TLR8 受容体の活性化を $25 \mu\text{M}$ 以下の IC_{50} で阻害する能力によって特徴付けられる。例えば、TLR8 アントゴニストは、TLR8 受容体の活性化を、約 $25 \mu\text{M}$ 、 $15 \mu\text{M}$ 、 $10 \mu\text{M}$ 、 $7.5 \mu\text{M}$ 、 $5 \mu\text{M}$ 、 $2.5 \mu\text{M}$ 、 $1.5 \mu\text{M}$ 、 $1 \mu\text{M}$ 、 $0.5 \mu\text{M}$ 、 $0.25 \mu\text{M}$ 、 $0.1 \mu\text{M}$ 、 $0.05 \mu\text{M}$ 、 $0.01 \mu\text{M}$ 、 $0.005 \mu\text{M}$ 、 $0.001 \mu\text{M}$ 、 $0.0005 \mu\text{M}$ 、または約 $0.0002 \mu\text{M}$ の IC_{50} で阻害する。

30

【0066】

例えば、本発明の化合物は、TLR7 アントゴニストである。TLR7 アントゴニストは、TLR7 受容体の活性化を $25 \mu\text{M}$ 以下の IC_{50} で阻害する能力によって特徴付けられる。例えば、TLR7 アントゴニストは、TLR7 受容体の活性化を、約 $25 \mu\text{M}$ 、 $15 \mu\text{M}$ 、 $10 \mu\text{M}$ 、 $7.5 \mu\text{M}$ 、 $5 \mu\text{M}$ 、 $2.5 \mu\text{M}$ 、 $1.5 \mu\text{M}$ 、 $1 \mu\text{M}$ 、 $0.5 \mu\text{M}$ 、 $0.25 \mu\text{M}$ 、 $0.1 \mu\text{M}$ 、 $0.01 \mu\text{M}$ 、または $0.001 \mu\text{M}$ の IC_{50} で阻害する。

【0067】

例えば、本発明の化合物は、TLR7 / 8 アントゴニストである。TLR7 / 8 アントゴニストは、TLR7 および TLR8 受容体の活性化を $25 \mu\text{M}$ 以下の IC_{50} で阻害する能力によって特徴付けられる。例えば、TLR7 / 8 アントゴニストは、TLR7 および TLR8 受容体の両方の活性化を独立に、約 $25 \mu\text{M}$ 、 $15 \mu\text{M}$ 、 $10 \mu\text{M}$ 、 $7.5 \mu\text{M}$ 、 $5 \mu\text{M}$ 、 $2.5 \mu\text{M}$ 、 $1.5 \mu\text{M}$ 、 $1 \mu\text{M}$ 、 $0.5 \mu\text{M}$ 、 $0.25 \mu\text{M}$ 、 $0.1 \mu\text{M}$ 、 $0.01 \mu\text{M}$ 、または $0.001 \mu\text{M}$ の IC_{50} で阻害する。

40

【0068】

本発明の一態様は、TLR7 および / または TLR8 に媒介される状態を治療するためのキットに関し、そのキットは、

- a) 本発明の化合物またはその塩を含む第 1 の医薬組成物 ; および
- b) 場合によって、使用のための指示書

50

を含む。

【 0 0 6 9 】

一実施形態では、本発明は、(c)第2の医薬組成物をさらに含むキットに関し、その際、前記第2の医薬組成物は、TLR7および/またはTLR8に媒介される状態を治療するための第2の化合物を含む。一実施形態では、本発明は、前記第1および第2医薬組成物を、それを必要とする患者に同時に、連続して、または別々に投与するための指示書をさらに含むキットに関する。

【 0 0 7 0 】

本発明の一態様は、本発明の化合物またはその塩を、薬学的に許容される希釈剤または担体と一緒に含む医薬組成物に関する。

10

【 0 0 7 1 】

本発明の一態様は、TLR7および/またはTLR8に媒介される状態をヒトまたは動物において治療するための医薬品として使用するための本発明の化合物に関する。一実施形態では、本発明は、異常な細胞増殖状態をヒトまたは動物において治療するための医薬品を製造する際の本発明の化合物またはその塩に関する。

【 0 0 7 2 】

本発明の一態様は、TLR7および/またはTLR8に媒介される状態を治療する方法に関し、その方法は、それを必要とする患者に本発明の化合物またはその塩の有効量を投与することを含む。

【 0 0 7 3 】

本発明の一態様は、患者の免疫系を調節する方法に関し、その方法は、それを必要とする患者に、本発明の化合物またはその塩の有効量を投与することを含む。

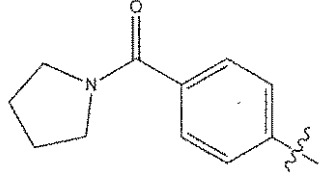
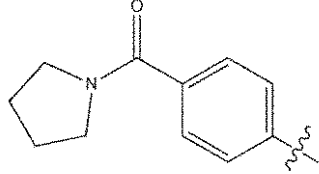
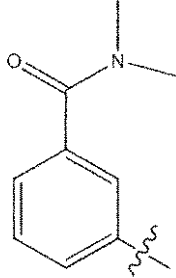
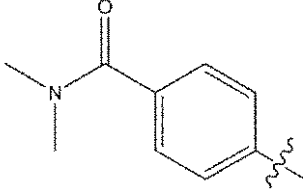
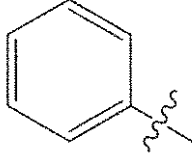
20

【 0 0 7 4 】

本発明は、Table 1に列挙されている化合物から選択される1種または複数の式IIの化合物およびその塩を包含する。

Table 1

【表 1】

化合物 番号	R ₇	R ₄	R ₂ , R ₃	R _a	R _b
3010		COOH	H, H	H	H
3009		CONH-i-Pr	H, H	H	H
3058		COOEt	H, H	H	H
2937		COOEt	H, H	H	H
2882		COOEt	H, H	H	H
3096	2-メチルフェニル	COOEt	H, H	H	H

10

20

30

40

【表 2】

3141	2 - i - P r - フェニル	COOEt	H, H	H	H
3287	3 - メチルフェニル	COOEt	H, H	H	H
3272	4 - メチルフェニル	COOEt	H, H	H	H
3162	2, 6 - ジメチルフェニル	COOEt	H, H	H	H
3264	2 - メトキシフェニル	COOEt	H, H	H	H
3267	3 - メトキシフェニル	COOEt	H, H	H	H
3098	4 - メトキシフェニル	COOEt	H, H	H	H
3127	2 - クロロフェニル	COOEt	H, H	H	H

10

20

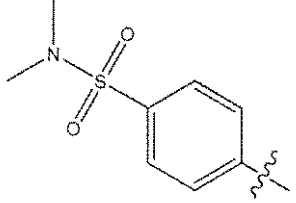
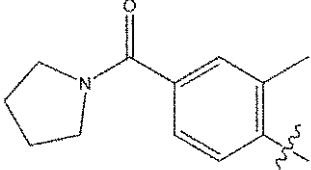
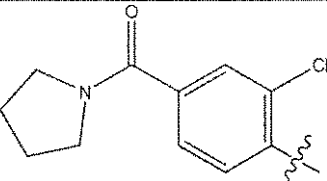
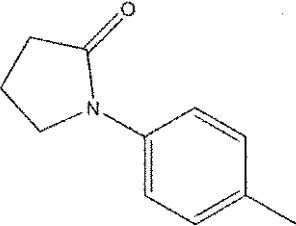
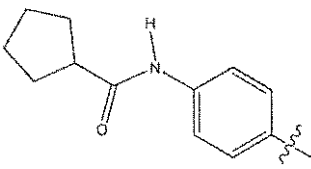
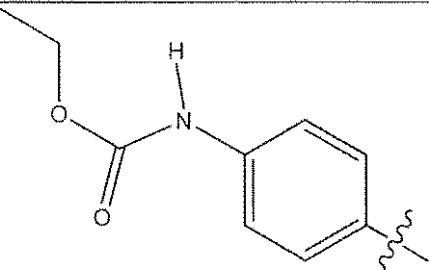
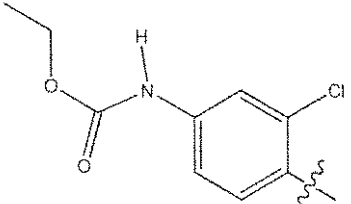
30

40

【表 3】

3155	2, 3-ジクロロフェニル	COOEt	H, H	H	H	
3102	3, 4-ジクロロフェニル	COOEt	H, H	H	H	10
3294	2-クロロ-3-メチルフェニル	COOEt	H, H	H	H	
3386	2-クロロ-3-メトキシフェニル	COOEt	H, H	H	H	20
3126	2-トリフルオロメチルフェニル	COOEt	H, H	H	H	
3059	3-トリフルオロメチルフェニル	COOEt	H, H	H	H	30
3101	4-エトキシカルボニルフェニル	COOEt	H, H	H	H	
3156	4-ニトロ	COOEt	H, H	H	H	40

【表 4】

3055		COOEt	H, H	H	H
3119		COOEt	H, H	H	H
3322		COOEt	H, H	H	H
3190		COOEt	H, H	H	H
3198		COOEt	H, H	H	H
3199		COOEt	H, H	H	H
3261		COOEt	H, H	H	H

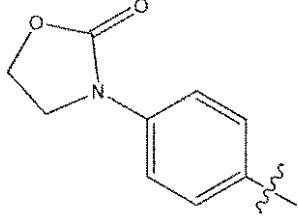
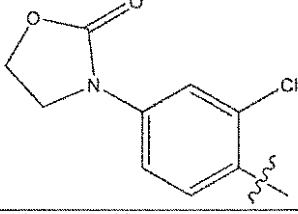
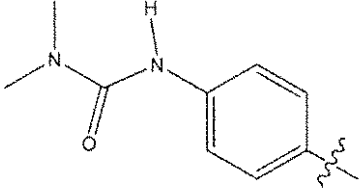
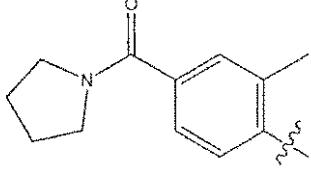
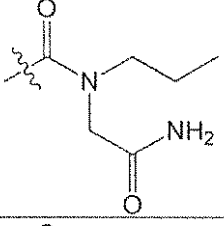
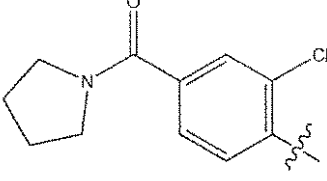
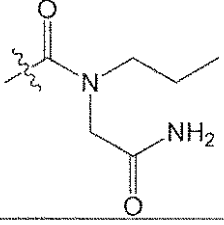
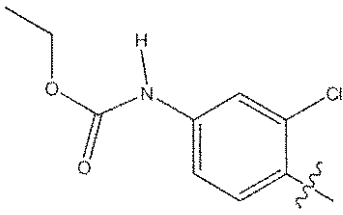
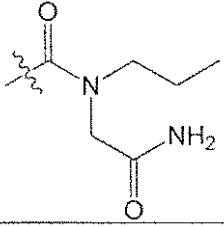
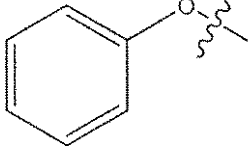
10

20

30

40

【表 5】

3300		COOEt	H, H	H	H
3387		COOEt	H, H	H	H
3290		COOEt	H, H	H	H
3343			H, H	H	H
3342			H, H	H	H
3336			H, H	H	H
2946		COOEt	H, H	H	H

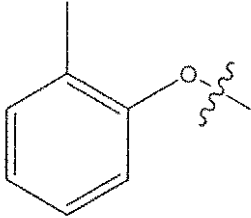
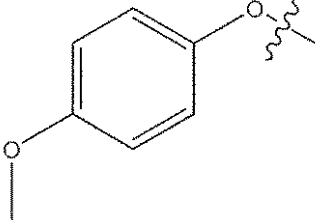
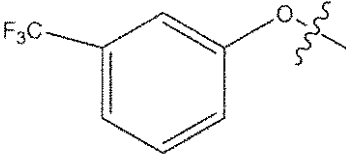
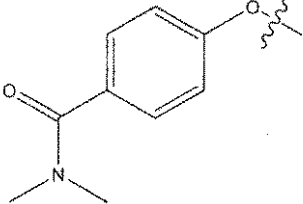
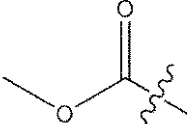
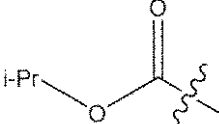
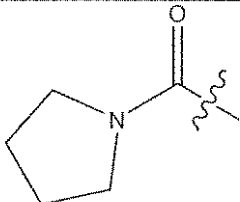
10

20

30

40

【表 6】

3128		COOEt	H, H	H	H
3125		COOEt	H, H	H	H
3046		COOEt	H, H	H	H
3093		COOEt	H, H	H	H
3057		COOEt	H, H	H	H
3197		COOEt	H, H	H	H
3094		COOEt	H, H	H	H

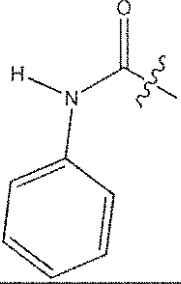
10

20

30

40

【表 7】

3095		COOEt	H, H	H	H
------	---	-------	------	---	---

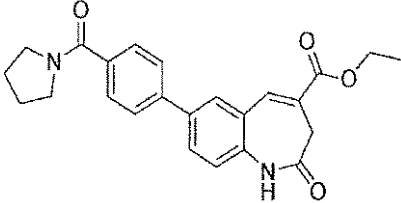
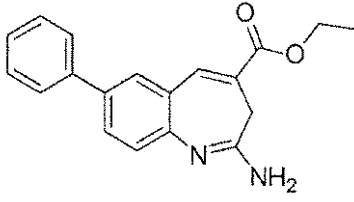
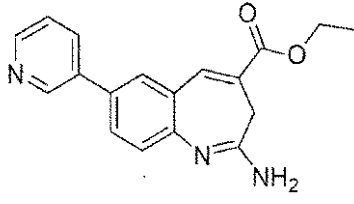
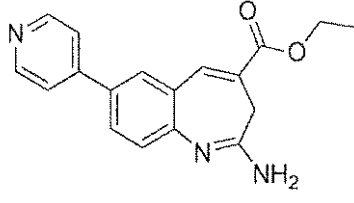
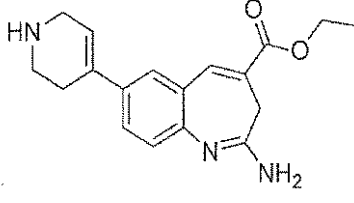
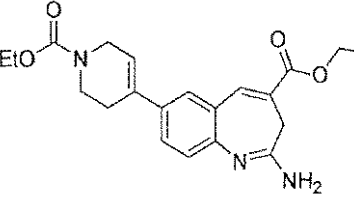
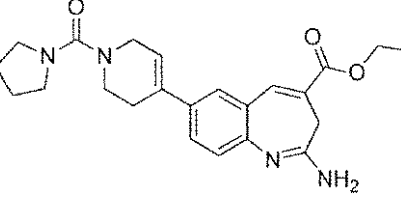
10

【 0 0 7 5 】

本発明はまた、Table 1Aに列挙されている化合物から選択される1種または複数の化合物およびその塩を包含する。

Table 1A

【表 8】

764	
2882	
2935	
3036	
3142	
3202	
3254	

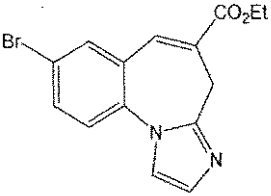
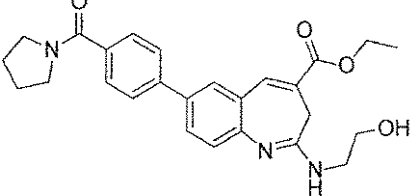
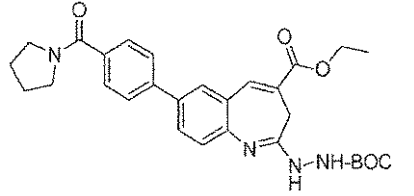
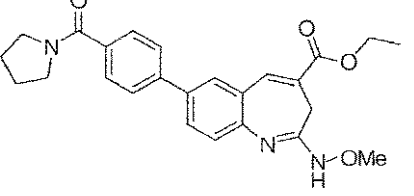
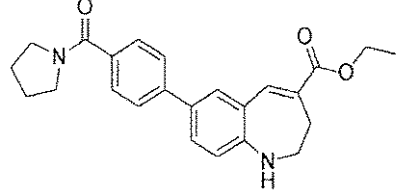
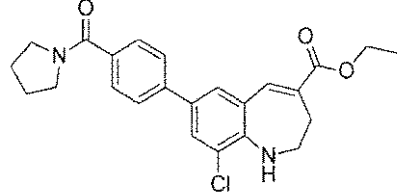
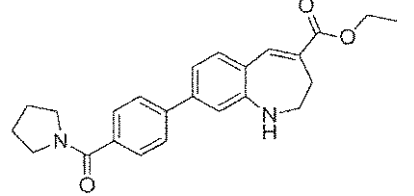
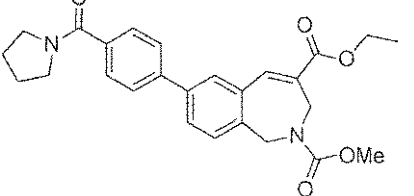
10

20

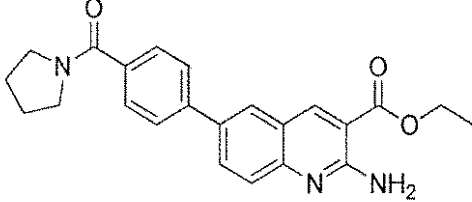
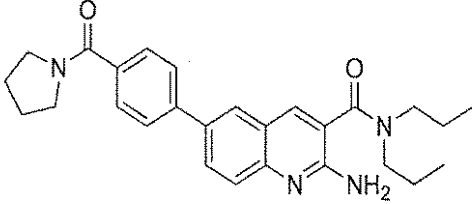
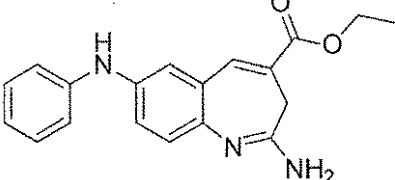
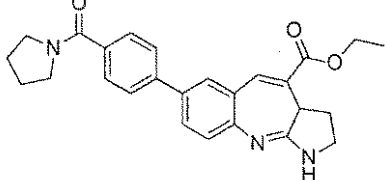
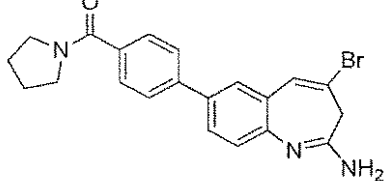
30

40

【表 9】

2895		
2968		10
2967		20
2930		30
2997		40
3054		50
3062		60
3228		70

【表 10】

2881	
2988	
3097	
3448	
3444	

10

20

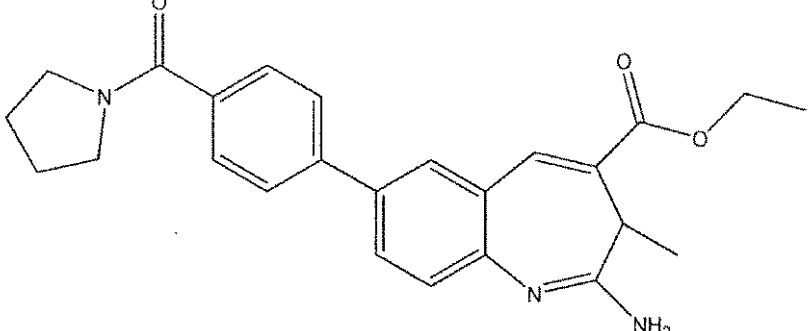
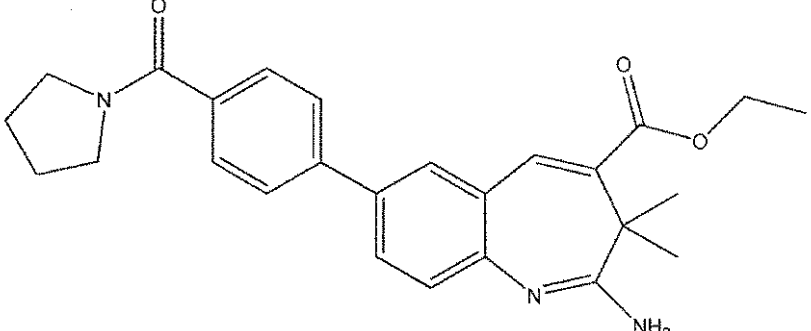
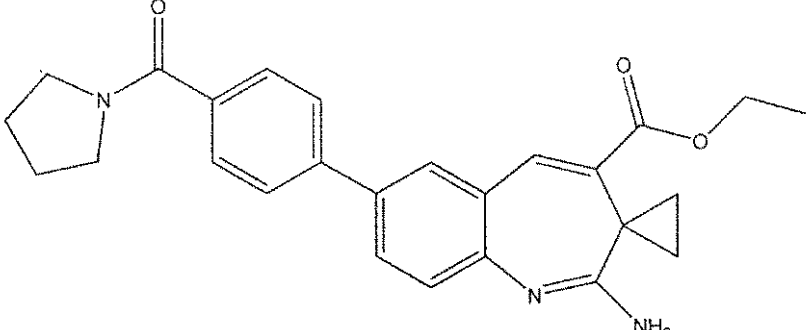
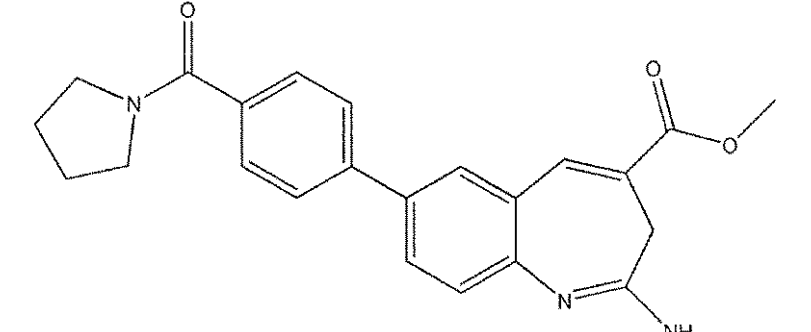
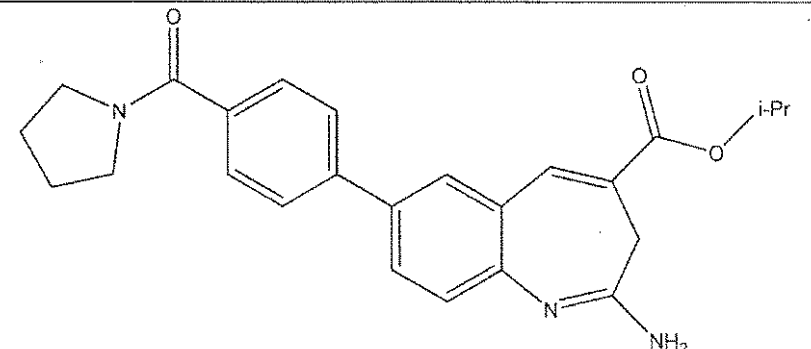
30

