

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-535672
(P2019-535672A)

(43) 公表日 令和1年12月12日(2019.12.12)

(51) Int.Cl.

A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

F 1

A 61 K 31/444
A 61 K 31/496
A 61 K 31/501
A 61 K 31/506
A 61 K 31/5377

テーマコード(参考)

4C063
4C086

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 214 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2019-521131(P2019-521131)
(86) (22) 出願日 平成29年10月20日(2017.10.20)
(85) 翻訳文提出日 令和1年6月12日(2019.6.12)
(86) 國際出願番号 PCT/US2017/057536
(87) 國際公開番号 WO2018/075858
(87) 國際公開日 平成30年4月26日(2018.4.26)
(31) 優先権主張番号 62/411,478
(32) 優先日 平成28年10月21日(2016.10.21)
(33) 優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(71) 出願人 512265331
サミュメッド リミテッド ライアビリティ カンパニー
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サンディエゴ ジュディシャル ドライブ 9
381 スイート 160
(74) 代理人 100102978
弁理士 清水 初志
(74) 代理人 100102118
弁理士 春名 雅夫
(74) 代理人 100160923
弁理士 山口 裕孝
(74) 代理人 100119507
弁理士 刑部 俊

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 インダゾール-3-カルボキサミドの使用方法およびWNT/B-カテニンシグナル伝達経路阻害剤としてのそれらの使用

(57) 【要約】

本開示は、腱障害、皮膚炎、乾癬、モルフェア、魚鱗癬、レイノー症候群およびダリエー病からなる群より独立して選択される1つまたは複数の疾患または状態を治療する際に、および/または創傷治癒を促進するために、1つまたは複数のインダゾール-3-カルボキサミド化合物またはその塩もしくは類似体を使用することを特徴とする。該方法は、本明細書のいずれかの箇所に記載されているように、治療有効量の1つまたは複数のインダゾール-3-カルボキサミド化合物またはその塩もしくは類似体を対象(例えば、前記方法を必要とする対象)に投与する工程を含む。

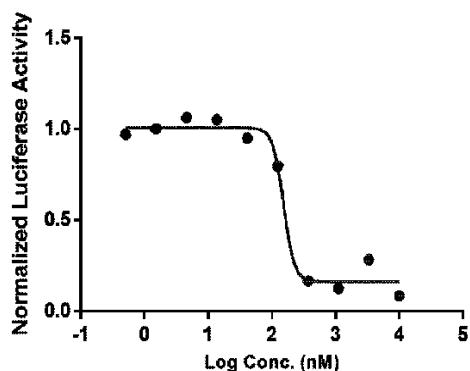


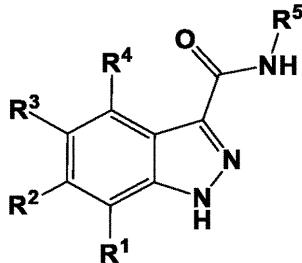
FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

健障害、皮膚炎、乾癬、モルフェア、魚鱗癬、レイノー症候群およびダリエー病からなる群より独立して選択される1つまたは複数の疾患または状態の治療方法であって、

前記方法が、式I：



10

Iの構造を有する化合物またはその薬学的に許容される塩を対象（例えば、前記方法を必要とする対象）に投与する工程を含み、

式中、

R¹、R²およびR⁴は、H、C₁₋₉アルキル、ハロゲン化物、-N(R¹⁰)₂、-XR¹⁰、CN、-OCF₃および-CF₃からなる群より独立して選択され、

R³は、カルボシクリルR⁶、ヘテロシクリルR⁶、アリールR⁶およびヘテロアリールR⁶からなる群より選択され、

R⁵は、-(C₁₋₉アルキル)_nカルボシクリルR⁷、-(C₁₋₉アルキル)_nヘテロシクリルR⁷、-(C₁₋₉アルキル)_nアリールR⁷および-(C₁₋₉アルキル)_nヘテロアリールR⁷からなる群より選択され、

各R⁶は、H、C₁₋₉アルキル、ハロゲン化物、アミノ、-OCF₃、-CF₃、-CN、-XR¹⁰、-(C₁₋₉アルキル)_nカルボシクリルR⁸、-(C₁₋₉アルキル)_nヘテロシクリルR⁸、-(C₁₋₉アルキル)_nアリールR⁸、-(C₁₋₉アルキル)_nヘテロアリールR⁸、-C(=O)R¹¹、-N(R¹⁰)C(=O)R¹¹、-(C₁₋₉アルキル)_nN(R¹⁰)₂、-(C₁₋₉アルキル)_nN(R¹⁰)SO₂R¹¹および-SO₂R¹¹からなる群よりそれぞれ選択される1~5つの置換基であり、

各R⁷は、H、C₁₋₉アルキル、ハロゲン化物、アミノ、-OCF₃、-CF₃、-CN、-XR¹⁰、-(C₁₋₉アルキル)_nカルボシクリルR⁹、-(C₁₋₉アルキル)_nヘテロシクリルR⁹、-(C₁₋₉アルキル)_nアリールR⁹、-(C₁₋₉アルキル)_nヘテロアリールR⁹、-C(=O)R¹¹、-N(R¹⁰)C(=O)R¹¹、-(C₁₋₉アルキル)_nN(R¹⁰)₂、-(C₁₋₉アルキル)_nN(R¹⁰)SO₂R¹¹および-SO₂R¹¹からなる群よりそれぞれ選択される1~5つの置換基であり、

各R⁸は、H、C₁₋₃アルキル、ハロゲン化物、アミノ、OCF₃、-CF₃-CN、-XR¹²、-C(=O)R¹³、-N(R¹²)C(=O)R¹³、-(C₁₋₉アルキル)_nN(R¹²)₂、-(C₁₋₉アルキル)_nN(R¹²)SO₂R¹³および-SO₂R¹³からなる群よりそれぞれ選択される1~5つの置換基であり、

各R⁹は、H、C₁₋₃アルキル、ハロゲン化物、アミノ、-OCF₃、-CF₃-CN、-XR¹²、-C(=O)R¹³、-N(R¹²)C(=O)R¹³、-(C₁₋₉アルキル)_nN(R¹²)₂、-(C₁₋₉アルキル)_nN(R¹²)SO₂R¹³および-SO₂R¹³からなる群よりそれぞれ選択される1~5つの置換基であり、

各R¹⁰は、H、C₁₋₉アルキル、-(C₁₋₉アルキル)_nN(R¹⁴)₂、-(C₁₋₉アルキル)_nカルボシクリルR⁸、-(C₁₋₉アルキル)_nヘテロシクリルR⁸、-(C₁₋₉アルキル)_nアリールR⁸および-(C₁₋₉アルキル)_nヘテロアリールR⁸からなる群より独立して選択され、

各R¹¹は、C₁₋₉アルキル、-N(R¹⁴)₂、-(C₁₋₉アルキル)_nカルボシクリルR⁸、-(C₁₋₉アルキル)_nヘテロシクリルR⁸、-(C₁₋₉アルキル)_nアリールR⁸および-(C₁₋₉アルキル)_nヘテロアリールR⁸からなる群より独立して選択され、

各R¹²は、H、C₁₋₉アルキル、-(C₁₋₉アルキル)_nN(R¹⁴)₂、-(C₁₋₉アルキル)_nカルボシクリル、-(C₁₋₉アルキル)_nヘテロシクリル、-(C₁₋₉アルキル)_nアリールおよび-(C₁₋₉アルキル)_nヘテロアリールからなる群より独立して選択され、

各R¹³は、C₁₋₉アルキル、-N(R¹⁴)₂、-(C₁₋₉アルキル)_nカルボシクリル、-(C₁₋₉アルキル)_nヘテロシクリル、-(C₁₋₉アルキル)_nアリールおよび-(C₁₋₉アルキル)_nヘテ

20

30

40

50

ロアリールからなる群より独立して選択され、

各R¹⁴は、H、C₁₋₃アルキル、カルボシクリルおよびアリールからなる群より独立して選択され、

各Xは、結合手、-O-および-S-からなる群より選択され、

各nは0または1である、

前記治療方法。

【請求項2】

R¹、R²およびR⁴がHである、請求項1記載の方法。

【請求項3】

R³が3-ピリジルR⁶である、請求項2記載の方法。

10

【請求項4】

R³が5-ピリミジニルR⁶である、請求項2記載の方法。

【請求項5】

R³が4-ピリダジニルR⁶である、請求項2記載の方法。

【請求項6】

R⁶が1つの置換基であり、かつ-N(R⁹)C(=O)R¹⁰である、請求項3記載の方法。

【請求項7】

R⁶が1つの置換基であり、かつ-(CH₂)ヘテロシクリルR⁸である、請求項3記載の方法。

【請求項8】

前記R⁶ヘテロシクリルが、アゼチジニルR⁸、ピロリジニルR⁸、ピペリジニルR⁸、ピペラジニルR⁸およびモルホリニルR⁸からなる群より独立して選択される、請求項7記載の方法。

20

【請求項9】

R⁵が3-ピリジルR⁷である、請求項2記載の方法。

【請求項10】

R⁵が3-ピリジルR⁷である、請求項3記載の方法。

【請求項11】

R⁵が5-ピリミジニルR⁷である、請求項2記載の方法。

【請求項12】

R⁵が4-ピリダジニルR⁷である、請求項2記載の方法。

30

【請求項13】

R⁷が1つの置換基であり、かつハロゲン化物、-OCF₃、-CF₃、-(C₁₋₉アルキル)_nN(R¹⁰)₂、-(C₁₋₉アルキル)_nN(R¹⁰)SO₂R¹¹および-N(R¹⁰)C(=O)R¹¹からなる群より選択される、請求項9記載の方法。

【請求項14】

R⁷が1つの置換基であり、かつハロゲン化物、-OCF₃、-CF₃、-(C₁₋₉アルキル)_nN(R¹⁰)₂、-(C₁₋₉アルキル)_nN(R¹⁰)SO₂R¹¹および-N(R¹⁰)C(=O)R¹¹からなる群より選択される、請求項10記載の方法。

【請求項15】

R⁷が1つの置換基であり、かつ-OR¹⁰および-C(=O)R¹¹からなる群より選択され、式中、R¹¹は-N(R¹⁰)₂であり、各R¹⁰は、H、メチルおよび-(C₁₋₉アルキル)_nカルボシクリルR⁸からなる群より独立して選択され、式中、nは0であり、各R⁸は、Hまたはハロゲン化物から独立して選択される1~2つの置換基である、請求項9記載の方法。

40

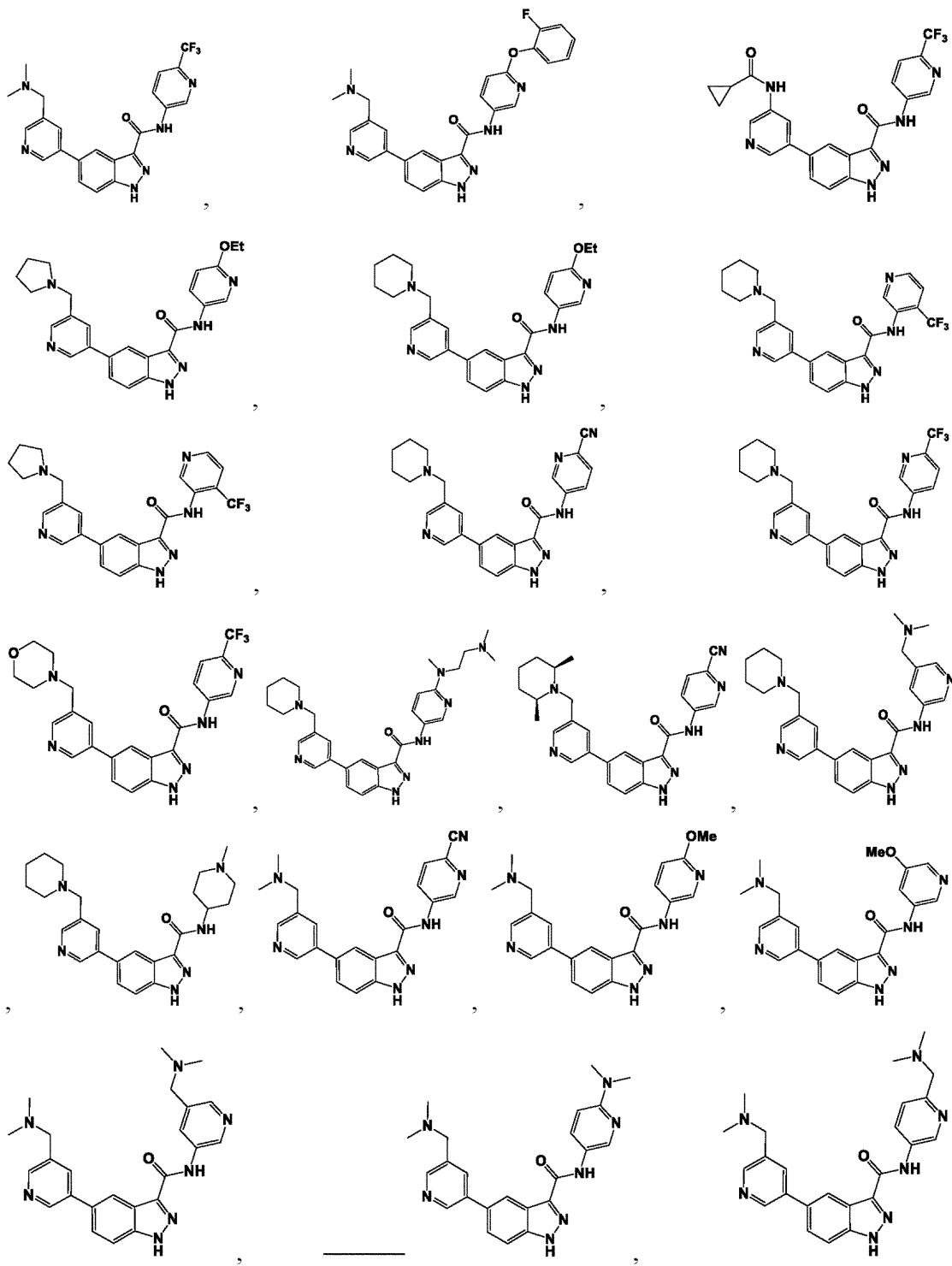
【請求項16】

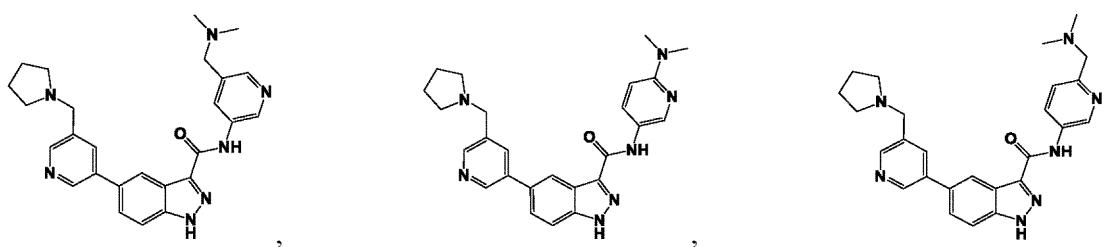
R⁷が1つの置換基であり、かつ-OR¹⁰および-C(=O)R¹¹からなる群より選択され、式中、R¹¹は-N(R¹⁰)₂であり、各R¹⁰は、H、メチルおよび-(C₁₋₉アルキル)_nカルボシクリルR⁸からなる群より独立して選択され、式中、nは0であり、各R⁸は、Hまたはハロゲン化物から独立して選択される1~2つの置換基である、請求項10記載の方法。

【請求項17】

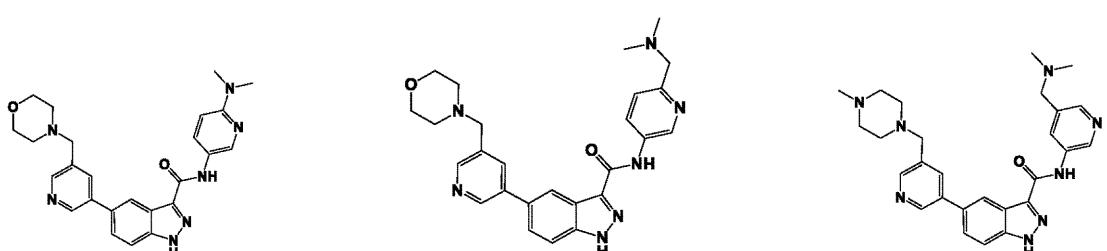
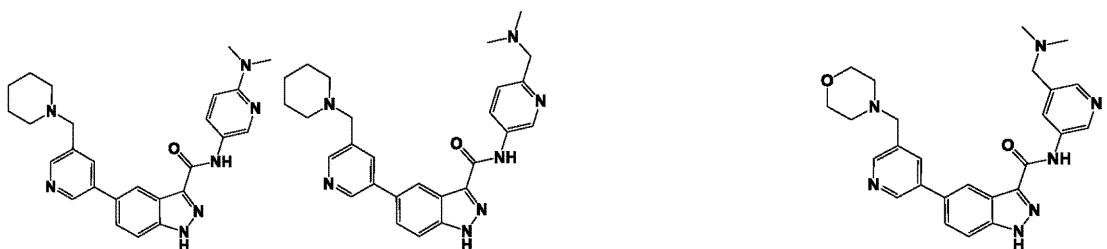
前記化合物が、

50

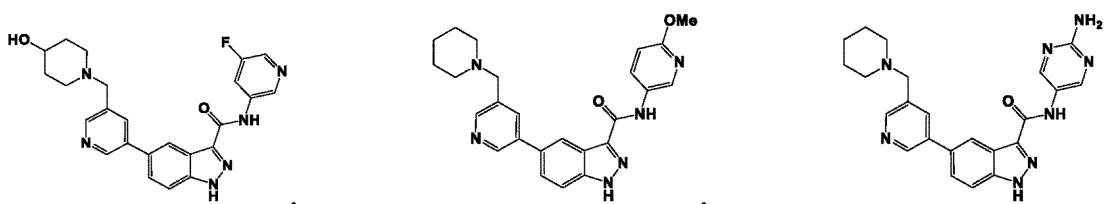
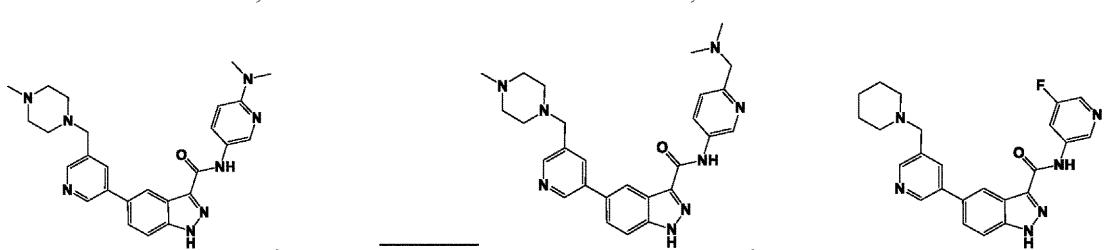




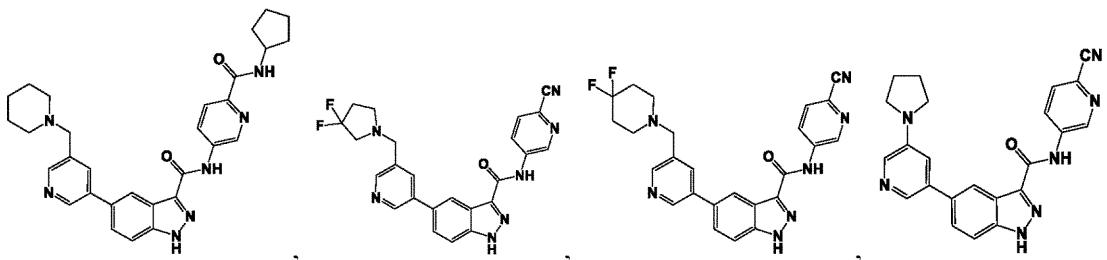
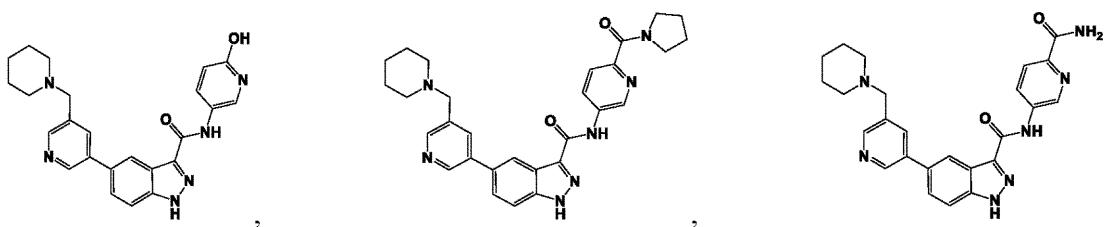
10



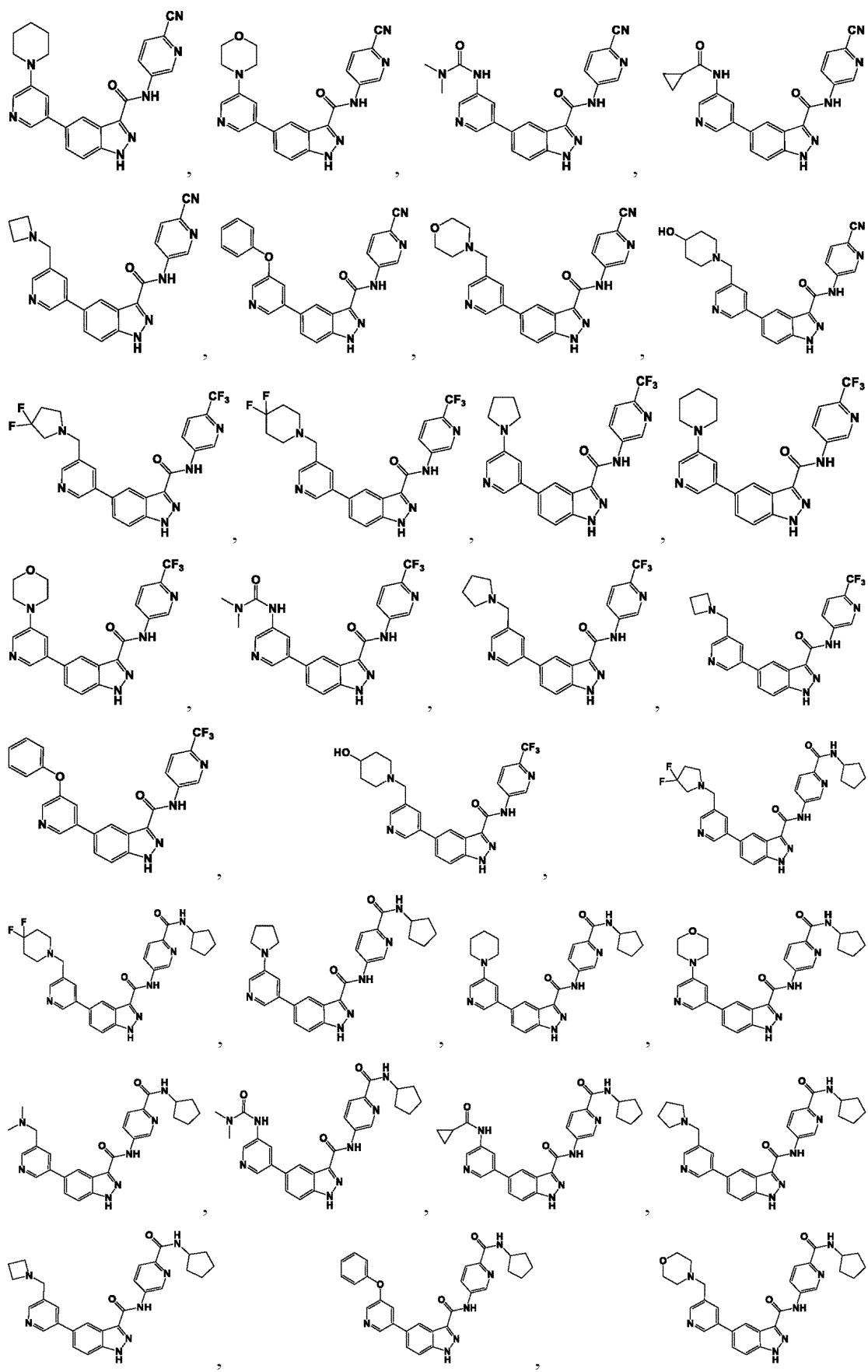
20

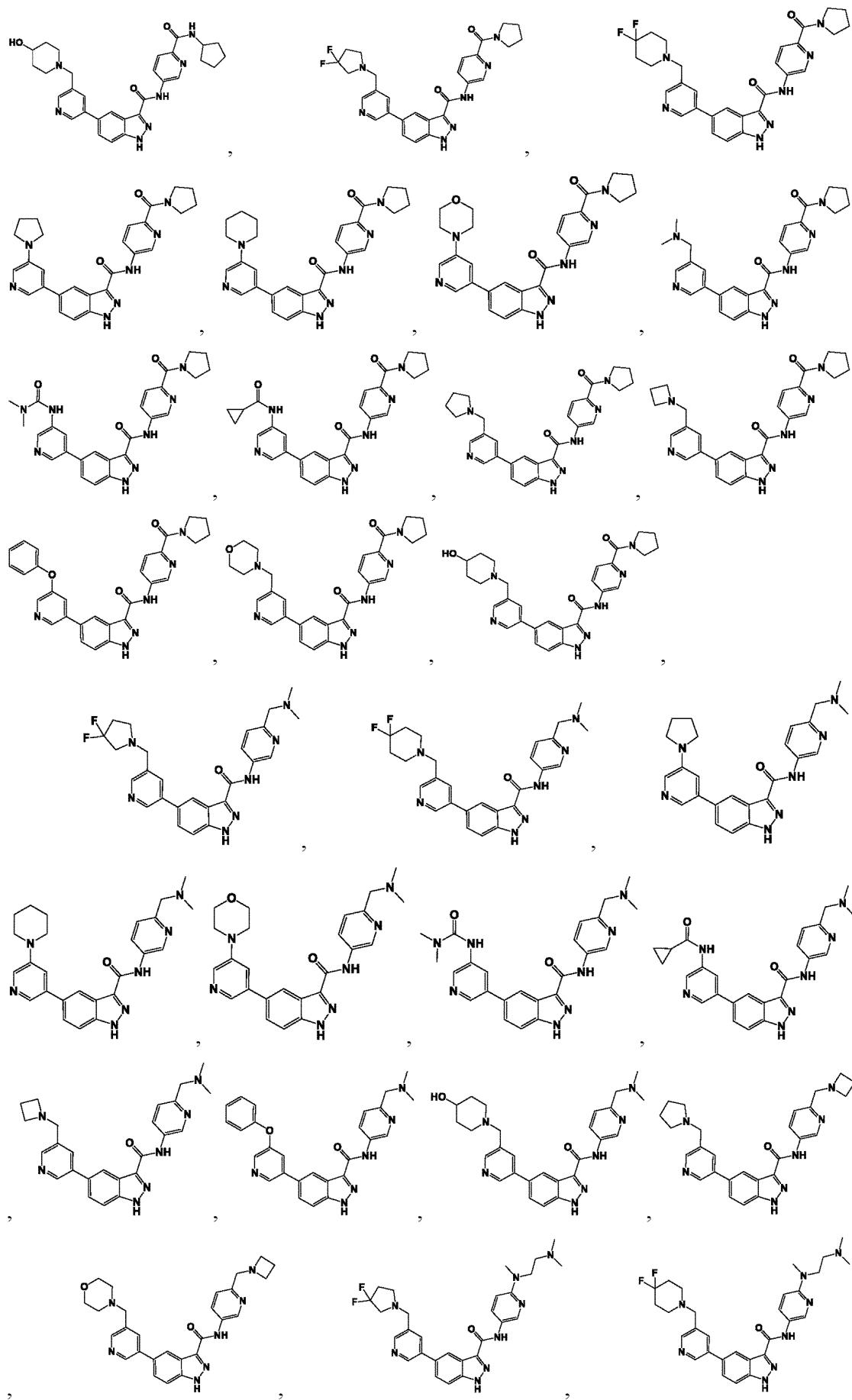


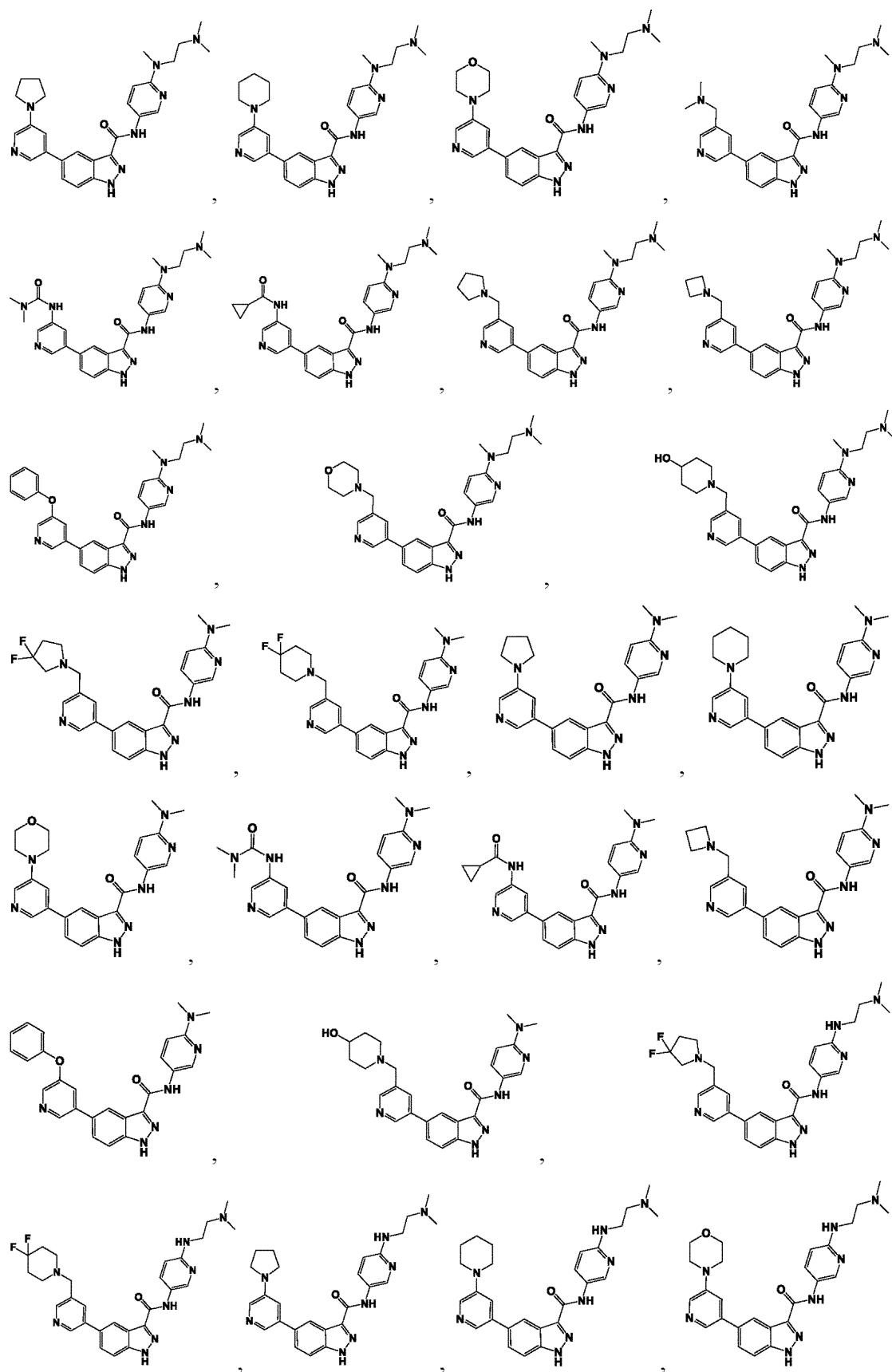
30



40





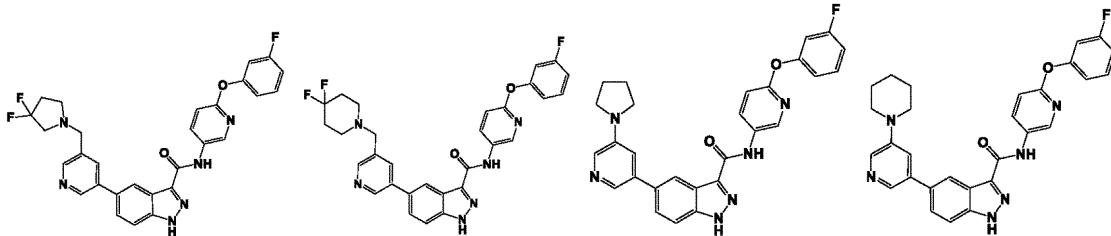
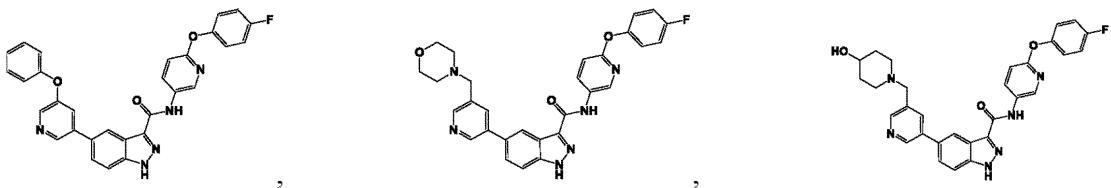
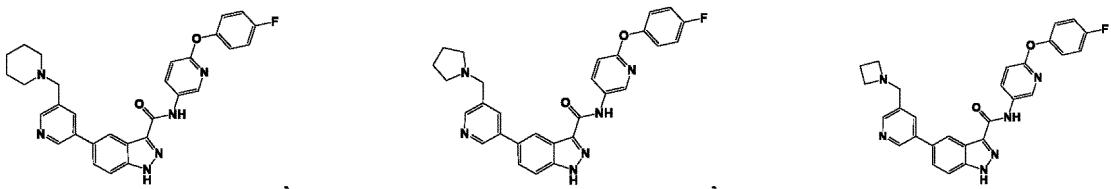
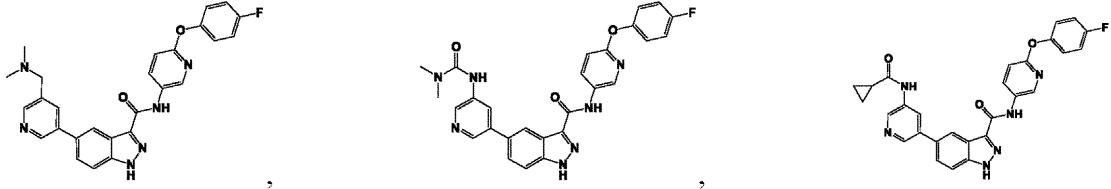
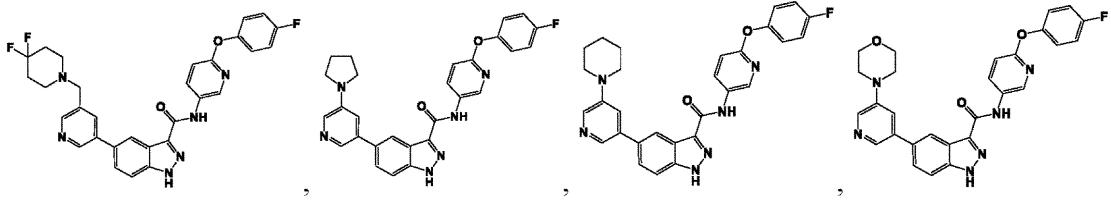
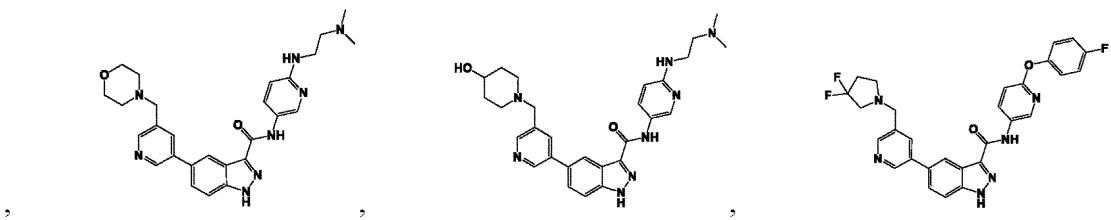
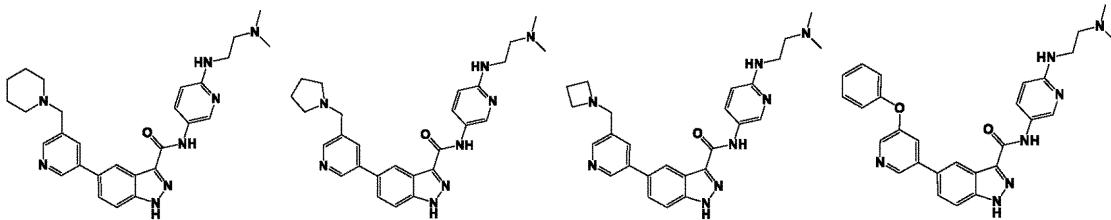
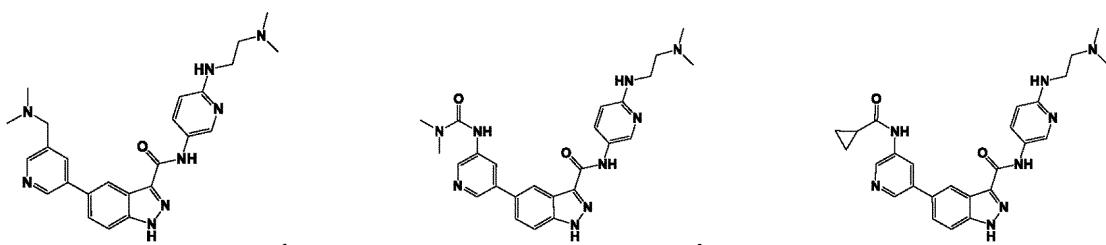


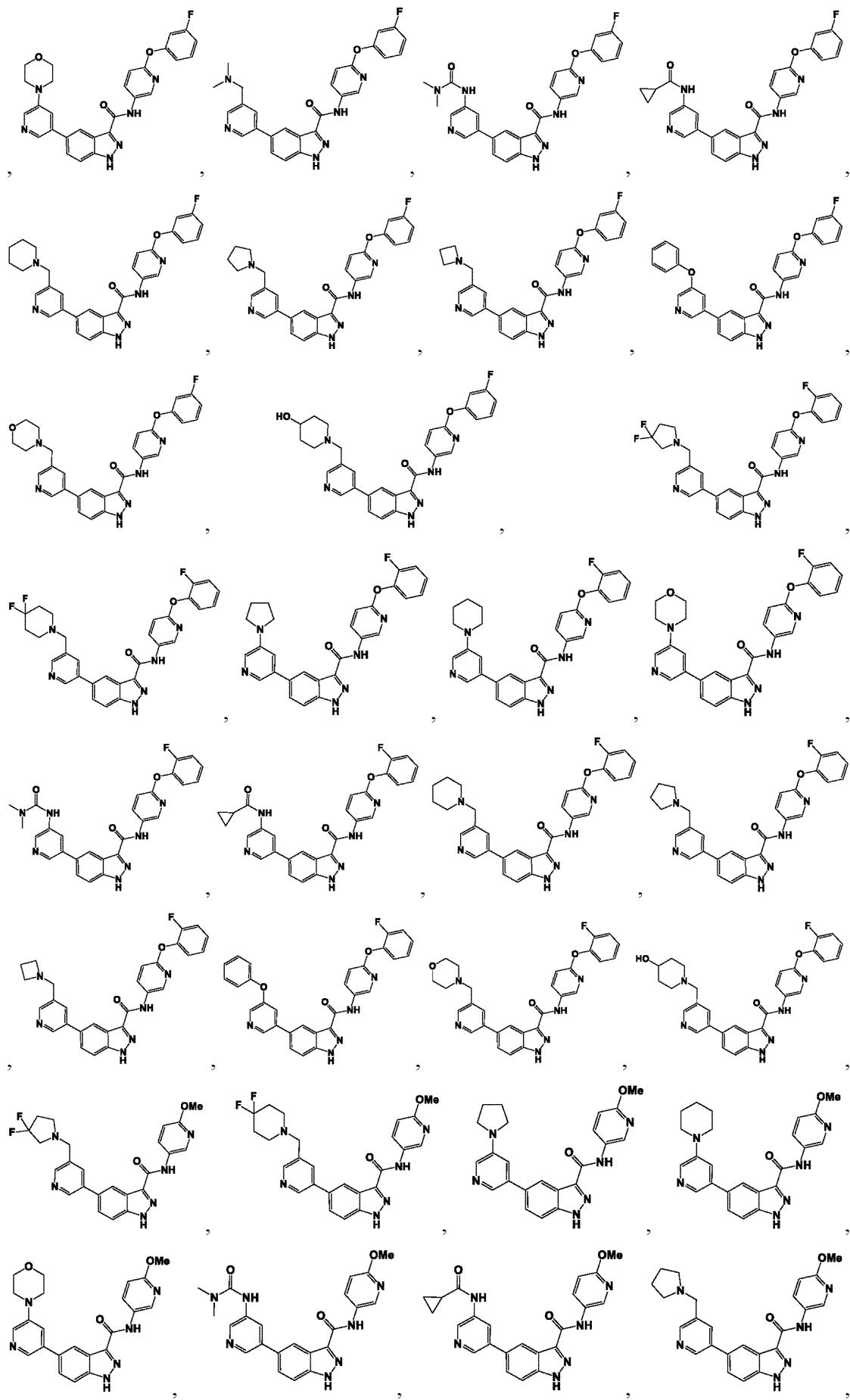
10

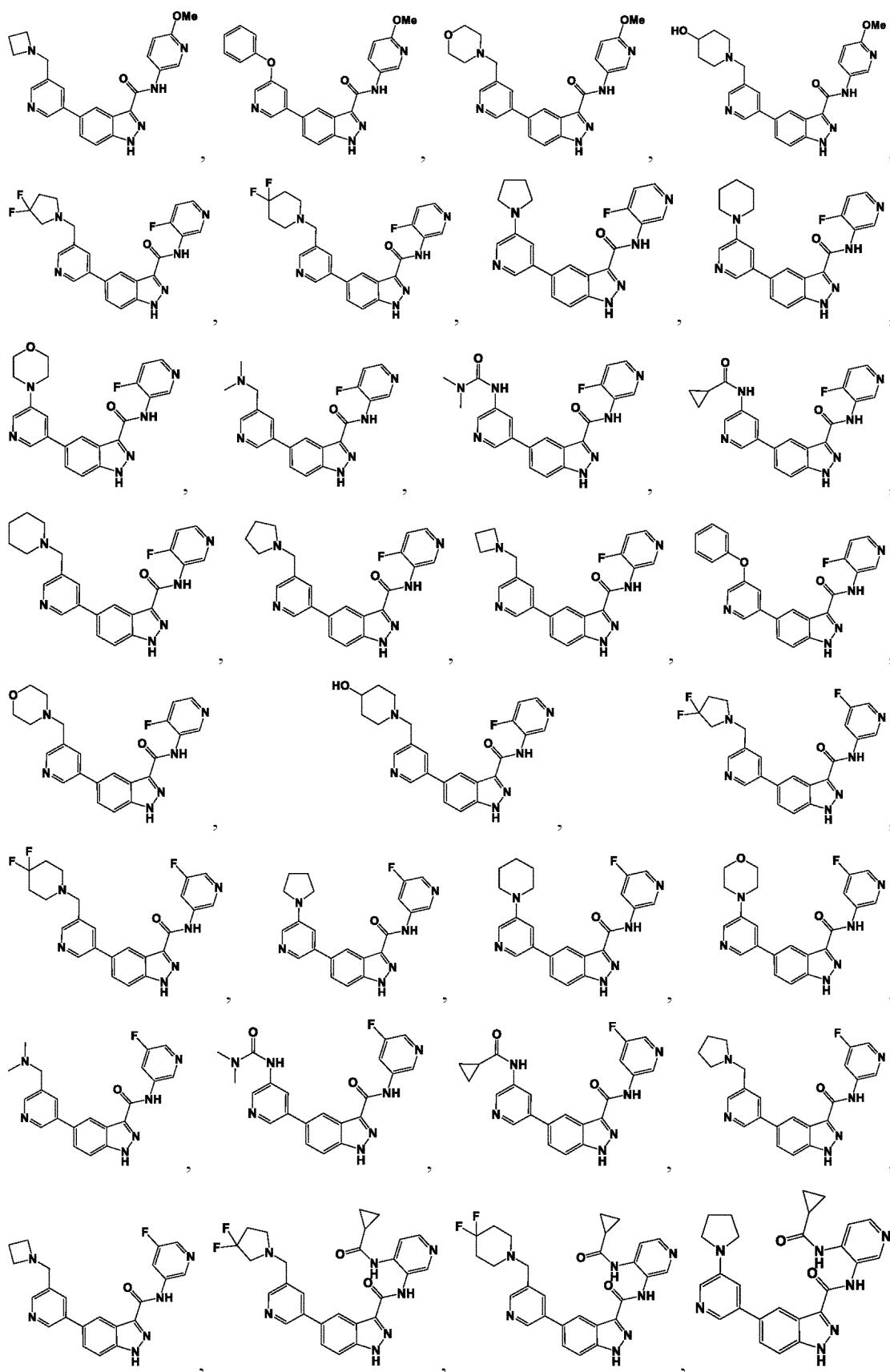
20

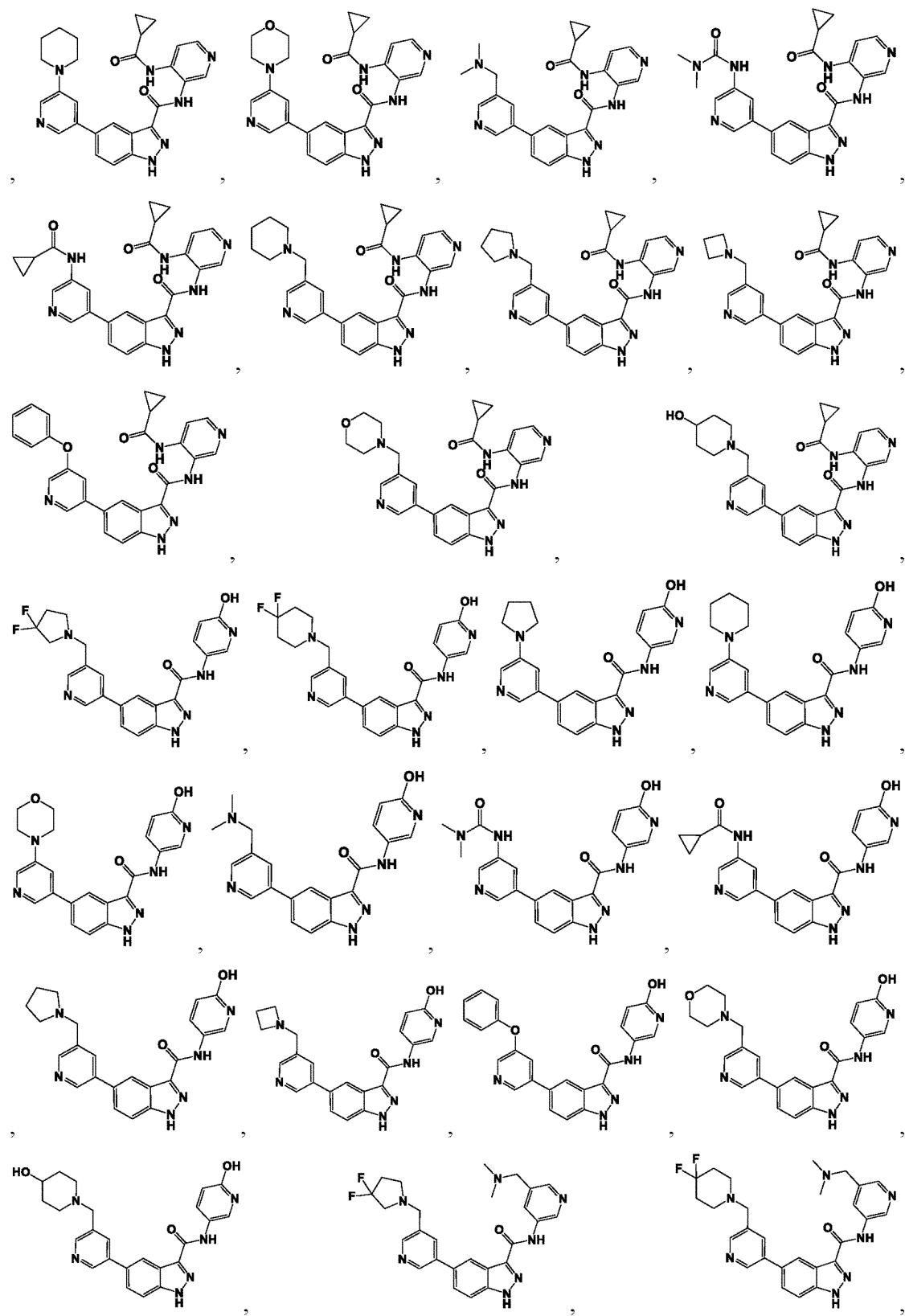
30

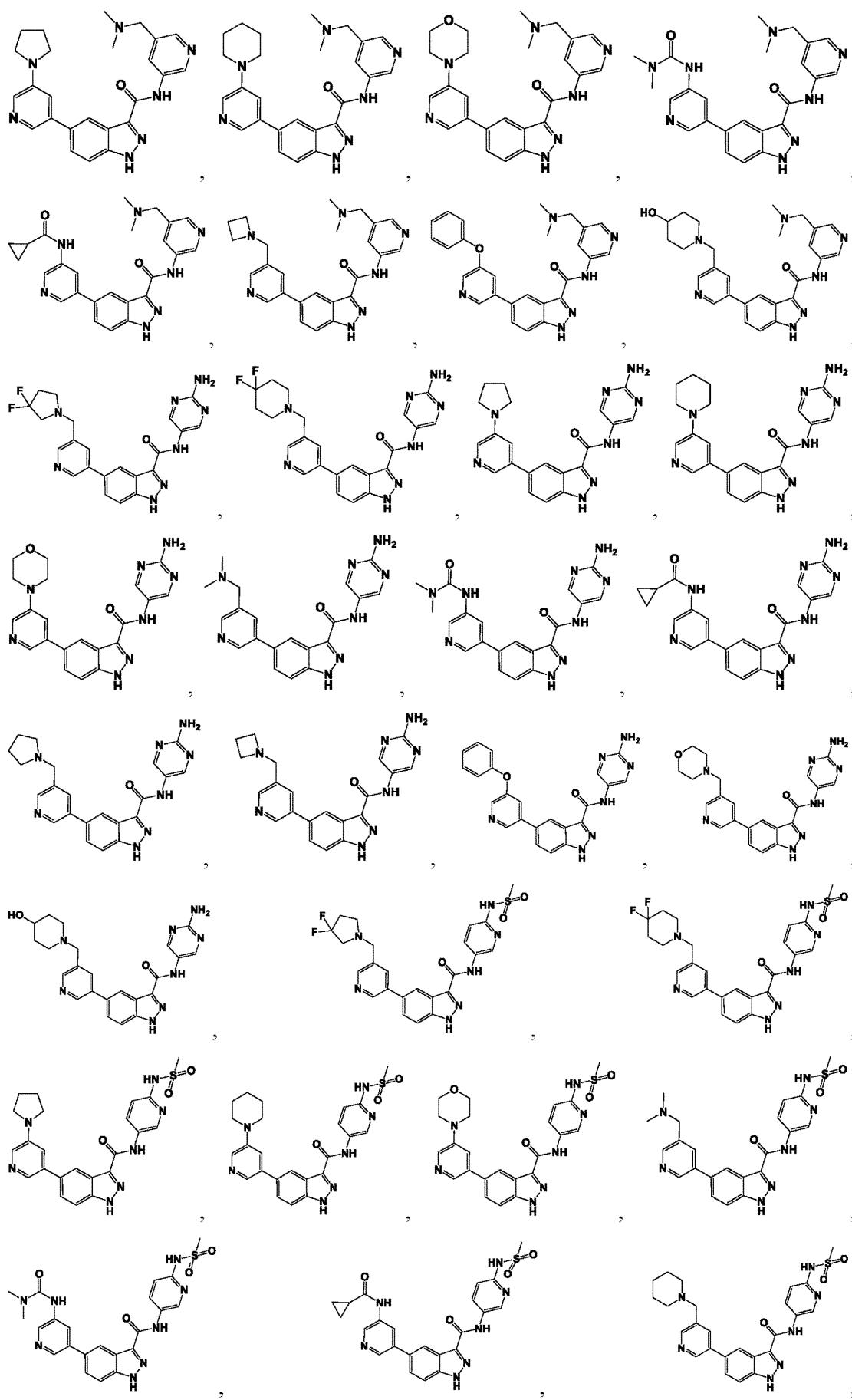
40

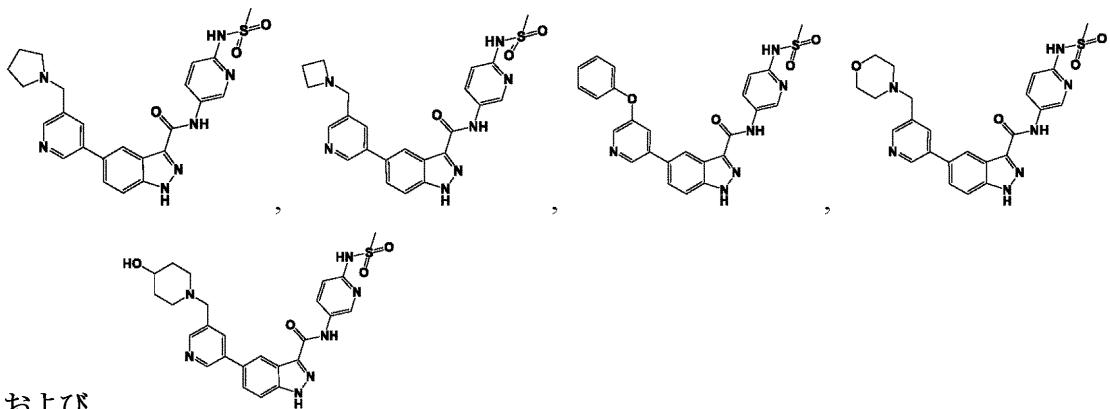












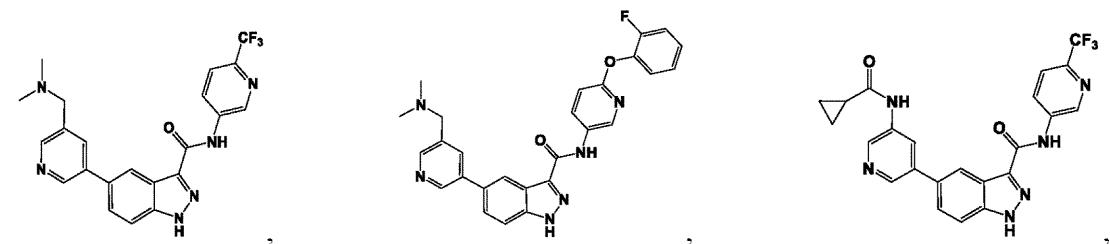
10

および

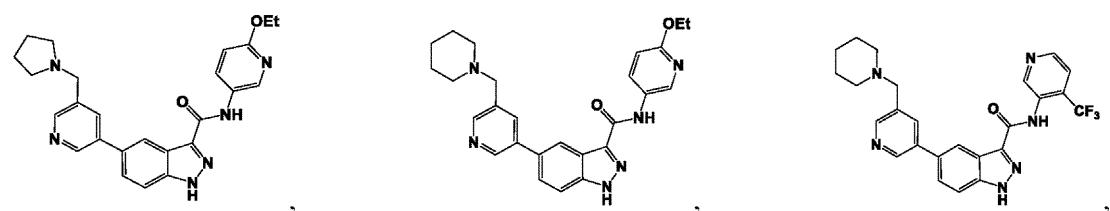
からなる群より選択される構造またはその薬学的に許容される塩を有する、請求項1記載の方法。

