

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7145850号

(P7145850)

(45)発行日 令和4年10月3日(2022.10.3)

(24)登録日 令和4年9月22日(2022.9.22)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

C 0 7 D 471/04 1 0 7 E

C 0 7 D 519/00 (2006.01)

C 0 7 D 471/04 C S P

A 6 1 K 31/52 (2006.01)

C 0 7 D 519/00 3 1 1

A 6 1 K 31/5377(2006.01)

A 6 1 K 31/52

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377

請求項の数 11 (全56頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-522803(P2019-522803)

(86)(22)出願日 平成29年10月27日(2017.10.27)

(65)公表番号 特表2019-532092(P2019-532092
A)

(43)公表日 令和1年11月7日(2019.11.7)

(86)国際出願番号 PCT/US2017/058645

(87)国際公開番号 WO2018/081488

(87)国際公開日 平成30年5月3日(2018.5.3)

審査請求日 令和2年9月25日(2020.9.25)

(31)優先権主張番号 62/414,158

(32)優先日 平成28年10月28日(2016.10.28)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 391015708

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

(74)代理人 100145403

弁理士 山尾 憲人

(74)代理人 100126778

弁理士 品川 永敏

(74)代理人 100162684

弁理士 呉 英燦

(74)代理人 100162695

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 IL - 1 2、IL - 2 3および/またはIFNアルファ応答の調節剤として有用なヘテロ
二環化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式I

【化1】



I

〔式中、

R¹は水素、C₁-6アルキルまたはC₃-8シクロアルキルであり；R²はC₅-8アリールまたはC₅-8ヘテロアリールであり、0~4個のR^{2a}で置換されており；
R^{2a}は、各場合独立して、水素、C₁-6アルキル、C₁-6アルコキシ、-S(O)₂R^{2b}、C(O)NR^{2c}R^{2d}または0~2個のR^bで置換された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5~7員ヘテロ環(但し、1,2,4-トリアゾールを除く)

であり；

R^{2b} は水素または C_{1-4} アルキルであり；

R^{2c} は水素または C_{1-4} アルキルであり；

R^{2d} は水素または C_{1-4} アルキルであり；

R^b は水素または C_{1-4} アルキルであり；

R^3 は $C(O) - C_{3-10}$ シクロアルキル、 C_{6-10} アリールまたは 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 5 ~ 10 員ヘテロシクリルであり、各基は 0 ~ 4 個の R^{3a} で置換されており；

R^{3a} は、各場合独立して、水素、ハロ、OH、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-C(O)NR^{3b}R^{3c}$ 、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 5 ~ 7 員ヘテロ環または 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 $C(O) - 5 \sim 7$ 員ヘテロ環であり；

R^{3b} は水素または C_{1-4} アルキルであり；

R^{3c} は水素または C_{1-4} アルキルである。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

R^1 が水素、 C_{1-4} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；

R^2 が C_{5-8} アリールまたは C_{5-8} ヘテロアリールであり、0 ~ 3 個の R^{2a} で置換されており；

R^{2a} が、各場合独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-S(O)_2R^{2b}$ 、 $C(O)NR^{2c}R^{2d}$ または 0 ~ 2 個の R^b で置換された 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 5 ~ 7 員ヘテロ環（但し、1,2,4 - トリアゾールを除く）であり；

R^{2b} が水素または C_{1-4} アルキルであり；

R^{2c} が水素または C_{1-4} アルキルであり；

R^{2d} が水素または C_{1-4} アルキルであり；

R^b が水素または C_{1-4} アルキルであり；

R^3 が $C(O) - C_{3-10}$ シクロアルキル、 C_{6-10} アリールまたは 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 5 ~ 10 員ヘテロシクリルであり、各基が 0 ~ 4 個の R^{3a} で置換されており；

R^{3a} が、各場合独立して、水素、ハロ、OH、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-C(O)NR^{3b}R^{3c}$ 、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 5 ~ 7 員ヘテロ環または 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 $C(O) - 5 \sim 7$ 員ヘテロ環であり；

R^{3b} が水素または C_{1-4} アルキルであり；

R^{3c} が水素または C_{1-4} アルキルである、

請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

R^1 が水素または C_{1-4} アルキルであり；

R^2 がフェニルまたはピリジルであり、0 ~ 2 個の R^{2a} で置換されており；

R^{2a} が、各場合独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-S(O)_2R^{2b}$ 、 $C(O)NR^{2c}R^{2d}$ または 0 ~ 2 個の R^b で置換された 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 5 ~ 7 員ヘテロ環（但し、1,2,4 - トリアゾールを除く）であり；

R^{2b} が水素または C_{1-4} アルキルであり；

R^{2c} が水素または C_{1-4} アルキルであり；

R^{2d} が水素または C_{1-4} アルキルであり；

R^b が水素または C_{1-4} アルキルであり；

R^3 が $C(O) - C_{3-10}$ シクロアルキル、 C_{6-10} アリールまたは 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 5 ~ 10 員ヘテロシクリルであり、各基が 0 ~ 4

10

20

30

40

50

個の R^{3a} で置換されており；

R^{3a} が、各場合独立して、水素、ハロ、OH、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-C(O)NR^{3b}R^{3c}$ 、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 5 ~ 7 員ヘテロ環または 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 $C(O)-5 \sim 7$ 員ヘテロ環であり；

R^{3b} が水素または C_{1-4} アルキルであり；

R^{3c} が水素または C_{1-4} アルキルである、

請求項 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

R^1 が C_{1-4} アルキルであり；

10

R^2 がフェニルまたはピリジルであり、0 ~ 2 個の R^{2a} で置換されており；

R^{2a} が、各場合独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-S(O)_2R^{2b}$ 、 $C(O)NR^{2c}R^{2d}$ または 0 ~ 2 個の R^b で置換された 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 5 ~ 7 員ヘテロ環（但し、1,2,4-トリアゾールを除く）であり；

R^{2b} が水素または C_{1-4} アルキルであり；

R^{2c} が水素または C_{1-4} アルキルであり；

R^{2d} が水素または C_{1-4} アルキルであり；

R^b が水素または C_{1-4} アルキルであり；

R^3 が $C(O)-C_{3-6}$ シクロアルキル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピペラジニルまたはピリダジニルであり、0 ~ 4 個の R^{3a} で置換されており；

20

R^{3a} が、各場合独立して、水素、ハロ、OH、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-C(O)NR^{3b}R^{3c}$ 、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 5 ~ 7 員ヘテロ環または 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 $C(O)-5 \sim 7$ 員ヘテロ環であり；

R^{3b} が水素または C_{1-4} アルキルであり；

R^{3c} が水素または C_{1-4} アルキルである、

請求項 3 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

R^1 が C_{1-4} アルキルであり；

30

R^2 がフェニルまたはピリジルであり、0 ~ 2 個の R^{2a} で置換されており；

R^{2a} が、各場合独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-S(O)_2C_{1-4}$ アルキル、 $C(O)NH_2$ または 0 ~ 2 個の R^b で置換された 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 5 ~ 7 員ヘテロ環（但し、1,2,4-トリアゾールを除く）であり；

R^b が水素または C_{1-4} アルキルであり；

R^3 が $C(O)-C_{3-6}$ シクロアルキル、フェニル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピペラジニルまたはピリダジニルであり、0 ~ 4 個の R^{3a} で置換されており；

R^{3a} が、各場合独立して、水素、ハロ、OH、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-C(O)NR^{3b}R^{3c}$ 、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 5 ~ 7 員ヘテロ環または 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 $C(O)-5 \sim 7$ 員ヘテロ環であり；

40

R^{3b} が水素または C_{1-4} アルキルであり；

R^{3c} が水素または C_{1-4} アルキルである、

請求項 3 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

R^1 が C_{1-4} アルキルであり；

R^2 がフェニルまたはピリジルであり、0 ~ 2 個の R^{2a} で置換されており；

R^{2a} が、各場合独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-S(O)_2C_{1-4}$ アルキル、 $C(O)NH_2$ または 0 ~ 2 個の R^b で置換された N、O および S から選択さ

50

れる 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 7 員ヘテロ環 (但し、1,2,4 - トリアゾールを除く) であり ;

R^b が水素または C₁₋₄ アルキルであり ;

R³ が C(O) - C₃₋₆ シクロアルキル、フェニル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピペラジニルまたはピリダジニルであり、0 ~ 2 個の R^{3a} で置換されており ;

R^{3a} が、各場合独立して、水素、ハロ、OH、CF₃、CN、C₁₋₃ アルキル、C₁₋₃ アルコキシ、- C(O)NH₂、モルホリニルまたは C(O) - モルホリニルである、
請求項 5 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

R¹ が C₁₋₄ アルキルであり ;

10

R² がフェニルまたはピリジルであり、0 ~ 2 個の R^{2a} で置換されており ;

R^{2a} が、各場合独立して、水素、CH₃、OCH₃、- S(O)₂CH₃ または C(O)NH₂ であり ;

R³ が C(O) - C₃₋₆ シクロアルキル、フェニル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピペラジニルまたはピリダジニルであり、0 ~ 2 個の R^{3a} で置換されており ;

R^{3a} が、各場合独立して、水素、ハロ、OH、CF₃、CN、C₁₋₃ アルキル、C₁₋₃ アルコキシ、- C(O)NH₂、モルホリニルまたは C(O) - モルホリニルである、
請求項 6 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

以下の表

20

30

40

50

【表 1】

1	N2-(4-フルオロフェニル)-8-メチル-N6-(2-(メチルスルホニル)フェニル)-9H-プリン-2, 6-ジアミン
2	N5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-2-メチル-N7-(2-(メチルスルホニル)フェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5, 7-ジアミン
3	2-({7-[(2-メタンスルホニルフェニル)アミノ]}-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-イル)アミノ)ピリジン-4-カルボニトリル
4	5-N-(2, 6-ジメチルピリミジン-4-イル)-7-N-(2-メタンスルホニルフェニル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5, 7-ジアミン
5	7-N-(2-メタンスルホニルフェニル)-2-メチル-5-N-[5-(モルホリン-4-イル)ピリジン-2-イル]-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5, 7-ジアミン
6	7-N-(2-メタンスルホニルフェニル)-5-N-(5-メトキシピラジン-2-イル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5, 7-ジアミン
7	N-{7-[(2-メタンスルホニルフェニル)アミノ]}-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-イル}シクロプロパンカルボキサミド
8	7-N-(2-メタンスルホニルフェニル)-2-メチル-5-N-[5-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イル]-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5, 7-ジアミン
9	1-[6-({7-[(2-メタンスルホニルフェニル)アミノ]}-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-イル)アミノ)ピリジン-3-イル]-4-メチルピペリジン-4-オール
10	7-N-(2-メタンスルホニルフェニル)-2-メチル-5-N-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5, 7-ジアミン
11	7-N-(2-メタンスルホニルフェニル)-2-メチル-5-N-(6-メチルピリダジン-3-イル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5, 7-ジアミン
12	7-N-(2-メタンスルホニルフェニル)-2-メチル-5-N-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5, 7-ジアミン
13	6-({7-[(2-メタンスルホニルフェニル)アミノ]}-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-イル)アミノ)ピリジン-3-カルボニトリル
14	6-({7-[(2-メタンスルホニルフェニル)アミノ]}-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-イル)アミノ)ピリジン-3-カルボキサミド

10

20

30

40

50

【表 2】

15	7-N-(2-メタンスルホニルフェニル)-2-メチル-5-N-(5-メチルピラジン-2-イル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5, 7-ジアミン
16	7-N-(2-メタンスルホニルフェニル)-5-N-(5-メトキシピリジン-2-イル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5, 7-ジアミン
17	5-N-(4-フルオロピリジン-2-イル)-7-N-(2-メタンスルホニルフェニル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5, 7-ジアミン
18	7-N-(2-メタンスルホニルフェニル)-5-N-(4-メトキシピリジン-2-イル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5, 7-ジアミン
19	7-N-(2-メタンスルホニルフェニル)-5-N-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5, 7-ジアミン
20	7-N-(2-メタンスルホニルフェニル)-2-メチル-5-N-(4-メチルピリジン-2-イル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5, 7-ジアミン
21	7-N-(2-メタンスルホニルフェニル)-2-メチル-5-N-(5-メチルピリジン-2-イル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5, 7-ジアミン
22	7-N-(2-メタンスルホニルフェニル)-2-メチル-5-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5, 7-ジアミン
23	7-N-(2-メタンスルホニルフェニル)-2-メチル-5-N-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5, 7-ジアミン
24	1-[6-({7-[(2-メタンスルホニルフェニル)アミノ]-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-イル}アミノ)ピリジン-3-イル]ピロリジン-2-オン
25	6-({7-[(2-メタンスルホニルフェニル)アミノ]-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-イル}アミノ)-2-メチルピリジン-3-カルボニトリル
26	5-N-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-N-(2-メタンスルホニルフェニル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5, 7-ジアミン
27	7-N-(2-メタンスルホニルフェニル)-2-メチル-5-N-{ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-イル}-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5, 7-ジアミン
28	6-({7-[(2-メタンスルホニルフェニル)アミノ]-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-イル}アミノ)-2, 4-ジメチルピリジン-3-カルボニトリル

10

20

30

40

50

【表 3】

29	7-N-(2-メタンスルホニルフェニル)-2-メチル-5-N-(6-メチルピリジン-2-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5,7-ジアミン
30	7-N-(2-メタンスルホニルフェニル)-2-メチル-5-N-[1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5,7-ジアミン
31	5-N-(5-フルオロ-4-メチルピリジン-2-イル)-7-N-(2-メタンスルホニルフェニル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5,7-ジアミン
32	2-({5-[(5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ]}-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)アミノ)ベンズアミド
33	2-({5-[(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)アミノ]}-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)アミノ)ベンズアミド
34	2-[(2-メチル-5-{[5-(モルホリン-4-イル)ピリジン-2-イル]アミノ}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)アミノ]ベンズアミド
35	N-{7-[(2-メトキシフェニル)アミノ]}-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル}シクロプロパンカルボキサミド
36	5-N-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-7-N-(2-メトキシフェニル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5,7-ジアミン
37	7-N-(2-メトキシフェニル)-2-メチル-5-N-[5-(モルホリン-4-イル)ピリジン-2-イル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5,7-ジアミン
38	5-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)-7-N-(2-メトキシフェニル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5,7-ジアミン
41	5-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)-7-N-(3-メタンスルホニルピリジン-2-イル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5,7-ジアミン

10

20

30

40

50

【表 4】

42	7-N-(3-メタンスルホニルピリジン-2-イル)-5-N-(5-メトキシピリジン-2-イル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5,7-ジアミン
43	5-N-(4-フルオロピリジン-2-イル)-7-N-(3-メタンスルホニルピリジン-2-イル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5,7-ジアミン
45	7-N-(3-メタンスルホニルピリジン-2-イル)-5-N-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5,7-ジアミン
46	7-N-(3-メタンスルホニルピリジン-2-イル)-2-メチル-5-N-(4-メチルピリジン-2-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5,7-ジアミン
47	N-{7-[(3-メタンスルホニルピリジン-2-イル)アミノ]-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル}シクロプロパンカルボキサミド
48	7-N-(3-メタンスルホニルピリジン-2-イル)-2-メチル-5-N-(5-メチルピラジン-2-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5,7-ジアミン
49	7-N-(3-メタンスルホニルピリジン-2-イル)-2-メチル-5-N-(6-メチルピリジン-2-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5,7-ジアミン
50	7-N-(3-メタンスルホニルピリジン-2-イル)-2-メチル-5-N-[5-(モルホリン-4-イル)ピリジン-2-イル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5,7-ジアミン
51	2-エチル-5-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)-7-N-(2-メタンスルホニルフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5,7-ジアミン
52	5-N-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-2-エチル-7-N-(2-メタンスルホニルフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5,7-ジアミン

10

20

30

からなる群から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

1 以上の請求項 1 ~ 8 の何れかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体または希釈剤を含む、医薬組成物。

【請求項 10】

炎症性または自己免疫性の疾患を治療する医薬組成物であって、請求項 1 ~ 8 の何れかに記載の化合物を含む、医薬組成物。

40

【請求項 11】

自己免疫性疾患が関節リウマチ、多発性硬化症、炎症性腸疾患またはループスである、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2016年10月28日出願の米国仮出願 62/414,158 に基づく利益を主張し、その開示を全体として引用により本明細書に包含させる。

50

【 0 0 0 2 】

発明の分野

本発明は、T y k - 2 に作用し、シグナル伝達阻害を引き起こすことにより I L - 1 2、I L - 2 3 および / または I F N の調節に有用である化合物に関する。ここに提供されるのは、置換ヘテロ二環化合物、当該化合物を含む組成物およびそれらの使用方法である。本発明は、さらに、哺乳動物における I L - 1 2、I L - 2 3 および / または I F N の調節と関係する状態の処置に有用である、本発明の化合物の少なくとも一つを含む、医薬組成物に関する。

【 背景技術 】

【 0 0 0 3 】

発明の背景

共通 p 4 0 サブユニットを共有するヘテロ二量体型サイトカイン類インターロイキン I L - 1 2 および I L - 2 3 は、活性化抗原提示細胞により産生され、自己免疫に重要な役割を演ずる 2 つのエフェクター T 細胞系譜である T h 1 および T h 1 7 細胞の分化および増殖に重要である。I L - 2 3 は、特異な p 1 9 サブユニットと共に p 4 0 サブユニットからなる。I L - 2 3 R および I L - 1 2 R 1 からなるヘテロ二量体型受容体を介して作用する I L - 2 3 は、I L - 1 7 A、I L - 1 7 F、I L - 6 および T N F - などの炎症促進性サイトカイン類を産生する T h 1 7 細胞の生存および増大に必須である (McGeachy, M.J. et al., "The link between IL-23 and Th17 cell-mediated immune pathologies", Semin. Immunol., 19:372-376 (2007))。これらのサイトカイン類は関節リウマチ、多発性硬化症、炎症性腸疾患およびループスを含む多数の自己免疫性疾患の病理生物学的介在に重要である。I L - 1 2 は、I L - 2 3 と共通する p 4 0 サブユニットに加えて、p 3 5 サブユニットを含み、I L - 1 2 R 1 および I L - 1 2 R 2 からなるヘテロ二量体型受容体を介して作用する。I L - 1 2 は、T h 1 細胞発達のならびに M H C 発現刺激、I g G サブクラスへの B 細胞のクラススイッチングおよびマクロファージ活性化により免疫に重要な役割を演ずるサイトカインである I F N の分泌に必須である (Gracie, J.A. et al., "Interleukin-12 induces interferon-gamma-dependent switching of IgG alloantibody subclass", Eur. J. Immunol., 26:1217-1221 (1996); Schroder, K. et al., "Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions", J. Leukoc. Biol., 75(2):163-189 (2004))。