【0076】

本発明はまた、Table 1Bに列挙されている化合物から選択される1種または複数の化合物およびその塩を包含する。

Table 1B

【表 1 1】

3173	
3348	
3260	
2931	
2984	

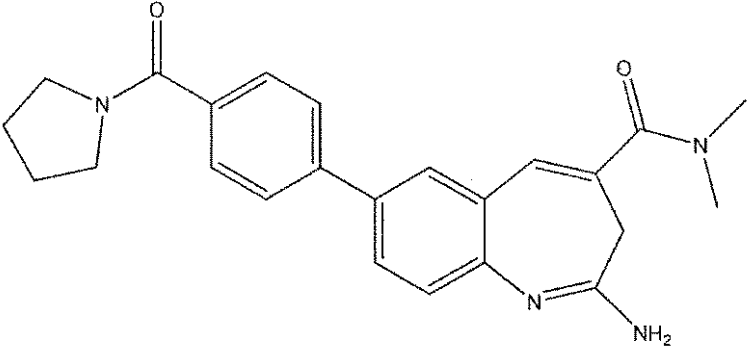
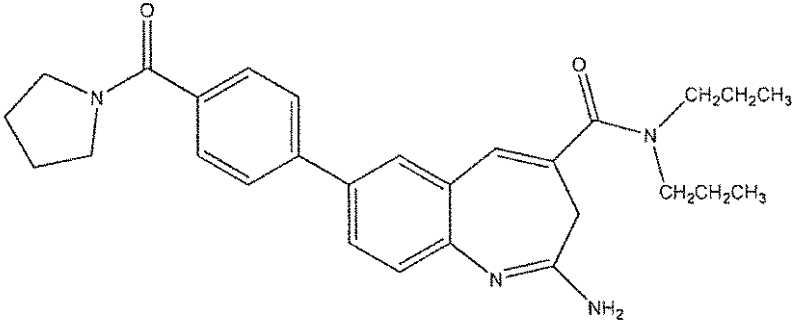
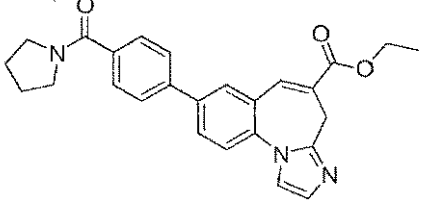
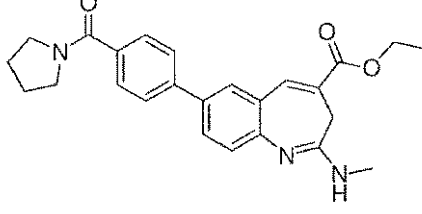
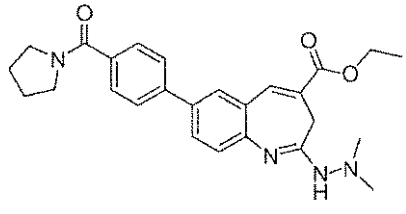
10

20

30

40

【表 1 2】

2986		10
2987		20
2919		30
2922		40
2926		50

一態様では、本発明は、TLR8に関して IC_{50} 値 $25 \mu M$ を有する化合物またはその塩を包含する。他の態様では、本発明は、TLR8に関して IC_{50} 値 $15 \mu M$ を有する化合物またはその塩を包含する。他の態様では、本発明は、TLR8に関して IC_{50} 値 $10 \mu M$ を有する化合物またはその塩を包含する。他の態様では、本発明は、TLR8に関して IC_{50} 値 $7.5 \mu M$ を有する化合物またはその塩を包含する。他の態様では、本発明は、TLR8に関して IC_{50} 値 $5 \mu M$ を有する化合物またはその塩を包含する。他の態様では、本発明は、TLR8に関して IC_{50} 値 $2.5 \mu M$ を有する化合物またはその塩を包含する。他の態様では、本発明は、TLR8に関して IC_{50} 値 $1.5 \mu M$ を有する化合物またはその塩を包含する。他の態様では、本発明は、TLR8に関して IC_{50} 値 $1 \mu M$ を有する化合物またはその塩を包含する。他の態様では、本発明は、TLR8に関して IC_{50} 値 $0.5 \mu M$ を有する化合物またはその塩を包含

40

30

50

する。他の態様では、本発明は、TLR8に関してIC₅₀値 0.25 μMを有する化合物またはその塩を包含する。他の態様では、本発明は、TLR8に関してIC₅₀値 0.1 μMを有する化合物またはその塩を包含する。他の態様では、本発明は、TLR8に関してIC₅₀値 0.01 μMを有する化合物またはその塩を包含する。他の態様では、本発明は、TLR8に関してIC₅₀値 0.001 μMを有する化合物またはその塩を包含する。

【0077】

一態様では、本発明は、TLR7に関してIC₅₀値 25 μMを有する化合物またはその塩を包含する。他の態様では、本発明は、TLR7に関してIC₅₀値 15 μMを有する化合物またはその塩を包含する。他の態様では、本発明は、TLR7に関してIC₅₀値 10 μMを有する化合物またはその塩を包含する。他の態様では、本発明は、TLR7に関してIC₅₀値 7.5 μMを有する化合物またはその塩を包含する。他の態様では、本発明は、TLR7に関してIC₅₀値 5 μMを有する化合物またはその塩を包含する。他の態様では、本発明は、TLR7に関してIC₅₀値 2.5 μMを有する化合物またはその塩を包含する。他の態様では、本発明は、TLR7に関してIC₅₀値 1.5 μMを有する化合物またはその塩を包含する。他の態様では、本発明は、TLR7に関してIC₅₀値 1 μMを有する化合物またはその塩を包含する。他の態様では、本発明は、TLR7に関してIC₅₀値 0.5 μMを有する化合物またはその塩を包含する。他の態様では、本発明は、TLR7に関してIC₅₀値 0.25 μMを有する化合物またはその塩を包含する。他の態様では、本発明は、TLR7に関してIC₅₀値 0.1 μMを有する化合物またはその塩を包含する。他の態様では、本発明は、TLR7に関してIC₅₀値 0.01 μMを有する化合物またはその塩を包含する。他の態様では、本発明は、TLR7に関してIC₅₀値 0.001 μMを有する化合物またはその塩を包含する。

【0078】

一態様では、本発明は、TLR7に関してIC₅₀値 > 25 μMを有する化合物またはその塩を包含しない。一態様では、本発明は、TLR8に関してIC₅₀値 > 25 μMを有する化合物またはその塩を包含しない。一態様では、本発明は、TLR7およびTLR8に関してIC₅₀値 > 25 μMを有する化合物またはその塩を包含しない。

【0079】

一実施形態では、本発明の化合物のTLR7、TLR8、またはTLR7/8アンタゴニスト活性を、既知のTLR7、TLR8、またはTLR7/8アゴニストの活性と比較して測定する。例えば、PCT WO2007/024612号に記載されている化合物を参照されたい。

【0080】

「本発明の化合物」という用語は、例示されている化合物および本明細書に記載されている式に当てはまる化合物を指す。

【0081】

「置換の」という用語は本明細書で使用される場合、指定の原子上の任意の1個または複数の水素原子が、示されている群からの選択肢で置き換えられていることを意味するが、但し、指定の原子の正常原子価を超えず、かつその置換が安定な化合物をもたらすことを条件とする。置換基がケト（即ち、=O）である場合、原子上の2個の水素が置き換えられている。環二重結合は、本明細書で使用される場合、隣接する環原子間で形成される二重結合である（例えば、C=C、C=N、またはN=N）。

【0082】

化学結合について破線表示を示している化学構造は、その結合が場合によって存在することを示している。例えば、実線の単結合の隣に引かれている破線は、その結合が、単結合または二重結合のいずれであってもよいことを示している。

【0083】

「アルキル」という用語は本明細書で使用される場合、1から10個の炭素原子（C₁

10

20

30

40

50

~ C₁₀)、1から6個の炭素原子(C₁~C₆)、および1から4個の炭素原子(C₁~C₄)を含めて1から12個の炭素原子を有する飽和の直鎖または分枝鎖一価炭化水素ラジカルを指し、その際、該アルキルラジカルは、下記の1個または複数の置換基で独立に、場合によって置換されていてもよい。低級アルキルは、1から6個の炭素原子(C₁~C₆)を有するアルキル基を意味する。アルキルラジカルの例には、：メチル(Me、-CH₃)、エチル(Et、-CH₂CH₃)、1-プロピル(n-Pr、n-プロピル、-CH₂CH₂CH₃)、2-プロピル(i-Pr、i-プロピル、-CH(CH₃)₂)、1-ブチル(n-Bu、n-ブチル、-CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-メチル-1-プロピル(i-Bu、i-ブチル、-CH₂CH(CH₃)₂)、2-ブチル(s-Bu、s-ブチル、-CH(CH₃)CH₂CH₃)、2-メチル-2-プロピル(t-Bu、t-ブチル、-C(CH₃)₃)、1-ペンチル(n-ペンチル、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-ペンチル(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃)、3-ペンチル(-CH(CH₂CH₃)₂)、2-メチル-2-ブチル(-C(CH₃)₂CH₂CH₃)、3-メチル-2-ブチル(-CH(CH₃)CH(CH₃)₂)、3-メチル-1-ブチル(-CH₂CH₂CH(CH₃)₂)、2-メチル-1-ブチル(-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃)、1-ヘキシル(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-ヘキシル(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃)、3-ヘキシル(-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃))、2-メチル-2-ペンチル(-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃)、3-メチル-2-ペンチル(-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃)、4-メチル-2-ペンチル(-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂)、3-メチル-3-ペンチル(-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂)、2-メチル-3-ペンチル(-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂)、2,3-ジメチル-2-ブチル(-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂)、3,3-ジメチル-2-ブチル(-CH(CH₃)C(CH₃)₃)、1-ヘブチル、および1-オクチルなどの炭化水素部分が包含されるが、これらに限定されるものではない。

【0084】

「置換の」ラジカル上の水素原子を置換する部分には、例えば、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ケト、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、トリフルオロメチル、アリール、ヘテロアリールおよびヒドロキシルが包含される。

【0085】

「アルケニル」という用語は、2から6個の炭素原子(C₂~C₆)および2から4個の炭素原子(C₂~C₄)を含めて2から10個の炭素原子(C₂~C₁₀)ならびに少なくとも1個の二重結合を有する直鎖または分枝鎖一価炭化水素ラジカルを指し、それには、エテニル、プロペニル、1-ブタ-3-エニル、1-ペンタ-3-エニル、1-ヘキサ-5-エニルなどが包含されるが、これらに限定されるものではなく、その際、該アルケニルラジカルは、本明細書に記載されている1個または複数の置換基で独立に場合によって置換されていてもよく、「シス」および「トランス」配置、または別法では「E」および「Z」配置を有するラジカルが包含される。「アルケニル」という用語は、アリルを包含する。

【0086】

「アルキニル」という用語は、2から10個の炭素原子(C₂~C₁₀)、2から6個の炭素原子(C₂~C₆)、および2から4個の炭素原子(C₂~C₄)を含めて2から12個の炭素原子(C₂~C₁₂)を含み、かつ少なくとも1個の三重結合を含有する直鎖または分枝鎖一価炭化水素ラジカルを指す。例には、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチン-2-イルなどが包含されるが、これらに限定されるものではなく、その際、該アルキニルラジカルは、本明細書に記載されている1個または複数の置換基で独立に場合によって置換されていてもよい。

【0087】

「カルボニルアミノ」という用語は、RがH、アルキル、炭素環、ヘテロシクリル、アミノ、または本明細書に記載されている他の部分である-NHCORまたは-NHCOO

10

20

30

40

50

Rを指す。

【0088】

「炭素環」、「カルボシクリル」または「シクロアルキル」という用語は、本明細書中では互換的に使用されており、3から10個の炭素原子($C_3 \sim C_{10}$)および3から6個の炭素原子($C_3 \sim C_6$)を含めて3から12個の炭素原子($C_3 \sim C_{12}$)を有する飽和または部分不飽和の環式炭化水素ラジカルを指す。「シクロアルキル」という用語には、単環式および多環式(例えば、二環式および三環式)シクロアルキル構造が包含され、その際、該多環式構造は場合によって、飽和または部分不飽和のシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル環またはアリールもしくはヘテロアリール環に縮合している飽和または部分不飽和シクロアルキルを包含する。シクロアルキル基の例には、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、シクロヘプチルなどが包含されるが、これらに限定されるものではない。二環式炭素環は、例えばビスシクロ[4,5]、[5,5]、[5,6]もしくは[6,6]系として配置されている7から12個の環原子、またはビスシクロ[5,6]もしくは[6,6]系として、もしくはビスシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスシクロ[2.2.2]オクタン、およびビスシクロ[3.2.2]ノナンなどの架橋系として配置されている9もしくは10個の環原子を有する。シクロアルキルは、1個または複数の置換可能な位置において、本明細書に記載されている1個または複数の置換基で独立に場合によって置換されていてもよい。そのようなシクロアルキル基は例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、アミノ($C_1 \sim C_6$)アルキル、モノ($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ($C_1 \sim C_6$)アルキルおよびジ($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ($C_1 \sim C_6$)アルキルから独立に選択される1個または複数の基で場合によって置換されていてもよい。

【0089】

「ヘテロシクロアルキル」、「複素環」および「ヘテロシクリル」という用語は、本明細書において互換的に使用され、3から8個の環原子を含み、少なくとも1個の環原子が、窒素、酸素、および硫黄から選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子はCである飽和または部分不飽和の炭素環式ラジカルを指し、その際、1個または複数の環原子は、下記の1個または複数の置換基で独立に場合によって置換されていてもよい。該ラジカルは、炭素ラジカルまたはヘテロ原子ラジカルであってよい。「複素環」という用語は、ヘテロシクロアルコキシを包含する。該用語はさらに、芳香族基に縮合している複素環を包含する縮合環系を包含する。「ヘテロシクロアルキル」はまた、複素環ラジカルが芳香族またはヘテロ芳香環と縮合しているラジカルを包含する。ヘテロシクロアルキル環の例には、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ペペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、チオキサニル、ペペラジニル、ホモペペラジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモペペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサニル、1,3-ジオキサニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニルイミダゾリニル、イミダゾリジニル、3-アザビスシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-アザビスシクロ[4.1.0]ヘプタニル、アザビスシクロ[2.2.2]ヘキサニル、3H-インドリルキノリジニルおよびN-ピリジル尿素が包含されるが、これらに限定されるものではない。スピロ部分も、この定義の範囲内に包含される。上記に列挙された群に由来する前述の基は、可能であるならば、C-結合またはN-結合していてもよい。例えば、ピロールに由来する基は、ピロール-1-イル(N-結合)またはピロール-3-イル(C-結合)であってもよい。さらに、イミダゾールから誘導される基は、イミダゾール-1-イル(N結合)またはイミダゾール-3-イル(C-結合)であってもよい。2個の環炭素原子がオキ

10

20

30

40

50

ソ(=O)部分で置換されている複素環式基の例は、1,1-ジオキソ-チオモルホリニルである。本明細書中の複素環基は、非置換であるか、または指定されているとおり、1個または複数の置換可能な位置において、様々な基で置換されている。例えば、そのような複素環基は、例えば、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ(C₁~C₆)アルキルアミノ、ジ(C₁~C₆)アルキルアミノ、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ハロアルコキシ、アミノ(C₁~C₆)アルキル、モノ(C₁~C₆)アルキルアミノ(C₁~C₆)アルキルまたはジ(C₁~C₆)アルキルアミノ(C₁~C₆)アルキルから独立に選択される1個または複数の基で場合によって置換されていてもよい。

10

【0090】

「アリアル」という用語は、例えば、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、トリフルオロメチル、アリアル、ヘテロアリアルおよびヒドロキシから独立に選択される1個または複数の置換基で場合によって置換されている、単一の環(例えば、フェニル)、複数の環(例えば、ビフェニル)、または少なくとも1個が芳香族である複数の縮合環(例えば、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、ナフチルなど)を有する一価の芳香族炭素環式ラジカルを指す。

【0091】

「ヘテロアリアル」という用語は、5員、6員または7員環の一価芳香族ラジカルを指し、窒素、酸素、および硫黄から選択される少なくとも1個から4個までのヘテロ原子を含有する、5~10個の原子の縮合環系(そのうちの少なくとも1個は芳香族である)を包含する。ヘテロアリアル基の例は、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、チアジニル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、イソベンゾフラン-1(3H)-オン、およびフロピリジニルである。スピロ部分も、この定義の範囲内に包含される。ヘテロアリアル基は、例えば、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、およびヒドロキシから独立に選択される1個または複数の置換基で場合によって置換されている。

20

30

【0092】

本発明の化合物は、1個または複数の不斉中心を持っていてもよい；したがってそのような化合物は、個別の(R)-もしくは(S)-立体異性体として、またはそれらの混合物として生じ得る。別段に示されていない限り、本明細書および特許請求の範囲における特定の化合物の記載または命名は、それらの個別の鏡像異性体の両方、ジアステレオ異性体混合物、ラセミ体またはそれ以外を包含することが意図されている。したがって、本発明はまた、該化合物のジアステレオ異性体混合物、純粋なジアステレオ異性体および純粋な鏡像異性体を含めて、全てのそのような異性体を包含する。

40

【0093】

ジアステレオ異性体混合物は、その物理的・化学的差違に基づき、当業者に知られている方法によって、例えば、クロマトグラフィーまたは分別結晶化によって、その個別のジアステレオ異性体に分離することができる。光学活性をもつ適切な化合物(例えば、アルコール)との反応によって鏡像異性体混合物をジアステレオ異性体混合物に変換し、そのジアステレオ異性体を分離し、個別のジアステレオ異性体を、対応する純粋な鏡像異性体に変換する(例えば、加水分解する)ことによって、鏡像異性体を分離することができる。鏡像異性体はまた、キラルHPLCカラムを使用することによって分離することができる。立体化学を決定する方法および立体異性体を分離する方法は、当分野では周知である(

50

「Advanced Organic Chemistry」(第4版、J. March、John Wiley and Sons、New York、1992年)の第4章における考察を参照されたい)。

【0094】

いずれの特定のキラル原子についても指定されていない、本明細書に示されている構造では、立体異性体の全てが、本発明の化合物として企図および包含されている。立体化学が、特定の配置を表す中実くさび形または破線によって指定されている場合には、その立体異性体はどのように指定および定義される。

【0095】

単一の立体異性体、例えば、その立体異性体を実質的に含まない鏡像異性体は、光学活性な分割剤を使用してのジアステレオマーの形成などの方法を使用するラセミ混合物の分割によって得ることができる(Elieil, E. および Wilen, S. 「Stereochemistry of Organic Compounds」、John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113(3): 283~302)。本発明のキラル化合物のラセミ混合物は、(1)キラル化合物を用いたイオン性ジアステレオマー塩の形成および分別結晶または他の方法による分離、(2)キラル誘導体化試薬を用いたジアステレオマー化合物の形成、ジアステレオマーの分離、および純粋な立体異性体への変換、および(3)直接キラル条件下での実質的に純粋か、または濃縮された立体異性体の分離を含めた任意の適切な方法によって分離および単離することができる。

「Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology」、Irving W. Wainer 編、Marcel Dekker, Inc., New York (1993)を参照されたい。

【0096】

方法(1)では、ジアステレオマー塩は、鏡像異性的に純粋なキラル塩基(例えば、ブルシン、キニーネ、エフェドリン、ストリキニーネ、 α -メチル- β -フェニルエチルアミン(アンフェタミン)など)と酸性官能基を有する不斉化合物(カルボン酸およびスルホン酸など)とを反応させることによって形成することができる。これらのジアステレオマー塩の分離は、分別結晶化またはイオンクロマトグラフィーによって誘発することができる。これらの光学異性体をアミノ化合物から分離するために、キラルカルボン酸またはスルホン酸(カンファースルホン酸、酒石酸、マンデル酸または乳酸など)を加えると、これらのジアステレオマー塩が形成し得る。

【0097】

別法では、方法(2)によって、分割される基質を、キラル化合物の一方の鏡像異性体と反応させて、ジアステレオマー対を形成する(E. および Wilen, S. (1994) 「Stereochemistry of Organic Compounds」、John Wiley & Sons, Inc., 1994, 322頁)。不斉化合物を鏡像異性的に純粋なキラル誘導体化試薬(メンチル誘導体など)と反応させ、続いてこれらのジアステレオマーを分離し、加水分解して、純粋か、または濃縮された鏡像異性体を得ることによって、ジアステレオ異性体化合物を形成することができる。光学純度を決定する方法は、塩基、または Mosher エステルである、酢酸 α -メトキシ- β - (トリフルオロメチル)フェニル(Jacob I I I. (1982) J. Org. Chem. 47: 4165)のラセミ混合物の存在下で、キラルエステル、例えば、メンチルエステル(α -メンチルククロホルメートなど)を生成するステップと、2種のアトロブ異性体またはジアステレオマーの存在についてNMRスペクトルを分析するステップとを伴う。アトロブ異性体化合物の安定なジアステレオ異性体は、アトロブ異性体であるナフチル-イソキノリンを分離する方法に続いて、順相および逆相クロマトグラフィーによって分離および単離することができる(WO96/15111号)。方法(3)によって、2種の鏡像異性体のラセミ混合物は、キラル固定相を使用するクロマトグラフィーによって分離することができる(「Chiral Liquid Chromatography」

10

20

30

40

50

(1989) W. J. Lough 編、Chapman and Hall、New York; Okamoto、(1990) J. of Chromatogr. 513: 375~378)。濃縮または精製された鏡像異性体は、不斉炭素原子を有する他のキラル分子を識別するのに使用される方法(旋光度および円二色性など)によって識別することができる。

【0098】

本発明は、本化合物中に存在する原子の全ての同位体を包含することが意図されている。同位体には、同じ原子番号を有するが、質量数は異なる原子が包含される。一般的な例では、水素の同位体にはトリチウムおよびジウテリウムが包含され、炭素の同位体にはC-13およびC-14が包含されるが、これらに限定されるものではない。

10

【0099】

本発明の化合物に加えて、本発明はまた、そのような化合物の薬学的に許容される塩を包含する。

【0100】

「薬学的に許容される塩」には別段に示されていない限り、指定の化合物の遊離の酸および塩基の生物学的有効性を維持しながら、生物学的にも他の点においても望ましくないものではない塩が包含される。本発明の化合物は、十分に酸性か、十分に塩基性か、またはその両方の官能基を有し得、したがって、多くの無機または有機の塩基、ならびに無機および有機の酸のいずれかと反応して、薬学的に許容される塩を形成し得る。薬学的に許容される塩の例には、本発明の化合物と、無機もしくは有機の酸または無機塩基との反応によって調製される塩が包含され、その際、そのような塩には、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、リン酸塩、一水素リン酸塩、二水素リン酸塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スペリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン-1,4-二酸塩、ヘキシン-1,6-二酸塩、安息香酸塩、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、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、 γ -ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、およびマンデル酸塩が包含される。本発明の単一の化合物が、1個超の酸性または塩基性部分を包含してもよいので、本発明の化合物は、単一の化合物中に一塩、二塩または三塩を包含してもよい。