【請求項18】

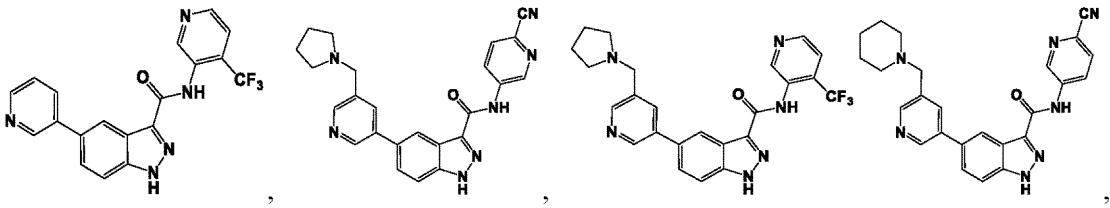
前記化合物が、



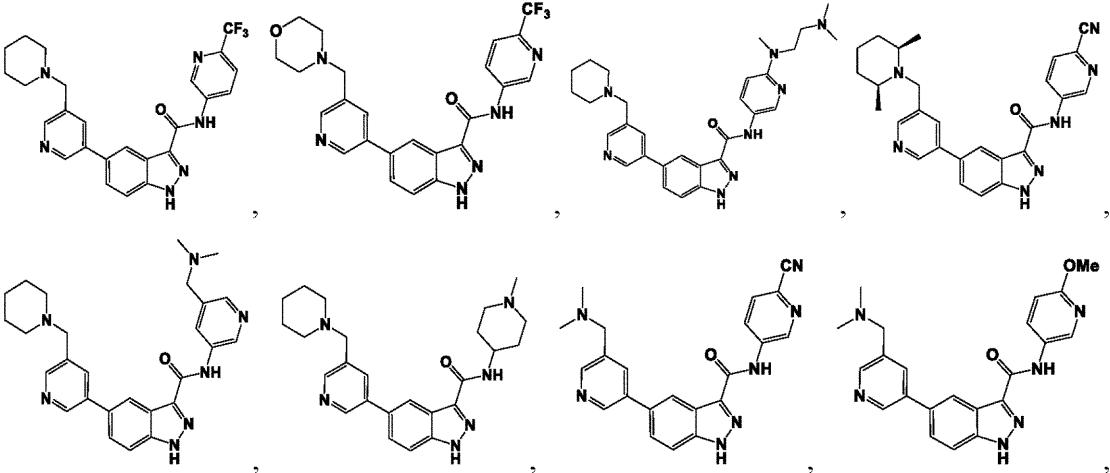
20

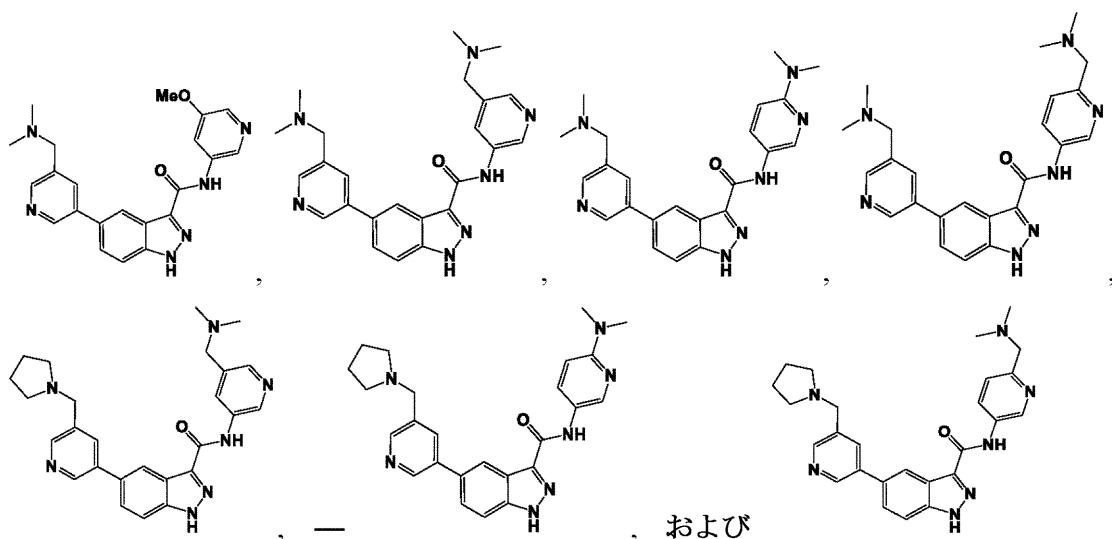


30



40



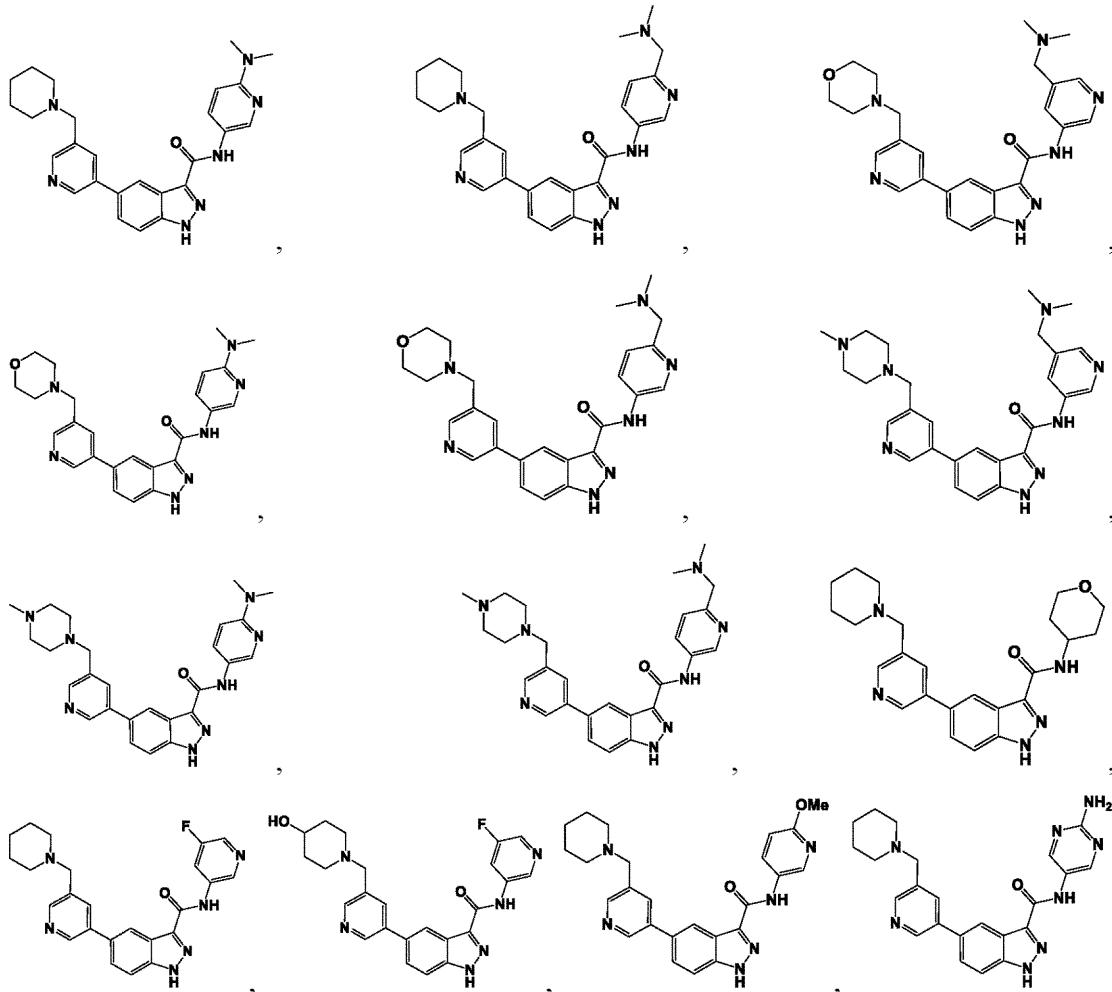


10

からなる群より選択される構造またはその薬学的に許容される塩を有する、請求項17記載の方法。

【請求項 19】

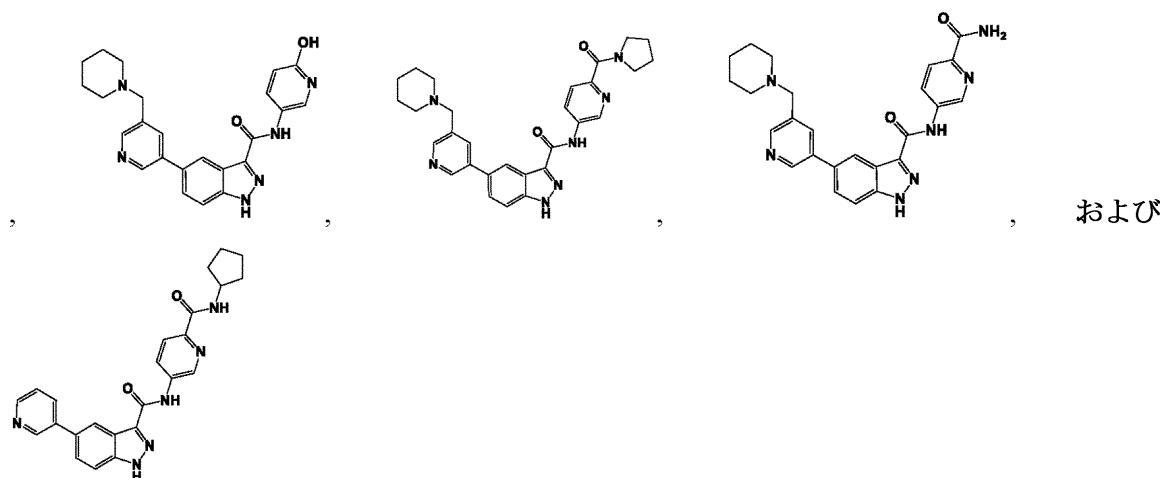
前記化合物が、



20

30

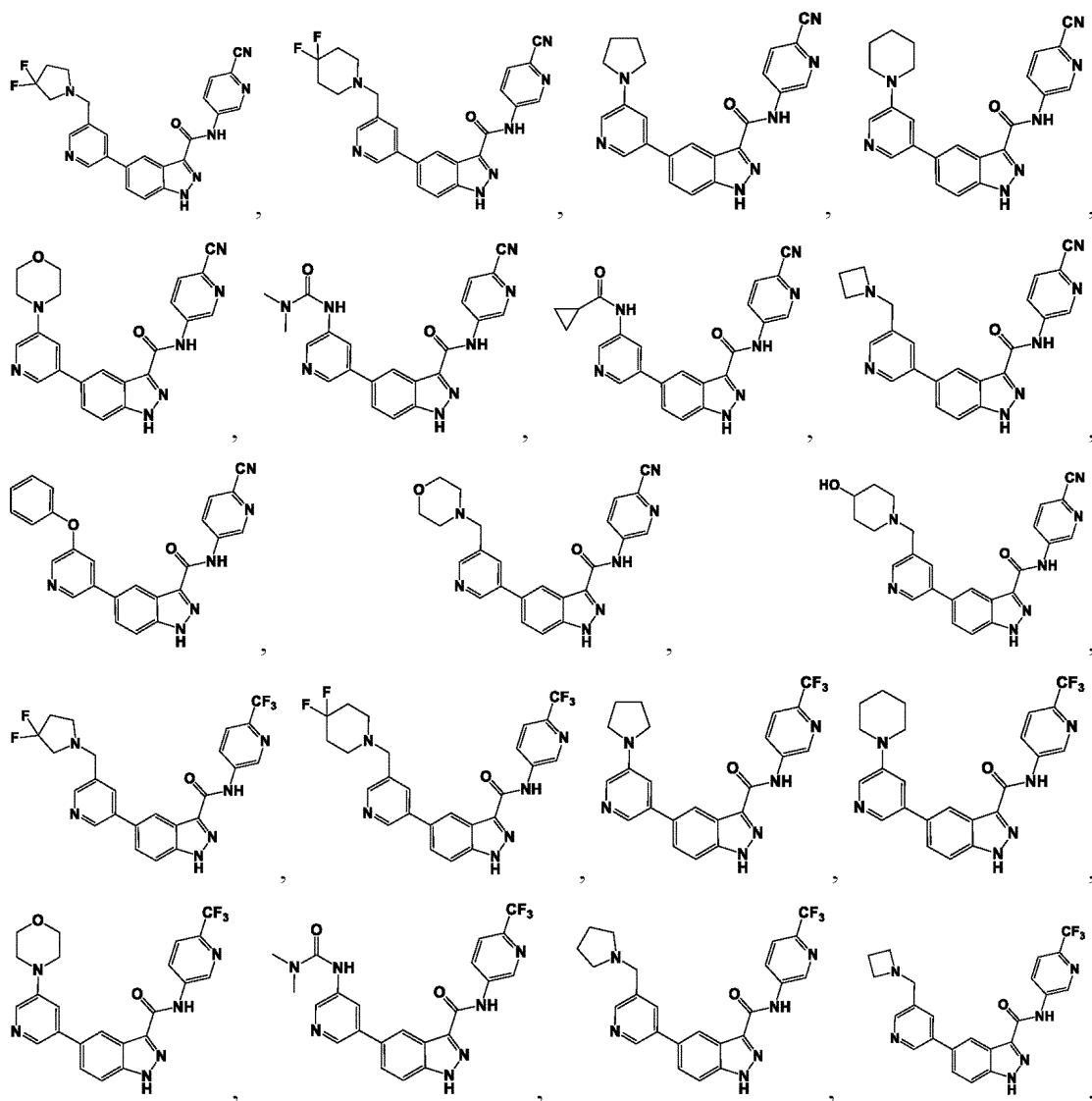
40

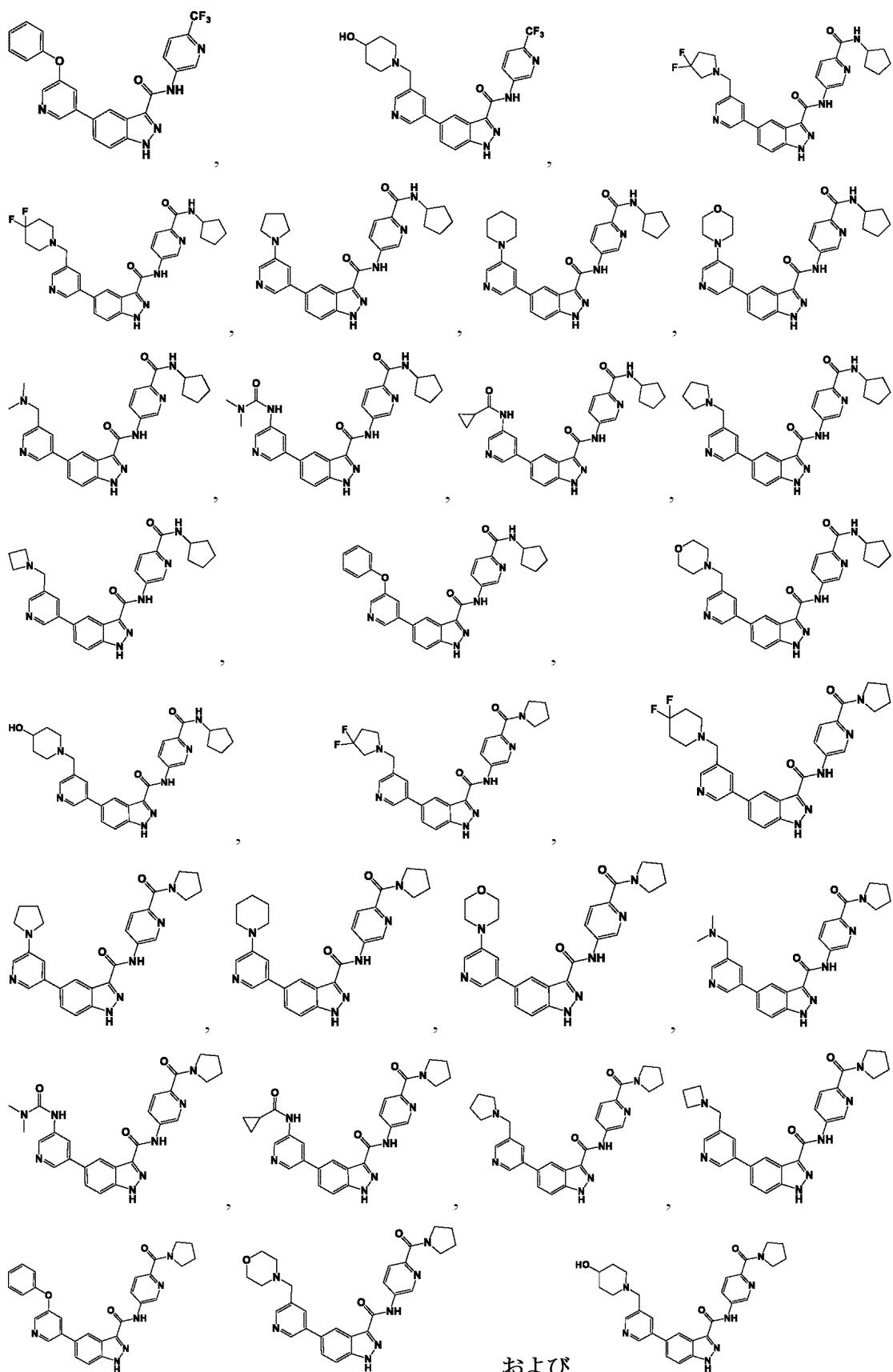


からなる群より選択される構造またはその薬学的に許容される塩を有する、請求項17記載の方法。

【請求項 20】

前記化合物が、

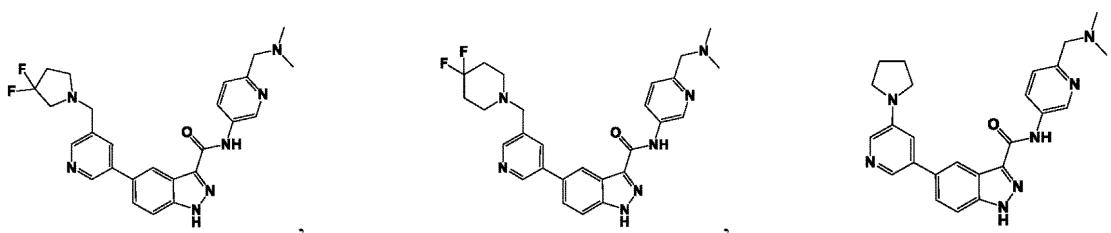




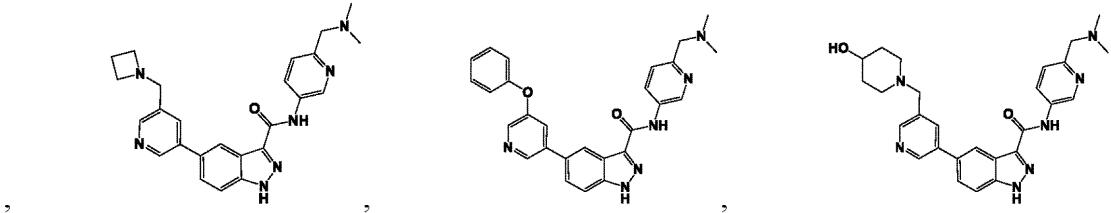
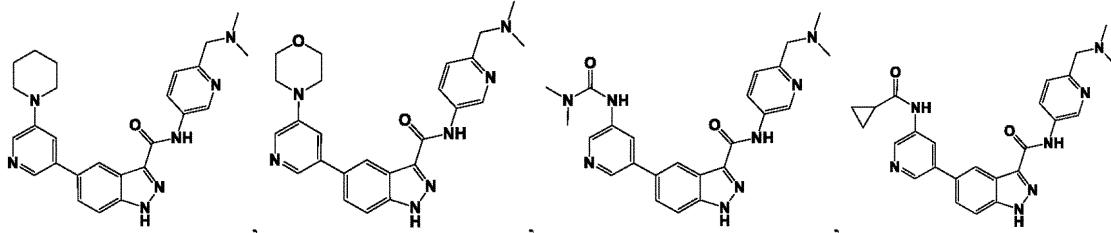
からなる群より選択される構造またはその薬学的に許容される塩を有する、請求項17記載の方法。

【請求項 21】

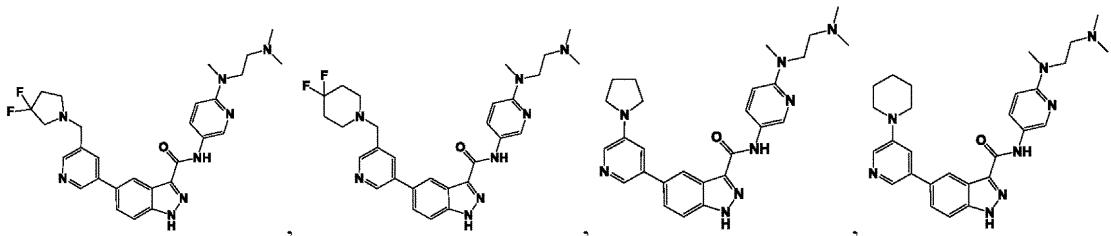
前記化合物が、



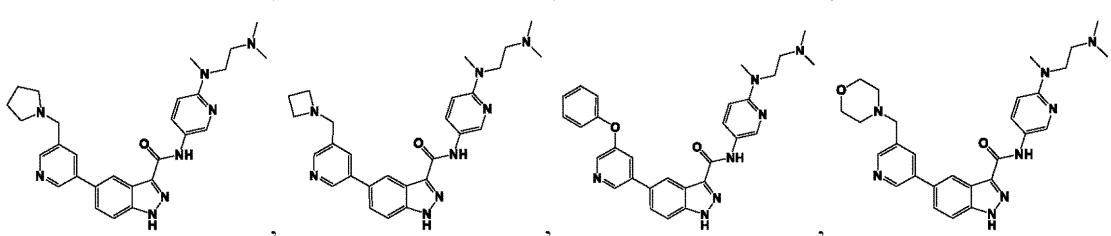
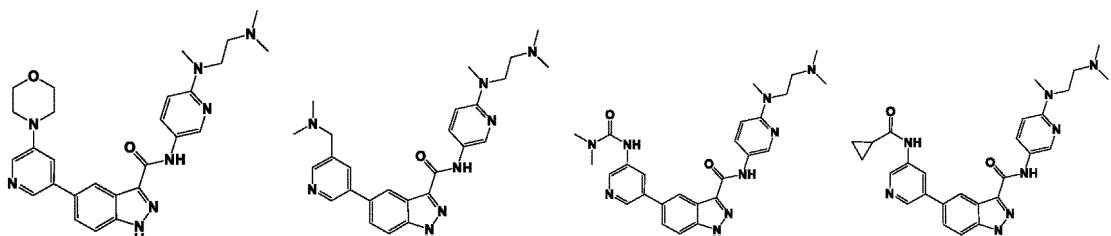
10



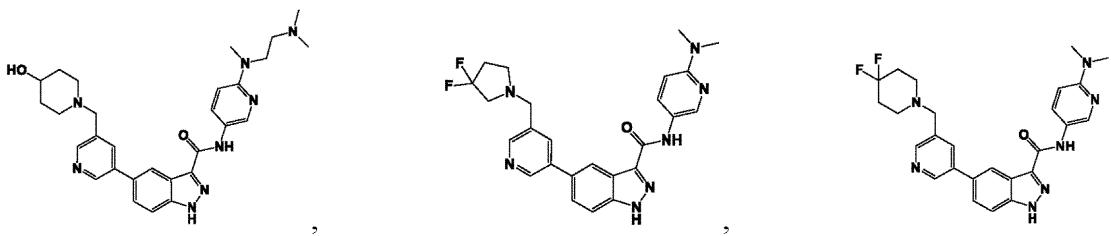
20

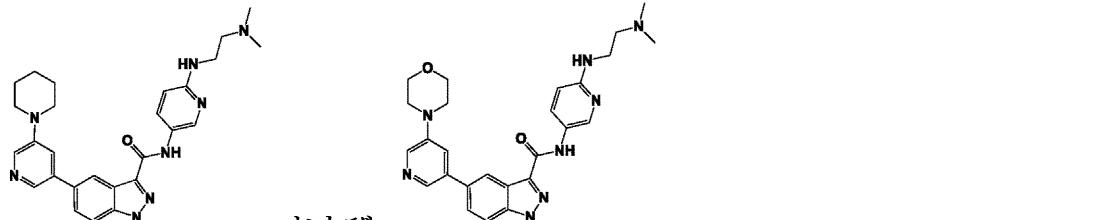
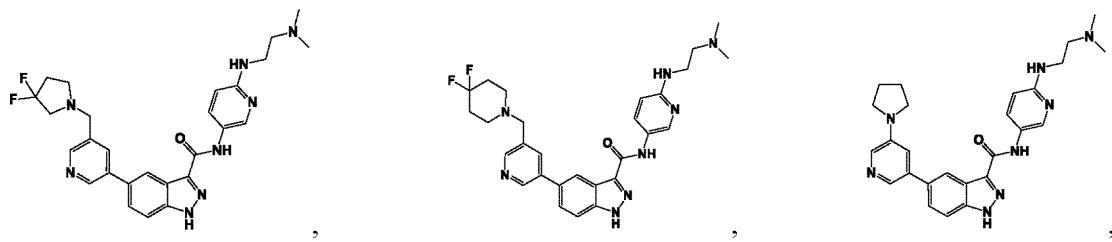
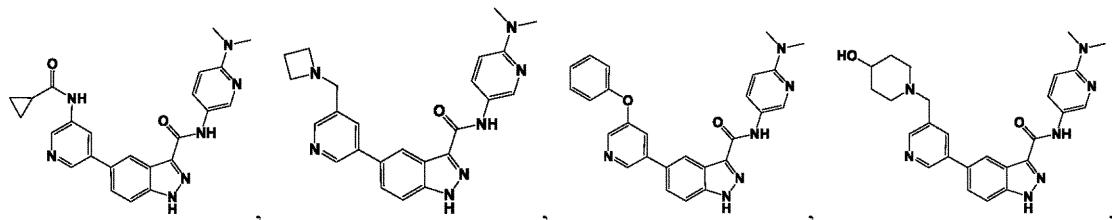
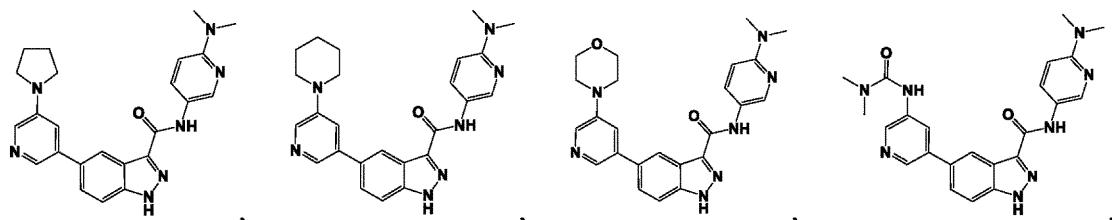


30



40

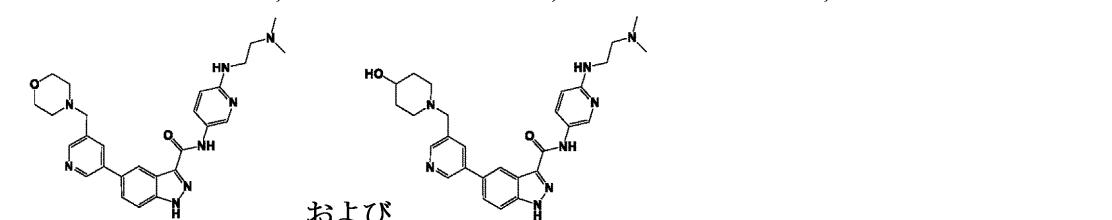
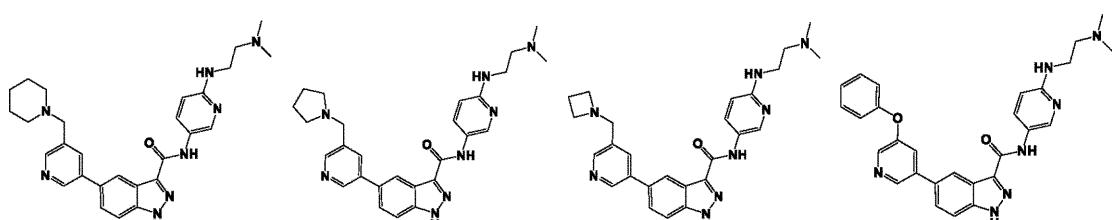
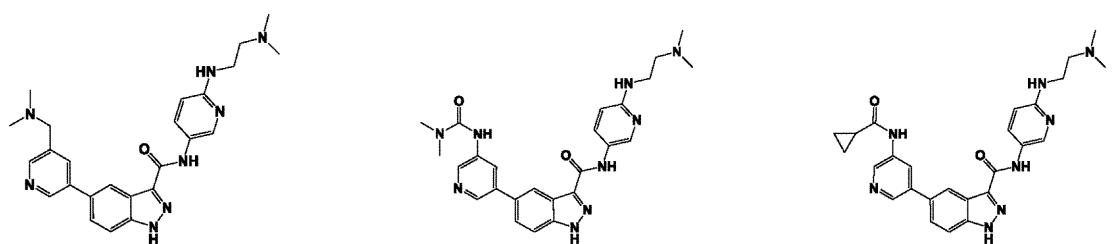




からなる群より選択される構造またはその薬学的に許容される塩を有する、請求項17記載の方法。

【請求項 22】

前記化合物が、



からなる群より選択される構造またはその薬学的に許容される塩を有する、請求項17記載の方法。

10

20

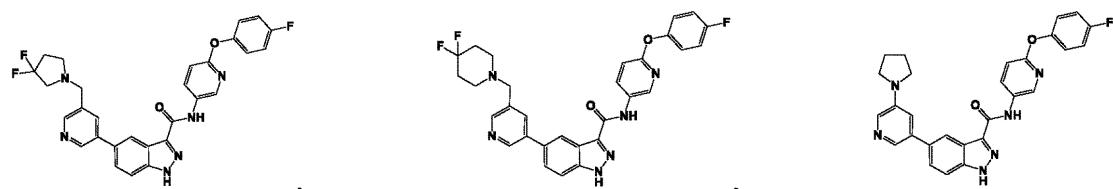
30

40

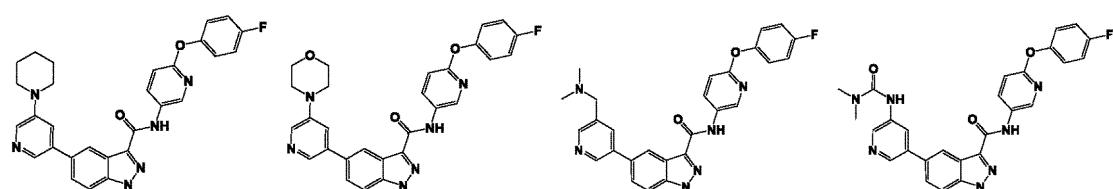
50

【請求項 2 3】

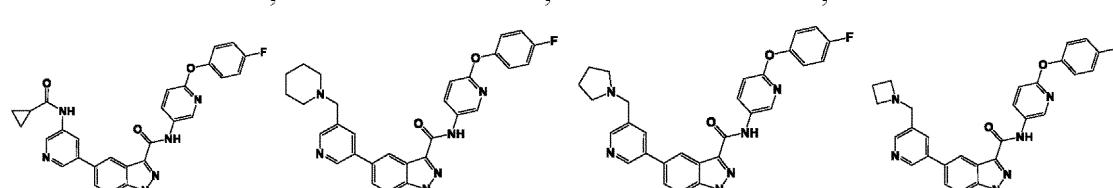
前記化合物が、



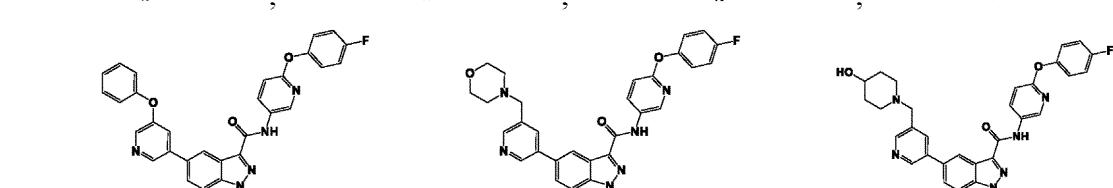
,



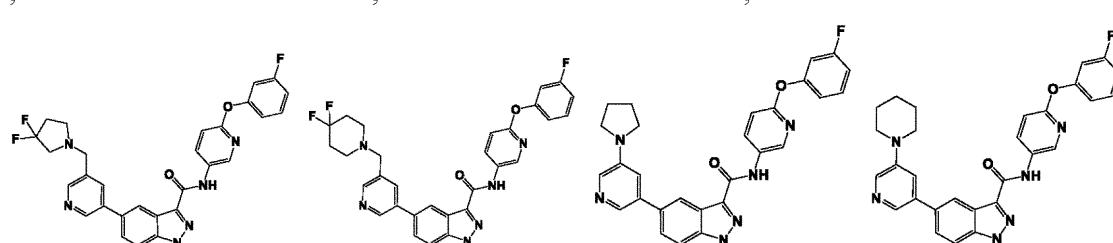
,



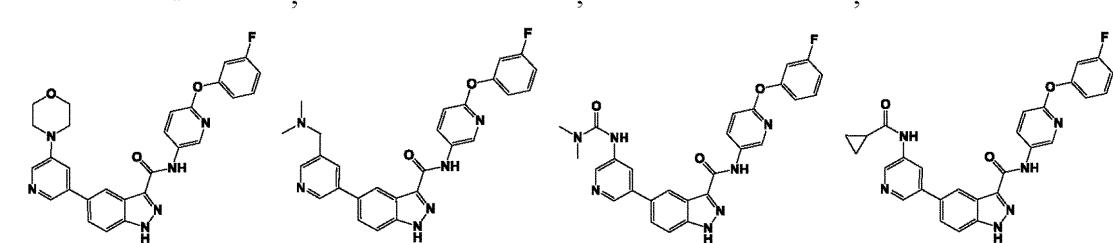
,



,



,

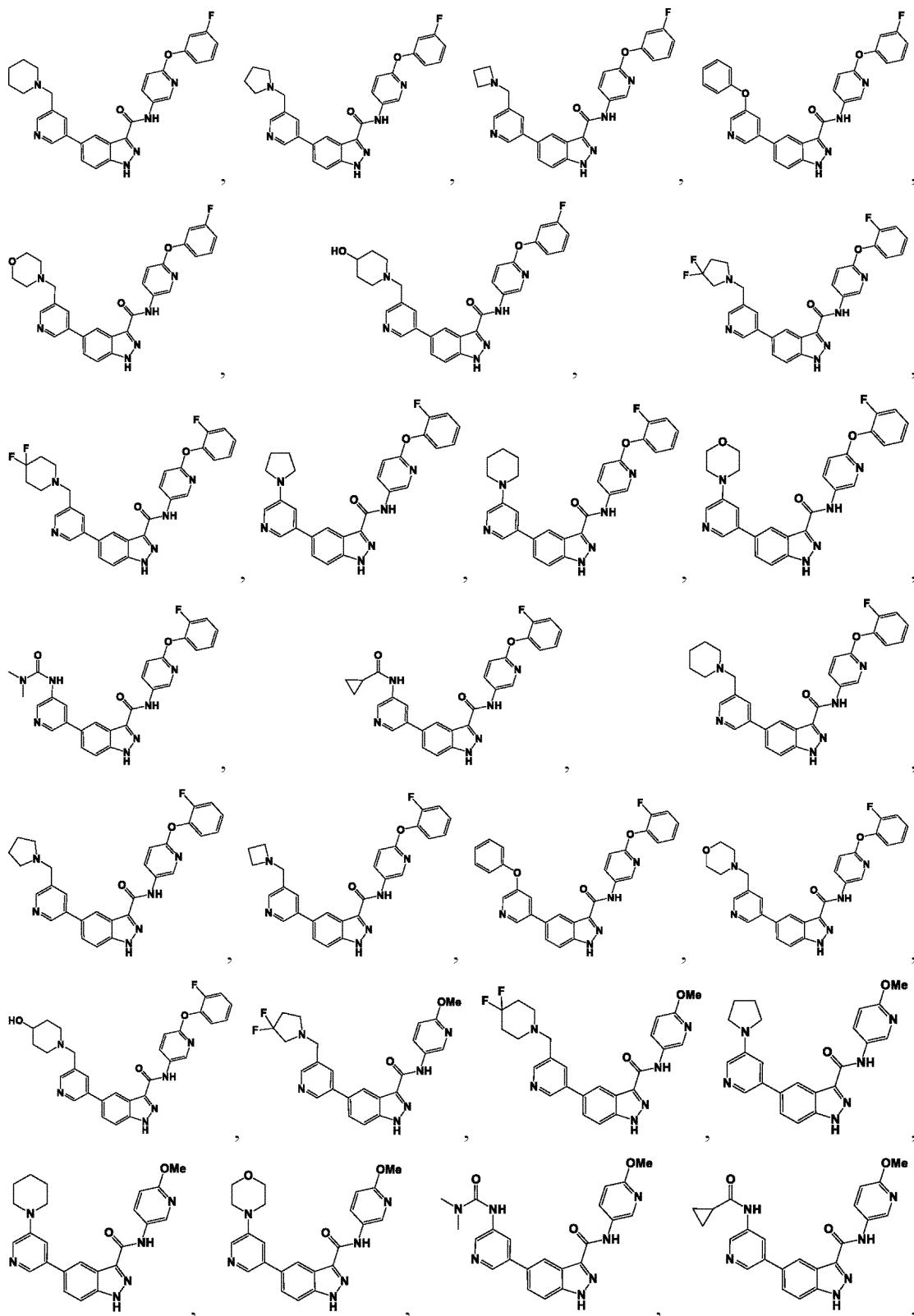


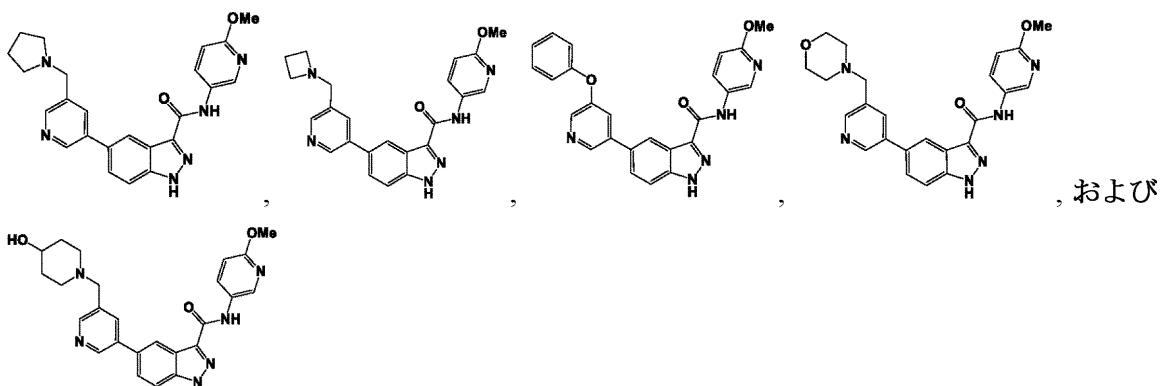
,

10

20

30

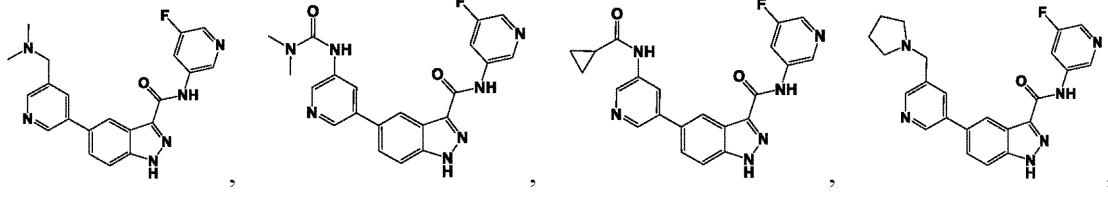
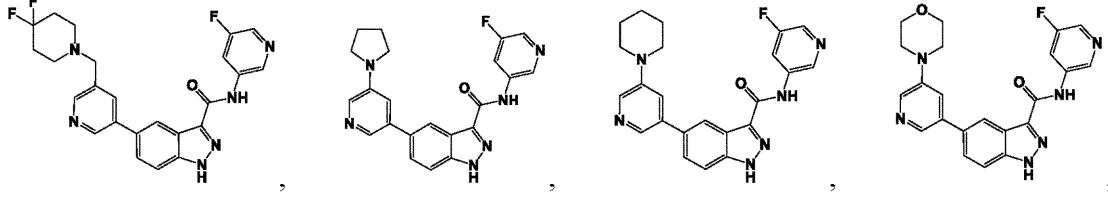
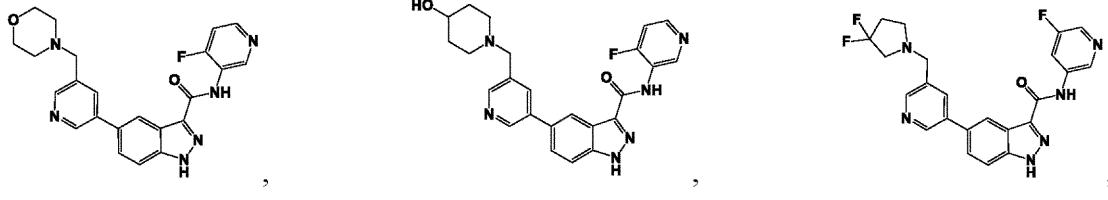
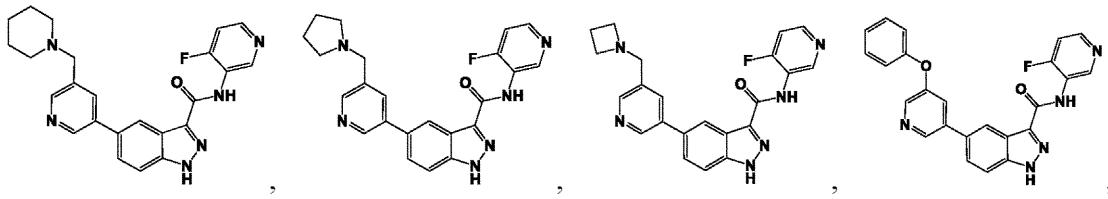
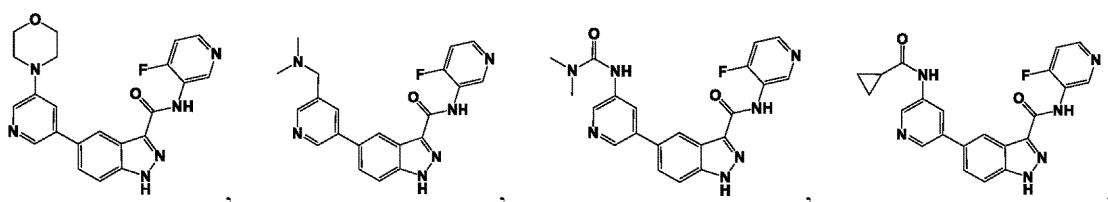
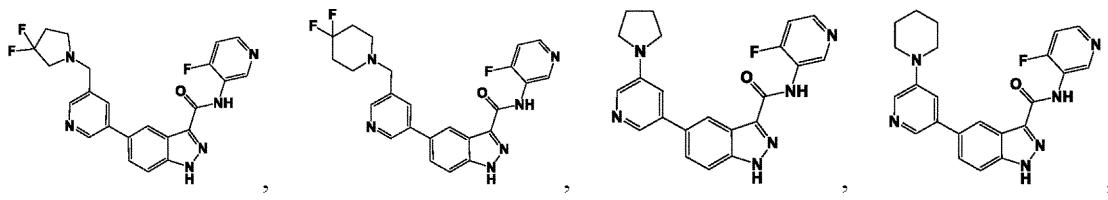


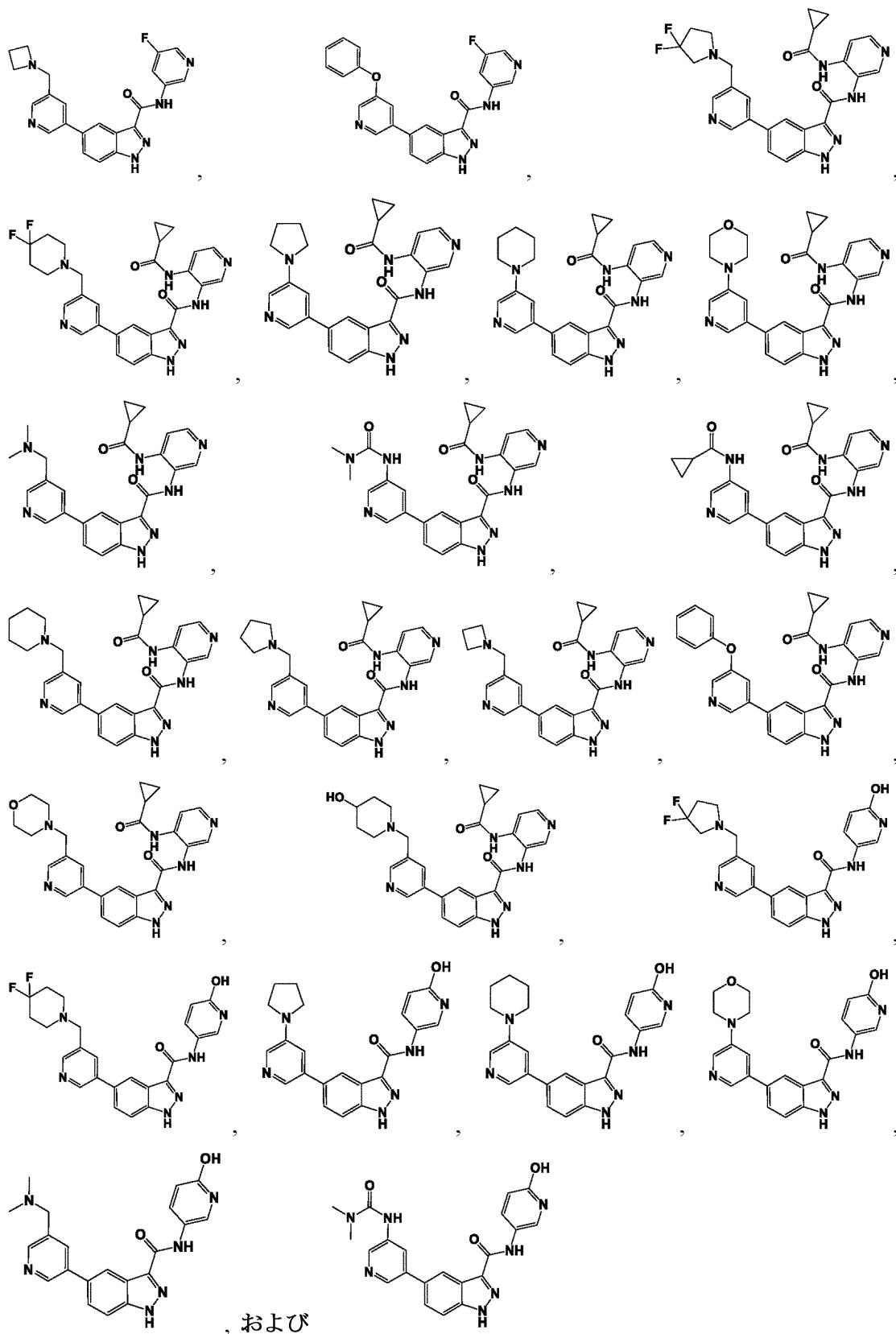


からなる群より選択される構造またはその薬学的に許容される塩を有する、請求項17記載の方法。

【請求項 24】

前記化合物が、

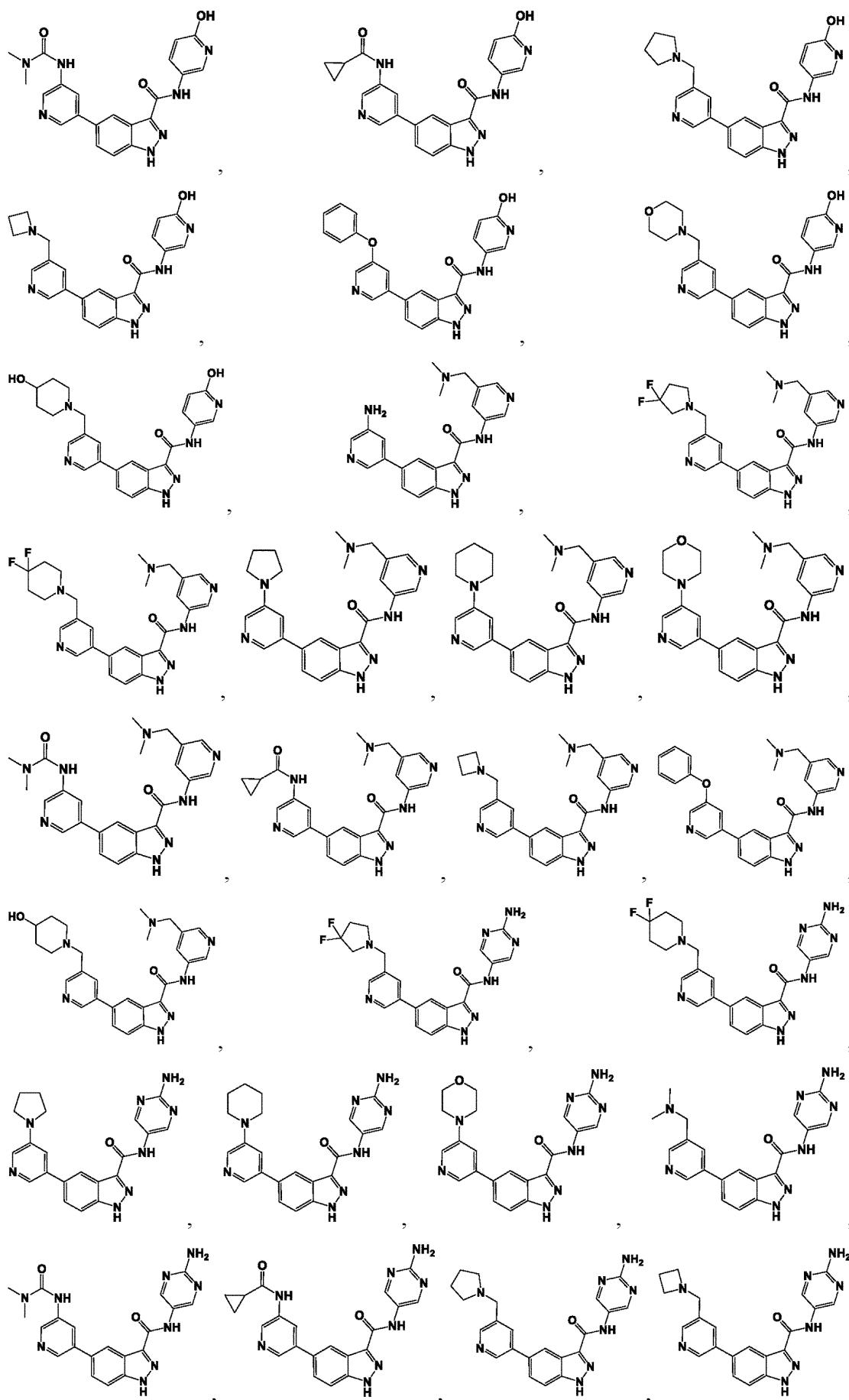


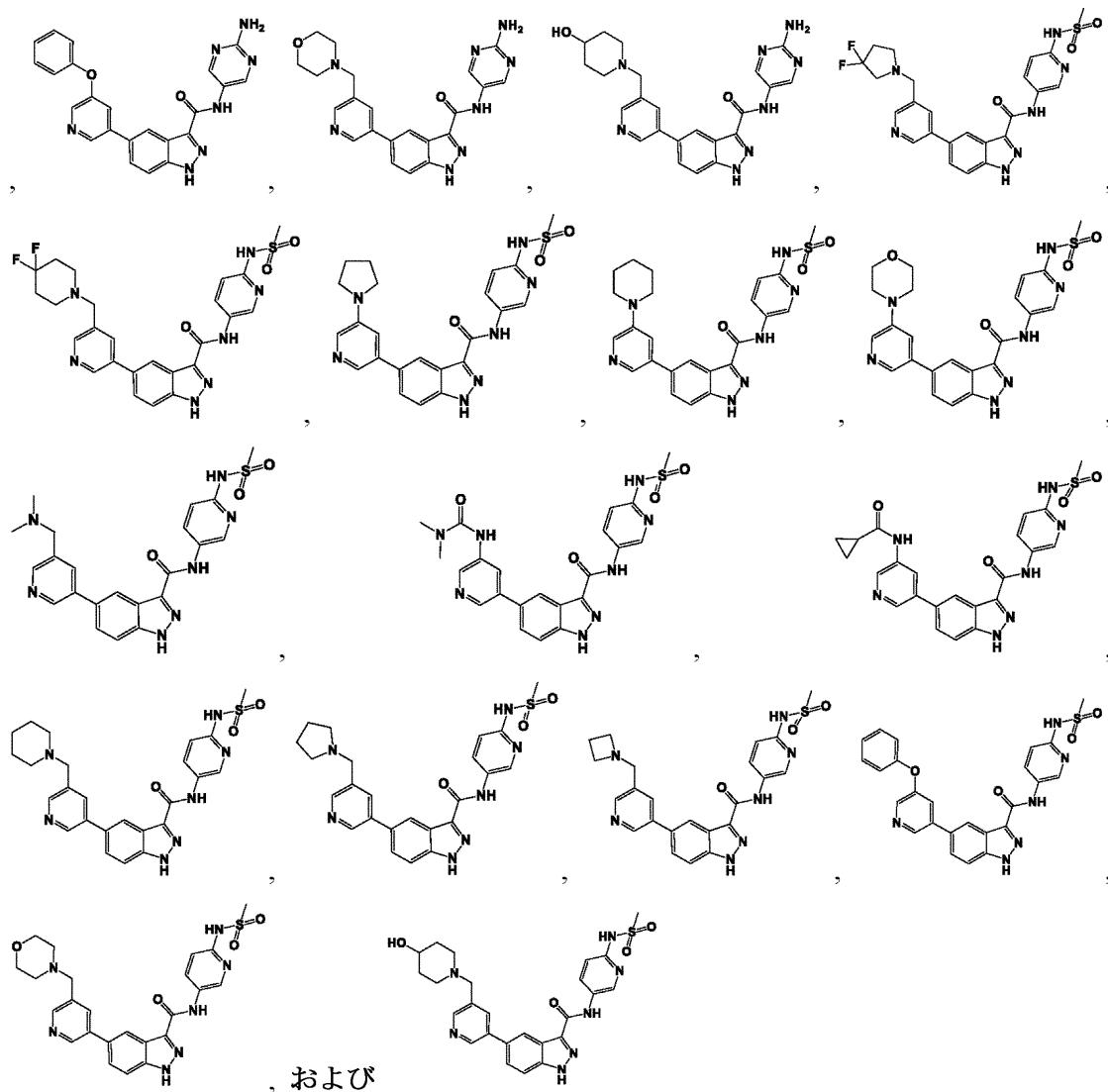


からなる群より選択される構造またはその薬学的に許容される塩を有する、請求項17記載の方法。

【請求項 25】

前記化合物が、



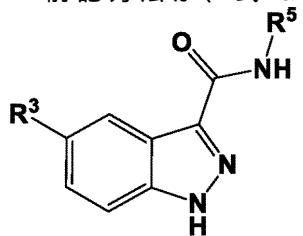


からなる群より選択される構造またはその薬学的に許容される塩を有する、請求項17記載の方法。

【請求項 26】

腱障害、皮膚炎、乾癬、モルフェア、魚鱗癬、レイノー症候群およびダリエー病からなる群より独立して選択される1つまたは複数の疾患または状態の治療方法であって、

前記方法が、式 1a：



Ia

の構造を有する化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を対象（例えば、前記方法を必要とする対象）に投与する工程を含み、