【 0 0 0 4 】

自己免疫における p 4 0 含有サイトカイン類の重要性は、p 4 0、p 1 9 または I L - 2 3 R の何れかを欠損するマウスが、数ある中で、多発性硬化症、関節リウマチ、炎症性腸疾患、ループスおよび乾癬のモデルにおいて疾患から保護されるとの発見により証明される (Kytтарis, V.C. et al., "Cutting edge: IL-23 receptor deficiency prevents the development of lupus nephritis in C57BL/6-lpr/lpr mice", J. Immunol., 184:4605-4609 (2010); Hong, K. et al., "IL-12, independently of IFN-gamma, plays a crucial role in the pathogenesis of a murine psoriasis like skin disorder", J. Immunol., 162:7480-7491 (1999); Hue, S. et al., "Interleukin-23 drives innate and T cell-mediated intestinal inflammation", J. Exp. Med., 203:2473-2483 (2006); Cua, D.J. et al., "Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain", Nature, 421:744-748 (2003); Murphy, C.A. et al., "Divergent pro- and anti-inflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation", J. Exp. Med., 198:1951-1957 (2003))。

【 0 0 0 5 】

ヒト疾患において、p 4 0 および p 1 9 の高発現が乾癬病変で計測されており、T h 1 7 細胞が M S 患者の脳における活動性病変および活動性クローン病患者の腸粘膜における活動性病変で同定されている (Lee, E. et al., "Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris", J. Exp. M

10

20

30

40

50

ed., 199:125-130 (2004); Tzartos, J.S. et al., "Interleukin-17 production in central nervous system infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis", *Am. J. Pathol.*, 172:146-155 (2008)). 活動期 SLE 患者における p 19、p 40 および p 35 の mRNA レベルが非活動期 SLE 患者と比較して、有意に高いことも示されており(Huang, X. et al., "Dysregulated expression of interleukin-23 and interleukin-12 subunits in systemic lupus erythematosus patients", *Mod. Rheumatol.*, 17:220-223 (2007))、ループス患者の T 細胞は優勢 Th 1 表現型を有する(Tucci, M. et al., "Overexpression of interleukin-12 and T helper 1 predominance in lupus nephritis", *Clin. Exp. Immunol.*, 154:247-254 (2008))。

10

【 0 0 0 6 】

さらに、ゲノムワイド関連解析は、IL - 23 および IL - 12 経路で機能する因子をコードする、慢性炎症性および自己免疫性疾患と関連する多数の座位を同定している。これらの遺伝子は、IL 23 A、IL 12 A、IL 12 B、IL 12 RB 1、IL 12 RB 2、IL 23 R、JAK 2、TYK 2、STAT 3 および STAT 4 を含む(Lees, C.W. et al., "New IBD genetics: common pathways with other diseases", *Gut*, 60:1739-1753 (2011); Tao, J.H. et al., "Meta-analysis of TYK2 gene polymorphisms association with susceptibility to autoimmune and inflammatory diseases", *Mol. Biol. Rep.*, 38:4663-4672 (2011); Cho, J.H. et al., "Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease", *Gastroenterology*, 140:1704-1712 (2011))。

20

【 0 0 0 7 】

実際、IL - 12 および IL - 23 の両者を阻害する抗 p 40 処置ならびに IL - 23 特異的抗 p 19 治療が、乾癬、クローン病および乾癬性関節炎を含む疾患における自己免疫の処置に有効であることが示されている(Leonardi, C.L. et al., "PHOENIX 1 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1)", *Lancet*, 371:1665-1674 (2008); Sandborn, W.J. et al., "Ustekinumab Crohn's Disease Study Group. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease", *Gastroenterology*, 135:1130-1141 (2008); Gottlieb, A. et al., "Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial", *Lancet*, 373:633-640 (2009))。それ故に、IL - 12 および IL - 23 の作用を阻害する薬剤は、ヒト自己免疫性障害に治療効果を有することが予期され得る。

30

【 0 0 0 8 】

IFN メンバーならびに IFN α 、IFN β 、IFN γ および IFN ω を含む I 型のインターフェロン類(IFNs)の群は、ヘテロ二量体 IFN / 受容体(IFNAR)を介して作用。I 型 IFNs は、細胞性および液性両方の免疫応答の活性化ならびに自己抗原の発現および放出の増加を含む、自然および獲得両免疫系の両方に複数の効果を有する(Hall, J.C. et al., "Type I interferons: crucial participants in disease amplification in autoimmunity", *Nat. Rev. Rheumatol.*, 6:40-49 (2010))。

40

【 0 0 0 9 】

死に至る可能性がある自己免疫性疾患である全身性エリテマトーデス(SLE)の患者において、末梢血単核細胞および罹患臓器におけるインターフェロン(IFN) (I 型インターフェロン)血清レベル増加または I 型 IFN 制御遺伝子(いわゆる IFN シグネチャー)発現増加が、患者の大部分で示されており(Bennett, L. et al., "Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood", *J. Exp. Med.*, 197:711-723 (2003); Peterson, K.S. et al., "Characterization of heterogeneity in

50

the molecular pathogenesis of lupus nephritis from transcriptional profiles of laser-captured glomeruli", *J. Clin. Invest.*, 113:1722-1733 (2004)), いくつかの研究が、血清 I F N レベルが疾患活動性および重症度の両方と相関することを示している(Bengtsson, A.A. et al., "Activation of type I interferon system in systemic lupus erythematosus correlates with disease activity but not with antiretroviral antibodies", *Lupus*, 9:664-671 (2000)). ループスにおける I F N の直接的病理生物学的役割が、悪性腫瘍またはウイルス疾患を有する患者への I F N 投与がループス様症候群を誘発し得るとの観察により証明される。さらに、ループス易発性マウスにおける I F N A R の欠失が、自己免疫、疾患重症化および死亡からの高い保護をもたらす(Santiago-Raber, M.L. et al., "Type-I interferon receptor deficiency reduces lupus-like disease in NZB mice", *J. Exp. Med.*, 197:777-788 (2003)), ゲノムワイド関連解析が、I R F 5、I K B K E、T Y K 2 および S T A T 4 を含む I 型インターフェロン経路で機能する因子をコードするループスと関係する座位を同定している(Deng, Y. et al., "Genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in the genomic era", *Nat. Rev. Rheumatol.*, 6:683-692 (2010); Sandling, J.K. et al., "A candidate gene study of the type I interferon pathway implicates IKBKE and IL8 as risk loci for SLE", *Eur. J. Hum. Genet.*, 19:479-484 (2011)). ループスに加えて、I 型インターフェロン介在経路の異常活性化が、シェーグレン症候群および強皮症などの他の自己免疫性疾患の病理生物学において重要であるとの証拠がある(Bave, U. et al., "Activation of the type I interferon system in primary Sjogren's syndrome: a possible etiopathogenic mechanism", *Arthritis Rheum.*, 52:1185-1195 (2005); Kim, D. et al., "Induction of interferon-alpha by scleroderma sera containing autoantibodies to topoisomerase I: association of higher interferon-alpha activity with lung fibrosis", *Arthritis Rheum.*, 58:2163-2173 (2008)). それ故に、I 型インターフェロン応答活性を阻害する薬剤は、ヒト自己免疫性障害に治療効果を有することが予期され得る。

【 0 0 1 0 】

チロシンキナーゼ 2 (T y k 2) は、非受容体チロシンキナーゼのヤヌスキナーゼ (J A K) ファミリーのメンバーであり、マウス(Ishizaki, M. et al., "Involvement of Tyrosine Kinase-2 in Both the IL-12/Th1 and IL-23/Th17 Axes In vivo", *J. Immunol.*, 187:181-189 (2011); Prchal-Murphy, M. et al., "TYK2 kinase activity is required for functional type I interferon responses in vivo", *PLoS One*, 7:e39141 (2012)) およびヒト(Minegishi, Y. et al., "Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity", *Immunity*, 25:745-755 (2006)) の両方で、I L - 1 2、I L - 2 3 および I 型インターフェロン類に対する受容体の下流でシグナル伝達カスケード制御に重要であることが示されている。T y k 2 は、S T A T タンパク質二量体化および S T A T 依存性炎症促進性遺伝子転写に至る必須シグナルである転写因子の S T A T ファミリーのメンバーの受容体誘発リン酸化に介在する。T y k 2 欠損マウスは、大腸炎、乾癬および多発性硬化症の実験モデルに抵抗性であり、自己免疫および関連障害における T y k 2 介在シグナル伝達の重要性を示す(Ishizaki, M. et al., "Involvement of Tyrosine Kinase-2 in Both the IL-12/Th1 and IL-23/Th17 Axes In vivo", *J. Immunol.*, 187:181-189 (2011); Oyamada, A. et al., "Tyrosine kinase 2 plays critical roles in the pathogenic CD4 T cell responses for the development of experimental autoimmune encephalomyelitis", *J. Immunol.*, 183:7539-7546 (2009)).

【 0 0 1 1 】

ヒトにおいて、T y k 2 の不活性バリエントを発現する個体は、多発性硬化症およびおそらく他の自己免疫性障害から保護される(Couturier, N. et al., "Tyrosine kinase 2 variant influences T lymphocyte polarization and multiple sclerosis susceptibility", *Brain*, 134:693-703 (2011)). ゲノムワイド関連解析は、T y k 2 の他のバリア

ントが、クローン病、乾癬、全身性エリテマトーデスおよび関節リウマチなどの自己免疫性障害と関連していることを示しており、自己免疫におけるTyk2の重要性をさらに示す(Ellinghaus, D. et al., "Combined Analysis of Genome-wide Association Studies for Crohn Disease and Psoriasis Identifies Seven Shared Susceptibility Loci", Am. J. Hum. Genet., 90:636-647 (2012); Graham, D. et al., "Association of polymorphisms across the tyrosine kinase gene, TYK2 in UK SLE families", Rheumatology (Oxford), 46:927-930 (2007); Eyre, S. et al., "High-density genetic mapping identifies new susceptibility loci for rheumatoid arthritis", Nat. Genet., 44:1336-1340 (2012))。

【発明の概要】

10

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

サイトカイン類および/またはインターフェロン類の調節を含む処置により利益が得られ得る病状に鑑み、IL-12、IL-23および/またはIFNなどのサイトカイン類および/またはインターフェロン類を調節できる新規化合物およびこれらの化合物の使用は、それを必要とする広い範囲の患者に相当な治療効果を提供し得る。

【課題を解決するための手段】

【0013】

発明の要約

本発明は、Tyk2介在シグナル伝達阻害により、IL-12、IL-23および/またはIFNの調節剤として有用な、下記式Iの化合物に関する。

20

【0014】

本発明はまた本発明の化合物を製造するための方法および中間体も提供する。

【0015】

本発明はまた薬学的に許容される担体および本発明の化合物の少なくとも一つを含む医薬組成物も提供する。

【0016】

本発明はまたTyk2介在シグナル伝達の阻害によりIL-12、IL-23および/またはIFNを調節する方法であって、該処置を必要とする宿主に治療有効量の本発明の化合物の少なくとも一つを投与することを含む、方法も提供する。

30

【0017】

本発明はまた、増殖性、代謝、アレルギー性、自己免疫性および炎症性疾患を処置する方法であって、該処置を必要とする宿主に治療有効量の本発明の化合物の少なくとも一つを投与することを含む、方法も提供する。

【0018】

一つの実施態様は、炎症性および自己免疫性疾患または障害を処置する方法である。本発明の目的のために、炎症性および自己免疫性疾患または障害は、炎症性または自己免疫性要素を有するあらゆる疾患を含む。

【0019】

他の実施態様は、2型糖尿病およびアテローム性動脈硬化症を含む代謝疾患を処置する方法である。

40

【0020】

本発明はまた癌の処置用医薬の製造のための、本発明の化合物の使用を提供する。

【0021】

本発明はまた治療に使用するための本発明の化合物を提供する。

【発明を実施するための形態】

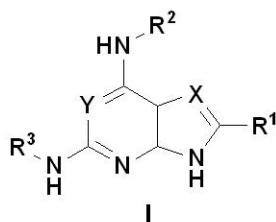
【0022】

発明の詳細な記載

本発明の第一態様において、式(I)

50

【化 1】



〔式中、

X は - N - または - CH - であり；

10

Y は - N - または - CH - であり；

R¹ は水素、C₁ - 6 アルキルまたは C₃ - 8 シクロアルキルであり；

R² は C₅ - 8 アリールまたは C₅ - 8 ヘテロアリールであり、0 ~ 4 個の R²ᵃ で置換されており；

R²ᵃ は、各場合独立して、水素、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルコキシ、- S(O)₂ R²ᵇ、C(O)NR²ᶜ R²ᵈ または 0 ~ 2 個の Rᵇ で置換された 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 5 ~ 7 員ヘテロ環であり；

R²ᵇ は水素または C₁ - 4 アルキルであり；

R²ᶜ は水素または C₁ - 4 アルキルであり；

R²ᵈ は水素または C₁ - 4 アルキルであり；

20

Rᵇ は水素または C₁ - 4 アルキルであり；

R³ は C(O) - C₃ - 10 シクロアルキル、C₆ - 10 アリールまたは 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 5 ~ 10 員ヘテロシクリルであり、各基は 0 ~ 4 個の R³ᵃ で置換されており；

R³ᵃ は、各場合独立して、水素、ハロ、OH、OCF₃、CF₃、CHF₂、CN、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルコキシ、- C(O)NR³ᵇ R³ᶜ、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 5 ~ 7 員ヘテロ環、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 C(O) - 5 ~ 7 員ヘテロ環、または 2 - ピロリドンであり；

R³ᵇ は水素または C₁ - 4 アルキルであり；

R³ᶜ は水素または C₁ - 4 アルキルである。〕

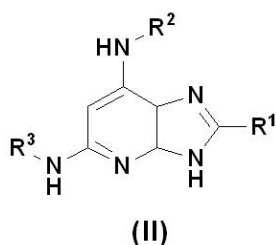
30

の化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩が提供される。

【0023】

本発明の第二態様において、式II

【化 2】



40

〔式中、

R¹ は水素、C₁ - 6 アルキルまたは C₃ - 8 シクロアルキルであり；

R² は C₅ - 8 アリールまたは C₅ - 8 ヘテロアリールであり、0 ~ 4 個の R²ᵃ で置換されており；

R²ᵃ は、各場合独立して、水素、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルコキシ、- S(O)₂ R²ᵇ、C(O)NR²ᶜ R²ᵈ または 0 ~ 2 個の Rᵇ で置換された 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 5 ~ 7 員ヘテロ環であり；

R²ᵇ は水素または C₁ - 4 アルキルであり；

50

R^{2c} は水素または C_{1-4} アルキルであり；
 R^{2d} は水素または C_{1-4} アルキルであり；
 R^b は水素または C_{1-4} アルキルであり；
 R^3 は $C(O) - C_{3-10}$ シクロアルキル、 C_{6-10} アリールまたは 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 5 ~ 10 員ヘテロシクリルであり、各基は 0 ~ 4
 個の R^{3a} で置換されており；
 R^{3a} は、各場合独立して、水素、ハロ、OH、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、CN、 C_{1-6}
 アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-C(O)NR^{3b}R^{3c}$ 、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 5 ~ 7 員ヘテロ環または 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 $C(O) - 5 \sim 7$ 員ヘテロ環であり；
 R^{3b} は水素または C_{1-4} アルキルであり；
 R^{3c} は水素または C_{1-4} アルキルである。]

10

の化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩が提供される。

【0024】

本発明の第三態様において、

R^1 は水素、 C_{1-4} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；
 R^2 は C_{5-8} アリールまたは C_{5-8} ヘテロアリールであり、0 ~ 3 個の R^{2a} で置換さ
 れており；
 R^{2a} は、各場合独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-S(O)_2R^{2b}$
 R^{2b} 、 $C(O)NR^{2c}R^{2d}$ または 0 ~ 2 個の R^b で置換された 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 5 ~ 7 員ヘテロ環であり；
 R^{2b} は水素または C_{1-4} アルキルであり；
 R^{2c} は水素または C_{1-4} アルキルであり；
 R^{2d} は水素または C_{1-4} アルキルであり；
 R^b は水素または C_{1-4} アルキルであり；
 R^3 は $C(O) - C_{3-10}$ シクロアルキル、 C_{6-10} アリールまたは 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 5 ~ 10 員ヘテロシクリルであり、各基は 0 ~ 4
 個の R^{3a} で置換されており；
 R^{3a} は、各場合独立して、水素、ハロ、OH、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、CN、 C_{1-6}
 アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-C(O)NR^{3b}R^{3c}$ 、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 5 ~ 7 員ヘテロ環または 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 $C(O) - 5 \sim 7$ 員ヘテロ環であり；
 R^{3b} は水素または C_{1-4} アルキルであり；
 R^{3c} は水素または C_{1-4} アルキルである；
 式IIの化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩が提供される。

20

30

【0025】

本発明の第四態様において、

R^1 は水素または C_{1-4} アルキルであり；
 R^2 はフェニルまたはピリジルであり、0 ~ 2 個の R^{2a} で置換されており；
 R^{2a} は、各場合独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-S(O)_2R^{2b}$
 R^{2b} 、 $C(O)NR^{2c}R^{2d}$ または 0 ~ 2 個の R^b で置換された 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 5 ~ 7 員ヘテロ環であり；
 R^{2b} は水素または C_{1-4} アルキルであり；
 R^{2c} は水素または C_{1-4} アルキルであり；
 R^{2d} は水素または C_{1-4} アルキルであり；
 R^b は水素または C_{1-4} アルキルであり；
 R^3 は $C(O) - C_{3-10}$ シクロアルキル、 C_{6-10} アリールまたは 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 5 ~ 10 員ヘテロシクリルであり、各基は 0 ~ 4
 個の R^{3a} で置換されており；
 R^{3a} は、各場合独立して、水素、ハロ、OH、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、CN、 C_{1-6}

40

50

- 6 アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-C(O)NR^{3b}R^{3c}$ 、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 5 ~ 7 員ヘテロ環または 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 $C(O)$ - 5 ~ 7 員ヘテロ環であり；

R^{3b} は水素または C_{1-4} アルキルであり；

R^{3c} は水素または C_{1-4} アルキルである；

式IIの化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩が提供される。

【0026】

本発明の第五態様において、

R^1 は C_{1-4} アルキルであり；

R^2 はフェニルまたはピリジルであり、0 ~ 2 個の R^{2a} で置換されており；

10

R^{2a} は、各場合独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-S(O)_2R^{2b}$ 、 $C(O)NR^{2c}R^{2d}$ または 0 ~ 2 個の R^b で置換された 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 5 ~ 7 員ヘテロ環であり；

R^{2b} は水素または C_{1-4} アルキルであり；

R^{2c} は水素または C_{1-4} アルキルであり；

R^{2d} は水素または C_{1-4} アルキルであり；

R^b は水素または C_{1-4} アルキルであり；

R^3 は $C(O)-C_{3-6}$ シクロアルキル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピペラジニルまたはピリダジニルであり、0 ~ 4 個の R^{3a} で置換されており；

R^{3a} は、各場合独立して、水素、ハロ、OH、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-C(O)NR^{3b}R^{3c}$ 、N、O および S から選択さ

20

れる 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 7 員ヘテロ環または 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 $C(O)$ - 5 ~ 7 員ヘテロ環であり；