20

30

【0101】

本発明の化合物が塩基である場合、当分野で利用可能な任意の適切な方法によって、例えば、遊離塩基を酸性化合物、詳細には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸で、または酢酸、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、サリチル酸、ピラノシジル酸(グルクロン酸またはガラクトン酸など)、アルファヒドロキシ酸(クエン酸または酒石酸など)、アミノ酸(アスパラギン酸またはグルタミン酸など)、芳香族酸(安息香酸またはケイ皮酸など)、スルホン酸(p-トルエンスルホン酸またはエタンスルホン酸など)などの有機酸で処理することによって、所望の薬学的に許容される塩を調製してもよい。

40

【0102】

本発明の化合物が酸性である場合、任意の適切な方法、例えば、遊離酸を無機または有機の塩基で処理することによって、所望の薬学的に許容される塩を調製してもよい。適切な無機塩の例には、リチウム、ナトリウム、カリウム、バリウムおよびカルシウムなどのアルカリ金属およびアルカリ土類金属を用いて形成されるものが包含される。適切な有機塩基塩の例には、例えば、アンモニウム、ジベンジルアンモニウム、ベンジルアンモニウム、2-ヒドロキシエチルアンモニウム、ビス(2-ヒドロキシエチル)アンモニウム、フェニルエチルベンジルアミン、ジベンジルエチレンジアミンなどの塩が包含される。酸

50

性部分の他の塩には例えば、プロカイン、キニンおよびN - メチルグルコサミンを用いて形成される塩、加えて、グリシン、オルニチン、ヒスチジン、フェニルグリシン、リシンおよびアルギニンなどの塩基性アミノ酸を用いて形成される塩が包含され得る。

【 0 1 0 3 】

本発明はまた、必ずしも薬学的に許容される塩ではないが、本発明の化合物を調製および/または精製するために、かつ/または本発明の化合物の鏡像異性体を分離するために中間体として有用であり得る本発明の化合物の塩を提供する。

【 0 1 0 4 】

本明細書に記載されている本発明の化合物の調製物のいくつかは、遠隔官能基の保護を必要とすることがあることに注意されたい。そのような保護の必要性は、官能基の性質および調製方法で使用される条件に応じて様々であり、当業者であれば容易に決定することができる。そのような保護/脱保護方法は、当業者に周知である。

【 0 1 0 5 】

本発明の化合物は、様々な用途で使用される。例えば、ある種の態様では、本発明は、T L R 7 および/またはT L R 8 に媒介されるシグナル伝達を調節する方法を提供する。例えば、適切なT L R 7 および/またはT L R 8 リガンドまたはT L R 7 および/またはT L R 8 シグナル伝達アゴニストに応答してT L R 7 および/またはT L R 8 に媒介されるシグナル伝達を変更することが望ましい場合に、本発明の方法は有用である。

【 0 1 0 6 】

本明細書で使用される場合、「T L R 7 および/またはT L R 8 リガンド」、「T L R 7 および/またはT L R 8 のためのリガンド」および「T L R 7 および/またはT L R 8 シグナル伝達アゴニスト」という用語は、T L R 7 および/またはT L R 8 と直接的に、または間接的に相互作用して、T L R 7 - および/またはT L R 8 媒介されるシグナル伝達を誘発する、本発明の化合物以外の分子を指す。ある種の実施形態では、T L R 7 および/またはT L R 8 リガンドは、天然リガンド、即ち、天然に見出されるT L R 7 および/またはT L R 8 リガンドである。ある種の実施形態では、T L R 7 および/またはT L R 8 リガンドは、T L R 7 および/またはT L R 8 の天然リガンド以外の分子、例えば、ヒトの活動によって調製される分子を指す。

【 0 1 0 7 】

「調節する」という用語は、T L R 7 および/またはT L R 8 受容体に関連して本明細書で使用される場合、(i) 受容体を阻害することによるか、または(i i) 受容体活性の正常な調整に直接的に、または間接的に影響を及ぼすことによる、対象における薬学的応答の調停を意味する。

【 0 1 0 8 】

「アゴニスト」という用語は、受容体(例えば、T L R)と組み合わせさせて、細胞応答をもたらす得る化合物を指す。アゴニストは、受容体に直接結合するリガンドであってよい。別法では、アゴニストは、例えば(a) 受容体に直接結合する他の分子と複合体を形成することによってか、または(b) 他の方法で、他の化合物が受容体に直接結合するように、他の化合物を修飾することによって間接的に、受容体と組み合わせられてもよい。アゴニストは、特定のT L R のアゴニストとして称してもよい(例えば、T L R 7 および/またはT L R 8 アゴニスト)。「部分アゴニスト」という用語は、完全ではなく部分的な細胞応答をもたらす化合物を指す。

【 0 1 0 9 】

「アンタゴニスト」という用語は、本明細書で使用される場合、受容体への結合についてアゴニストまたは部分アゴニストと競合し、それによって、受容体上でのアゴニストまたは部分アゴニストの作用を遮断する化合物を指す。より具体的には、アンタゴニストは、それぞれT L R 7 またはT L R 8 受容体でのT L R 7 またはT L R 8 アゴニストの活性を阻害する化合物である。「阻害する」は、生物活性の何らかの測定可能な低下を指す。したがって、本明細書で使用される場合、「阻害する」または「阻害」は、正常なレベルの活性に対する百分率として呼ばれることがある。

10

20

30

40

50

【 0 1 1 0 】

本発明の一態様では、対象において T L R 7 および / または T L R 8 に媒介される細胞活性の調節によって治療可能な状態または障害を治療または予防する方法は、前記対象に、その状態または障害を治療または予防するのに有効な量で本発明の化合物を含む組成物を投与することを含む。「T L R 7 および / または T L R 8 に媒介される」という用語は、T L R 7 - および / または T L R 8 機能から生じる生物学的または生化学的な活性に関する。

【 0 1 1 1 】

本発明の方法によって治療され得る状態および障害には、癌、免疫複合体関連疾患、自己免疫疾患または障害、炎症性障害、免疫不全、移植片拒絶、移植片対宿主疾患、アレルギー、心臓血管疾患、線維性疾患、喘息、感染、および敗血症が包含されるが、これらに限定されるものではない。より具体的には、これらの状態を治療する際に有用な方法は、T L R 7 および / または T L R 8 に媒介されるシグナル伝達を阻害する本発明の化合物を利用する。場合によっては、組成物を使用して、T L R 7 および / または T L R 8 リガンドまたはシグナル伝達アゴニストにตอบสนองしての T L R 7 および / または T L R 8 に媒介されるシグナル伝達を阻害することができる。他の場合には、組成物は、対象において T L R 7 および / または T L R 8 に媒介される免疫賦活を阻害するために使用することができる。

【 0 1 1 2 】

「治療すること」という用語は本明細書で使用される場合、別段に示されていない限り、疾患または状態の緩和を少なくとも意味し、既存の疾患もしくは状態の調節および / もしくは阻害、ならびに / またはそのような用語が適用される疾患もしくは状態、またはそのような疾患もしくは状態の 1 種または複数の症状の緩和を包含するが、これらに限定されるものではない。「治療」という用語は、本明細書で使用される場合、別段に示されていない限り、「治療すること」が直前で定義されているとあり、「治療すること」の行為を指す。治療的処置は、症状が観察された後、かつ / または疾患もしくは状態の原因物質への曝露が疑われた後に開始される処置を指す。一般に、治療的処置は、疾患または状態に関連した症状の重症度および / または期間を低下させ得る。

【 0 1 1 3 】

本明細書で使用される場合、「予防すること」は、疾患または状態に曝露され得るか、または罹患しやすいが、その疾患または状態の症状をまだ経験または表示していない対象において、疾患または状態の臨床症状を発症させない、即ち、疾患または状態の発症を阻害することを意味する。予防的治療は、症状が観察される前、かつ / または状態の原因物質（例えば、病原体または発癌物質）への曝露が疑われる前に本発明の化合物を対象に投与することを意味する。一般に、予防的治療は、(a) 治療を受ける対象がその状態を発症する確度および / または (b) 対象がその状態を発症した場合にはその期間および / または重症度を低下させ得る。

【 0 1 1 4 】

本明細書で使用される場合、「自己免疫疾患」、「自己免疫障害」および「自己免疫」という用語は、受容者に由来する、免疫によって媒介される急性または慢性の組織または臓器損傷を指す。この用語は、細胞および抗体によって媒介される自己免疫現象の両方、さらに、臓器特異的および臓器非特異的自己免疫を内包する。自己免疫疾患には、インスリン依存型糖尿病、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、アテローム硬化症、および炎症性腸疾患が包含される。自己免疫疾患には他にも、強直性脊椎炎、自己免疫溶血性貧血、ベーチェット症候群、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギラン・バレー症候群、橋本甲状腺炎、特発性血小板減少症、重症筋無力症、悪性貧血、結節性多発性動脈炎、多発性筋炎 / 皮膚筋炎、原発性胆汁性硬化症、乾癬、サルコイドーシス、硬化性胆管炎、シェーグレン症候群、全身性硬化症（強皮症および C R E S T 症候群）、高安動脈炎、一過性動脈炎、およびウエグナー肉芽腫症が包含されるが、これらに限定されるものではない。自己免疫疾患には他にも、ある種の免疫複合体関連疾患が包含され

10

20

30

40

50

る。

【 0 1 1 5 】

本明細書で使用される場合、「線維性疾患」という用語は、肺、腎臓、眼、心臓、肝臓、および皮膚が罹患する様々な慢性疾患における、臓器不全に関連する過剰で持続性の癒痕組織形成を伴う疾患または障害を指す。組織改変および癒痕化は正常な創傷治癒プロセスの一部であるが、反復性の損傷または傷害は、持続性で過剰の癒痕化、最終的には、臓器不全をもたらし得る。

【 0 1 1 6 】

線維性状態には、びまん性線維性肺疾患、慢性腎臓疾患（糖尿病性腎臓疾患を包含）；肝臓線維症（例えば、B型およびC型ウイルス性肝炎、アルコール性硬変もしくは非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）などの原因によって肝臓への持続性および反復性の傷害によって生じる慢性肝臓疾患（CLD）、または原発性硬化性胆管炎（PSC）、肝臓内部および外部での胆管の硬化性炎症性破壊によって特徴付けられ、胆汁うっ滞、肝臓線維症、そして最終的には硬変に至る希少疾患、ならびに末期肝臓疾患）；肺線維症（例えば、特発性肺線維症（IPF））；および全身性硬化症（過剰の線維症が、皮膚、血管、心臓、肺、および腎臓を含めた複数の臓器系で生じる変性障害）が包含される。

10

【 0 1 1 7 】

他の例には、膵臓および肺の嚢胞性線維症；特に小児において筋肉内注射の合併症として生じ得る注射による線維症；心内膜心筋線維症；縦隔線維症、骨髄線維症；後腹膜線維症；進行性大線維症、炭坑夫塵肺の合併症；腎性全身線維症；および一定の種類の手術移植の合併症（例えば、糖尿病を治療するために人工膵臓を作成する試みにおいて発生）が包含される。

20

【 0 1 1 8 】

本明細書で使用される場合、「心臓血管疾患」という用語は、炎症成分および/またはプラークの蓄積を伴う心臓血管系の疾患または障害を指し、それらには、冠状動脈疾患、脳血管疾患、末梢動脈疾患、アテローム硬化症、および動脈硬化症が包含されるが、これらに限定されるものではない。

【 0 1 1 9 】

本明細書で使用される場合、「癌」および「腫瘍」という用語は、宿主由来の細胞の異常な複製が、対象において検出可能な量で存在する状態を指す。癌は、悪性または非悪性癌であってよい。癌または腫瘍には、胆管癌；脳癌；乳癌；子宮頸癌；絨毛上皮腫；結腸癌；子宮内膜癌；食道癌；胃癌；上皮内新生物；白血病；リンパ腫；肝臓癌；肺癌（例えば、小細胞および非小細胞）；黒色腫；神経芽細胞腫；口腔癌；卵巣癌；膵臓癌；前立腺癌；直腸癌；腎臓癌；肉腫；皮膚癌；睾丸癌；甲状腺癌；さらに、他の癌腫および肉腫が包含されるが、これらに限定されるものではない。癌は、原発性または転移性であってよい。

30

【 0 1 2 0 】

本明細書で使用される場合、「炎症性疾患」および「炎症性障害」という用語は炎症、例えば、疼痛、発赤、腫脹、および時には機能喪失によって特徴付けられる、刺激、損傷、または感染に対する組織の限局性防御反応によって特徴付けられる状態を指す。炎症性疾患または障害には例えば、アレルギー、喘息、およびアレルギー性発疹が包含される。

40

【 0 1 2 1 】

本明細書で使用される場合、「免疫複合体関連疾患」という用語は、免疫複合体（即ち、抗体およびその抗体に特異的に結合する抗原を包含する任意のコンジュゲート）の産生および/または組織沈着によって特徴付けられる任意の疾患を指し、それらには、全身性エリテマトーデス（SLE）および関連結合組織疾患、関節リウマチ、C型肝炎およびB型肝炎関連免疫複合体疾患（例えば、クリオグロブリン血症）、ベーチェット症候群、自己免疫腎炎、およびLDL/抗LDL免疫複合体の存在に関連した脈管障害が包含されるが、これらに限定されるものではない。

【 0 1 2 2 】

50

本明細書で使用される場合、「免疫不全」は、対象の免疫系が正常な能力で機能していないか、または対象の免疫応答を増強すること、例えば、対象における腫瘍または癌（例えば、脳、肺（例えば、小細胞および非小細胞）、卵巣、乳房、前立腺、結腸の腫瘍、さらに、他の癌腫および肉腫）または感染を除去することが有用であろう疾患または障害を指す。免疫不全は、後天性であっても、または先天性であってもよい。

【0123】

本明細書で使用される場合、「移植片拒絶」は、宿主以外の源に由来する組織または臓器に対する、免疫によって媒介される超急性、急性、または慢性損傷を指す。したがってその用語は、細胞性および抗体に媒介される両方の拒絶、さらに、同種移植片および異種移植片の両方の拒絶を内包する。

10

【0124】

「移植片対宿主疾患」(GVHD)は、患者自身の組織に対する供与された骨髄の反応である。GVHDは、最も多くの場合に、血液骨髄ドナーが患者の親族ではないか、またはドナーが患者の親族ではあるが、完全には適合していない場合に見られる。2つの形態のGVHD、即ち、白血球が上昇する移植直後に生じる急性GVHDと称される初期形態および慢性GVHDと称される後期形態が存在する。

【0125】

T_H2 媒介されるアトピー性疾患には、アトピー性皮膚炎または湿疹、好酸球増加、喘息、アレルギー、アレルギー性鼻炎、およびOmmen症候群が包含されるが、これらに限定されるものではない。

20

【0126】

本明細書で使用される場合、「アレルギー」は、物質(アレルゲン)に対する後天性過敏性反応を指す。アレルギー状態には、湿疹、アレルギー性鼻炎または鼻感冒、枯草熱、喘息、蕁麻疹および食物アレルギー、ならびに他のアトピー性状態が包含される。

【0127】

本明細書で使用される場合、「喘息」は、炎症、気道の狭窄、および吸入された作用物質に対する気道の反応性の上昇によって特徴付けられる呼吸器系の障害を指す。喘息は、専らではないが往々にして、アトピー性またはアレルギー性症状と関連している。例えば、喘息は、アレルゲンに対する曝露、冷氣に対する曝露、呼吸器感染、および労作によって引き起こされ得る。

30

【0128】

本明細書で使用される場合、「感染」および同等の「感染症」という用語は、感染性生体または作用物質が、対象の血液中か、または常態では無菌の組織または常態では無菌の区画に検出可能な量で存在している状態を指す。感染性生体および作用物質には、ウイルス、細菌、真菌、および寄生虫が包含される。この用語には、急性および慢性感染の両方、さらに敗血症が内包される。

【0129】

本明細書で使用される場合、「敗血症」という用語は、細菌(菌血症)または他の感染性生体またはその毒素が血液中(敗血症)または他の身体組織中に存在することを指す。

【0130】

さらに本発明の化合物またはその塩を、そのような疾患または状態に罹患している哺乳動物、例えば、ヒトにおいて上記の疾患または状態を治療する際の医薬品として使用するために提供する。また、そのような障害に罹患している哺乳動物、例えばヒトにおいて上記の疾患および状態を治療するための医薬品を調製する際の本発明の化合物またはその塩の使用を提供する。

40

【0131】

本発明はまた、本発明の化合物を含有する医薬組成物および、本発明の化合物またはその塩を含む医薬組成物を、それを必要とする患者に投与することによって、TLR7および/またはTLR8に媒介される細胞活性を調節することによって状態および障害を治療または予防する方法を内包する。

50

【0132】

ヒトを含めた哺乳動物を治療的処置（予防的処置を包含）するために本発明の化合物またはその塩を使用するために、これを通常は、標準的な薬務に従って、医薬組成物として製剤化する。

【0133】

本発明のこの態様では、本明細書中に前記で定義されているとおりの本発明の化合物またはその塩を、薬学的に許容される希釈剤または担体と一緒に含む医薬組成物を提供する。

【0134】

本発明による医薬組成物を調製するために、治療的または予防的有効量の本発明の化合物またはその塩（単独で、または本明細書に開示されているとおりの付加治療剤と一緒に）を、用量を生じさせるために慣用の医薬配合技術に従って、例えば、薬学的に許容される担体と緊密に混合する。担体は、投与、例えば、経口または非経口投与に望ましい調製物の形態に応じて、多様な形態をとってもよい。適切な担体の例には、全ての溶媒、分散剤媒体、アジュバント、コーティング、抗菌剤および抗真菌剤、等張性剤および吸収遅延剤、甘味剤、安定剤（長期貯蔵を促進するため）、乳化剤、結合剤、増粘剤、塩、保存剤、溶媒、分散媒体、コーティング、抗菌剤および抗真菌剤、等張性剤および吸収遅延剤、香味剤、ならびに特定の治療用組成物を調製するために必要であり得る緩衝液および吸収剤などの他の材料が包含される。そのような媒体および作用物質を薬学的活性物質と共に使用することは、当分野では周知である。任意の慣用の媒体作用物質が本発明の化合物と非相容性である場合を除いて、治療用組成物および調製物中でのその使用が企図される。補足的活性成分もまた、本明細書に記載されている組成物および調製物中に組み込むことができる。

【0135】

本発明の組成物は、経口用途のために適切な形態（例えば、錠剤、トローチ剤、硬カプセル剤もしくは軟カプセル剤、水性懸濁剤もしくは油性懸濁剤、乳剤、分散可能な粉末もしくは顆粒剤、シロップ剤またはエリキシル剤として）、局所用途のために適切な形態（例えば、クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、または水性もしくは油性の液剤もしくは懸濁剤として）、吸入による投与のために適切な形態（例えば、超微粒子状散剤または液体エアロゾル剤として）、通気による投与のために適切な形態（例えば、超微粒子状散剤として）、または非経口投与のために適切な形態（例えば、静脈内投薬、皮下投与、または筋肉内投薬のための滅菌水性または油性液剤として、または直腸投薬のための坐剤として）であってよい。例えば、経口用途が意図されている組成物は、例えば、1種または複数の着色剤、甘味剤、香味剤および/または保存剤を含有してよい。

【0136】

錠剤製剤のために適した薬学的に許容される賦形剤には、例えば、不活性希釈剤（ラクトース、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウムまたは炭酸カルシウムなど）、顆粒化剤および崩壊剤（トウモロコシデンプンまたはアルギン酸（alginic acid）など）；結合剤（デンプンなど）；滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクなど）；保存剤（p-ヒドロキシ安息香酸エチルまたはp-ヒドロキシ安息香酸プロピルなど）、および抗酸化剤（アスコルビン酸など）が包含される。錠剤製剤は、コーティングされていなくてもよいが、または胃腸管内での活性成分の崩壊および引き続く吸収を改変するため、またはそれらの安定性および/もしくは外観を改善するためのいずれかのためにコーティングされてもよく、いずれの場合においても、当分野において周知である従来のコーティング剤および手順を使用する。

【0137】

経口用途のための組成物は、活性成分が不活性固体希釈剤（例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリン）と混合されている硬ゼラチンカプセル剤の形態であるか、または活性成分が水もしくは油（例えば、ラッカセイ油、流動パラフィン、もしくはオリーブ油）と混合されている軟ゼラチンカプセル剤としてであってよい。

10

20

30

40

50

【 0 1 3 8 】

水性懸濁液は、一般に、微細に粉末化された形態の活性成分を、1種または複数の懸濁化剤（カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニル-ピロリドン、トラガカントガムおよびアカシアガムなど）；分散剤または湿潤剤（レシチン、またはアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物（例えば、ステアリン酸ポリオキシエチレン）、もしくはエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物（例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール）、もしくはエチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトールから誘導された部分エステルとの縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレエートなど）、もしくはエチレンオキシドと、脂肪酸およびヘキシトール無水物から誘導された部分エステルとの縮合生成物（例えば、ポリエチレンソルビタンモノオレエート））と一緒に含有する。水性懸濁剤はまた、1種または複数の保存剤（p-ヒドロキシ安息香酸エチルもしくはp-ヒドロキシ安息香酸プロピルなど）、抗酸化剤（アスコルビン酸など）、着色剤、香味剤、および/または甘味剤（スクロース、サッカリン、もしくはアスパルテームなど）を含有してよい。

10

【 0 1 3 9 】

油性懸濁剤は、活性成分を、植物油（落花生油、オリーブ油、ゴマ油、もしくはヤシ油など）に、または鉱油（流動パラフィンなど）に懸濁させることによって製剤化され得る。油性懸濁剤はまた、増粘剤（蜜蝋、固形パラフィンまたはセチルアルコールなど）を含有してもよい。上記のものなどの甘味剤および香味剤を、味のよい経口調製物を提供するために添加してもよい。これらの組成物は、アスコルビン酸などの抗酸化剤の添加によって保護してもよい。

20

【 0 1 4 0 】

水を添加することで水性懸濁剤を調製するために適した、分散可能な散剤および顆粒剤は一般に、活性成分を、分散化剤または湿潤剤、懸濁化剤および1種または複数の保存剤と一緒に含有する。適切な分散化剤または湿潤剤および懸濁化剤は、既に上述したものによって例示される。甘味剤、香味剤、および着色剤などの付加される賦形剤もまた、存在してもよい。

【 0 1 4 1 】

本発明の医薬組成物はまた、水中油型乳剤の形態であってもよい。その油相は、植物油（オリーブ油もしくはラッカセイ油など）、または鉱油（例えば、流動パラフィンなど）、あるいはこれらの任意のもの混合物であってもよい。適切な乳化剤は、例えば、天然ガム（アラビアゴムもしくはトラガカントゴムなど）、天然リン脂質（ダイズ、レシチンなど）、脂肪酸およびヘキシトール無水物から誘導されるエステルまたは部分エステル（例えば、モノオレイン酸ソルビタン）、およびこの部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物（ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートなど）であってもよい。乳剤はまた、甘味料、香味剤および保存剤を含有してもよい。