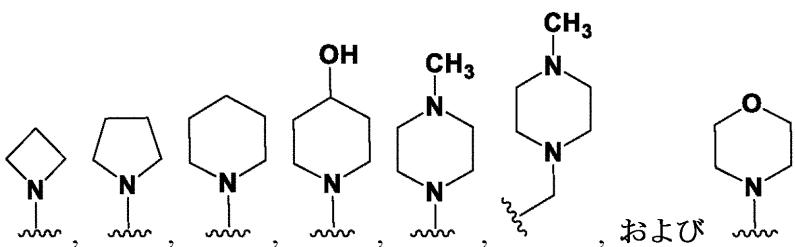
式中、

R^3 は 3-ピリジル R^6 であり、

R^5 は、ピリジル R^7 、-ピリミジニル R^7 および-ピリダジニル R^7 からなる群より選択され、

R^6 は $-CH_2-$ ヘテロシクリル R^8 であり、

R⁷は、H、F、メチル、-NH₂、-CF₃、-CN、-OMe、-SO₂Me、



からなる群よりそれぞれ独立して選択される1~2つの置換基であり、

R^8 は、Hおよびハロゲン化物からなる群よりそれぞれ独立して選択される1~2つの置換基である。

10

前記治療方法。

【請求項 27】

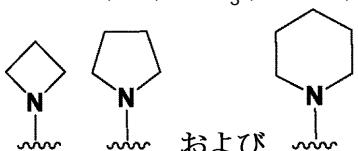
前記 R^6 へテロシクリルが、アゼチジニル R^8 、ピロリジニル R^8 、ピペリジニル R^8 、ピペラジニル R^8 およびモルホリニル R^8 からなる群より選択される、請求項26記載の方法。

【請求項 28】

R^6 が-CH₂ピペリジニル R^8 である、請求項26記載の方法。

【請求項 29】

R^7 が、H、-CF₃、-OMe、-CN、



20

からなる群より選択される、請求項26記載の方法。

【請求項 30】

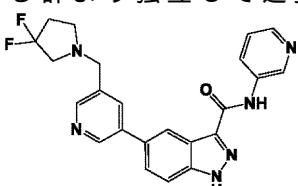
R^8 がHである、請求項27記載の化合物。

【請求項 31】

R^8 がH.48である、請求項28記載の化合物。

【請求項 32】

健障害、皮膚炎、乾癬、モルフェア、魚鱗癬、レイノー症候群およびダリエー病からなる群より独立して選択される1つまたは複数の疾患または状態の治療方法であって、

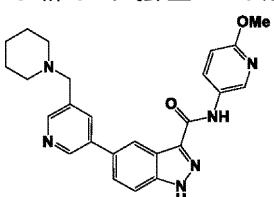


30

の構造を有する化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を対象（例えば、前記方法を必要とする対象）に投与する工程を含む、前記治療方法。

【請求項 33】

健障害、皮膚炎、乾癬、モルフェア、魚鱗癬、レイノー症候群およびダリエー病からなる群より独立して選択される1つまたは複数の疾患または状態の治療方法であって、



40

の構造を有する化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を対象（例えば、前記方法を必要とする対象）に投与する工程を含む、前記治療方法。

【請求項 34】

健障害、皮膚炎、乾癬、モルフェア、魚鱗癬、レイノー症候群およびダリエー病からなる群より独立して選択される1つまたは複数の疾患または状態の治療方法であって、

50



の構造を有する化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を対象（例えば、前記方法を必要とする対象）に投与する工程を含む治療方法。

【請求項 3 5】

前記1つまたは複数の疾患または状態が腱障害である、請求項1～34のいずれか一項記載の方法。 10

【請求項 3 6】

前記腱障害が腱症である、請求項35記載の方法。

【請求項 3 7】

前記腱障害が腱炎である、請求項35記載の方法。

【請求項 3 8】

前記腱障害が腱鞘炎である、請求項35記載の方法。

【請求項 3 9】

前記1つまたは複数の疾患または状態が皮膚炎である、請求項1～34のいずれか一項記載の方法。 20

【請求項 4 0】

前記皮膚炎が接触性皮膚炎である、請求項39記載の方法。

【請求項 4 1】

前記皮膚炎がアトピー性皮膚炎である、請求項39記載の方法。

【請求項 4 2】

前記1つまたは複数の疾患または状態が乾癬である、請求項1～34のいずれか一項記載の方法。 30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願

本出願は、2016年10月21日に出願された米国特許仮出願第62/411,478号の恩典を主張し、その出願は、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。 40

【0 0 0 2】

技術分野

本開示は、腱障害、皮膚炎、乾癬、モルフェア、魚鱗癬、レイノー症候群およびダリエー病からなる群より独立して選択される1つまたは複数の疾患または状態を治療する際に、および/または創傷治癒を促進するために、1つまたは複数のインダゾール-3-カルボキサミド化合物またはその塩もしくは類似体を使用することを特徴とする。該方法は、本明細書のいずれかの箇所に記載されているように、治療有効量の1つまたは複数のインダゾール-3-カルボキサミド化合物またはその塩もしくは類似体を対象（例えば、該方法を必要とする対象）に投与する工程を含む。 40

【背景技術】

【0 0 0 3】

背景

パターン形成とは、胚細胞が、分化した組織の規則正しい空間的配置を形成する活性である。これらのパターン形成効果の根底にある機構に関する考察は、通常、パターン形成されている組織から適切な応答を引き出すシグナル伝達分子の分泌に集中している。そのようなシグナル伝達分子の同定を目的とした最近の研究は、少数の遺伝子ファミリーの個々のメンバーによってコードされる分泌タンパク質に関係している。

【0 0 0 4】

10

20

30

40

50

Wnt成長因子ファミリーは、マウスで同定された10を超える遺伝子と、ヒトで同定された少なくとも19の遺伝子とを含む。シグナル伝達分子のWntファミリーのメンバーは、無脊椎動物および脊椎動物の発生中に多くの重要な短距離および長距離のパターン形成プロセスを仲介する。Wntシグナル伝達経路は、成長および分化を調節する誘導的相互作用におけるその重要な役割について公知であり、後胚期の組織完全性の恒常性維持に重要な役割を果たす。Wntは、c-myc、c-jun、fra-1およびサイクリンD1を含む遺伝子の発現を刺激する細胞質-カテニンを安定化させる。さらに、Wntシグナル伝達の誤調節は発生異常を引き起こす可能性があり、いくつかのヒト癌の発生に関係付けられている。さらに最近では、Wnt経路は、現時点で皮膚、血液、腸、前立腺、筋肉および神経系を含む増えつつある成体組織の一覧に含まれる幹細胞または前駆細胞の維持に関係付けられている。

10

【0005】

また、Wnt経路の病理学的活性化は、西欧諸国のあるべき散発性症例の85%超に大腸癌を引き起こす初期事象であると考えられている。Wnt経路の活性化はまた、肝細胞癌、乳癌、卵巣癌、肺癌、黒色腫、中皮腫、リンパ腫および白血病に関して広く報告されている。癌に加えて、Wnt経路の阻害剤は、幹細胞研究、または糖尿病性網膜症、肺線維症、慢性関節リウマチ、強皮症、ならびに真菌およびウイルス感染、および骨および軟骨疾患などの異常なWnt活性化を特徴とするあるべき疾患の治療に使用することができる。このように、これはこの分野にとって非常に興味深い治療標的である。

【0006】

癌に加えて、Wntシグナル伝達成分の変異に起因する遺伝病の多くの症例が存在する。
多くの疾患のうちのいくつかの例は、アルツハイマー病 [Proc.Natl.Acad.Sci.U S A (2007), 104 (22), 9434-9] 、変形性関節症、大腸ポリポーシス [Science (1991), 253 (5020), 665-669] 、骨密度および眼中血管欠損症（骨粗鬆症-偽性神経膠腫症候群、OPPG） [N Engl.J.Med. (2002), 346 (20), 1513-21] 、家族性滲出性硝子体網膜症 [Hum.Mutat. (2005), 26 (2), 104-12] 、網膜血管形成 [Nat.Genet. (2002), 32 (2), 326-30] 、早期冠動脈疾患 [Science (2007), 315 (5816), 1278-82] 、無四肢症候群 [Am.J.Hum.Genet. (2004), 74 (3), 558-63] 、ミュラー管退行および男性化 [Engl.J.Med. (2004), 351 (8), 792-8] 、SERKAL症候群 [Am.J.Hum.Genet. (2008), 82 (1), 39-47] 、2型糖尿病 [Am.J.Hum.Genet. (2004), 75 (5), 832-43; N Engl.J.Med. (2006), 355 (3), 241-50] 、Fuhrmann症候群 [Am.J.Hum.Genet. (2006), 79 (2), 402-8] 、Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzelアザラシ肢症候群 [Am.J.Hum.Genet. (2006), 79 (2), 402-8] 、歯-爪-皮膚異形成 [Am.J.Hum.Genet. (2007), 81 (4), 821-8] 、肥満 [Diabetologia (2006), 49 (4), 678-84] 、裂手/足奇形 [Hum.Mol.Genet. (2008), 17 (17), 2644-53] 、尾部重複体症候群 [Am.J.Hum.Genet. (2006), 79 (1), 155-62] 、歯牙無形成 [Am.J.Hum.Genet. (2004), 74 (5), 1043-50] 、ウィルムス腫瘍 [Science (2007), 315 (5812), 642-5] 、骨格形成異常 [Nat.Genet. (2009), 41 (1), 95-100] 、巢状皮膚低形成 [Nat.Genet. (2007), 39 (7), 836-8] 、常染色体劣性爪甲欠損 [Nat.Genet. (2006), 38 (11), 1245-7] 、神經管欠損 [N Engl.J.Med. (2007), 356 (14), 1432-7] 、アルファ-サラセミア (ATRX) 症候群 [The Journal of Neuroscience (2008), 28 (47), 12570-12580] 、脆弱X染色体症候群 [PLoS Genetics (2010), 6 (4), e1000898] 、ICF症候群、アンジェルマン症候群 [Brain Research Bulletin (2002), 57 (1), 109-119] 、プラダー-ウィリ症候群 [Journal of Neuroscience (2006), 26 (20), 5383-5392] 、ベックウィズ-ヴィーデマン症候群 [Pediatric and Developmental Pathology (2003), 6 (4), 299-306] ならびにレット症候群である。

20

【0007】

Wntシグナル伝達経路による細胞シグナル伝達の調節は、神経回路の形成にとって重要である。Wnt経路は、神経組織内で、とりわけ、軸索誘導、樹状突起発達およびシナップス構築を調節する。Wnt経路は、様々な受容体を通して、多様なシグナル伝達経路と、細胞骨格上の局所的变化または核機能を含む全体的な細胞变化をもたらす他のプロセスと活性化および/または調節する。最近になって、ニューロン結合の形成および改良に不可欠

30

40

50

なニューロン活性とWntシグナル伝達との関連が明らかにされている。実際に、ニューロン活性は、様々なWntタンパク質の放出とそれらの受容体の局在化とを調節する。Wnt経路は、ニューロン活性または経験によって誘導されるシナプス構造変化を仲介する。Wntシグナル伝達の機能障害が神経障害の一因となることが、証拠から示唆されている [Brain Research Reviews (2000), 33 (1), 1-12; Oncogene (2006) 25 (57), 7545-7553; Molecular Neurodegeneration (2008), 3, 9; Neurobiology of Disease (2010), 38 (2), 148-153; Journal of Neurodevelopmental Disorders (2011), 3 (2), 162-174 and Cold Spring Harbor Perspectives in Biology February (2012), 4 (2)].

【0008】

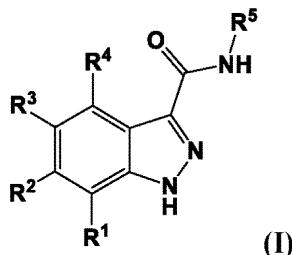
腱障害は、腱の慢性的な障害または傷害であり、これは典型的には、酷使または老化などの腱のゆるやかな磨耗および裂傷から生じ、腱の変性、衰弱、裂傷および疼痛をもたらす。仕事、スポーツまたは日常的な活動で複数回の繰り返し動作をする傾向がある人では、腱障害を発症する可能性が高まりやすい。腱障害は通常、患部の疼痛、硬直、および強度の低下を引き起こす。

【0009】

皮膚障害は多くの人にとって一般的な病気である。最も一般的なもの的一部には、皮膚炎（湿疹としても公知である）および乾癬がある。皮膚炎および乾癬はどちらも、これらの状態が起こる身体上の部位にかかわらず、対象に深刻な肉体的および/または精神的苦痛を引き起こす可能性がある。

【0010】

国際公開公報第2013/040215号は、式(I)を有するインダゾール-3-カルボキサミド、およびWnt/B-カテニンシグナル伝達経路阻害剤としてのそれらの使用を記載している。



【発明の概要】

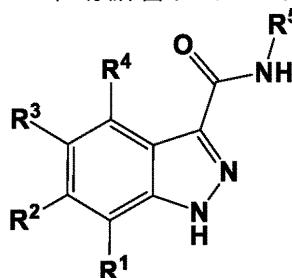
【0011】

概要

本開示は、腱障害、皮膚炎、乾癬、モルフェア、魚鱗癬、レイノー症候群およびダリエー病からなる群より独立して選択される1つまたは複数の疾患または状態を治療する際に、および/または創傷治癒を促進するために、1つまたは複数のインダゾール-3-カルボキサミド化合物またはその塩もしくは類似体を使用することを特徴とする。該方法は、本明細書のいずれかの箇所に記載されているように、治療有効量の1つまたは複数のインダゾール-3-カルボキサミド化合物またはその塩もしくは類似体を対象（例えば、該方法を必要とする対象）に投与する工程を含む。

【0012】

本明細書において開示される一態様は、式I：



I

10

20

30

40

50

の構造を有するインダゾール-3-カルボキサミド化合物、ならびにそのプロドラッグおよび薬学的に許容される塩を投与する工程を含む。

【0013】

式(1)のいくつかの態様では、

R^1 、 R^2 および R^4 は、H、 C_{1-9} アルキル、ハロゲン化物、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-XR^{10}$ 、CN、 $-OCF_3$ および $-CF_3$ からなる群より独立して選択され、

R^3 は、カルボシクリル R^6 、ヘテロシクリル R^6 、アリール R^6 およびヘテロアリール R^6 からなる群より選択され、

R^5 は、 $-(C_{1-9}\text{アルキル})_n$ カルボシクリル R^7 、 $-(C_{1-9}\text{アルキル})_n$ ヘテロシクリル R^7 、 $-(C_{1-9}\text{アルキル})_n$ アリール R^7 および $-(C_{1-9}\text{アルキル})_n$ ヘテロアリール R^7 からなる群より選択され、
10

各 R^6 は、H、 C_{1-9} アルキル、ハロゲン化物、アミノ、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-XR^{10}$ 、 $-(C_{1-9}\text{アルキル})_n$ カルボシクリル R^8 、 $-(C_{1-9}\text{アルキル})_n$ ヘテロシクリル R^8 、 $-(C_{1-9}\text{アルキル})_n$ アリール R^8 、 $-(C_{1-9}\text{アルキル})_n$ ヘテロアリール R^8 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-N(R^{10})C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_{1-9}\text{アルキル})_nN(R^{10})_2$ 、 $-(C_{1-9}\text{アルキル})_nN(R^{10})SO_2R^{11}$ および $-SO_2R^{11}$ からなる群よりそれぞれ選択される1~5つの置換基であり、

各 R^7 は、H、 C_{1-9} アルキル、ハロゲン化物、アミノ、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-XR^{10}$ 、 $-(C_{1-9}\text{アルキル})_n$ カルボシクリル R^9 、 $-(C_{1-9}\text{アルキル})_n$ ヘテロシクリル R^9 、 $-(C_{1-9}\text{アルキル})_n$ アリール R^9 、 $-(C_{1-9}\text{アルキル})_n$ ヘテロアリール R^9 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-N(R^{10})C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_{1-9}\text{アルキル})_nN(R^{10})_2$ 、 $-(C_{1-9}\text{アルキル})_nN(R^{10})SO_2R^{11}$ および $-SO_2R^{11}$ からなる群よりそれぞれ選択される1~5つの置換基であり、
20

各 R^8 は、H、 C_{1-3} アルキル、ハロゲン化物、アミノ、 OCF_3 、 $-CF_3-CN$ 、 $-XR^{12}$ 、 $-C(=O)R^{13}$ 、 $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$ 、 $-(C_{1-9}\text{アルキル})_nN(R^{12})_2$ 、 $-(C_{1-9}\text{アルキル})_nN(R^{12})SO_2R^{13}$ および $-SO_2R^{13}$ からなる群よりそれぞれ選択される1~5つの置換基であり、

各 R^9 は、H、 C_{1-3} アルキル、ハロゲン化物、アミノ、 OCF_3 、 $-CF_3-CN$ 、 $-XR^{12}$ 、 $-C(=O)R^{13}$ 、 $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$ 、 $-(C_{1-9}\text{アルキル})_nN(R^{12})_2$ 、 $-(C_{1-9}\text{アルキル})_nN(R^{12})SO_2R^{13}$ および $-SO_2R^{13}$ からなる群よりそれぞれ選択される1~5つの置換基であり、

各 R^{10} は、H、 C_{1-9} アルキル、 $-(C_{1-9}\text{アルキル})_nN(R^{14})_2$ 、 $-(C_{1-9}\text{アルキル})_n$ カルボシクリル R^8 、 $-(C_{1-9}\text{アルキル})_n$ ヘテロシクリル R^8 、 $-(C_{1-9}\text{アルキル})_n$ アリール R^8 および $-(C_{1-9}\text{アルキル})_n$ ヘテロアリール R^8 からなる群より独立して選択され、
30

各 R^{11} は、 C_{1-9} アルキル、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-(C_{1-9}\text{アルキル})_n$ カルボシクリル R^8 、 $-(C_{1-9}\text{アルキル})_n$ ヘテロシクリル R^8 、 $-(C_{1-9}\text{アルキル})_n$ アリール R^8 および $-(C_{1-9}\text{アルキル})_n$ ヘテロアリール R^8 からなる群より独立して選択され、

各 R^{12} は、H、 C_{1-9} アルキル、 $-(C_{1-9}\text{アルキル})_nN(R^{14})_2$ 、 $-(C_{1-9}\text{アルキル})_n$ カルボシクリル、 $-(C_{1-9}\text{アルキル})_n$ ヘテロシクリル、 $-(C_{1-9}\text{アルキル})_n$ アリールおよび $-(C_{1-9}\text{アルキル})_n$ ヘテロアリールからなる群より独立して選択され、

各 R^{13} は、 C_{1-9} アルキル、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-(C_{1-9}\text{アルキル})_n$ カルボシクリル、 $-(C_{1-9}\text{アルキル})_n$ ヘテロシクリル、 $-(C_{1-9}\text{アルキル})_n$ アリールおよび $-(C_{1-9}\text{アルキル})_n$ ヘテロアリールからなる群より独立して選択され、

各 R^{14} は、H、 C_{1-3} アルキル、カルボシクリルおよびアリールからなる群より独立して選択され、
40

各Xは、結合手、 $-O-$ および $-S-$ からなる群より選択され、

各nは0または1である。

【0014】

式(1)の別の態様では、

R^1 、 R^2 および R^4 は、H、 C_{1-9} アルキル、ハロゲン化物、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-XR^{10}$ 、CN、 $-OCF_3$ および $-CF_3$ からなる群より独立して選択され、

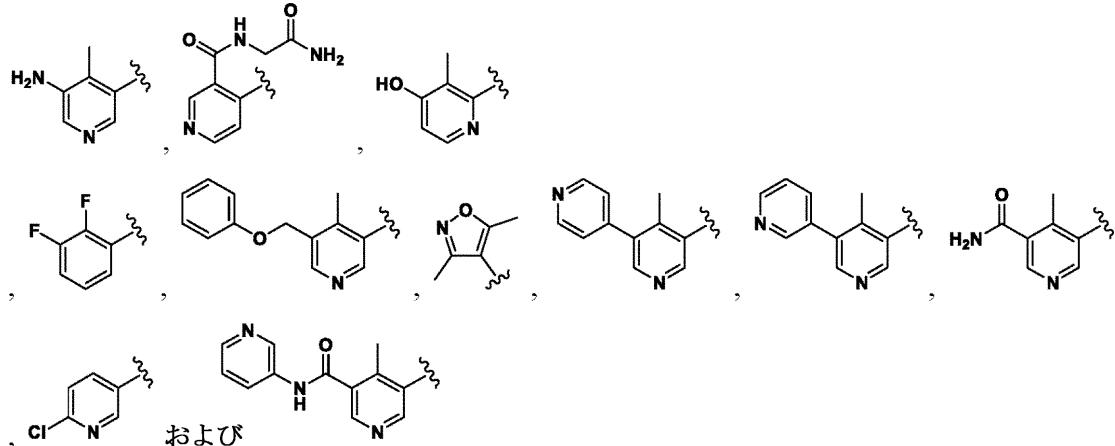
R^3 は、カルボシクリル R^6 、ヘテロシクリル R^6 、アリール R^6 およびヘテロアリール R^6 からなる群より選択され、

いくつかの態様では、 R^3 がヘテロアリールである場合、そのヘテロアリールは、イソキ
50

ノリン、1H-ピロ口 [2,3-c] ピリジンおよびテトラゾールからなる群より選択されないと規定され、

R⁵は、-(C₁₋₉アルキル)_nカルボシクリルR⁷、-(C₁₋₉アルキル)_nヘテロシクリルR⁷、-(C₁₋₉アルキル)_nアリールR⁷および-(C₁₋₉アルキル)_nヘテロアリールR⁷からなる群より選択され、

いくつかの態様では、R¹、R²およびR⁴がHであり、R³が3-ピリジルR⁶、4-ピリジルR⁶、2-ピリジルR⁶、フェニルR⁶、チアゾールR⁶、イミダゾールR⁶、ピリミジンR⁶、オキサゾールR⁶、

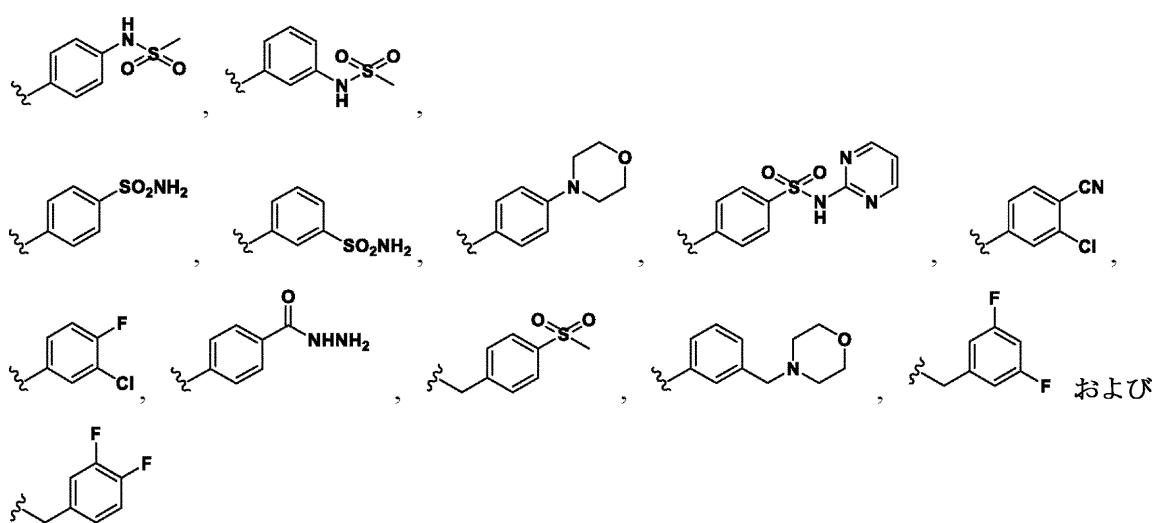


からなる群より選択され、R⁶およびR⁷がともにHである場合、R⁵は4-ピリジルR⁷ではないと規定される。

いくつかの態様では、R¹、R²およびR⁴がHであり、R³が3-ピリジルR⁶、4-ピリジルR⁶およびチアゾールR⁶からなる群より選択され、R⁶およびR⁷がともにHである場合、R⁵は-(CH₂)₂(3-ピリジル)R⁷ではないと規定され、

いくつかの態様では、R¹、R²およびR⁴がHであり、R³が4-ピリジルR⁶であり、R⁶およびR⁷がともにHである場合、R⁵はフェニルR⁷ではないと規定され、

いくつかの態様では、R¹、R²およびR⁴がHであり、R⁵がフェニルR⁷、



からなる群より選択され、R⁶およびR⁷がともにHである場合、R³は3-ピリジルR⁶ではないと規定され、

いくつかの態様では、R¹、R²およびR⁴がHであり、R⁵が



からなる群より選択され、R⁶がHである場合、R³はオキサゾールR⁶ではないと規定され、

いくつかの態様では、R¹、R²およびR⁴がHであり、R⁵が

10

20

30

40

50



からなる群より選択され、R⁶がHである場合、R³はチアゾールR⁶ではないと規定され、

各R⁶は、H、C₁₋₉アルキル、ハロゲン化物、アミノ、-OCF₃、-CF₃、-CN、-XR¹⁰、-(C₁₋₉アルキル)_nカルボシクリルR⁸、-(C₁₋₉アルキル)_nヘテロシクリルR⁸、-(C₁₋₉アルキル)_nアリールR⁸、-(C₁₋₉アルキル)_nヘテロアリールR⁸、-C(=O)R¹¹、-N(R¹⁰)C(=O)R¹¹、-(C₁₋₉アルキル)_nN(R¹⁰)₂、-(C₁₋₉アルキル)_nN(R¹⁰)SO₂R¹¹および-SO₂R¹¹からなる群よりそれぞれ選択される1~5つの置換基であり、

各R⁷は、H、C₁₋₉アルキル、ハロゲン化物、アミノ、-OCF₃、-CF₃、-CN、-XR¹⁰、-(C₁₋₉アルキル)_nカルボシクリルR⁹、-(C₁₋₉アルキル)_nヘテロシクリルR⁹、-(C₁₋₉アルキル)_nアリールR⁹、-(C₁₋₉アルキル)_nヘテロアリールR⁹、-C(=O)R¹¹、-N(R¹⁰)C(=O)R¹¹、-(C₁₋₉アルキル)_nN(R¹⁰)₂、-(C₁₋₉アルキル)_nN(R¹⁰)SO₂R¹¹および-SO₂R¹¹からなる群よりそれぞれ選択される1~5つの置換基であり、

各R⁸は、H、C₁₋₃アルキル、ハロゲン化物、アミノ、OCF₃、-CF₃-CN、-XR¹²、-C(=O)R¹³、-N(R¹²)C(=O)R¹³、-(C₁₋₉アルキル)_nN(R¹²)₂、-(C₁₋₉アルキル)_nN(R¹²)SO₂R¹³および-SO₂R¹³からなる群よりそれぞれ選択される1~5つの置換基であり、

各R⁹は、H、C₁₋₃アルキル、ハロゲン化物、アミノ、-OCF₃、-CF₃-CN、-XR¹²、-C(=O)R¹³、-N(R¹²)C(=O)R¹³、-(C₁₋₉アルキル)_nN(R¹²)₂、-(C₁₋₉アルキル)_nN(R¹²)SO₂R¹³および-SO₂R¹³からなる群よりそれぞれ選択される1~5つの置換基であり、

各R¹⁰は、H、C₁₋₉アルキル、-(C₁₋₉アルキル)_nN(R¹⁴)₂、-(C₁₋₉アルキル)_nカルボシクリルR⁸、-(C₁₋₉アルキル)_nヘテロシクリルR⁸、-(C₁₋₉アルキル)_nアリールR⁸および-(C₁₋₉アルキル)_nヘテロアリールR⁸からなる群より独立して選択され、

各R¹¹は、C₁₋₉アルキル、-N(R¹⁴)₂、-(C₁₋₉アルキル)_nカルボシクリルR⁸、-(C₁₋₉アルキル)_nヘテロシクリルR⁸、-(C₁₋₉アルキル)_nアリールR⁸および-(C₁₋₉アルキル)_nヘテロアリールR⁸からなる群より独立して選択され、

各R¹²は、H、C₁₋₉アルキル、-(C₁₋₉アルキル)_nN(R¹⁴)₂、-(C₁₋₉アルキル)_nカルボシクリル、-(C₁₋₉アルキル)_nヘテロシクリル、-(C₁₋₉アルキル)_nアリールおよび-(C₁₋₉アルキル)_nヘテロアリールからなる群より独立して選択され、

各R¹³は、C₁₋₉アルキル、-N(R¹⁴)₂、-(C₁₋₉アルキル)_nカルボシクリル、-(C₁₋₉アルキル)_nヘテロシクリル、-(C₁₋₉アルキル)_nアリールおよび-(C₁₋₉アルキル)_nヘテロアリールからなる群より独立して選択され、

各R¹⁴は、H、C₁₋₃アルキル、カルボシクリルおよびアリールからなる群より独立して選択され、

各Xは、結合手、-O-および-S-からなる群より選択され、

各nは0または1である。

【0 0 1 5】

いくつかの態様は、一般式(I)の化合物の立体異性体および薬学的に許容される塩を投与する工程を含む。

【0 0 1 6】

いくつかの態様は、一般式(I)の化合物のプロドラッグを投与する工程を含む。

【0 0 1 7】

いくつかの態様は、一般式(I)の化合物を含む薬学的組成物、または薬学的に許容される担体、希釈剤もしくは賦形剤中の薬学的組成物を投与する工程を含む。

【0 0 1 8】

前述の一般的な説明および以下の詳細な説明はともに例示的かつ説明的なものにすぎず、特許請求の範囲に記載の本発明を限定するものではないことを理解されたい。

【図面の簡単な説明】

【0 0 1 9】

【図1】図1は、化合物175に対するヒト大腸癌細胞株(SW480)の曝露が、これらの細胞

10

20

30

40

50

内のWnt/-カテニン活性を用量依存的に阻害したことを示すプロットを表す（EC₅₀ = 152.9nM）。10、3、1、0.3、0.1、0.03、0.01、0.003、0.001および0.0003 μMの試験濃度で化合物175を用いて、Wnt経路の構成的な活性化を有し、ルシフェラーゼに連結したWnt応答性プロモーターを発現するように操作されたヒト大腸癌細胞株（SW480）を処理した。

【図2A】図2A～Cは、化合物175の濃度と対比した、SCXA、テナシンCおよびテノモジュリンをそれぞれ発現するヒト間葉系幹細胞（hMSC）の割合のプロットを表す。750、333.3、166.6、83.3、41.7、21.7、10.8および5.8nMの試験濃度で化合物175を用いて、ヒト間葉系幹細胞を処理した。化合物175に細胞を7日間曝露すると、腱細胞分化のマーカーであるSCXA、テナシンCおよびテノモジュリンの発現が用量依存的に誘導された（EC₅₀ = 139～189nM）。

10

【図2B】図2Aの説明を参照のこと。

【図2C】図2Aの説明を参照のこと。

【図3】図3は、DMSO、骨形成タンパク質（BMP）および線維芽細胞増殖因子（FGF）、ならびに333nMの濃度の化合物175を用いて処理したhMSC内のSCXA、テナシンCおよびテノモジュリンの発現の画像である。

【図4】図4A～Bは、THP-1細胞内の腫瘍壊死因子アルファ濃度対THP-1細胞を曝露した化合物175の濃度の対数のプロットと、THP-1細胞内のインターロイキン-6濃度対THP-1細胞を曝露した化合物175の濃度の対数のプロットとをそれぞれ表す。10、3.5、1、0.5、0.1、0.035、0.01、0.005 μMの濃度でDMSO（ビヒクル）または化合物175を用いて、THP-1細胞、すなわちヒト単球細胞株（96ウェルプレート中6×10⁴細胞/ウェル）を処理した。2時間後、処理した細胞を37℃でLPS（50ng/mLで5時間[TNF]および500ng/mlで22時間[IL6]）を用いて刺激して、サイトカインの産生を誘導した。上清（1:1または1:4に希釈）を回収し、TNFおよびIL6 ELISAキットを用いてTNFおよびIL6濃度について分析した。Prism 5を用いて阻害プロファイルおよびEC₅₀を計算した。代表的な画像は、化合物175に対する細胞の曝露が、THP-1細胞のTNF（4A）およびIL6（4B）の産生を用量依存的に阻害し、平均EC₅₀がTNFでは342～547nM、IL6では356～629nMであったことを示す（2つの独立したアッセイおよびアッセイ当たり3回の反復）。

20

【図5】図5は、ラットのアキレス腱；コラゲナーゼ+ビヒクルを用いて処置したラットのアキレス腱；コラゲナーゼ、化合物175およびベンジルアルコールを用いて処置したラットのアキレス腱；ならびにコラゲナーゼおよび化合物175を用いて処置したラットのアキレス腱のグリッド状の画像である。アキレス腱にコラゲナーゼ（50 μl、PBS中10mg/mlのIA型、pH7.4、約469単位/mg）を注射することによってラットの腱障害を誘発するか、対照群ではアキレス腱に対してシャム針穿刺を実施した。1日後、局所適用を介して、ラットに1日1回21日間にわたりビヒクル対照または化合物175（10mg/ml）を投与した。最後の投与の24時間後、腱を分離し、10%緩衝ホルマリンにより固定し、切片にし、H&Eにより染色した。第1群（シャム注射）、第2群（コラゲナーゼ-ビヒクル）、第3群（コラゲナーゼ-化合物175 + 1%BA）および第4群（コラゲナーゼ-化合物175 + 0.5%Tween 80、BAなし）。

30

【図6】図6は、ラットのアキレス腱；コラゲナーゼ+ビヒクルを用いて処置したラットのアキレス腱；コラゲナーゼ、化合物175およびベンジルアルコールを用いて処置したラットのアキレス腱；ならびにコラゲナーゼおよび化合物175を用いて処置したラットのアキレス腱の腱組織学的スコアのプロットである。アキレス腱にコラゲナーゼ（50 μl、PBS中10mg/mlのIA型、pH7.4、約469単位/mg）を注射することによってラットの腱障害を誘発するか、対照群ではアキレス腱に対してシャム針穿刺を実施した。1日後、局所適用を介して、ラットに1日1回21日間にわたりビヒクル対照または化合物175（10mg/ml）を投与した。最後の投与の24時間後、腱を分離し、10%緩衝ホルマリンにより固定し、切片にし、H&Eにより染色した。第1群（シャム注射）、第2群（コラゲナーゼ-ビヒクル）、第3群（コラゲナーゼ-化合物175 + 1%BA）および第4群（コラゲナーゼ-化合物175 + 0.5%Tween 80、BAなし）。腱損傷および炎症の盲検組織学的スコアリングでは、スチューデントのt検定により、BA保存剤を含むまたは含まない化合物175がコラゲナーゼ誘発腱障害を有意に改善したことが示された（それぞれ**p < 0.01および*p < 0.05）。この試験では、第1群に

40

50

ついて合計64の切片、第2群～第4群についてそれぞれ約96の切片をスコアリングした。

【図7】図7は、ラットのKC/GROの血漿中濃度対ビヒクル、ベンジルアルコールを含む化合物175、および化合物175の投与後の経過日数の一連のプロットである。アキレス腱にコラゲナーゼ(50 μl、PBS中10mg/mlのIA型、pH7.4、約469単位/mg)を注射することによって、ラットの腱障害を誘発した。1日後、局所適用を介して、ラットに1日1回21日間にわたりビヒクル対照または化合物175(10mg/ml)を投与した。様々な時点で血液を採取し、ELISAによってKC/GROについて血漿を分析した。第2群(コラゲナーゼ-ビヒクル)、第3群(コラゲナーゼ-化合物175 10mg/mL + 1% BA)および第4群(コラゲナーゼ-化合物175 10mg/mL + 0.5% Tween 80、BAなし)のラットの血漿中の炎症性サイトカインKC/GROの測定。BA保存剤を含むまたは含まない化合物175は、血漿中のKC/GRO濃度を有意に低下させ(p < 0.05、Error! Reference source not foundに示すスチュードントのt検定)、化合物175の抗炎症効果を示した。1群当たり1時点ごとに3回の反復から、これらのデータを生成した(n = 3)。
10

【図8】図8は、ラットのアキレス腱；コラゲナーゼ+ビヒクルを用いて処置したラットのアキレス腱；コラゲナーゼ、3mg/mlの化合物175およびベンジルアルコールを用いて処置したラットのアキレス腱；コラゲナーゼ、10mg/mlの化合物175およびベンジルアルコールを用いて処置したラットのアキレス腱；コラゲナーゼ、3mg/mlの化合物175およびPhxを用いて処置したラットのアキレス腱；ならびにコラゲナーゼ、10mg/mlの化合物175およびPhxを用いて処置したラットのアキレス腱のグリッド状の画像である。アキレス腱にコラゲナーゼ(50 μl、PBS中10mg/mlのIA型、pH7.4、約469単位/mg)を注射することによってラットの腱障害を誘発するか、対照群ではアキレス腱に対してシャム針穿刺を実施した。1日後、局所適用を介して、ラットに1日1回21日間にわたりビヒクルまたは化合物175の局所製剤を投与した。最後の投与の24時間後、腱を分離し、10%緩衝ホルマリンにより固定し、切片にし、H&Eにより染色した。第1群(シャム注射)、第2群(コラゲナーゼ-ビヒクル + 0.5% Phx)、第3群(コラゲナーゼ-化合物175 3mg/ml + 0.5% BA)、第4群(コラゲナーゼ-化合物175 10mg/ml + 0.5% BA)、第5群(コラゲナーゼ-化合物175 3mg/ml + 0.5% Phx)および第6群(コラゲナーゼ-化合物175 10mg/ml + 0.5% Phx)。
20

【図9】図9は、ラットのアキレス腱；コラゲナーゼ+ビヒクルを用いて処置したラットのアキレス腱；コラゲナーゼ、3mg/mlの化合物175およびベンジルアルコールを用いて処置したラットのアキレス腱；コラゲナーゼ、10mg/mlの化合物175およびベンジルアルコールを用いて処置したラットのアキレス腱；コラゲナーゼ、3mg/mlの化合物175およびPhxを用いて処置したラットのアキレス腱；ならびにコラゲナーゼ、10mg/mlの化合物175およびPhxを用いて処置したラットのアキレス腱の腱組織学的スコアのプロットである。アキレス腱にコラゲナーゼ(50 μl、PBS中10mg/mlのIA型、pH7.4、約469単位/mg)を注射することによってラットの腱障害を誘発するか、対照群ではアキレス腱に対してシャム針穿刺を実施した。1日後、局所適用を介して、ラットに1日1回21日間にわたりビヒクルまたは化合物175の局所製剤を投与した。最後の投与の24時間後、腱を分離し、10%緩衝ホルマリンにより固定し、切片にし、H&Eにより染色した。第1群(シャム注射)、第2群(コラゲナーゼ-ビヒクル + 0.5% Phx)、第3群(コラゲナーゼ-化合物175 3mg/ml + 0.5% BA)、第4群(コラゲナーゼ-化合物175 10mg/ml + 0.5% BA)、第5群(コラゲナーゼ-化合物175 3mg/ml + 0.5% Phx)および第6群(コラゲナーゼ-化合物175 10mg/ml + 0.5% Phx)。腱損傷および炎症の盲検組織学的スコアリングは、スチュードントのt検定により、保存剤としてBAまたはPhxのいずれかを含む3および10mg/mlの両方の化合物175がコラゲナーゼ誘発腱障害を有意に改善したことを示す(* * p < 0.01および* * * p < 0.001)。この試験では、第1群について合計94の切片、第2群～第6群について92～116の切片をスコアリングした。
30

【図10】図10は、ラットのKC/GROの血漿中濃度対ビヒクル、3mg/mlの化合物175 + ベンジルアルコール、10mg/mlの化合物175 + ベンジルアルコール、3mg/mlの化合物175 + Phx、および10mg/mlの化合物175 + Phxの投与後の経過日数の一連のプロットである。アキレス腱にコラゲナーゼ(50 μl、PBS中10mg/mlのIA型、pH7.4、約469単位/mg)を注射することによって、ラットの腱障害を誘発した。1日後、局所適用を介して、ラットに1日1回21日
40

10

20

30

40

50

間にわたりビヒクル対照または局所用化合物175を投与した。様々な時点で血液を採取し、ELISAによってKC/GROについて血漿を分析した。第2群（コラゲナーゼ-ビヒクル、0.5%Phx含有）、第3群（コラゲナーゼ-化合物175 3mg/mL + 0.5%BA）、第4群（コラゲナーゼ-化合物175 10mg/mL + 0.5%BA）、第5群（コラゲナーゼ-化合物175 3mg/mL + 0.5%Phx）および第6群（コラゲナーゼ-化合物175 10mg/mL + 0.5%Phx）のラットの血漿中の炎症性サイトカインKC/GROの測定。保存剤としてBAまたはPhxのいずれかを含む3および10mg/mLの用量濃度の化合物175は、ビヒクルと比較して血漿中のKC/GRO濃度を有意に低下させ（p < 0.05およびp < 0.01、表5に示すスチューデントのt検定）、化合物175の抗炎症効果を示した。1群当たり1時点ごとに3回の反復から、これらのデータを生成した（n = 3）。

【図11】図11は、1mg/mLの化合物175およびベンジルアルコール、10mg/mLの化合物175およびベンジルアルコール、ならびに10mg/mLの化合物175を局所適用した後のSprague-Dawleyラットの腱、血漿および皮膚における化合物175の濃度対時間の一連のプロットである。

【発明を実施するための形態】

【0020】

詳細な説明

本開示は、腱障害、皮膚炎、乾癬、モルフェア、魚鱗癬、レイノー症候群およびダリエー病からなる群より独立して選択される1つまたは複数の疾患または状態を治療する際に、および/または創傷治癒を促進するために、1つまたは複数のインダゾール-3-カルボキサミド化合物またはその塩もしくは類似体を使用することを特徴とする。該方法は、本明細書のいずれかの箇所に記載されているように、治療有効量の1つまたは複数のインダゾール-3-カルボキサミド化合物またはその塩もしくは類似体を対象（例えば、該方法を必要とする対象）に投与する工程を含む。

【0021】

定義

他に定義されない限り、本明細書において使用されるあらゆる技術的および科学的用語は、本開示が属する分野の当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。あらゆる特許、出願、公開出願および他の刊行物は、参照によりそれらの全体が組み込まれる。本明細書中の用語について複数の定義がある場合には、他に記載のない限り、本項の定義が優先される。

【0022】

本明細書および特許請求の範囲では、以下の用語は定義された通りの意味を有する。本明細書で使用される「アルキル」とは、炭素および水素のみを含有する分岐または直鎖化學基、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチルおよびペンチルを意味する。アルキル基は、非置換であるか、1つまたは複数の置換基、例えばハロゲン化物、アルコキシ、アシリオキシ、アミノ、アミド、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、メルカプト、カルボキシ、カルボニル、ベンジルオキシ、アリール、ヘテロアリール、または本発明の目的のために必要であれば、保護基により好適にプロックされていてもよい他の官能基で置換されてもよい。アルキル基は、1つまたはいくつかの位置で、飽和または不飽和（例えば、-C=C-または-C=C-サブユニットを含有する）であってよい。典型的には、アルキル基は、1~9個の炭素原子、好ましくは1~6個、さらに好ましくは1~4個、最も好ましくは1~2個の炭素原子を含む。

【0023】

本明細書で使用される「カルボシクリル」とは、環系骨格に炭素原子のみを含有する環状の環系、例えば、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シクロヘキセニルを意味する。カルボシクリルは、複数の縮合環を含んでもよい。カルボシクリルは、環系中の少なくとも1つの環が芳香族ではないという条件で、任意の飽和度を有してもよい。カルボシクリル基は、非置換であるか、1つまたは複数の置換基、例えばアルキル、ハロゲン化物、アルコキシ、アシリオキシ、アミノ、アミド、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、メルカプト、カルボキシ、カルボニル、ベンジルオキシ、アリー

10

20

30

40

50

ル、ヘテロアリール、または本発明の目的のために必要であれば、保護基により好適にブロックされていてもよい他の官能基で置換されてもよい。典型的には、カルボシクリル基は、3~10個の炭素原子、好ましくは3~6個を含む。

【0024】

本明細書で使用される「低級アルキル」とは、1~3個の炭素原子を有するアルキルのサブセットを意味し、したがって、直鎖または分岐の炭化水素置換基である。低級アルキルの例には、メチル、エチル、n-プロピルおよびイソプロピルが挙げられる。同様に、用語「低級」を使用するラジカルは、好ましくはラジカルのアルキル部分に1から約3個の炭素を有するラジカルを意味する。

【0025】

本明細書で使用される「アミド」とは、H-CON-またはアルキル-CON-、カルボシクリル-CON-、アリール-CON-、ヘテロアリール-CON-もしくはヘテロシクリル-CON基を意味し、ここで、アルキル、カルボシクリル、アリールまたはヘテロシクリル基は、本明細書において記載の通りである。

【0026】

本明細書で使用される「アリール」とは、環骨格に炭素原子のみが存在する単環（例えば、フェニル）または複数の縮合環（例えば、ナフチルまたはアントリル）を有する芳香族ラジカルを意味する。アリール基は、非置換であるか、1つまたは複数の置換基、例えばアルキル、アミノ、シアノ、ヒドロキシル、低級アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ニトロ、ハロ、メルカプトおよび他の置換基で置換されてもよい。好ましい炭素環式アリールはフェニルである。

【0027】

本明細書で使用される用語「ヘテロアリール」は、環骨格に1つまたは複数のヘテロ原子（例えば、N、OまたはS）を有する芳香族ラジカルを意味し、単環（例えば、ピリジン）または複数の縮合環（例えば、キノリン）を含んでもよい。ヘテロアリール基は、非置換であるか、1つまたは複数の置換基、例えば、アミノ、シアノ、ヒドロキシル、低級アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ニトロ、ハロ、メルカプトおよび他の置換基で置換されてもよい。ヘテロアリールの例には、チエニル、ピリジニル、フリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、チアジアゾリル、ピラニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、チアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、シンノリニル、インダゾリル、インドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、ブリニル、チエノピリジニル、ピリド[2,3-d]ピリミジニル、ピロ口[2,3-b]ピリジニル、キナゾリニル、キノリニル、チエノ[2,3-c]ピリジニル、ピラゾロ[3,4-b]ピリジニル、ピラゾロ[3,4-c]ピリジニル、ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、ピラゾロ[4,3-b]ピリジニル、テトラゾリルなどが挙げられる。

【0028】

これらの定義では、アリールおよびヘテロアリール環上の置換が特定の態様の範囲内であることが明白に企図される。置換が生じる場合、そのラジカルは置換アリールまたは置換ヘテロアリールと呼ばれる。好ましくは1つから3つ、さらに好ましくは1つまたは2つの置換基がアリール環上に生じる。多くの置換基が有用であろうが、好ましい置換基には、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロ、ハロアルキル、メルカプトなどのアリール化合物に通常見出されるものが挙げられる。

【0029】

本明細書で使用される「アミド」は、RNR'CO- (R = アルキルの場合、アルカミノカルボニル-) およびRCONR'- (R = アルキルの場合、アルキルカルボニルアミノ-) の両方を含む。

【0030】

本明細書で使用される用語「エステル」は、ROCO- (R = アルキルの場合、アルコキシカ

10

20

30

40

50

ルボニル-) およびRCOO- (R = アルキルの場合、アルキルカルボニルオキシ-) の両方を含む。

【 0 0 3 1 】

本明細書で使用される「アシリル」とは、H-CO-またはアルキル-CO-、カルボシクリル-CO-、アリール-CO-、ヘテロアリール-CO-もしくはヘテロシクリル-CO-基を意味し、ここで、アルキル、カルボシクリル、アリールまたはヘテロシクリル基は、本明細書において記載の通りである。好ましいアシリルは低級アルキルを含有する。例示的なアルキルアシリル基には、ホルミル、アセチル、プロパノイル、2-メチルプロパノイル、t-ブチルアセチル、ブタノイルおよびパルミトイylが挙げられる。

【 0 0 3 2 】

本明細書で使用される「ハロ」、「ハロゲン化物」または「ハロゲン」は、クロロ、ブロモ、フルオロまたはヨード原子ラジカルである。クロロ、ブロモおよびフルオロが好ましいハロゲン化物である。最も好ましいハロゲン化物はフッ素である。

【 0 0 3 3 】

本明細書で使用される「ハロアルキル」とは、クロロ、ブロモ、フルオロまたはヨード原子で置換された直鎖または分岐または環状のアルキル、アルケニルまたはアルキニルである炭化水素置換基を意味する。これらのうち最も好ましいのは、水素原子のうち1つまたは複数がフルオロで置換されているフルオロアルキルである。好ましいハロアルキルは炭素の長さが1から約3個のものであり、さらに好ましいハロアルキルは炭素の長さが1から約2個であり、最も好ましくは炭素の長さが1個である。当業者であれば、本明細書で使用される「ハロアルキレン」とはハロアルキルのジラジカル変種を意味し、そのようなジラジカルはラジカル間、他の原子間、または親環と別の官能基との間のスペーサーとして作用し得ることを認識するであろう。

【 0 0 3 4 】

本明細書で使用される「ヘテロシクリル」とは、環系骨格に少なくとも1個のヘテロ原子を含む環状の環系を意味する。ヘテロシクリルは、複数の縮合環を含んでもよい。ヘテロシクリルは、環系中の少なくとも1つの環が芳香族ではないという条件で、任意の飽和度を有してもよい。ヘテロシクリルは、1つまたは複数の置換基、例えば、アルキル、ハロゲン化物、アルコキシ、アシリルオキシ、アミノ、アミド、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、メルカブト、カルボキシ、カルボニル、ベンジルオキシ、アリール、ヘテロアリールおよび他の置換基で置換されていても非置換であってもよく、任意の利用可能な原子価、好ましくは任意の利用可能な炭素または窒素を介して他の基に連結している。さらに好ましい複素環は5~7員のものである。6員单環式複素環では、ヘテロ原子は1個から3個までのO、NまたはSから選択され、複素環が5員である場合、好ましくはこれはO、NまたはSから選択される1個または2個のヘテロ原子を有する。ヘテロシクリルの例には、アジリニル、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、1,4,2-ジチアゾリル、1,3-ベンゾジオキソリル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロイソキノリニル、ジヒドロシンノリニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ジヒドロ [1,3] オキサゾロ [4,5-b] ピリジニル、ベンゾチアゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロピリジニル、1,3-ジオキサンニル、1,4-ジオキサンニル、1,3-ジオキソラニル、イソインドリニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピラニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピリジニル、オキサジニル、チアジニル、チイニル (thiinyl)、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、ピペリジニル、ピラゾリジニル イミダゾリジニル、チオモルホリニルなどが挙げられる。

【 0 0 3 5 】

本明細書で使用される「置換アミノ」とは、1つまたは2つのアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基で置換されているアミノラジカルを意味し、ここで、アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは上記の通り定義される。

【 0 0 3 6 】

10

20

30

40

50

本明細書で使用される「置換チオール」とは、Rがアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基であるRS-基を意味し、ここで、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは上記の通り定義される。

【0037】

本明細書で使用される「スルホニル」とは、アルキルSO₂、アリールSO₂、ヘテロアリールSO₂、カルボシクリルSO₂またはヘテロシクリル-SO₂基を意味し、ここで、アルキル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは上記の通り定義される。