R^{3b} は水素または C_{1-4} アルキルであり；

R^{3c} は水素または C_{1-4} アルキルである；

式IIの化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩が提供される。

【0027】

本発明の第六態様において、

R^1 は C_{1-4} アルキルであり；

R^2 はフェニルまたはピリジルであり、0 ~ 2 個の R^{2a} で置換されており；

30

R^{2a} は、各場合独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-S(O)_2C_{1-4}$ アルキル、 $C(O)NH_2$ または 0 ~ 2 個の R^b で置換された 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 5 ~ 7 員ヘテロ環であり；

R^b は水素または C_{1-4} アルキルであり；

R^3 は $C(O)-C_{3-6}$ シクロアルキル、フェニル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピペラジニルまたはピリダジニルであり、0 ~ 4 個の R^{3a} で置換されており；

R^{3a} は、各場合独立して、水素、ハロ、OH、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-C(O)NR^{3b}R^{3c}$ 、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 5 ~ 7 員ヘテロ環または 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 $C(O)$ - 5 ~ 7 員ヘテロ環であり；

40

R^{3b} は水素または C_{1-4} アルキルであり；

R^{3c} は水素または C_{1-4} アルキルである；

式IIの化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩が提供される。

【0028】

本発明の第七態様において、

R^1 は C_{1-4} アルキルであり；

R^2 はフェニルまたはピリジルであり、0 ~ 2 個の R^{2a} で置換されており；

R^{2a} は、各場合独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-S(O)_2C_{1-4}$ アルキル、 $C(O)NH_2$ または 0 ~ 2 個の R^b で置換された 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 5 ~ 7 員ヘテロ環であり；

50

R^b は水素または C_{1-4} アルキルであり；

R^3 は $C(O)-C_{3-6}$ シクロアルキル、フェニル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピペラジニルまたはピリダジニルであり、0～2個の R^{3a} で置換されており；

R^{3a} は、各場合独立して、水素、ハロ、OH、 CF_3 、CN、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-C(O)NH_2$ 、モルホリニルまたは $C(O)-$ モルホリニルである；
式IIの化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩が提供される。

【0029】

本発明の第八態様において、

R^1 は C_{1-4} アルキルであり；

R^2 はフェニルまたはピリジルであり、0～2個の R^{2a} で置換されており；

10

R^{2a} は、各場合独立して、水素、 CH_3 、 OCH_3 、 $-S(O)_2CH_3$ または $C(O)NH_2$ であり；

R^3 は $C(O)-C_{3-6}$ シクロアルキル、フェニル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピペラジニルまたはピリダジニルであり、0～2個の R^{3a} で置換されており；

R^{3a} は、各場合独立して、水素、ハロ、OH、 CF_3 、CN、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-C(O)NH_2$ 、モルホリニルまたは $C(O)-$ モルホリニルである；

式IIの化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩が提供される。

【0030】

他の態様において、第一態様の範囲内の例示実施例化合物から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体が提供される。

20

【0031】

他の態様において、上記態様の何れかの範囲内の化合物の任意の部分一覧から選択される化合物が提供される。

【0032】

他の実施態様において、1以上の式Iの化合物および薬学的に許容される担体または希釈剤を含む医薬組成物が提供される。

【0033】

本発明はまた、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される担体または希釈剤を含む、シグナル伝達障害を引き起こすことにより、IL-12、IL-23および/またはIFNの調節と関連する疾患の処置に有用である医薬組成物にも関する。

30

【0034】

本発明さらにIL-12、IL-23および/またはIFNの調節と関連する疾患を処置する方法であって、該処置を必要とする患者に治療有効量の式Iの化合物を投与することを含む、方法も提供する。

【0035】

本発明はまた増殖性、代謝、アレルギー性、自己免疫性および炎症性疾患を処置する方法(またはこれら疾患の処置用医薬の製造のための本発明の化合物の使用)であって、該処置を必要とする宿主に治療有効量の本発明の化合物の少なくとも一つを投与することを含む、方法も提供する。

40

【0036】

本発明はまた炎症性または自己免疫性疾患を処置する方法(またはこれら疾患の処置用医薬の製造のための本発明の化合物の使用)であって、該処置を必要とする患者に治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む、方法も提供する。

【0037】

本発明はまた疾患を処置する方法(またはこれら疾患の処置用医薬の製造のための本発明の化合物の使用)であって、該処置を必要とする患者に治療有効量の本発明の化合物を投与することを含み、疾患が関節リウマチ、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス(SLE)、ループス腎炎、皮膚ループス、炎症性腸疾患、乾癬、クローン病、乾癬性関節炎、シェーグレン症候群、全身性強皮症、潰瘍性大腸炎、グレーブス病、円板状エリテマトーデス

50

、成人スティル病、全身発症型若年性特発性関節炎、痛風、痛風性関節炎、1型糖尿病、インスリン依存性糖尿病、敗血症、敗血症性ショック、細菌性赤痢、脾炎(急性または慢性)、糸球体腎炎、自己免疫性胃炎、糖尿病、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性好中球減少症、血小板減少症、アトピー性皮膚炎、重症筋無力症、脾炎(急性または慢性)、強直性脊椎炎、尋常性天疱瘡、グッドパスチャー病、抗リン脂質抗体症候群、特発性血小板減少症、ANCA関連脈管炎、天疱瘡、川崎病、慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)、皮膚筋炎、多発筋炎、ブドウ膜炎、ギランバレー症候群、自己免疫性肺炎症、自己免疫性甲状腺炎、自己免疫性炎症性眼疾患および慢性脱髄性多発神経炎である、方法を提供する。

【0038】

本発明はまた炎症性または自己免疫性疾患を処置する方法(該疾患の処置用医薬の製造のための本発明の化合物の使用)であって、該処置を必要とする患者に治療有効量の本発明の化合物を投与することを含み、ここで、疾患が全身性エリテマトーデス(SLE)、ループス腎炎、皮膚ループス、クローン病、潰瘍性大腸炎、1型糖尿病、乾癬、関節リウマチ、全身発症型若年性特発性関節炎、強直性脊椎炎および多発性硬化症から選択される、方法も提供する。

10

【0039】

本発明はまた関節リウマチを処置する方法(または関節リウマチの処置用医薬の製造のための本発明の化合物の使用)であって、該処置を必要とする患者に治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む、方法も提供する。

【0040】

20

さらに、本発明はまた状態を処置する方法(またはこれら状態の処置用医薬の製造のための本発明の化合物の使用)であって、該処置を必要とする患者に治療有効量の本発明の化合物を投与することを含み、状態が急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、転移黒色腫、カポジ肉腫、多発性骨髄腫、固形腫瘍、眼血管新生および小児血管腫、B細胞リンパ腫、全身性エリテマトーデス(SLE)、関節リウマチ、乾癬性関節炎、多発性脈管炎、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、重症筋無力症、アレルギー性鼻炎、多発性硬化症(MS)、移植片拒絶、I型糖尿病、膜性腎症、炎症性腸疾患、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性甲状腺炎、寒冷および温式凝集素症、エバンス症候群、溶血性尿毒症症候群/血栓性血小板減少性紫斑病(HUS/TTP)、サルコイドーシス、シェーグレン症候群、末梢ニューロパチー、尋常性天疱瘡および喘息から選択される、方法も提供する。

30

【0041】

本発明はまたIL-12、IL-23および/またはIFN 介在疾患を処置する方法(またはこれら疾患の処置用医薬の製造のための本発明の化合物の使用)であって、該処置を必要とする患者に治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む、方法も提供する。

【0042】

本発明はまたIL-12、IL-23および/またはIFN 介在疾患を処置する方法(またはこれら疾患の処置用医薬の製造のための本発明の化合物の使用)であって、該処置を必要とする患者に治療有効量の本発明の化合物を投与することを含み、ここで、IL-12、IL-23および/またはIFN 介在疾患がIL-12、IL-23および/またはIFN により調節される疾患である、方法も提供する。

40

【0043】

本発明はまた疾患を処置する方法であって、該処置を必要とする患者に治療有効量の本発明の化合物を他の治療剤と組み合わせて投与することを含む、方法も提供する。

【0044】

本発明はまた治療に使用するための本発明の化合物も提供する。

【0045】

他の実施態様において、式Iの化合物は、例示化合物または例示化合物の組み合わせまたは本明細書の他の実施態様から選択される。

【0046】

本発明は、その精神または必須の属性から逸脱することなく、他の特定の形態に具現化

50

し得る。本発明はここに記載する本発明の好ましい態様および／または実施態様の全ての組み合わせを包含する。本発明の任意かつ全ての実施態様を、任意の他の実施態様または実施態様と組み合わせ、さらなるより好ましい実施態様を表し得ることは理解される。好ましい実施態様の各個々の要素は、それ自体の独立した好ましい実施態様であることも理解される。さらに、実施態様の何らかの要素は、任意の実施態様からの任意かつ全ての他の要素と組み合わせ、さらなる実施態様を表すことを意図する。

【 0 0 4 7 】

定義

次は、本明細書および添付する特許請求の範囲で使用する用語の定義である。ここに記載するある基または用語についての最初の定義は、特に断らない限り、個々にまたは他の基の一部として、本明細書および特許請求の範囲をとおして、その基または用語に適用される。

【 0 0 4 8 】

本発明の化合物は、1以上の不斉中心を有し得る。特に断らない限り、本発明の化合物の全てのキラル異性体(エナンチオマーおよびジアステレオマー)およびラセミ体は、本発明に包含される。オレフィン、 $C=N$ 二重結合などの多くの幾何異性体も化合物に存在できおよび全ての安定な該異性体は本発明において企図される。本発明の化合物の *c i s* - および *t r a n s* - 幾何異性体は記載され、異性体の混合物としてまたは分離された異性体形態として単離され得る。本発明化合物は、光学活性またはラセミ体で単離され得る。ラセミ体の分割または光学活性出発物質からの合成のような、光学活性形態を製造する方法は当分野で周知である。特定の立体化学または異性体形態が具体的に示されない限り、構造の全てのキラル異性体(エナンチオマーおよびジアステレオマー)およびラセミ体および全ての幾何異性体形態が企図される。

【 0 0 4 9 】

化合物の任意の構成要素または式において何らかの可変基(例えば、 R^3)が1回を超えて存在するとき、各場合のその定義は、全ての他の場合の定義と無関係である。それ故に、例えば、基が0~2個の R^3 で置換されることが示されるならば、該基は場合により2個までの R^3 基で置換されていてよく、各場合の R^3 は、 R^3 の定義から独立して選択される。また、置換基および／または可変基の組み合わせは、該組み合わせが安定な化合物をもたらす場合にのみ許容される。

【 0 0 5 0 】

置換基への結合が、環の2原子を結ぶ結合と交差しているときは、該置換基は該環中の任意の原子に結合し得る。置換基が、該置換基がある式の化合物の残りに結合する原子が示されることなく挙げられているならば、該置換基は、該置換基の任意の原子で結合し得る。置換基および／または可変基の組み合わせは、該組み合わせが安定な化合物をもたらす場合にのみ許容される。

【 0 0 5 1 】

本発明の化合物に窒素原子(例えば、アミン)があるとき、これらは、酸化剤(例えば、 $MCPBA$ および／または過酸化水素)での処理により N -オキシドに変換されて、本発明の他の化合物をもたらす得る。それ故に、全ての示し、かつ請求する窒素原子は、窒素およびその N -オキシド($N=O$)誘導体の両者をカバーすると見なす。

【 0 0 5 2 】

当分野で使用される慣習により、

【化3】



を、ここでの構造式において、該部分または置換基の核または骨格構造への結合点である結合を記載するために使用する。

【 0 0 5 3 】

2つの文字または記号の間がないダッシュ“-”は、置換基の結合点を示すために使用される。例えば、 $-CONH_2$ は炭素原子を介して結合する。

【0054】

式Iの化合物の特定の部分を参照する用語“場合により置換されていてよい”(例えば、場合により置換されていてよいヘテロアリール基)は、0、1、2またはそれ以上の置換基を有する部分をいう。例えば、“場合により置換されていてよいアルキル”は、下に定義する“アルキル”および“置換アルキル”の両者を包含する。1以上の置換基を含む何らかの基について、このような基は、立体的に实际的ではない、合成的に非実現可能であるおよび/または本質的に不安定である、あらゆる置換または置換パターンの導入を意図しないことは当業者に理解される。

10

【0055】

ここで使用する用語“少なくとも一つの化学物質”は、用語“化合物”と相互交換可能に使用される。

【0056】

ここで使用する用語“アルキル”または“アルキレン”は、特定した数の炭素原子を有する、分岐鎖および直鎖両者の飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意図する。例えば、“ $C_1 - C_{10}$ アルキル”(またはアルキレン)は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 および C_{10} アルキル基を含むことを意図する。さらに、例えば、“ $C_1 - C_6$ アルキル”は、1～6個の炭素原子を有するアルキルを意味する。アルキル基は、非置換でも、その水素の1以上が他の化学基で置き換えられるように置換されていてよい。アルキル基の例は、メチル(Me)、エチル(Et)、プロピル(例えば、n-プロピルおよびイソプロピル)、ブチル(例えば、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル)、ペンチル(例えば、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル)などを含むが、これらに限定されない。

20

【0057】

“アルケニル”または“アルケニレン”は、鎖に添った任意の安定な位置で生じ得る1以上の二重炭素-炭素結合を有する、直線または分岐配置の炭化水素鎖を含むことを意図する。例えば、“ $C_2 - C_6$ アルケニル”(またはアルケニレン)は、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 および C_6 アルケニル基を含むことを意図する。アルケニルの例は、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、2-メチル-2-プロペニル、4-メチル-3-ペンテニルなどを含むが、これらに限定されない。

30

【0058】

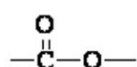
“アルキニル”または“アルキニレン”は、鎖に添った任意の安定な位置で生じ得る1以上の三重炭素-炭素結合を有する、直線または分岐配置の炭化水素鎖を含むことを意図する。例えば、“ $C_2 - C_6$ アルキニル”(またはアルキニレン)は、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどの、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 および C_6 アルキニル基を含む。

【0059】

当業者は、記号“ CO_2 ”がここで使用されるとき、これは、基

40

【化4】



をいうことを意図することを理解する。

【0060】

“アリールアルキル”におけるように用語“アルキル”が他の基と共に使用されるとき、この組み合わせは、より具体的に置換アルキルが含む置換基の少なくとも一つを定義す。例えば、“アリールアルキル”は、ベンジルなどの、置換基の少なくとも一つがアリールである上に定義した置換アルキル基をいう。それ故に、用語アリール($C_0 - C_4$)アルキルは、少

50

なくとも一つアリール置換基を有する置換低級アルキルを含み、また、他の基に直接結合するアリール、すなわち、アリール(C_0)アルキルを含む。用語“ヘテロアリールアルキル”は、置換基の少なくとも一つがヘテロアリールである、上に定義した置換アルキル基をいう。

【0061】

置換アルケニル基、アルキニル基、アルキレン基、アルケニレン基またはアルキニレン基をいうとき、これらの基は、置換アルキル基について上に定義した、1～3置換基で置換される。

【0062】

用語“アルコキシ”は、ここで定義する、アルキルまたは置換アルキルで置換された酸素原子をいう。例えば、用語“アルコキシ”は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペントキシ、2-ペンチルオキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、ヘキソキシ、2-ヘキソキシ、3-ヘキソキシ、3-メチルペントキシなどの基- $O-C_{1-6}$ アルキルを含む。“低級アルコキシ”は、1～4炭素を有するアルコキシ基をいう。

【0063】

例えば、アルコキシ、チオアルキルおよびアミノアルキルを含む、全ての基の選択は、安定な化合物を提供するように当業者によりなされることは理解される。

【0064】

ここで使用する用語“置換”は、指定した原子または基の任意の1以上の水素が、指定する原子の通常の原子価を超えない限り、示す基からの選択物で置換されることを意味する。置換基がオキソまたはケト(すなわち、 $=O$)であるならば、原子の2水素が置換される。ケト置換基は芳香族部分に存在しない。特に断らない限り、置換基は、核構造に向かって名付ける。例えば、(シクロアルキル)アルキルが可能な置換基として挙げられているとき、核構造へのこの置換基の結合点はアルキル部分である。ここで使用する環二重結合は、2つの隣接環原子間で形成される二重結合(例えば、 $C=C$ 、 $C=N$ または $N=N$)である。

【0065】

置換基および/または可変基の組み合わせは、該組み合わせが安定な化合物または有用な合成中間体をもたらすときのみ許容される。安定な化合物または安定な構造は、有用な純度まで反応混合物から単離するのにおよび有効な治療剤へのその後の製剤に生き残るのに十分に強固な化合物を含意することを意図する。現在挙げている化合物がN-ハロ、 $S(O)_2H$ または $S(O)H$ 基を含まないことが好ましい。

【0066】

用語“シクロアルキル”は、単、二または多環系を含む、環化アルキル基をいう。 C_3 - C_7 シクロアルキルは、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 および C_7 シクロアルキル基を含むことを意図する。シクロアルキル基の例は、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、ノルボルニルなどを含むが、これらに限定されない。ここで使用する“炭素環”または“炭素環残基”は、任意の安定な3員、4員、5員、6員または7員単環もしくは二環または7員、8員、9員、10員、11員、12員または13員二環または三環を意味することを意図し、この何れも、飽和、一部不飽和、不飽和または芳香族であってよい。該炭素環の例は、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、シクロヘプテニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、アダマンチル、シクロオクチル、シクロオクテニル、シクロオクタジエニル、[3.3.0]ビシクロオクタン、[4.3.0]ビシクロノナン、[4.4.0]ビシクロデカン、[2.2.2]ビシクロオクタン、フルオレニル、フェニル、ナフチル、インダニル、アダマンチル、アントラセニルおよびテトラヒドロナフチル(テトラリン)を含むが、これらに限定されない。上記のとおり、架橋環も炭素環の定義内に包含される(例えば、[2.2.2]ビシクロオクタン)。特に断らない限り、好ましい炭素環は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびフェニルである。用語“炭素環”を使用するとき、“アリール”を含むことが意図される。架橋環は、1以上の炭素原子が2つの非隣接炭素原子を結合す

10

20

30

40

50

るときに生じる。好ましい架橋は、1または2炭素原子である。架橋は常に単環を二環に変えることは注意されるべきである。環が架橋されるとき、該環について記載した置換基は、架橋にも存在し得る。