30

【 0 1 4 2 】

シロップ剤およびエリキシル剤は、甘味剤（グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール、アスパルテームまたはスクロース）などを用いて製剤化してもよく、また、粘滑剤、保存剤、香味剤および/または着色剤を含有してもよい。

40

【 0 1 4 3 】

医薬組成物はまた、滅菌された注射用水性懸濁剤または油性懸濁剤の形態であってもよく、これは、上述されている1種または複数の適切な分散化剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して、公知の手順に従って製剤化してもよい。非経口製剤では、担体は通常、滅菌水、塩化ナトリウム水溶液、1,3-ブタンジオール、または他の任意の適切な非毒性の非経口的に許容される希釈剤もしくは溶媒を含む。他の成分（分散を補助する成分を含めた）が包含されてもよい。もちろん、滅菌水が使用されて滅菌状態で維持されるべきである場合、それらの組成物および担体もまた、滅菌されなければならない。また、注射可能な懸濁剤を調製してもよく、この場合、適切な液体担体および懸濁化剤などを使用して

50

もよい。

【0144】

坐剤製剤は、活性成分を、通常の温度では固体であるが、直腸温度では液体であり、したがって、直腸内で溶けて薬物を放出する適切な非刺激性賦形剤と混合することによって調製してもよい。適切な賦形剤には、例えば、カカオバターおよびポリエチレングリコールが包含される。

【0145】

局所製剤（クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、および水性または油性の液剤または懸濁剤）は一般に、活性成分を、従来の局所で許容されるビヒクルまたは希釈剤と、当分野において周知である従来の手順を使用して製剤化することによって得ることができる。

10

【0146】

通気によって投与するための組成物は、例えば30ミクロンまたはそれより相当小さい平均直径の粒子を含有する超微粒子状散剤の形態であってもよく、その際、その散剤自体が、活性成分単独、または1種または複数の生理学的に許容される担体（ラクトースなど）で希釈される活性成分を含んでいてもよい。次いで、通気のための散剤は都合のよいように、公知の作用物質であるクロモグリク酸ナトリウムの通気のために使用されるようなターボ吸入器デバイス（turbo-inhaler device）と使用するために例えば、1mgから50mgの活性成分を含有するカプセル剤中に保持される。

【0147】

吸入によって投与するための組成物は、活性成分を、超微粒子状固体を含有するエアロゾルとしてか、または液滴としてかのいずれかで分注するように調整された、従来の加圧されたエアロゾルの形態であってもよい。従来のエアロゾル噴射剤（揮発性フッ化炭化水素または炭化水素など）を使用してもよく、そのエアロゾルデバイスを好都合には、計量された量の活性成分を分注するように調整する。

20

【0148】

経皮投与のための組成物は、当業者に周知の経皮皮膚用パッチの形態であってもよい。他の送達系には、時限放出性、遅延放出性、または徐放性の送達系が包含されてもよい。そのような系によって、化合物の反復投与を回避することができ、対象および医師のための利便性が高まる。多くの種類の放出送達系が利用可能であり、当業者に公知である。これらには、ポリマーベースの系（ポリ（ラクチド-グリコリド）、コポリオキサレート、ポリカプロラクトン、ポリエステルアミド、ポリオルトエステル、ポリヒドロキシ酪酸、およびポリ酸無水物など）が包含される。薬物を含有する上記ポリマーのマイクロカプセルが、例えば、米国特許第5,075,109号に記載されている。送達系にはまた、非ポリマー系が包含され、これらは、ステロール（コレステロール、コレステロールエステル、および脂肪酸または天然脂肪（例えば、モノグリセリド、ジグリセリドおよびトリグリセリド）など）を包含する脂質；ヒドロゲル放出系；シラスチック系；ペプチドベースの系；ろうコーティング；従来の結合剤および賦形剤を使用した圧縮錠剤；部分的に融合したインプラントが包含される。具体的な例には、（a）米国特許第4,452,775号、同第4,675,189号、および同第5,736,152号に記載されているものなどの、本発明の作用物質がマトリックス内の形態で含まれるエアロゾル系、ならびに（b）米国特許第3,854,480号、同第5,133,974号および同第5,407,686号に記載されているような、活性成分が制御された速度でポリマーから透過する拡散系が包含されるが、これらに限定されるものではない。加えて、ポンプベースのハードウェア送達系を使用することができ、それらのうちのいくつかは、移植のために適合される。

30

40

【0149】

組成物は、滴剤または噴霧剤として鼻腔内投与するための液剤、例えば、緩衝されているか、もしくは緩衝されていない水性もしくは等張生理食塩水溶液の形態で、または懸濁剤として投与してもよい。好ましくは、そのような液剤または懸濁剤は、鼻分泌物と比較して等張性であり、例えば、約pH4.0～約pH7.4、またはpH6.0～pH7.

50

0の範囲のほぼ同じpHを有する。緩衝液は、生理学的に相容性であるべきであり、例にすぎないが、リン酸緩衝液が包含される。例えば、代表的な経鼻うっ血除去薬は、約6.2のpHに緩衝されると記載されている(「Remington's Pharmaceutical Sciences」、Arthur Osol編、1445頁(1980))。もちろん、当業者であれば、経鼻投与のための無害な水性担体に適した生理食塩水含有量およびpHを容易に決定し得る。

【0150】

組成物を含有する鼻腔内剤形の他の非限定的な例には、例えば、鼻粘膜表面とのより持続した接触を提供し得る約10cpsから約3000cps、または約2500cpsから6500cps、またはそれより高い粘度を有する鼻用のゲル剤、クリーム剤、ペースト剤または軟膏剤が包含される。そのような担体が粘度をもつ製剤は、例に過ぎないが、アルキルセルロースなどのポリマー担体、および/または他の、当分野で周知の高粘度の生体適合性担体をベースとし得る(例えば、前出のRemington'sを参照されたい)。この担体を含有する組成物はまた、ガーゼなどの布材料に染み込ませることができ、その布材料を鼻粘膜表面に当てて、隔離された画分の活性物質を粘膜へと透過させることができる。

10

【0151】

当分野で公知の保存剤、着色剤、潤滑用または粘稠性の鉱油または植物油、香料、天然または合成の植物抽出物(芳香族油など)、ならびに保湿剤および粘度増強剤(グリセロールなど)などの他の成分もまた包含させて、さらなる粘度、水分保持、ならびにその製剤に好ましいテクスチャーおよび香りを提供することができる。

20

【0152】

さらに、組成物の液剤または懸濁剤の経鼻投与のために、滴、小滴およびスプレーを生成させるための種々のデバイスが、当分野において利用可能である。例えば、隔離された画分を含む液剤を、簡単なドロップパー(またはピペット)によって、鼻通路に投与ことができ、このドロップパーは、ガラス、プラスチックまたは金属製の分注チューブを備え、そこから内容物が、一端に取り付けられた手動ポンプ、例えば、可撓性ゴム球によって提供される空気圧によって、1滴ずつ排出される。微細な液滴およびスプレーを、当該分野において周知のとおりの手動または電気式の鼻腔内ポンプディスペンサーまたはスクイズボトル(例えば、空気と微細液滴との混合物を鼻通路に吹き込むように設計されたもの)によって提供することができる。

30

【0153】

単回剤形を生成するために1種または複数の賦形剤と組み合わせられる、本発明の化合物の量は必然的に、治療される対象、障害または状態の重症度、投与速度、化合物の体内動態および処方する医師の決定に応じて様々である。しかし、有効な投薬量は、単回用量または分割用量で、1日あたり体重1kgあたり約0.001から約100mg、例えば、約0.05から約35mg/kg/日の範囲である。70kgのヒトでは、投薬量は、約0.0005から2.5g/日である。例えば、投薬量は、約0.0005から1g/日である。場合によっては、上記範囲の下限より低い投薬レベルが十二分であり得る一方で、他の場合には、さらにより多い用量が、いずれの有害な副作用をも引き起こすことなく使用され得るが、ただし、そのようなより多い用量は初めは、終日投与のために、数回分の小さい用量に分割されることを条件とする。

40

【0154】

投与経路および投薬計画に関するさらなる情報については、本明細書中に参照によって特に組み込まれる「Comprehensive Medicinal Chemistry」(Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board)、Pergamon Press 1990の第5巻の第25.3章を参照されたい。

【0155】

本発明の化合物の治療目的または予防目的のための用量サイズは当然に、その状態の性

50

質および重症度、動物または患者の年齢および性別、ならびに投与経路に従って、周知の医薬の原理に従って様々である。任意の特定の対象についての具体的な投薬レベルおよび投薬頻度は様々であり得、本発明の具体的な化合物の活性、対象の種、年齢、体重、全身健康状態、性別および食事、投与の様式および時間、排出速度、薬物の組み合わせ、ならびに特定の状態の重症度を包含する種々の要因に左右されるが、それにもかかわらず、当業者であれば常套的に決定することができることは理解されるであろう。

【 0 1 5 6 】

本発明の化合物またはその塩を、一部の態様では、別の治療薬と組み合わせて（例えば、同じ製剤中で、または別々の製剤中で）対象に投与する（「併用療法」）。本発明の化合物を、別の治療薬との混合物として投与するか、または別の製剤中で投与する。別々の製剤中で投与する場合、本発明の化合物と別の治療薬とを実質的に同時に、または連続して投与する。一態様では、本発明の化合物を、状態または疾患を治療するための別の治療薬と組み合わせて対象に投与する。一態様では、本発明の化合物を、状態または疾患を予防するための別の治療薬と組み合わせて対象に投与する。一態様では、本発明の化合物を、状態または疾患を予防するためのワクチンと組み合わせて対象に投与する。一態様では、本発明の化合物を、状態または疾患を予防するためのワクチンと組み合わせて対象に投与する。一態様では、本発明の化合物を、癌ワクチンと組み合わせて対象に投与する。

【 0 1 5 7 】

本発明の化合物はまた、易感染性免疫機能を有する個人において有用であり得る。例えば、本発明の化合物は、細胞によって媒介される免疫を抑制した後に、例えば移植患者、癌患者およびHIV患者で生じる日和見感染症および腫瘍を治療するまたは予防するために使用してもよい。

【 0 1 5 8 】

そのような併用治療は、本発明の化合物に加えて、従来の外科手術または放射線療法または化学療法を包含してもよい。そのような化学療法は、以下のカテゴリーの抗腫瘍薬のうち1種または複数を包含してもよい：(i)抗増殖薬/抗腫瘍薬およびそれらの組み合わせ；(ii)細胞増殖抑制薬；(iii)がん細胞浸潤を阻害する薬剤；(iv)増殖因子機能の阻害薬；(v)抗脈管形成薬；(vi)脈管損傷薬；(vii)アンチセンス療法；(viii)遺伝子療法アプローチ；(ix)インターフェロン；ならびに(x)免疫療法アプローチ。

【 0 1 5 9 】

本方法において、本発明の化合物と組み合わせて投与することができる、呼吸性疾患を治療するまたは予防するための治療薬には、アドレナリン作用性物質（アルブテロール、硫酸イソプロテレノール、硫酸メタプロテレノール、硫酸テルブタリン、酢酸ピルブテロールおよびサルメテロール（salmeterol）ホルモテロール（formoterol）が包含される気管支拡張薬を包含）；ステロイド（ジプロピオン酸ベクロメタゾン、フルニソリド、フルチカゾン、ブデソニドおよびトリアムシノロンアセトニドを包含）が包含される。呼吸性疾患の治療または予防に関連して使用される抗炎症薬には、ステロイド（ジプロピオン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、フルニソリドおよびフルチカゾンなど）が包含されるが、これらに限定されるものではない。他の抗炎症薬には、クロモリンナトリウムなどのクロモグリク酸塩が包含される。気管支拡張薬とみなされるであろう他の呼吸器用薬物には、イプラトロピウムブロミドを包含する抗コリン作用性物質が包含される。抗ヒスタミン薬には、ジフェンヒドラミン、カルビノキサミン、クレマスチン、ジメンヒドリネート、ピリラミン（pyrilamine）、トリペレナミン、クロルフェニラミン、プロムフェニルアミン、ヒドロキシジン、シクリジン、メクリジン、クロルサイクリジン、プロメタジン、ドキシラミン、ロラタジン、およびテルフェナジンが包含されるが、これらに限定されるものではない。特定の抗ヒスタミン薬には、リノラスト（rhinolast）（Astelin（登録商標））、クララチン（claratyne）（Claritin（登録商標））、クララチンD（Claritin D（登録商標））、テルファスト（telFAST）（Allegra（登録商標）

10

20

30

40

50

))、Zyrtec (登録商標)、およびベコナーゼが包含されるが、これらに限定されるものではない。

【0160】

一部の実施形態では、本発明の化合物を、間質性肺疾患、例えば、特発性肺線維症を治療または予防するためのインターフェロン - (IFN -)、コルチコステロイド (例えば、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、コルチゾン、デキサメタゾン、ベタメタゾンなど)、またはこれらの組み合わせとの併用療法として投与する。

【0161】

一部の実施形態では、本発明の化合物を、嚢胞性線維症 (「CF」) の治療において使用される公知の治療薬との併用療法において投与する。CF の治療において使用される治療薬には、抗生物質 ; 抗炎症薬 ; DNAse (例えば、組換えヒトDNAse ; パルモザイム (pulmozyme) ; ドルナーゼアルファ (dornase alfa)) ; 粘液溶解剤 (例えば、N - アセチルシステイン ; Mucomyst (商標) ; Mucosil (商標)) ; うっ血除去薬 ; および気管支拡張薬 (例えば、テオフィリン ; 臭化イpratropium bromide)) などが包含されるが、これらに限定されるものではない。

【0162】

一部の実施形態では、本発明の化合物を、心臓血管疾患 (例えば、アテローム性動脈硬化症) を予防するために予防的に投与する。

【0163】

本発明の別の実施形態では、上記疾患を治療または予防するために有用な材料を含有する製品、すなわち、「キット」を提供する。

【0164】

一実施形態では、このキットは、本発明の組成物またはその薬学的に許容される塩を含む容器を含む。一実施形態では、本発明は、TLR7 および / または TLR8 に媒介される障害を治療または予防するためのキットを提供する。他の実施形態では、本発明は、対象における免疫系の選択的調節によって治療可能な状態または障害のためのキットを提供する。このキットは、その容器の表面にあるかまたは付随している、ラベルまたはパッケージ添付文書をさらに含んでよい。適切な容器には、例えばボトル、バイアル、シリンジ、プリスターパックなどが包含される。この容器は、ガラスまたはプラスチックなどの種々の材料から形成されていてもよい。この容器は、本発明の化合物またはその医薬製剤を、その状態を治療または予防するために有効な量で保持し、そして滅菌アクセスポートを有し得る (例えば、この容器は、皮下注射針によって穿刺可能な栓を有する静脈内溶液用のバッグまたはバイアルであってよい)。このラベルまたはパッケージ添付文書は、その組成物が選択された状態を治療または予防するために使用されることを示している。一実施形態では、このラベルまたはパッケージ添付文書は、本発明の化合物を含む組成物が、例えば、TLR7 および / または TLR8 に媒介される細胞活性の調節によって治療可能な障害を治療または予防するために使用され得ることを示している。このラベルまたはパッケージ添付文書はまた、その組成物が他の障害を治療または予防するために使用され得ることを示してよい。別法では、またはそれに加えて、このキットは、静菌性の注射用水 (BWF I)、リン酸緩衝化生理食塩水、リンゲル液およびデキストロース溶液などの薬学的に許容される緩衝液を含む、第二の容器をさらに含んでよい。この容器は、市販および使用者の観点から望ましい他の材料 (他の緩衝剤、希釈剤、フィルタ、針、および注射器が包含される) をさらに包含してよい。

【0165】

このキットは、本発明の化合物、およびもし存在する場合には、第二の医薬製剤の投与についての指示書をさらに含んでよい。例えば、このキットが本発明の化合物を含有する第一の組成物および第二の医薬製剤を含む場合、このキットは、それを必要とする患者への、第一の医薬組成物および第二の医薬組成物の同時の投与、連続投与または別々の投与

10

20

30

40

50

についての指示書をさらに含んでよい。

【0166】

別の実施形態において、これらのキットは、錠剤またはカプセル剤などの固体経口形態の本発明の化合物を送達するために適している。そのようなキットは例えば、複数の単位投薬量を包含する。そのようなキットは、意図される使用順序に並んだ投薬量を有するカードを包含してよい。そのようなキットの例は、「プリスターパック」である。プリスターパックは、パッケージ産業において周知であり、そして医薬単位剤形をパッケージングするために広く使用されている。所望の場合には、記憶補助物を、例えば、数字、文字、もしくは他の印の形態で、またはカレンダー添付文書と一緒に提供することができ、その投薬量を投与し得る治療スケジュールの日にちを指定し得る。

10

【0167】

一実施形態によれば、このキットは、(a)本発明の化合物がその中に含有されている第一の容器；および場合によって、(b)第二の医薬製剤がその中に含有されている第二の容器を備えていてもよく、ここでその第二の医薬製剤は、TLR7および/またはTLR8に媒介される細胞活性の選択的調節によって状態または障害を治療または予防する際に有効であり得る、第二の化合物を含む。別法では、またはそれに加えて、このキットは、例えば、静菌性の注射用水(BWFI)、リン酸緩衝化生理食塩水、リンゲル液およびブドウ糖溶液などの薬学的に許容される緩衝液を含む第三の容器をさらに含んでもよい。このキットは、他の緩衝液、希釈剤、フィルタ、針、およびシリンジを包含する、市販および使用者の観点から望ましい他の材料をさらに包含してもよい。

20

【0168】

キットが本発明の化合物の医薬製剤および第二の治療薬を含む第二の製剤を備えるある種の他の実施形態では、このキットは、これらの別々の製剤を入れるための1つの容器(分割されたボトルまたは分割されたフォイルパッケージ)を含んでよいが、しかしながら、これらの別々の組成物はまた、単一の分割されていない容器に入れられてもよい。典型的には、このキットは、別々の成分の投与についての指示書を含む。別々の成分が異なる剤形(例えば、経口と非経口)で投与される場合か、別の投薬間隔で投与される場合か、またはこの組み合わせの個々の成分の用量設定が処方する医師によって望まれる場合に、このキット形態は特に有利である。

【0169】

明細書全体を通じて、組成物が、具体的な成分を有するか、包含するか、または含むと記載されている場合、組成物はまた、列挙されている成分から実質的になるか、またはそれからなることが企図されている。同様に、方法またはプロセスが、具体的なプロセスステップを有するか、包含するか、または含むと記載されている場合、そのプロセスはまた、列挙されているプロセスステップから実質的になるか、またはそれからなる。さらに、ステップの順序またはある種の動作を行う順序は、本発明が操作可能である限り、重要ではないことは理解されるべきである。さらに、2つ以上のステップまたは動作を同時に行うことができる。

30

【0170】

本発明の合成プロセスは、幅広い種類の官能基を許容し得る。したがって、様々な置換出発物質を使用することができる。化合物を薬学的に許容されるその塩、エステルまたはプロドラッグにさらに変換するある種の場合には、望ましいことであり得るが、プロセスは一般に、プロセス全体の終了時、または終了付近で、所望の最終化合物をもたらす。

40

【0171】

本発明の化合物は、様々な方式で、市販の出発物質、文献で知られている化合物を使用して、または容易に調製される中間体から、当業者に知られているか、または本明細書の教示を考慮すれば当業者には明らかであろう標準的な合成方法および手順を使用することによって調製することができる。有機分子の調製ならびに官能基の変換および操作のための標準的な合成方法および手順は、関連する科学文献からか、または本分野の標準的な教科書から得ることができる。いずれか1つまたは複数の出所に限られないが、本明細書

50

に参照によって組み込まれる、Smith, M. B., March, J., 「March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure」、第5版、John Wiley & Sons: New York, 2001; および Greene, T. W., Wuts, P. G. M., 「Protective Groups in Organic Synthesis」、第3版、John Wiley & Sons: New York, 1999などの古典的なテキストが有用であり、これらは当業者に公知の有機合成の参照テキストと認識されている。合成方法についての下記の記載は、本発明の化合物を調製するための一般的な手順を説明するために案出されたものであるが、これらに限定されるものではない。

10

【0172】

本発明の化合物は、当業者に熟知されている様々な方法によって好都合に調製することができる。それぞれ本明細書に記載されている式を有する本発明の化合物は、次の手順に従って、市販の出発物質か、または文献手順を使用して調製することができる出発物質から調製することができる。これらの手順は、本発明の代表的な化合物の調製を示している。

【0173】

本発明の化合物の特性評価

上記の方法によって設計、選択および/または最適化され、生成された化合物は、当業者に知られている様々なアッセイを使用して特性評価して、その化合物が生物学的活性を有するかどうかを決定することができる。例えば、分子を、下記のアッセイ(ただしこれらに限定されるものではない)を包含する慣用のアッセイによって特性決定して、それらが予測されている活性、結合活性および/または結合特異性を有するかどうかを決定することができる。

20

【0174】

さらに、ハイスループットスクリーニングを使用して、そのようなアッセイを使用する分析のスピードを上げることができる。結果として、当分野で知られている技術を使用して、本明細書に記載されている分子を活性について迅速にスクリーニングすることができる。ハイスループットスクリーニングを行うための一般的な方法は例えば、Devlin (1998) High Throughput Screening. Marcel Dekker; および米国特許第5,763,263号に記載されている。ハイスループットアッセイは、下記のアッセイ(ただしこれらに限定されるものではない)を包含する1種または複数の異なるアッセイを使用することができる。

30

【0175】

本明細書中に挙げられている全ての刊行物および特許文献は、そのような刊行物または文献それぞれが具体的かつ個別に参照によって本明細書に組み込まれているかのように、参照によって本明細書に組み込まれる。刊行物および特許文献の列挙は、すべて関連する先行技術であることを認めることを意図したものでなければ、内容または日付についての何らかの是認を構成するものでもない。書面による明細によって本発明を記載したが、当業者であれば、本発明を様々な実施形態で実施することができ、前述の記載および下記の実施例は説明を目的としたものであって、下記の特許請求の範囲を限定するものではないことを認めるであらう。

40

【0176】

実施例

本発明を説明するために、下記の実施例は包含されている。しかしながら、これらの実施例は本発明を限定するものではなく、本発明を実行する方法を提案することを単に意図していることを理解されたい。

【0177】

実施例1 合成手順:

使用されている略語:

50

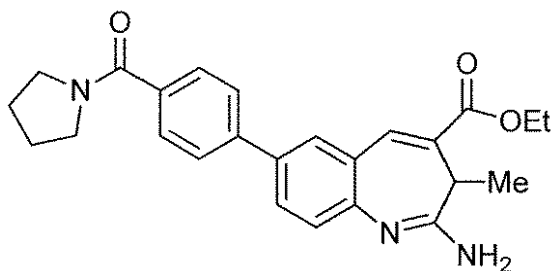
R T : 室温
 S M : 出発物質
 L C : 液体クロマトグラフィー
 L C M S : 液体クロマトグラフィー - 質量分析法
 H P L C : 高速液体クロマトグラフィー
 T L C : 薄層クロマトグラフィー
 N M R : 核磁気共鳴
 D C M : ジクロロメタン
 M e O H : メタノール
 E t O H : エタノール
 E t O A c : 酢酸エチル
 T F A : トリフルオロ酢酸
 M T B E : メチル *t e r t* - ブチルエーテル
 A c O H : 酢酸
 H O B t : 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール

10

【 0 1 7 8 】

化合物 3 1 7 3 の合成

【 化 3 5 】



20

エチル 2 - アミノ - 3 - メチル - 7 - [4 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) フェニル] - 3 H - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボキシレート

エチル 2 - アミノ - 7 - プロモ - 3 - メチル - 3 H - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボキシレート (0 . 3 5 1 g 、 0 . 9 8 8 m m o l) 、 4 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) フェニルボロン酸 (0 . 3 2 5 g 、 1 . 4 8 m m o l) 、 炭酸セシウム (0 . 4 8 g 、 1 . 5 m m o l) 、 水 (1 . 4 m L) 、 エタノール (0 . 3 6 m L) 、 およびトルエン (3 . 5 1 m L) を室温で合わせ、スラリーに N_2 を 2 0 分間気泡導入することによって脱気した。テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 0 1 8 g 、 0 . 0 1 6 m m o l) を加え、脱気を 5 分間継続した。混合物を 8 0 に一晩加熱した。L C によって、多少の反応が示されるが、大部分の S M が存在する。混合物を追加の触媒 5 0 m g で処理し、加熱を一晩継続した。ここで L C M S によって、反応の完了が示された。水に注いだ後に、粗製生成物を E t O A c で単離した。粗製物をシリカゲルで、1 0 0 0 : 1 2 5 : 1 0 の D C M : M e O H : アンモニアを用いてクロマトグラフィー処理した。これによって粗製オイル約 4 0 0 m g が得られ、これを E t O A c に入れて、生成物を結晶化させた。L C によって、十分に純粋でないことが示されたので、これを E t O A c から再結晶化させ、固体を D C M に吸収させ、D C M を蒸発させた。こうしてゆっくりと結晶化させて、生成物 7 4 m g を得た。物質は、L C によると、なお十分には純粋ではなかった (9 6 %) 。純度 9 5 % であった第 2 の収量 1 2 m g を収集した。これら 2 つの収量を合わせ、E t O A c - D C M に溶かし、D C M を蒸発によって除去した。溶液を室温で放置して、生成物を結晶化させた。H P L C によって、純度 > 9 7 % が示された。生成物を高真空下、6 0 に一晩おいて、E t O A c を除去した。所望の生成物の最終収量は 7 5 m g (収率 1 8 %) であった。

30

40

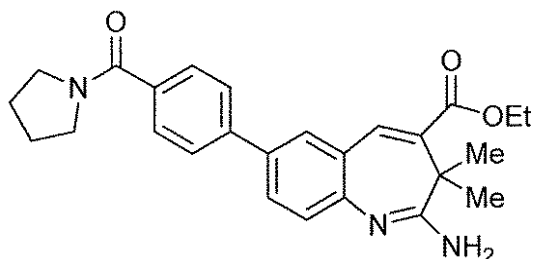
【 0 1 7 9 】

50

化合物 3348 の合成

エチル 2 - アミノ - 3 , 3 - ジメチル - 7 - [4 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) フェニル] - 3 H - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボキシレート

【化 36】



10

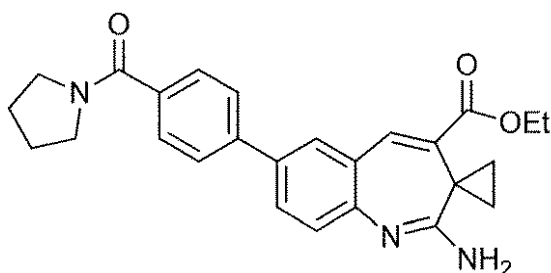
エチル 2 - アミノ - 7 - ブロモ - 3 , 3 - ジメチル - 3 H - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボキシレート (0 . 326 g、0 . 967 mmol)、4 (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) フェニルボロン酸 (0 . 339 g、1 . 55 mmol)、トルエン (3 . 6 mL)、エタノール (0 . 362 mL)、水 (1 . 41 mL)、および炭酸セシウム (0 . 945 g) を合わせ、N₂ で脱気した。テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 08 g、0 . 07 mmol) を加え、脱気を 5 分間継続した。混合物を 80 °C に 4 時間加熱した。LCMS によって、臭化物はもはや示されず、SM とほぼ同じ保持時間でピークが示された。混合物を冷却し、水に注ぎ、EtOAc で抽出した。有機層を濃縮し、粗製物を、シリカゲルで 1000 : 50 : 2 の DCM : MeOH : アンモニアを用いてクロマトグラフィー処理した。生成物 360 mg を単離したが、純度は十分ではなかった。物質を再クロマトグラフィー処理し、もっとも清浄な画分を貯留し、DCM - ヘプタンから再結晶化させて、白色の固体を得た。これを週末にわたって 50 °C、真空下で乾燥させ、その後、NMR によると、DCM は本質的に除去された。所望の生成物の最終収量は 320 mg (76 . 7 %) であった。

20

【0180】

3260 の合成

【化 37】



30

エチル 2 - アミノ - 7 - [4 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) フェニル] スピロ [1 - ベンゾアゼピン - 3 , 1 ' - シクロプロパン] - 4 - カルボキシレート

40

エチル 2 - アミノ - 7 - ブロモスピロ [1 - ベンゾアゼピン - 3 , 1 ' - シクロプロパン] - 4 - カルボキシレート (0 . 130 g、0 . 388 mmol)、[4 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) フェニルボロン酸 (0 . 127 g、0 . 582 mmol)、トルエン (5 mL)、水 (0 . 699 mL)、エタノール (0 . 70 mL)、および炭酸セシウム (0 . 190 g、0 . 582 mmol) を合わせ、混合物に N₂ を気泡導入することによって 10 分間脱気した。テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 018 g、0 . 016 mmol) を加え、脱気を 2 分間継続した。次いで、混合物を 80 °C で一晩加熱した。LCMS によって、生成物の存在および SM の消失が示された。混合物を水に注ぎ、EtOAc で抽出した。有機物を少量の水で 2 回洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粘稠性のオイルにした。生成物を、シリカで、100

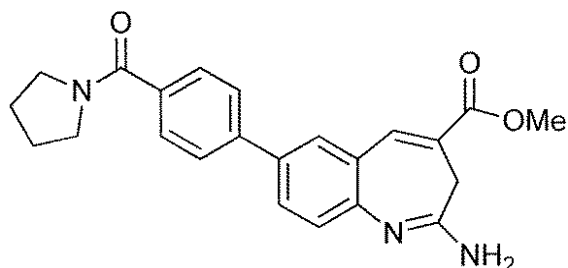
50

0 : 25 : 2.5 の DCM : MeOH : アンモニアを用いてクロマトグラフィー処理した。次いで、粗製物を 0.45 μ フィルターで濾過し、生成物を MeOH で摩砕した。濾過によって、淡黄色の固体が得られ、HPLC によると 100% の純度を有していた。所望の生成物の最終収量は 59 mg (35%) であった。

【0181】

2931 の合成

【化38】



10

メチル 2 - アミノ - 7 - [4 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) フェニル] - 3 H - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボキシレート

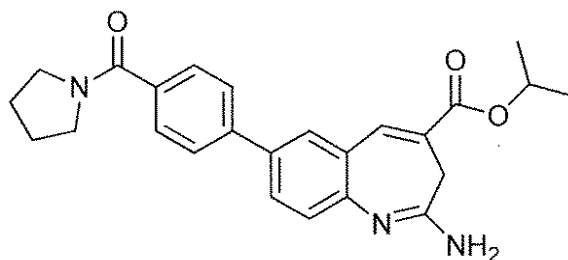
エチル 2 - アミノ - 7 - [4 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) フェニル] - 3 H - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボキシレート (0.200 g、0.496 mmol) を MeOH (10.0 mL) およびトリエチルアミン (0.3 mL、2 mmol) に溶かし、80 に一晩加熱した。LCMS によって、完全な変換が示された。MeOH を蒸発させて、結晶生成物を得た。生成物を MeOH で摩砕し、70 で一晩真空乾燥させた。所望の生成物の最終収量は 148 mg (76.7%) であった。

20

【0182】

化合物 2984 の合成

【化39】



30

イソプロピル 2 - アミノ - 7 - [4 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) フェニル] - 3 H - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボキシレート

イソプロピル 2 - [ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ] - 7 - [4 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) フェニル] - 3 H - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボキシレート (420 mg、0.41 mmol) を DCM (8.0 mL) に溶かし、トリフルオロ酢酸 (1.0 mL、14 mmol) で処理し、室温で一晩攪拌した。出発物質を完全に脱保護した。LC によると、混合物は所望の生成物を純度約 70% で含有した。粗製物を、直接的な濃縮および残りの TFA の一晩の高真空下蒸発によって単離した。次いで、組成物を DCM を含むメタノール中 (3 ~ 10%) の NH₄OH で溶出させるシリカゲルカラムで精製した。当初の精製から、純度 93% を有する試料 150 mg が単離された。この物質を酢酸エチルから結晶化させることの改善には失敗した。次いで、100% 酢酸エチルを用いてシリカゲルカラムで再精製し、画分フラクションを、TLC ではなく HPLC によってアッセイした。これによって、純粋な画分のみからなる組合せが可能になった。高純度の所望の生成物の最終収量は 38 mg (22%、純度 100%) であった。

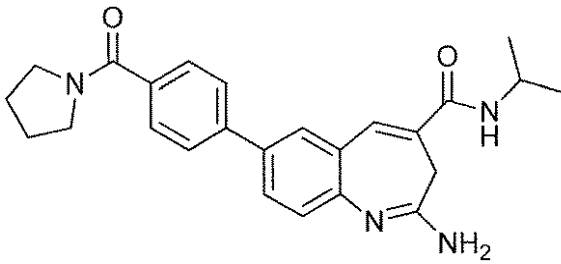
40

【0183】

50

化合物 3009 の合成

【化 40】



10

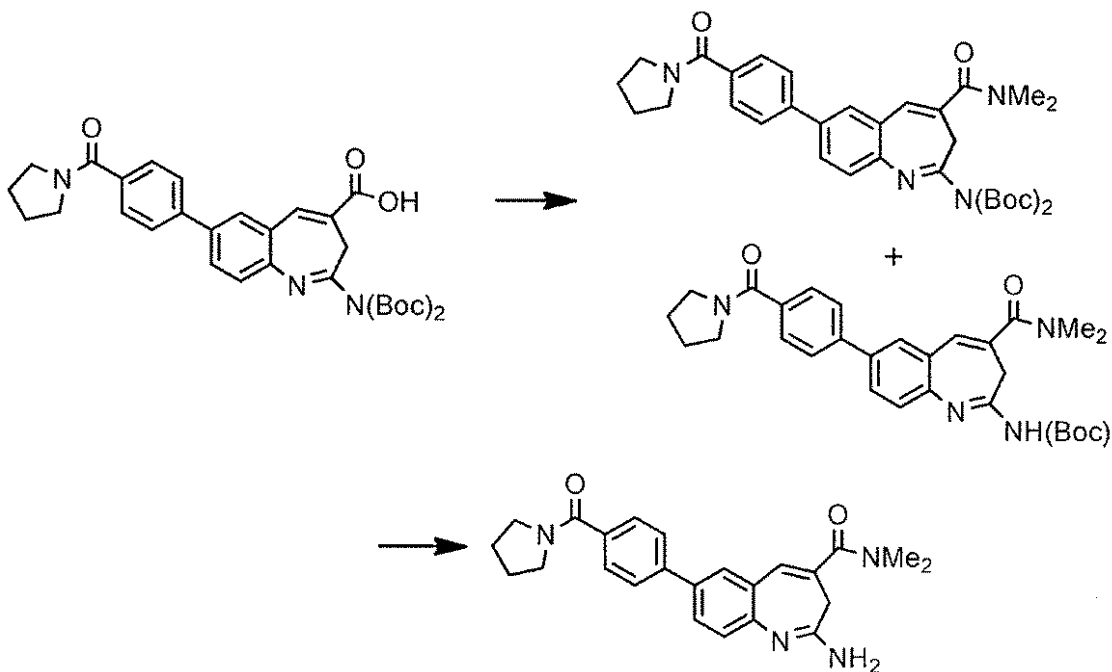
2 - アミノ - N - イソプロピル - 7 - [4 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) フェニル] - 3 H - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボキシアミド

ジ - tert - ブチル { 4 - (イソプロピルカルバモイル) - 7 - [4 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) フェニル] - 3 H - 1 - ベンゾアゼピン - 2 - イル } イミドジカルボネート (390 mg、0.63 mmol) を DCM (4 mL) に溶かし、トリフルオロ酢酸 (0.8 mL、1.0 mmol) で処理し、室温で一晩撹拌した。出発物質が消費され、所望の生成物が非常に清浄に形成した (LC によると 95%)。粗製物を、残渣になるまで濃縮することによって単離した。残渣を DCM / MeOH / NH₄OH に溶かし、水で洗浄した。次いで、生成物を単離し、DCM で摩砕して、NMR によると TFA 塩であるように見えることを除いて、良好なスペクトルデータを有する清浄な白色の固体 (140 mg) を得た。次いで、試料をメタノール 10% を含む DCM に吸収させ、NaHCO₃ 水溶液 (2 × 有機物体積) と共に 10 分間撹拌した。この中和をさらに 3 回繰り返した。合わせた水性層を DCM で 2 回逆抽出し、合わせた有機物を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮してオフホワイト色の粉末にした。この物質についてのスペクトルデータによって、これが遊離塩基であり、高純度 (100%) であることが支持された。所望の生成物の最終収量は 60 mg (20%) であった。

20

化合物 2986 の合成

【化 41】



30

40

2 - アミノ - N , N - ジメチル - 7 - [4 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) フェニル] - 3 H - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボキシアミド

50

ステップ1. 2 - [ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ] - 7 - [4 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル)フェニル] - 3H - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボン酸 (230 mg, 0.40 mmol) を DCM (17 mL) に溶かし、N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミドヒドロクロリド (191 mg, 0.999 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (64.8 mg, 0.479 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (278 μ L, 1.60 mmol)、および4 - ジメチルアミノピリジン (12.2 mg, 0.100 mmol) で処理した。室温での30分の後に、エタノール中3Mのジメチルアミン (146 μ L, 0.440 mmol) を加え、混合物を室温で一晩撹拌した。出発物質が消費され、ジ - およびモノ - Bocアミド化生成物の混合物が存在した (1.5 : 1の比で、粗製物のうちの合計約70%)。生成物混合物 (230 mg) を1NのHCl、水、飽和NaHCO₃ で洗浄することによって単離し、無水Na₂SO₄ 上で乾燥させて、直接次のステップで使用した。

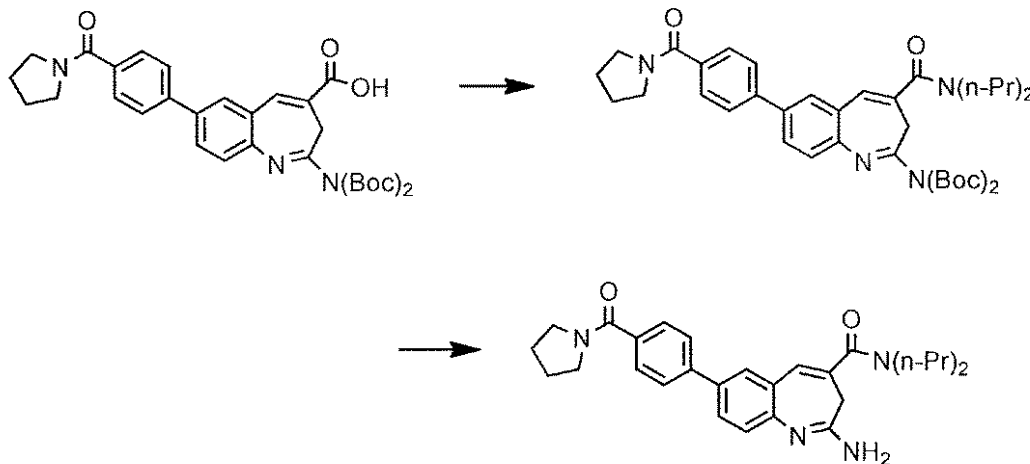
【0184】

ステップ2. 先行するステップからのジ - およびモノ - Bocアミド化中間体の混合物 (230 mg, c. 0.27 mmol) をDCM (8.0 mL) に溶かし、トリフルオロ酢酸 (1.0 mL, 14 mmol) で処理し、室温で一晩撹拌し、その後、脱保護を完了した。反応物を直接濃縮し、次いで、高真空下でTFAをさらに除去することによって、粗製生成物を単離した。粗製物を、DCM中5 ~ 10%のNH₄OH含有メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分の中心カットを合わせ、蒸発させた。80、高真空下での一晩の後に、物質はまだほぼ9重量%のDCMを含有した。混合画分 (150 mg) を、同様のカラムによって再精製し；高真空下、80での一晩の後に、物質は、未だ、残留溶媒 (EtOAc、MeOH、DCM) をほぼ7重量%で含有した。両方の物質を合わせ、溶かし (MeOHおよびDCM)、溶液を部分的に濃縮し、スラリーを生じさせた。生じた固体を収集し、高真空下で、初めは60で一晩、次いで75で一晩、最終的に95で一晩乾燥させた。残留溶媒含有率は、2.8重量%まで低下し、HPLCによる化学的純度は100面積%であった。所望の生成物の最終収量は87 mg (78%) であった。

【0185】

化合物2987の合成

【化42】



2 - アミノ - N, N - ジプロピル - 7 - [4 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル)フェニル] - 3H - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボキシアミド

ステップ1. 2 - [ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ] - 7 - [4 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル)フェニル] - 3H - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボン酸 (330 mg, 0.57 mmol) をDCM (25 mL) に溶かし、N (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミドヒドロクロリド (275 mg, 1.4

3 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(93.0 mg、0.688 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(399 μ L、2.29 mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(17.5 mg、0.143 mmol)で処理した。室温での30分間の後に、ジプロピルアミン(94.3 μ L、0.688 mmol)を加え、混合物を室温で一晩撹拌した。1NのHCl、水、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄することによって、反応物を後処理し、有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させた。蒸発の後に得られた粗製生成物(ジ-tert-ブチル{4-(ジプロピルカルバモイル)-7-[4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)フェニル]-3H-1-ベンゾアゼピン-2-イル}イミドジカルボネート; 410 mg; 収率=81%; 純度=75%)を直接次のステップで使用した。

10

【0186】

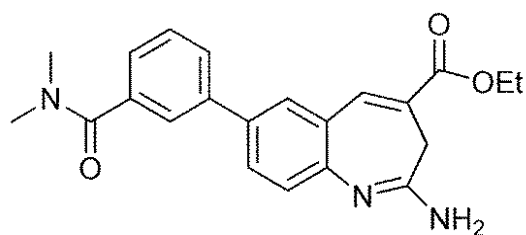
ステップ2. 先行するステップからのジ-tert-ブチル{4-(ジプロピルカルバモイル)-7-[4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)フェニル]-3H-1-ベンゾアゼピン-2-イル}イミドジカルボネート(410 mg、0.47 mmol)をDCM(8 mL)に溶かし、TFA(1 mL、10 mmol)で処理した。溶液を室温で一晩撹拌し、その後、反応を完了させると、LCMSによって、所望の生成物約75面積%が示された。粗製物を、ステップ1からのより小さい実行(c. 100 mg規模)からの組成物と合わせ、MeOH/NH₄OH/DCMで溶出するシリカゲルカラムで精製して、所望の生成物(188 mg、HPLCによると純度88面積%)を単離した。これをEtOAcから結晶化させて、純度を93~94面積%まで向上させた(170 mg)。第2の結晶化は、純度をさらに向上させることができなかったため、物質を第2のシリカゲルカラムで精製し、中心画分のみを収集した。蒸発させ、95で高真空下で一晩加熱した後に、残留EtOAcは3重量%まで低下し、化学的純度は100%であった。所望の生成物の最終収量は70 mg(30%)であった。

20

【0187】

化合物3058の合成

【化43】



30

エチル2-アミノ-7-[3-(ジメチルカルバモイル)フェニル]-3H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキシレート

エチル2-アミノ-7-プロモ-3H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキシレート(543 mg、1.76 mmol)、[3-(ジメチルカルバモイル)フェニル]ボロン酸(364 mg、1.88 mmol)、および炭酸セシウム(862 mg、2.64 mmol)をトルエン(10 mL)、EtOH(1 mL)、および水(3 mL)中で合わせた。このスラリーを窒素パーズで脱気し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(44 mg、0.038 mmol)で処理し、最終的に脱気した後に、75~80に保持されている油浴中で10時間加熱し、次いで一晩冷却した。出発物質が消費され、所望の生成物は、HPLCによると80面積%(254 nm)で主成分であった。水で希釈し、EtOAcで抽出することによって、粗製物を単離した。有機物を水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、低体積まで濃縮して、スラリーを得た。スラリーを濾過し、EtOAcですすいだ。生成物ケーキを窒素プレス下で、次いで高真空下で乾燥させ、次いで、高い純度を有する所望の生成物392 mg(59%)を得た。

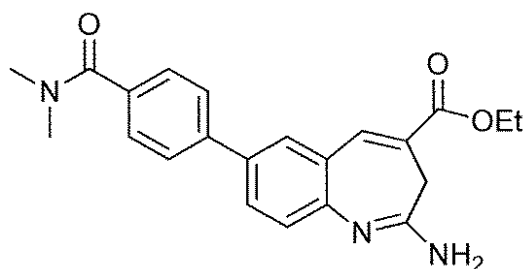
40

【0188】

50

化合物 2937 の合成

【化 44】



10

エチル 2 - アミノ - 7 - [4 - (ジメチルカルバモイル) フェニル] - 3 H - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボキシレート

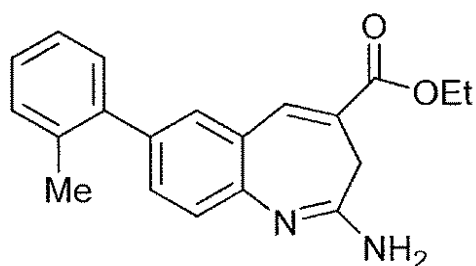
エチル 2 - アミノ - 7 - ブロモ - 3 H - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボキシレート (180 mg、0.58 mmol) および [4 - (ジメチルカルバモイル)] ボロン酸 (168 mg、0.873 mmol) をトルエン (4 mL) および EtOH (0.4 mL) 中でスラリー化し、窒素で脱ガスした。これに、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (13.4 mg、0.0116 mmol) を加え、脱気を継続した。約 5 分のさらなる脱気の後、炭酸セシウム (284 mg、0.873 mmol) を水 (1 mL) 中に溶かすことによって調製された炭酸セシウムの溶液を加えた。最終的な脱気のうち、80 に維持された油浴中で一晩加熱した。DCM 中の NH₄OH 含有 MeOH (2 ~ 6 %) で溶出するカラムクロマトグラフィーによって、粗製生成物を単離および精製して、純度 98 % を有する所望の生成物 77 mg (34 %) を単離した。