【0038】

本明細書で使用される「スルファミド」とは、アルキル-N-S(O)₂N-、アリール-NS(O)₂N-、ヘテロアリール-NS(O)₂N-、カルボシクリル-NS(O)₂Nまたはヘテロシクリル-NS(O)₂N-基を意味し、ここで、アルキル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は本明細書において記載の通りである。10

【0039】

本明細書で使用される「スルホンアミド」とは、アルキル-S(O)₂N-、アリール-S(O)₂N-、ヘテロアリール-S(O)₂N-、カルボシクリル-S(O)₂N-またはヘテロシクリル-S(O)₂N-基を意味し、ここで、アルキル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は本明細書において記載の通りである。

【0040】

本明細書で使用される「ウレイド」とは、アルキル-NCON-、アリール-NCON-、ヘテロアリール-NCON-、カルボシクリル-NCON-またはヘテロシクリル-NCON-基を意味し、ここで、アルキル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は本明細書において記載の通りである。20

【0041】

本明細書で使用される際に、2つの基が「連結」または「結合」して「環」を形成すると示される場合、結合は、2つの基の間に形成され、一方または両方の基上の水素原子の結合による置換を含み、それによってカルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリール環を形成してもよいことを理解されたい。当業者であれば、そのような環は日常的な化学反応によって形成することができ、かつ日常的な化学反応によって容易に形成されることを認識し、そのような環およびそれらの形成方法の両方を想定することは当業者の理解の範囲内である。3~7員、さらに好ましくは5または6員を有する環が好ましい。本明細書で使用される用語「環(ring)」または「環(rings)」とは、2つのラジカルの組合せによって形成される場合、複素環、炭素環、アリールまたはヘテロアリール環を意味する。30

【0042】

当業者であれば、本明細書において記載されるいくつかの構造が、動的である場合であっても、他の化学構造によって適正に表され得る化合物の共鳴型または互変異性体であり得ることを認識するであろう。当業者は、そのような構造がそのような化合物の試料のほんのわずかな部分にすぎないことを認識している。そのような共鳴型または互変異性体は本明細書では明示的に表されない場合があるが、本発明の範囲内ではそのような化合物が明らかに企図される。40

【0043】

本明細書において提供される化合物は、様々な立体化学型を包含し得る。これらの化合物は、特定の化合物における構造的不斉の結果生じる、ジアステレオマーならびに光学異性体、例えば、ラセミ混合物を含む鏡像異性体の混合物、ならびに個々の鏡像異性体およびジアステレオマーも包含する。個々の異性体の分離または個々の異性体の選択的合成は、当業者には周知の様々な方法を適用することによって達成される。特に記載がない限り、開示された化合物が立体化学を明示せずに構造によって命名または描写され、かつ1つまたは複数のキラル中心を有する場合、化合物のすべての可能な立体異性体を表すと理解される。50

【0044】

「投与 (administration)」または「投与すること (administering)」という用語は、哺乳動物、鳥類、魚類または両生類を含む脊椎動物または無脊椎動物に、ある投与量の化合物または薬学的組成物を与える方法を意味し、該方法は、例えば、経口、皮下、静脈内、鼻腔内、局所、経皮、腹腔内、筋肉内、肺内、経膣、経直腸、オントロジー的 (ontologically)、神経耳科学的、眼内、結膜下、前眼房注射、硝子体内、腹腔内、髄腔内、囊胞内、胸膜内、傷洗浄、口腔内、腹部内、関節内、耳内、気管支内、包内、髄膜内、吸入、気管内もしくは気管支内点滴注入、肺腔中への直接点滴注入、脊髄内、滑液囊内、胸腔内、胸腔洗浄 (thoracostomy irrigation)、硬膜外、鼓室内、大槽内、血管内、脳室内、骨内、感染した骨の洗浄、またはプロテーゼとの任意の混合材の部分としての適用による。好ましい投与方法は、様々な因子、例えば、薬学的組成物の成分、疾患の部位、関与する疾患、および疾患の重症度に応じて変わり得る。

【0045】

本明細書で使用される「診断 (diagnostic)」とは、健康状態または疾患状態の識別および特徴付けを補助する化合物、方法、システムまたは装置である。診断は、当技術分野において公知の通り標準的なアッセイに使用することができる。

【0046】

用語「哺乳動物」は、その通常の生物学的意味で使用される。したがって、これは具体的にはヒト、ウシ、ウマ、イヌおよびネコを含むが、多くの他の種も含む。

【0047】

「薬学的に許容される担体」または「薬学的に許容される賦形剤」という用語は、生物学的にまたは他の点で望ましくないものではないありとあらゆる溶媒、共溶媒、錯化剤、分散媒、コーティング、抗菌剤および抗真菌剤、等張および吸収遅延剤などを含む。薬学的に活性な物質のためのそのような媒体および薬剤の使用は、当技術分野において周知である。任意の従来の媒体または薬剤が活性成分と適合しない場合を除いて、治療用組成物に対するその使用が企図される。補助的な活性成分もまた組成物に組み入れることができる。さらに、当技術分野において一般的に使用されているような様々な補助剤を含めてよい。これらおよび他のそのような化合物は、the Merck Index, Merck & Company, Rahway, NJなどの文献に記載されている。薬学的組成物中に様々な成分を含めることに関する考察は、例えば、Gilman et al. (Eds.) (2010); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Ed., The McGraw-Hill Companiesに記載されている。

【0048】

用語「薬学的に許容される塩」とは、好ましい態様の化合物の生物学的有効性および特性を保持し、生物学的にまたは他の点で望ましくないものではない塩を意味する。多くの場合、好ましい態様の化合物は、アミノ基および/またはカルボキシル基またはそれらと類似の基の存在によって、酸性塩および/または塩基性塩を形成することができる。薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸および有機酸を用いて形成することができる。塩を誘導することができる無機酸には、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などが挙げられる。塩を誘導することができる有機酸には、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ビルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などが挙げられる。薬学的に許容される塩基付加塩は、無機塩基および有機塩基を用いて形成することができる。塩を誘導することができる無機塩基には、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムなどが挙げられる。アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウムおよびマグネシウム塩が特に好ましい。塩を誘導することができる有機塩基には、例えば、一級、二級および三級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂など、具体的にはイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミンおよびエタノールアミンなどが挙げられる。1987年9月11日に公開されたJohnstonらの

10

20

30

40

50

国際特許公報87/05297号（参考により本明細書において組み込まれる）に記載されるように、多くのこのような塩が当技術分野において公知である。

【0049】

「溶媒和物」とは、溶媒とWnt経路阻害剤、その代謝産物または塩との相互作用によって形成される化合物を意味する。好適な溶媒和物は、水和物を含む薬学的に許容される溶媒和物である。

【0050】

本明細書で使用される「対象」とは、ヒトまたはヒト以外の哺乳動物、例えば、イヌ、ネコ、マウス、ラット、ウシ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、ヒト以外の霊長類または鳥類、例えば、ニワトリ、ならびに任意の他の脊椎動物または無脊椎動物を意味する。

10

【0051】

「治療有効量」または「薬学的に有効な量」とは、所望の効果を達成するのに十分な量であり、疾患状態の性質および重症度ならびに化合物の効力によって変わり得る。「治療有効量」はまた、Wnt関連疾患および/または状態を阻害するのに有効な1つまたは複数の他の薬剤と組み合わせて、式(1)の化合物のうち1つまたは複数を含むように意図される。化合物の組合せは、好ましくは相乗的な組合せである。例えば、Chou and Talalay, Advances in Enzyme Regulation (1984), 22, 27-55に記載されているような相乗効果は、組み合わせて投与される場合の化合物の効果が、単一の薬剤として単独で投与される場合の化合物の相加効果よりも大きい場合に生じる。一般に、相乗効果は化合物の準最適な濃度で最も明確に示される。予防のために、活動性の疾患の治療のためとは異なる濃度が使用され得ることが理解されるであろう。この量は、患者の身長、体重、性別、年齢および病歴によってさらに異なり得る。

20

【0052】

治療効果は、疾患の症状のうち1つまたは複数をある程度まで軽減し、疾患を治癒させることを含む。「治癒させること」とは、活動性の疾患の症状が解消されることを意味する。しかし、治癒が得られた後であっても、（広範囲の組織損傷など）疾患の特定の長期的または恒久的な影響が存在する場合がある。

30

【0053】

本明細書で使用される「治療する(treat)」、「治療(treatment)」または「治療すること(treating)」とは、治療目的のために薬学的組成物を投与することを意味する。用語「治療的処置」とは、すでに疾患に罹患している患者に治療を施すことによって、既存の症状の改善、追加の症状の予防、症状の根底にある代謝原因の改善もしくは予防、障害がさらに発症するのを延期もしくは予防する、および/または発症するであろう、もしくは発症すると予測される症状の重症度の軽減などの治療上有益な効果をもたらすことを意味する。

【0054】

本明細書で使用される「モルフェア」とは、過度のコラーゲン沈着の結果として、変色および/または硬化した斑点が皮膚（例えば、皮膚の1つまたは複数の外層）上に現れる皮膚状態を指す。

40

【0055】

本明細書で使用される「レイノー症候群」とは、身体の特定の部分（例えば、指および/またはつま先）が、動脈狭窄により、様々な刺激（例えば、低温および/またはストレス）に反応して、麻痺および/または寒さを感じる疾患を指す。

【0056】

本明細書で使用される「ダリエー病」とは、膿を含み得る皮膚上の暗色の硬い斑点（例えば、角化性丘疹、毛包性角化症または胞状異角化症）の出現を特徴とする常染色体優性遺伝疾患を指す。

【0057】

本明細書で使用される「創傷治癒」とは、例えば、損傷および/または外傷を経験した後に皮膚および/または他の体組織がそれ自体を修復するプロセスを指す。

50

【 0 0 5 8 】

本明細書で使用される「魚鱗癬」とは、乾燥、鱗状、ひび割れ、および/または薄片状の皮膚の存在を特徴とする一群の遺伝的皮膚障害を指す。

【 0 0 5 9 】

本明細書で使用される「腱障害」とは、腱および/または腱と接觸する、腱付近の、もしくは腱と関連する組織の炎症、悪化および/または傷害を特徴とする腱の疾患または障害を指す。腱障害には、例えば、腱の炎症(例えば、腱炎)、例えば、腱の構造および/または組成の非炎症性変性(例えば、腱症)、腱付近の、もしくは腱と接觸している腱傍組織の炎症(例えば、腱傍組織腱炎(paratenonitis))、腱への微小外傷、ならびに腱の断裂(例えば、急性、慢性、部分的および/または完全な断裂)が挙げられる。この用語はまた、腱鞘炎、すなわち屈筋腱およびアキレス腱などの特定の腱に生じる腱の外層の腱障害を包含する。腱障害の症状には、安静時、腱の触診時、および/または、例えば腱、組織、関節、または腱付近の、もしくは腱に関連する骨の動きによる疼痛;関節の硬直;動作の困難;腱周囲の関節または筋肉の衰弱;腱付近の皮膚の発赤;腱および/または腱付近の組織の腫脹;および/または捻髪音が挙げられる。

10

【 0 0 6 0 】

本明細書で使用される「腱症」とは、典型的には、酷使によって引き起こされる腱の内部および周囲の組織に見られる微小裂傷の形態の腱の腱内変性を特徴とし、損傷部位周辺の腱修復細胞の数の増加をもたらす腱の非炎症性傷害を指す。腱の変性は、コラーゲン線維、細胞、および腱の血管成分の損傷または組織崩壊によって引き起こされ、腱の引っ張り強度を低下させ、治療しないと腱が断裂する可能性がある。

20

【 0 0 6 1 】

本明細書で使用される「腱炎」とは、腱症に観察されるような変性を特徴とするが、腱の炎症、血管破壊および炎症修復反応も伴う腱に対する炎症性傷害を指す。腱炎は多くの場合、線維芽細胞および筋線維芽細胞の増殖、ならびに出血および組織化肉芽組織に関連している。一般に、腱炎とは、外側上顆炎(短橈側手根伸筋の腱に影響を及ぼす「テニス肘」としても公知である)などの特定の例外はあるが、アキレス腱炎(アキレス腱に影響を及ぼす)または膝蓋腱炎(膝蓋腱に影響を及ぼす「ジャンパー膝」としても知られる)など、関与する身体部分に従って言及される。症状は、鈍痛または疼痛および局所的な硬直から、炎症を起こした腱周囲の関節全体を囲む灼熱感まで様々であり得る。場合によっては、腱炎は腫脹を特徴とし、時に熱および発赤を伴う。関節を囲む目に見える結節もある場合がある。多くの患者にとって、活動中および活動後の疼痛は通常さらに悪化し、腱の動きにより筋肉が張るため、腱および関節領域が翌日さらに硬直する可能性がある。

30

【 0 0 6 2 】

本明細書で使用される「乾癬」とは、皮膚細胞が蓄積し、隆起した赤色の鱗状斑を皮膚に出現させる自己免疫疾患を指す。

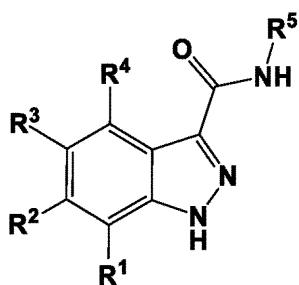
【 0 0 6 3 】

本明細書で使用される「皮膚炎」(湿疹としても公知である)とは、皮膚の一般的な炎症を指す。皮膚炎の具体的な種類には、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、貨幣状皮膚炎、光誘発性皮膚炎(photo-induced dermatitis)およびうっ滯性皮膚炎が挙げられる。これらの疾患は、搔痒、赤い肌および発疹を特徴とする。

40

【 0 0 6 4 】**化合物**

本発明のいくつかの態様は、式(1)の化合物、その塩、薬学的に許容される塩またはプロドラッグを含む。

**I****【 0 0 6 5 】**

10

式Iのいくつかの態様では、R¹、R²およびR⁴は、H、C₁₋₉アルキル、ハロゲン化物、-N(R¹⁰)₂、-XR¹⁰、CN、-OCF₃および-CF₃からなる群より独立して選択される。

【 0 0 6 6 】

式Iのいくつかの態様では、R³は、カルボシクリルR⁶、ヘテロシクリルR⁶、アリールR⁶およびヘテロアリールR⁶からなる群より選択される。

【 0 0 6 7 】

式Iのいくつかの態様では、R³がヘテロアリールである場合、そのヘテロアリールは、イソキノリン、1H-ピロロ[2,3-c]ピリジンおよびテトラゾールからなる群より選択されない。

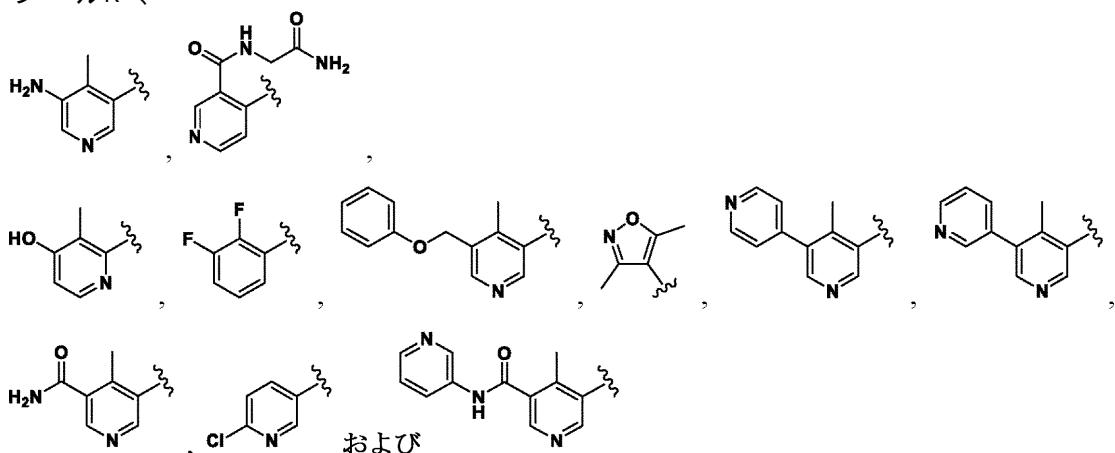
【 0 0 6 8 】

20

式Iのいくつかの態様では、R⁵は、-(C₁₋₉アルキル)_nカルボシクリルR⁷、-(C₁₋₉アルキル)_nヘテロシクリルR⁷、-(C₁₋₉アルキル)_nアリールR⁷および-(C₁₋₉アルキル)_nヘテロアリールR⁷からなる群より選択される。

【 0 0 6 9 】

式Iのいくつかの態様では、R¹、R²およびR⁴がHであり、R³が3-ピリジルR⁶、4-ピリジルR⁶、2-ピリジルR⁶、フェニルR⁶、チアゾールR⁶、イミダゾールR⁶、ピリミジンR⁶、オキサゾールR⁶、



からなる群より選択され、R⁶およびR⁷がともにHである場合、R⁵は4-ピリジルR⁷ではない。

40

【 0 0 7 0 】

式Iのいくつかの態様では、R¹、R²およびR⁴がHであり、R³が3-ピリジルR⁶、4-ピリジルR⁶およびチアゾールR⁶からなる群より選択され、R⁶およびR⁷がともにHである場合、R⁵は-(CH₂)(3-ピリジル)R⁷ではない。

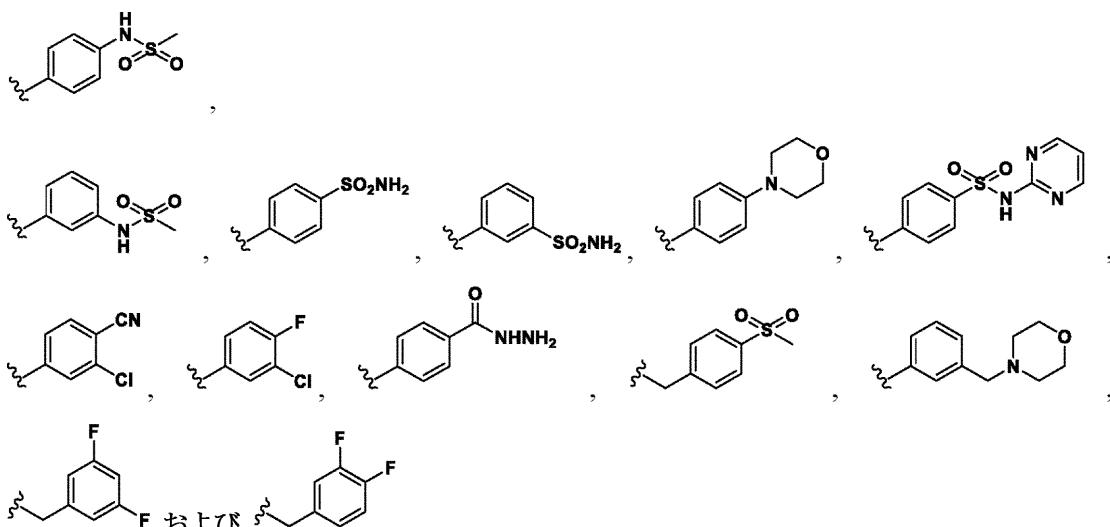
【 0 0 7 1 】

式Iのいくつかの態様では、R¹、R²およびR⁴がHであり、R³が4-ピリジルR⁶であり、R⁶およびR⁷がともにHである場合、R⁵はフェニルR⁷ではない。

【 0 0 7 2 】

式Iのいくつかの態様では、R¹、R²およびR⁴がHであり、R⁵がフェニルR⁷、

50

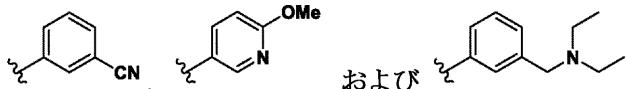


10

からなる群より選択され、R⁶およびR⁷がともにHである場合、R³は3-ピリジルR⁶ではない。

【0073】

式Iのいくつかの態様では、R¹、R²およびR⁴がHであり、R⁵が

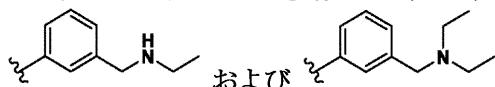


20

からなる群より選択され、R⁶がHである場合、R³はオキサゾールR⁶ではない。

【0074】

式Iのいくつかの態様では、R¹、R²およびR⁴がHであり、R⁵が



からなる群より選択され、R⁶がHである場合、R³はチアゾールR⁶ではない。

【0075】

式Iのいくつかの態様では、各R⁶は、H、C₁₋₉アルキル、ハロゲン化物、アミノ、-OCF₃、-CF₃、-CN、-XR¹⁰、-(C₁₋₉アルキル)_nカルボシクリルR⁸、-(C₁₋₉アルキル)_nヘテロシクリルR⁸、-(C₁₋₉アルキル)_nアリールR⁸、-(C₁₋₉アルキル)_nヘテロアリールR⁸、-C(=O)R¹¹、-N(R¹⁰)C(=O)R¹¹、-(C₁₋₉アルキル)_nN(R¹⁰)₂、-(C₁₋₉アルキル)_nN(R¹⁰)SO₂R¹¹および-SO₂R¹¹からなる群よりそれぞれ選択される1~5つの置換基である。

30

【0076】

式Iのいくつかの態様では、各R⁷は、H、C₁₋₉アルキル、ハロゲン化物、アミノ、-OCF₃、-CF₃、-CN、-XR¹⁰、-(C₁₋₉アルキル)_nカルボシクリルR⁹、-(C₁₋₉アルキル)_nヘテロシクリルR⁹、-(C₁₋₉アルキル)_nアリールR⁹、-(C₁₋₉アルキル)_nヘテロアリールR⁹、-C(=O)R¹¹、-N(R¹⁰)C(=O)R¹¹、-(C₁₋₉アルキル)_nN(R¹⁰)₂、-(C₁₋₉アルキル)_nN(R¹⁰)SO₂R¹¹および-SO₂R¹¹からなる群よりそれぞれ選択される1~5つの置換基である。

40

【0077】

式Iのいくつかの態様では、各R⁸は、H、C₁₋₃アルキル、ハロゲン化物、アミノ、OCF₃、-CF₃-CN、-XR¹²、-C(=O)R¹³、-N(R¹²)C(=O)R¹³、-(C₁₋₉アルキル)_nN(R¹²)₂、-(C₁₋₉アルキル)_nN(R¹²)SO₂R¹³および-SO₂R¹³からなる群よりそれぞれ選択される1~5つの置換基である。

【0078】

式Iのいくつかの態様では、各R⁹は、H、C₁₋₃アルキル、ハロゲン化物、アミノ、-OCF₃、-CF₃-CN、-XR¹²、-C(=O)R¹³、-N(R¹²)C(=O)R¹³、-(C₁₋₉アルキル)_nN(R¹²)

50

$_2$ 、 $- (C_{1-9}\text{アルキル})_n N(R^{12}) SO_2 R^{13}$ および $-SO_2 R^{13}$ からなる群よりそれぞれ選択される1~5つの置換基である。

【0079】

式Iのいくつかの態様では、各 R^{10} は、H、 $C_{1-9}\text{アルキル}$ 、 $- (C_{1-9}\text{アルキル})_n N(R^{14})_2$ 、 $- (C_{1-9}\text{アルキル})_n \text{カルボシクリル}R^8$ 、 $- (C_{1-9}\text{アルキル})_n \text{ヘテロシクリル}R^8$ 、 $- (C_{1-9}\text{アルキル})_n \text{アリール}R^8$ および $- (C_{1-9}\text{アルキル})_n \text{ヘテロアリール}R^8$ からなる群より独立して選択される。

【0080】

式Iのいくつかの態様では、各 R^{11} は、 $C_{1-9}\text{アルキル}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $- (C_{1-9}\text{アルキル})_n \text{カルボシクリル}R^8$ 、 $- (C_{1-9}\text{アルキル})_n \text{ヘテロシクリル}R^8$ 、 $- (C_{1-9}\text{アルキル})_n \text{アリール}R^8$ および $- (C_{1-9}\text{アルキル})_n \text{ヘテロアリール}R^8$ からなる群より独立して選択される。 10

【0081】

式Iのいくつかの態様では、各 R^{12} は、H、 $C_{1-9}\text{アルキル}$ 、 $- (C_{1-9}\text{アルキル})_n N(R^{14})_2$ 、 $- (C_{1-9}\text{アルキル})_n \text{カルボシクリル}$ 、 $- (C_{1-9}\text{アルキル})_n \text{ヘテロシクリル}$ 、 $- (C_{1-9}\text{アルキル})_n \text{アリール}R^8$ および $- (C_{1-9}\text{アルキル})_n \text{ヘテロアリール}$ からなる群より独立して選択される。

【0082】

式Iのいくつかの態様では、各 R^{13} は、 $C_{1-9}\text{アルキル}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $- (C_{1-9}\text{アルキル})_n \text{カルボシクリル}$ 、 $- (C_{1-9}\text{アルキル})_n \text{ヘテロシクリル}$ 、 $- (C_{1-9}\text{アルキル})_n \text{アリール}R^8$ および $- (C_{1-9}\text{アルキル})_n \text{ヘテロアリール}$ からなる群より独立して選択される。 20

【0083】

式Iのいくつかの態様では、各 R^{14} は、H、 $C_{1-3}\text{アルキル}$ 、カルボシクリルおよびアリールからなる群より独立して選択される。

【0084】

式Iのいくつかの態様では、各Xは、結合手、-O-および-S-からなる群より選択される。

【0085】

式Iのいくつかの態様では、各nは0または1である。

【0086】

式Iのいくつかの態様では、XはOである。

【0087】

式Iのいくつかの態様では、 R^1 、 R^2 および R^4 はHである。 30

【0088】

本発明のいくつかの態様は、式(Ia)の化合物、その塩、薬学的に許容される塩またはプロドラッグを含み、



Ia

式中、

R^3 は、3-ピリジル R^6 、5-ピリミジニル R^6 および4-ピリダジニル R^6 からなる群より選択され、

R^5 は、-ヘテロアリール R^7 からなる群より選択され、

R^6 は、 $- (C_{1-2}\text{アルキル}) \text{ヘテロシクリル}R^8$ および $- \text{ヘテロシクリル}R^8$ からなる群より選択される置換基であり、

R^7 は、H、 $C_{1-3}\text{アルキル}$ 、ハロゲン化物、 $-NH_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{10}$ 、 $- (C_{1-2}\text{アルキル}) \text{ヘテロシクリル}R^9$ 、 $- \text{ヘテロシクリル}R^9$ および $-SO_2 R^{11}$ からなる群よりそれぞれ独

立して選択される1~2つの置換基であり、

R⁸は、H、C_{1~3}アルキル、ハロゲン化物および-OR¹²からなる群よりそれぞれ独立して選択される1~2つの置換基であり、

各R⁹は、H、C_{1~3}アルキル、ハロゲン化物、アミノ、-OCF₃、-CF₃、-CNおよび-OR¹²からなる群よりそれぞれ独立して選択される1~2つの置換基であり、

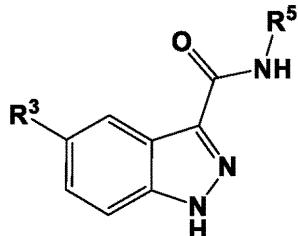
R¹⁰は、HおよびC_{1~3}アルキルからなる群より選択され、

R¹¹はC_{1~3}アルキルであり、

各R¹²は、HおよびC_{1~3}アルキルからなる群より独立して選択される。

【0089】

本発明のいくつかの態様は、式(Ia)の化合物、その塩、薬学的に許容される塩または10
プロドラッグを含み、



Ia

式中、

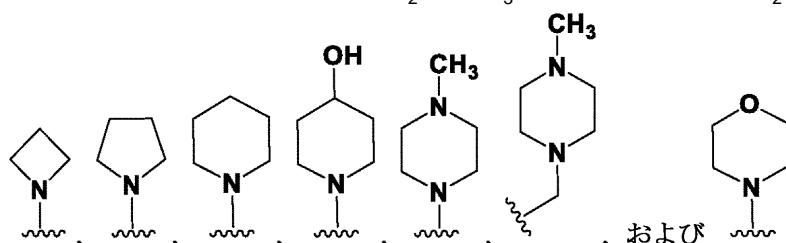
20

R³は3-ピリジルR⁶であり、

R⁵は、ピリジルR⁷、-ピリミジニルR⁷および-ピリダジニルR⁷からなる群より選択され、

R⁶は-CH₂ヘテロシクリルR⁸であり、

R⁷は、H、F、メチル、-NH₂、-CF₃、-CN、-OMe、-SO₂Me、



30

からなる群よりそれぞれ独立して選択される1~2つの置換基であり、

R⁸は、Hおよびハロゲン化物からなる群よりそれぞれ独立して選択される1~2つの置換基である。

【0090】

式Iaのいくつかの態様では、R³は、3-ピリジルR⁶、5-ピリミジニルR⁶および4-ピリダジニルR⁶からなる群より選択される。

【0091】

式Iaのいくつかの態様では、R⁵は-ヘテロアリールR⁷からなる群より選択される。

【0092】

式Iaのいくつかの態様では、R⁵は、-ピペラジニルR⁷、-テトラヒドロピラニルR⁷、-ピペリジニルR⁷、ピラゾリルR⁷、ピリミジニルR⁷、ピリダジニルR⁷、ベンゾ[d][1,3]ジオキソリルR⁷、2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシニルR⁷、ピラジニルR⁷および3-ピリジルR⁷からなる群より選択される。

【0093】

式Iaのいくつかの態様では、R⁶は、-(C_{1~2}アルキル)ヘテロシクリルR⁸および-ヘテロシクリルR⁸からなる群より選択される置換基である。

【0094】

式Iaのいくつかの態様では、各R⁶は、-(C_{1~2}アルキル)ヘテロシクリルR⁸、-ヘテロシクリルR⁸、-(C_{1~2}アルキル)アリールR⁸、-N(R¹⁰)C(=O)R¹¹および-(C_{1~2}アルキル

40

50

) $N(R^{10})_2$ からなる群よりそれぞれ選択される1~2つの置換基である。

【0095】

式Iaのいくつかの態様では、 R^7 は、H、 C_{1-3} アルキル、ハロゲン化物、 $-NH_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C_2F_5$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{10}$ 、 $- (C_{1-2} \text{アルキル})$ ヘテロシクリル R^9 、 $-$ ヘテロシクリル R^9 および $-SO_2R^1$ からなる群よりそれぞれ独立して選択される1~2つの置換基である。

【0096】

式Iaのいくつかの態様では、各 R^7 は、非置換 C_{1-3} アルキル、ハロゲン化物、アミノ、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-N(R^{10})C(=O)R^{11}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $- (C_{1-2} \text{アルキル})N(R^{10})_2$ および $-N(R^{10})SO_2R^{11}$ からなる群よりそれぞれ選択される1~2つの置換基である。

10

【0097】

式Iaのいくつかの態様では、 R^8 は、H、 C_{1-3} アルキル、ハロゲン化物および $-OR^{12}$ からなる群よりそれぞれ独立して選択される1~2つの置換基である。

【0098】

式Iaのいくつかの態様では、各 R^9 は、H、 C_{1-3} アルキル、ハロゲン化物、アミノ、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ および $-OR^{12}$ からなる群よりそれぞれ独立して選択される1~2つの置換基である。

【0099】

式Iaのいくつかの態様では、 R^{10} は、Hおよび C_{1-3} アルキルからなる群より選択される。

【0100】

式Iaのいくつかの態様では、各 R^{10} は、H、 C_{1-3} アルキル、 $- (C_{1-3} \text{アルキル})N(R^{14})_2$ および $-$ アリール R^8 からなる群より独立して選択される。

20

【0101】

式Iaのいくつかの態様では、 R^{11} は C_{1-3} アルキルである。

【0102】

式Iaのいくつかの態様では、各 R^{11} は、 C_{1-3} アルキル、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-$ カルボシクリル R^8 および $-$ ヘテロシクリル R^8 からなる群より独立して選択される。

【0103】

式Iaのいくつかの態様では、各 R^{12} は、Hおよび C_{1-3} アルキルからなる群より独立して選択される。

30

【0104】

式Iaのいくつかの態様では、 R^3 は、アリール R^6 およびヘテロアリール R^6 からなる群より選択される。

【0105】

式Iaのいくつかの態様では、 R^3 がヘテロアリールである場合、そのヘテロアリールは、イソキノリン、1H-ピロ口 [2,3-c] ピリジンおよびテトラゾールからなる群より選択されない。

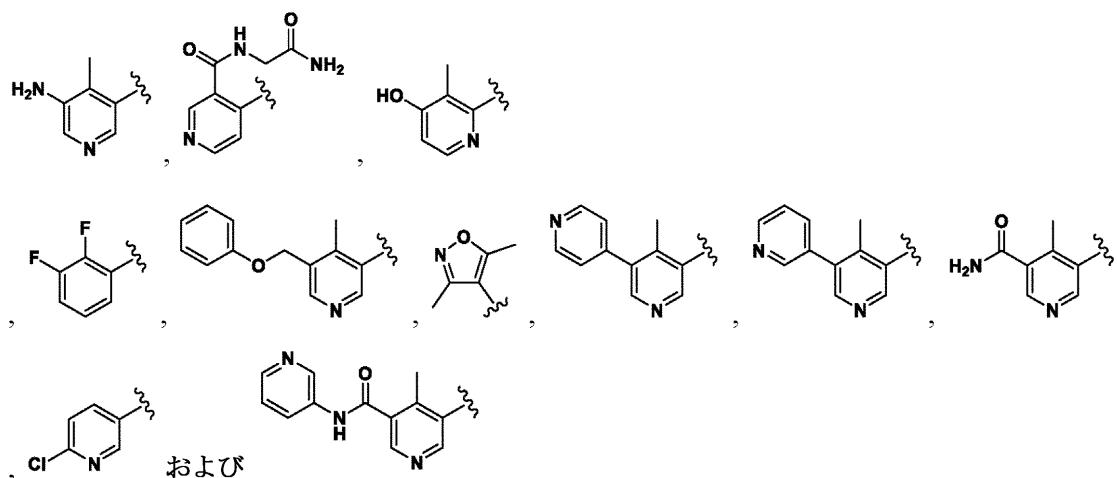
【0106】

式Iaのいくつかの態様では、 R^5 は、 $-$ カルボシクリル R^7 、 $-$ ヘテロシクリル R^7 、 $-$ アリール R^7 、 $-$ ヘテロアリール R^7 および $- (C_{1-2} \text{アルキル})$ ヘテロアリール R^7 からなる群より選択される。

40

【0107】

式Iaのいくつかの態様では、 R^3 が3-ピリジル R^6 、4-ピリジル R^6 、2-ピリジル R^6 、フェニル R^6 、チアゾール R^6 、イミダゾール R^6 、ピリミジン R^6 、オキサゾール R^6 、



からなる群より選択され、R⁶およびR⁷がともにHである場合、R⁵は4-ピリジルR⁷ではない。

【0108】

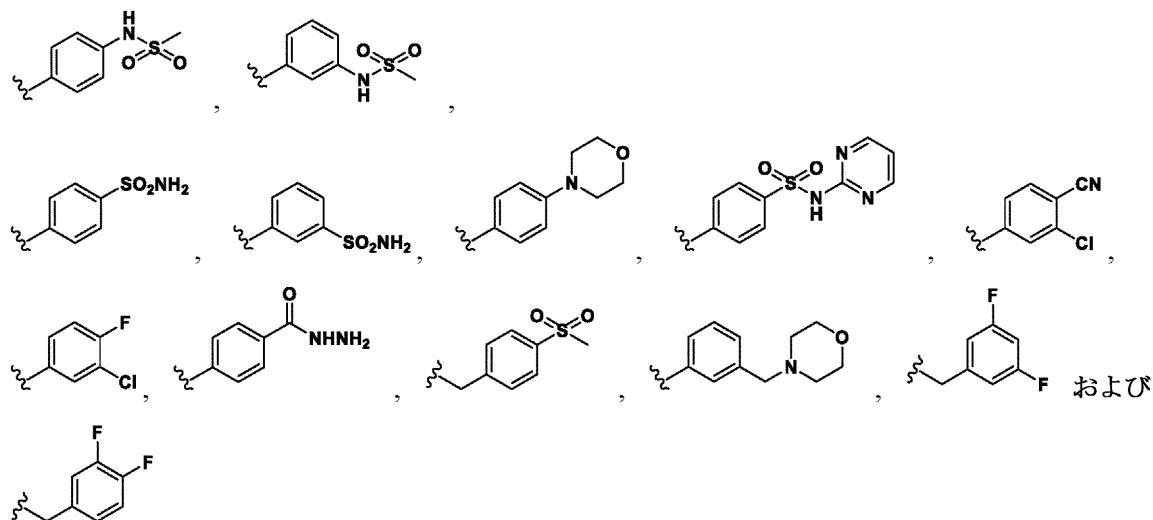
式Iaのいくつかの態様では、R³が3-ピリジルR⁶、4-ピリジルR⁶およびチアゾールR⁶からなる群より選択され、R⁶およびR⁷がともにHである場合、R⁵は-(CH₂)(3-ピリジル)R⁷ではない。

【0109】

式Iaのいくつかの態様では、R³が4-ピリジルR⁶であり、R⁶およびR⁷がともにHである場合、R⁵はフェニルR⁷ではない。

【0110】

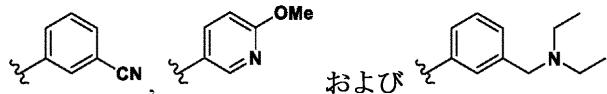
式Iaのいくつかの態様では、R⁵がフェニルR⁷、



からなる群より選択され、R⁶およびR⁷がともにHである場合、R³は3-ピリジルR⁶ではない。

【0111】

式Iaのいくつかの態様では、R⁵が



からなる群より選択され、R⁶がHである場合、R³はオキサゾールR⁶ではない。

【0112】

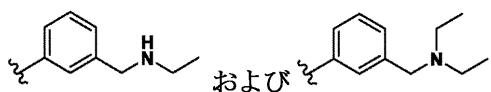
式Iaのいくつかの態様では、R⁵が

10

20

30

40



からなる群より選択され、R⁶がHである場合、R³はチアゾールR⁶ではない。

【0113】

式Iaのいくつかの態様では、各R⁶は、H、C₁₋₃アルキル、ハロゲン化物、アミノ、-OCF₃、-CF₃、-CN、-OR¹⁰、-(C₁₋₂アルキル)ヘテロシクリルR⁸、-ヘテロシクリルR⁸、-(C₁₋₂アルキル)アリールR⁸、-C(=O)R¹¹、-N(R¹⁰)C(=O)R¹¹および-(C₁₋₂アルキル)N(R¹⁰)₂からなる群よりそれぞれ選択される1~2つの置換基である。

【0114】

式Iaのいくつかの態様では、各R⁷は、H、C₁₋₃アルキル、ハロゲン化物、アミノ、-OCF₃、-CF₃、-CN、-OR¹⁰、-(C₁₋₂アルキル)ヘテロシクリルR⁹、-ヘテロシクリルR⁹、-アリールR⁹、-(C₁₋₂アルキル)アリールR⁹、-C(=O)R¹¹、-N(R¹⁰)C(=O)R¹¹、-N(R¹⁰)₂、-(C₁₋₂アルキル)N(R¹⁰)₂、-N(R¹⁰)SO₂R¹¹および-SO₂R¹¹からなる群よりそれ選択される1~2つの置換基である。

【0115】

式Iaのいくつかの態様では、各R⁸は、H、C₁₋₃アルキル、ハロゲン化物、アミノ、OCF₃、-CF₃-CNおよび-OR¹²からなる群よりそれぞれ選択される1~2つの置換基である。

【0116】

式Iaのいくつかの態様では、各R⁹は、H、C₁₋₃アルキル、ハロゲン化物、アミノ、-OCF₃、-CF₃-CNおよび-OR¹²からなる群よりそれぞれ選択される1~2つの置換基である。

【0117】

式Iaのいくつかの態様では、各R¹⁰は、H、C₁₋₃アルキル、-(C₁₋₃アルキル)N(R¹⁴)₂および-アリールR⁸からなる群より独立して選択される。

【0118】

式Iaのいくつかの態様では、各R¹¹は、C₁₋₃アルキル、-N(R¹⁴)₂、カルボシクリルR⁸および-ヘテロシクリルR⁸からなる群より独立して選択される。

【0119】

式Iaのいくつかの態様では、各R¹²は、HおよびC₁₋₃アルキルからなる群より独立して選択される。

【0120】

式Iaのいくつかの態様では、各R¹⁴は、H、C₁₋₃アルキルおよびカルボシクリルからなる群より独立して選択される。

【0121】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、ハロゲン化物はフッ素である。

【0122】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R³は-アリールR⁶である。

【0123】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R³は-ヘテロアリールR⁶である。

【0124】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁵は-アリールR⁷である。

【0125】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁵は-ヘテロアリールR⁷である。

【0126】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁵は-ヘテロシクリルR⁷である。

【0127】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R³は-ヘテロアリールR⁶であり、R⁵は-ヘテロアリールR⁷である。

【0128】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R³は-フェニルR⁶であり、R⁵は-ヘテロアリールR

10

20

30

40

50

⁷である。

【0129】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R³は-ヘテロアリールR⁶であり、R⁵は-フェニルR⁷である。

【0130】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R³は-3-ピリジルR⁶であり、R⁵は-3-ピリジルR⁷である。

【0131】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R³は-3-ピリジルR⁶であり、R⁵は-CH₂-3-ピリジルR⁷である。

10

【0132】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R³は-3-ピリジルR⁶であり、R⁵は-ピリダジニルR⁷である。

【0133】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R³は-3-ピリジルR⁶であり、R⁵は-ピラジニルR⁷である。

【0134】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R³は-3-ピリジルR⁶であり、R⁵は-ピリミジニルR⁷である。

20

【0135】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R³は-3-ピリジルR⁶であり、R⁵はベンゾ[d][1,3]ジオキソリルである。

【0136】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R³は-3-ピリジルR⁶であり、R⁵は2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシニルである。

30

【0137】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、アリールはフェニルである。

【0138】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R³がヘテロアリールである場合、そのヘテロアリールは3-ピリジルである。

【0139】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁵がヘテロアリールである場合、そのヘテロアリールは3-ピリジルである。

【0140】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁵がヘテロアリールである場合、そのヘテロアリールは5-ピリミジニルである。

【0141】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁵がヘテロアリールである場合、そのヘテロアリールは4-ピリダジニルである。

40

【0142】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁵がヘテロアリールである場合、そのヘテロアリールはピラゾリルである。

【0143】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁵がヘテロアリールである場合、そのヘテロアリールはベンゾ[d][1,3]ジオキソリルである。

【0144】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁵がヘテロアリールである場合、そのヘテロアリールは2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシニルである。

【0145】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁶はヘテロシクリルである。例えば、ヘテロシ

50

クリルは、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、アゼチジニルおよびピロリジニルからなる群より選択することができる。特定の態様では、R⁶はモルホリニルである。別の態様では、R⁶はピペラジニルである。別の態様では、R⁶はピペリジニルである。別の態様では、R⁶はピロリジニルである。

【0146】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁷はヘテロシクリルである。例えば、ヘテロシクリルは、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、アゼチジニルおよびピロリジニルからなる群より選択することができる。特定の態様では、R⁷はモルホリニルである。別の態様では、R⁷はピペラジニルである。別の態様では、R⁷はピペリジニルである。別の態様では、R⁷はピロリジニルである。別の態様では、R⁷はアゼチジニルである。

10

【0147】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R¹⁰はカルボシクリルである。例えば、カルボシクリルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルからなる群より選択することができる。特定の態様では、R¹⁰はシクロプロピルである。別の態様では、R¹⁰はシクロブチルである。別の態様では、R¹⁰はシクロペンチルである。別の態様では、R¹⁰はシクロヘキシルである。

【0148】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R¹¹はヘテロシクリルである。例えば、ヘテロシクリルは、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、アゼチジニルおよびピロリジニルからなる群より選択することができる。特定の態様では、R¹¹はモルホリニルである。別の態様では、R¹¹はピペラジニルである。別の態様では、R¹¹はピペリジニルである。別の態様では、R¹¹はピロリジニルである。別の態様では、R¹¹はアゼチジニルである。

20

【0149】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R¹¹はカルボシクリルである。例えば、カルボシクリルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルからなる群より選択することができる。特定の態様では、R¹¹はシクロプロピルである。別の態様では、R¹¹はシクロブチルである。別の態様では、R¹¹はシクロペンチルである。別の態様では、R¹¹はシクロヘキシルである。

30

【0150】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R¹²はカルボシクリルである。例えば、カルボシクリルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルからなる群より選択することができる。特定の態様では、R¹²はシクロプロピルである。別の態様では、R¹²はシクロブチルである。別の態様では、R¹²はシクロペンチルである。別の態様では、R¹²はシクロヘキシルである。

【0151】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R¹³はヘテロシクリルである。例えば、ヘテロシクリルは、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、アゼチジニルおよびピロリジニルからなる群より選択することができる。特定の態様では、R¹³はモルホリニルである。別の態様では、R¹³はピペラジニルである。別の態様では、R¹³はピペリジニルである。別の態様では、R¹³はピロリジニルである。別の態様では、R¹³はアゼチジニルである。

40

【0152】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R¹³はカルボシクリルである。例えば、カルボシクリルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルからなる群より選択することができる。特定の態様では、R¹³はシクロプロピルである。別の態様では、R¹³はシクロブチルである。別の態様では、R¹³はシクロペンチルである。別の態様では、R¹³はシクロヘキシルである。

【0153】

50

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁶は1つの置換基である。

【0154】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁶は1~2つの置換基である。

【0155】

式Iのいくつかの態様では、R⁶は1~3つの置換基である。

【0156】

式Iのいくつかの態様では、R⁶は1~4つの置換基である。

【0157】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁶はHである。

【0158】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁶は1つの置換基であり、この置換基はハロゲン化物である。

【0159】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁶は1つの置換基であり、この置換基は-NH₂である。

【0160】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁶は1つの置換基であり、この置換基は-OCF₃である。

【0161】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁶は1つの置換基であり、この置換基は-OCH₃である。

【0162】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁶は1つの置換基であり、この置換基は-CF₃である。

【0163】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁶は1つの置換基であり、この置換基は-ヘテロシクリルR⁸である。

【0164】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁶は1つの置換基であり、この置換基は-(CH₂)ヘテロシクリルR⁸である。

【0165】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁶は1つの置換基であり、この置換基は-(CH₂)ピロリジニルR⁸である。

【0166】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁶は1つの置換基であり、この置換基は-(CH₂)ピロリジニルR⁸であり、式中、R⁸は2つの置換基であり、両置換基はハロゲン化物である。

【0167】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁶は1つの置換基であり、この置換基は-(CH₂)ピペリジニルR⁸である。

【0168】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁶は1つの置換基であり、この置換基は-(CH₂)フェニルR⁸である。

【0169】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁶は1つの置換基であり、この置換基は-フェノキシR⁸である。

【0170】

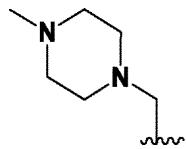
式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁶は1つの置換基であり、この置換基は

10

20

30

40



である。

【0171】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁶は1つの置換基であり、この置換基は-N(R¹⁰)₂である。

【0172】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁶は1つの置換基であり、この置換基は-N(R¹⁰)₂であり、式中、各R¹⁰はC₁₋₃アルキルから独立して選択される。 10

【0173】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁶は1つの置換基であり、この置換基は-(CH₂)N(R¹⁰)₂である。

【0174】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁶は1つの置換基であり、この置換基は-(CH₂)N(R¹⁰)₂であり、式中、各R¹⁰はC₁₋₃アルキルから独立して選択される。

【0175】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁶は1つの置換基であり、この置換基は-N(R¹⁰)SO₂R¹¹である。 20

【0176】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁶は1つの置換基であり、この置換基は-N(R¹⁰)C(=O)R¹¹である。

【0177】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁶は1つの置換基であり、この置換基は-N(R¹⁰)C(=O)R¹¹であり、式中、R¹¹はヘテロシクリルである。

【0178】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁶は1つの置換基であり、この置換基は-N(R¹⁰)C(=O)R¹¹であり、式中、R¹¹はカルボシクリルである。

【0179】

式Iのいくつかの態様では、R⁶は2つの置換基であり、この置換基はフッ素および-(C₁₋₉アルキル)_nヘテロシクリルR⁸である。 30

【0180】

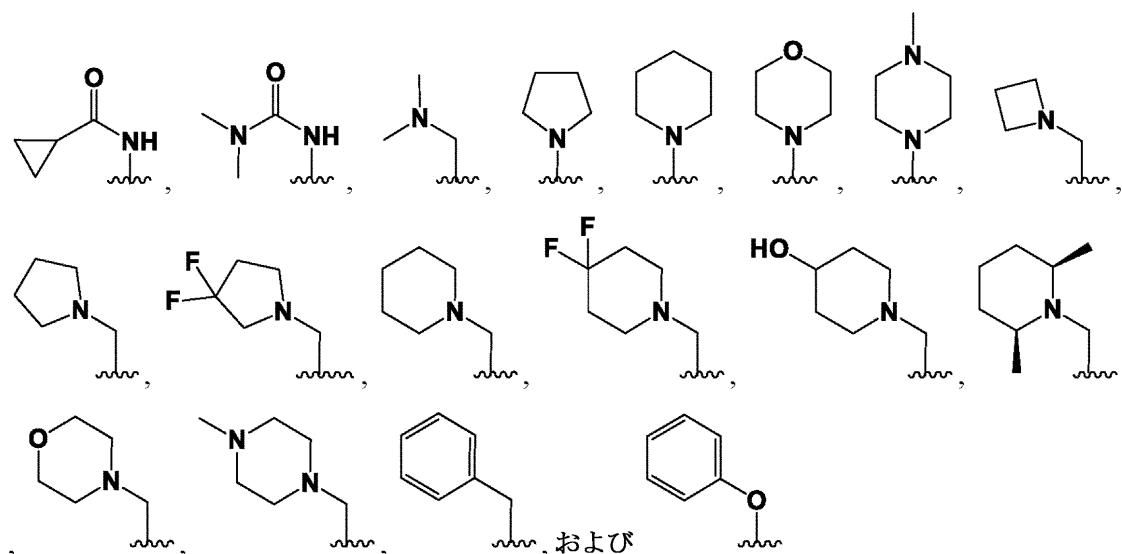
式Iaのいくつかの態様では、R⁶は2つの置換基であり、この置換基はフッ素および-ヘテロシクリルR⁸である。

【0181】

式Iaのいくつかの態様では、R⁶は2つの置換基であり、この置換基はフッ素および-(C₁₋₂アルキル)ヘテロシクリルR⁸である。

【0182】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁶は1つの置換基であり、この置換基は、 40



10

20

30

40

50

からなる群より選択される。

【0183】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁷は1つの置換基である。

【0184】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁷は1~2つの置換基である。

【0185】

式Iのいくつかの態様では、R⁷は1~3つの置換基である。

【0186】

式Iのいくつかの態様では、R⁷は1~4つの置換基である。

【0187】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁷は1つの置換基であり、この置換基はハロゲン化物である。

【0188】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁷は1つの置換基であり、この置換基は-NH₂である。

【0189】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁷は1つの置換基であり、この置換基は-OHである。

【0190】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁷は1つの置換基であり、この置換基は-CF₃である。

【0191】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁷は1つの置換基であり、この置換基は-CNである。

【0192】

式Iのいくつかの態様では、R⁷は1つの置換基であり、この置換基は-XR¹⁰であり、式中、XはOであり、R¹⁰はC_{1~3}アルキルである。

【0193】

式Iaのいくつかの態様では、R⁷は1つの置換基であり、この置換基は-OR¹⁰であり、R¹⁰はC_{1~3}アルキルである。

【0194】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁷は1つの置換基であり、この置換基は-フェニルR⁹である。

【0195】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁷は1つの置換基であり、この置換基は-(CH₂)

$N(R^{10})_2$ である。

【0196】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、 R^7 は1つの置換基であり、この置換基は- $(CH_2)N(R^{10})_2$ であり、式中、各 R^{10} は C_{1-3} アルキルから独立して選択される。

【0197】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、 R^7 は1つの置換基であり、この置換基は- $(CH_2)\text{ヘテロシクリル}R^9$ である。

【0198】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、 R^7 は1つの置換基であり、この置換基は- $(CH_2)\text{ピロリジニル}R^9$ である。

10

【0199】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、 R^7 は1つの置換基であり、この置換基は- $\text{ヘテロシクリル}R^9$ である。

【0200】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、 R^7 は1つの置換基であり、この置換基は- $\text{フェノキシ}R^9$ である。

【0201】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、 R^7 は1つの置換基であり、この置換基は- $(CH_2)\text{フェニル}R^9$ である。

20

【0202】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、 R^7 は1つの置換基であり、この置換基は- $\text{フェニル}R^9$ である。

【0203】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、 R^7 は1つの置換基であり、この置換基は- $N(R^{10})C(=O)R^{11}$ である。

【0204】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、 R^7 は1つの置換基であり、この置換基は- $N(R^{10})C(=O)R^{11}$ であり、式中、 R^{11} はカルボシクリルである。

【0205】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、 R^7 は1つの置換基であり、この置換基は- $N(R^{10})_2$ である。

30

【0206】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、 R^7 は1つの置換基であり、この置換基は- $C(=O)R^{11}$ であり、式中、 R^{11} は- $\text{ヘテロシクリル}R^8$ および- $N(R^{10})_2$ からなる群より選択される。

【0207】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、 R^7 は1つの置換基であり、この置換基は- SO_2R^{11} である。

【0208】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、 R^7 は1つの置換基であり、この置換基は- SO_2R^{11} であり、 R^{11} は C_{1-3} アルキルである。