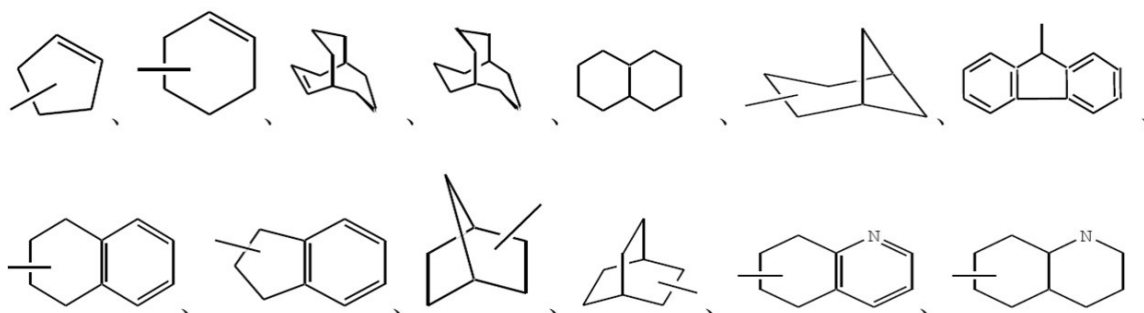
【0067】

用語“アリール”は、フェニルおよびナフチル基などの、環部分に6～12炭素原子を有する単環または二環芳香族炭化水素基をいい、この各々は、置換され得る。

【0068】

従って、式Iの化合物において、用語“シクロアルキル”はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ビスシクロオクチルなどならびに次の環系

【化5】



などを含み、これは、場合により、環の任意の利用可能な原子で置換されていてよい。好ましいシクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび

【化6】



を含む。

【0069】

用語“ハロ”または“ハロゲン”はクロロ、ブロモ、フルオロおよびヨードをいう。

【0070】

用語“ハロアルキル”は、1以上のハロ置換基を有する置換アルキルをいう。例えば、“ハロアルキル”は、モノ、ビおよびトリフルオロメチルを含む。

【0071】

用語“ハロアルコキシ”は、1以上のハロ置換基を有するアルコキシ基を意味する。例えば、“ハロアルコキシ”はOCF₃を含む。

【0072】

それ故に、アリール基の例は

10

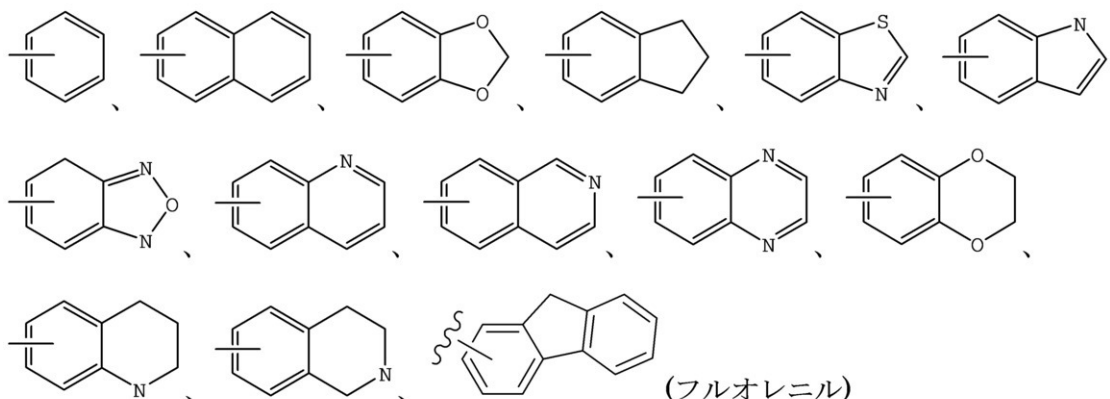
20

30

40

50

【化 7】



10

などを含み、これは、場合により任意の利用可能な炭素または窒素原子で置換されている。好ましいアリール基は、場合により置換されているフェニルである。

【0073】

用語“ヘテロ環”、“ヘテロシクロアルキル”、“ヘテロシクロ”、“ヘテロ環”または“ヘテロシクリル”は相互交換可能に使用でき、環の少なくとも一つが少なくとも一個のヘテロ原子(O、SまたはN)を有し、該ヘテロ原子含有環は、好ましくはO、SおよびNから選択される1個、2個または3個のヘテロ原子を有する、置換および非置換3～7員単環基、7～11員二環基および10～15員三環基をいう。該基のヘテロ原子を含む各環は、各環のヘテロ原子の総数が4個以下である限り、かつさらに環が少なくとも1個の炭素原子を含む限り、1個または2個の酸素または硫黄原子および/または1～4個の窒素原子を含み得る。窒素および硫黄原子は酸化されていてよく、窒素原子は場合により四級化されていてよい。二環および三環基を完成させる縮合環は炭素原子しか含んでいなくてよく、飽和、一部飽和または完全不飽和であり得る。ヘテロシクロ基は、任意の利用可能な窒素または炭素原子で結合し得る。ここで使用する用語“ヘテロ環”、“ヘテロシクロアルキル”、“ヘテロシクロ”、“ヘテロ環”および“ヘテロシクリル”は、相互交換可能に、下に定義する“ヘテロアリール”基を含む。

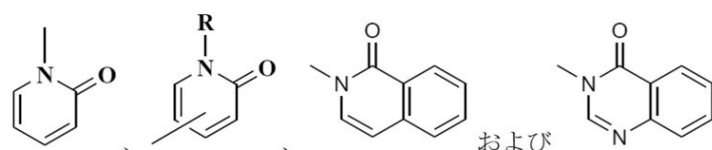
20

【0074】

下記ヘテロアリール基に加えて、単環ヘテロシクリル基の例は、アゼチジニル、ピロリジニル、オキセタニル、イミダゾリニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジル、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジル、2-オキソピロロジニル、2-オキソアゼピニル、アゼピニル、1-ピリドニル、4-ピペリドニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、1,3-ジオキサランおよびテトラヒドロ-1,1-ジオキソチエニルなどを含む。二環ヘテロシクロ基の例はキヌクリジニルを含む。さらなる単環ヘテロシクリル基は、

30

【化 8】



40

を含む。

【0075】

用語“ヘテロアリール”は、環の少なくとも一つに少なくとも1個のヘテロ原子(O、SまたはN)を有する置換および非置換芳香族5員または6員単環基、9員または10員二環基および11～14員三環基をいい、該ヘテロ原子含有環は好ましくはO、SおよびNから

50

選択される 1 個、2 個または 3 個のヘテロ原子を有する。ヘテロアリール基のヘテロ原子を含む各環は、各環のヘテロ原子の総数が 4 個以下である限り、かつさらに環が少なくとも 1 個の炭素原子を含む限り、1 個または 2 個の酸素または硫黄原子および / または 1 ~ 4 個の窒素原子を含み得る。二環基および三環基を完成させる縮合環は炭素原子しか含んでいなくてよく、飽和、一部飽和または不飽和であり得る。窒素および硫黄原子は酸化されていてよく、窒素原子は場合により四級化されていてよい。二環または三環であるヘテロアリール基は少なくとも一つの完全芳香環を含まなければならないが、他の 1 個以上の縮合環は芳香族でも非芳香族でもよい。ヘテロアリール基は、任意の環の任意の利用可能な窒素または炭素原子で結合し得る。原子価から可能である限り、該さらなる環がシクロアルキルまたはヘテロシクロであるならば、さらに場合により = O (オキソ) で置換されていてよい。

10

【0076】

単環ヘテロアリール基の例は、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾリニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、フラニル、チエニル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニルなどを含む。

【0077】

二環ヘテロアリール基の例は、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフラニル、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、シンノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、ピロロピリジル、フロピリジル、ジヒドロイソインドリル、テトラヒドロキノリニルなどを含む。

20

【0078】

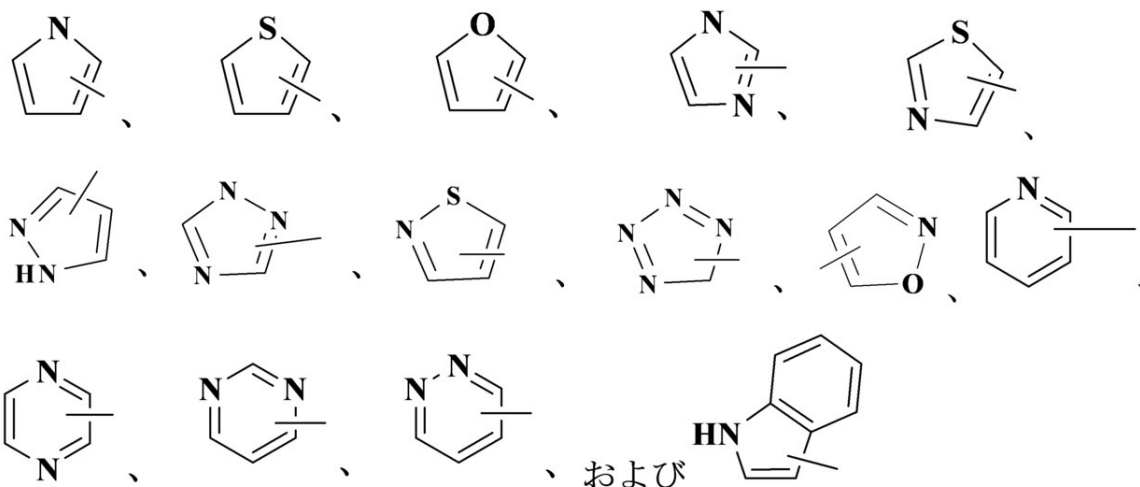
三環ヘテロアリール基の例は、カルバゾリル、ベンズインドリル、フェナントロリニル、アクリジニル、フェナントリジニル、キサンテニルなどを含む。

【0079】

式 I の化合物において、好ましいヘテロアリール基は

【化 9】

30



40

などを含み、これは、場合により任意の利用可能な炭素または窒素原子で置換されていてよい。

【0080】

特に断らない限り、具体的な名称で示したアリール(例えば、フェニル)、シクロアルキル(例えば、シクロヘキシル)、ヘテロシクロ(例えば、ピロリジニル、ピペリジニルおよびモルホリニル)またはヘテロアリール(例えば、テトラゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル

50

、トリアゾリル、チアゾリルおよびフリル)に言及するとき、この言及は、適切である限り、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロおよび/またはヘテロアリール基について上に記載したものから選択される、0～3、好ましくは0～2置換基を有する環を含むことを意図する。

【0081】

用語“カルボシクリル”または“炭素環”は、全ての環の全ての原子が炭素である飽和または不飽和単環または二環をいう。それ故に、本用語はシクロアルキルおよびアリール環を含む。単環炭素環は、3～6環原子、なおより一般に5または6環原子を含む。二環炭素環は、例えば、ピシクロ[4,5]、[5,5]、[5,6]または[6,6]系として配置された7～12環原子またはピシクロ[5,6]または[6,6]系として配置された9または10環原子を有する。単環および二環炭素環の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1-シクロペント-1-エニル、1-シクロペント-2-エニル、1-シクロペント-3-エニル、シクロヘキシル、1-シクロヘキシ-1-エニル、1-シクロヘキシ-2-エニル、1-シクロヘキシ-3-エニル、フェニルおよびナフチルを含む。炭素環は置換されていてよく、この場合、置換基はシクロアルキルおよびアリール基について上記したものから選択される。

【0082】

用語“ヘテロ原子”は酸素、硫黄および窒素を含む。

【0083】

用語“不飽和”がここで環または基をいうために使用されるとき、該環または基は、完全

【0084】

本明細書をとおして、基およびその置換基は、安定な部分および化合物ならびに薬学的に許容される化合物として有用な化合物および/または薬学的に許容される化合物の製造に有用な中間体化合物を提供するように、当業者により選択され得る。

【0085】

式Iの化合物は遊離形態(イオン化なし)で存在できまたは塩を形成でき、これもまた本発明の範囲内である。特に断らない限り、本発明の化合物への言及は、遊離形態およびその塩への言及を含むと理解される。用語“塩”は、無機および/または有機酸および塩基と形成された酸性および/または塩基性塩をいう。さらに、用語“塩”は、例えば式Iの化合物が、アミンまたはピリジンまたはイミダゾール環などの塩基性部分およびカルボン酸などの酸性部分を含むとき、双性イオン(分子内塩)を含み得る。例えば、カチオンが塩の毒性または生物活性に顕著に寄与しない許容される金属およびアミン塩などの、薬学的に許容される(すなわち、非毒性の、生理学的に許容される)塩が好ましい。しかしながら、他の塩は、例えば、単離または精製段階で有用であり得て、製造中に用いられるかもしれず、それ故に、本発明の範囲内で企図される。式Iの化合物の塩を、例えば、式Iの化合物と、当量などの一定量の酸または塩基を、塩が沈殿するような媒体または水性媒体中で反応させて、その後凍結乾燥することにより、形成し得る。

【0086】

酸付加塩の例は、酢酸塩(例えば酢酸またはトリハロ酢酸、例えば、トリフルオロ酢酸と形成されたもの)、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩(塩酸と形成される)、臭化水素酸塩(臭化水素と形成される)、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩(マレイン酸と形成される)、メタンスルホン酸塩(メタンスルホン酸と形成される)、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩(例えば硫酸と形成されるもの)、スルホン

酸塩(例えばここに記載のもの)、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩などのトルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩などを含む。

【 0 0 8 7 】

塩基性塩の例は、アンモニウム塩、ナトリウム塩、リチウム塩およびカリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩およびマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；バリウム塩、亜鉛塩およびアルミニウム塩；トリエチルアミンなどのトリアルキルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N - ベンジル - - フェネチルアミン、1 - エフェナミン、N,N' - ジベンジルエチレン - ジアミン、デヒドロアビエチルアミン、N - エチルピペリジン、ベンジルアミン、ジシクロヘキシルアミンまたは類似の薬学的に許容されるアミンおよびアルギニン、リシンなどのアミノ酸との塩などの有機塩基(例えば、有機アミン)との塩を含む。塩基性窒素含有基は、低級アルキルハライド(例えば、メチル、エチル、プロピルおよびブチルの塩化物、臭化物およびヨウ化物)、ジアルキル硫酸エステル(例えば、ジメチル、ジエチル、ジブチルおよびジアミルの硫酸エステル)、長鎖ハライド(例えば、デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリの塩化物、臭化物およびヨウ化物)、アルキルハライド(例えば、ベンジルおよびフェネチルの臭化物)などの薬剤で四級化し得る。好ましい塩は、一塩酸塩、硫酸水素塩、メタンスルホン酸塩、リン酸塩または硝酸塩を含む。

10

【 0 0 8 8 】

用語“薬学的に許容される”は、ここでは、合理的な医学的判断の範囲内で、ヒトおよび動物の組織と、過度の毒性、刺激、アレルギー性応答または他の問題または合併症なしに接触させるのに適し、合理的なベネフィット/リスク比を適える、化合物、物質、組成物および/または投与形態をいうために用いる。

20

【 0 0 8 9 】

ここで使用する“薬学的に許容される塩”は、親化合物がその酸または塩基塩形成により修飾された、開示する化合物の誘導体をいう。薬学的に許容される塩の例は、アミンなどの塩基性基の無機または有機酸塩；およびカルボン酸などの酸性基のアルカリまたは有機塩を含むが、これらに限定されない。薬学的に許容される塩は、例えば、非毒性無機または有機酸から形成された、親化合物の慣用の非毒性塩または四級化アンモニウム塩を含む。例えば、このような慣用の非毒性塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸および硝酸などの無機酸に由来するもの；および酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2 - アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸およびイセチオン酸などの有機酸から調製された塩などを含む。

30

【 0 0 9 0 】

本発明の薬学的に許容される塩は、塩基性または酸性部分を含む親化合物から、慣用の化学方法により合成され得る。一般に、このような塩は、遊離酸または塩基形態のこれらの化合物と、化学量論量の適切な塩基または酸を水または有機溶媒または2者の混合物中で混合することにより製造でき；一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルなどの非水性媒体が好ましい。適当な塩の一覧は、開示を引用により本明細書に包含させる、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990)に見られる。

40

【 0 0 9 1 】

本発明の化合物の全ての立体異性体は、混合物または純粋なまたは実質的に純粋な形態で考慮される。立体異性体は、1以上のキラル原子の所有により光学異性体である化合物ならびに1以上の結合に関する回転制限により光学異性体である化合物(アトロプ異性体)を含み得る。本発明の化合物の定義は、全ての可能な立体異性体およびそれらの混合物を包含する。ラセミ体および特定の活性を有する単離光学異性体が極めて具体的に包含される。ラセミ体は、例えば、ジアステレオマー誘導体の分別結晶、分離または結晶化または

50

キラルカラムクロマトグラフィーによる分離など、物理的方法により分割できる。個々の光学異性体を、例えば、光学活性酸との塩形成と、続く結晶化などの、慣用の方法によりラセミ体から得ることができる。

【 0 0 9 2 】

本発明は、本化合物に存在する原子の全同位体を含むことを意図する。同位体は、同じ原子番号を有するが、質量数が異なる原子を含む。一般的な例として、限定せずに、水素の同位体は重水素およびトリチウムを含む。炭素の同位体は ^{13}C および ^{14}C を含む。同位体標識した本発明の化合物は、一般に当業者に知られる慣用の技法によりまたはここに記載したものに類似する方法により、他では用いる非標識反応材の代わりに、適切な同位体標識した反応材を使用して、製造され得る。

10

【 0 0 9 3 】

本発明の化合物のプロドラッグおよび溶媒和物も企図される。用語“プロドラッグ”は、対象への投与により、代謝または化学過程による化学変換を受けて、式 I の化合物および/またはその塩および/または溶媒和物を生じる、化合物をいう。インビボで変換して、生物活性剤(すなわち、式 I の化合物)を提供するあらゆる化合物は、本発明の範囲および精神内で、プロドラッグである。例えば、カルボキシ基を含む化合物は、体内で加水分解されて、式 I の化合物自体を生じるプロドラッグとして働く、生理学的に加水分解可能なエステルを形成し得る。このようなプロドラッグは、多くの場合の加水分解が主に消化酵素の影響下で生じるため、好ましくは経口投与される。エステル自体が活性であるかまたは加水分解が血中で起こるとき、非経腸投与を使用し得る。式 I の化合物の生理学的に加水分解可能なエステルの例は、 C_{1-6} アルキルベンジル、4 - メトキシベンジル、インダニル、フタリル、メトキシメチル、 C_{1-6} アルカノイルオキシ - C_{1-6} アルキル、例えば、アセトキシメチル、ピバロイルオキシメチルまたはプロピオニルオキシメチル、 C_{1-6} アルコキシカルボニルオキシ - C_{1-6} アルキル、例えば、メトキシカルボニル - オキシメチルまたはエトキシカルボニルオキシメチル、グリシルオキシメチル、フェニルグリシルオキシメチル、(5 - メチル - 2 - オキソ - 1,3 - ジオキソレン - 4 - イル) - メチルおよび、例えば、ペニシリンおよびセファロスポリン分野で使用される、他の周知の生理学的に加水分解可能なエステルを含む。このようなエステルは、当分野で知られる慣用の技法により製造され得る。

20

【 0 0 9 4 】

種々の形態のプロドラッグが当分野で周知である。このようなプロドラッグ誘導体の例について、各々、引用により本明細書に包含させる

30

a) Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985), and Widder, K. et al., eds., Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985);

b) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs", Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., A Textbook of Drug Design and Development, pp. 113-191, Harwood Academic Publishers (1991); および

c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992)