20

【0189】

化合物 3096 の合成

【化 45】



30

エチル 2 - アミノ - 7 - (2 - メチルフェニル) - 3 H - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボキシレート

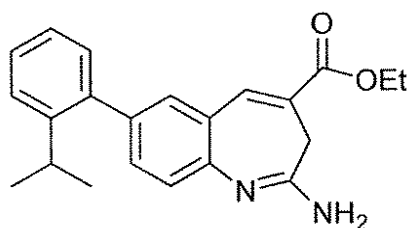
エチル 2 - アミノ - 7 - ブロモ - 3 H - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボキシレート (255 mg、0.825 mmol)、2 - メチルフェニルボロン酸 (118 mg、0.866 mmol) および炭酸セシウム (403 mg、1.24 mmol) をトルエン (7 mL)、EtOH (0.7 mL、および水 (0.7 mL) 中でスラリー化し、窒素で脱ガスした。混合物を、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (19.1 mg、0.0165 mmol) で処理し、ついで、75 に維持された油浴中で一晩加熱した。翌朝、反応は完了した。EtOAc 抽出および NaHCO₃ 洗浄を使用して、粗製物を単離した。粗製物をシリカゲルに吸着させ、DCM 中 10 % の MeOH で溶出するシリカゲルカラムで精製して、所望の生成物を収量 76 mg (29 %) で回収した。

40

【0190】

化合物 3141 の合成

【化46】



エチル 2 - アミノ - 7 - (2 - イソプロピルフェニル) - 3 H - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボキシレート

10

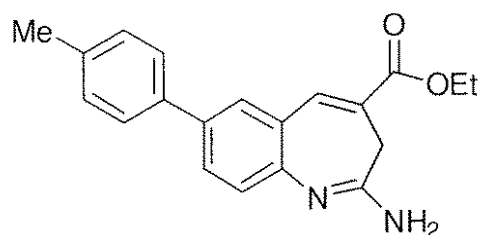
エチル - 2 - アミノ - 7 - ブロモ - 3 H - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボキシレート (630 mg、2.0 mmol)、(2 - イソプロピルフェニル) ボロン酸 (435 mg、2.65 mmol)、および炭酸セシウム (996 mg、3.06 mmol) を EtOH (1.3 mL)、トルエン (10 mL)、および水 (5.0 mL) 中でスラリー化し、混合物に N₂ を 20 分間通過させることによって脱気した。テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.177 g、0.153 mmol) を加え、脱気を 5 分間継続した。混合物を 80 に一晩加熱し、次いで冷却した。粗製生成物を EtOAc を使用して単離し、シリカゲルで DCM - MeOH - アンモニア (1500 : 75 : 0.75) を用いるクロマトグラフィーによって精製した。これによって、濃縮すると泡が得られた。真空下で一晩保持した後にも、これは EtOAc を含有した。物質を DCM に吸収させ、濃縮して、EtOAc を除去した。所望の生成物の最終収量は 390 mg (55%) であった。

20

【0191】

化合物 3272 の合成

【化47】



エチル 2 - アミノ - 7 - (4 - メチルフェニル) - 3 H - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボキシレート

30

エチル 2 - アミノ - 7 - ブロモ - 3 H - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボキシレート (0.400 g、1.29 mmol)、4 - トリルボロン酸 (0.264 g、1.94 mmol)、エタノール (0.665 mL)、水 (2.33 mL)、および炭酸セシウム (0.632 g、1.94 mmol) を合わせ、N₂ で脱気した。次いで、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.0448 g、0.0388 mmol) を加え、混合物をさらに数分間脱気した。混合物を 80 に一晩加熱した。溶液を冷却し、水に注ぎ、生成物を EtOAc で抽出した。有機層を水で 2 回洗浄し、次いで濃縮した。粗製生成物をエーテルで摩砕したが、非極性不純物を除去することには失敗した。生成物を、シリカで、1000 : 50 : 2 の DCM : MeOH : アンモニアを用いてクロマトグラフィー処理して、黄色の固体を得た。これを MeOH で摩砕し、濾過によって収集し、50 で真空乾燥させた。所望の生成物の最終収量は 215 mg (収率 52%) であった。MS (ESI+) は C₂₀H₂₀N₂O₂ と一致 (M + H)⁺ : m/z 321.2。

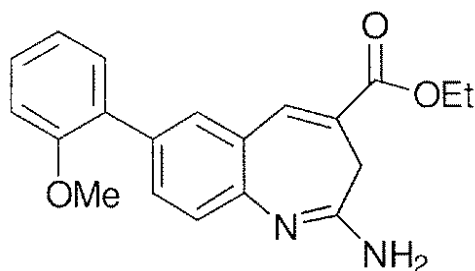
40

【0192】

化合物 3264 の合成

50

【化48】



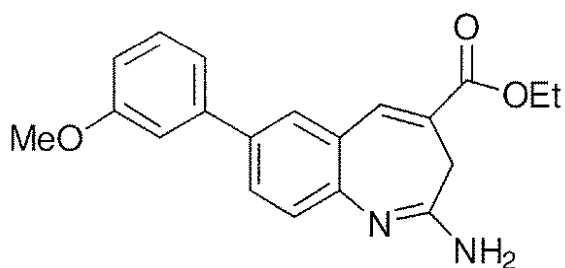
エチル2-アミノ-7-(2-メトキシフェニル)-3H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキシレート

エチル-2-アミノ-7-プロモ-3H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキシレート (0.400 g、1.29 mmol)、2-メトキシフェニルボロン酸 (0.295 g、1.94 mmol)、エタノール (0.665 mL)、水 (2.33 mL)、および炭酸セシウム (0.632 g、1.94 mmol) を合わせ、N₂ で脱気した。次いで、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.0448 g、0.0388 mmol) を加え、混合物をさらに数分間脱気した。混合物を80 に一晩加熱した。HPLCは、完全な変換を示した。生成物をEtOAcに抽出し、濃縮し、シリカで、1000:50:2のDCM:MeOH:アンモニアを用いてクロマトグラフィー処理した。単離された物質をMeOHから結晶化させ、濾過によって収集し、真空下、50 で一晩乾燥させた。所望の生成物の最終収量は218 mg (50%) であった。MS (ESI+) はC₂₀H₂₀N₂O₃と一致 (M+H)⁺: m/z 337.3。

【0193】

化合物3267の合成

【化49】



エチル2-アミノ-7-(3-メトキシフェニル)-3H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキシレート

エチル2-アミノ-7-プロモ-3H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキシレート (0.400 g、1.29 mmol)、3-メトキシフェニルボロン酸 (0.295 g、1.94 mmol)、トルエン (8.27 mL)、エタノール (0.665 mL)、水 (2.33 mL) および炭酸セシウム (0.632 g、1.94 mmol) を合わせ、N₂ パブリングで脱気した。次いで、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.0448 g、0.0388 mmol) を加え、脱気を1分間継続した。次いで、スラリーを80 に一晩加熱した。冷却すると、固体が溶液から現れた。これらを濾過によって除去した。HPLCはより低い極性の不純物を示した。MeOH-DCMからの結晶化のとおり、MeOHでの摩砕では、これを除去することができなかった。生成物をシリカ上、1000:50:2のDCM:MeOH:アンモニアを用いてクロマトグラフィー処理した。TLCによると、これによって、非極性不純物は分離された。白色の固体がMeOHから得られた。濾過し、乾燥させると、生成物が得られ、これを50 で3時間真空乾燥させた。所望の生成物の最終収量は199 mg (46%) であった。MS (ESI

10

20

30

40

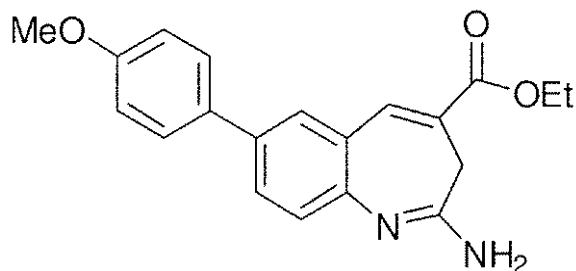
50

+) は $C_{20}H_{20}N_2O_3$ と一致 (M + H)⁺ : m/z 337.3。

【0194】

化合物3098の合成

【化50】



10

エチル2-アミノ-7-(4-メトキシフェニル)-3H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキシレート

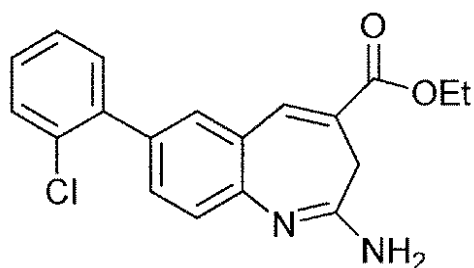
エチル2-アミノ-7-プロモ-3H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキシレート (255 mg、0.825 mmol)、4-メトキシフェニルボロン酸 (132 mg、0.866 mmol)、および炭酸セシウム (403 mg、1.24 mmol) を、トルエン (7 mL)、エタノール (0.7 mL) および水 (0.7 mL) と共に合わせた。混合物を脱気し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (19.1 mg、0.0165 mmol) で処理し、75 °C で一晩加熱した。所望の生成物は、主生成物であった。酢酸エチルを使用し、水性 NaHCO₃ 水溶液で洗浄することで、粗製生成物を単離した。シリカゲルカラムを使用すると、生成物は非常に良好な純度で単離されたが、NMRによって、これは酢酸塩であることが示された。物質をDCMに溶かし、水性 NaHCO₃ 水溶液で3回洗浄して、生成物を遊離塩基として得た。所望の生成物の最終収量は50 mg (20%) であった。MS (ESI⁺) は $C_{20}H_{20}N_2O_3$ と一致 (M + H)⁺ : m/z 337.1。

20

【0195】

3127の合成

【化51】



30

エチル2-アミノ-7-(2-クロロフェニル)-3H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキシレート

2-クロロフェニルボロン酸 (211 mg、1.35 mmol)、エチル2-アミノ-7-プロモ-3H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキシレート (319 mg、1.03 mmol)、トルエン (6 mL)、エタノール (0.6 mL)、炭酸セシウム (553 mg、1.70 mmol)、および水 (1 mL) を合わせ、スラリーを窒素で脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (60 mg、0.052 mmol) を加え、混合物を再び脱気し、次いで、油浴中80 °C で加熱した。酢酸エチルで希釈し、水性 NaHCO₃ 水溶液で洗浄した後に、粗製生成物を単離した。結晶化による精製は機能しなかった；物質は泡であり、不純物を含有した。初めにDCM中のMeOH (5%) を使用し、次いで、10% NH₄OH水溶液を含有するMeOHに切り替えるカラム精

40

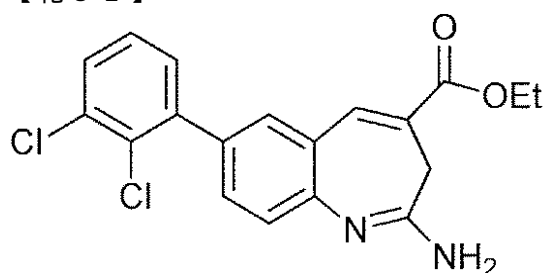
50

製は成功した。所望の生成物の最終収量は148mg(42%)であった。MS(ESI+) $C_{19}H_{17}ClN_2O_2$ と一致 (M+H)⁺: m/z 341.0。

【0196】

化合物3155の合成

【化52】



10

エチル2-アミノ-7-(2,3-ジクロロフェニル)-3H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキシレート

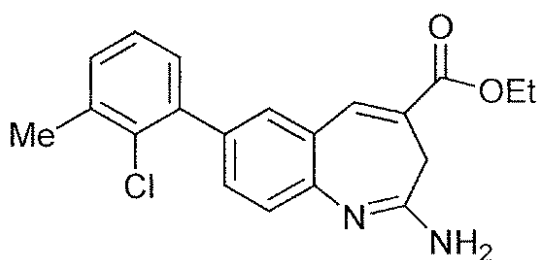
(2,3-ジクロロフェニル)ボロン酸(764mg, 4.00mmol)、エチル2-アミノ-7-プロモ-3H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキシレート(399mg, 1.29mmol)、トルエン(15.0mL)、エタノール(1.5mL)、炭酸セシウム(1.74g, 5.34mmol)、および水(3.0mL)を合わせ、スラリーを窒素で脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(147mg, 0.127mmol)を加え、再び混合物を脱気し、次いで、油浴中72℃で一晩加熱した。翌朝、エチル2-アミノ-7-プロモ-3H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキシレートが消費され、反応は完了した。酢酸エチルおよびNaHCO₃水溶液洗浄を使用して、粗製生成物を単離した。粗製生成物を酢酸エチルに溶かし、冷却して、十分な純度を有する結晶収量を得た。所望の生成物の最終収量は180mg(37%)であった。MS(ESI+) $C_{19}H_{16}Cl_2N_2O_2$ と一致 (M+H)⁺: m/z 375.0。

20

【0197】

化合物3294の合成

【化53】



30

エチル2-アミノ-7-(2-クロロ-3-メチルフェニル)-3H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキシレート

40

【0198】

(2-クロロ-3-メチルフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(0.551g, 2.18mmol)、エチル2-アミノ-7-プロモ-3H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキシレート(0.450g, 1.46mmol)、トルエン(10.0mL)、水(2.5mL)、エタノール(0.70mL)および炭酸セシウム(1.42g, 4.37mmol)を合わせ、N₂パージで脱気した。次いで、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.0841g, 0.728mmol)を加え、混合物を80℃に一晩加熱した。混合物を冷却し、水に注ぎ、EtOAcで抽出した。粗製生成物をシリカで、1000:50:2のDCM:MeOH:アンモニアを用いてクロマトグラフィー処理した。単離された黄色の固体をMeOH中で

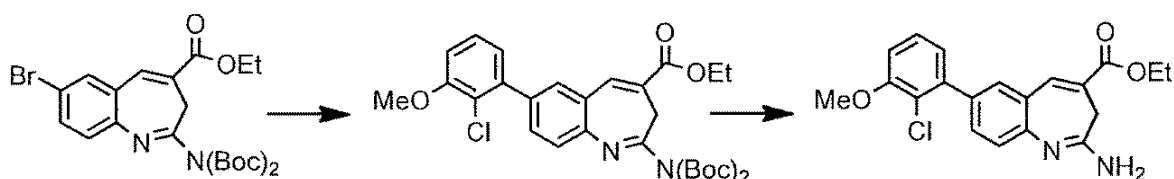
50

摩砕し、濾過した。MeOH-DCM中に溶かし、次いでDCMを除去することによって、生成物を再結晶化させて、重い固体を得た。これを濾過し、60℃で2時間乾燥させた。所望の生成物の最終収量は284mg(55%)であった。MS(ESI+) $C_{20}H_{19}ClN_2O_2$ と一致 (M+H)⁺: m/z 355.2。

【0199】

化合物3386の合成

【化54】



10

エチル2-アミノ-7-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-3H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキシレート

ステップ1. エチル2-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-7-ブロモ-3H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキシレート(354mg、0.695mmol)、(2-クロロ-3-メトキシフェニル)ボロン酸(154mg、0.826mmol)、および炭酸セシウム(359mg、1.10mmol)をトルエン(4mL)、エタノール(0.4mL)、および水(1mL)に溶かした。混合物を脱気し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(36mg、0.031mmol)で処理し、85℃に維持された砂浴中で2時間加熱すると、その後、反応はほぼ完了した。混合物を追加の(2-クロロ-3-メトキシフェニル)ボロン酸およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)で処理し、脱気した。混合物をさらに1時間加熱すると、反応は完了した。酢酸エチルおよびNaCHO₃水溶液を使用して、粗製生成物を単離し、シリカゲルで、ヘキサン中20~40%のEtOAcで溶出して精製した。蒸発の後に得られた中間体生成物(エチル2-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-7-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-3H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキシレート; 360mg; 収率=82%; 純度=91%)を直接、次のステップで使用した。

20

30

【0200】

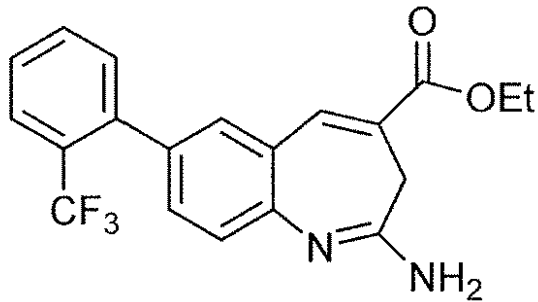
ステップ2. 先行するステップからのエチル2-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-7-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-3H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキシレート(360mg、0.57mmol)をDCM(4.0mL)に溶かし、TFA(2.0mL、26mmol)で処理した。室温での1時間の後に、反応は完了した。揮発性物質を除去し、油性の残渣をエーテル5mLで処理して、スラリーを得た。スラリーを濾過し、エーテル2.5mLと共に移し、ケーキをエーテル2.5mLですすいだ。乾燥の後に、NaHCO₃/DCM水溶液を使用して、生成物(TFA塩として)を遊離塩基に変換した。所望の生成物の最終収量は120mgであった(このステップでは56%)。MS(ESI+) $C_{20}H_{19}ClN_2O_3$ と一致 (M+H)⁺: m/z 371.1。

40

【0201】

化合物3126の合成

【化55】



10

エチル2-アミノ-7-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキシレート

2-トリフルオロメチルフェニルボロン酸(233mg、1.23mmol)、エチル-2-アミノ-7-プロモ-3H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキシレート(269mg、0.870mmol)、トルエン(5mL)、エタノール(0.5mL)、炭酸セシウム(479mg、1.47mmol)、および水(1mL)を合わせ、スラリーを窒素で脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(50mg、0.044mmol)を加え、混合物を再び脱気し、80 に維持された油浴中で一晩加熱した。黄色のスラリーが黄色の溶液になった。アッセイによって、所望の生成物への完全で、妥当な程度に清浄な変換が示される。反応物をマグネゾールパッドで濾過し、EtOAcですすいだ。有機層を水および飽和NaCl水溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。濃縮した後に、粗製の黄色の固体を単離した。固体をほぼ還流のEtOAcに溶かし、次いで溶液を初めに室温に、次いで-10から0 に冷却した。濾過されたスラリーを冷EtOAcで洗浄し、乾燥させ、所望の生成物91mg(収率=28%;純度=100%)を単離した。濃縮およびMTBEでの摩砕の後に、第2の収量100mg(収率=30%;純度=98%)を濾液から単離した。所望の物質の2つの収量の合計収量は191mg(58%)であった。MS(ESI+)C₂₀H₁₇F₃N₂O₂と一致(M+H)⁺:m/z 375.0。

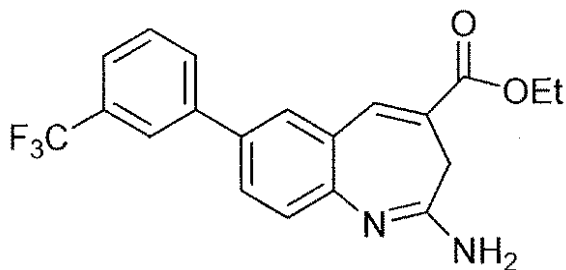
20

【0202】

化合物3059の合成

30

【化56】



40

エチル2-アミノ-7-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキシレート

3-トリフルオロメチルフェニルボロン酸(553mg、2.91mmol)、エチル2-アミノ-7-プロモ-3H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキシレート(600mg、2mmol)、および炭酸セシウム(948mg、2.91mmol)をトルエン(10mL)、エタノール(1mL)、および水(4mL)中でスラリー化し、溶液にN₂をブローすることで20分間脱気した。次いで、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(44.8mg、0.0388mmol)を加え、N₂パージを5分間継続した。混合物を80 に一晩加熱した。溶液を冷却し、水に注ぎ、EtOAcで2回

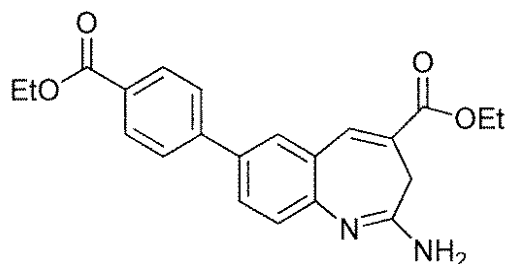
50

抽出した。合わせた有機相を水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、次いで、マグネゾールのプラグに通し、濃縮して固体にした。生成物をEtOAcから3回、次いでMeOHから1回再結晶化させた。所望の生成物の最終収量は213mg(30%)であった。MS(ESI+) $C_{20}H_{17}F_3N_2O_2$ と一致($M+H$)⁺: m/z 375.0。

【0203】

化合物3101の合成

【化57】



10

エチル2-アミノ-7-[4-(エトキシカルボニル)フェニル]-3H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキシレート

エチル2-アミノ-7-ブロモ-3H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキシレート(255mg、0.825mmol)、4-(エトキシカルボニル)フェニルボロン酸(168mg、0.866mmol)、炭酸セシウム(403mg、1.24mmol)、トルエン(7mL)、およびエタノール(0.7mL)を合わせ、脱気し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(19.1mg、0.0165mmol)で処理した。スラリーを75に維持された油浴中で一晩加熱した。翌朝、実質的に反応は生じていなかった。混合物は、なおスラリーであったが、これは、溶解性が限界であることは明白であった。少量の水を加え、混合物を再び加熱した。4~5時間後に、混合物は溶液になり、HPLCによるアッセイによって、所望の生成物への良好な変換が示された。EtOAcで希釈し、水性NaHCO₃水溶液で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた後に、粗製生成物を単離した。シリカゲルに吸着させた後に、生成物をシリカゲルカラムで精製した。DCM中5~10%のMeOHを用いて、溶出した。カラム精製された物質は、初期ピークのうちの約15%を含有し、これは、出発ボロン酸の量を有した。生成物をDCMに吸収させ、NaHCO₃水溶液で処理し、一晩攪拌したが、初期ピークは、約5%にまでしか低下しなかった。この時点で、EtOAcからの結晶化によって、不純物を完全に除去した。所望の生成物の最終収量は150mg(48%)であった。MS(ESI+) $C_{22}H_{22}F_3N_2O_4$ と一致($M+H$)⁺: m/z 379.1。

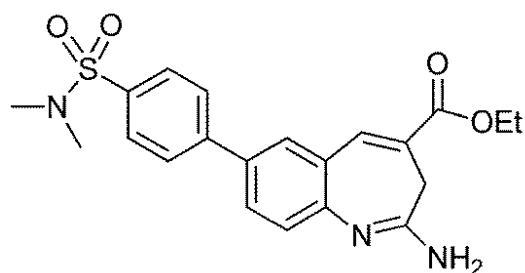
20

30

【0204】

化合物3055の合成

【化58】



40

エチル2-アミノ-7-{4-[(ジメチルアミノ)スルホニル]フェニル}-3H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキシレート

エチル2-アミノ-7-ブロモ-3H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキシレート(

50

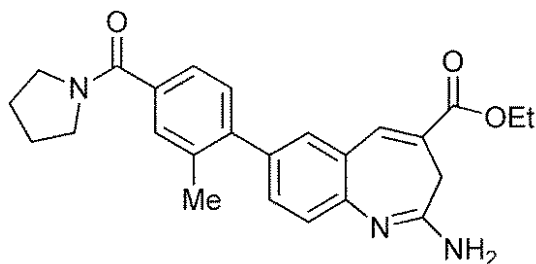
644 mg、2.08 mmol)、4-[(ジメチルアミノ)スルホニル]フェニルボロン酸(716 mg、3.12 mmol)、および炭酸セシウム(1020 mg、3.12 mmol)をエタノール(1.1 mL)、トルエン(10 mL)、および水(4 mL)中でスラリー化し、混合物にN₂を20分間通すことによって脱気した。次いで、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(48.1 mg、0.0417 mmol)を加え、脱気を5分間継続した。混合物を75℃に一晩加熱し、次いで冷却した。混合物から沈殿した固体を濾過し、水およびEtOAcで洗浄した。粗製固体をEtOAcに吸収させ、加熱して生成物を再結晶化させようとしたが、溶解せず、混合物を濃縮し、EtOHに吸収させ、加熱した。それでも溶解しなかったため、温EtOH中で摩砕し、冷却し、スラリー濾過し、MTBEで洗浄して、EtOHを除去した。真空乾燥の後に、所望の生成物の最終収量は540 mg(63%)であった。MS(ESI+)C₂₁H₂₃N₃O₄Sと一致(M+H)⁺: m/z 414.0、およびMS(ESI-)C₂₁H₂₃N₃O₄S(M-H)⁻: m/z 412.1。

10

【0205】

化合物3119の合成

【化59】



20

エチル2-アミノ-7-[2-メチル-4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)フェニル]-3H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキシレート

1-[3-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾイル]ピロリジン(720 mg、2.3 mmol)、エチル2-アミノ-7-プロモ-3H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキシレート(538 mg、1.74 mmol)、トルエン(20 mL)、エタノール(2 mL)、炭酸セシウム(999 mg、3.07 mmol)、および水(4 mL)を合わせ、スラリーをN₂で脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(110 mg、0.0956 mmol)を加え、混合物を再び脱気し、80℃に保持された油浴中で加熱した。3時間後に、反応物は溶液になった。4時間後に、反応物をアッセイしたところ、少量の臭化物は残っていたが、ボロネート試薬は消費された。反応物を冷却し、後処理するまで一晩保持した。粗製物を、標準的なNaHCO₃/EtOAc水溶液後処理で、純度約85%の半固体として単離した。EtOAcから結晶化させる試みによって、純度は94~97%のみで、EtOAcを保持している物質が得られた。回収率は高くはないが、再結晶化のために見出された最良の溶媒はMeOHであった。所望の生成物の最終収量は110 mg(15%)であったが、その際、LCによると純度98.3%を有し、MeOH 0.3重量%を含有した。MS(ESI+)C₂₅H₂₇N₃O₃と一致(M+H)⁺: m/z 418.2。

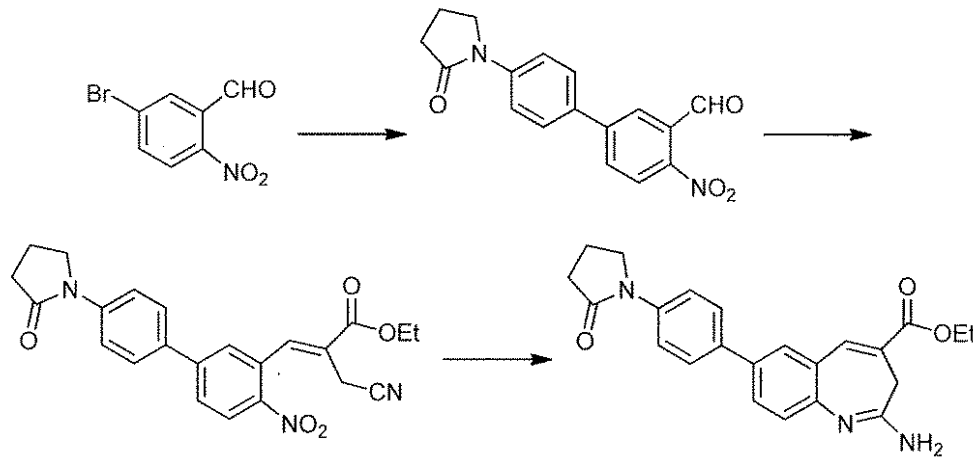
30

40

【0206】

化合物3190の合成

【化60】



10

エチル 2 - アミノ - 7 - [4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル] - 3 H - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボキシレート

ステップ 1 . 5 - ブロモ - 2 - ニトロベンズアルデヒド (1 . 0 g 、 4 . 3 m m o l) 、 1 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] ピロリジン - 2 - オン (1 . 4 0 g 、 4 . 8 7 m m o l) 、 炭酸セシウム (2 . 1 2 g 、 6 . 5 2 m m o l) 、 トルエン (9 . 9 m L) 、 水 (3 . 3 m L) 、 およびエタノール (0 . 9 9 m L) をフラスコ中で合わせ、混合物に N_2 を気泡導入することによって脱気した。テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (3 0 m g 、 0 . 0 3 m m o l) を加え、混合物を 7 5 に一晩加熱した。HPLC によって、新たな生成物の形成が示された。混合物を室温に冷却し、水に注ぎ、EtOAc で 3 回抽出した。合わせた EtOAc 層を濃縮して、僅かに痕跡量のオレンジ色の固体を得た。水性層を HCl で酸性化し、多少の固体を除去するために DCM を用いて濾過した。これによって、オレンジ色の物質がゆっくりと浸出した。DCM 抽出物の濃縮によって、オレンジ色の固体が残った。NMR によると、固体は、多少のボロネートを伴う生成物であるようであった。粗製物を DCM を蒸発させることによって、EtOAc - DCM から結晶化させて、結晶質のオレンジ色の固体を生じさせた。NMR によって、これは、所望の生成物である 4 - ニトロ - 4 ' - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ビフェニル - 3 - カルボアルデヒド (1 . 1 8 g 、 8 7 %) であることが示された。

20

30

【0207】

ステップ 2 . 4 - ニトロ - 4 ' - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ビフェニル - 3 - カルボアルデヒド (0 . 8 0 0 g 、 2 . 5 8 m m o l) およびエチル 3 - シアノ - 2 - (トリフェニルホスホラニリデン) プロパノエート (1 . 1 0 g 、 2 . 8 4 m m o l) をトルエン (1 5 m L) 中で合わせ、80 に 2 時間加熱すると、その後、オレンジ色の着色は消失した。溶液を室温に冷却すると、この時点で、多少の固体が反応物から結晶化した。これらを濾過によって除去し、NMR によって、所望の生成物 6 2 5 m g であることが証明された。母液をシリカで、EtOAc 7 5 % - ヘプタンを用いてクロマトグラフィー処理して、追加の生成物 4 1 0 m g を得た。合計収量の所望の生成物、エチル (2 E) - 2 - (シアノメチル) - 3 - [4 - ニトロ - 4 ' - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ビフェニル - 3 - イル] アクリレート (1 . 0 3 g 、 9 5 %) を直接、次のステップで使用した。

40

【0208】

ステップ 3 . エチル (2 E) - 2 - (シアノメチル) - 3 - [4 - ニトロ - 4 ' - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ビフェニル - 3 - イル] アクリレート (1 . 0 4 g 、 2 . 4 8 m m o l) をエタノール (1 5 m L) および AcOH (3 . 0 m L) に吸収させ、鉄 (0 . 4 1 5 g 、 7 . 4 4 m m o l) で処理し、80 に加熱した。反応は 2 時間以

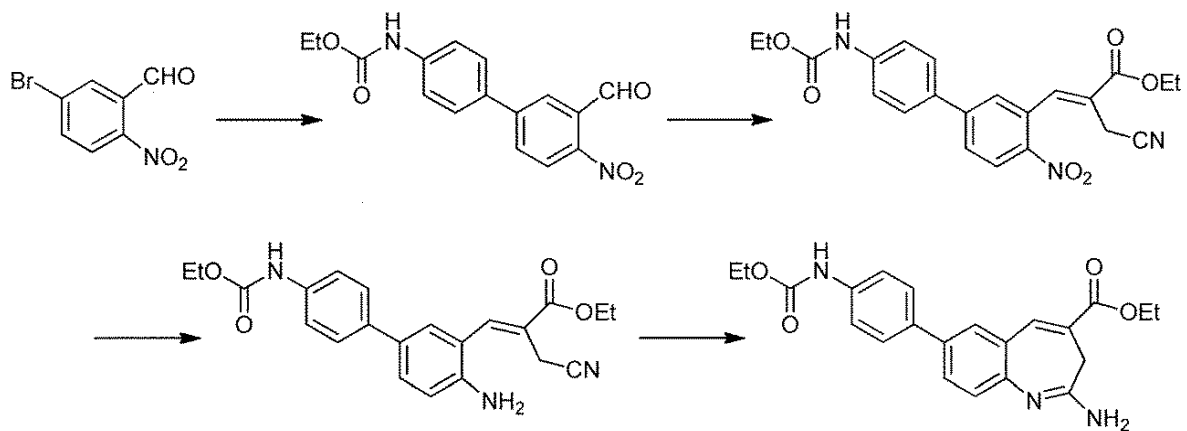
50

内に完了した。エチレンジアミンテトラ酢酸二ナトリウム塩二水和物 (2.77 g、7.44 mmol) および水 15 mL を冷却された反応混合物に加えると、ほぼ全ての鉄塩が溶液になった。溶液の色は茶色から黄色になった。生成物を 2 ポーションの EtOAc で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO₃ で 2 回、および水で 1 回洗浄した。溶液を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮してオイルにした。オレンジ色の物質の NMR によって、これはまだ、環化されていないアニリン形態であることが示された。粗製物質を AcOH に吸収させ、80 °C に加熱して、環化を促進した。1 時間目に、試料は約 80 % の変換を示した。週末にわたって加熱した後、HPLC によると、反応物は完全な生成物を示した。AcOH の大部分を減圧下で除去した。生成物を EtOAc および飽和 NaHCO₃ で溶かす試みは失敗した。EtOAc を除去し、DCM (約 300 mL) に置き換えた。数分間の攪拌の後に、スラリーは溶け、混合物は透明になった。DCM 層を分離し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して固体を得た。その固体を DCM に溶かし、次いで部分的に濃縮して、生成物を結晶化させた。これを濾過し、EtOAc で洗浄し、乾燥させた。NMR によって、約 1 重量 % の EtOAc が示された。所望の生成物の最終収量は 540 mg (56%) であった。MS (ESI+) C₂₃H₂₃N₃O₃ と一致 (M+H)⁺: m/z 390.1。

【0209】

化合物 3199 の合成

【化61】



エチル 2 - アミノ - 7 - { 4 - [(エトキシカルボニル) アミノ] フェニル } - 3 H - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボキシレート

ステップ 1 . 5 - ブロモ - 2 - ニトロベンズアルデヒド (0 . 5 1 2 g 、 2 . 2 2 m m o l) 、 エチル [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] カルバメート (0 . 7 8 0 g 、 2 . 6 8 m m o l) 、 炭酸セシウム (1 . 0 9 g 、 3 . 3 4 m m o l) 、 トルエン (2 0 m L) 、 エタノール (2 m L) 、 および水 (4 m L) を合わせ、脱気した。テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (5 1 . 0 m g 、 0 . 0 4 4 1 m m o l) を加え、混合物を油浴中、75 °C で 2 0 時間加熱した。粗製物を EtOAc に抽出し、NaHCO₃ 水溶液、水、およびブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた。粗製生成物、エチル (3 ' - ホルミル - 4 ' - ニトロピフェニル - 4 - イル) カルバメートを直接、次のステップで使用した。

ステップ 2 . エチル (3 ' - ホルミル - 4 ' - ニトロピフェニル - 4 - イル) カルバメート (6 9 0 m g 、 2 . 2 m m o l) およびエチル 3 - シアノ - 2 - (トリフェニルホスホラニリデン) プロパノエート (1 . 0 2 g 、 2 . 6 3 m m o l) をトルエン (7 m L) 中でスラリー化し、100 °C で加熱した。45 分後に、出発物質が消費された。トルエンを除去し、残渣を高真空下で保持した。短時間の後では、固体は形成されず、試料を、最小量の DCM に溶かすことによってカラム精製のために調製した。カラムに負荷する前

に、固体がフラスコ内で認められた。DCM溶液を音波処理して、濃厚なスラリーを得た。スラリーをエーテルで希釈し、さらに音波処理し、次いで、濾過によって固体を収集した。これによって、所望の生成物、エチル(2E)-2-(シアノメチル)-3-{4'-[(エトキシカルボニル)アミノ]-4-ニトロピフェニル-3-イル}アクリレート 770 mg (収率 80%; 純度 96%) を得、これを直接、次のステップで使用した。

【0210】

ステップ3. エチル(2E)-2-(シアノメチル)-3-{4'-[(エトキシカルボニル)アミノ]-4-ニトロピフェニル-3-イル}アクリレート(770 mg、1.8 mmol)をエタノール(20 mL)およびAcOH(2 mL)中でスラリー化した。これを鉄(0.33 g、5.9 mmol)で処理し、80 で加熱した。2時間後に、10 出発物質が消費され、所望の生成物は主生成物であった。多少の環化物質および少量のトリフェニルホスフィンオキシドが存在した。反応混合物をジナトリウムEDTA水溶液と共に攪拌した後に、DCM抽出を介して、生成物を単離した。所望の生成物、エチル(2E)-3-{4-アミノ-4'-[(エトキシカルボニル)アミノ]ピフェニル-3-イル}-2-(シアノメチル)アクリレートの粗製収率は690 mg(96%)であった。この物質を精製することなく、次のステップで使用した。

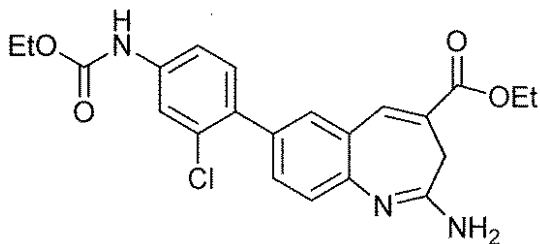
【0211】

ステップ4. エチル(2E)-3-{4-アミノ-4'-[(エトキシカルボニル)アミノ]ピフェニル-3-イル}-2-(シアノメチル)アクリレート(0.690 g、1.75 mmol)をAcOH(12 mL)に溶かし、80 に2時間加熱すると、その20 後、出発物質は消費された。真空下で、AcOHを除去し、固体をMTBEで摩砕し、濾過して、所望の生成物を酢酸塩として回収した。塩をDCMに溶かし、次いで、NaHCO₃水溶液と共に5分間攪拌した。相を分離し、有機層をさらに2回、NaHCO₃水溶液で洗浄した。無水Na₂SO₄上で乾燥させた後に、有機層を低体積まで濃縮し、生じたスラリーを収集し、生成物ケーキをエーテルで洗浄した。所望の生成物の最終収量は490 mg(71%)であった。MS(ESI+)C₂₃H₂₃N₃O₄と一致(M+H)⁺: m/z 394.2。

【0212】

化合物3261の合成

【化62】



エチル2-アミノ-7-{2-クロロ-4-[(エトキシカルボニル)アミノ]フェニル}-3H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキシレート 40

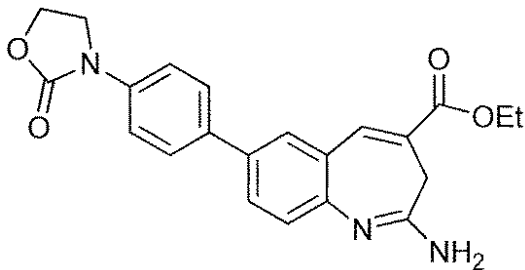
エチル2-アミノ-7-ブロモ-3H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキシレート(282 mg、0.911 mmol)、エチル[3-クロロ-4(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]カルバメート(445 mg、1.37 mmol)および炭酸セシウム(445 mg、1.37 mmol)をエタノール(0.47 mL)、トルエン(6 mL)および水(2 mL)中でスラリー化し、混合物にN₂を通すことによって20分間脱気した。次いで、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(21.0 mg、0.0182 mmol)を加え、脱気を5分間継続した。混合物を80 に一晩加熱した。多少の出発物質が残ったので、加熱をさらに4時間継続した。反応混合物を冷却し、水に注ぎ、生成物をEtOAcで抽出した。一部の出発物質が晶出し、それを濾過によって除去した。濾液をシリカで、1000:50 50

: 2.5のDCM:MeOH:アンモニアでクロマトグラフィー処理した。初期画分は出発物質であることが判明した。生成物は、後期でより極性の画分中で溶出された。これをMeOHから結晶化させ、50℃で真空乾燥させて、残りの溶媒を除去した。所望の生成物の最終収量は57mg(15%)であった。MS(ESI+)C₂₂H₂₂ClN₃O₄と一致(M+H)⁺:m/z 428.2、およびMS(ESI-)C₂₂H₂₂ClN₃O₄と一致(M-H)⁻:m/z 426.2。

【0213】

化合物3300の合成

【化63】



10

エチル2-アミノ-7-[4-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)フェニル]-3H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキシレート

20

3-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン(0.631g、2.18mmol)、エチル2-アミノ-7-プロモ-3H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキシレート(0.450g、1.46mmol)、トルエン(10.0mL)、水(2.5mL)、エタノール(0.70mL)、および炭酸セシウム(1.42g、4.37mmol)を合わせ、混合物にN₂を気泡導入することによって脱気した。次いで、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.0841g、0.0728mmol)を加え、脱気を続けた。混合物を80℃に一晩加熱した。翌日のLCによって、反応物のないことが示された。ジオキサン(4mL)を追加のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)80mgと共に加えて、溶解度を向上させた。再び80℃に一晩加熱した後に、混合物は黒色になった。HPLCによって、オキサゾリジノンボロネートが減少したことが示された。LCMSによって、SMと同様の保持時間を有する生成物が示された。混合物を冷却し、水に注ぎ、EtOAcで、次いでDCMで抽出した。エマルジョンによって抽出は難しくなった。生成物をクロマトグラフィー処理することが試みられたが、生成物は不溶性で、カラム頂部に留まっているように見えた。カラムを500:50:2のDCM:MeOH:アンモニアでフラッシュした。回収された生成物をMeOH中でスラリー化して、これを摩砕によって精製することを試みた。HPLCによって、これは失敗したことが示された。DCMでの摩砕も失敗した。DCMから生成物を結晶化させる試みも失敗した(物質が溶けなかった)。塩を作製するため、DCMスラリーを少量のAcOHで処理した。溶液が生じて、塩が壊れた。これを冷却し、濾過によって、固体を

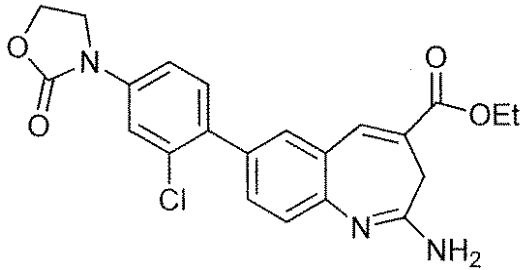
30

40

【0214】

化合物3387の合成

【化64】



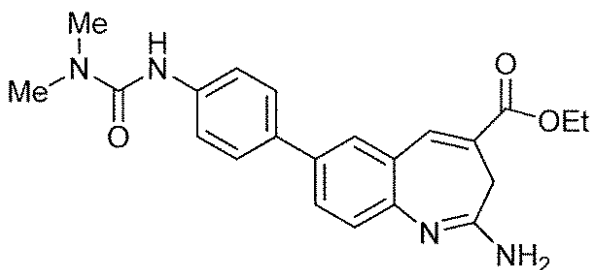
エチル 2 - アミノ - 7 - [2 - クロロ - 4 - (2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル) フェニル] - 3 H - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボキシレート

エチル 2 - アミノ - 7 - ブロモ - 3 H - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボキシレート (440 mg、1.4 mmol)、3 - [3 - クロロ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (691 mg、2.13 mmol)、および炭酸セシウム (696 mg、2.13 mmol) をエタノール (0.73 mL)、トルエン (9 mL)、および水 (3 mL) 中でスラリー化し、混合物に N₂ を気泡導入することによって 20 分間脱気した。次いで、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (32.9 mg、0.0285 mmol) を加え、脱気を 5 分間継続した。混合物を 80 °C に一晩加熱した。一部の S M がまだ残っていた。加熱をさらに 4 時間継続し、次いで、反応混合物を冷却し、水に注ぎ、生成物を温 EtOAc で抽出した。EtOAc 溶液を濃縮して固体にした。これを MeOH で摩砕し、濾過して、オフホワイト色の固体、純度 95 % を得た。固体を再び温 MeOH で摩砕し、冷却し、濾過して、NMR によると優れた純度を有する所望の生成物 410 mg (68 %) を得た。MS (ESI +) C₂₂H₂₀ClN₃O₄ と一致 (M + H)⁺ : m/z 426.1。

【0215】

化合物 3290 の合成

【化65】



エチル 2 - アミノ - 7 - { 4 - [(ジメチルカルバモイル) アミノ] フェニル } - 3 H - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボキシレート

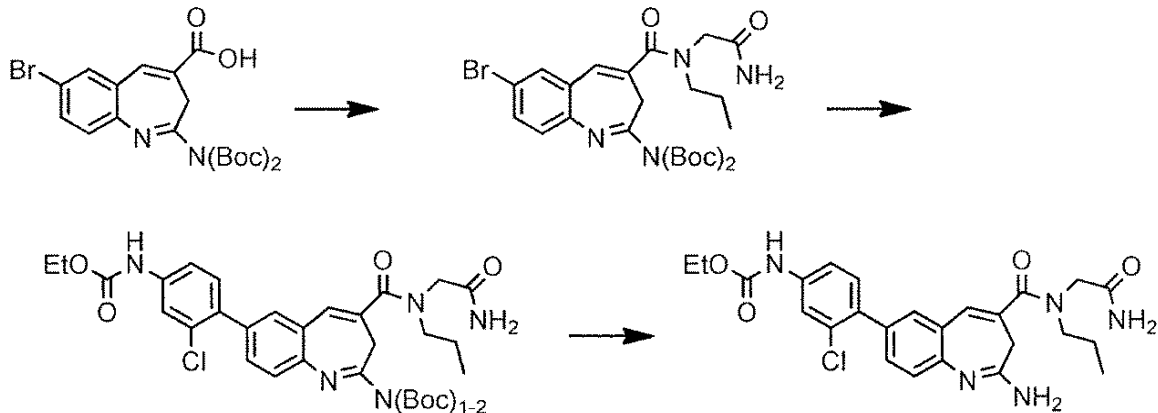
エチル 2 - アミノ - 7 - ブロモ - 3 H - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボキシレート (279 mg、0.901 mmol)、1,1 - ジメチル - 3 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] 尿素 (320 mg、1.1 mmol)、リン酸カリウム (1.91 g、9.01 mmol)、および [1 , 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) とジクロロメタンとの錯体 (1 : 1) (81.0 mg、0.0991 mmol) を合わせ、フラスコに窒素を 3 回充填した。これに、1,4 - ジオキサン (6.1 mL) および水 (3.3 mL) を加えた。リン酸カリウムが溶けるまで、混合物を脱気して、暗色の二相混合物を得た。次いで、混合物を、100 °C で予熱された油浴に入れた。30 分後に、反応は完了し、暗色である以外には、全く清浄であるようであった。過剰の DCM で抽出し、水で洗