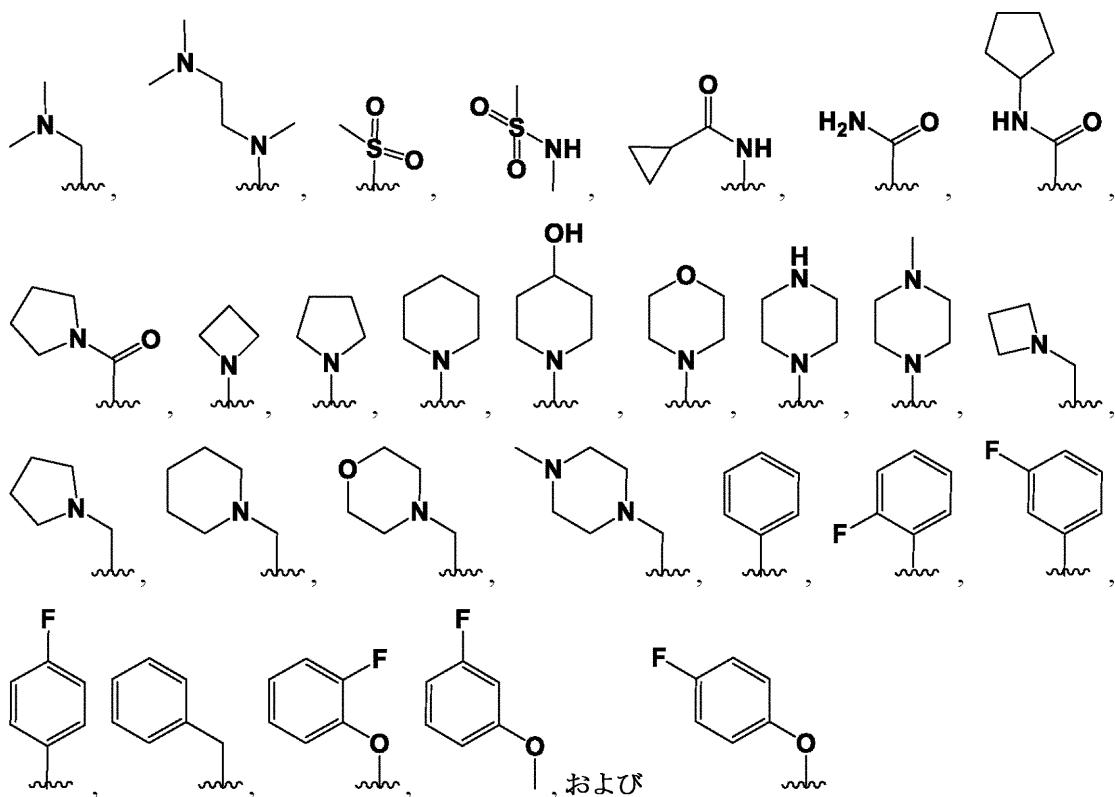
40

【0209】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、 R^7 は2つの置換基であり、この置換基は C_{1-3} アルキルおよび- $\text{ヘテロシクリル}R^9$ である。

【0210】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、 R^7 は1つの置換基であり、この置換基は、



からなる群より選択される。

【0211】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁸は1つの置換基である。

【0212】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁸は1～2つの置換基である。

【0213】

式Iのいくつかの態様では、R⁸は1～3つの置換基である。

【0214】

式Iのいくつかの態様では、R⁸は1～4つの置換基である。

30

【0215】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁸はHである。

【0216】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁸は1つの置換基であり、この置換基はC_{1～3}アルキルである。

【0217】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁸は1つの置換基であり、この置換基は-OHである。

【0218】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁸は1つの置換基であり、この置換基はハロゲン化物である。

40

【0219】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁸は2つの置換基であり、この置換基はハロゲン化物である。

【0220】

式Iのいくつかの態様では、R⁸は3つの置換基であり、この置換基はハロゲン化物である。

50

【0221】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁹は1つの置換基である。

【0222】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁹は1~2つの置換基である。

【0223】

式Iのいくつかの態様では、R⁹は1~3つの置換基である。

【0224】

式Iのいくつかの態様では、R⁹は1~4つの置換基である。

【0225】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁹はHである。

【0226】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁹は1つの置換基であり、この置換基はC_{1~3}アルキルである。

10

【0227】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁹は1つの置換基であり、この置換基は-OHである。

【0228】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁹は1つの置換基であり、この置換基はハロゲン化物である。

【0229】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁹は2つの置換基であり、この置換基はハロゲン化物である。

【0230】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R⁸は-C_{1~3}アルキルである。例えば、-C_{1~3}アルキルは、メチル、エチル、n-プロピルおよびイソプロピルからなる群より選択することができる。特定の態様では、R⁸はメチルである。別の態様では、R⁸はエチルである。

20

【0231】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R¹⁰は-C_{1~3}アルキルである。例えば、-C_{1~3}アルキルは、メチル、エチル、n-プロピルおよびイソプロピルからなる群より選択することができる。特定の態様では、R¹⁰はメチルである。別の態様では、R¹⁰はエチルである。別の態様では、R¹⁰はn-プロピルである。別の態様では、R¹⁰はイソプロピルである。

【0232】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R¹¹は-C_{1~3}アルキルである。例えば、-C_{1~3}アルキルは、メチル、エチル、n-プロピルおよびイソプロピルからなる群より選択することができる。特定の態様では、R¹¹はメチルである。別の態様では、R¹¹はエチルである。別の態様では、R¹¹はn-プロピルである。別の態様では、R¹¹はイソプロピルである。

30

【0233】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R¹⁴は-C_{1~3}アルキルである。例えば、-C_{1~3}アルキルは、メチル、エチル、n-プロピルおよびイソプロピルからなる群より選択することができる。特定の態様では、R¹⁴はメチルである。別の態様では、R¹⁴はエチルである。別の態様では、R¹⁴はn-プロピルである。別の態様では、R¹⁴はイソプロピルである。

【0234】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R³は-3-ピリジルR⁶であり、R⁵は-3-ピリジルR⁷であり、R⁶は-(C_{1~2}アルキル)N(R¹⁰)₂からなる1つの置換基であり、R⁷は-CF₃からなる1つの置換基であり、各R¹⁰は-C_{1~3}アルキルである。

40

【0235】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R³は-3-ピリジルR⁶であり、R⁵は-3-ピリジルR⁷であり、R⁶は-(C_{1~2}アルキル)ヘテロシクリルR⁸からなる1つの置換基であり、R⁷およびR⁸はともにHであり、複素環は5員環である。

【0236】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R³は-3-ピリジルR⁶であり、R⁵は-3-ピリジルR⁷であり、R⁶は-(C_{1~2}アルキル)ヘテロシクリルR⁸からなる1つの置換基であり、R⁷およびR⁸はともにHであり、複素環は6員環である。

50

【0237】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R³は-3-ピリジルR⁶であり、R⁵は-3-ピリジルR⁷であり、R⁶は-(C₁₋₂アルキル)ヘテロシクリルR⁸からなる1つの置換基であり、R⁷はCNからなる1つの置換基であり、R⁸はHであり、複素環は5員環である。

【0238】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R³は-3-ピリジルR⁶であり、R⁵は-3-ピリジルR⁷であり、R⁶は-(C₁₋₂アルキル)ヘテロシクリルR⁸からなる1つの置換基であり、R⁷はCNからなる1つの置換基であり、R⁸はHであり、複素環は6員環である。

【0239】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R³は-3-ピリジルR⁶であり、R⁵は-3-ピリジルR⁷であり、R⁶は-(C₁₋₂アルキル)ヘテロシクリルR⁸からなる1つの置換基であり、R⁷はCF₃からなる1つの置換基であり、R⁸はHであり、複素環は6員環である。

【0240】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R³は-3-ピリジルR⁶であり、R⁵は-3-ピリジルR⁷であり、R⁶は-(C₁₋₂アルキル)ヘテロシクリルR⁸からなる1つの置換基であり、R⁷は-ヘテロシクリルR⁸からなる1つの置換基であり、各R⁸はHであり、複素環は5員環または6員環から独立して選択される。

【0241】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R³は-3-ピリジルR⁶であり、R⁵は-3-ピリジルR⁷であり、R⁶は-(C₁₋₂アルキル)N(R¹⁰)₂からなる1つの置換基であり、R⁷は-CNからなる1つの置換基であり、各R¹⁰は-C₁₋₃アルキルである。

【0242】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R³は-3-ピリジルR⁶であり、R⁵は-3-ピリジルR⁷であり、R⁶は-(C₁₋₂アルキル)N(R¹⁰)₂からなる1つの置換基であり、R⁷は-(C₁₋₂アルキル)ヘテロシクリルR⁸からなる1つの置換基であり、R⁸はHであり、各R¹⁰は-C₁₋₃アルキルであり、複素環は6員環である。

【0243】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R³は-3-ピリジルR⁶であり、R⁵は-3-ピリジルR⁷であり、R⁶は-(C₁₋₂アルキル)ヘテロシクリルR⁸からなる1つの置換基であり、R⁷は-ヘテロシクリルR⁸からなる1つの置換基であり、各R⁸はHおよび-OHから独立して選択される1つの置換基であり、複素環は5員環または6員環から独立して選択される。

【0244】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R³は-3-ピリジルR⁶であり、R⁵は-3-ピリジルR⁷であり、R⁶は-(C₁₋₂アルキル)ヘテロシクリルR⁸からなる1つの置換基であり、R⁷は-C(=O)R¹¹からなる1つの置換基であり、R¹¹は-ヘテロシクリルR⁸であり、各R⁸はHであり、複素環は5員環または6員環から独立して選択される。

【0245】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R³は-3-ピリジルR⁶であり、R⁵は-3-ピリジルR⁷であり、R⁶は-(C₁₋₂アルキル)ヘテロシクリルR⁸からなる1つの置換基であり、R⁷は-ヘテロシクリルR⁸からなる1つの置換基であり、各R⁸は、1つの複素環上の少なくとも1つの置換基がフッ素であるという条件で、HおよびFから独立して選択される1~3つの置換基であり、各複素環は5員環である。

【0246】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R³は-3-ピリジルR⁶であり、R⁵は-3-ピリジルR⁷であり、R⁶は-(C₁₋₂アルキル)ヘテロシクリルR⁸からなる1つの置換基であり、R⁷は-C(=O)R¹¹からなる1つの置換基であり、R¹¹は-NHR¹⁰であり、R¹⁰はヘテロシクリルR⁸であり、各R⁸はHであり、複素環は5員環または6員環から独立して選択される。

【0247】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、R³は-3-ピリジルR⁶であり、R⁵は-3-ピリジルR⁷であり、R⁶は-(C₁₋₂アルキル)ヘテロシクリルR⁸からなる1つの置換基であり、R⁷は-SO₂

10

20

30

40

50

R^{11} からなる1つの置換基であり、 R^8 はHであり、 R^{11} は- C_{1-3} アルキルであり、複素環は6員環である。

【0248】

式Iまたは式Iaのいくつかの態様では、 R^3 は-3-ピリジル R^6 であり、 R^5 は-3-ピリジル R^7 であり、 R^6 は-(C_{1-2} アルキル)ヘテロシクリル R^8 からなる1つの置換基であり、 R^7 はHであり、 R^8 は、少なくとも1つの置換基がフッ素であるという条件で、HおよびFから独立して選択される1~4つの置換基であり、複素環は5員環である。

【0249】

式(I)の例示的化合物を表1に示す。

【0250】

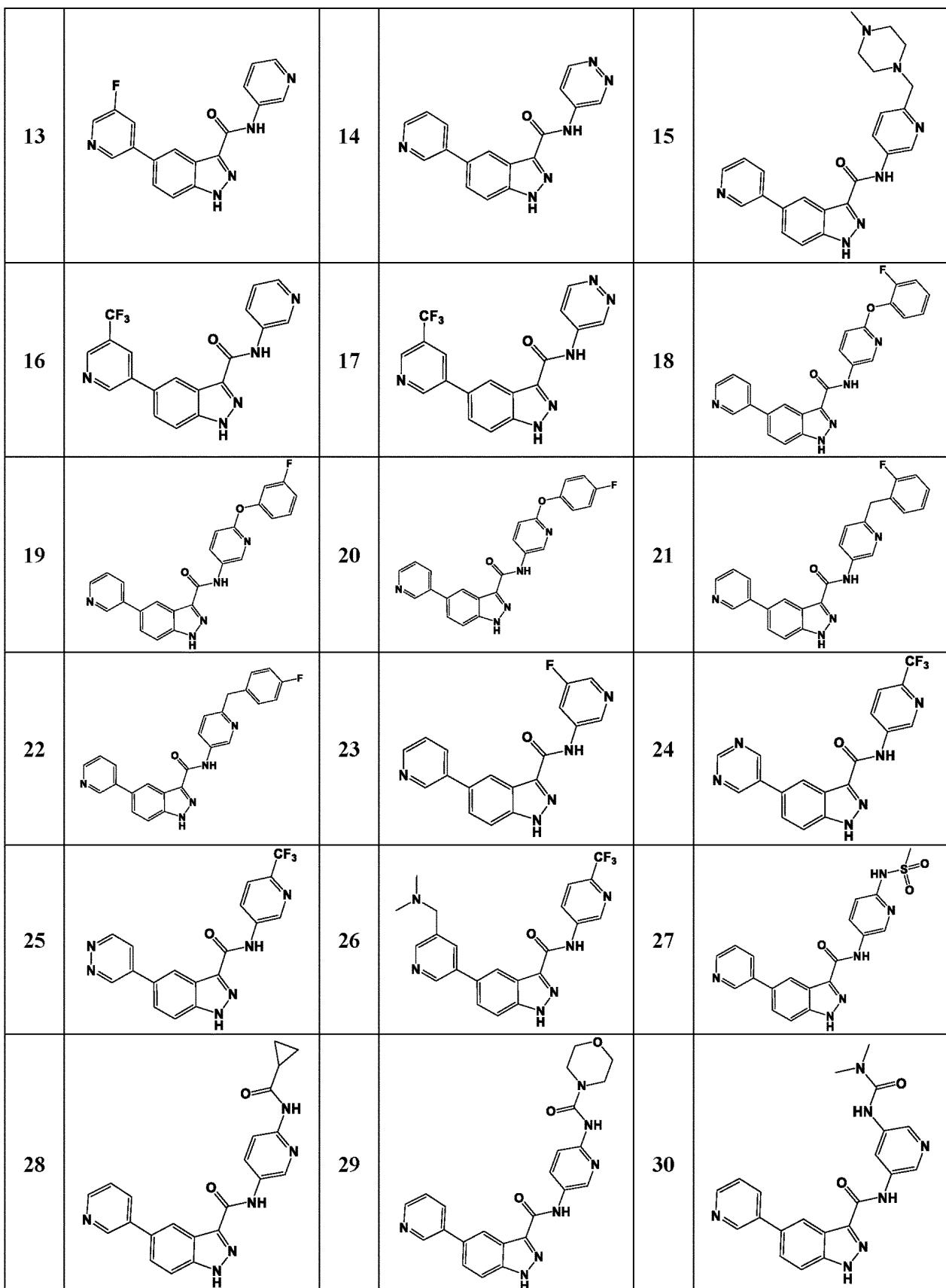
【表1】

1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	
10		11		12	

10

20

30

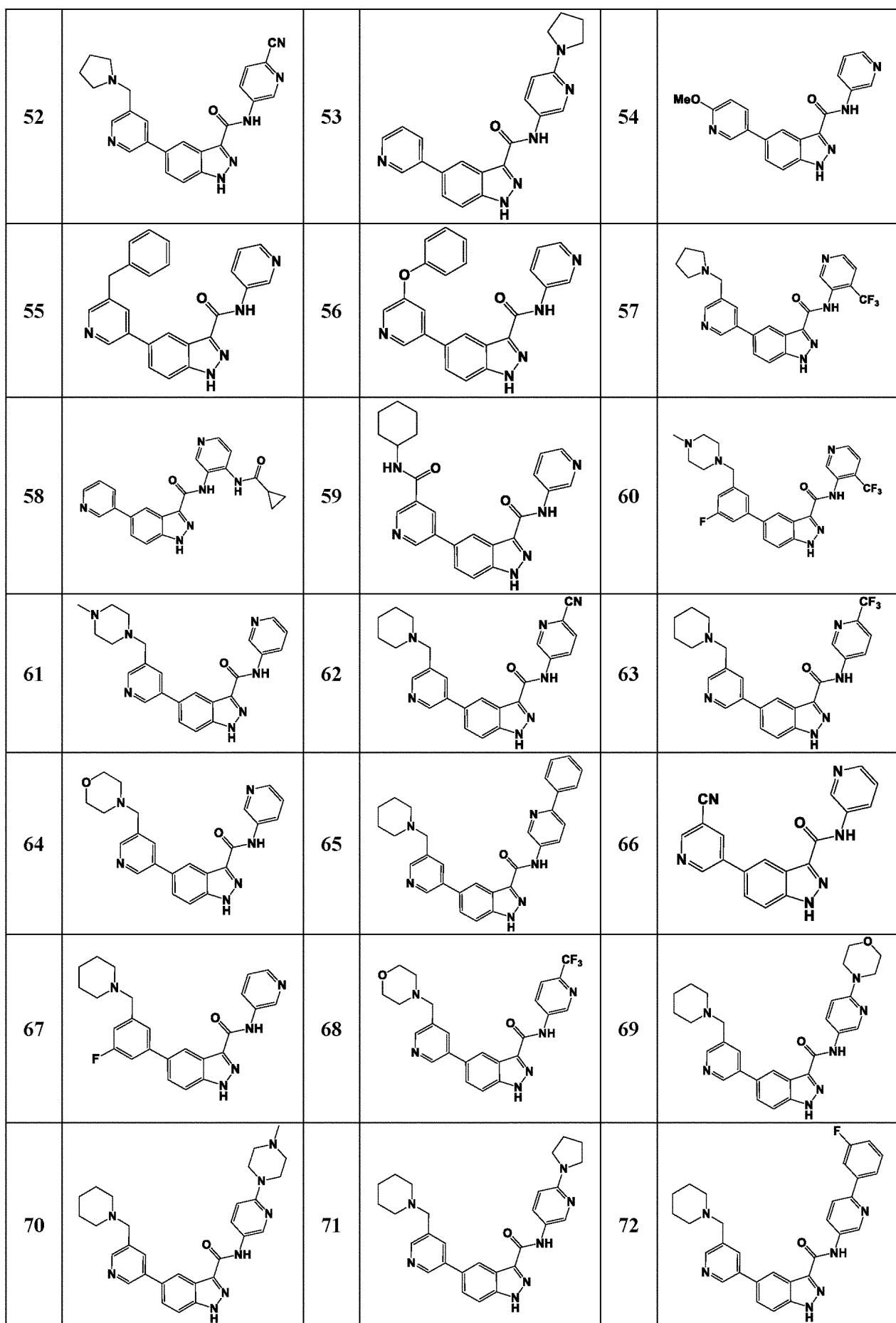


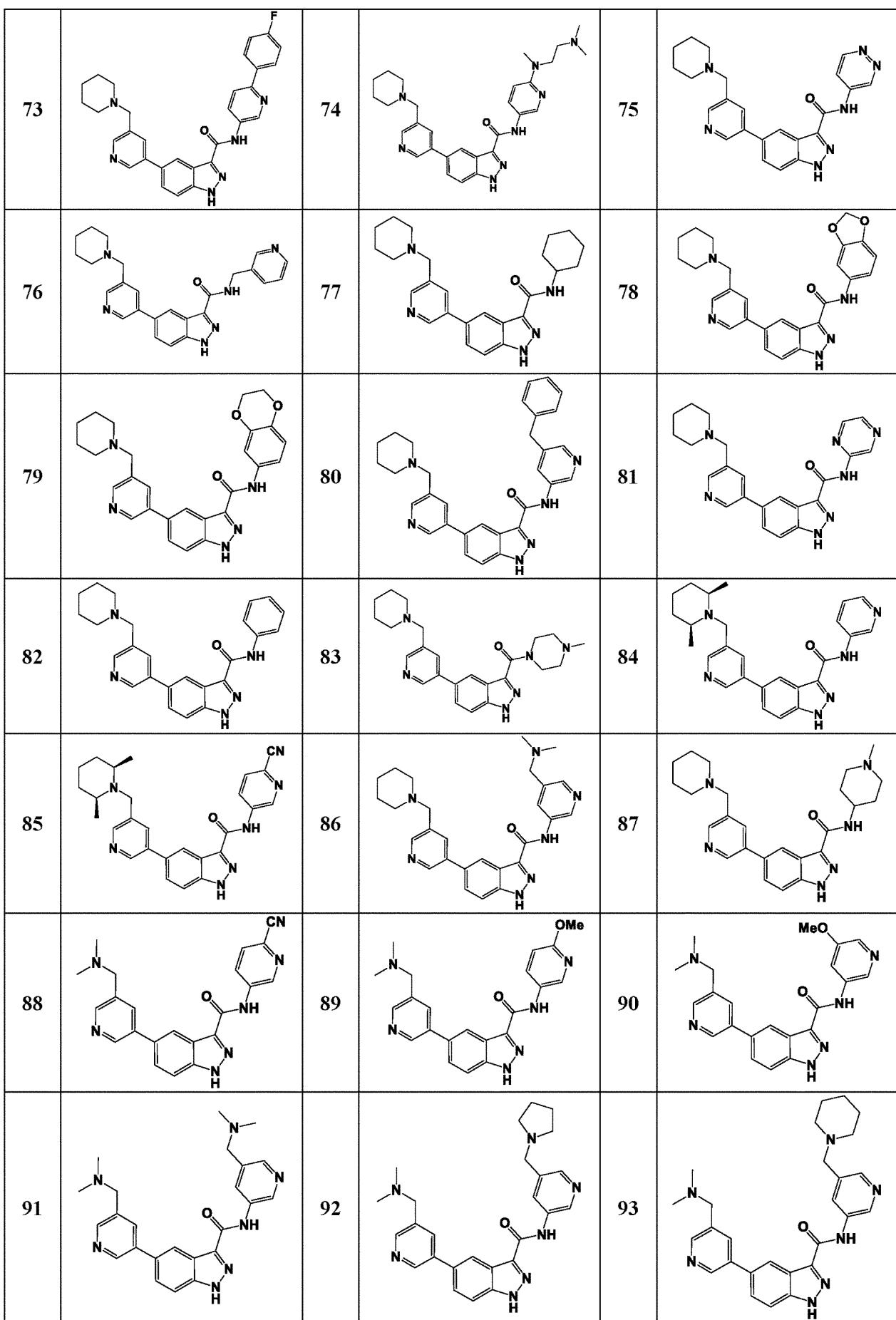
10

20

30

40





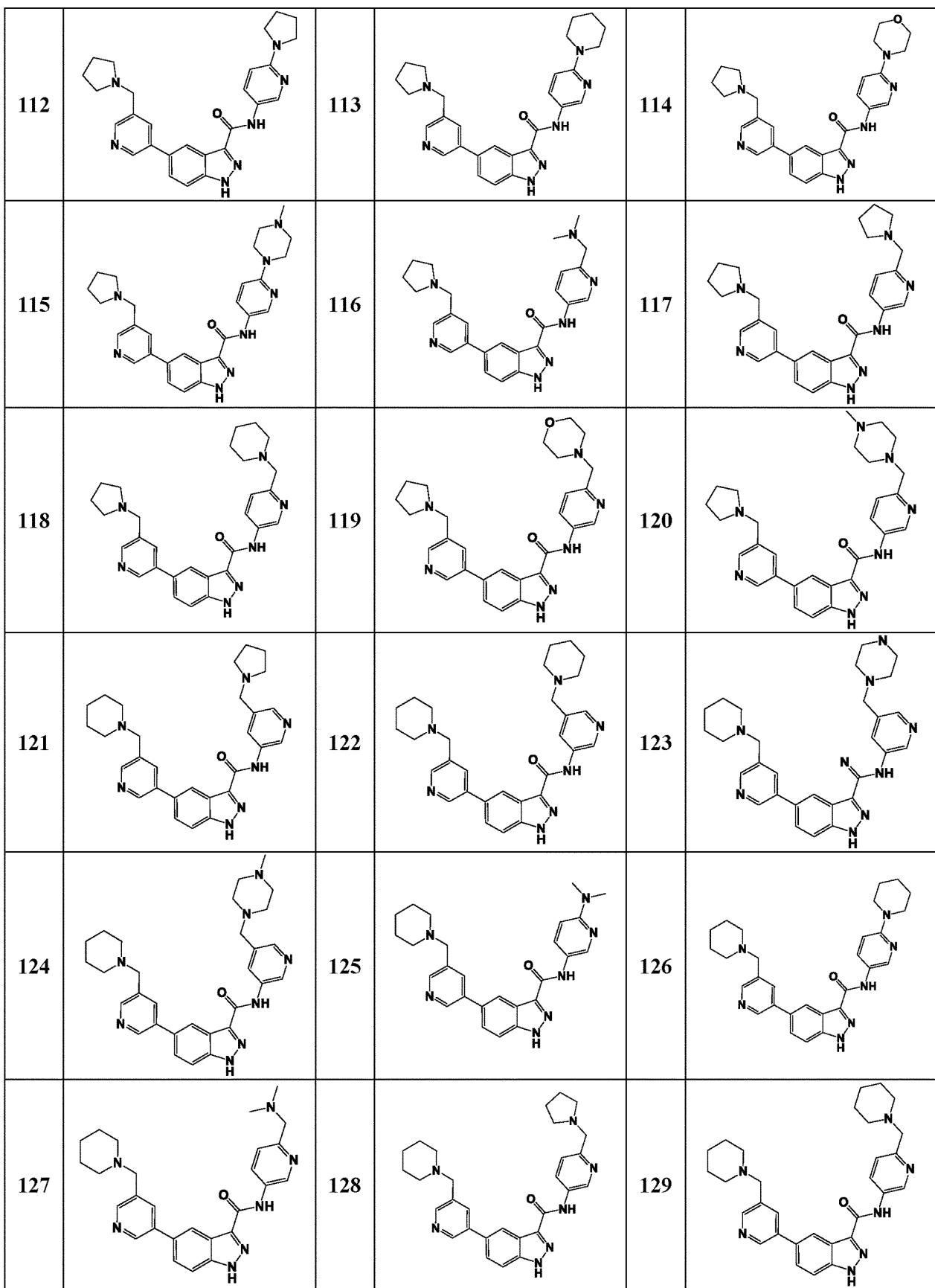
94		95		96	
97		98		99	
100		101		102	
103		104		105	
106		107		108	
109		110		111	

10

20

30

40

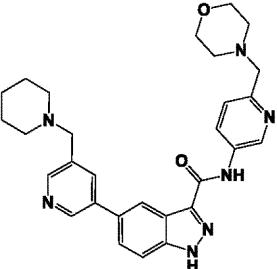
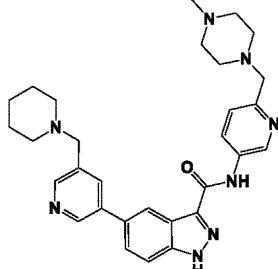
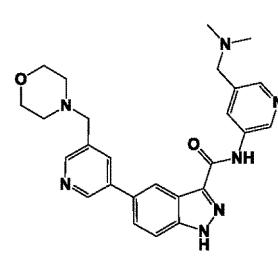
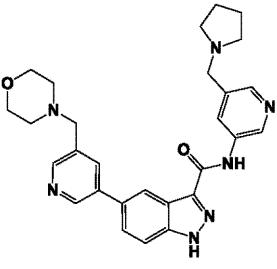
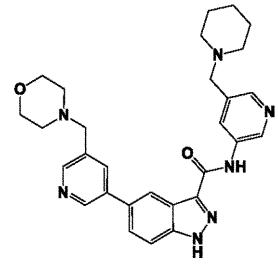
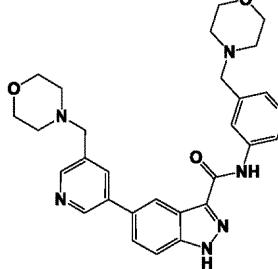
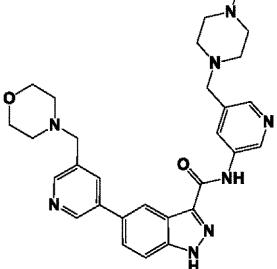
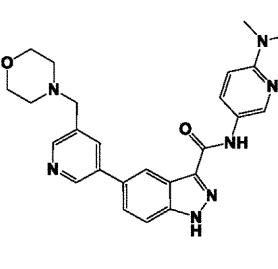
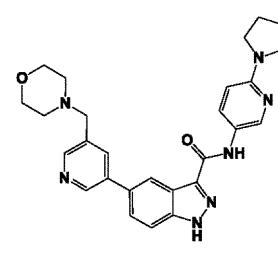
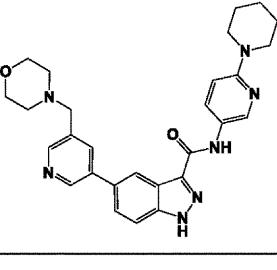
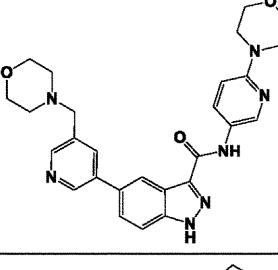
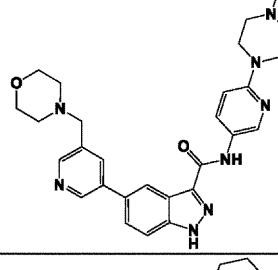
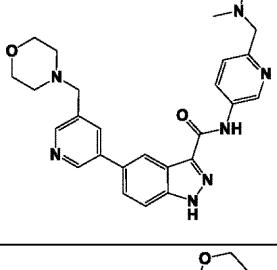
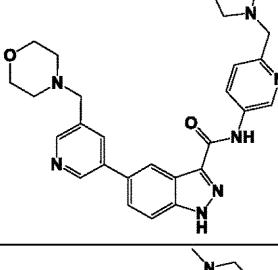
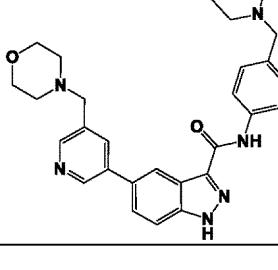
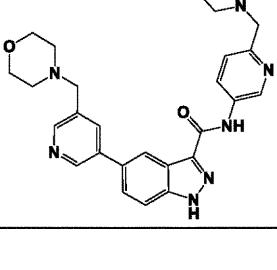
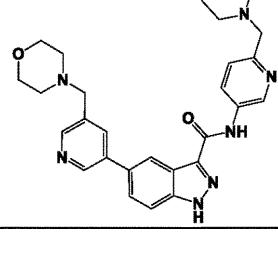
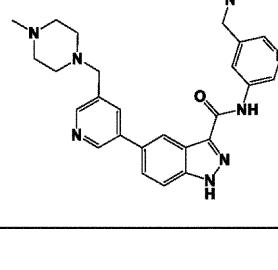


10

20

30

40

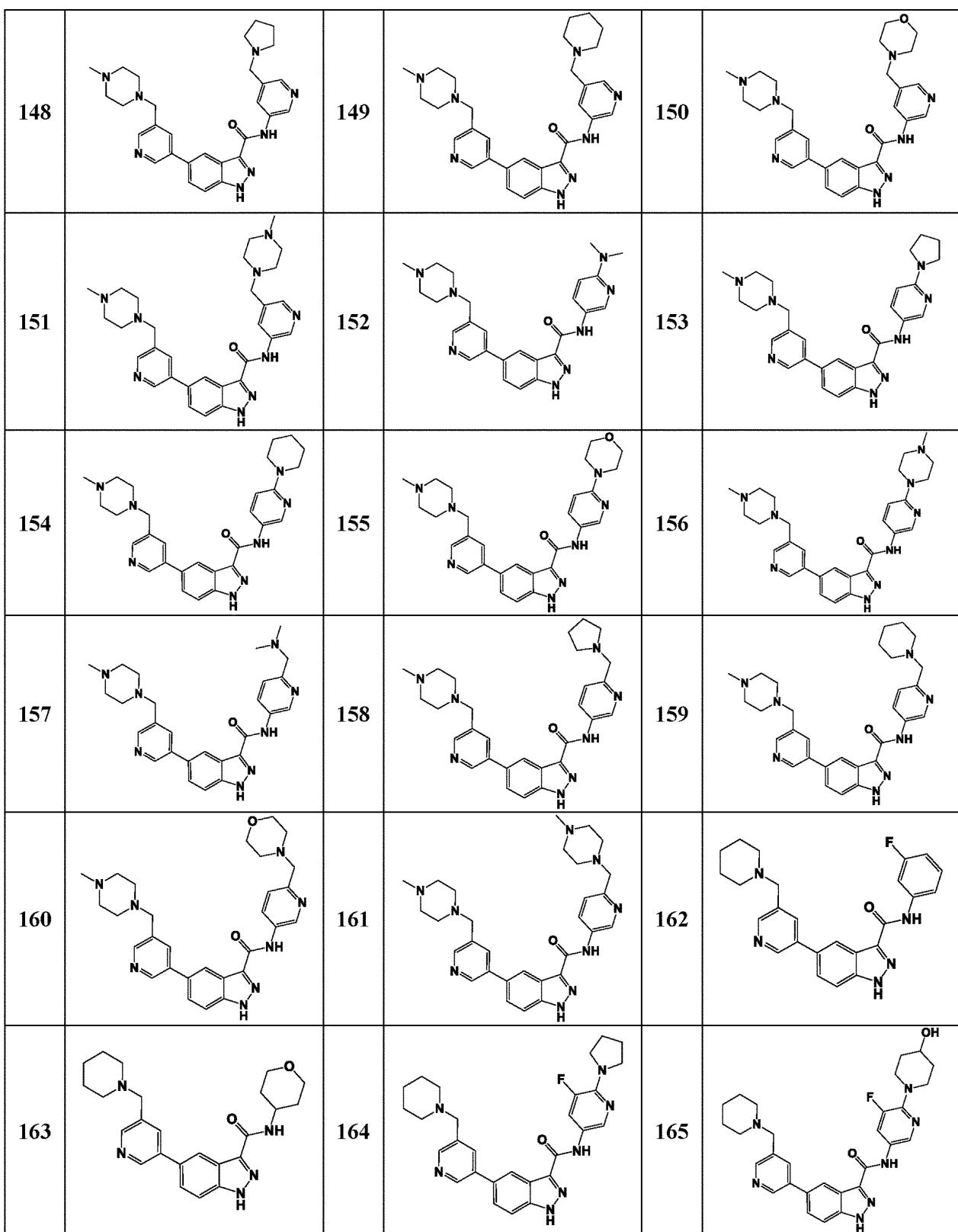
130		131		132	
133		134		135	
136		137		138	
139		140		141	
142		143		144	
145		146		147	

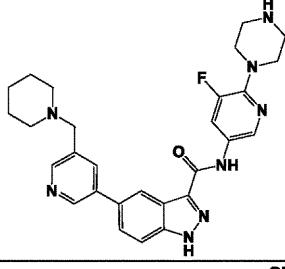
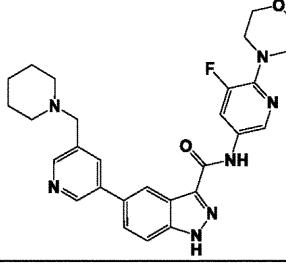
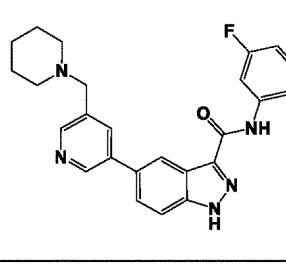
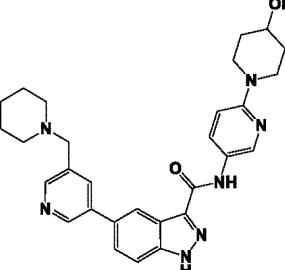
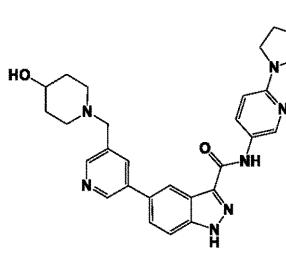
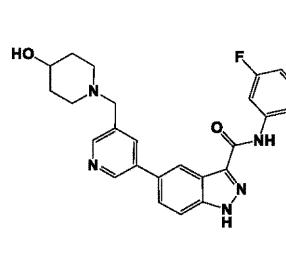
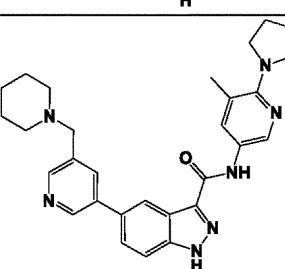
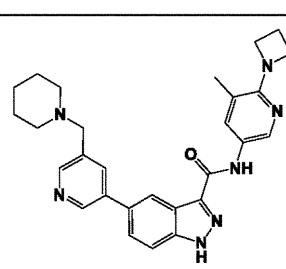
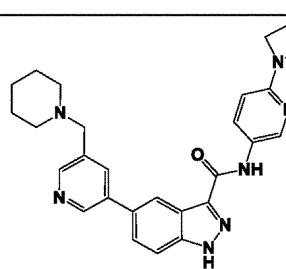
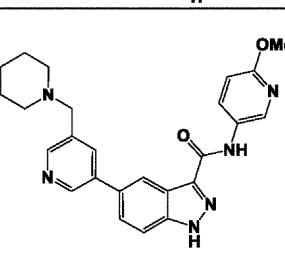
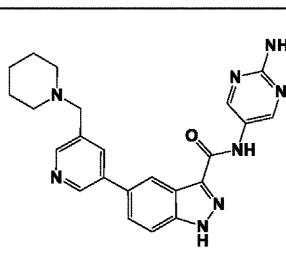
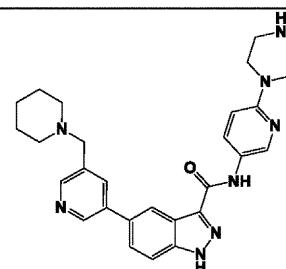
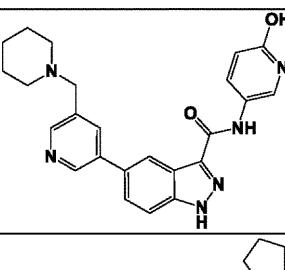
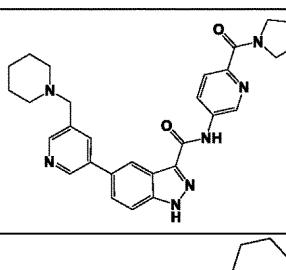
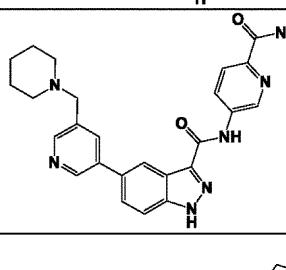
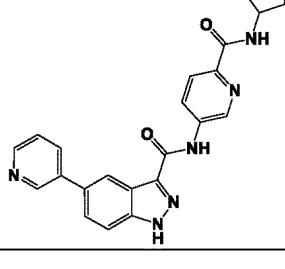
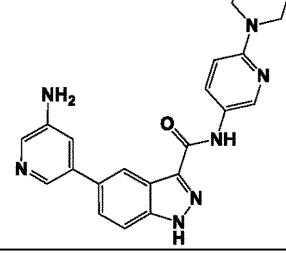
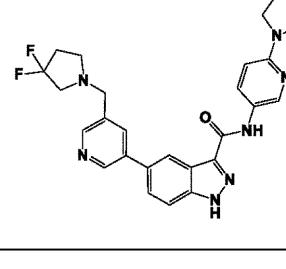
10

20

30

40



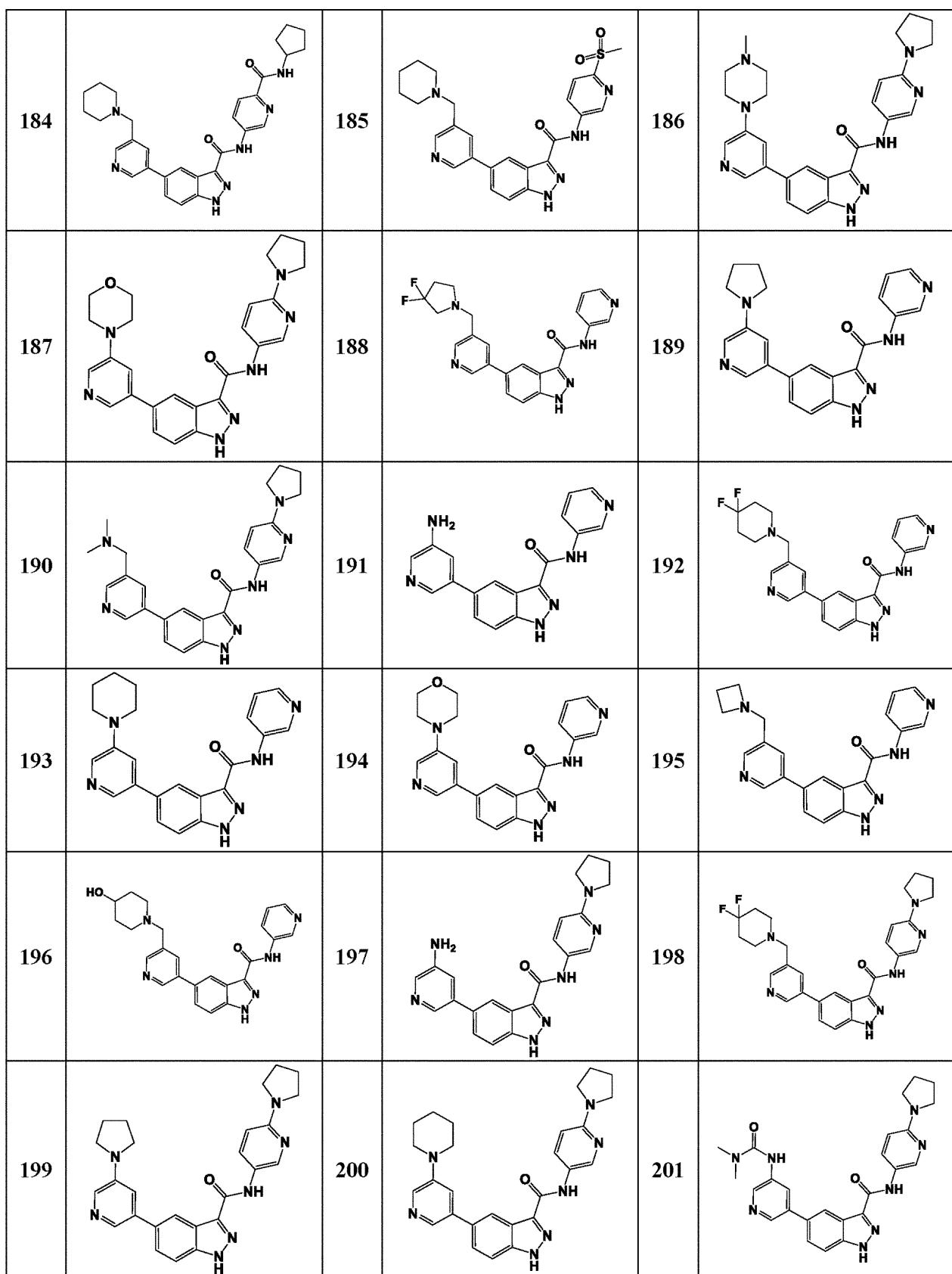
166		167		168	
169		170		171	
172		173		174	
175		176		177	
178		179		180	
181		182		183	

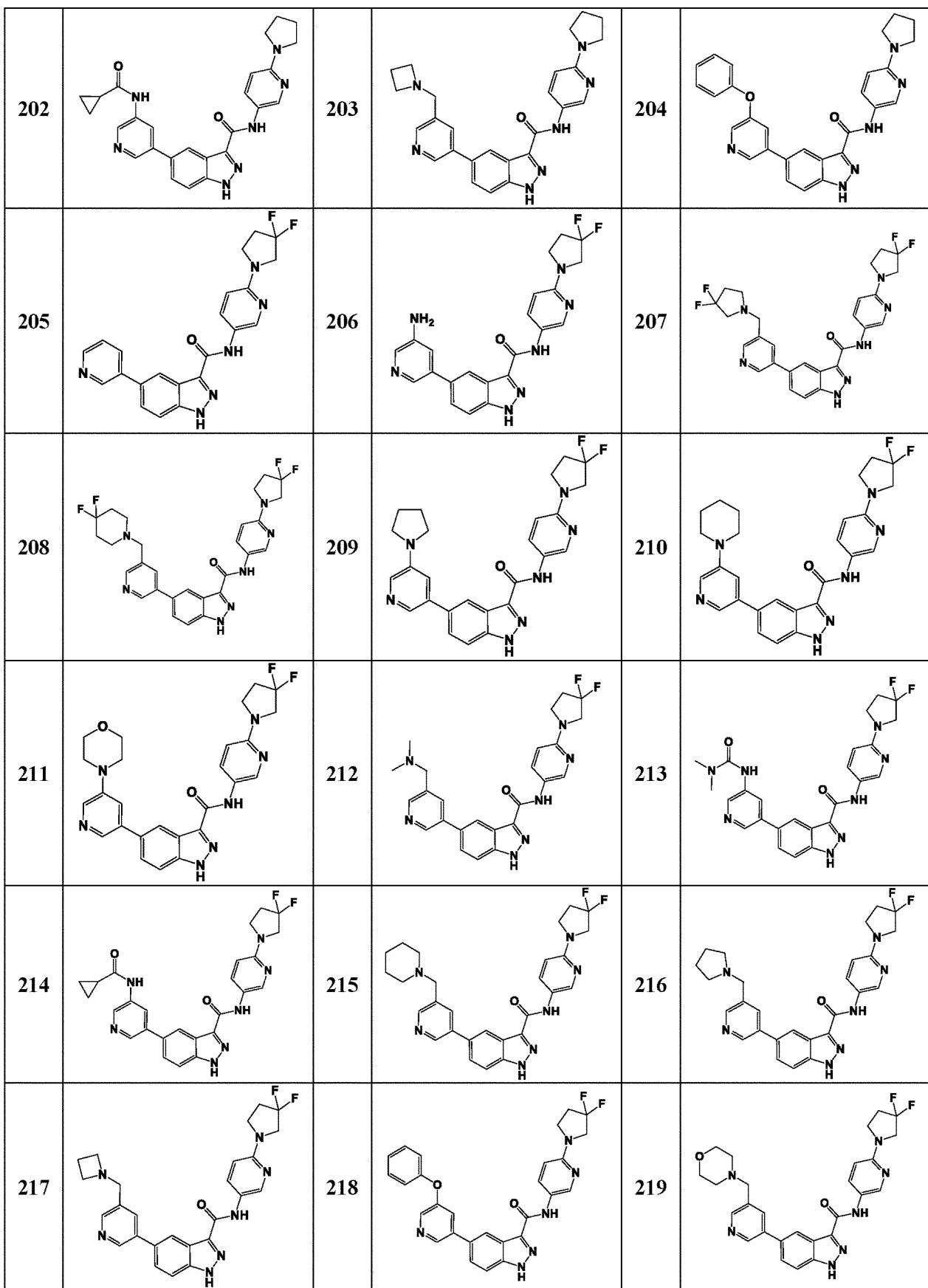
10

20

30

40



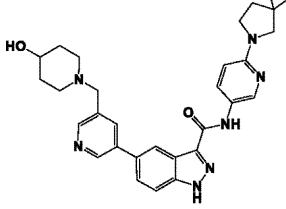
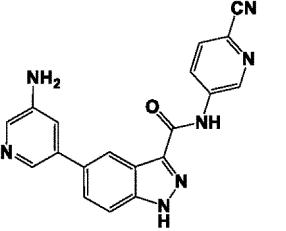
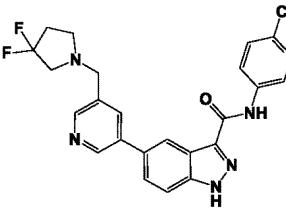
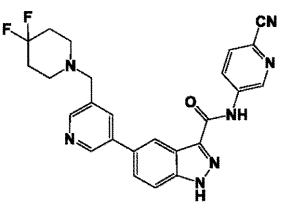
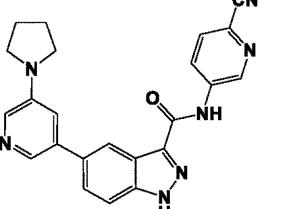
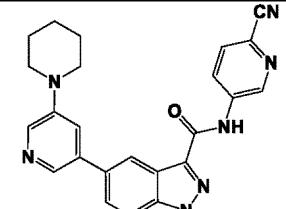
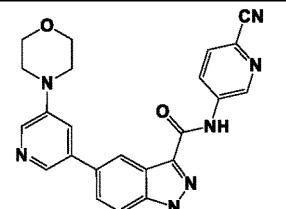
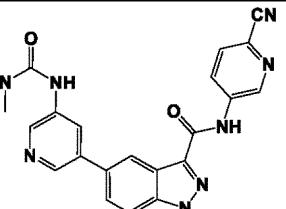
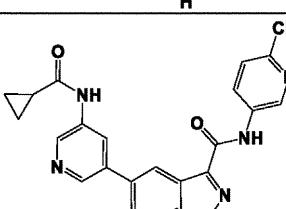
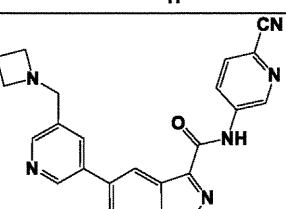
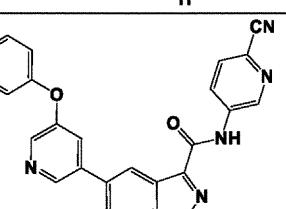
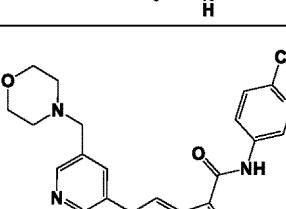
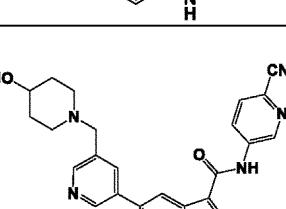
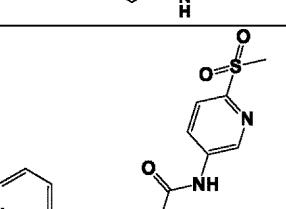
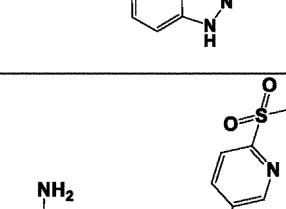
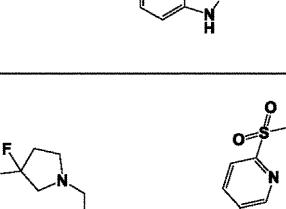
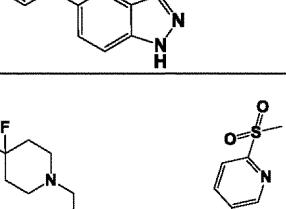
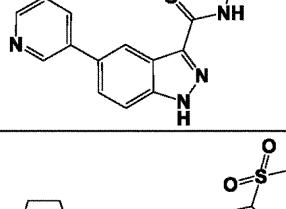
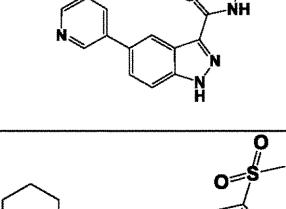
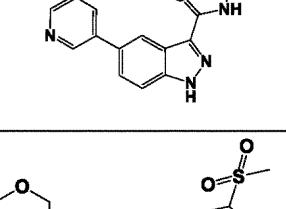


10

20

30

40

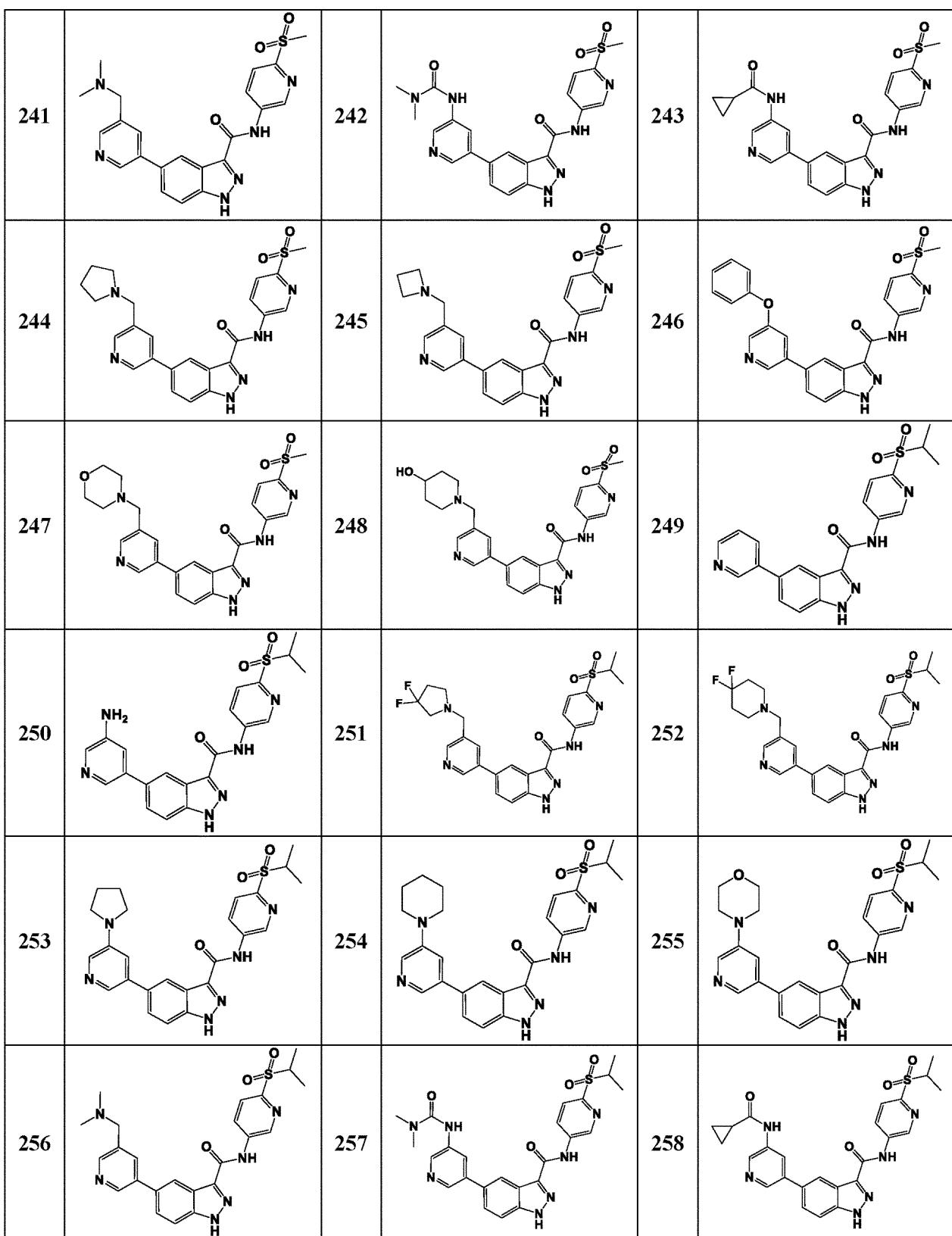
220		221		222	
223		224		225	
226		227		228	
229		230		231	
232		233		234	
235		236		237	
238		239		240	