を参照のこと。

【 0 0 9 5 】

式 I の化合物およびその塩は、水素原子が分子の他の部分に転置し、分子の原子間の化学結合が結果として再配置される、互変異性形態で存在し得る。全ての互変異性形態が、それらが存在する限り、本発明に含まれることは理解されるべきである。さらに、本発明の化合物は、*trans* および *cis* 異性体を有し得る。

40

【 0 0 9 6 】

式 I の化合物の溶媒和物(例えば、水和物)も本発明の範囲内であることは理解されるべきである。溶媒和の方法は、一般に当分野で知られる。

【 0 0 9 7 】

有用性

本発明の化合物は、遺伝子転写を含む IL - 2 3 刺激および IFN 刺激細胞機能を調

50

節する。本発明の化合物により調節され得る他のタイプの細胞機能は、I L - 1 2 刺激応答を含むが、これに限定されない。

【0098】

従って、式Iの化合物は、T y k 2 に作用し、シグナル伝達に介在することにより、I L - 2 3 またはI F N の機能の調節、特にI L - 2 3、I L - 1 2 および/またはI F N の機能の選択的阻害と関係する状態の処置に有用性を有する。このような状態は、I L - 2 3、I L - 1 2 またはI F N 関連疾患であって、病原性機構が、これらのサイトカイン類により介在される疾患を含む。

【0099】

ここで使用する用語“処置する”または“処置”は、哺乳動物、特にヒトにおける疾患状態の処置を包含し、(a)特に、哺乳動物が疾患状態の素因があるが、まだそれを有すると診断されていないとき、このような哺乳動物の疾患状態の発症の予防または遅延；(b)疾患状態阻止、すなわち、その進展の停止；および/または(c)症状または疾患状態の完全なまたは部分的軽減の達成および/または疾患または障害および/またはその症状の軽減、改善、低減または治癒を含む。

【0100】

I L - 2 3、I L - 1 2 およびI F N 刺激細胞応答のモジュレーターとしてのそれらの活性を考慮して、式Iの化合物は、それぞれ、クローン病、潰瘍性大腸炎、喘息、移植片対宿主病、同種移植片拒絶反応、慢性閉塞性肺疾患などの炎症性疾患；グレープス病、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、皮膚ループス、ループス腎炎、円板状エリテマトーデス、乾癬などの自己免疫疾患；C A P S、T R A P S、F M F、成人発症スティル病、全身型若年性特発性関節炎、痛風、痛風性関節炎を含む自己炎症性疾患；2型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞を含む代謝疾患；骨吸収疾患、骨関節症、骨粗鬆症、多発性骨髄腫関連骨障害などの破壊的骨障害；急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病などの増殖性障害；固形腫瘍、眼血管新生および小児血管腫を含む血管新生障害などの血管新生障害；敗血症、敗血症性ショックおよび細菌性赤痢などの感染症；アルツハイマー病、パーキンソン病、外傷性傷害が原因の脳虚血または神経変性疾患などの神経変性疾患、転移黒色腫、カポジ肉腫、多発性骨髄腫およびH I V 感染およびC M V 網膜炎、A I D S などの腫瘍およびウイルス疾患を含むが、これらに限定されないI L - 2 3、I L - 1 2 またはI F N 関連疾患の処置に有用である。

【0101】

より具体的に、本発明の化合物により処置し得る特定の状態または疾患は、肺炎(急性または慢性)、喘息、アレルギー、成人呼吸窮迫症候群、慢性閉塞性肺疾患、糸球体腎炎、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、皮膚ループス、ループス腎炎、円板状エリテマトーデス、強皮症、慢性甲状腺炎、グレープス病、自己免疫性胃炎、糖尿病、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性好中球減少症、血小板減少症、アトピー性皮膚炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、多発性硬化症、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、乾癬、移植片対宿主病、内毒素により誘発される炎症性反応、結核、アテローム性動脈硬化症、筋変性、カヘキシー、乾癬性関節炎、ライター症候群、痛風、外傷性関節炎、風疹性関節炎、急性滑膜炎、脾臓細胞疾患；大量の好中球浸潤により特徴付けられる疾患；リウマチ性脊椎炎、痛風性関節炎および他の関節炎状態、脳性マラリア、慢性肺炎症性疾患、珪肺症、肺サルコイドーシス、骨吸収疾患、同種移植片拒絶反応、感染による発熱および筋肉痛、感染に二次性のカヘキシー、ケロイド形成、瘢痕組織形成、潰瘍性大腸炎、発熱、インフルエンザ、骨粗鬆症、骨関節症、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、転移黒色腫、カポジ肉腫、多発性骨髄腫、敗血症、敗血症性ショックおよび細菌性赤痢；アルツハイマー病、パーキンソン病、外傷性傷害が原因の脳虚血または神経変性疾患；固形腫瘍、眼血管新生および小児血管腫を含む血管新生障害；急性肝炎感染(A型肝炎、B型肝炎およびC型肝炎)、H I V 感染およびC M V 網膜炎、A I D S、A R Cまたは悪性腫瘍およびヘルペスを含むウイルス疾患；卒中、心筋虚血、卒中心臓発作における虚血、臓器低酸素[これは低酸素症である]、血管過形成、心臓および腎臓再灌流障害、血栓症、心肥大、トロンピン

誘導血小板凝集、内毒血症および／または毒素ショック症候群、プロスタグランジンエンドペルオキシドシンダーゼ - 2 と関係する状態および尋常性天疱瘡を含むが、これらに限定されない。好ましい処置方法は、状態がクローン病、潰瘍性大腸炎、同種移植片拒絶反応、関節リウマチ、乾癬、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎および尋常性天疱瘡から選択されるものである。あるいは好ましい処置方法は、状態が、卒中に起因する脳虚血再灌流障害および心筋梗塞に起因する心臓虚血再灌流障害を含む、虚血再灌流障害から選択されるものである。他の好ましい処置方法は、状態が多発性骨髄腫であるものである。

【 0 1 0 2 】

用語 “ I L - 2 3、I L - 1 2 および／または I F N 関連状態 ” または “ I L - 2 3、I L - 1 2 および／または I F N 関連疾患または障害 ” がここで使用されるとき、各々は、上に定義した状態を詳細に繰り返したかのように全てならびに I L - 2 3、I L - 1 2 および／または I F N により影響されるあらゆる他の状態を含むことを意図する。 10

【 0 1 0 3 】

本発明は、それ故に、処置を必要とする対象に治療有効量の少なくとも一つの式 I の化合物またはその塩を投与することを含む、このような状態を処置する方法を提供する。 “ 治療有効量 ” は、単独でまたは組み合わせて投与したとき、I L - 2 3、I L - 1 2 および／または I F N 機能障害および／または疾患処置に有効である、本発明の化合物の量を含むことを意図する。

【 0 1 0 4 】

I L - 2 3、I L - 1 2 および／または I F N 関連状態を処置する方法は、式 I の化合物を単独でまたは互いにおよび／またはこのような状態の処置に有用な他の適当な治療剤と組み合わせて投与することを含み得る。従って、 “ 治療有効量 ” はまた I L - 2 3、I L - 1 2 および／または I F N 機能障害および／または I L - 2 3、I L - 1 2 および／または I F N と関係する疾患処置に有用な、本発明の化合物の組み合わせの量を含むことをも意図する。 20

【 0 1 0 5 】

このような他の治療剤の例は、コルチコステロイド、ロリブラム、カルフォスチン、サイトカイン抑制性抗炎症剤 (C S A I D)、インターロイキン - 1 0、グルココルチコイド s、サリチル酸塩、一酸化窒素および他の免疫抑制剤；デオキシスペルグアリン (D S G) などの核移行阻害剤；イブプロフェン、セレコキシブおよびロフェコキシブなどの非ステロイド性抗炎症剤 (N S A I D)；プレドニゾンまたはデキサメサゾンなどのステロイド；アバカビルなどの抗ウイルス剤；メトトレキサート、レフルノミド、F K 5 0 6 (タクロリムス、プログラフ (登録商標)) などの抗増殖剤；ヒドロキシクロロキンなどの抗マラリア剤；アザチオプリンおよびシクロホスファミドなどの細胞毒性剤；テニダップ、抗 T N F 抗体または可溶性 T N F 受容体およびラパマイシン (シロリムスまたはラパミューン (登録商標)) またはそれらの誘導体などの T N F - 阻害剤を含む。 30

【 0 1 0 6 】

上記他の治療剤は、本発明の化合物と組み合わせて用いたとき、例えば、Physicians' Desk Reference (P D R) に記載されるまたは他に当業者により決定される量で使用し得る。本発明の方法において、このような他の治療剤を、本発明の化合物の投与の前に、同時にまたは後に投与し得る。本発明はまた、上記のとおり、I L - 2 3、I L - 1 2 および／または I F N 介在疾患を含む、T y k 2 介在シグナル伝達の阻害により I L - 2 3、I L - 1 2 または I F N 関連状態を処置できる、医薬組成物も提供する。 40

【 0 1 0 7 】

製剤 / 医薬組成物

本発明の組成物は、上記のとおり他の治療剤を含んでよく、例えば、医薬製剤の分野で周知のような技法に従い、慣用の固体または液体媒体または希釈剤および所望の投与方式に適するタイプの医薬品添加物 (例えば、添加物、結合剤、防腐剤、安定化剤、香味剤など) を用いて、製剤化し得る。

【 0 1 0 8 】

従って、本発明は、さらに、１以上の式Ⅰの化合物および薬学的に許容される担体を含む組成物を含む。

【０１０９】

“薬学的に許容される担体”は、生物学的活性剤の動物、特に、哺乳動物への送達のために当分野で一般に許容される媒体をいう。薬学的に許容される担体を、十分に当分野の通常の技術の範囲内である多数の因子により製剤化する。これらは、製剤化される活性剤のタイプおよび特性；薬剤含有組成物が投与される対象；組成物の意図する投与経路；および標的の治療適応症を含むが、これらに限定されない。薬学的に許容される担体は水性および非水性両者の液体媒体、ならびに多様な固体および半固体投与形態を含む。このような担体は、活性剤に加えて多数の種々の成分および添加物を含んでよく、このようなさらなる成分は、当業者に周知の、例えば、活性剤の安定化、結合剤など、多様な理由で製剤に含まれる。適当な薬学的に許容される担体およびその選択に関する因子の記載は、例えば、全体を引用により本明細書に包含させるRemington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition (1985)などの多様な容易に入手可能な源に見られる。

10

【０１１０】

式Ⅰの化合物を、部位特異的処置または送達される薬物の量に対する必要性に依存し得る、処置する状態に適する任意の手段により投与し得る。局所投与が皮膚関連疾患について一般に好ましく、癌または前癌状態について全身処置が好ましいが、他の送達方式が企図される。例えば、化合物を経口で、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤またはシロップ剤を含む液体製剤の形で；局所的に、例えば、溶液剤、懸濁液剤、ゲル剤または軟膏剤の形で；舌下に；頬側に；非経腸的に、例えば、皮下、静脈内、筋肉内または胸骨内注射または注入技法により（例えば、無菌注射可能水性または非水性溶液または懸濁液として）；経鼻的に、例えば吸入スプレー剤により；局所的に、例えばクリーム剤または軟膏剤の形で；直腸に、例えば坐薬の形で；またはリボソームで送達され得る。非毒性の、薬学的に許容される媒体または希釈剤を含む投与量単位製剤が投与され得る。化合物を、即時放出または持続放出に適する形態で投与し得る。即時放出または持続放出は、適当な医薬組成物でまたは、特に持続放出の場合、皮下インプラントまたは浸透圧ポンプなどのデバイスを用いて達成され得る。

20

【０１１１】

局所投与用組成物の例は、プラスチックベース（登録商標）（ポリエチレンでゲル化した鉱油）などの局所担体を含む。

30

【０１１２】

経口投与用組成物の例は、例えば、容積を増やすための微結晶セルロース、懸濁化剤としてのアルギン酸またはアルギン酸ナトリウム、粘性増強剤としてのメチルセルロースおよび当分野で知られるもののような甘味剤または風味剤を含み得る懸濁液；および例えば、微結晶セルロース、リン酸二カルシウム、デンプン、ステアリン酸マグネシウムおよび／またはラクトースおよび／または当分野で知られるもののような他の添加物、結合剤、増量剤、崩壊剤、希釈剤および滑沢剤を含み得る即時放出錠剤を含む。本発明の化合物はまた、例えば、成形した、圧縮したまたは凍結乾燥した錠剤を用いて舌下および／または頬側投与によっても経口送達し得る。組成物の例は、マンニトール、ラクトース、スクロースおよび／またはシクロデキストリンなどの速溶性希釈剤を含み得る。このような製剤にまた含まれるのは、セルロース（アビセル（登録商標））またはポリエチレングリコール（PEG）などの高分子量添加物；ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ナトリウムカルボキシメチルセルロース（SCMC）および／またはマレイン無水物コポリマー（例えば、GANTREZ（登録商標））などの粘膜接着を助ける添加物；およびポリアクリルコポリマー（例えば、CARBOPOL 934（登録商標））などの放出を制御する薬剤であり得る。滑沢剤、流動促進剤、香味剤、着色剤および安定化剤も、製作および使用を容易にするために包含させ得る。

40

【０１１３】

経鼻エアロゾルまたは吸入投与用組成物の例は、例えば、当分野で知られるものよう

50

な、ベンジルアルコールまたは他の適当な防腐剤、吸収および/またはバイオアベイラビリティを増強するための吸収促進剤および/または他の可溶化または分散剤を含み得る、溶液を含む。

【0114】

非経腸投与用組成物の例は、例えば、マンニトール、1,3-ブタンジオール、水、リンゲル溶液、等張塩化ナトリウム溶液などの適当な非毒性、非経腸的許容される希釈剤または溶媒または合成モノまたはジグリセリドを含む他の適当な分散または湿潤および懸濁化剤およびオレイン酸を含む脂肪酸を含み得る、注射可能溶液または懸濁液を含む。

【0115】

直腸投与用組成物の例は、常温で固体であるが、例えば、直腸腔で液化および/または溶解して、薬物を放出するカオバター、合成グリセリドエステルまたはポリエチレングリコールなどの適当な非刺激性添加物を含み得る坐薬を含む。

【0116】

本発明の化合物の治療有効量は当業者により決定でき、哺乳動物について、1日あたり約0.05 ~ 1000 mg / 体重kg ; 1 ~ 1000 mg / 体重kg ; 1 ~ 50 mg / kg ; 5 ~ 250 mg / 体重kg ; 250 ~ 1000 mg / 体重kgの活性化合物の例示投与量を含み、これは一回用量または1日1 ~ 4回などの個々の分割容量の形態で投与し得る。ある特定の対象についての特定の用量レベルおよび投与頻度は多様であり得て、用いる特定の化合物の活性、その化合物の代謝安定性および作用の長さ、対象の種、年齢、体重、一般的健康状態、性別および食習慣、投与の方式および時間、排泄速度、薬物組み合わせおよび特定の状態の重症度を含む多様な因子による。処置のための好ましい対象は、動物、最も好ましくはヒトおよびイヌ、ネコ、ウマなどの飼育動物などの哺乳動物種を含む。それ故に、用語“患者”をここで使用するとき、本用語は、IL - 23、IL - 12および/またはIFN 介在機能の調節により影響を受ける全ての対象、最も好ましくは哺乳動物種を含む。

【0117】

製造方法

本発明の化合物は、有機化学の当業者に利用可能な多くの方法により合成され得る。本発明の化合物の製造のための一般的合成スキームを下に記載する。これらのスキームは説明的であり、ここに開示する化合物の製造に当業者が使用し得る可能性のある技法を制限するものではない。本発明の化合物を製造するための異なる方法が当業者に明らかである。さらに、所望の1以上の化合物を得るために、合成の種々の工程を別の順序で実施し得る。一般的スキームに記載した方法により製造した本発明の化合物の例を、下に示す製造および実施例セクションに示す。ホモキラル例の製造は、当業者に知られる技法により実施され得る。例えば、ホモキラル化合物は、キラル相分取HPLCによるラセミ生成物の分離により製造され得る。あるいは、実施例化合物をエナンチオマーが富化された生成物をもたらすことが知られる方法により製造し得る。

【0118】

この部分に記載する反応および技法は、用いる反応材および材料に適し、行われる変換に適する溶媒中で実施する。また、下記合成法合成の記載において、溶媒、反応雰囲気、反応温度、実験時間および後処理工程の選択を含む全ての提案される反応条件は、当業者に容易に認識される、その反応に標準的な条件であるように選択されることは理解される。分子の種々の部分に存在する官能基は、提案される反応材および反応と適合性でなければならないことは、有機合成の当業者により理解される。反応条件と適合性である置換基のこのような制限は、当業者には容易に明らかであり、そうであれば、別の方法を使用しなければならない。これは、所望の本発明の化合物を得るために、合成段階の順番を変えるまたはある特定の方法スキームを、他のものから選択する判断が必要であることがある。この分野で、何らかの合成経路の計画における他の主要な懸念は、本明細書に記載する化合物に存在する反応性官能基の保護に使用する保護基の慎重な選択であることも認識される。熟練した実施者に対して多くの代替を記載する威ある記述は、Greene et al. (Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley and Sons (1999))で