浄することによって、粗製物を単離した。粗製生成物をシリカゲルカラムで、初めはDCM中10%のメタノールで、次いでDCM中5%のメタノール(0.7MのNH₃10%含有)で溶出して精製した。生成物を単離した。この物質の試料を、Prepstar LC装置に5回注入することで精製して、所望の生成物55mg(16%)を得た。MS(E SI⁺)C₂₂H₂₄N₄O₃と一致(M+H)⁺:m/z 393.1。

【0216】

化合物3336の合成

【化66】



10

20

エチル(4-{2-アミノ-4-[(2-アミノ-2-オキシエチル)(プロピル)カルバモイル]-3H-1-ベンゾアゼピン-7-イル}-3-クロロフェニル)カルバメート

ステップ1. DCM(20mL)中の2-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-7-プロモ-3H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(1.21g、2.51mmol)およびN-(2-アミノ-2-オキシエチル)プロパン-1-アミニウムクロリド(403mg、2.64mmol)をN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.09mL、6.28mmol)で、続いてHOBt(357mg、2.64mmol)で処理し、混合物を15分間攪拌すると、その時点で、HOBtは溶けていた。これに、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミドヒドロクロリド(723mg、3.77mmol)を加え、攪拌を室温で継続した。6時間後に、所望の生成物が形成した。飽和NaHCO₃水溶液で希釈することによって、反応物を後処理した。有機層を分離し、乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製生成物を得、これを、シリカゲルカラムで、DCM中10~25%のアセトンで溶出して精製して、ジ-tert-ブチル{4-[(2-アミノ-2-オキシエチル)(プロピル)カルバモイル]-7-プロモ-3H-1-ベンゾアゼピン-2-イル}イミドジカルボネート790mg(54%)を得た。

30

【0217】

ステップ2. ジ-tert-ブチル{4-[(2-アミノ-2-オキシエチル)(プロピル)カルバモイル]-7-プロモ-3H-1-ベンゾアゼピン-2-イル}イミドジカルボネート(320mg、0.55mmol)、エチル[3-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]カルバメート(205mg、0.630mmol)、および炭酸セシウム(270mg、0.83mmol)を合わせ、トルエン(6mL)、エタノール(0.6mL)、および水(2mL)中でスラリー化した。N₂で混合物を脱気し、次いで、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(32mg、0.028mmol)で処理した。混合物を再び脱気し、次いで、80℃に保持されている油浴中で加熱した。約3時間後に、一部の所望の生成物が形成していたが、出発物質が残っていた。反応物を追加のエチル[3-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)

40

50

フェニル]カルバメート(55 mg; 合計1.4当量)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(68 mg; 合計0.16当量)で処理し、脱気後に、混合物を80℃で保持されている油浴中で一晩加熱した。出発物質が消費され、1種の主生成物が形成した。EtOAcでの抽出および水での洗浄によって、粗製物を単離した。生成物をシリカゲルで、DCM中30%のアセトンで溶出して精製して、エチル(4-{4-[(2-アミノ-2-オキシエチル)(プロピル)カルバモイル]-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3H-1-ベンゾアゼピン-7-イル}-3-クロロフェニル)カルバメート200 mg(60%)を単離した。物質を直接次のステップで使用した。

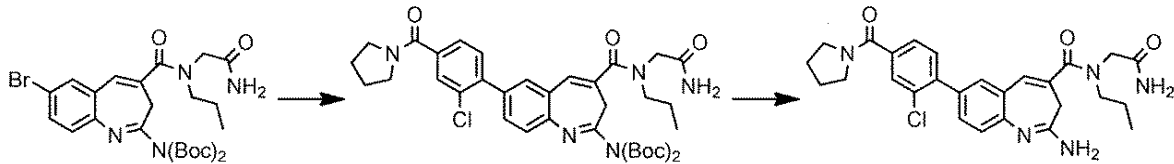
【0218】

ステップ3. エチル(4-{4-[(2-アミノ-2-オキシエチル)(プロピル)カルバモイル]-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3H-1-ベンゾアゼピン-7-イル}-3-クロロフェニル)カルバメート(200 mg, 0.3 mmol)をDCM(2 mL)に溶かし、TFA(0.6 mL, 8 mmol)で処理した。混合物を室温で攪拌すると、2~3時間後に、BOC基(複数可)が除去されていた。揮発性物質を除去し、生じたオイルをエーテルで2回摩砕して、固体を得た。次いで、固体をMeOH/DCMの混合物中のNaHCO₃水溶液で処理して、所望の最終生成物の遊離塩基55 mg(30%)を得た。MS(ESI+) C₂₅H₂₈ClN₅O₄と一致(M+H)⁺: m/z 498.1、およびMS(ESI-) C₂₅H₂₈ClN₅O₄と一致(M-H)⁻: m/z 496.1。

【0219】

化合物3342の合成

【化67】



2-アミノ-N-(2-アミノ-2-オキシエチル)-7-[2-クロロ-4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)フェニル]-N-プロピル-3H-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド

ステップ1. ジ-tert-ブチル[4-[(2-アミノ-2-オキシエチル)(プロピル)カルバモイル]-7-ブromo-3H-1-ベンゾアゼピン-2-イル}イミドジカルボネート(444 mg, 0.766 mmol)、1-[3-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾイル]ピロリジン(312 mg, 0.930 mmol)、および炭酸セシウム(393 mg, 1.21 mmol)を合わせ、トルエン(8 mL)、エタノール(0.9 mL)、および水(3 mL)中でスラリー化した。混合物をN₂で脱気し、次いでテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(92 mg, 0.080 mmol)で処理した。さらに脱気した後に、混合物を80℃に保持された油浴中で一晩加熱した。反応によって、所望の質量を有する新たな生成物を得た。粗製物を、EtOAcおよびNaHCO₃水溶液で単離し、次いで、シリカゲルカラム上、DCM中40~60%のアセトンで溶出して精製して、ジ-tert-ブチル(4-[(2-アミノ-2-オキシエチル)(プロピル)カルバモイル]-7-[2-クロロ-4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)フェニル]-3H-1-ベンゾアゼピン-2-イル}イミドジカルボネート350 mg(64%)を回収した。

【0220】

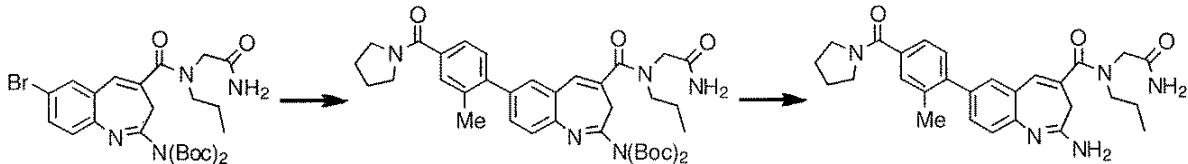
ステップ2. ジ-tert-ブチル{4-[(2-アミノ-2-オキシエチル)(プロピル)カルバモイル]-7-[2-クロロ-4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)

フェニル] - 3 H - 1 - ベンゾアゼピン - 2 - イル}イミドジカルボネート (350 mg、0.49 mmol) を DCM (10 mL) に溶かし、TFA (3 mL) で処理した。反応は約 5 時間後に完了した。揮発性物質を除去し、化合物をアセトン / DCM (アセトン約 10%) の混合物に入れた。溶液を、3 つの連続したポーションの NaHCO₃ 水溶液と共に攪拌し、次いで、有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた。濾過し、濃縮して、所望の生成物の最終収率 240 mg (96%) を得た。MS (ESI+) C₂₇H₃₀ClN₅O₃ と一致 (M+H)⁺: m/z 508.2、および MS (ESI-) C₂₇H₃₀ClN₅O₃ と一致 (M-H)⁻: m/z 506.2。

【0221】

化合物 3343 の合成

【化68】



2 - アミノ - N - (2 - アミノ - 2 - オキシエチル) - 7 - [2 - メチル - 4 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル)フェニル] - N - プロピル - 3 H - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボキサミド

ステップ 1 . ジ - tert - ブチル {4 - [(2 - アミノ - 2 - オキシエチル) (プロピル) カルバモイル] - 7 - ブロモ - 3 H - 1 - ベンゾアゼピン - 2 - イル}イミドジカルボネート (379 mg、0.654 mmol)、1 - [3 - メチル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ベンゾイル]ピロリジン (250 mg、0.793 mmol)、および炭酸セシウム (335 mg、1.03 mmol) を合わせ、トルエン (10 mL)、エタノール (1 mL)、および水 (3 mL) 中でスラリー化した。混合物を N₂ で脱気し、次いで、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (78 mg、0.068 mmol) で処理した。さらに脱気した後に、混合物を 80 に保持された油浴中で一晩加熱した。反応によって、所望の質量を有する新たな生成物を得た。粗製物を、EtOAc および NaHCO₃ 水溶液で単離し、次いで、リカゲルカラム上、DCM 中 40 ~ 60% のアセトンで溶出して精製して、ジ - tert - ブチル {4 - [(2 - アミノ - 2 - オキシエチル) (プロピル) カルバモイル] - 7 - [2 - メチル - 4 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル)フェニル] - 3 H - 1 - ベンゾアゼピン - 2 - イル}イミドジカルボネート 320 mg (71%) を回収した。

【0222】

ステップ 2 . ジ - tert - ブチル {4 - [(2 - アミノ - 2 - オキシエチル) (プロピル) カルバモイル] - 7 - [2 - メチル - 4 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル)フェニル] - 3 H - 1 - ベンゾアゼピン - 2 - イル}イミドジカルボネート (320 mg、0.46 mmol) を DCM (10 mL) に溶かし、TFA (3 mL) で処理した。2 時間後に、反応は完了した。揮発性物質を除去し、生成物 (TFA 塩として) をアセトン 10% / DCM 約 100 mL に再び溶かし、3 つの連続したポーションの NaHCO₃ 水溶液で処理した。有機層を分離し、乾燥させ、濃縮して、所望の生成物の最終収率 220 mg (97%) を得た。MS (ESI+) C₂₈H₃₃N₅O₃ と一致 (M+H)⁺: m/z 488.2、および MS (ESI-) C₂₈H₃₃N₅O₃ と一致 (M-H)⁻: m/z 486.3。

【0223】

実施例 2

HEK / TLR アッセイ

本発明の化合物の活性は以下のアッセイによって決定してもよい。

10

20

30

40

50

【0224】

HEK-293 hTLRトランスフェクタントアッセイは、種々のhTLRを安定的にトランスフェクトされ、NF- κ Bによって駆動される分泌型胚性アルカリホスフェート(SEAP)レポーター遺伝子を含むプラスミドを一時的に同時トランスフェクトされたHEK293細胞を用いる。TLRの刺激は、その下流のシグナル伝達経路を活性化し、転写因子NF- κ Bの核転座を誘発する。次いで、レポーター遺伝子活性を、分光測光アッセイを用いて測定する。

【0225】

アンタゴニスト活性を測定するために、ヒト胚性腎臓(HEK)細胞(例えば、InvivoGen、San Diego、CAから入手可能な293XL-hTLR8細胞)を供給元の指示に従って調製し、種々の濃度の試験化合物と共に一晩インキュベートする。誘発されたルシフェラーゼの量を、650nmでの吸光度を読み取ることによって測定する。本発明の化合物は、25 μ M以下のMC₅₀を有し、ここで、MC₅₀は、最大誘発の50%が認められる濃度と定義される。

【0226】

TLR8アンタゴニストアッセイでは1日目に、供給元の指示に従って、細胞にレポーター遺伝子を一時的にトランスフェクトする。2日目に、アンタゴニスト化合物を培養に加え、続いて、TLR8アゴニストを約2時間後に加える。培養を一晩インキュベートし、3日目に、SEAP活性を測定する。

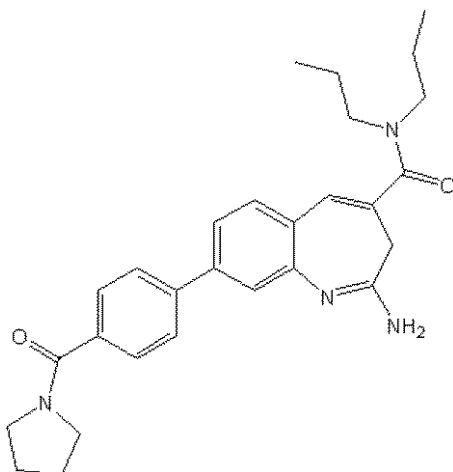
【0227】

典型的なアッセイでは、1培養ウェル当たり50,000のHEK239 hTLR8細胞を播種し、SEAPレポーター遺伝子を一時的にトランスフェクトする。アンタゴニストを培地および>1%DMSO中の培養に、0.1ナノモルから10マイクロモルの濃度範囲にわたって加える。TLR8アゴニストを固定濃度(例えば化合物A1マイクロモルまたは10マイクロモル)で、2時間後に培養に加え、次いで、培養を37 $^{\circ}$ C、加湿CO₂インキュベーター内で16~24時間にわたってインキュベートする。アンタゴニストをまた、アゴニストの不在下での活性について評価する。

【0228】

TLR8アゴニスト化合物A(本明細書ではVTX-378としても記載)は、下式の構造を有する：

【化69】



WO 2007/024612号を参照されたい。

【0229】

3M002(本明細書に記載されている)は、下式の構造を有する：

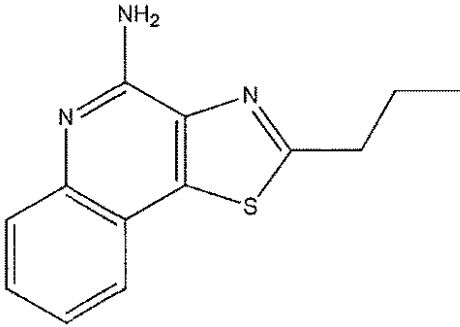
10

20

30

40

【化70】



10

【0230】

TLR8アンタゴニスト活性をhTLR8アッセイ形式で、 IC_{50} 値を測定することで測定した。化合物をhTLR8レポーター細胞と共に2時間インキュベートし、次いで、 $1\mu M$ の化合物Aを加えて、TLR8を一晩誘発した。次いで、 IC_{50} を計算した。

【0231】

IC_{50} の結果を下記のTable 2に示すが、表中、+は10,000以上の IC_{50} (nM)を示し、++は1,000~10,000の値を示し、+++は1,000未満の値を示す。

Table 2

【表13】

20

化合物番号	IC50, nM, vs.				
	VTX-378			3M002	
	0.5 μM	1 μM	10 μM	1 μM	10 μM
3009		++	+		
3058		++	+		
2937		+++	+		
3096		++	+		
3141	+++	++			
3272	++	++		+++	++
3162	++	++			
3264	+++	+++			+++

30

【表 1 4】

3267	++	++			++
3098	++	+			++
3127	+++	+++		+++	++
3155	++	+			
3294	++	++			
3386	+++	+++			
3126	+++	++		+++	++
3059		++	+		+
3101	++	+			+
3055		++	+		
3119	+++	+++			+++
3322	+++	+++			+++
3190	+++	++			
3199	+++	+++			
3261	+++	+++			+++
3300	+++	+++		+++	+++
3387	+++	+++			+++
3290	+++	++		+++	++
3343	+++	+++			
3342	+++	+++			+++
3336	+++	++		+++	++
2946		++	+		
3128	+++	++		+++	++
3125	++	++		++	+
3046		++	+		++
3093		+	+		+
3197		++	++		
3202		+++	+++		
3254	++	++			
2968	++	++	+		
2930		+	+		
3097	+++	++			++
3448	+++	+++			
3444	+++	+++			
3173	+++	+++			
3348	+++	+++			+++
3260	+++	+++			+++
2931		+++	++		
2984		+++	++		
2986		+++	+		
2987		+++	++		
2919		+	+		
2922		++	+		

10

20

30

40

【表 15】

2926		++	+		
------	--	----	---	--	--

【0232】

実施例 3

ヒトPBMCアッセイ

本発明の化合物のアンタゴニスト活性を、ヒト末梢血単核細胞 (PBMC) を使用してさらに実証した。PBMCは、TLR8を発現する単球および骨髄性樹状細胞 (mDC) を包含する細胞の混合物を含有する。小分子TLR8アゴニストで刺激されると、PBMCは高レベルのIL-8を産生する。TLR8アンタゴニストがヒトPBMCにおいてTLR8産生を阻害する能力を評価した。構造的に別個のチアゾキノリンTLR8アゴニストであるCL075で細胞を刺激すると、用量依存性阻害が観察された。図1は、CL075で刺激されたヒトPBMCにおけるIL-8産生の用量依存性阻害を示している。図1に示されているデータは、二重培養ウェルで評価された1ドナーからの代表的な実験である。化合物3348、2987、3261、3387、および3448 (図中ではVTX-3348、VTX-2987、VTX-3261、VTX-3387、VTX-3448として標識) を濃度を上げながら (3から1000nM)、ヒトPBMC (RPMI中50,000細胞/ウェル) に加え、37の加湿CO₂インキュベーター内で2時間インキュベートした。CL075 (Invivogen) を、100ng/mL (400nM) の最終濃度まで加え、細胞を一晩インキュベートした。インキュベーションの終了時に、細胞を遠心分離し、細胞培養上清をIL-8についてELISA (eBioScience kit) によって、製造者の指示に従って分析した。IL-8レベルの代表的な吸光度 (OD450nM) を、図1のy軸に示す。何らTLR8アゴニストまたはアンタゴニストが存在しない場合 (NS)、ODは0.417であり、CL075を加えるとODは1.3777まで上昇した (図1の左2つのバー)。図1において実証されているとおり、TLR8アンタゴニストの濃度が高まるにつれて、IL-8レベルは用量依存的に低下した。

10

20

【0233】

図1に示されている実験を、複数のドナーで、追加のTLR8アンタゴニスト分子を用いて繰り返した (図2を参照されたい)。細胞をCL075 (100ng/mL) で刺激し、IL-8産生の阻害を、図1に記載されているとおりに測定した。図2において、阻害パーセントはy軸に示されており、TLR8アンタゴニスト (3~1000nM) の濃度はx軸に示されている。

30

【0234】

前述の記載は、本発明の原理を説明しているに過ぎないとみなされるべきである。さらに、多数の修正形態および変更が当業者には容易に明らかであるので、本発明を、上記に示されているままの構造およびプロセスに限定することは望ましくない。したがって、全ての適切な修正形態および同等形態は、下記の特許請求の範囲によって定義されているとおりの本発明の範囲内にあり得る。

40

【0235】

「含む」、「含むこと」、「包含する」および「包含すること」という言葉は、本明細書および下記の特許請求の範囲において使用される場合、述べられている特徴、整数、構成要素、またはステップの存在を特定することを意図されているが、これらの言葉は、1つまたは複数の他の特徴、整数、構成要素、ステップ、またはその群の存在または追加を排除するものではない。

【0236】

参照による組み込み

本明細書に列挙されている特許文献および科学論文それぞれの開示全体が、あらゆる目的のために参照によって組み込まれる。

50

【 0 2 3 7 】

同等形態

本発明は、本発明の意図または本質的な特徴から逸脱することなく、他の具体的な形態で実施することができる。したがって、前述の実施形態は、全てに関して、本明細書に記載されている本発明を限定するものとしてよりはむしろ、本発明を説明するものとしてみなされるべきである。したがって、本発明の範囲は、前記の記載によってではなく、添付の特許請求の範囲によって示され、特許請求の範囲と同意義の意味および範囲内に該当するあらゆる変更が、本発明に含まれることが意図されている。

【 図 1 】

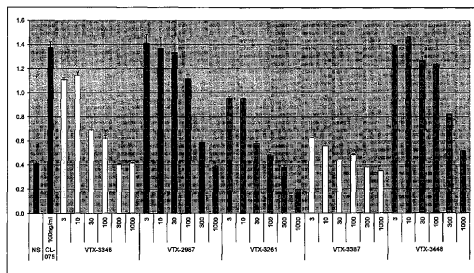
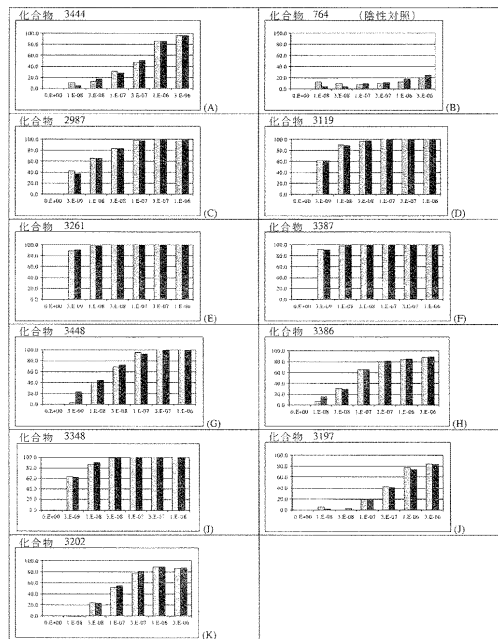


Figure 1

【 図 2 】



フロントページの続き

- (74)代理人 100100158
弁理士 鮫島 睦
- (74)代理人 100138900
弁理士 新田 昌宏
- (74)代理人 100162684
弁理士 呉 英燦
- (74)代理人 100176474
弁理士 秋山 信彦
- (72)発明者 ジェイムズ・ジェフリー・ハウバート
アメリカ合衆国98053ワシントン州レッドモンド、トゥーハンドレッドサーティセカンド・ア
ベニュー・ノースイースト6106番
- (72)発明者 ロバート・ハーシュバーク
アメリカ合衆国98121ワシントン州シアトル、レノラ・ストリート900番、ナンバー110
3
- (72)発明者 ローレンス・イー・パージェス
アメリカ合衆国80301コロラド州ボルダー、ウォルナット・ストリート3200番
- (72)発明者 ホン・ウン・ヤン
アメリカ合衆国20854メリーランド州ポトマック、グリーンリーフ・アベニュー12214番

審査官 瀬下 浩一

(56)参考文献 特表2014-503556(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 223/16

A61K 31/55

A61P 37/02

CAplus/REGISTRY(STN)