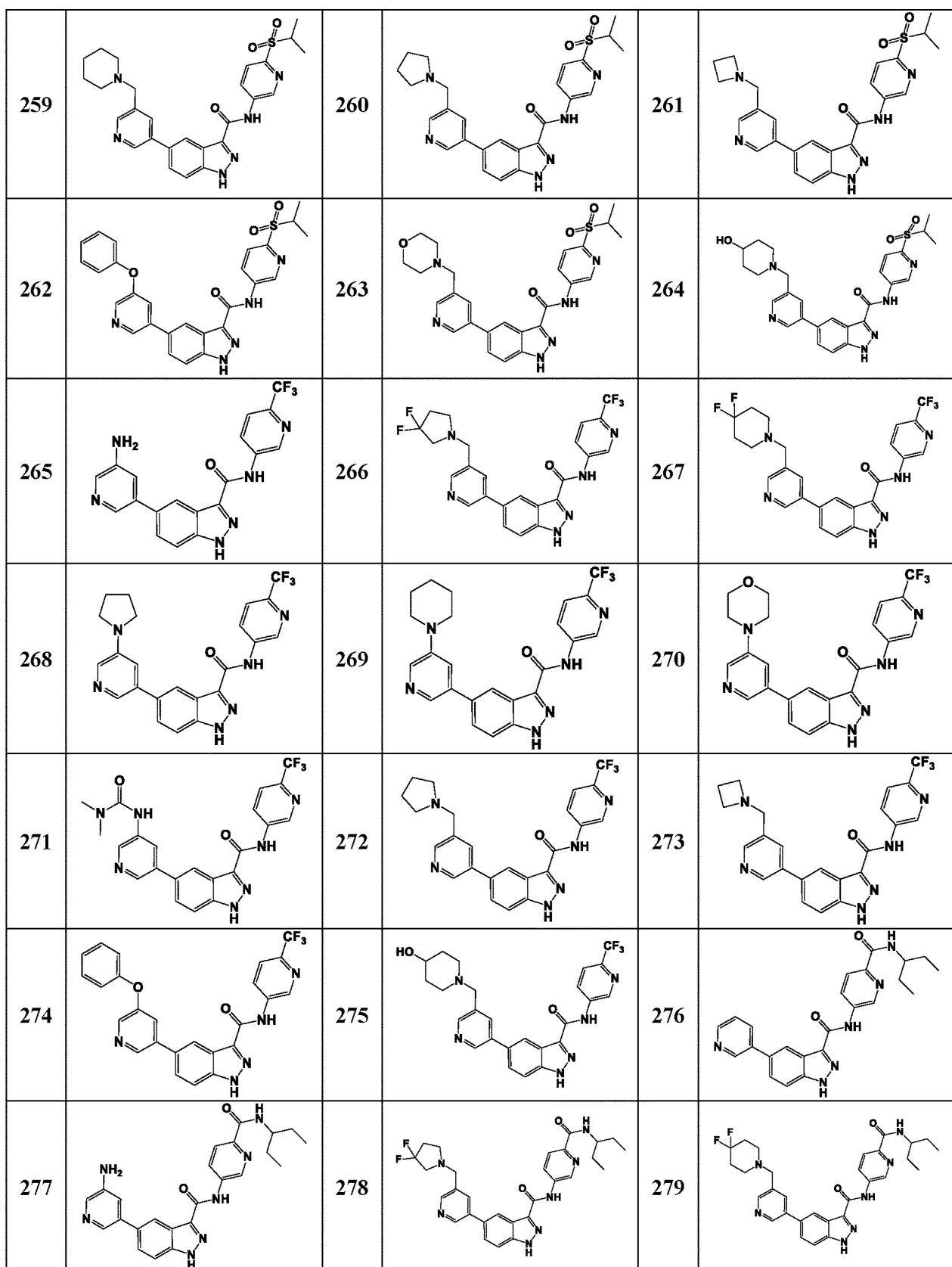
10

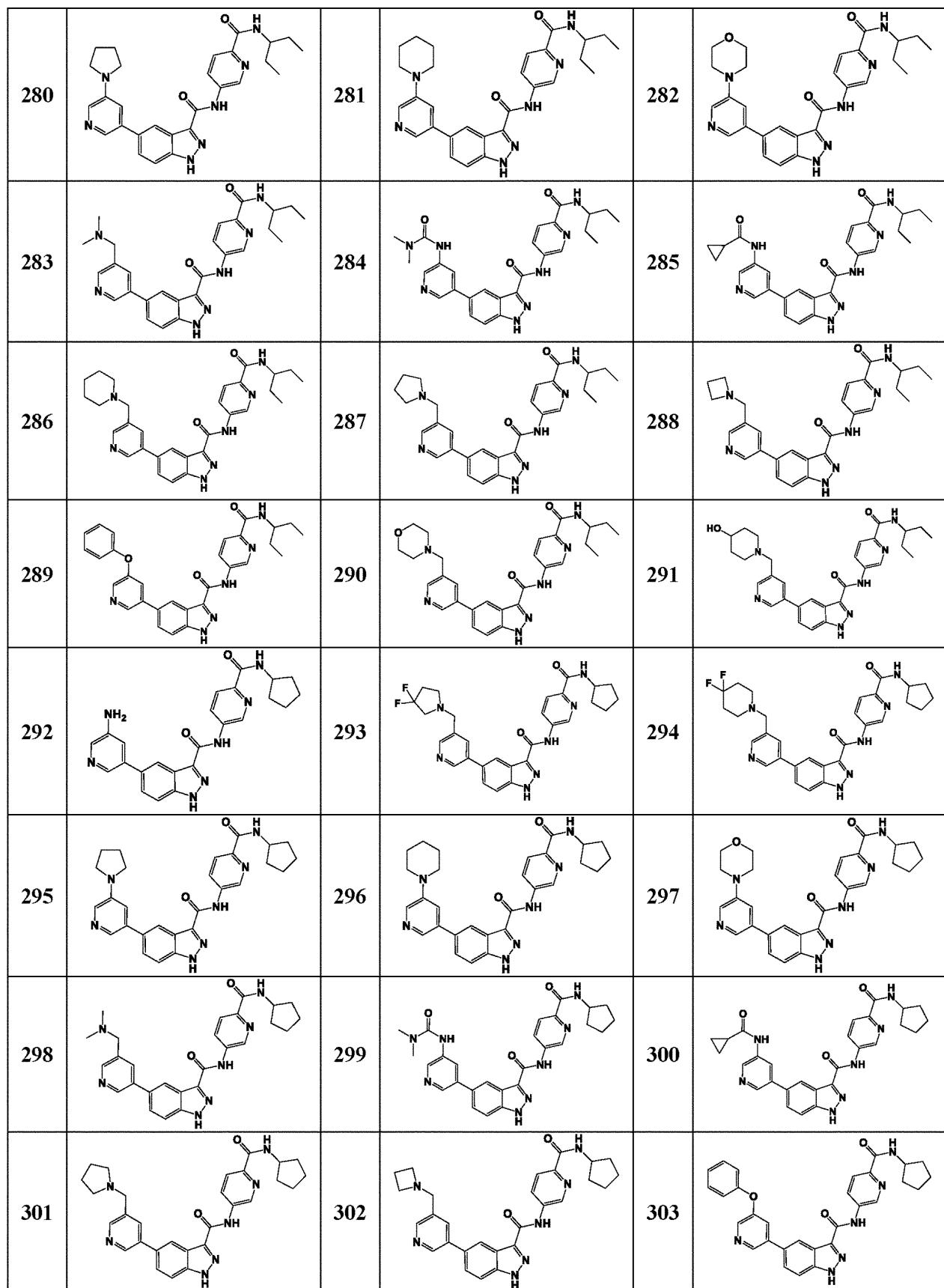
20

30

40





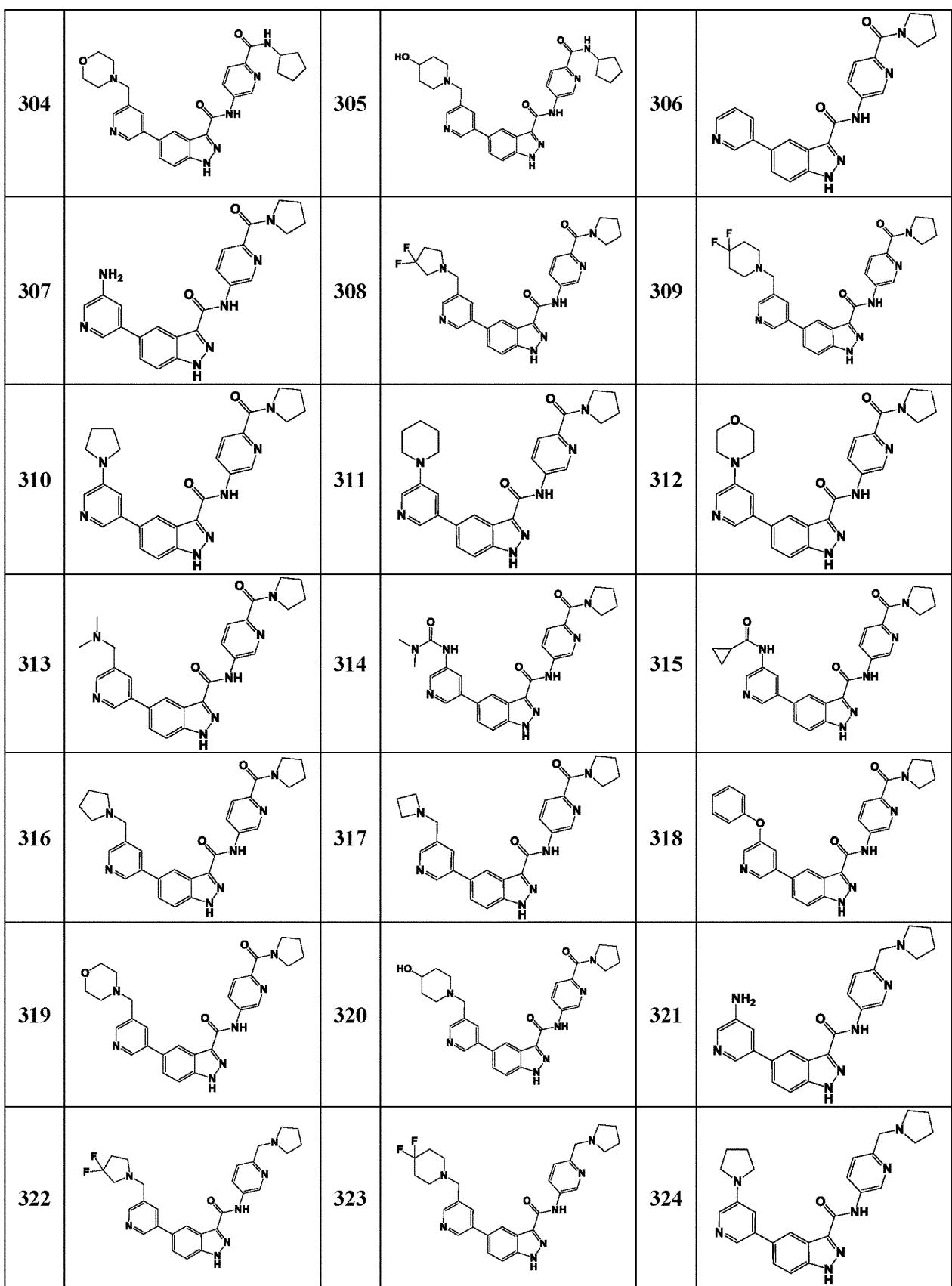


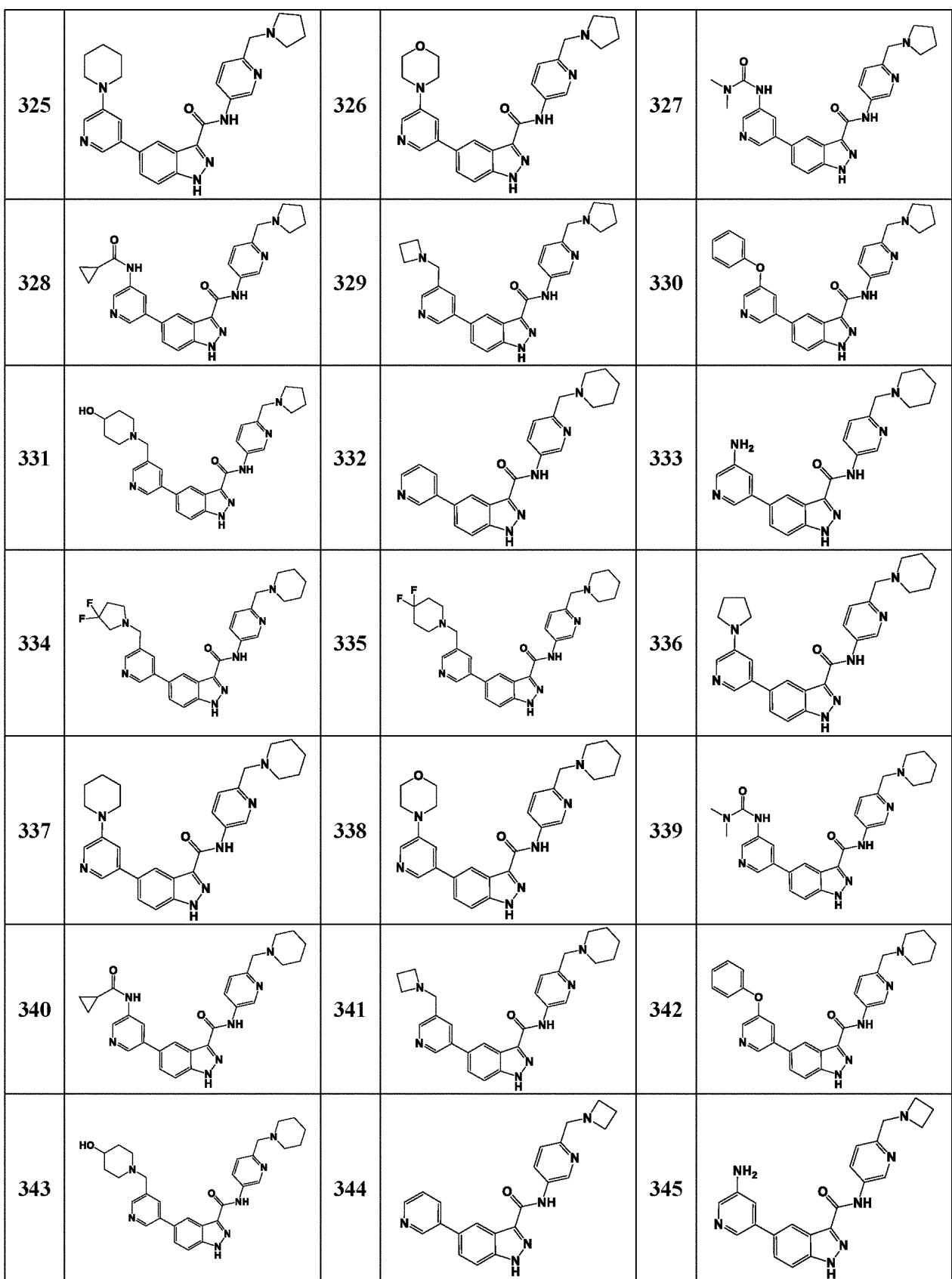
10

20

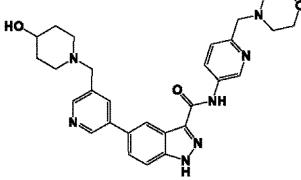
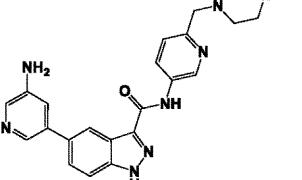
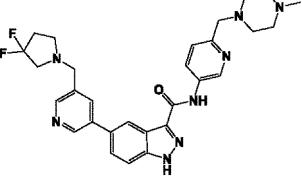
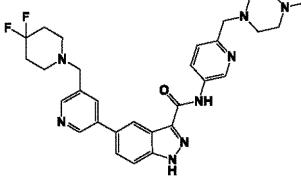
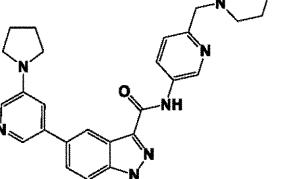
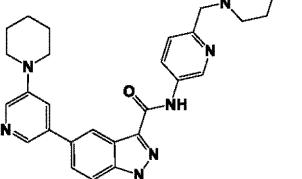
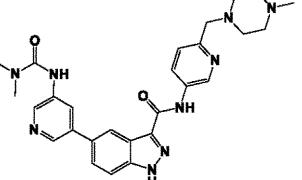
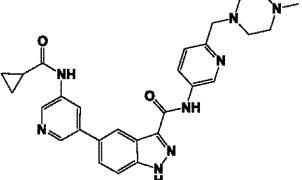
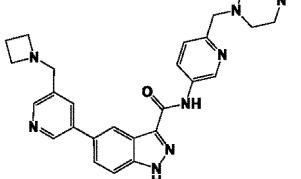
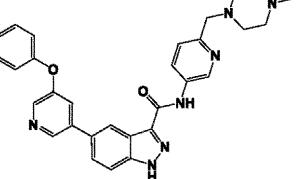
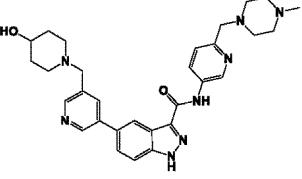
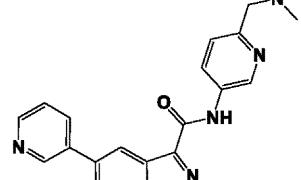
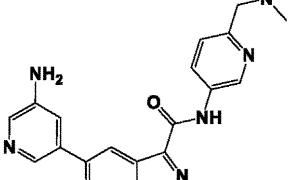
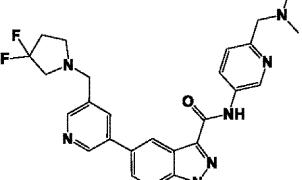
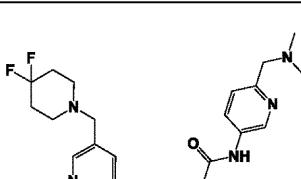
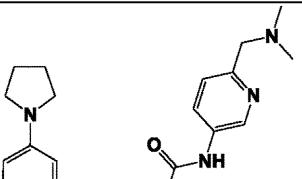
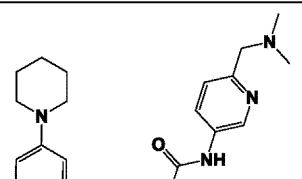
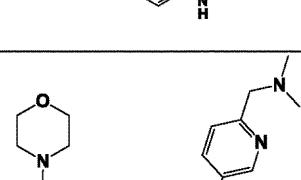
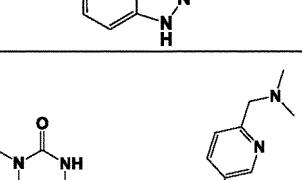
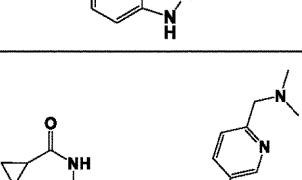
30

40





346		347		348	
349		350		351	
352		353		354	
355		356		357	
358		359		360	
361		362		363	
364		365		366	

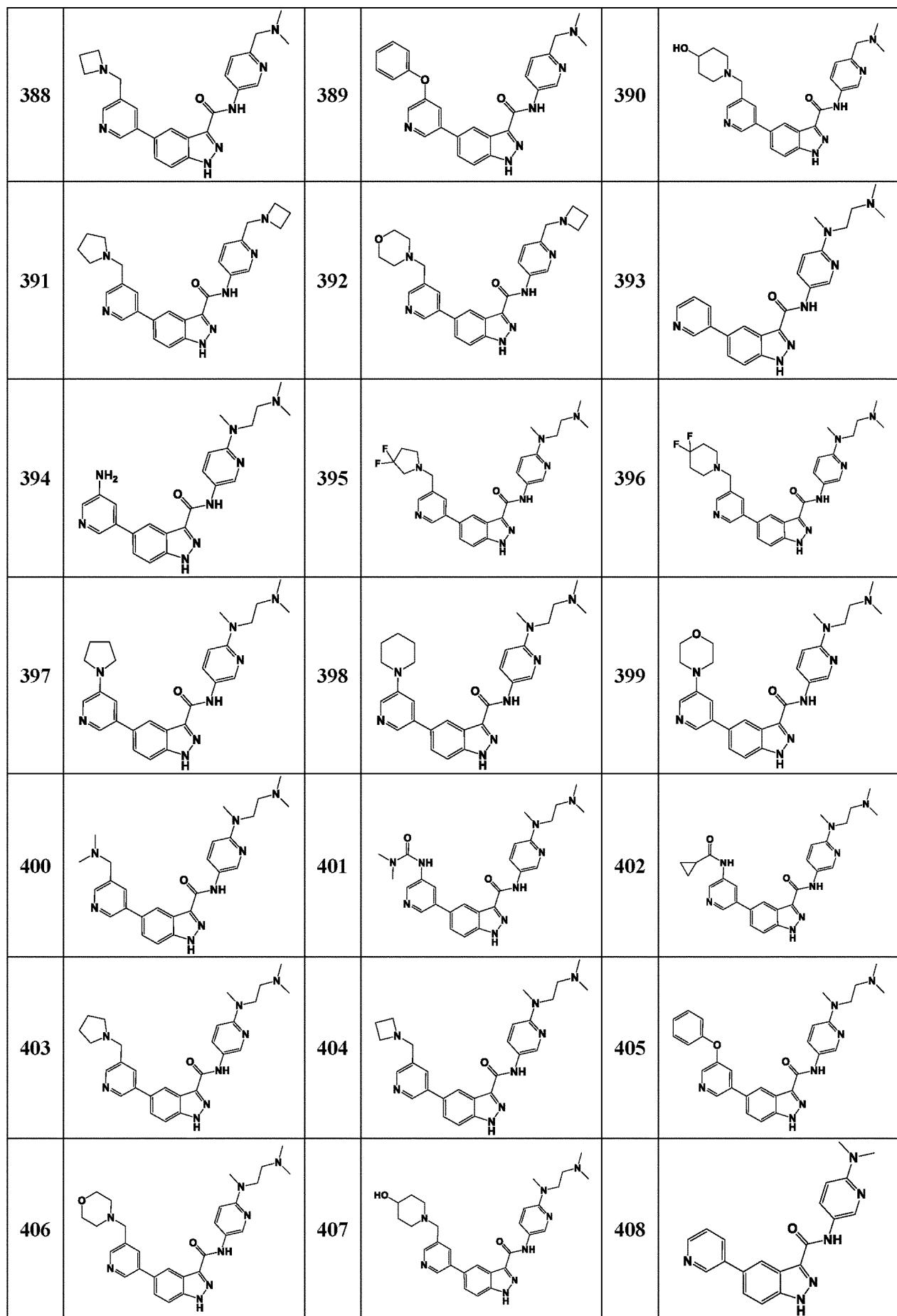
367		368		369	
370		371		372	
373		374		375	
376		377		378	
379		380		381	
382		383		384	
385		386		387	

10

20

30

40

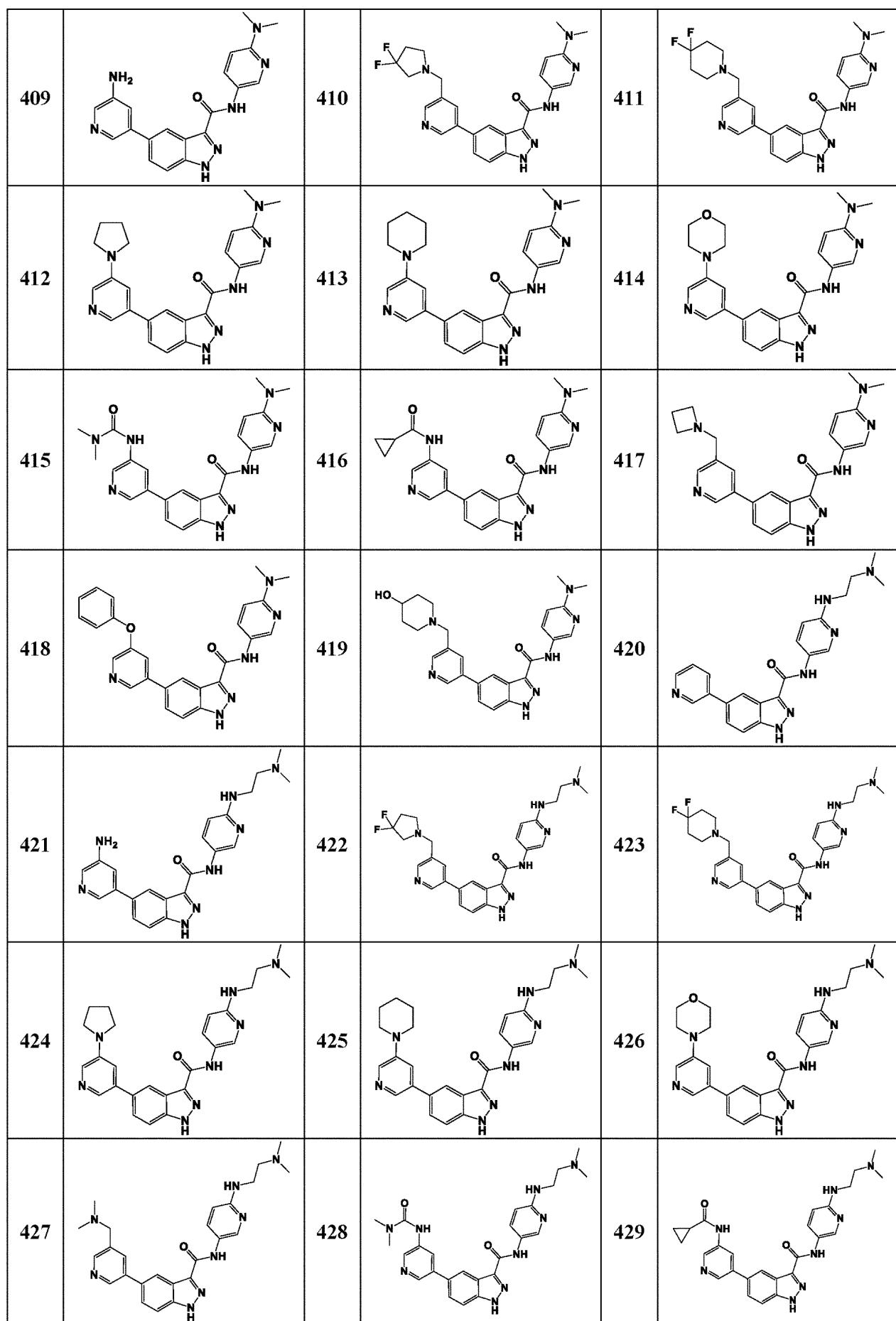


10

20

30

40

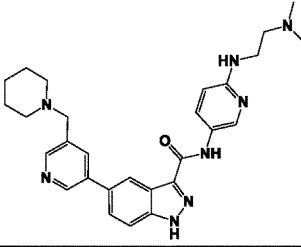
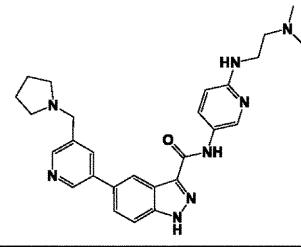
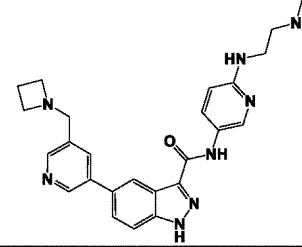
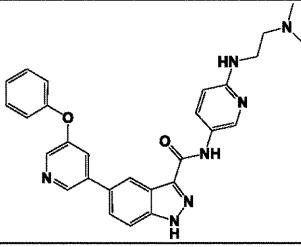
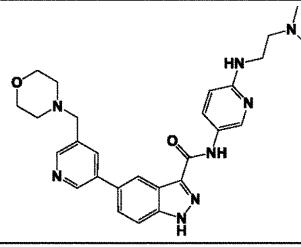
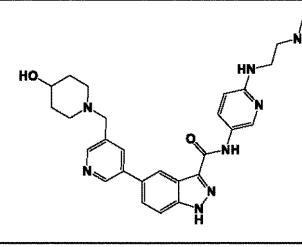
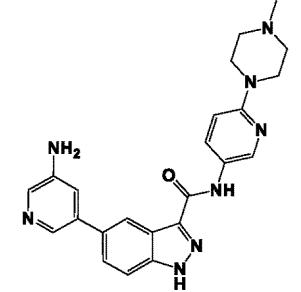
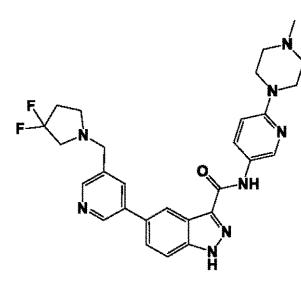
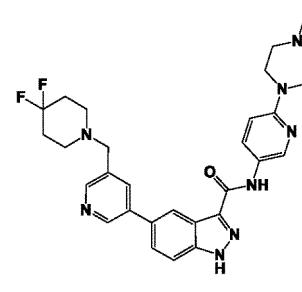
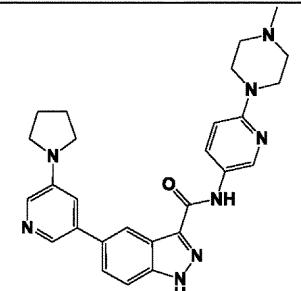
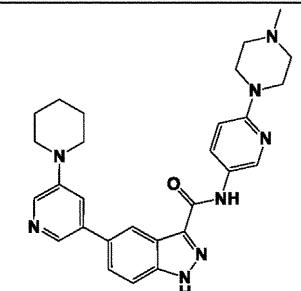
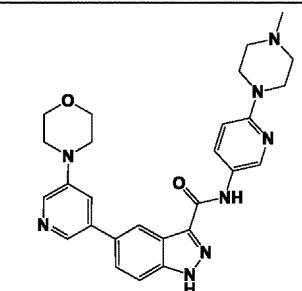
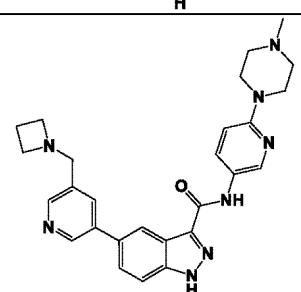
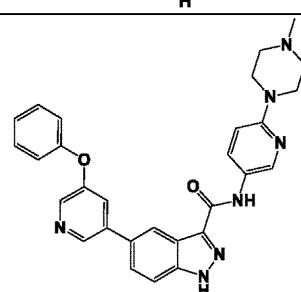
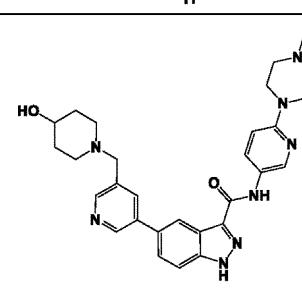
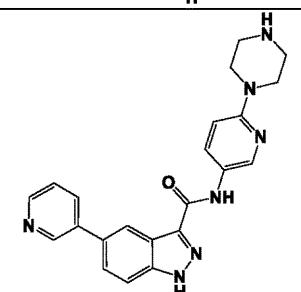
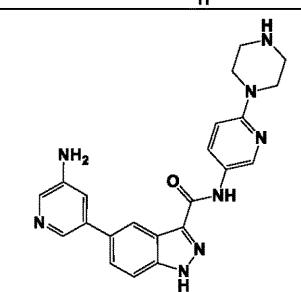
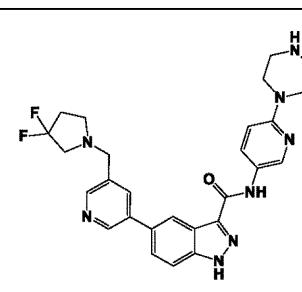


10

20

30

40

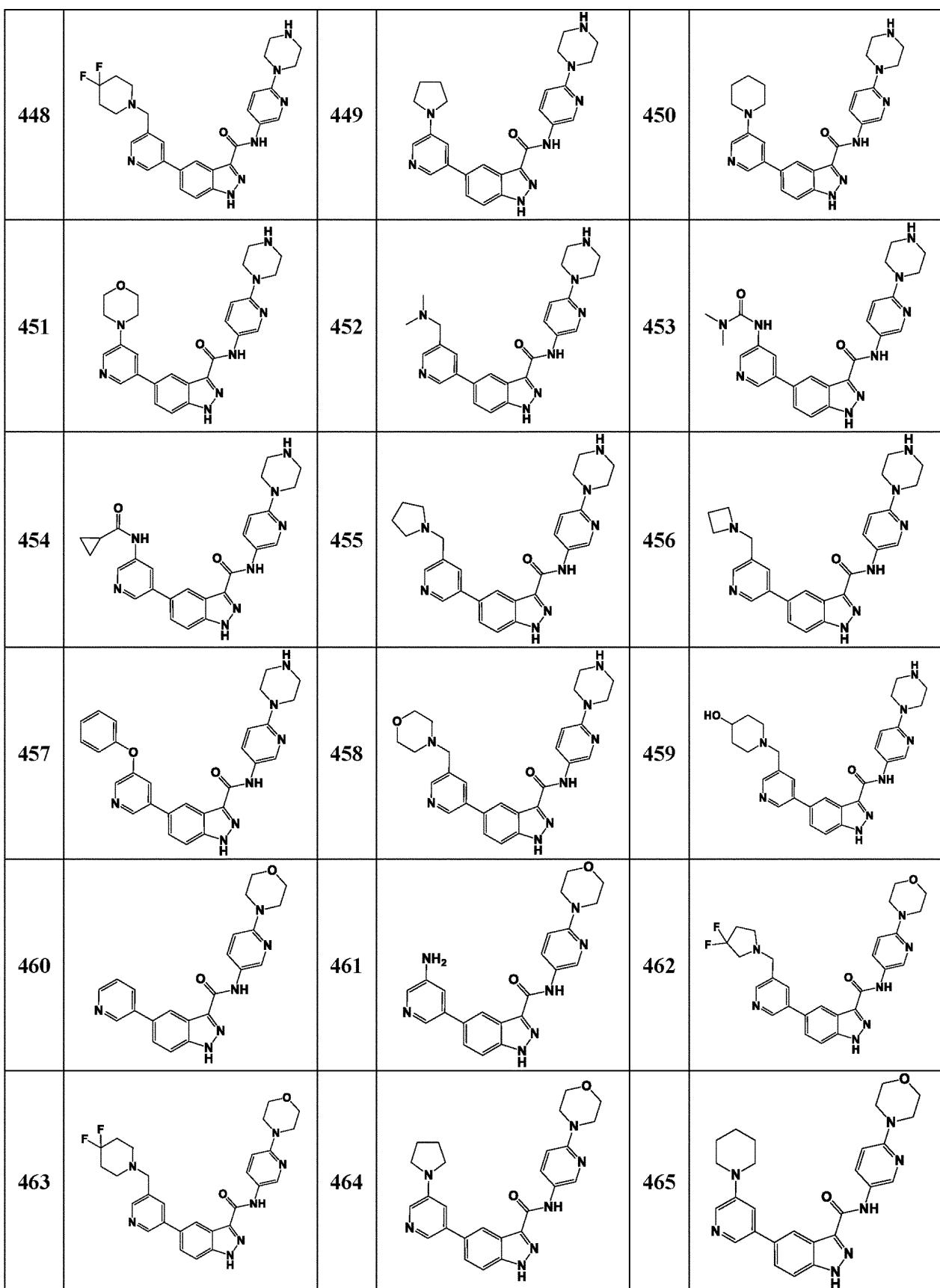
430		431		432	
433		434		435	
436		437		438	
439		440		441	
442		443		444	
445		446		447	

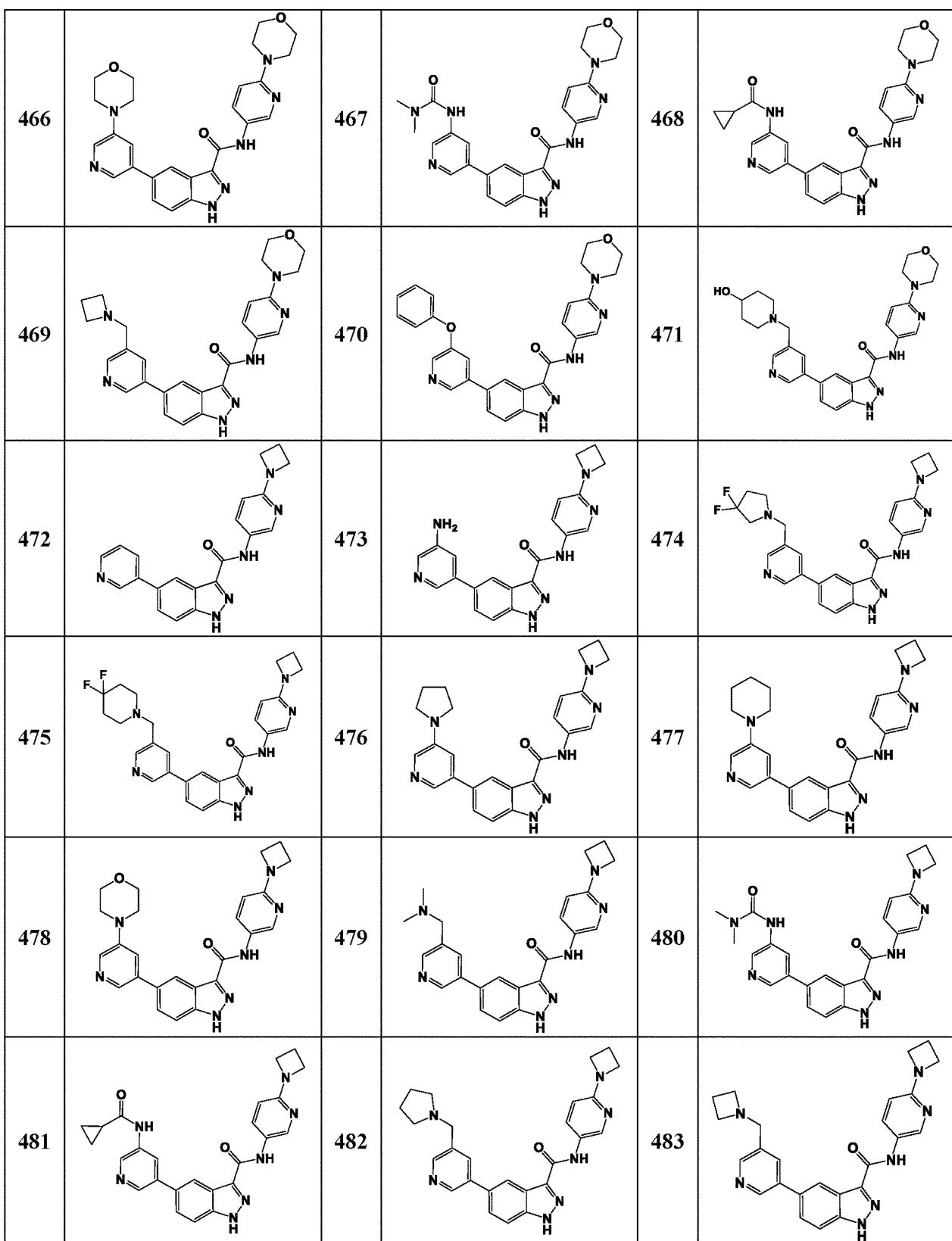
10

20

30

40



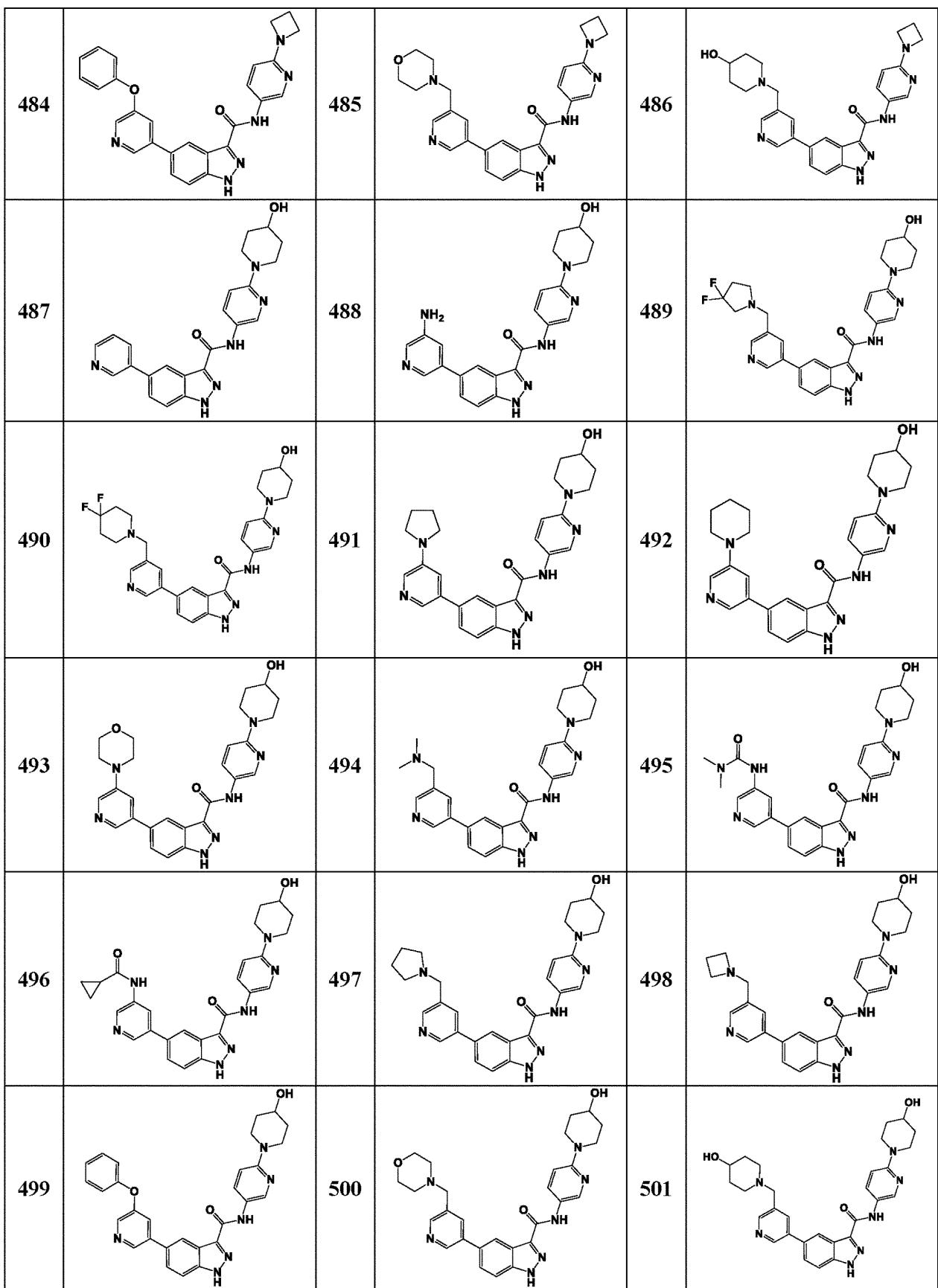


10

20

30

40

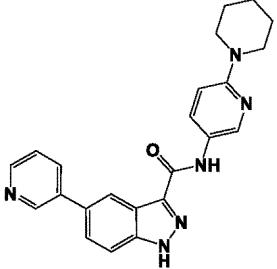
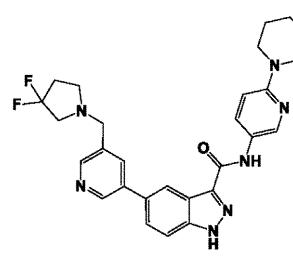
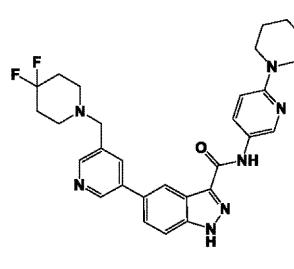
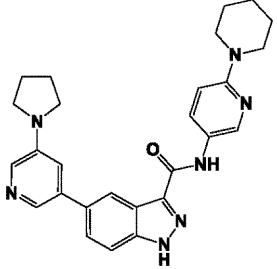
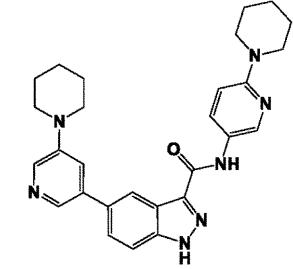
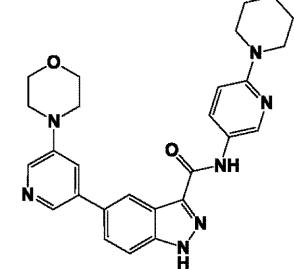
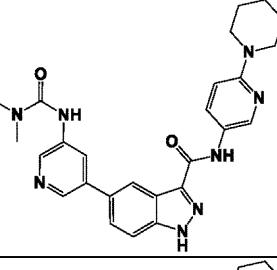
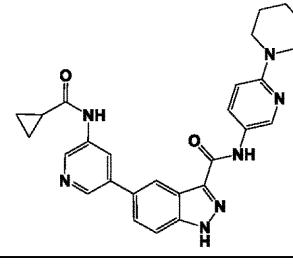
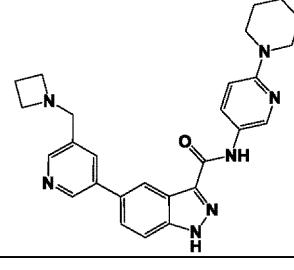
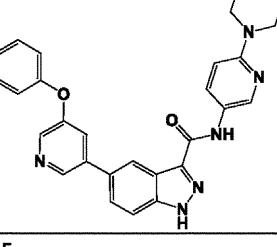
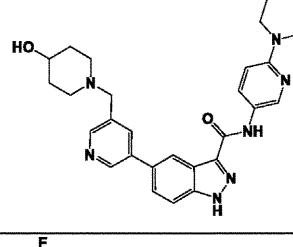
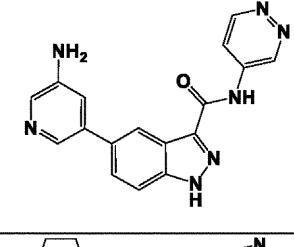
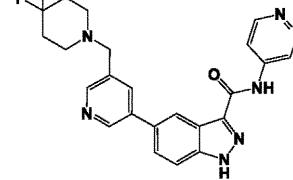
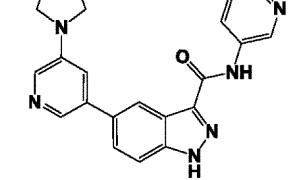
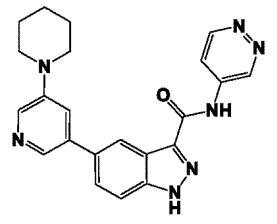
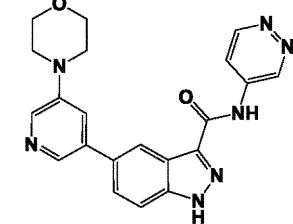
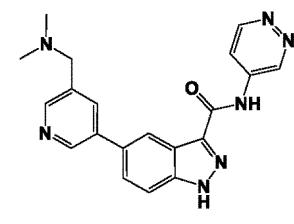
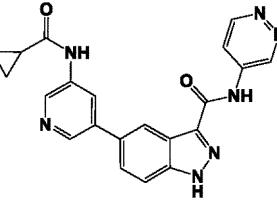
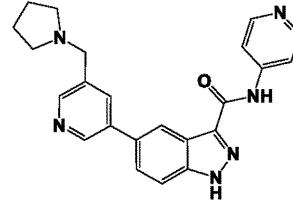
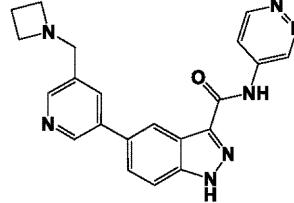


10

20

30

40

502		503		504	
505		506		507	
508		509		510	
511		512		513	
514		515		516	
517		518		519	
520		521		522	

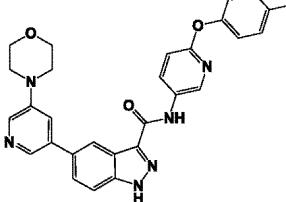
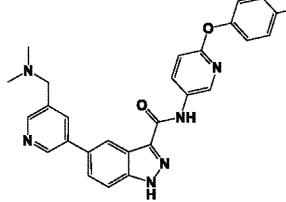
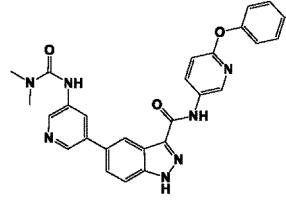
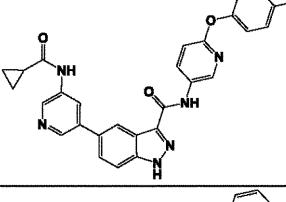
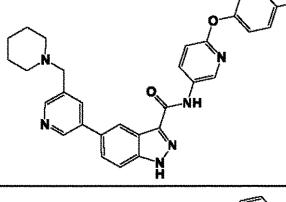
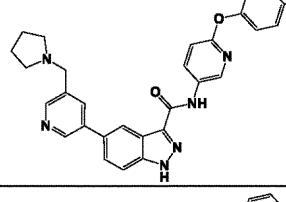
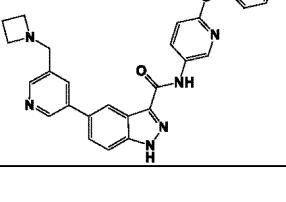
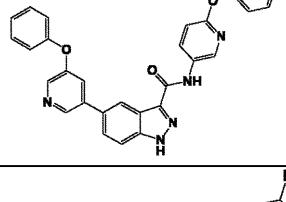
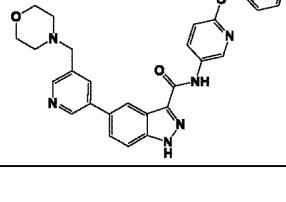
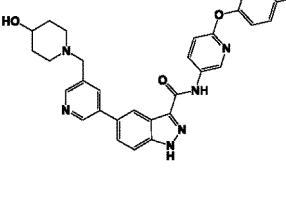
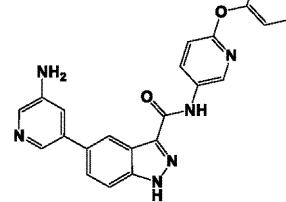
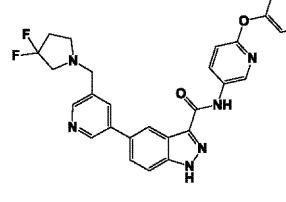
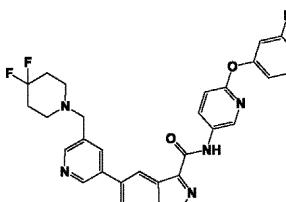
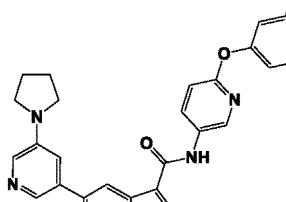
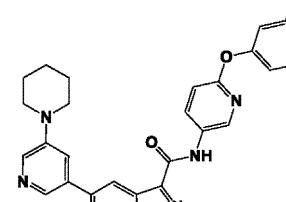
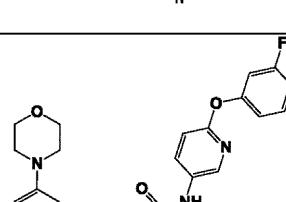
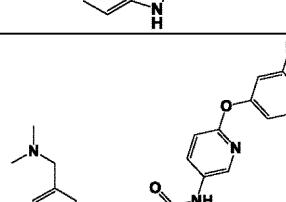
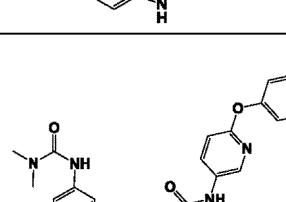
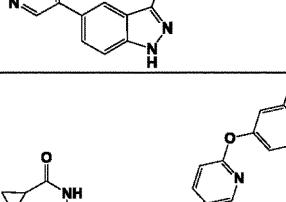
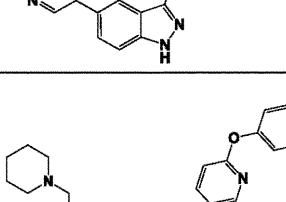
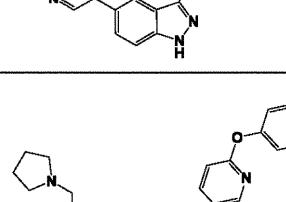
10

20

30

40

523		524		525	
526		527		528	
529		530		531	
532		533		534	
535		536		537	
538		539		540	
541		542		543	
544		545		546	