10

20

30

40

50

ある。

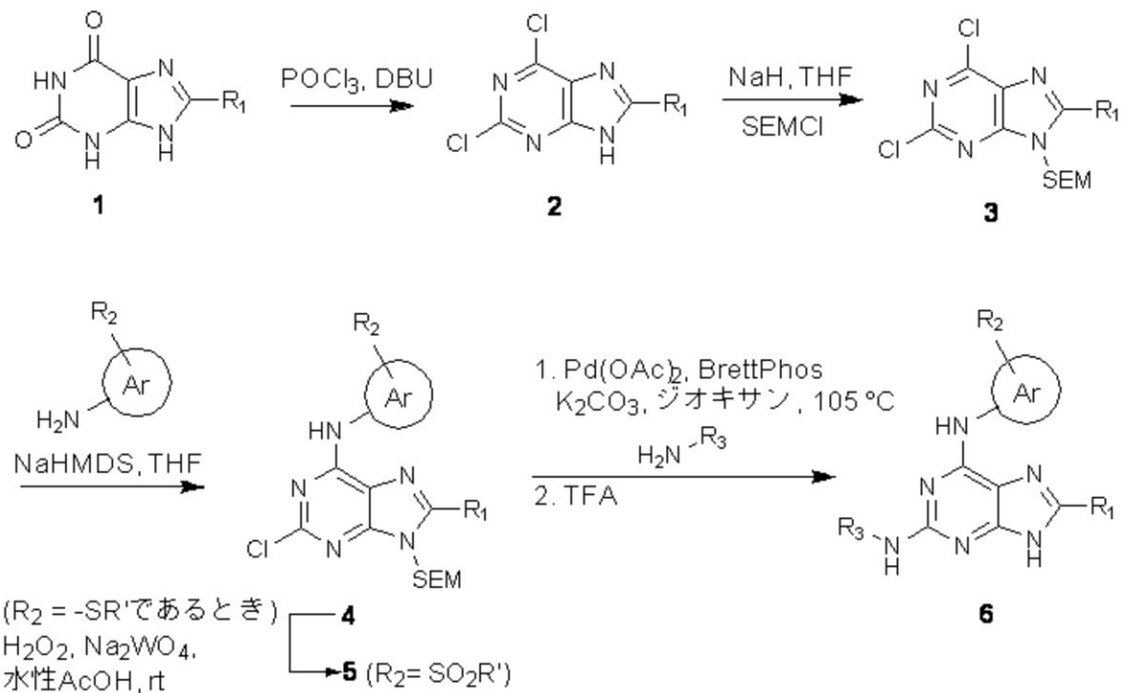
【 0 1 1 9 】

スキームで使用される置換基は、必ずしも特許請求の範囲で使用するものと一致しない。

【 0 1 2 0 】

【 化 1 0 】

スキーム 1



スキーム 1 は、一般構造 6 の 8 - 置換 2, 6 - ジアミノ - 9 H - プリン類の一般的合成を説明する。8 - 置換 1 H - プリン - 2, 6 (3 H, 9 H) - ジオン (1) から出発し、1, 8 - ジアザピシクロ [5. 4. 0] - ウンデク - 7 - エン (DBU) などの適当な塩基の存在下、加熱下にオキシ塩化リンと反応させて、2, 6 - ジクロロプリン 2 を得る。水素化ナトリウムなどの塩基の存在下、2 - (トリメチルシリル) エトキシメチルクロライド (SEM - Cl) などの適当な保護剤を使用する 2 の保護により、適切に保護された中間体 3 を得る。続くアリールアミノ基 (R₂ Ar NH₂) のカップリングは、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド (NaHMDS) などの適切な塩基を THF などの適当な溶媒中で使用して実施し、モノクロロ中間体 4 を得ることができる。最後に、この中間体を、酢酸パラジウムなどの適当な触媒、BrettPhos などのリガンドおよび炭酸カリウムなどの塩基の存在下、ジオキサンなどの溶媒中高温でアミン (R₃ NH₂) と反応させて、所望の生成物 6 を得ることができる。あるいは、中間体 4 が R₂ = SR' で置換されているとき、タングステン酸ナトリウムの酢酸溶液などの触媒存在下、過酸化水素などの適当な酸化条件で 4 を反応させて、R₂ = -SO₂R' である中間体 5 を得る。中間体 5 を次いで先に記載のとおり、最終生成物 6 に変換できる。

【 0 1 2 1 】

10

20

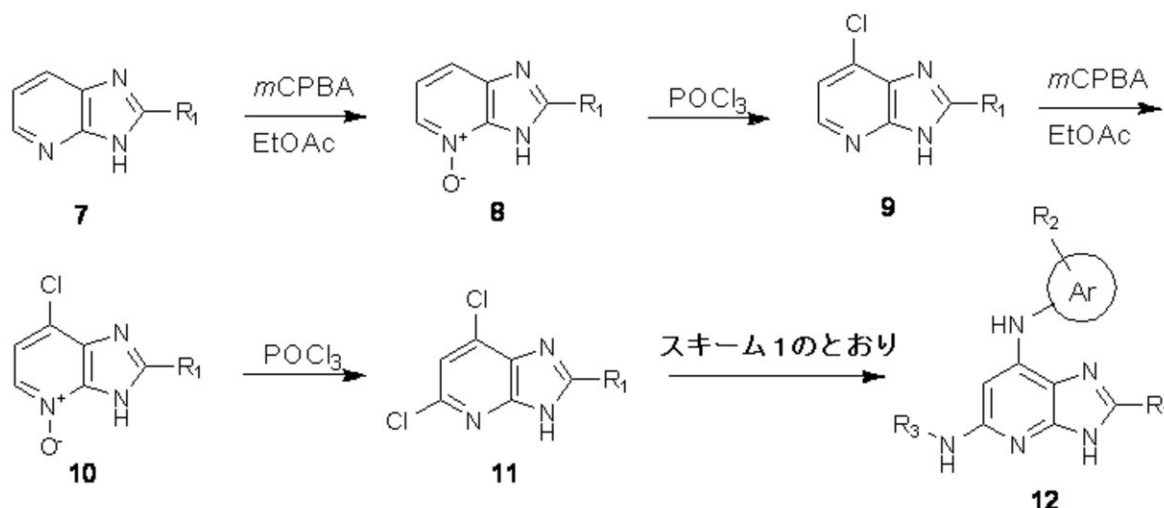
30

40

50

【化 1 1】

スキーム 2



スキーム 2 は、一般構造 1 2 の 2 - 置換 - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 5,7 - ジアミン類の一般的合成を説明する。適切な 2 - 置換 - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン 7 で開始し、メタ - クロロ過安息香酸(mCPBA)などの適当な酸化剤と、酢酸エチルなどの溶媒中で反応させて、N - オキシド中間体 8 を得る。8 とオキシ塩化リン(POCl_3)の反応によりクロライド 9 を得て、これを他の類似の一連の酸化および塩素化反応に付して、重要なジクロライド中間体 11 を得ることができる。中間体 11 を次いで中間体 3 から 6 への変換についてスキーム 1 に記載した一連のものに準じて、生成物 12 に変換できる。

【実施例】

【0122】

式(I)の化合物および式(I)の化合物の製造に使用する中間体を、次の実施例に示す操作および関連操作を使用して製造できる。これらの実施例の方法および条件ならびに実際にこれらの実施例で製造した化合物は限定を意図せず、式(I)の化合物がどのように製造されるかを示す。これらの実施例で使用する出発物質および反応材、ここに記載する方法で製造されていないとき、一般に市販されているかまたは化学文献に記載されているかまたは化学文献に記載の方法を使用して製造され得る。

【0123】

記載する実施例において、句“乾燥させ、濃縮する”は、一般に有機溶媒溶液を硫酸ナトリウムまたは硫酸マグネシウムで乾燥させ、続いて濾過し、濾液から溶媒を除去することを意味する(一般に減圧下および製造する物質の安定性に適する温度で)。カラムクロマトグラフィーは、中圧クロマトグラフィー装置(Teledyne Corporation)を使用する充填済シリカゲルカートリッジで実施し、記載する溶媒または溶媒混合物で溶出した。分取高速液体クロマトグラフィー(HPLC)は、分離する物質の量に適当なサイズの逆相カラム(Waters Sunfire C₁₈, Waters Xbridge C₁₈, PHENOMENEX(登録商標)Axia C₁₈, YMC S5 ODSなど)で、一般に 0.05% または 0.1% トリフルオロ酢酸または 10 mM 酢酸アンモニウムも含む、水中のメタノールまたはアセトニトリルの濃度を増加させる勾配で、カラムサイズおよび達成すべき分離に適する溶出速度で溶出する。化学名は ChemDraw Ultra, version 9.0.5 (CambridgeSoft) を使用して決定した。次の略語を使用する：

NaHCO₃ = 重炭酸ナトリウム

塩水 = 飽和塩化ナトリウム水溶液

DCM = ジクロロメタン

DEEA = N,N - ジイソプロピルエチルアミン

DMAp = 4 - (N,N - ジメチルアミノ)ピリジン

D M F = N,N - ジメチルホルムアミド
D M S O = ジメチルスルホキシド
E t O A c = 酢酸エチル
r t = 環境室温(一般に約 20 ~ 25)
T E A = トリエチルアミン
T F A = トリフルオロ酢酸
T H F = テトラヒドロフラン

【 0 1 2 4 】

実施例化合物の特徴付けに使用した分析的 L C / M S 法 :

方法 A :

10

カラム : Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1 × 5.0 mm、1.7 μm 粒子

移動相 : (A) 5 : 95 アセトニトリル : 水 ; (B) 95 : 5 アセトニトリル : 水

緩衝液 : 10 mM 酢酸アンモニウム

勾配範囲 : 0 ~ 100 % B

勾配時間 : 3 分

流速 : 1.11 mL / 分

温度 = 50

分析時間 : 4 分

検出 :

検出器 1 : 220 nm の UV

20

検出器 2 : MS (ESI +)

検出器 3 : ELS D

【 0 1 2 5 】

方法 B :

カラム = Waters Acquity BEH C18 1.7 μm 2.0 × 5.0 mm

開始 % B = 0

最終 % B = 100

勾配時間 = 1.5 分

流速 = 1 mL / 分

温度 = 40

30

注入体積 = 1 μL

波長 = 220 nm

検出 = MS (ESI +)

溶媒 A = 90 % 水 - 10 % アセトニトリル - 0.1 % TFA

溶媒 B = 10 % 水 - 90 % アセトニトリル - 0.1 % TFA

【 0 1 2 6 】

40

50

【表 1】

方法C:

カラム: (LCMS) BEH C18、2.1×50mm、1.7 μm粒子

移動相: (A)水; (B)アセトニトリル

緩衝液: 0.05% TFA

勾配範囲: 2%~98%B(0~1分) 98%B(約1.5分) 98%~2%B(約1.6分)

勾配時間: 1.6分

流速: 0.8mL/分

分析時間: 2.2分

検出:

検出器1: 254nmのUV

検出器2: MS(ESI+)

10

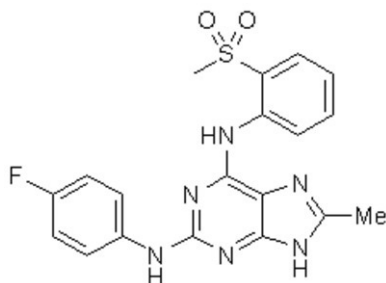
【0127】

実施例 1

N2-(4-フルオロフェニル)-8-メチル-N6-(2-(メチルスルホニル)フェニル)-9H-プリン-2,6-ジアミン

20

【化12】

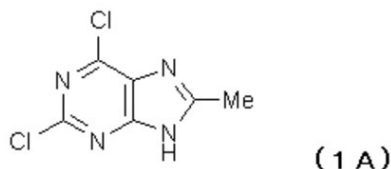


30

【0128】

中間体 1A: 2,6-ジクロロ-8-メチル-9H-プリン

【化13】



8-メチル-1H-プリン-2,6(3H,9H)-ジオン(2.8g、16.8mmol)をPOCl₃(15.7mL、169mmol)でスラリー化し、約50℃に温め、次いでDBU(15mL、100mmol)を約3分間かけてシリンジからゆっくり滴下し、溶液をほぼ還流温度まで温める。添加完了後、油浴温度を上げて、得られた不均一反応混合物を計6時間還流させ、その後rtに冷却して、濃粘性油状物を得て、これを数回に分けて、十分に攪拌した飽和重炭酸ナトリウム水溶液(約300mL)と破碎氷(約300mL)の混合物に注加した。中和中の激しいCO₂発生によりフラスコから反応混合物が溢れないように注意が必要であった。反応混合物のすべてを加え、ガス発生が収まった後、DCM(約300mL)を加え、混合物をrtに温めながら約1.5時間激しく攪拌した。層を分離し、水性部分をさらなるDCM(2×200mL)で抽出し、合わせた抽出物を塩水(約150mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、傾瀉し、減圧下濃縮して、油状物を得て、それにより、約3.

40

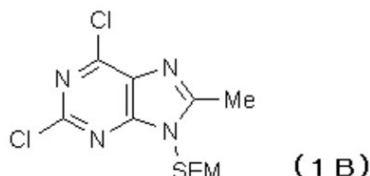
50

6 g の橙黄色半固体を、粗製生成物として得た。この半固体を D C M (約 3 5 mL) に溶解し、混合物を音波処理し、黄色固体を溶液から沈殿させた。固体を吸引濾過により取得し、さらに D C M で濯ぎ、次いで漏斗中で空気乾燥させて、1.3 2 g (3 9 %) の黄褐色固体を精製生成物として得て、これを次の変換に直接使用した。LC/MS (M+H): 203.1

【0129】

中間体 1 B : 2, 6 - ジクロロ - 8 - メチル - 9 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 9 H - プリン

【化14】



10

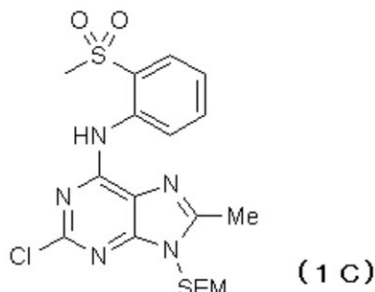
2, 6 - ジクロロ - 8 - メチル - 9 H - プリン (1.3 g、6.4 0 mmol) の D M F (2 0 mL) 中の混合物に、0 で、鉱油中 6 0 % 水素化ナトリウム分散体 (0.5 1 2 g、1 2.8 1 m mol) を加え、得られた暗褐色混合物をこの温度で 1 5 分間攪拌し、2 - (クロロメトキシ) エチル) トリメチルシラン (1.3 6 mL、7.6 8 mmol) を加えた。得られた混合物を r t に温め、約 3 時間攪拌した。L C M S は、出発物質の完全な消費を示し、予測される生成物と一致する低極性主生成物を得た (観察 MH+ 333/335)。反応混合物を氷浴で冷却し、水を最初は反応停止のためにゆっくり滴下し、次いでさらなる水で内容物を総体積約 8 0 mL まで希釈した。暗褐色混合物を E t O A c (3 x 5 0 mL) で抽出し、合わせた抽出液を同体積のヘキサンで希釈し、水 (4 x 4 0 mL)、次いで塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥抽出物を傾瀉し、減圧下で濃縮して、約 2.7 g の暗赤色 - 褐色油状物を粗製生成物を得た。粗製生成物を 4 0 g カートリッジを使用するシリカゲルクロマトグラフィーに付し、粗製生成物を最小量のジクロロメタンに溶解して負荷した。カラムを、次いで溶媒 A (ヘキサン) と溶媒 B (E t O A c) の標準直線勾配で溶出した。主生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、4 4 5 mg (2 1 %) の暗赤色 / 褐色油状物を目的物質として得た。LC/MS (M+H): 334.0

20

【0130】

中間体 1 C : 2 - クロロ - 8 - メチル - N - (2 - (メチルスルホニル)フェニル) - 9 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ) - メチル) - 9 H - プリン - 6 - アミン

【化15】



40

2 - (メチルスルホニル)アニリン (5 6.5 mg、0.3 3 0 mmol) の T H F (1 mL) 中の - 7 8 溶液に、N a H M D S (T H F 中 1 M) (0.3 3 0 mL、0.3 3 0 mmol) を加え、得られた黄色溶液を約 1 5 分間攪拌し、2, 6 - ジクロロ - 8 - メチル - 9 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 9 H - プリン (1 0 0 mg、0.3 0 0 mmol) の T H F (0.5 mL) 溶液を - 7 8 で滴下した。添加完了後、得られた暗琥珀色溶液を - 7 8 で約 3 分間攪拌し、0 に温め、約 1 5 分間攪拌した。この時点で M e O H (約 1 mL) を加えて反応停止させ、混合物を濃縮して、赤色 / 褐色油状物を、粗製生成物として得た。粗製生成物を最小量の D C M に溶解し、4 g シリカゲルカートリッジに載せた。カラムを、次いで、溶媒

50

A(ヘキサン)から溶媒B(酢酸エチル)の直線勾配を使用して溶出した。所望の生成物を含むフラクションを減圧下濃縮し、36 mg(26%)の生成物を淡黄色油状物として得た。LC/MS(M+H): 468.3

【0131】

実施例1:

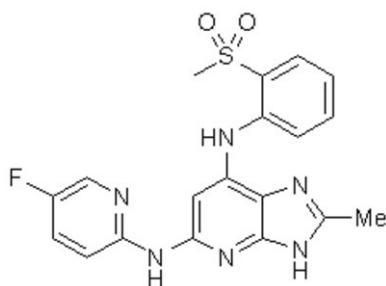
2-クロロ-8-メチル-N-(2-(メチルスルホニル)フェニル)-9-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-9H-プリン-6-アミン(36 mg、0.077 mmol)、4-フルオロアニリン(11 mg、0.10 mmol)、 K_2CO_3 (21.3 mg、0.15 mmol)およびBrettPhos(6.2 mg、0.012 mmol)を磁気攪拌棒を備えた反応バイアルに仕込み、内容物を窒素でフラッシュした。ジオキサン(0.3 mL)を次いで加え、得られた混合物に数分間窒素を通気させて、 $Pd(OAc)_2$ (3.4 mg、0.015 mmol)を加え、予熱した加熱ブロックで115℃に加熱した。この温度で3時間加熱後、反応物を冷却し、EtOAcで希釈し、有機溶液を不溶性無機物からピペットで除き、溶液を減圧下濃縮した。この残留物をTFA(1.5 mL)に溶解し、30分撹拌した。次いで混合物を50℃で1時間温めた。混合物を減圧下濃縮し、得られた残留物を、次の条件下、分取LC/MSにより精製した。カラム: Waters XBridge C18、19×250 mm、5 μm粒子; ガードカラム: Waters XBridge C18、19×10 mm、5 μm粒子; 移動相A: 5:95アセトニトリル: 10 mM酢酸アンモニウム含有水; 移動相B: 95:5アセトニトリル: 10 mM酢酸アンモニウム含有水; 勾配: 25分かけて5~100% B、次いで100% Bに5分維持; 流速: 2.0 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥させて、1.2 mg(4%)の所望の生成物を得た。LC/MS(M+H): 413.2; LC保持時間: 1.34分(分析的HPLC方法A); 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 12.73 (s, 1H), 9.73 - 9.69 (m, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.15 - 9.10 (m, 1H), 8.36 - 8.23 (m, 2H), 7.89 (dd, J=7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.80 - 7.65 (m, 2H), 7.30 (t, J=7.7 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.46 (s, 3H)

【0132】

実施例2

N5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-2-メチル-N7-(2-(メチルスルホニル)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5,7-ジアミン

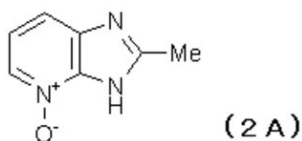
【化16】



【0133】

中間体2A: 2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン4-オキシド

【化17】



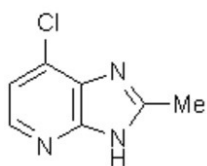
2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(10.8 g、81 mmol)を、EtOAc(500 mL)と合わせて、部分懸濁液を得て、mCPBA(18.66 g、81 mmol)を15分間かけて少しずつ加えた。得られた混合物をrtで約1.5時間撹拌した。LCMS分析は、反応が約85%しか完了していないことを示し、それ故にさらにmCPBA(2.2

g)を加えた。さらに30分間、rtで攪拌後、形成した得られた沈殿を濾過により取得し、さらなる冷EtOAc(50mL×3)で濯ぎ、減圧下乾燥させて、12g(99%)の所望の生成物を黄褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄): 8.24 (dd, J=6.4, 0.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.31 (dd, J=8.1, 6.4 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H)

【0134】

中間体2B: 7-クロロ-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【化18】



(2B)