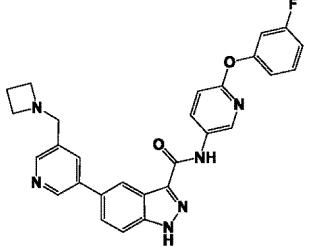
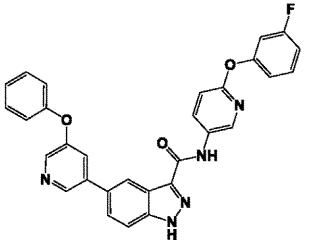
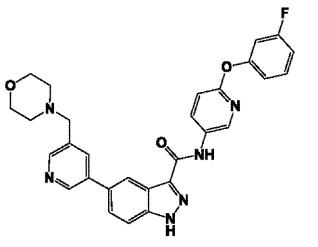
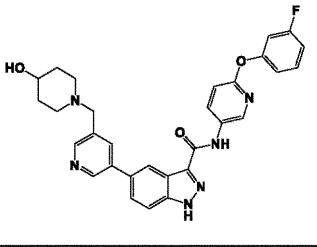
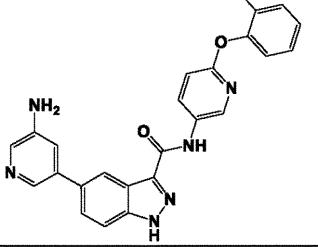
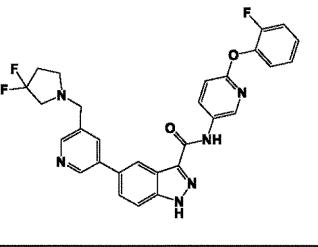
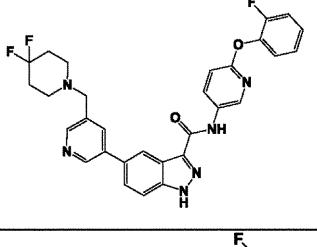
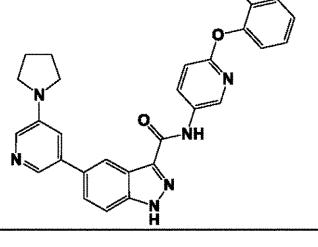
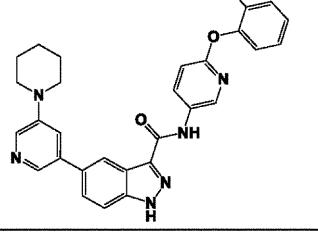
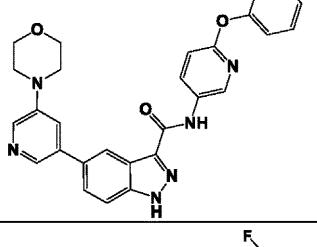
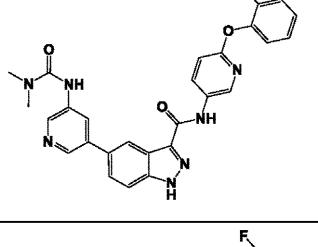
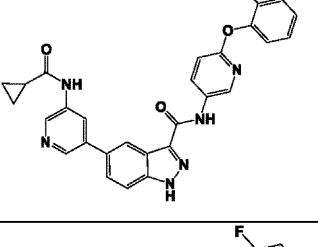
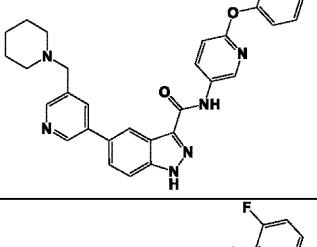
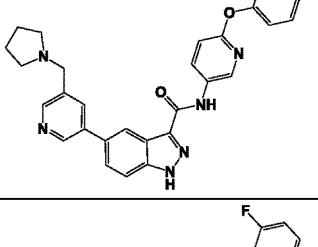
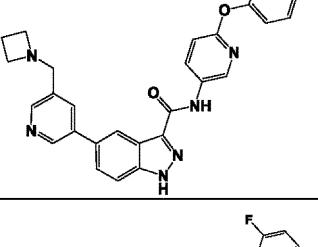
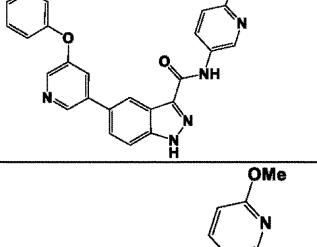
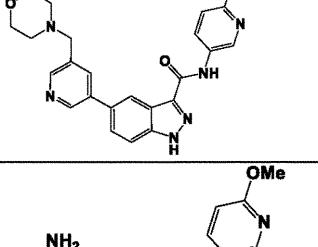
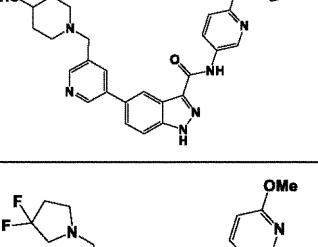
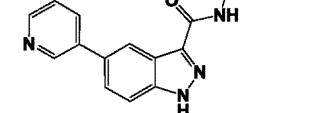
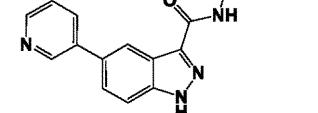
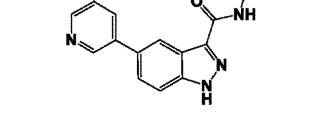
547		548		549	
550		551		552	
553		554		555	
556		557		558	
559		560		561	
562		563		564	
565		566		567	

10

20

30

40

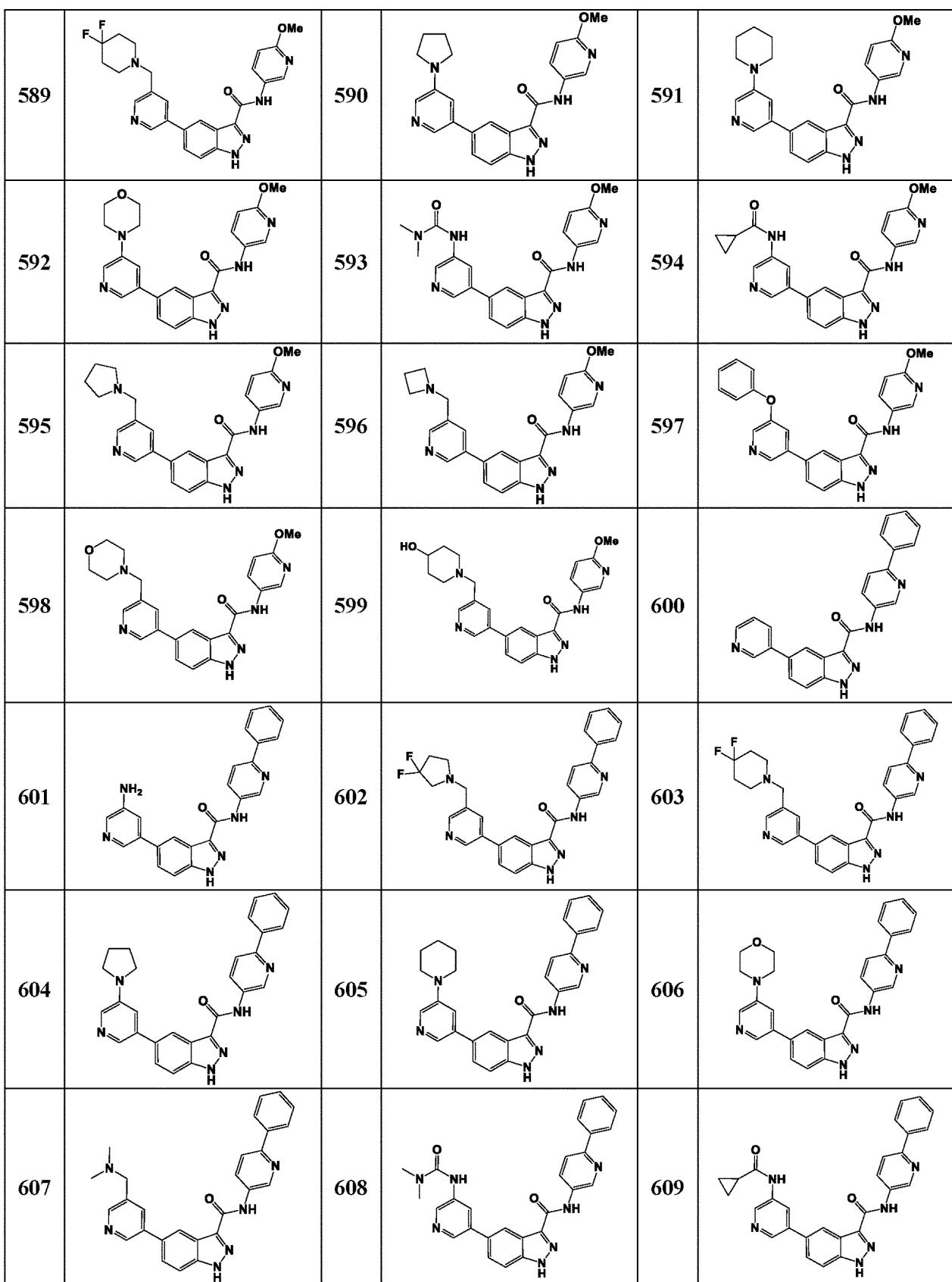
568		569		570	
571		572		573	
574		575		576	
577		578		579	
580		581		582	
583		584		585	
586		587		588	

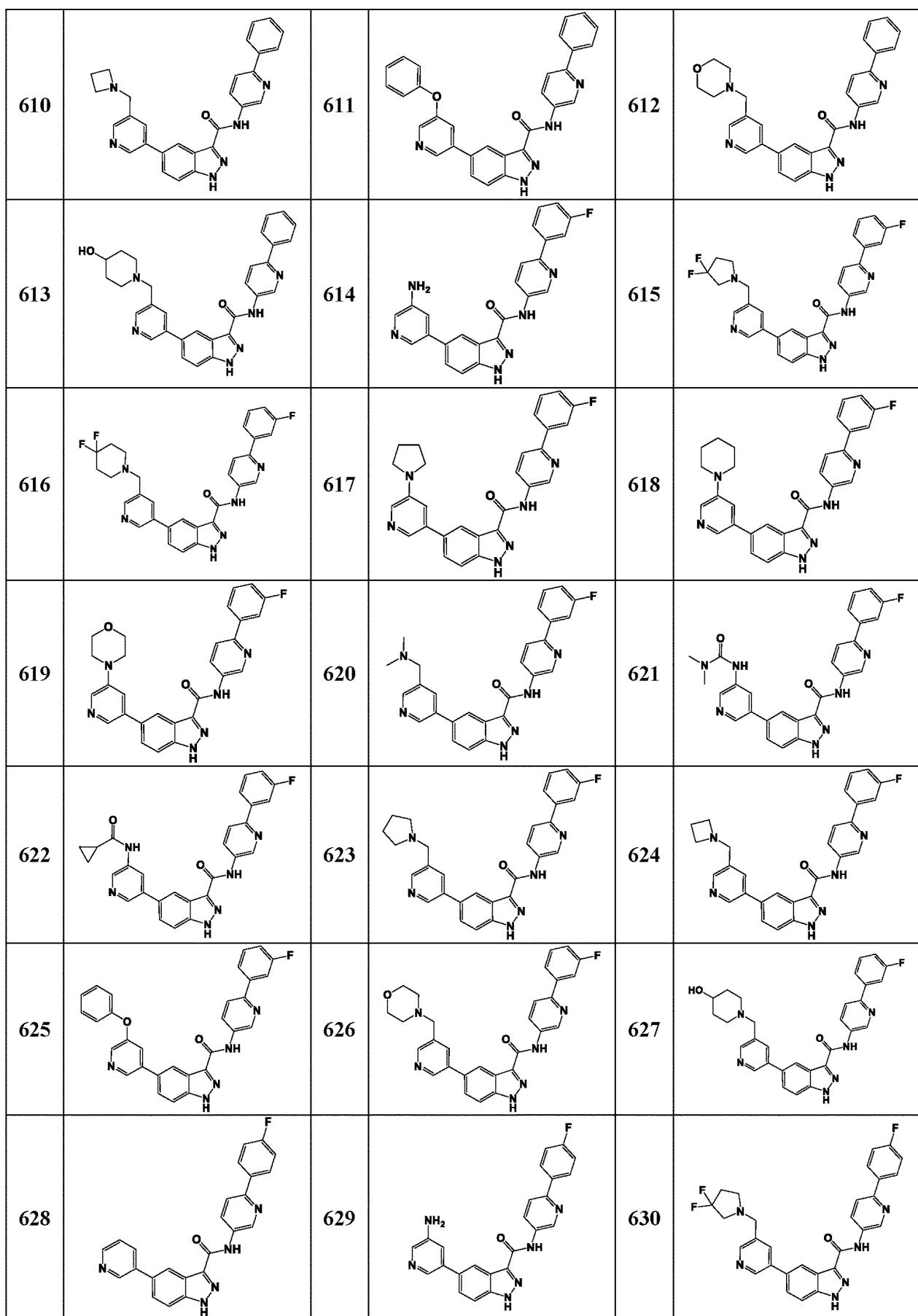
10

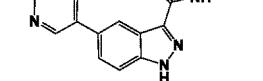
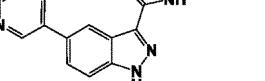
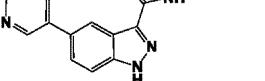
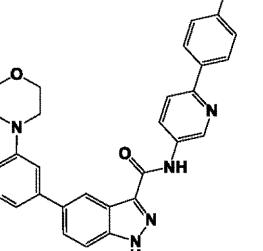
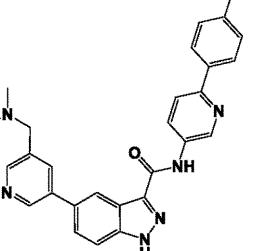
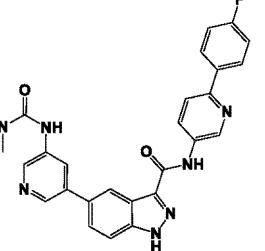
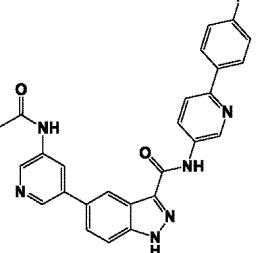
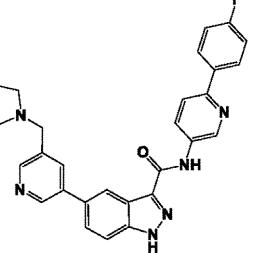
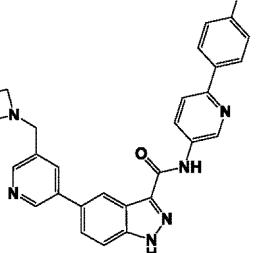
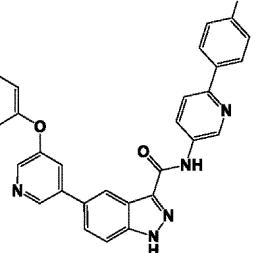
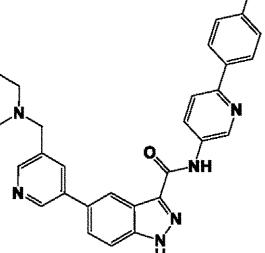
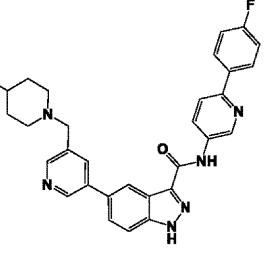
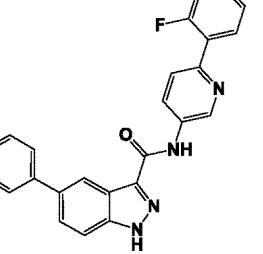
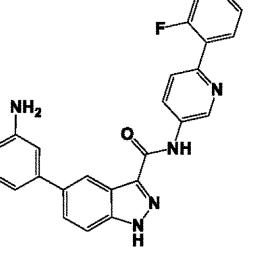
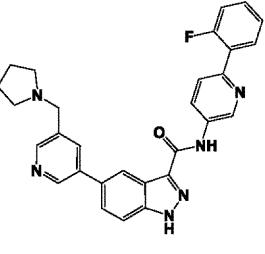
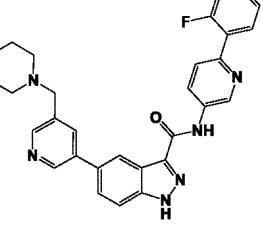
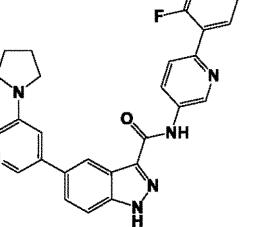
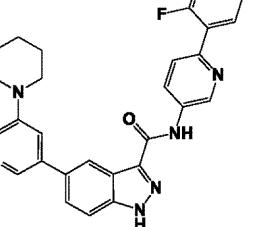
20

30

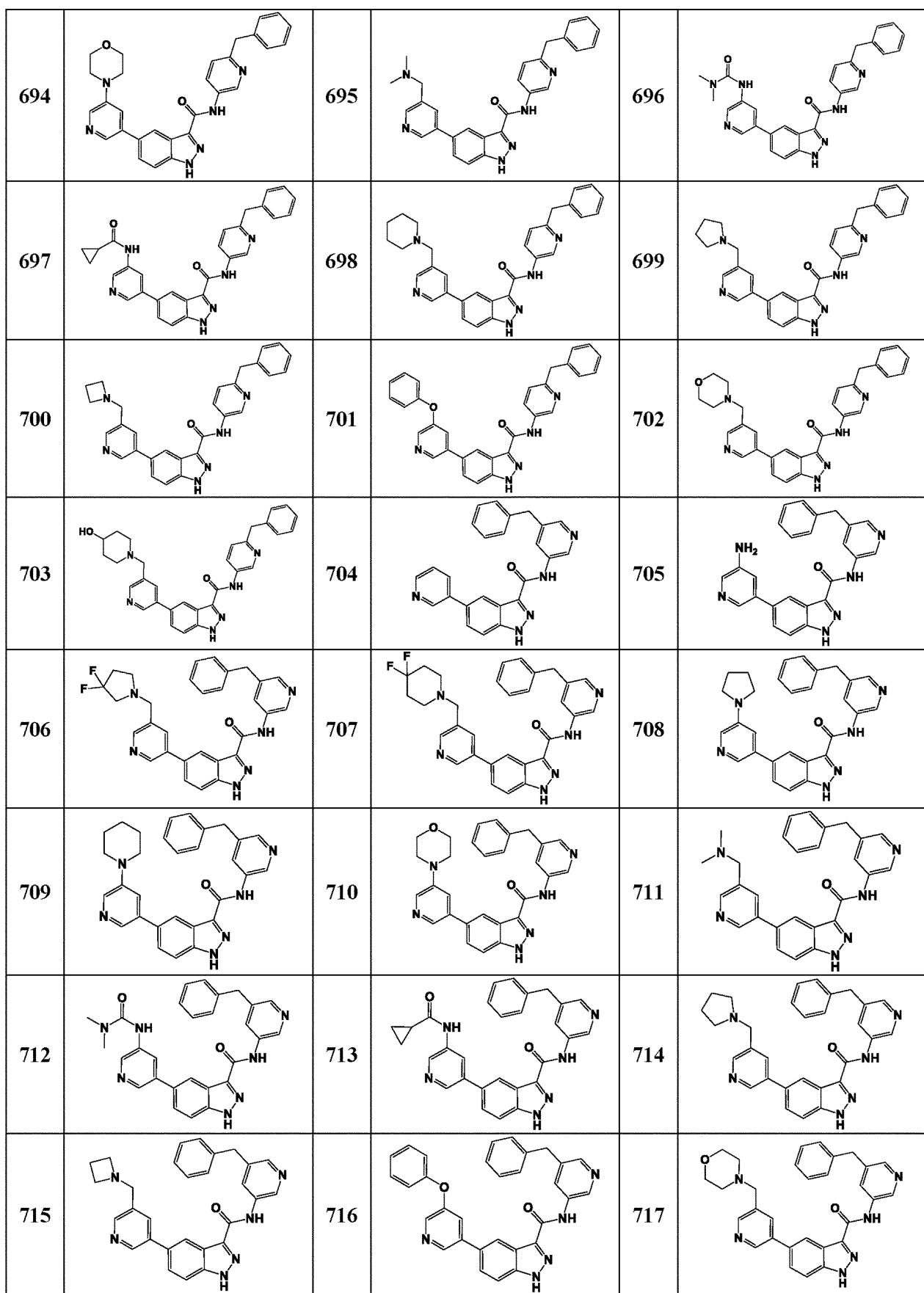
40

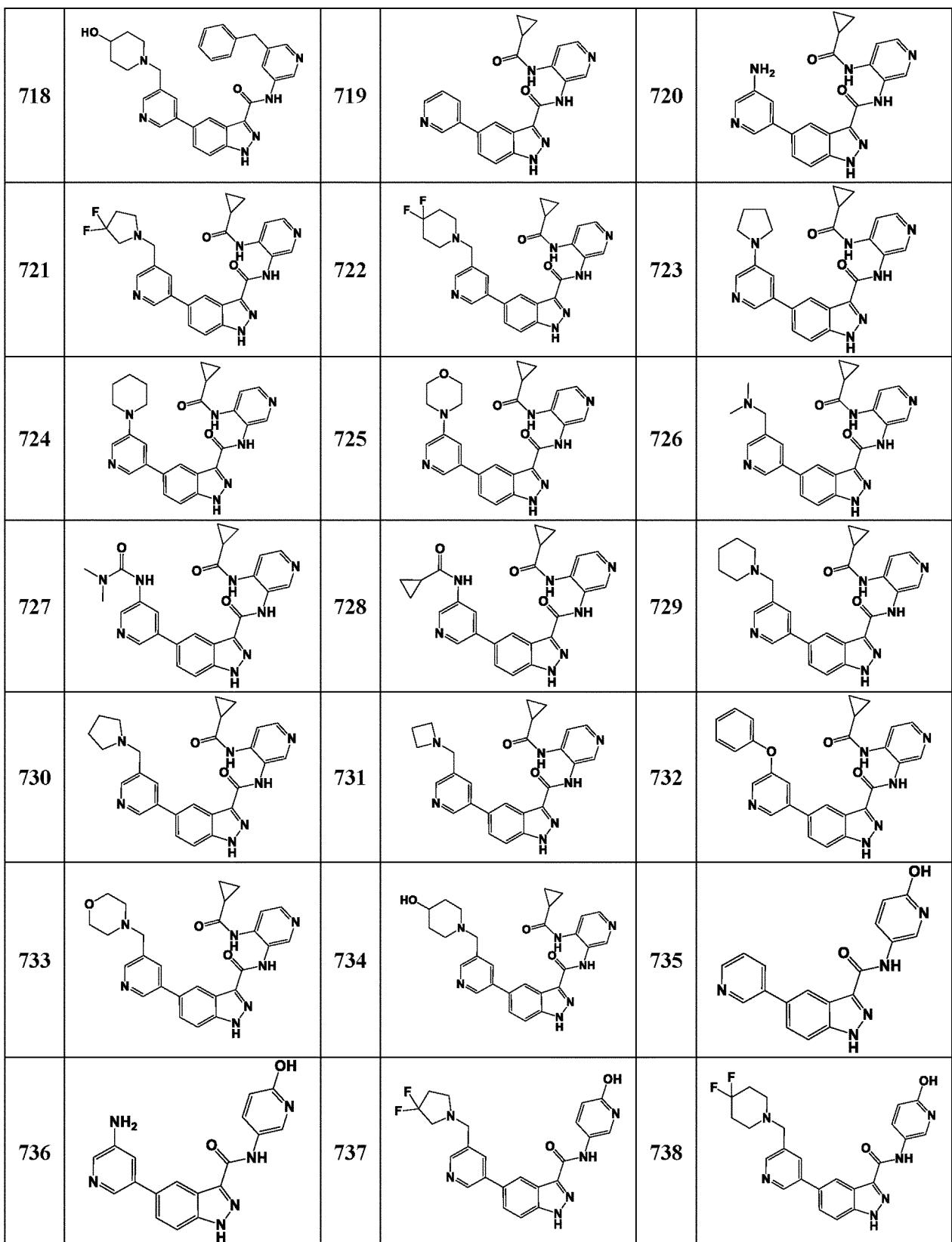




631		632		633	
634		635		636	
637		638		639	
640		641		642	
643		644		645	
646		647		648	

649		650		651	
652		653		654	
655		656		657	
658		659		660	
661		662		663	
664		665		666	
667		668		669	



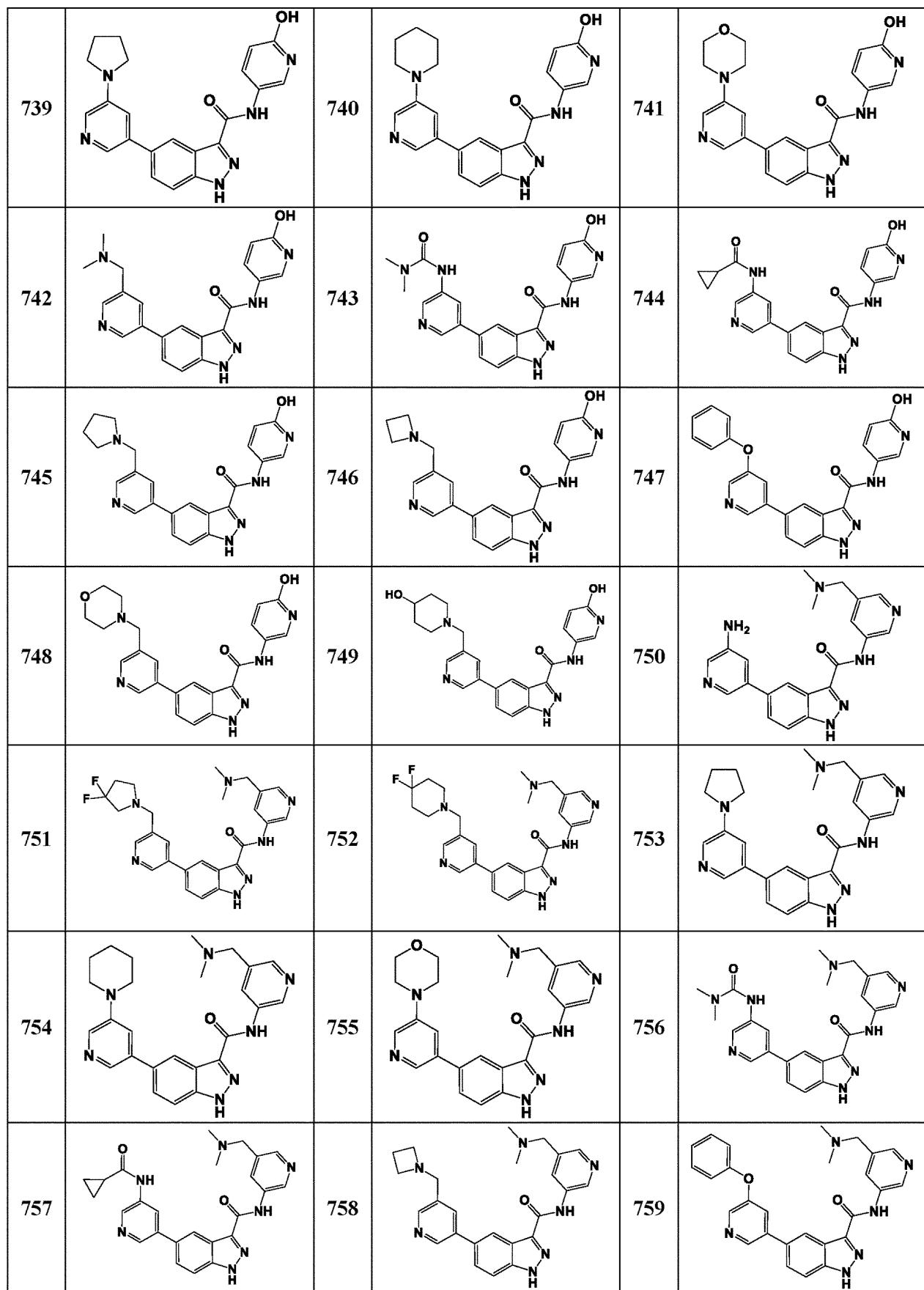


10

20

30

40

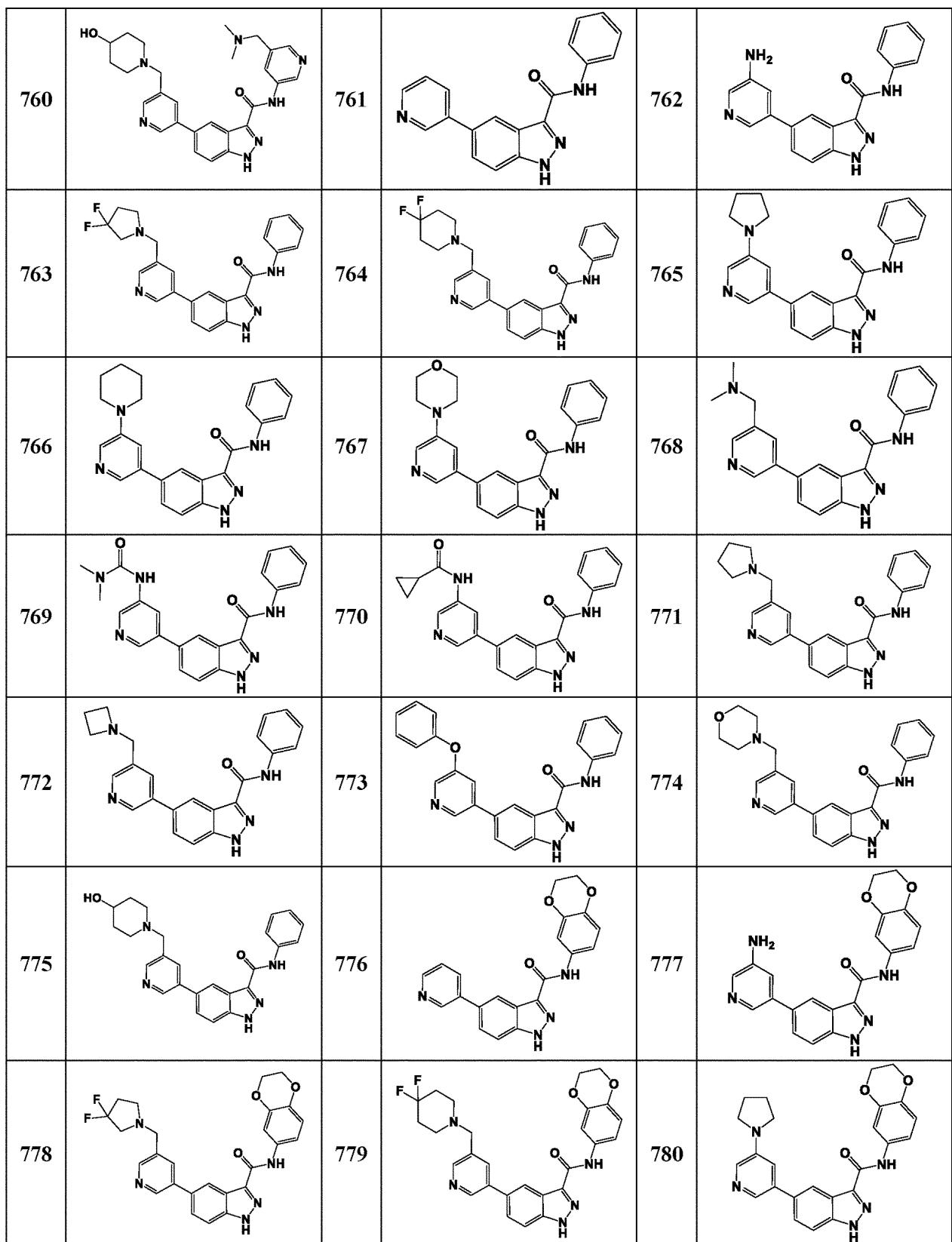


10

20

30

40

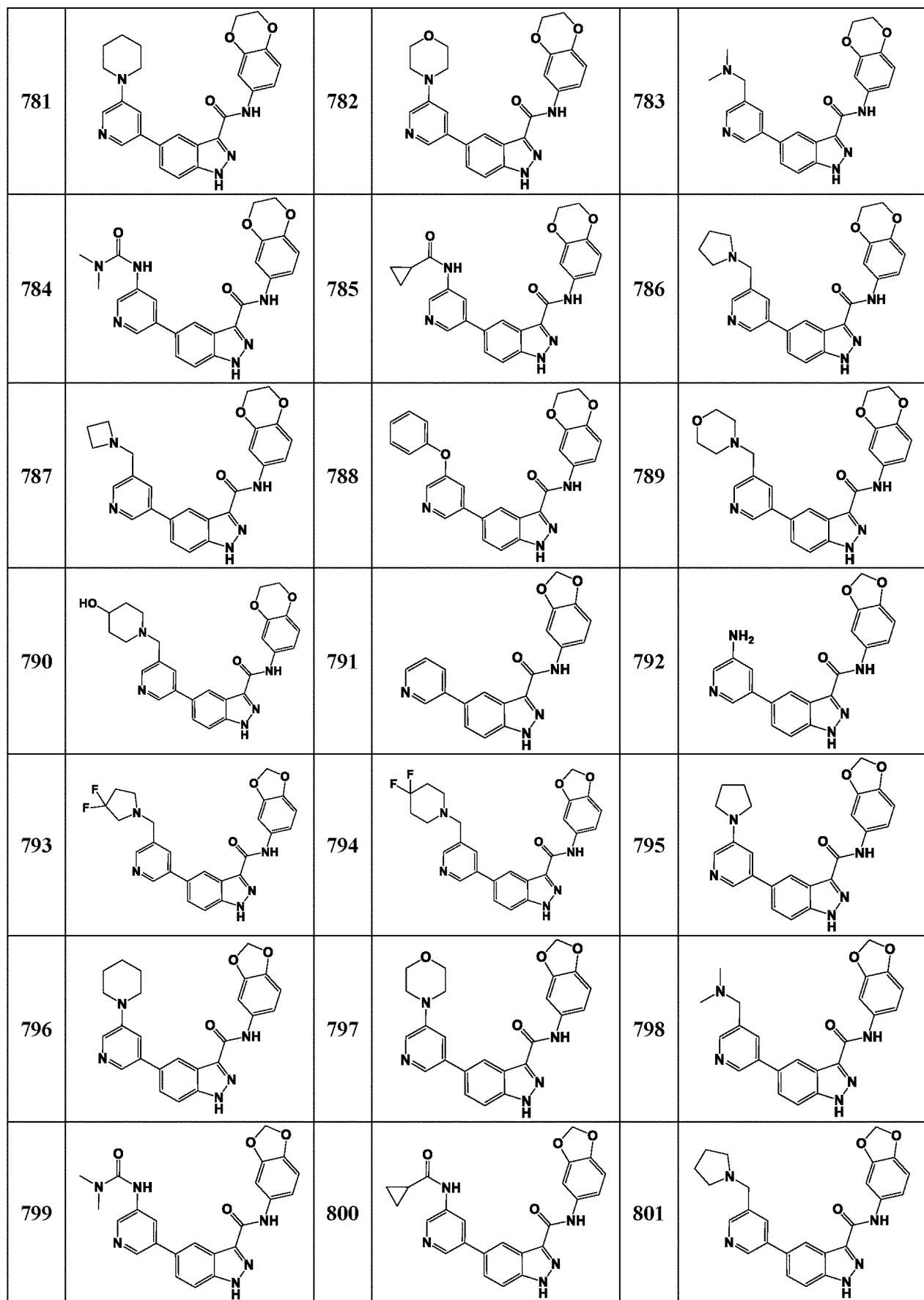


10

20

30

40

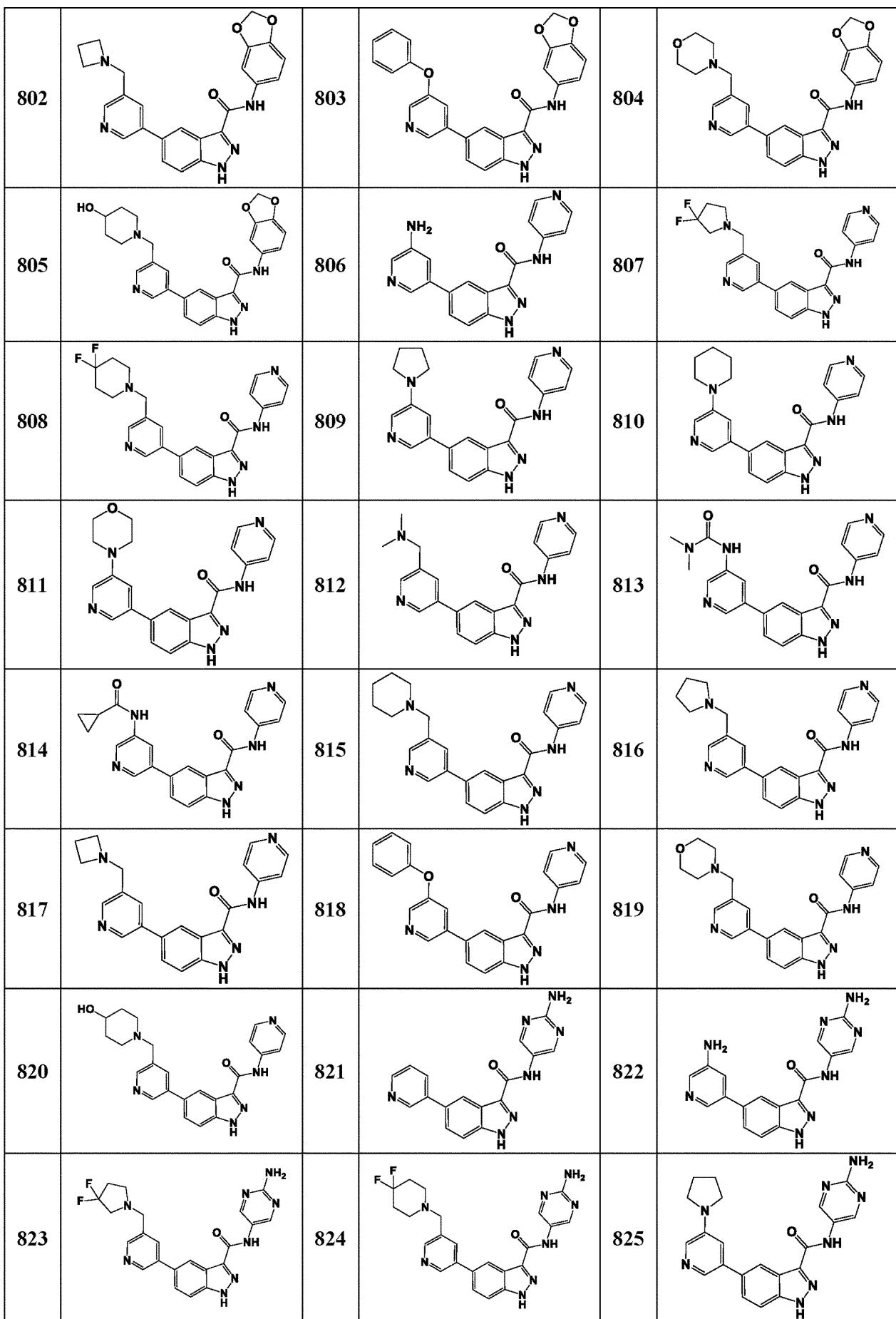


10

20

30

40

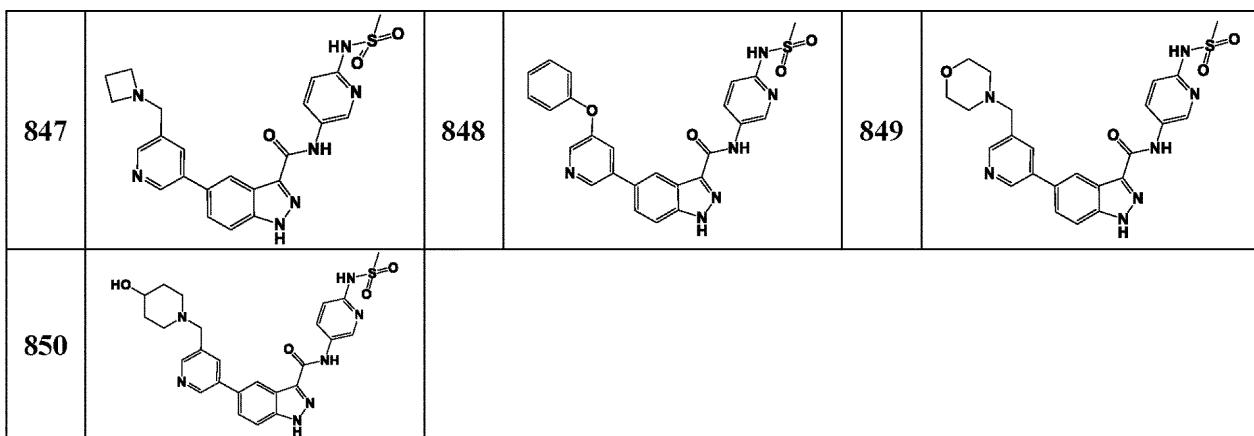


10

20

30

40



10

【0251】

化合物の調製

本発明の化合物を調製するのに使用される出発物質は公知であるか、公知の方法により製造されるか、市販されている。当業者には、本明細書において特許請求された化合物に関連する前駆体および官能基を調製するための方法が一般に文献に記載されていることは明らかであろう。文献およびこの開示を与えられた当業者であれば、化合物のいずれかを調製するのに十分な備えがある。

20

【0252】

有機化学の当業者であれば、詳細な指示を必要とせず容易に操作を行うことができる、すなわち、これらの操作を行うことは十分に当業者の領域および技量の範囲内であることが理解される。これらには、カルボニル化合物のそれらの対応するアルコールへの還元、酸化、アシル化、求電子および求核の両方の芳香族置換、エーテル化、エステル化およびけん化などが含まれる。これらの操作は、例えば、March's Advanced Organic Chemistry :Reactions, Mechanisms, and Structure 6th Ed., John Wiley & Sons (2007), Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 5th Ed., Springer (2007), Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Transformations, 2nd Ed., John Wiley & Sons (1999) (参照によりその全体が本明細書において組み込まれる)などの標準の教科書で考察されている。

30

【0253】

当業者であれば、分子内の他の官能基がマスクまたは保護される場合に特定の反応が最もうまく実施され、ひいては任意の望ましくない副反応を回避し、および/または反応の収率を高めることを容易に理解するであろう。多くの場合、当業者は、保護基を利用してそのような高い収率を達成するか、望ましくない反応を回避する。これらの反応は文献に見出され、また十分に当業者の領域の範囲内である。これらの操作の多くの例は、例えば、参照によりその全体が本明細書において組み込まれるT.Greene and P.Wuts Protecting Groups in Organic Synthesis, 4th Ed., John Wiley & Sons (2007)に見出すことができる。

40

【0254】

本発明をさらに説明するために、以下の実施例を含める。実施例は、当然のことながら、本発明を特に限定すると解釈されるべきではない。特許請求の範囲内のこれらの実施例の変形例は、当業者の理解の範囲内であり、本明細書において記載され特許請求される本発明の範囲内に入ると考えられる。読者は、本開示および当分野の技術を備えた当業者であれば、網羅的な実施例を必要とせず本発明を調製し使用することができるることを認識するであろう。

【0255】

本明細書で使用される商標は例にすぎず、本発明の時点では使用されている例示的な材料を反映している。当業者であれば、ロット、製造工程などの変動が予測されることを認識するであろう。したがって、実施例、およびそれらに使用されている商標は非限定期である。

50

り、それらは限定的であることを意図するものではなく、当業者が本発明の態様のうち1つまたは複数を実施するためにいかにして選択し得るかを単に説明するものである。

【 0 2 5 6 】

(¹H)核磁気共鳴スペクトル(NMR)は、示した溶媒中で、Bruker NMR分光計(Avance TM DRX300、¹H用300MHzまたはAvance TM DRX500、¹H用500MHz)またはVarian NMR分光計(Mercury 400BB、¹H用400MHz)を用いて測定した。ピークの位置はテトラメチルシランから低磁場への百万分率(ppm)で表す。ピーク多重度は以下のように示す。s、一重線;d、二重線;t、三重線;q、四重線;ABq、AB四重線;quin、五重線;sex、六重線;sep、七重線;non、九重線;dd、二重線の二重線;d/ABq、AB四重線の二重線;dt、三重線の二重線;td、二重線の三重線;m、多重線。

10

【 0 2 5 7 】

以下の略語は示された意味を有する。

食塩水 = 飽和塩化ナトリウム水溶液

CDCl₃ = 重水素化クロロホルム

DCE = ジクロロエタン

DCM = ジクロロメタン

DHP = ジヒドロピラン

DIPEA = ジイソプロピルエチルアミン

DMF = N,N-ジメチルホルムアミド

DMSO-d₆ = 重水素化ジメチルスルホキシド

20

ESIMS = 電子スプレー質量分析

EtOAc = 酢酸エチル

EtOH = エタノール

h = 時

HATU = 2-(1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム
ヘキサフルオロホスフェート

HCl = 塩酸

HOAc = 酢酸

H₂SO₄ = 硫酸

30

iPrOH = イソプロピルアルコール

KOAc = 酢酸カリウム

K₃PO₄ = リン酸カリウム

LAH = 水素化アルミニウムリチウム

mCPBA = メタクロロ過安息香酸

MeOH = メタノール

MgSO₄ = 硫酸マグネシウム

min. = 分

MW = マイクロ波

NaBH(OAc)₃ = ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド

40

NaHCO₃ = 炭酸水素ナトリウム

NaHSO₃ = 亜硫酸水素ナトリウム

NaHSO₄ = 硫酸水素ナトリウム

NaOH = 水酸化ナトリウム

NH₄OH = 水酸化アンモニウム

NMR = 核磁気共鳴

Pd/C = パラジウム(0)炭素

PdCl₂(dppf)₂ = 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]塩化パラジウム(I)

Pd₂(dba)₃ = トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)

50

Pd(PPh₃)₄ = テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)

PPTS = p-トルエンスルホン酸ピリジニウム

r.t. = 室温

satd. = 饱和

soln. = 溶液

Reflux. = 加热還流

TEA = トリエチルアミン

TFA = トリフルオロ酢酸

THF = テトラヒドロフラン

TLC = 薄層クロマトグラフィー

Tr-Cl = トリチルクロリドまたはトリフェニルメチルクロリド

10

【0258】

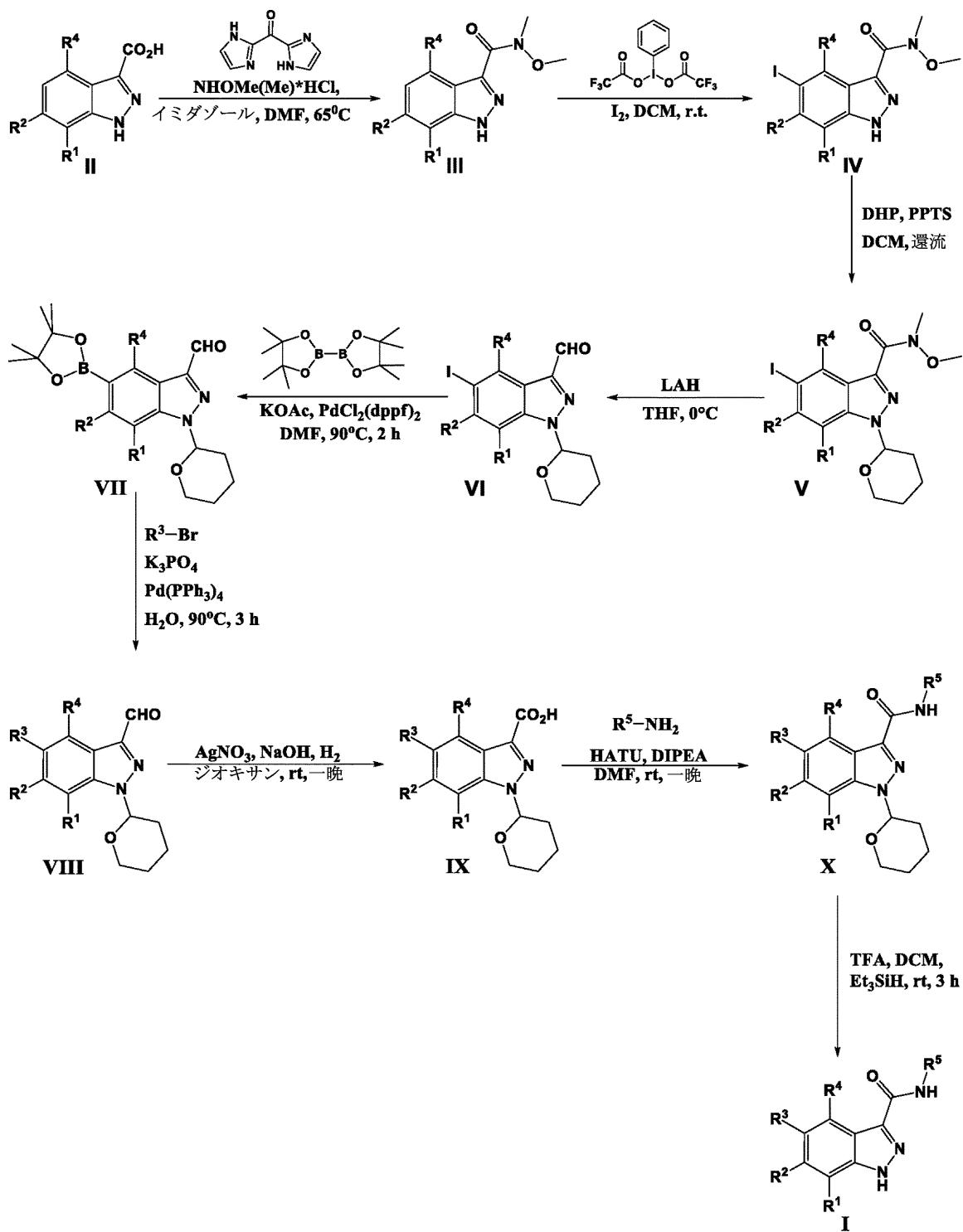
以下の例示的スキームは、読者の指標のために提供し、本明細書において提供される化合物を製造するための例示的方法をまとめて表す。さらに、当業者であれば、以下の反応スキームおよび実施例に照らして、本発明の化合物を調製するための他の方法が容易に明らかになるであろう。当業者であれば、文献および本開示に与えられた方法によって、これらの化合物を調製するのに十分な備えがある。以下に示される合成スキームに使用される化合物の番号は、それらの特定のスキームのみのためのものであり、本出願の他の部分の同じ番号と解釈されるか混同されるべきではない。特に記載がない限り、すべての変数は上記で定義した通りである。

20

【0259】

概括的手順

本発明の式Iの化合物は、スキーム1に示すように調製することができる。



スキーム1

40

【0260】

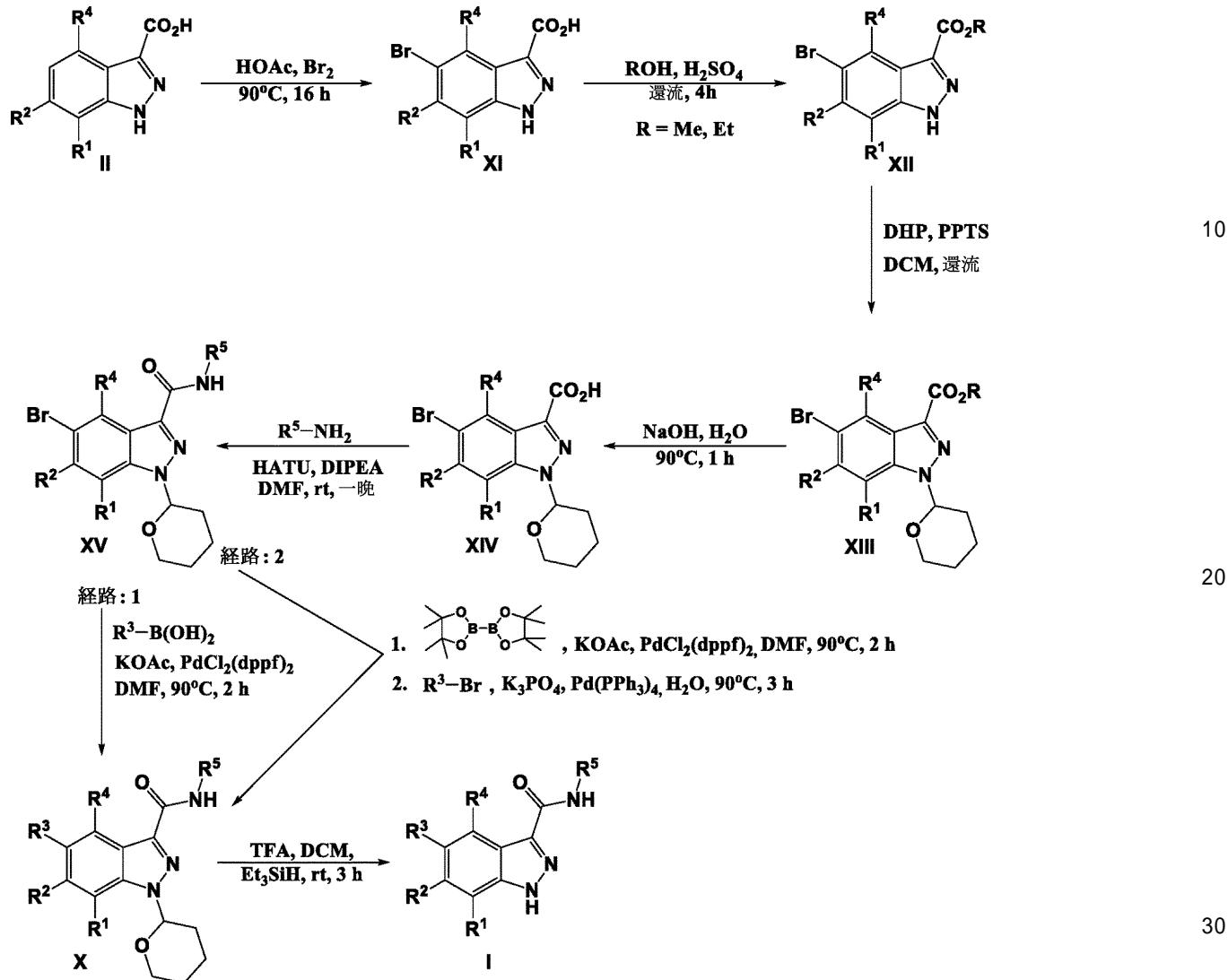
スキーム1は、1H-インダゾール-3-カルボン酸（II）のワインレブアミド（III）を最初に形成することによって、インダゾール-3-カルボキサミド誘導体（I）を調製する方法を記載する。ワインレブアミド（III）と（ビス（トリフルオロアセトキシ）ヨード）ベンゼンとを反応させて5-ヨード-1H-インダゾール-3-カルボン酸（IV）を生成し、続いてインダゾール窒素をTHP保護する。保護されたインダゾールのワインレブアミドVをアルデヒドに還元しVI、続いてビス（ピナコラト）ジボロンと反応させてピナコールエステル（VI）を得る。様々な芳香族および非芳香族臭化物との鈴木カップリングにより、R³置換インダゾールVIIIが得られる。アルデヒドを酸に酸化し（IX）、続いて様々なアミンをHATU媒介カップリングし、続いて脱保護すると、所望のインダゾール-3-カルボキサミド誘導