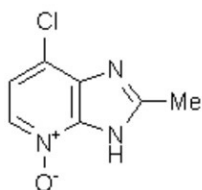
10

中間体2A(12g、80mmol)のPOCl₃(60.0mL、644mmol)溶液を、油浴で80℃まで徐々に加熱し、幾分発泡させた。反応をこの温度で15分間維持し、次いで温度を徐々に120℃とした。3時間、120℃に維持した後、反応物をrtに冷却し、POCl₃を減圧下除去して油状物を得て、これをDCM(50mL)に溶解し、再濃縮し、反復して、黄褐色半固体を得た。混合物を氷浴で冷却し、冷水(75mL)を加えて透明溶液とし、これを1Lフラスコに移した。攪拌しながら、約7のpHとなるまで、混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液を滴下することによりゆっくり中和した。冷却浴を外し、混合物をrtで30分間攪拌し、次いでEtOAc(200mL×4)で抽出し、合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、12.4g(92%)のクリーム色固体を所望の生成物として得た。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄): 8.24 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J=5.3 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H)

【0135】

中間体2C: 7-クロロ-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン4-オキシド

【化19】



(2C)

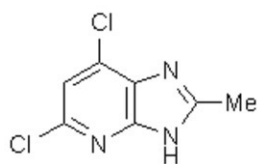
30

中間体2B(10.5g、62.7mmol)の酢酸エチル(500mL)中の部分懸濁液に、mCPBA(15.86g、68.9mmol)を15分間かけて少しずつ添加した。rtで約30分間攪拌後、混合物は透明溶液となり、その後淡黄褐色固体が沈殿した。rtでさらに2時間攪拌後、混合物を氷浴で30分間冷却し、次いで沈殿した固体を吸引濾過により取得し、さらに冰冷EtOAc(約10mL×3)で濯ぎ、続いて得られた固体を減圧下乾燥させて、8.5g(74%)のクリーム色固体を所望の生成物として得た。LC/MS(M+H): 184.1/186.1 (3:1). LC保持時間: 0.41分 (分析的HPLC 方法A)

【0136】

中間体2D: 5,7-ジクロロ-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【化20】



(2D)

40

中間体2C(8.5g、46.5mmol)をDMF(70mL)でスラリー化し、50℃に加熱し、メタンスルホニルクロライド(4.71mL、60.4mmol)を滴下し、得られた溶液を次

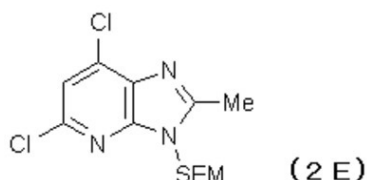
50

いで80 に加熱した。2時間後、さらにメタンスルホニルクロライド(4.71 mL、60.4 mmol)を加え、95 で1.5時間加熱した。LC/MS分析は、反応の完了を示した。反応物を氷浴で冷却し、冷水(250 mL)を加えて濁った溶液とし、続いて6 N水酸化ナトリウム水溶液を溶液のpHが約8となるまで加え、混合物は濁り始めた。短く音波処理し、氷浴中で約1時間攪拌後、得られた沈殿固体を吸引濾過により取得し、水で濯ぎ、漏斗上で減圧下乾燥させて、6.49 g(69%)の黄褐色固体を所望の生成物として得た。LC/MS(M+H): 202/204/206. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄): 7.35 (s, 1H), 3.31 (s, 3H)

【0137】

中間体2E: 5,7-ジクロロ-2-メチル-3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【化21】

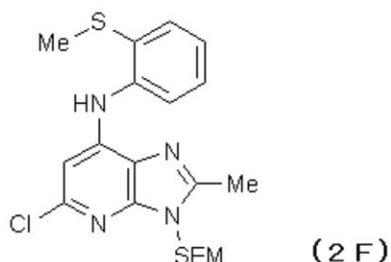


中間体2D(6.50 g、32.2 mmol)のDMF(80 mL)中の部分懸濁液に、0 で水素化ナトリウムの60%鉱油分散(2.57 g、64.3 mmol)を、15分間かけて少しずつ加え、得られた混合物をrtに温め、15分間攪拌し、SEM-Cl(8.56 mL、48.3 mmol)をシリンジから滴下した。添加中、発熱反応が観察され、冷水浴を添加の後期で使用した。添加完了後、反応物をrtで2時間攪拌し、この時点でLC/MS分析は反応が完了したことを示した。反応物を氷浴で冷却し、水(約140 mL)でゆっくり希釈し、酢酸エチル(3×200 mL)で抽出した。合わせた抽出物を約1/2体積のヘキサン(約200 mL)で希釈し、水(3×150 mL)、次いで塩水で洗浄し、その後無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。傾瀉し、減圧下で濃縮して、黄褐色油状物を粗製生成物(12.7 g)として得た。この物質を最小量のDCMに溶解し、220 gシリカゲルカートリッジに負荷し、ヘキサン中の酢酸エチルの直線勾配で溶出した。主生成物が、約40% EtOAcのヘキサンで溶出し初め、この生成物を含むフラクションを減圧下濃縮して、4.75 g(44%)の黄褐色油状物を所望の生成物として得た。これは静置により黄褐色固体に固化した。LC/MS(M+H): 332.0; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄): 7.48 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.78 - 3.54 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.09 - 0.82 (m, 2H), -0.01 (s, 9H)

【0138】

中間体2F: 5-クロロ-2-メチル-N-(2-(メチルチオ)フェニル)-3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)-メチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-アミン

【化22】



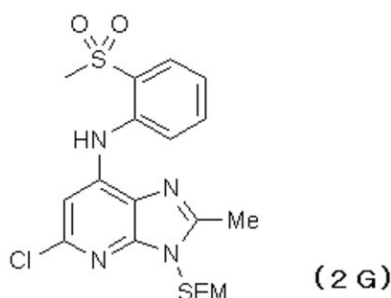
中間体2E(1.00 g、3.01 mmol)および2-(メチルチオ)アニリン(0.45 mL、3.6 mmol)のTHF(10 mL)溶液に、0 でNaHMDs(THF中1 M)(9.03 mL、9.03 mmol)をシリンジからゆっくり滴下し、暗琥珀色溶液を得た。0 で30分間後のLC/MS分析は、4.27分付近の生成物への変換を示した(質量数: MH+ 435/437)。氷浴で冷却後、10 mLのMeOHで反応停止させ、反応混合物を濃縮し、得られた残留物を3

0 mLの水および200 mLの酢酸エチルに分配した。層を分離し、水性部分をさらなる酢酸エチルで2回抽出した(各100 mL)。合わせた抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、傾瀉し、濃縮して、油状物を得て、それを分取クロマトグラフィー(ヘキサン/ EtOAc; 40 g カラム)で精製した。主生成物を含むフラクションを減圧下濃縮して、黄色油状物を得て、これをさらに減圧下乾燥させて、0.76 g (58%)の黄褐色固体を最終生成物として得た。LC/MS(M+H): 435.3. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄): 7.55 - 7.49 (m, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 6.51 - 6.37 (m, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.77 - 3.58 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.05 - 0.84 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)

【0139】

中間体 2 G : 5 - クロロ - 2 - メチル - N - (2 - (メチルスルホニル)フェニル) - 3 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ) - メチル) - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 7 - アミン

【化 2 3】



中間体 2 F (0.83 g、1.9 mmol)およびタングステン酸ナトリウム二水和物(0.13 g、0.38 mmol)の酢酸(10 mL)溶液に、rtでH₂O₂水溶液(2.92 mL、29 mmol)を、反応混合物を発熱する添加中に冷却するために冷却浴を使用して加えた。添加完了後、冷却浴を外し、得られた溶液をrtで2時間撹拌した。反応物を氷浴で冷却し、25%チオ硫酸ナトリウム水溶液(約20 mL)をピペットからゆっくり加え、固体を最終的に溶液から沈殿させた。水(50 mL)を加え、得られた透明溶液を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液をpH約7までゆっくり加えて中和した。得られた固体を吸引濾過により取得し、水で濯ぎ、漏斗で乾燥させて、黄褐色固体を得て、これを40 g シリカゲルカートリッジおよび溶離剤として酢酸エチル/ヘキサン混合物を使用する分取クロマトグラフィーで精製した。主uv活性生成物を含むフラクションを取得し、濃縮して、0.54 g (61%)の黄褐色固体を所望の生成物として得た。LC/MS(M+H): 467/469(約3:1). ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 8.12 - 8.02 (m, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 2H), 7.43 (ddd, J=8.1, 5.9, 2.3 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 3.77 - 3.59 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 1.04 - 0.87 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)

【0140】

実施例 2 :

バイアルに中間体 2 G (60 mg、0.128 mmol)、5 - フルオロピリジン - 2 - アミン (17.3 mg、0.154 mmol)、BrettPhos (8.27 mg、0.015 mmol)およびPd₂(dba)₃ (11.76 mg、0.013 mmol)のジオキサン(0.6 mL)溶液を仕込み、得られた混合物に窒素を数分間通気した。通気後、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド溶液(THF中1 M、0.283 mL、0.283 mmol)を滴下して暗琥珀色溶液を得て、これを予熱した加熱ブロックで110 に加熱した。1時間、110 で加熱後、混合物をrtに冷却し、減圧下濃縮した。この粗製物質をDCM(0.2 mL)に溶解し、TFA(1.5 mL)で、rtで30分間処理し、続いて減圧下再濃縮して、粗製生成物を得た。この物質を、次の条件の分取LC/MSで精製した; カラム: Waters XBridge C18、19 x 150 mm、5 μm粒子; 移動相A: 5:95 アセトニトリル: 10 mM 酢酸アンモニウム含有水; 移動相B: 95:5 アセトニトリル: 10 mM 酢酸アンモニウム含有水; 勾配: 15分間

かけて 10 ~ 100 % B、次いで 100 % B に 5 分維持；流速：20 mL / 分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥させて、34.9 mg (65 %) の所望の生成物を得た。LC/MS(M+H): 413.2; LC保持時間: 1.38分 (分析的HPLC 方法A); ¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄): 8.14 - 8.06 (m, 2H), 8.02 - 7.86 (m, 2H), 7.79 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J=9.2, 8.0, 3.1 Hz, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.65 (s, 3H)

【0141】

実施例 3 ~ 52 の化合物を、実施例 2 の先の記載に準ずる方法を使用して製造した。実施例 32 ~ 34 の化合物は、市販の 2 - アミノベンズアミドを、実施例 2 における 2 - (メチルチオ)アニリンの代わりに使用して、製造した。実施例 35 ~ 38 の化合物は、市販の 2 - メトキシアニリンを、実施例 2 における 2 - (メチルチオ)アニリンの代わりに使用して、製造した。実施例 39 および 40 の化合物は、2 - メトキシ - 3 - (1 - メチル - 1H - 1,2,4 - トリアゾール - 3 - イル)アニリン(WO 2015069310 に記載のとおり製造)を、実施例 2 における 2 - (メチルチオ)アニリンの代わりに使用して、製造した。実施例 41 ~ 50 の化合物は、市販の 2 - アミノ - 3 - (チオメチル)ピリジンを、実施例 2 における 2 - (チオメチル)アニリンの代わりに使用して、製造した。実施例 51 ~ 52 の化合物は、2 - エチル - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン(Tet. Lett. 2006, 47, 2883 - 2886)から、実施例 2 の製造について記載したのに準ずる方法を使用して製造した。

【0142】

10

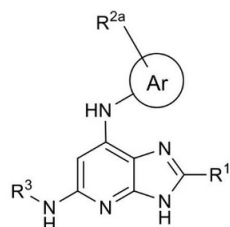
20

30

40

50

【表 2】



実施例 番号	R ³	-Ar-R ^{2a}	R ¹	Rt (分) [方法]	m/z [M+H] ⁺
3			Me	0.63 [C]	420.3
4			Me	1.15 [B]	424.2
5			Me	1.23 [A]	480.2
6			Me	1.29 [A]	426.1
7			Me	1.16 [A]	386.1
8			Me	1.13 [A]	508.2
9			Me	1.19 [A]	508.2
10			Me	1.56 [A]	463.1

10

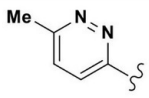
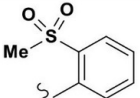
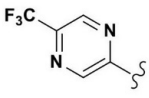
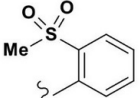
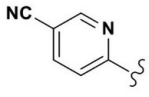
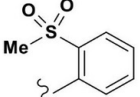
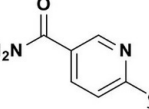
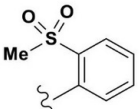
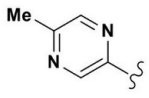
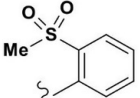
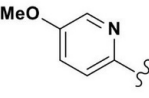
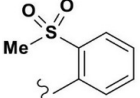
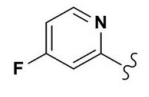
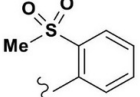
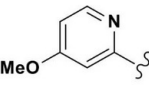
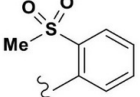
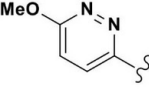
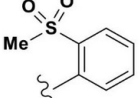
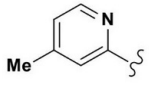
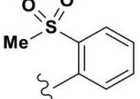
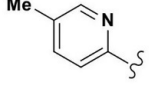
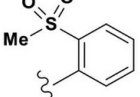
20

30

40

50

【表 3】

実施例 番号	R ³	-Ar-R ^{2a}	R ¹	Rt (分) [方法]	m/z [M+H] ⁺
11			Me	1.10 [A]	410.1
12			Me	1.49 [A]	464.1
13			Me	1.30 [A]	420.1
14			Me	1.02 [A]	438.1
15			Me	1.20 [A]	410.1
16			Me	1.28 [A]	425.1
17			Me	1.35 [A]	413.1
18			Me	1.25 [A]	425.1
19			Me	1.18 [A]	426.1
20			Me	1.20 [A]	409.1
21			Me	1.39 [A]	409.1

【 0 1 4 3 】

10

20

30

40

50

【表 4】

実施例 番号	R ³	-Ar-R ^{2a}	R ¹	Rt (分) [方法]	m/z [M+H] ⁺
22			Me	1.05 [A]	398.2
23			Me	1.58 [A]	463.1
24			Me	1.21 [A]	478.2
25			Me	1.40 [A]	434.1
26			Me	1.20 [A]	412.2
27			Me	1.20 [A]	435.1
28			Me	1.47 [A]	448.2
29			Me	1.34 [A]	409.1
30			Me	1.33 [A]	426.2
31			Me	1.48 [A]	427.1

10

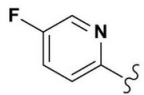
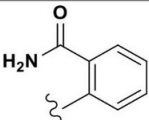
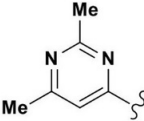
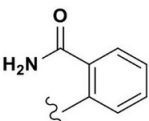
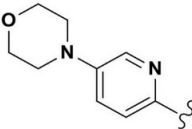
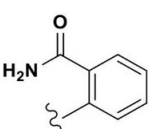
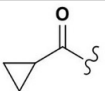
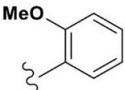
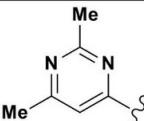
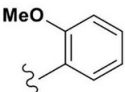
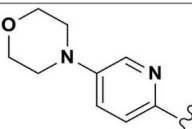
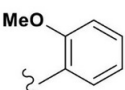
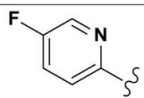
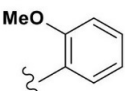
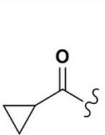
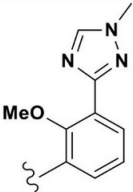
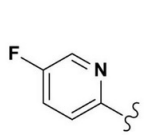
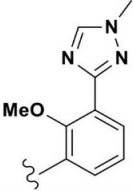
20

30

40

50

【表 5】

実施例 番号	R ³	-Ar-R ^{2a}	R ¹	Rt (分) [方法]	m/z [M+H] ⁺
32			Me	0.61 [C]	378.2
33			Me	0.91 [A]	389.2
34			Me	0.97 [A]	445.2
35			Me	1.25 [A]	338.2
36			Me	1.23 [A]	376.2
37			Me	1.32 [A]	432.2
38			Me	1.45 [A]	365.2
39			Me	0.97 [A]	419.2
40			Me	1.14 [A]	446.2

10

20

30

40

50

【表 6】

実施例 番号	R ³	-Ar-R ^{2a}	R ¹	Rt (分) [方法]	m/z [M+H] ⁺
41			Me	0.91 [B]	414.2
42			Me	0.90 [B]	426.2
43			Me	0.92 [B]	414.3
45			Me	1.06 [A]	427.2
46			Me	1.16 [A]	410.2
47			Me	1.20 [A]	387.3
48			Me	1.10 [A]	410.9
49			Me	1.26 [A]	410.2
50			Me	1.20 [A]	481.1
51			Et	1.39 [A]	427.1
52			Et	1.13 [A]	438.2

【 0 1 4 4 】

次の表は、実施例 3 ~ 5 2 の化合物の I U P A C 名を挙げる。

10

20

30

40

50

【表 7】

実施例番号	IUPAC名
3	2-({7-[(2-メタンスルホニルフェニル)アミノ]-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル}アミノ)ピリジン-4-カルボニトリル
4	5-N-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-7-N-(2-メタンスルホニルフェニル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5,7-ジアミン
5	7-N-(2-メタンスルホニルフェニル)-2-メチル-5-N-[5-(モルホリン-4-イル)ピリジン-2-イル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5,7-ジアミン
6	7-N-(2-メタンスルホニルフェニル)-5-N-(5-メトキシピラジン-2-イル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5,7-ジアミン
7	N-{7-[(2-メタンスルホニルフェニル)アミノ]-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル}シクロプロパンカルボキサミド
8	7-N-(2-メタンスルホニルフェニル)-2-メチル-5-N-[5-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5,7-ジアミン
9	1-[6-({7-[(2-メタンスルホニルフェニル)アミノ]-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル}アミノ)ピリジン-3-イル]-4-メチルピペリジン-4-オール
10	7-N-(2-メタンスルホニルフェニル)-2-メチル-5-N-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5,7-ジアミン
11	7-N-(2-メタンスルホニルフェニル)-2-メチル-5-N-(6-メチルピリダジン-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5,7-ジアミン
12	7-N-(2-メタンスルホニルフェニル)-2-メチル-5-N-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5,7-ジアミン
13	6-({7-[(2-メタンスルホニルフェニル)アミノ]-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル}アミノ)ピリジン-3-カルボニトリル
14	6-({7-[(2-メタンスルホニルフェニル)アミノ]-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル}アミノ)ピリジン-3-カルボキサミド

10

20

30

40

50

【表 8】

実施例番号	IUPAC名
15	7-N-(2-メタンスルホニルフェニル)-2-メチル-5-N-(5-メチルピラジン-2-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5,7-ジアミン
16	7-N-(2-メタンスルホニルフェニル)-5-N-(5-メトキシピリジン-2-イル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5,7-ジアミン
17	5-N-(4-フルオロピリジン-2-イル)-7-N-(2-メタンスルホニルフェニル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5,7-ジアミン
18	7-N-(2-メタンスルホニルフェニル)-5-N-(4-メトキシピリジン-2-イル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5,7-ジアミン
19	7-N-(2-メタンスルホニルフェニル)-5-N-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5,7-ジアミン
20	7-N-(2-メタンスルホニルフェニル)-2-メチル-5-N-(4-メチルピリジン-2-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5,7-ジアミン
21	7-N-(2-メタンスルホニルフェニル)-2-メチル-5-N-(5-メチルピリジン-2-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5,7-ジアミン
22	7-N-(2-メタンスルホニルフェニル)-2-メチル-5-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5,7-ジアミン
23	7-N-(2-メタンスルホニルフェニル)-2-メチル-5-N-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5,7-ジアミン
24	1-[6-({7-[(2-メタンスルホニルフェニル)アミノ]-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル}アミノ)ピリジン-3-イル]ピロリジン-2-オン
25	6-({7-[(2-メタンスルホニルフェニル)アミノ]-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル}アミノ)-2-メチルピリジン-3-カルボニトリル
26	5-N-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-N-(2-メタンスルホニルフェニル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5,7-ジアミン

10

20

30

40

【0145】

【表 9】

実施例番号	IUPAC名
27	7-N-(2-メタンスルホニルフェニル)-2-メチル-5-N-{ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5,7-ジアミン
28	6-({7-[(2-メタンスルホニルフェニル)アミノ]-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル}アミノ)-2,4-ジメチルピリジン-3-カルボニトリル
29	7-N-(2-メタンスルホニルフェニル)-2-メチル-5-N-(6-メチルピリジン-2-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5,7-ジアミン
30	7-N-(2-メタンスルホニルフェニル)-2-メチル-5-N-[1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5,7-ジアミン
31	5-N-(5-フルオロ-4-メチルピリジン-2-イル)-7-N-(2-メタンスルホニルフェニル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5,7-ジアミン
32	2-({5-[(5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ]-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル}アミノ)ベンズアミド
33	2-({5-[(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)アミノ]-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル}アミノ)ベンズアミド
34	2-[(2-メチル-5-{[5-(モルホリン-4-イル)ピリジン-2-イル]アミノ})-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)アミノ]ベンズアミド
35	N-{7-[(2-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル}シクロプロパンカルボキサミド
36	5-N-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-7-N-(2-メトキシフェニル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5,7-ジアミン
37	7-N-(2-メトキシフェニル)-2-メチル-5-N-[5-(モルホリン-4-イル)ピリジン-2-イル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5,7-ジアミン
38	5-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)-7-N-(2-メトキシフェニル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5,7-ジアミン
39	N-(7-{[2-メトキシ-3-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル]アミノ}-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド

10

20

30

40

50

【表 10】

実施例番号	IUPAC名
40	5-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)-7-N-[2-メトキシ-3-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル]-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5,7-ジアミン
41	5-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)-7-N-(3-メタンスルホニルピリジン-2-イル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5,7-ジアミン
42	7-N-(3-メタンスルホニルピリジン-2-イル)-5-N-(5-メトキシピリジン-2-イル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5,7-ジアミン
43	5-N-(4-フルオロピリジン-2-イル)-7-N-(3-メタンスルホニルピリジン-2-イル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5,7-ジアミン
45	7-N-(3-メタンスルホニルピリジン-2-イル)-5-N-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5,7-ジアミン
46	7-N-(3-メタンスルホニルピリジン-2-イル)-2-メチル-5-N-(4-メチルピリジン-2-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5,7-ジアミン
47	N-{7-[(3-メタンスルホニルピリジン-2-イル)アミノ]-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル}シクロプロパンカルボキサミド
48	7-N-(3-メタンスルホニルピリジン-2-イル)-2-メチル-5-N-(5-メチルピラジン-2-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5,7-ジアミン
49	7-N-(3-メタンスルホニルピリジン-2-イル)-2-メチル-5-N-(6-メチルピリジン-2-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5,7-ジアミン
50	7-N-(3-メタンスルホニルピリジン-2-イル)-2-メチル-5-N-[5-(モルホリン-4-イル)ピリジン-2-イル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5,7-ジアミン
51	2-エチル-5-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)-7-N-(2-メタンスルホニルフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5,7-ジアミン
52	5-N-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-2-エチル-7-N-(2-メタンスルホニルフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5,7-ジアミン

10

20

30

40

【0146】

生物学的アッセイ

プローブ置換(Probe Displacement)アッセイ(SPA形式)

プローブ置換アッセイを次のとおり実施した。385ウェルプレートで、試験化合物を、2.5 nMのヒトTyk2のアミノ酸575~869に対応する組み換え発現Hisタグ付タンパク質(配列は下に示す)、40 nM ((R)-N-(1-(3-(8-メチル-5-(メチルアミノ)-8H-イミダゾ[4,5-d]チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)フェニル)エチル)-2-([³H]メチルスルホニル)ベンズアミド)(調製法は下記)および80 µg/mL銅Hisタグシンチレーション近接アッセイビーズ(Perkin Elmer, Catalog #RPNQ009

50

5)と共に、100 µg/mL ウシ血清アルブミンおよび5% DMSO含有50 mM HEPES、pH 7.5中、30分間、室温でインキュベートした。次いでTyk2に結合した放射標識プローブ(調製法は下記)をシンチレーション計数により定量し、阻害剤非含有(0%阻害)またはTyk2非含有(100%阻害)何れかのウェルとの比較により、試験化合物による阻害を計算した。EC₅₀値は、放射標識プローブ結合を50%阻害するのに必要な試験化合物の量として定義する。

【0147】

プローブ置換アッセイ(HTRF形式)

アッセイ緩衝液(20 mM Hepes pH 7.5、150 mM NaCl、10 mM MgCl₂、2 mM DTT、50 µg/mL BSAおよび0.015% Brij 35)中の10 µL 26 nMフルオレセイン標識プローブと0.2 nM 抗6xHis-テルビウム標識抗体(Medarex, labeled by Cisbio)に、10 µL 組み換えヒトHisタグ付Tyk2 シュードキナーゼドメイン(His-TVMV-Tyk2、575-869)を、最終濃度0.5 nMまで加えた。1時間、室温の後、HTRFシグナル(520 nmでのフルオレセインレセプターと495 nmでのテルビウムドナーの放出波長での蛍光強度比)をEnvision Plate Readerで測定した。阻害%を阻害剤無しの対照およびタンパク質無しの対照との比較により計算した。用量応答曲線を作成して、HTRFシグナルの50%阻害に必要な濃度を決定した(EC₅₀)。

【0148】

組み換えHisタグ付Tyk2のタンパク質配列(575~869):

MGSSHHHHH SSGETVRFQG HMNLSQLSFH RVDQKEITQL SHLGQGTRTN VYEGRL RVEG SGDPEEGKMDDDEDPLVPGRD RGQELRVVLK VLDPSHH DIA LAFYETASLM SQ VSHTHLAF VHGV CVRGPE NIMVTEYVEHG PLDVWLRRE RGHV PMAWK M VVAQQ LA SAL SYLENKNLVH GNVCGRNILL ARLGLAEGTS PFIKLSDPGVGLGALSREER VERIP WLAP E CLPGGANSLS TAMDKWGF GA TLLEICFDGE APLQSRSPSE KEH FYQRQH RLP EPSCPQLA TLTSQCLTYE PTQRPSFRTI LRD LTRL(配列番号1)

【0149】

放射標識プローブ、(R)-N-(1-(3-(8-メチル-5-(メチルアミノ)-8H-イミダゾ[4,5-d]チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)フェニル)エチル)-2-([³H]メチルスルホニル)ベンズアミドを、下記のとおり、実施した。

2-([³H]メチルスルホニル)安息香酸: 2-メルカプト安息香酸(2.3 mg、0.015 mmol)および炭酸セシウム(2 mg、0.006 mmol)を、5 mL丸底フラスコに仕込んだ。フラスコにポーテッドガラス真空ラインを接続し、無水DMF(0.5 mL)を磁気攪拌しながら導入した。1アンプルのトリチル化ヨウ化メチル(200 mCi、Perkin-Elmer lot 3643419)を反応フラスコに加え、攪拌をrtで3時間維持した。放射測定検出を伴うインプロセスHPLC分析は、基準標品と比較して所望の生成物への80%変換を示した。精製せずに、粗製生成物を、CH₂Cl₂(1 mL)に予め溶解したmCPBA(10 mg、0.058 mmol)と、室温で攪拌しながら反応させた。反応物を7時間攪拌し、さらにmCPBA(10 mg、0.058 mmol)を加えた。反応物を約24時間攪拌し、HPLC分析は、所望のスルホネート生成物への35~40%変換を示した。粗製生成物を半分取HPLC(Luna 5 µm C18(10 × 250 cm); A: MeOH/H₂O = 15/85(0.1% TFA); B: MeOH; 270 nm; 0~8分 0% B 1 ml/分; 8~10分 0% B 1~3 ml/分; 10~55分 0% B 3 ml/分; 55~65分 0~10% B 3 ml/分; 65~75分 10~50% B 3 ml/分; 75~80分 50~100% B 3 ml/分)により精製して、HPLCでの基準標品との同時溶出により同定される81 mCi(40%放射化学収率)の2-([³H]メチルスルホニル)安息香酸生成物を得た。放射化学純度をHPLCで測定して、99%であった(Luna 5 µm C18(4.6 × 150 cm); A: H₂O(0.1% TFA); B: MeOH; 1.2 ml/分; 270 nm; 0~10分 20% B; 10~15分 20~100% B; 15~25分 100% B)。生成物を無水アセトニトリルに溶解して、5.8 mCi/mLの最終溶液活性を得た。

【 0 1 5 0 】

(R) - N - (1 - (3 - (8 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 8 H - イミダゾ[4 , 5 - d]チアゾロ[5 , 4 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル)エチル) - 2 - ([³ H]メチルスルホニル)ベンズアミド : 2 - ([³ H]メチルスルホニル)安息香酸 (2 3 . 2 mCi) のアセトニトリル溶液を、 5 mL 丸底フラスコに仕込み、次いでこれを真空ラインに接続し、注意深く蒸発乾固した。無水 D M F (1 . 5 mL) に溶解した (R) - 2 - (3 - (1 - アミノエチル)フェニル) - N , 8 - ジメチル - 8 H - イミダゾ[4 , 5 - d]チアゾロ[5 , 4 - b]ピリジン - 5 - アミン (W O 2 0 0 4 / 1 0 6 2 9 3 および Dyckman et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 383-386 (2011) に記載のとおり調製) (1 . 1 mg、 0 . 0 0 3 3 mmol) および P y B O P (2 mg、 0 . 0 0 5 3 mmol) をフラスコに加え、続いて N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 0 1 0 mL) を加えた。得られた透明溶液を室温で 1 8 時間撹拌した。H P L C 分析 (Luna 5 μ C18 (4 . 6 \times 1 5 0 cm) ; A : H ₂ O (0 . 1 % T F A) ; B : M e O H ; 1 . 2 mL / 分 ; 3 3 5 nm ; 0 ~ 2 0 分 5 0 % B ; 2 0 ~ 2 5 分 5 0 ~ 1 0 0 % B ; 2 5 ~ 3 0 分 1 0 0 % B) は、非放射標識 (R) - N - (1 - (3 - (8 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 8 H - イミダゾ[4 , 5 - d]チアゾロ[5 , 4 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル)エチル) - 2 - (メチルスルホニル)ベンズアミドのサンプルとの保持時間比較で、所望の生成物への約 2 0 % の変換を示した。粗製反応混合物を半分取 H P L C により精製した (Luna 5 μ C18 (1 0 \times 2 5 0 cm) ; A : M e O H / H ₂ O = 5 0 / 5 0 (0 . 1 % T F A) ; B : M e O H ; 3 3 5 nm ; 0 ~ 4 0 分 0 % B 3 mL / 分 ; 4 0 ~ 4 5 分 0 ~ 1 0 0 % B 3 mL / 分) 。決まりきった精製手順を 2 回目を実施して、計 1 . 7 mCi (7 % 放射化学収率) の所望の生成物を 9 9 . 9 % 放射化学純度で得た。トリチル化生成物のマスペクトル分析分析 (m / z M + H 5 2 7 . 3 3) を使用して、 8 0 . 6 Ci / mmol での比活性を確立した。

【 0 1 5 1 】

プローブ置換アッセイデータ

(特に断らない限り S P A アッセイ形式を使用)

10

20

30

40

50

【表 1 1】

実施例番号	プローブ置換(EC_{50} 、 μM)
1	0.270
2	0.013
3	0.012
4	0.012
5	0.011
6	0.037
7	0.014
8	0.021
9	0.017
10	0.013
11	0.010
12	0.030
13	0.009
14	0.011
15	0.031
16	0.014
17	0.015
18	0.240
19	0.019
20	0.053
21	0.027
22	N/A
23	0.005
24	0.015
25	0.007

10

20

30

40

50

【表 1 2】

実施例番号	プローブ置換(EC_{50} 、 μM)
2 6	0.0 1 5
2 7	0.0 0 4
2 8	0.0 0 9
2 9	0.0 0 6
3 0	0.0 5 8
3 1	0.0 1 2
3 2	0.1 6 7
3 3	N/A
3 4	N/A
3 5	0.8 1 4
3 6	0.2 9 1
3 7	0.4 3 2
3 8	0.5 0 9
3 9	0.0 1 7
4 0	0.0 3 8
4 1	0.0 0 0 4(HTRF)
4 2	0.0 0 0 6(HTRF)
4 3	0.0 0 0 8(HTRF)
4 5	0.0 0 1 2(HTRF)
4 6	0.0 0 1 8(HTRF)
4 7	0.0 0 0 4(HTRF)
4 8	0.0 0 0 6(HTRF)
4 9	0.0 0 0 7(HTRF)
5 0	0.0 0 1 1(HTRF)
5 1	0.1 5 8
5 2	0.1 0 7

10

20

30

【0 1 5 2】

K i t 2 2 5 T細胞アッセイ

安定に統合されたS T A T依存性ルシフェラーゼレポーターを有するK i t 2 2 5 T細胞を、1 0 %熱不活性化F B S (Gibco)および1 0 0 U / mL PenStrep(Gibco)を含むR P M I (GIBCO)に播種した。次いで細胞を2 0 ng / mL ヒト組み換えI L - 2 3または2 0 0 U / mL ヒト組み換えI F N (PBL InterferonSource)何れかで5 ~ 6時間刺激した。ルシフェラーゼ発現を、製造業者の指示に従い、STEADY-GLO(登録商標)Luciferase Assay System(Promega(登録商標))で測定した。阻害データを、無阻害剤対照ウェルを0 %阻害とし、非刺激対照ウェルを1 0 0 %阻害として比較することにより計算した。用量応答曲線を作成し、非線形回帰分析により導かれる5 0 %の細胞応答に必要な濃度(IC_{50})を決定した。

40

【0 1 5 3】

K i t 2 2 5 T細胞阻害データ

50

【表 1 3】

実施例番号	I L - 2 3 K i t 2 2 5 レセプター (I C ₅₀ 、 μ M)	I F N α K i t 2 2 5 レセプター (I C ₅₀ 、 μ M)
1	1.4 1 0	4.2 5 6
2	0.1 6 2	0.0 8 8
3	0.2 7 5	0.1 9 0
4	0.3 4 7	0.1 9 6
5	0.1 9 0	0.1 6 1
6	0.4 4 7	0.3 7 1
7	0.7 1 8	0.2 8 5
8	1.9 4 8	1.4 7 1
9	0.8 5 4	0.5 6 4
1 0	0.1 4 3	0.1 9 0
1 1	0.8 7 5	0.4 6 3
1 2	0.3 5 7	0.8 1 8
1 3	0.1 8 5	0.1 9 0
1 4	7.8 5 7	6.0 8 5
1 5	0.1 8 3	0.2 0 7
1 6	0.0 9 0	0.1 2 8
1 7	0.1 0 4	0.1 2 8
1 8	2.4 0 1	3.6 2 5
1 9	0.4 8 0	0.7 3 2
2 0	0.4 0 7	0.4 0 1
2 1	0.2 6 1	0.2 0 1
2 2	0.3 7 0	0.2 6 4
2 3	0.0 8 1	0.0 4 4
2 4	1.2 3 1	0.6 3 6
2 5	0.2 0 5	0.1 2 6
2 6	0.1 4 0	0.1 1 9

10

20

30

40

50

【表 1 4】

実施例番号	I L - 2 3 K i t 2 2 5 レセプター ー (I C ₅₀ 、 μ M)	I F N α K i t 2 2 5 レセプター (I C ₅₀ 、 μ M)
2 7	0.3 2 7	0.1 2 3
2 8	0.0 7 0	0.0 5 3
2 9	0.0 2 1	0.0 3 5
3 0	0.5 7 9	0.5 0 3
3 1	0.2 3 5	0.1 0 5
3 2	3.3 1 3	1.1 5 7
3 3	1.9 5 5	1.2 1 9
3 4	4.3 7 7	5.1 2 0
3 5	3.1 4 5	5.1 3 4
3 6	0.8 2 4	1.5 2 1
3 7	3.8 8 2	1.0 3 5
3 8	8.0 6 6	5.1 7 6
3 9	3.0 1 0	2.7 1 9
4 0	0.7 3 8	1.2 3 8
4 1	0.0 2 8	0.0 6 8
4 2	0.0 7 5	0.0 6 7
4 3	0.0 5 3	0.0 4 5
4 5	0.4 6 2	0.2 8 8
4 6	2.9 8 0	0.3 2 3
4 7	0.6 9 8	0.4 0 3
4 8	0.7 4 2	0.3 0 7
4 9	0.1 0 7	0.0 9 8
5 0	0.3 6 7	0.2 6 7
5 1	1.4 7 4	1.4 2 0
5 2	1.4 1 0	4.2 5 6

10

20

30

【配列表】

0007145850000001.app

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
C 1 2 N	9/99 (2006.01)	A 6 1 P	37/02	
C 1 2 N	9/12 (2006.01)	C 1 2 N	9/99	Z N A
		C 1 2 N	9/12	

弁理士 釜平 双美

(74)代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

(72)発明者 スティーブン・ティ・ロブレスキ

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 デイビッド・エス・ワINSTAイン

アメリカ合衆国 9 2 1 0 9 カリフォルニア州サンディエゴ、チャルセドニー・ストリート 1 9 3 1 番

(72)発明者 マイケル・ジー・ヤン

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官 三須 大樹

(56)参考文献 特表 2 0 1 1 - 5 1 6 5 5 5 (J P , A)

国際公開第 2 0 0 8 / 1 3 5 2 3 2 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 1 8 / 0 7 5 9 3 7 (W O , A 1)

特表 2 0 1 1 - 5 1 8 2 1 9 (J P , A)

特表 2 0 1 0 - 5 3 5 7 9 8 (J P , A)

特表 2 0 1 7 - 5 1 5 8 4 8 (J P , A)

MICHELLYS, Poerre-Yves et al. , Design and synthesis of novel selective anaplastic lymphoma kinase inhibitors , Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters , 2015年11月17日 , vol.26 , pp.1090-1096

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D

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