50

体(I)が得られる。

【0261】

本発明の式Iの化合物はまた、スキーム2に示すように調製することができる。



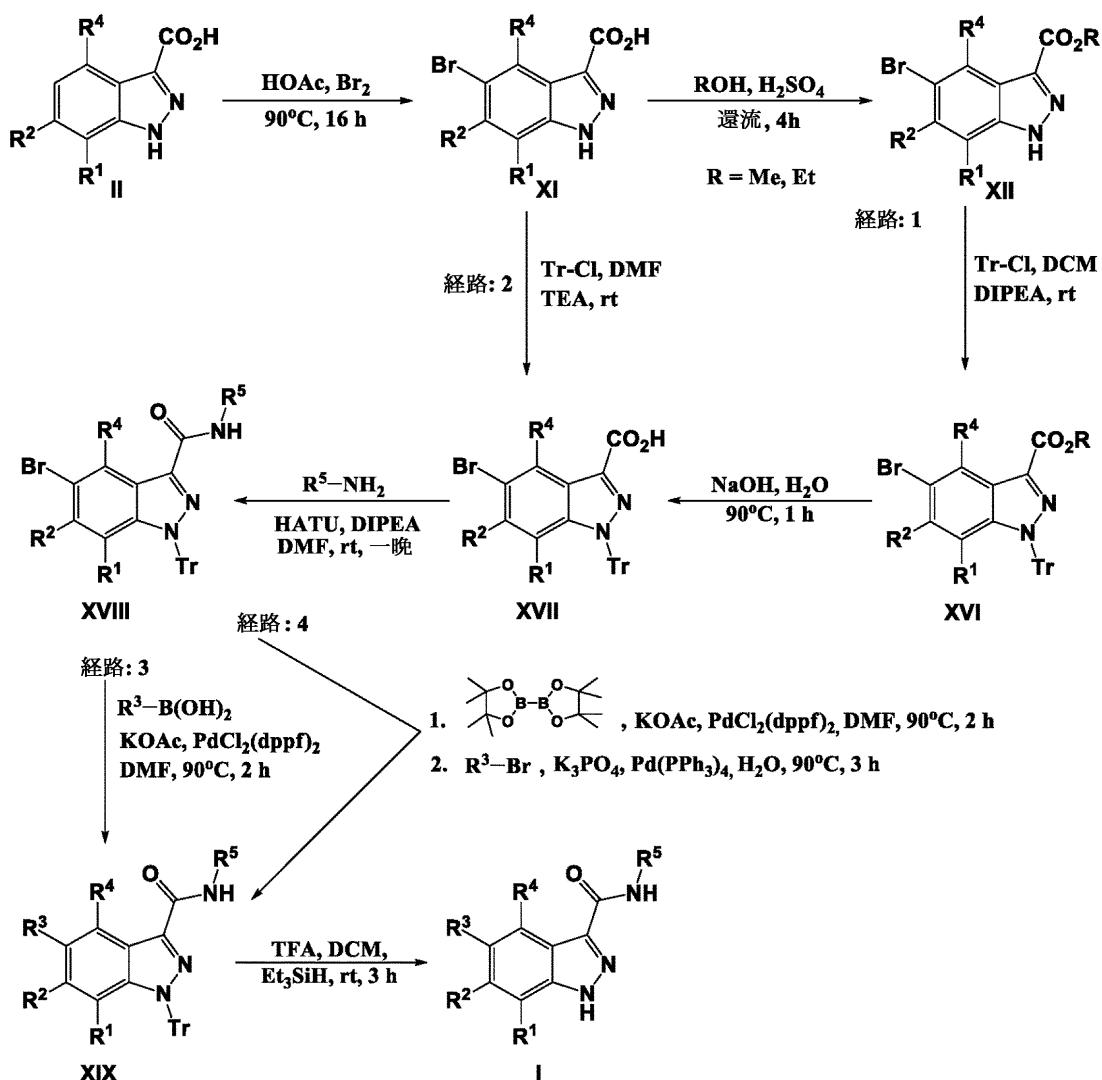
スキーム2

【0262】

スキーム2は、インダゾール5位を臭素化し、続いてエステル化してエステルを形成することによってXII、インダゾール-3-カルボキサミド誘導体(I)を調製する代替方法を記載する。インダゾール窒素をTHP保護し、エステルを酸に加水分解するXIV。酸を様々なアミンとカップリングさせてアミドを生成しXV、次いでこれを様々なボロン酸とカップリングさせて(経路1)、Xを得る。あるいは、XVをボロン酸エステルに変換し、次いで様々な臭化物にカップリングさせて(経路2)、Xを得ることができる。インダゾール窒素の最終的な脱保護により、所望のインダゾール-3-カルボキサミド誘導体(I)を得る。

【0263】

本発明の式Iの化合物はまた、スキーム3に示すように調製することができる。



スキーム3

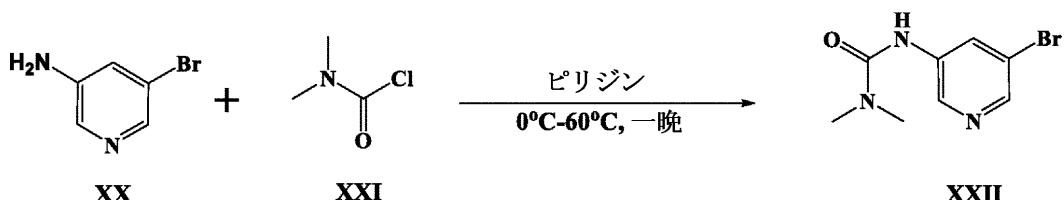
【0264】

スキーム3は、インダゾール5位を臭素化し、続いて、経路1:エステル化してエステルを形成しXII、次いでインダゾール窒素をトリチル保護し、次いで最後にエステルを酸に加水分解するかXVII、経路2:直接的に酸に対してインダゾール窒素をトリチル保護することによってXVII、インダゾール-3-カルボキサミド誘導体(I)を調製する別の代替方法を記載する。酸を様々なアミンとカップリングさせてアミドを生成しXVIII、次いでこれを様々なボロン酸とカップリングさせて(経路3)、XIXを得る。あるいは、XVIIIをボロン酸エステルに変換し、次いで様々な臭化物にカップリングさせて(経路4)、XIXを得ることができる。インダゾール窒素の最終的な脱保護により、所望のインダゾール-3-カルボキサミド誘導体(I)を得る。

【0265】

例示的な化合物の例

中間体3-(5-ブロモピリジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素(XXII)の調製を以下のスキーム4に示す。



スキーム 4

【 0 2 6 6 】

段階1

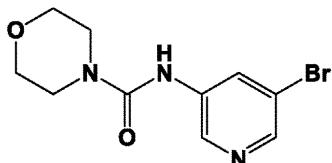
3-アミノ-5-ブロモピリジン(XX)(1.0g、5.78mmol)をピリジンに溶解させ、0に冷却した後、塩化ジメチルカルバミル(XXI)(0.683g、6.35mmol)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いでアルゴン下60で一晩加熱した。溶液を室温に冷却し、氷水に注ぎ入れ、EtOAcを用いて抽出した。有機抽出物をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、残留物に濃縮して、褐色固体として3-(5-ブロモピリジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素(XXII)を得た(1.24g、5.09mmol、収率88%)。

¹H NMR(DMSO-d₆) δ ppm 8.67-8.64(m, 2H), 8.23(d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.93(s, 6H); ESIMS found for C₈H₁₀BrN₃O m/z 245.05(M+H)

【 0 2 6 7 】

上記スキーム4に記載の手順に従って、以下の中間体を調製した。

【 0 2 6 8 】

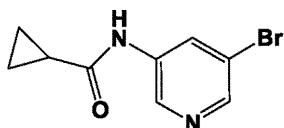


XXIII

N-(5-ブロモピリジン-3-イル)モルホリン-4-カルボキサミド(XXIII):黄褐色固体(0.82g、48%)。

¹H NMR(DMSO-d₆) 3.43-3.45(m, 4H), 3.60-3.62(m, 4H), 8.21(t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.26(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.62(d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.91(s, 1H); ESIMS found for C₁₀H₁₂BrN₃O₂ m/z 286(M+H)

【 0 2 6 9 】



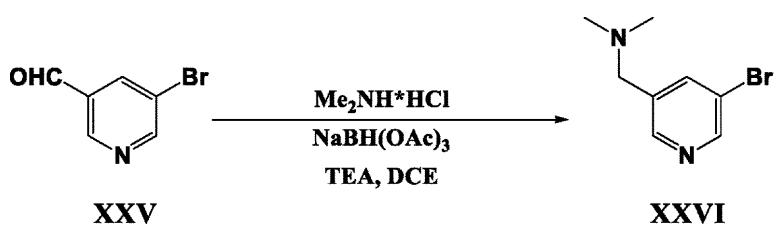
XXIV

N-(5-ブロモピリジン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド(XXIV):オフホワイト色固体、(収率83%)、

¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 8.46-8.39(m, 3H), 7.54(bs, 1H), 1.56-1.50(m, 1H), 1.13-1.07(m, 2H), 0.96-0.90(m, 2H); ESIMS found for C₉H₉BrN₂O m/z 240.85(M+H)

【 0 2 7 0 】

中間体(XXVI)の調製を以下のスキーム5に示す。



スキーム5

【0271】

段階1

DCE (108mL) 中の5-ブロモニコチンアルデヒド (XXV) (5.0g、26.9mmol) の溶液に、ジメチルアミン-HCl (4.39g、53.8mmol) およびTEA (7.5g、53.8mmol) を加えた。反応物を室温で1時間攪拌した。NaBH(OAc)₃を加え、反応物を室温で一晩攪拌した。反応物をDCMおよび飽和NaHCO₃水溶液で希釈した。有機層を分離し、水、食塩水で洗浄し、乾燥させ、真空下で濃縮して、1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルメタンアミン (XXVI) を褐色液体として得た (収率92.6%)。

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 2.15 (s, 6H), 3.43 (s, 2H),

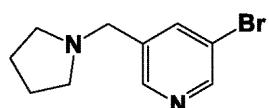
7.94 (s, 1H), 8.47 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.59 (d, *J*=3Hz, 1H); ESIMS found for C₈H₁₁BrN₂ *m/z* 215

(M^{Br79}+H) and 217 (M^{Br81}+H)

【0272】

上記スキーム5に記載の手順に従って、以下の中間体を調製した。

【0273】



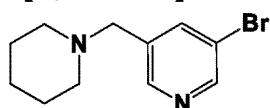
3-ブロモ-5-(ピロリジン-1-イルメチル)ピリジン (XXVII) : 金色液体 (1.35g、収率97%)。

¹H NMR (DMSO-d₆) 1.68-1.71 (m, 4H), 2.42-2.44 (m, 4H), 3.60 (s, 2H), 7.96

(s, 1H), 8.48 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.58 (d, *J*=3Hz, 1H); ESIMS found for C₁₀H₁₃BrN₂ *m/z* 242

(M+H)

【0274】



XXVIII

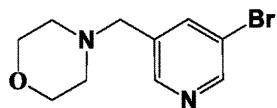
3-ブロモ-5-(ピペリジン-1-イルメチル)ピリジン (XXVIII) : 褐色液体 (13.1g、収率94%)。

¹H NMR (DMSO-d₆) 1.36-1.39 (m, 2H), 1.46-1.51 (m, 4H), 2.31-2.32 (m, 4H),

3.46 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.47 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.58 (d, *J*=3Hz, 1H); ESIMS found for

C₁₁H₁₅BrN₂ *m/z* 257 (M+H)

【0275】



XXIX

4-(5-ブロモピリジン-3-イル)メチル)モルホリン (XXIX) : 褐色油状物 (1.02g、

10

20

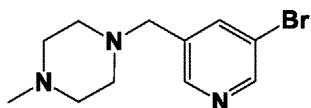
30

40

50

収率35.6%）。ESIMS C₁₀H₁₃BrN₂Oに対する実測値m/z 258 (M+H)。

【0276】



XXX

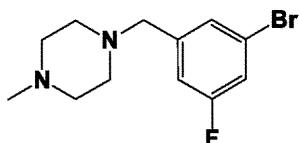
1-(5-ブロモピリジン-3-イル)メチル)-4-メチルピペラジン(XXX)：褐色油状物(0.93g、収率64%)。

¹H NMR (DMSO-d₆) 2.14 (s, 3H), 2.27-2.37 (m, 8H), 3.49 (s, 2H), 7.95

(s, 1H), 8.47 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.59 (d, J=2.2Hz, 1H); ESIMS found for C₁₁H₁₆BrN₃ m/z 272

(M+H)

【0277】



XXXI

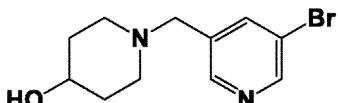
1-(3-ブロモ-5-フルオロベンジル)-4-メチルピペラジン(XXXI)：淡黄色油状物(2.07g、収率68%)。

¹H NMR (DMSO-d₆) 2.14 (s, 3H), 2.28-2.40 (m, 8H), 3.46 (s, 2H),

7.15-7.17 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.40-7.42 (m, 1H); ESIMS found for C₁₂H₁₆BrFN₂ m/z 288

(M+H)

【0278】



XXXII

1-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピペリジン-4-オール(XXXII)：褐色油状物(2.15g、7.93mmol、収率72.7%)。

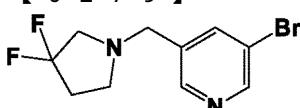
¹H NMR (DMSO-d₆) 1.34-1.41 (m, 2H), 1.67-1.71 (m, 2H), 2.03-

2.07 (m, 2H), 2.62-2.64 (m, 2H), 3.42-3.46 (m, 1H), 3.47 (s, 2H), 4.55 (d, J=4.2Hz, 1H), 7.93-

7.94 (m, 1H), 8.46 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.58 (d, J=2.2Hz, 1H); ESIMS found for C₁₁H₁₅BrN₂O

m/z 272 (M+H)

【0279】



XXXIII

3-ブロモ-5-((3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン(XXXIII)：褐色液体(7.38g、26.64mmol、収率94.9%)。

¹H NMR (DMSO-d₆) 2.21-2.30 (m, 2H), 2.70

(t, J=7Hz, 2H), 2.89 (t, J=13Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 7.95-7.98 (m, 1H), 8.57 (d, J=1.7Hz, 1H),

8.61 (d, J=2.2Hz, 1H); ESIMS found for C₁₀H₁₁BrF₂N₂ m/z 276 (M+H)

【0280】

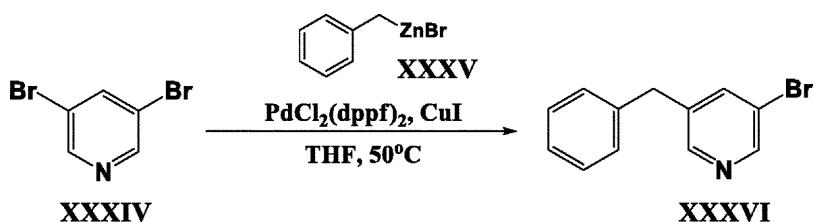
3-ベンジル-5-ブロモピリジン(XXXVI)の調製を以下のスキーム6に示す。

10

20

30

40



スキーム6

【0281】

段階1

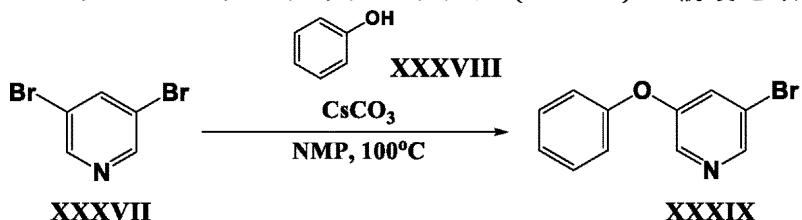
アルゴン下で、THF (7mL) 中の3,5-ジブロモピリジン (XXXIV) (1.03g、4.36mmol) の溶液に、CuI (50mg、0.26mmol) およびPdCl₂(dppf)₂ (178mg、0.22mmol) を加えた。ベンジル亜鉛(II)ブロミド (XXXV) (THF中0.5M) (13.09mL、6.55mmol) を注射器によりゆっくり加えた。反応物を週末にわたって50°Cで加熱した。反応物を水でクエンチし、EtOAcを用いて抽出した。EtOAcを分離し、水、食塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム上で精製して (100%ヘキサン:EtOAc=5:95) を淡褐色油状物として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm

3.98 (s, 2H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 4H), 7.92-7.93 (m, 1H), 8.51 (d, J=2Hz, 1H), 8.54 (d, J=3Hz, 1H); ESIMS found for C₁₂H₁₀BrN m/z 248 (M+H)

【0282】

3-ブロモ-5-フェノキシピリジン (XXXIX) の調製を以下のスキーム7に示す。



10

20

30

スキーム7

【0283】

段階1

NMP (11mL) 中の3,5-ジブロモピリジン (XXXVII) (1.00g、4.24mmol) の溶液に、フェノール (XXXVIII) (398mg、4.24mmol) およびCsCO₃ (1.38g、4.24mmol) を加えた。反応物を週末にわたって100°Cで加熱した。次いで、反応物をEt₂O/水に分配した。Et₂Oを分離し、2×水、食塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム上で精製して (100%ヘキサン:EtOAc=2:98) を透明油状物として得た。

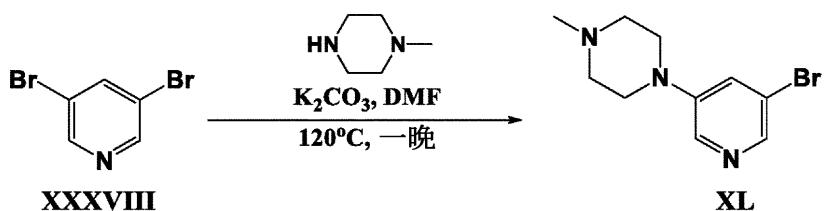
¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 7.13-7.15 (m, 2H), 7.23-7.26 (m, 1H),

7.43-7.46 (m, 2H), 7.69-7.70 (m, 1H), 8.37 (d, J=3Hz, 1H), 8.49 (d, J=2Hz, 1H); ESIMS found for C₁₁H₈BrNO m/z 250 (M+H)

40

【0284】

1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-4-メチルピペラジン (XL) の調製を以下のスキーム8に示す。



スキーム8

【0285】

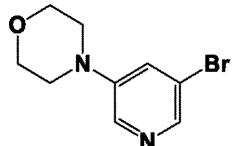
段階1

乾燥DMF(20mL)中の3,5-ジブロモピリジン(XXXVIII)(2.90g、12.24mmol)の溶液に、1-メチルピペラジン(2.987mL、26.93mmol)および K_2CO_3 (5.58g、40.39mmol)を加えた。反応物を120で一晩加熱した。追加量の1-メチルピペラジン(6mL)を加え、加熱をさらに24時間続けた。反応物を氷水に注ぎ入れ、濾過した。66% MeOH/CHCl₃を用いて濾液を抽出した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-4-メチルピペラジン(XL)を褐色粘稠油状物として得た(2.49g、9.76mmol、収率79.8%)。ESIMS C₁₀H₁₄BrN₃に対する実測値m/z 256(M+H)。

【0286】

上記スキーム8に記載の手順に従って、以下の中間体を調製した。

【0287】

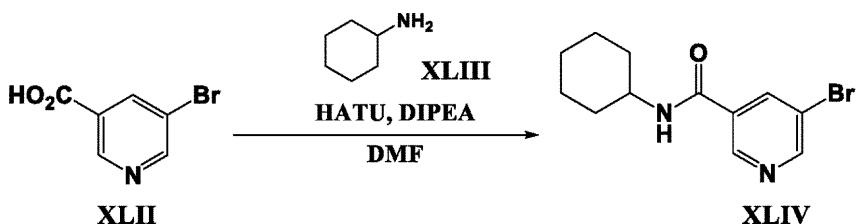


XLI

4-(5-ブロモピリジン-3-イル)モルホリン(XLI):黄色固体(1.12g、4.61mmol、収率64.9%)。ESIMS C₉H₁₁BrN₂Oに対する実測値m/z 244.1(M+H)。

【0288】

5-ブロモ-N-シクロヘキシリニコチニアミド(XLIV)の調製を以下のスキーム9に示す。



スキーム9

【0289】

段階1

DMF(8mL)中の5-ブロモニコチニ酸(XLIII)(500mg、2.49mmol)の溶液に、シクロヘキサンアミン(XLIII)(247mg、2.49mmol)およびDIPEA(643mg、4.98mmol)を加えた。反応物を0に冷却した後、HATU(947mg、2.49mmol)を加えた。反応物を室温に温め、4時間攪拌した。反応物をEtOAcで希釈し、2×水、食塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮して、粗製5-ブロモ-N-シクロヘキシリニコチニアミド(XLIV)を得た。生成物をそれ以上精製せずに使用した。ESIMS C₁₂H₁₅BrN₂Oに対する実測値m/z 283(M+H)。

【0290】

3-ブロモ-5-((2R,6S)-2,6-ジメチルピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン(XLVI)の調製を以下のスキーム10に示す。

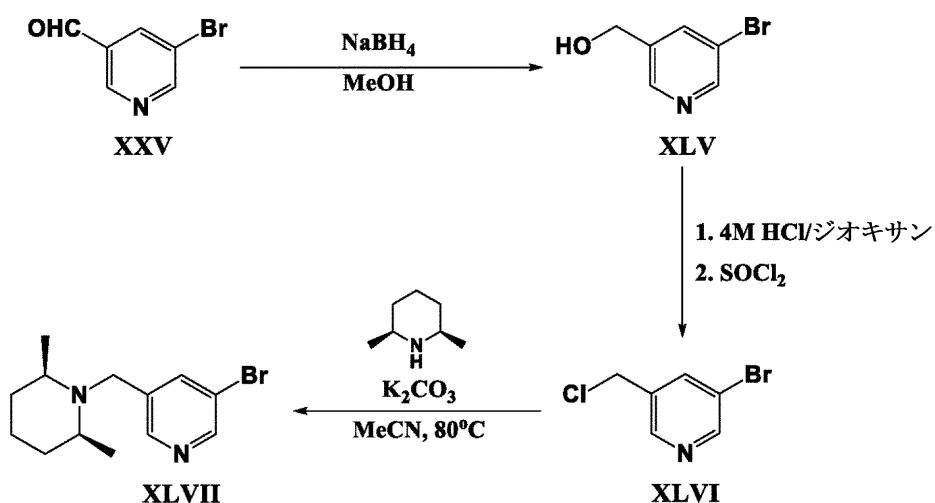
10

20

30

40

50



スキーム10

【0291】

段階1

MeOH (85mL) 中の5-ブロモニコチンアルデヒド (XXV) (2.05g、11.0mmol) の溶液に、NaBH₄ (832mg、21.99mmol) を加えた。反応物を室温で1時間攪拌した。反応物を飽和NH₄Cl水溶液 (5mL) でクエンチした。反応物を真空下で濃縮し、残留物を飽和NH₄Cl水溶液/EtOAcに分配した。有機層を分離し、水、食塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮して、粗製(5-ブロモピリジン-3-イル)メタノール (XLV) を金色油状物として得た (1.54g、8.2mmol、収率74%)。生成物をそれ以上精製せずに使用した。ESIMS C₆H₆BrNOに対する実測値m/z 188 (M+H)。

【0292】

段階2

0 度ジオキサン (10mL) 中の4M HClを用いて(5-ブロモピリジン-3-イル)メタノール (XLV) (1.54g、8.2mmol) を処理し、次いで蒸発させた。残留物をSOCl₂ (4mL) に溶解させ、2時間還流した。SOCl₂を除去し、残留物をヘキサンとともに粉碎して、3-ブロモ-5-(クロロメチル)ピリジンのHCl塩 (XLVI) を褐色固体として得た (1.30g、5.4mmol、収率66%)。生成物をそれ以上精製せずに使用した。ESIMS C₆H₅BrCINに対する実測値m/z 206 (M+H)。

【0293】

段階3

MeCN (0.2mL) および(2S,6R)-2,6-ジメチルピペリジン (2.6mL、19.3mmol) 中の3-ブロモ-5-(クロロメチル)ピリジン (XLVI) (1.17g、4.8mmol) の溶液に、K₂CO₃ (667mg、4.8mmol) を加えた。反応物を5時間還流した。TLCによって出発物質の存在が示されたため、追加の(2S,6R)-2,6-ジメチルピペリジン (2.0mL、14.8mmol) を加え、反応物をさらに5時間還流した。溶媒を除去し、残留物をEtOAc/水に分配した。EtOAcを分離し、食塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム上で精製して(100%ヘキサン 6:94 EtOAc:ヘキサン)、3-ブロモ-5-((2R,6S)-2,6-ジメチルピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン (XLVII) を透明油状物として得た (728mg、2.57mmol、収率53%)。

¹H NMR

(DMSO-d₆) δ ppm 0.92 (d, J=8Hz, 6H), 1.21-1.32 (m, 3H), 1.52-1.55 (m, 2H), 1.59-1.63 (m, 1H), 2.42-2.46 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 7.97-7.98 (m, 1H), 8.50 (d, J=3Hz, 1H), 8.55-8.56 (m, 1H); ESIMS found for C₁₃H₁₉BrN₂ m/z 283 (M+H)

【0294】

中間体3'-フルオロビフェニル-3-アミン (LI) の調製を以下のスキーム11に示す。

10

20

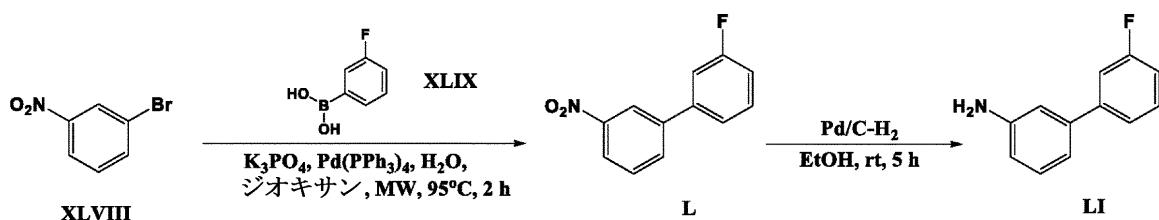
30

30

40

40

50



スキーム11

【0295】

段階1

25mLのマイクロ波容器に、1-ブロモ-3-ニトロベンゼン(XLVIII) (0.61g, 3.0mmol)、3-フルオロフェニルボロン酸(XLIX) (0.46g, 3.3mmol)、リン酸三カリウム(0.95g, 4.5mmol)、1,4-ジオキサン(15.0mL)および水(3.0mL)を入れた。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.17g, 0.15mmol)を加え、マイクロ波反応器に反応物を95℃で1時間置いた。追加の3-フルオロフェニルボロン酸(0.20g)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)(0.05g)を加え、反応物をマイクロ波反応器内で95℃でさらに1時間加熱した。有機溶媒を水から分離し、残留物に濃縮した。次いで、25gのThomson順相シリカゲルカートリッジを使用するフラッシュクロマトグラフィーによって残留物を精製して(100%ヘキサン:1:99 EtOAc:ヘキサン)、3'-フルオロ-3-ニトロビフェニル(L)(0.63g, 2.91mmol、収率97%)を白色固体として得た。

¹H NMR(DMSO-d₆) δ ppm 8.48 (t, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.26-8.24 (m, 1H), 8.20-8.18

(m, 1H), 7.78 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H).

【0296】

段階2

EtOH(20.0mL)中の3'-フルオロ-3-ニトロビフェニル(L)(0.63g, 2.88mmol)の溶液に、10%パラジウム炭素(0.095g)を加えた。フラスコを排気し、水素雰囲気と交換した。溶液を水素下室温で5時間攪拌した。触媒をセライトパッドで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。40gのThomson順相シリカゲルカートリッジを使用するフラッシュクロマトグラフィーによって残留物を精製して(100%ヘキサン:15:85 EtOAc:ヘキサン)、3'-フルオロビフェニル-3-アミン(LI)(0.34g, 1.81mmol、収率63%)を淡黄色油状物として得た。

¹H NMR

(DMSO-d₆) δ ppm 7.47-7.44 (m, 1H), 7.40-7.39 (m, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.15-7.14 (m, 1H),

7.10 (t, *J*=7.7Hz, 1H), 6.85-6.84 (m, 1H), 6.80-6.79 (m, 1H), 6.60-6.58 (m, 1H), 5.18 (s, 2H);

ESIMS found for C₁₂H₁₀FN *m/z* 188 (M+H)

【0297】

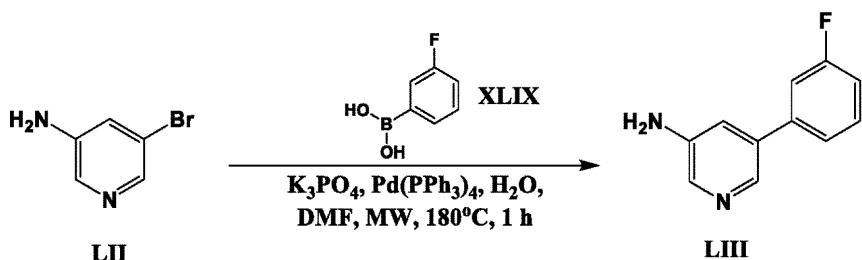
中間体5-(3-フルオロフェニル)ピリジン-3-アミン(LIII)の調製を以下のスキーム12に示す。

10

20

30

40



スキーム12

10

【0298】

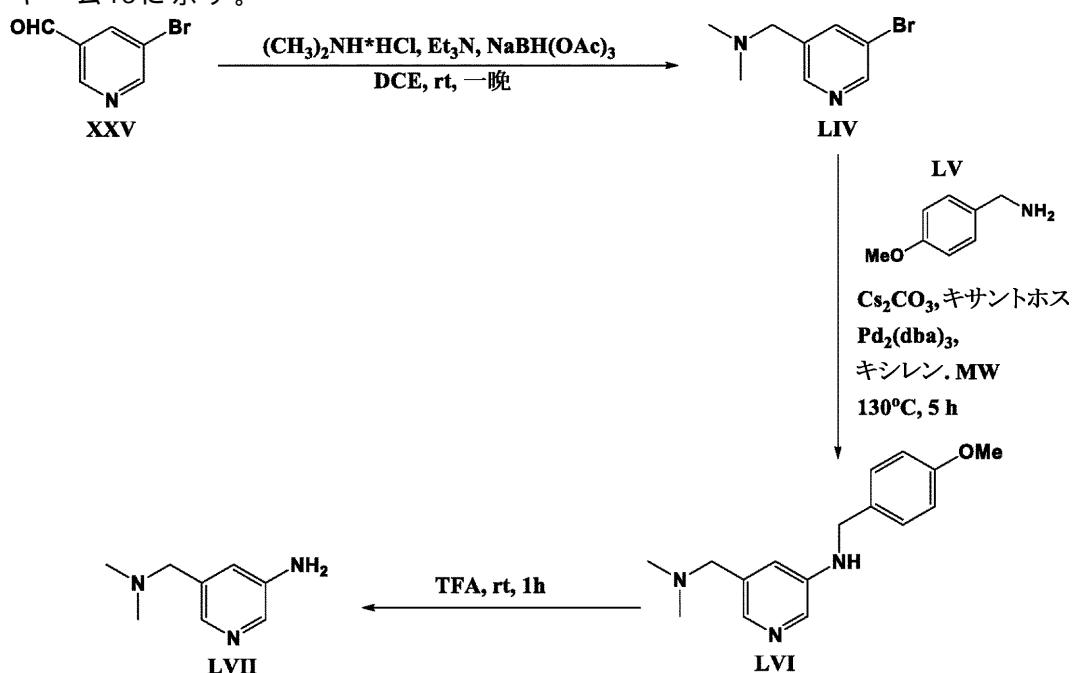
段階1

マイクロ波バイアルに、3-アミノ-5-ブロモピリジン (LII) (0.400g、2.31mmol)、3-フルオロフェニルボロン酸 (XLIX) (0.356g、2.54mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (0.133g、0.116mmol)、リン酸カリウム (0.736g、3.47mmol)、水 (1mL) およびDMF (5mL) を加えた。反応バイアルに栓をし、アルゴンでバージし、マイクロ波照射下で180°Cで1時間加熱した。溶液をセライトパッドで濾過し、真空下で濃縮した。カラムクロマトグラフィーにより残留物を精製して (4:6 EtOAc:ヘキサン 7:3 EtOAc:ヘキサン)、5-(3-フルオロフェニル)ピリジン-3-アミン (LIII) (0.360g、1.92mmol、収率83%) を黄白色固体として得た。ESIMS C₁₁H₉FN₂に対する実測値m/z 189.1 (M+H)。

20

【0299】

中間体5-((ジメチルアミノ)メチル)ピリジン-3-アミン (LVII) の調製を以下のスキーム13に示す。



30

40

スキーム13

【0300】

段階1

1,2-ジクロロエタン (108mL) に、5-ブロモニコンチナルデヒド (XXV) (5.01g、26.9mmol) およびジメチルアミン塩酸塩 (4.39g、53.8mmol) を懸濁した。トリエチルアミン (7.50mL、53.8mmol) を加え、反応物を室温で1時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (8.56g、40.4mmol) を加え、反応物を室温で一晩さらに攪拌した。反応

50

物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液およびDCMで希釈した。有機層を分離し、水および食塩水で順次洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、1-(5-プロモピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルメタンアミン(LIV)(1.19g、23.9mmol、収率89%)を褐色油状物として得た。

1H NMR(DMSO-d₆) δ ppm 8.59(d, $J=3Hz$, 1H), 8.47(d, $J=2Hz$, 1H), 7.94(s, 1H), 3.43(s, 2H), 2.15(s, 6H); ESIMS found for $C_8H_{11}BrN_2$ m/z 215 (M+H)

【0301】

段階2

25mLのマイクロ波容器中、1-(5-プロモピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルメタンアミン(LIV)(1.27g、5.92mmol)、4-メトキシベンジルアミン(LV)(0.77mL、5.92mmol)、炭酸セシウム(2.70g、8.29mmol)およびキサントホス(0.17g、0.30mmol)をキシレン(12.0mL)に懸濁した。溶媒を脱気し、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.27g、0.30mmol)を加えた。容器を密封し、反応物をマイクロ波反応器内で5時間かけて130℃に加熱した。固体材料から溶媒をデカンテーションし、残留物に濃縮した。40gのThomson順相シリカゲル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よって残留物を精製して(100%CHCl₃-3:97 MeOH [7N NH₃]:CHCl₃)、5-(ジメチルアミノ)メチル-N-(4-メトキシベンジル)ピリジン-3-アミン(LVI)(0.68g、2.49mmol、収率42%)を黄色固体として得た。

1H NMR(DMSO-d₆) δ ppm 7.84(d, $J=3Hz$, 1H), 7.64(d, $J=2Hz$, 1H), 7.27(d, $J=11Hz$, 2H), 6.88(d, $J=11Hz$, 2H), 6.83-6.82(m, 1H), 6.35(t, $J=8Hz$, 1H), 4.20(d, $J=8Hz$, 2H), 3.72(s, 3H), 3.24(s, 2H), 2.08(s, 6H); ESIMS found for $C_{16}H_{21}N_3O$ m/z 272 (M+H)

【0302】

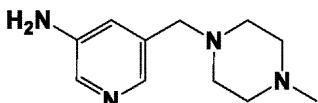
段階3

5-(ジメチルアミノ)メチル-N-(4-メトキシベンジル)ピリジン-3-アミン(LVI)(0.15g、0.56mmol)をTFA(2.0mL)に溶解させ、室温で1時間攪拌した。TFAを除去し、MeOH/クロロホルム混合物(7/93)中の7Nアンモニアを用いて残留物を処理してTFAを中和し、再度残留物に濃縮した。4gのThomson順相シリカゲルカートリッジを利用するフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによって残留物を精製して(100%CHCl₃-3:97 MeOH [7N NH₃]:CHCl₃)、5-(ジメチルアミノ)メチルピリジン-3-アミン(LVII)(0.044g、0.29mmol、収率52%)を褐色油状物として得た。ESIMS $C_8H_{13}N_3$ に対する実測値 m/z 152 (M+H)。

【0303】

上記スキーム13に記載の手順に従って、以下の中間体を調製した。

【0304】



LVIII

5-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチルピリジン-3-アミン(LVIII):暗黄色固体(138mg、0.67mmol、収率71%)。ESIMS $C_{11}H_{18}N_4$ に対する実測値 m/z 207 (M+H)。

【0305】

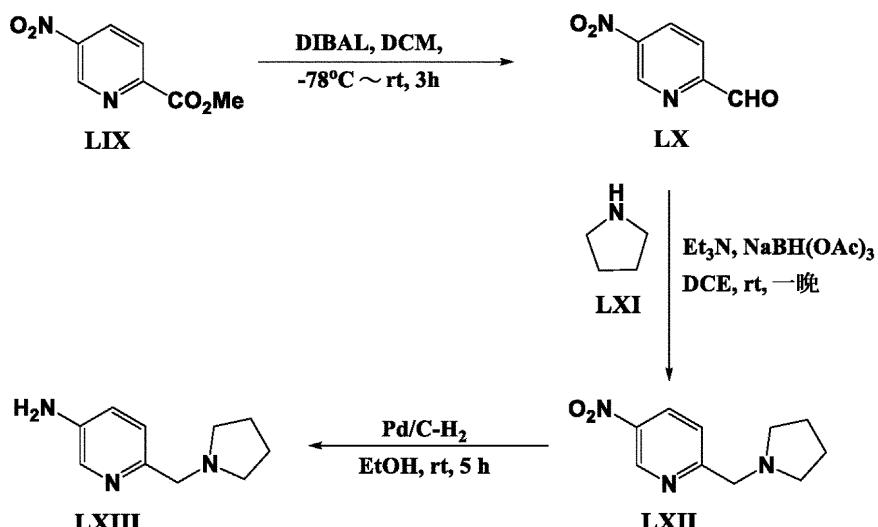
中間体6-(ピロリジン-1-イルメチル)ピリジン-3-アミン(LXIII)の調製を以下のスキーム14に示す。

10

20

30

40



スキーム14

【0306】

段階1

アルゴン下-78℃で攪拌したDCM(25mL)中の5-ニトロピコリン酸メチル(LIX)(1.282g、7.03mmol)の懸濁液に、DIBAL(トルエン中1M)(9.14mL、9.14mmol)をゆっくり加えた。溶液を3時間かけて室温まで温めた。酒石酸カリウムナトリウムの水溶液を加え、水およびDCMでさらに希釈した。溶液を室温でさらに30分間攪拌した後、有機層を分離した。2×DCMを用いて水層を抽出し、有機層と合わせ、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。カラムクロマトグラフィーにより残留物を精製して、5-ニトロピコリンアルデヒド(LX)を褐色油状物として得た(0.64g、4.2mmol、収率60%)。

¹H NMR(DMSO-d₆) δ ppm 8.17(d, J=9Hz, 1H), 8.81(dd, J=9Hz, J=2Hz,

1H), 9.56(d, J=2Hz, 1H), 10.08(s, 1H)

【0307】

段階2

スキーム5、段階1に記載の手順に従って、5-ニトロ-2-(ピロリジン-1-イルメチル)ピリジン(LXII)の調製を行った。紫色油状物(0.41g、1.98mmol、収率86%)。

¹H NMR(DMSO-d₆) δ ppm 9.28(d, J=3Hz, 1H), 8.56(dd, J=11Hz, 3Hz, 1H),

7.72(d, J=11Hz, 1H), 3.85(s, 2H), 2.53-2.50(m, 4H), 1.75-1.70(m, 4H)

【0308】

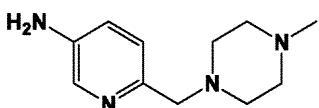
段階3

スキーム11、段階2に記載の手順に従って、中間体6-(ピロリジン-1-イルメチル)ピリジン-3-アミン(LXIII)の調製を行った。暗褐色油状物(0.35g、1.97mmol、定量的)。ESIMS C₁₀H₁₅N₃に対する実測値m/z 178(M+H)。

【0309】

上記スキーム14に記載の手順に従って、以下の中間体を調製した。

【0310】



LXIV
6-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-3-アミン(LXIV):褐色油状物(120mg、0.58mmol、収率100%)。ESIMS C₁₁H₁₈N₄に対する実測値m/z 207(M+H)。

【0311】

10

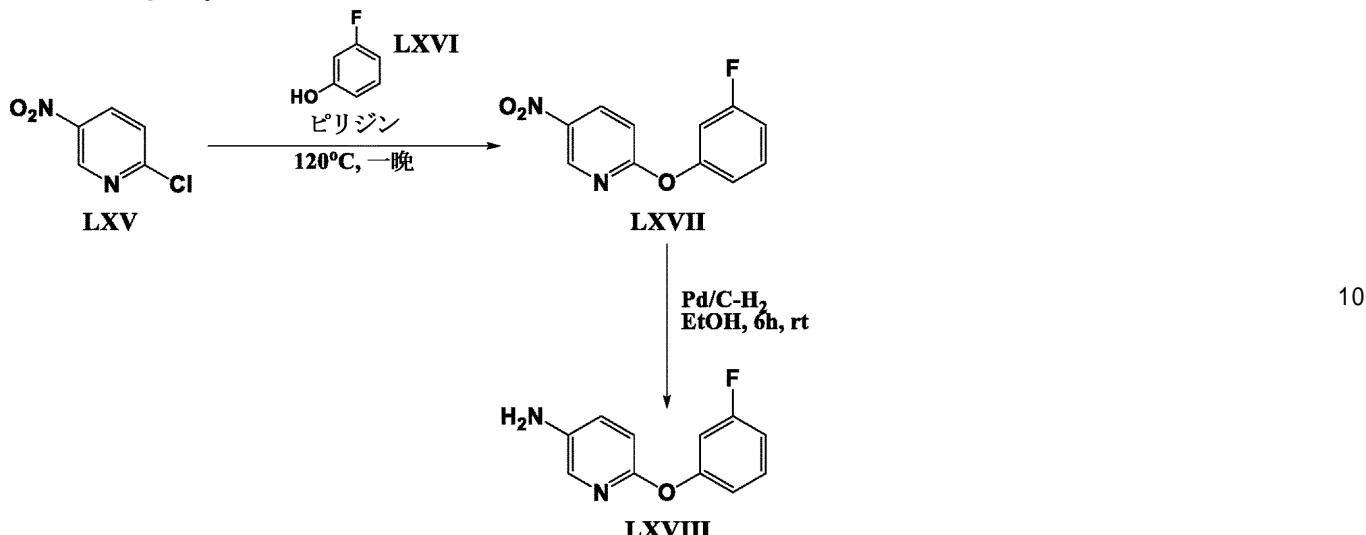
20

30

40

50

中間体6- (3-フルオロフェノキシ) ピリジン-3-アミン (LXVIII) の調製を以下のスキーム15に示す。



10

スキーム15

【0312】

20

段階1

ピリジン (20mL) 中の2-クロロ-5-ニトロピリジン (LXV) (1.98g、12.5mmol) および3-フルオロフェノール (LXVI) (1.4g、12.5mmol) の溶液をアルゴン下120℃で一晩加熱した。溶液を室温に冷却し、真空下で濃縮した。残留物をEtOAcに溶解させ、水、食塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、蒸発させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残留物を精製して (100%ヘキサン: 2:98 EtOAc:ヘキサン)、2- (3-フルオロフェノキシ)-5-ニトロピリジン (LXVII) を黄色粘稠油状物として得た (2.27g、9.7mmol、収率77%)。

30

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 7.11 (dd, J=8Hz, J=2Hz, 1H),

30

7.17 (dt, J=8Hz, J=6Hz, 1H), 7.23 (td, J=10Hz, J=2Hz, 1H), 7.31 (d, J=9Hz, 1H), 7.52 (q, J=9Hz, 1H), 8.64 (dd, J=9Hz, J=3Hz, 1H), 9.05 (d, J=3Hz, 1H); ESIMS found for C₁₁H₇FN₂O₃

m/z 234.9 (M+H)

40

【0313】

段階2

スキーム11、段階2に記載の手順に従って、中間体6- (3-フルオロフェノキシ) ピリジン-3-アミン (LXVIII) の調製を行った。黒緑色粘稠油状物 (1.90g、9.3mmol、収率96%)。

40

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 5.18 (brs, 2H), 6.74-

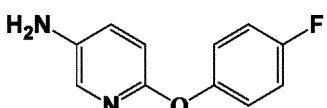
50

6.83 (m, 3H), 6.90 (dt, 1H), 7.09 (dd, J=9Hz, J=3Hz, 1H), 7.34 (q, J=7Hz, 1H), 7.57 (d, J=3Hz, 1H); ESIMS found for C₁₁H₉FN₂O m/z 204.4 (M+)

【0314】

上記スキーム15に記載の手順に従って、以下の中間体を調製した。

【0315】

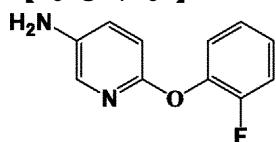


LXIX
6- (4-フルオロフェノキシ) ピリジン-3-アミン (LXIX) : 暗褐色油状物 (870mg、4.3mmol、収率100%)。

50

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 5.08 (brs, 2H), 6.75 (d, *J*=15Hz, 1H), 6.90-7.01 (m, 2H), 7.07 (dd, *J*=9Hz, *J*=3Hz, 1H), 7.16 (t, 9Hz, 1H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.73 (d, *J*=3Hz, 1H); ESIMS found for C₁₁H₉FN₂O *m/z* 204.9 (M+H)

【 0 3 1 6 】



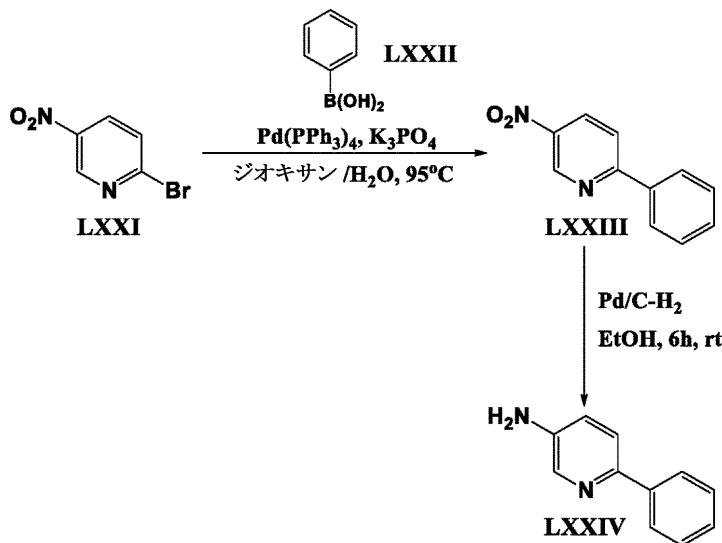
LXX

10

6-(2-フルオロフェノキシ)ピリジン-3-アミン (LXX) : 暗褐色油状物 (611mg、3.0mmol、収率91%)。ESIMS C₁₁H₉FN₂Oに対する実測値*m/z* 204.9 (M+H)。

【 0 3 1 7 】

中間体6-フェニルピリジン-3-アミン (LXXIV) の調製を以下のスキーム16に示す。



スキーム16

30

【 0 3 1 8 】

段階1

ジオキサン (14mL) および水 (3mL) の混合物中の2-ブロモ-5-ニトロピリジン (LXXI) (302mg、1.49mmol) の溶液に、フェニルボロン酸 (LXXII) (199mg、1.64mmol)、Pd (PPh₃)₄ (86mg、0.74mmol) およびK₃PO₄ (473mg、2.23mmol) を加えた。反応物を95℃で1時間マイクロ波処理した。反応物を冷却し、有機相を分離し、MgSO₄上で乾燥させ、真空中で蒸発させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残留物を精製して (100% ヘキサン:5:95 EtOAc:ヘキサン)、5-ニトロ-2-フェニルピリジン (LXXIII) をオフホワイト色針状結晶として得た (254mg、1.27mmol、収率85%)。ESIMS C₁₁H₈N₂O₂に対する実測値*m/z* 200.9 (M+H)。

40

【 0 3 1 9 】

段階2

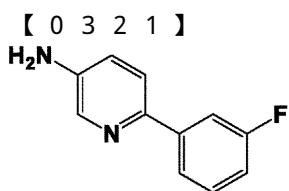
スキーム11、段階2に記載の手順に従って、中間体6-フェニルピリジン-3-アミン (LXXIV) の調製を行った。黒緑色粘稠油状物 (211mg、1.24mmol、収率98%)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 5.45 (s, 2H), 6.99 (dd, *J*=11Hz, *J*=3Hz, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.38-7.40 (m, 2H), 7.62 (d, *J*=11Hz, 1H), 7.89-7.91 (m, 1H), 8.02 (d, *J*=3Hz, 1H); ESIMS found for C₁₁H₁₀N₂ *m/z* 171 (M+H)

【 0 3 2 0 】

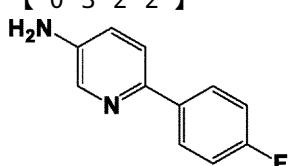
上記スキーム16に記載の手順に従って、以下の中間体を調製した。

50



6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-アミン(LXXV):褐色油状物(252mg、1.34mmol、収率98%)。ESIMS C₁₁H₉FN₂に対する実測値m/z 189(M+H)。

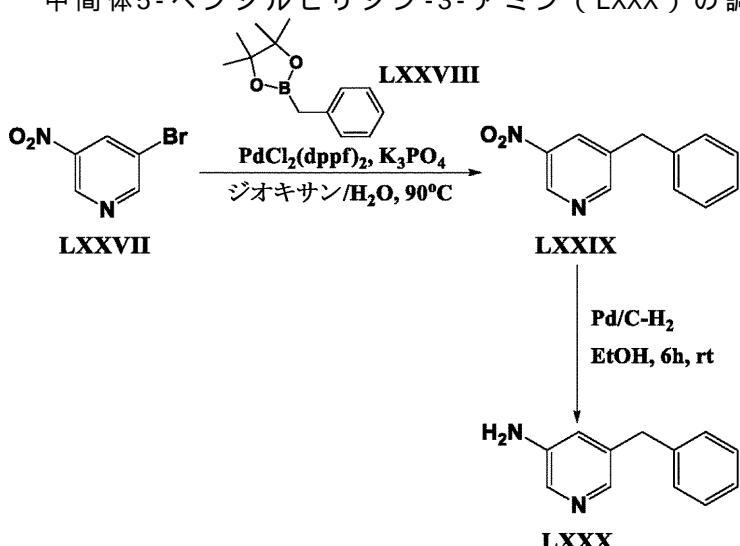
【 0 3 2 2 】



6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-アミン(LXXVI):深紫色油状物(202mg、1.07mmol、収率98%)。ESIMS C₁₁H₉FN₂に対する実測値m/z 189(M+H)。

【 0 3 2 3 】

中間体5-ベンジルピリジン-3-アミン(LXXX)の調製を以下のスキーム17に示す。



スキーム17

【 0 3 2 4 】

段階1

ジオキサン(14mL)中の3-ブロモ-5-ニトロピリジン(LXXVII)(295mg、1.45mmol)の溶液に、2-ベンジル-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(LXXVIII)(420μL、1.89mmol)、PdCl₂(dppf)₂(120mg、0.15mmol)および2M K₃PO₄水溶液(2.2mL、4.36mmol)を加えた。反応液を90℃で2時間マイクロ波処理した。反応物を冷却し、有機相を分離し、MgSO₄上で乾燥させ、真空下で蒸発させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残留物を精製して(100%ヘキサン:EtOAc=6:94)、3-ベンジル-5-ニトロピリジン(LXXIX)を褐色油状物として得た(117mg、0.54mmol、収率37%)。

¹H NMR(DMSO-d₆) δ ppm 4.16(s, 2H), 7.21-7.25(m, 1H), 7.31-7.33(m, 4H), 8.45-8.46(m, 1H), 8.93(d, J=2Hz, 1H), 9.21(d, J=3Hz, 1H); ESIMS found for C₁₂H₁₀N₂O₂ m/z 215(M+H)

【 0 3 2 5 】

段階2

10

20

30

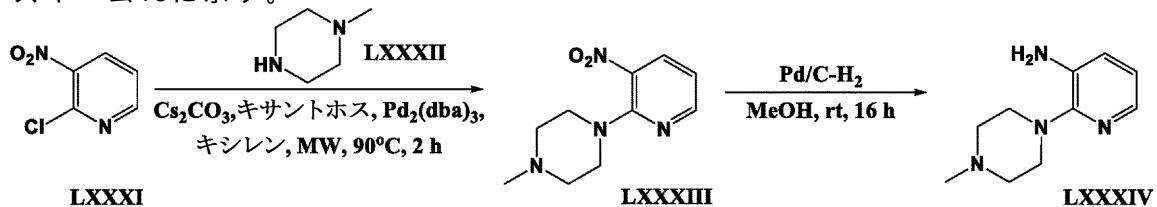
40

50

スキーム11、段階2に記載の手順に従って、5-ベンジルピリジン-3-アミン(LXXX)の調製を行った。黒緑色粘稠油状物(139mg、0.75mmol、収率98%)。ESIMS C₁₂H₁₂N₂に対する実測値m/z 185(M+H)。

【0326】

中間体2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-アミン(LXXXIV)の調製を以下のスキーム18に示す。



10

スキーム18

【0327】

段階1

マイクロ波バイアルに、2-クロロ-3-ニトロピリジン(LXXXI)(1.00g、6.31mmol)、1-メチルピペラジン(LXXXII)(0.758g、7.57mmol)、炭酸セシウム(2.88g、8.83mmol)、Pd₂(dba)₃(0.173g、0.189mmol)、キサントホス(0.109g、0.189mmol)およびジオキサン(5mL)を加えた。反応バイアルに栓をし、アルゴンでバージした。反応バイアル中の溶液をマイクロ波照射下、90°で2時間加熱した。溶液をセライトパッドで濾過し、真空下で残留物に濃縮した。カラムクロマトグラフィーにより残留物を精製して(1:99 MeOH:CHCl₃ 8:92 MeOH:CHCl₃)、1-メチル-4-(3-ニトロ-ピリジン-2-イル)-ピペラジン(LXXXIII)(1.30g、5.85mmol、収率93%)を褐色油状物として得た。

20

【0328】

段階2

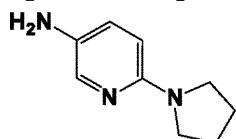
MeOH(15mL)中の1-メチル-4-(3-ニトロ-ピリジン-2-イル)-ピペラジン(LXXXIII)(1.30g、5.85mmol)の攪拌溶液に10%Pd/Cを加えた。溶液を水素でバージした。溶液を水素下室温で16時間攪拌した。溶液をセライトパッドで濾過し、真空下で残留物に濃縮した。カラムクロマトグラフィーにより残留物を精製して(100%CHCl₃ 2:98 MeOH [7N NH₃]:CHCl₃)、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-アミン(LXXXIV)(0.466g、2.42mmol、収率52%)を黄褐色固体として得た。ESIMS C₁₀H₁₆N₄に対する実測値m/z 192.4(M+H)。

30

【0329】

上記スキーム18に記載の手順に従って、以下の中間体を調製した。

【0330】

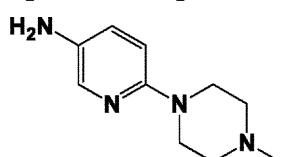


40

LXXXV

6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-アミン(LXXXV):深紫色油状物(1.43g、8.77mmol、収率100%)。ESIMS C₉H₁₃N₃に対する実測値m/z 164(M+H)。

【0331】

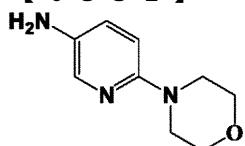


50

LXXXVI

6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-アミン(LXXXVI)：紫色固体(598mg、3.11mmol、収率32%)。ESIMS C₁₀H₁₆N₄に対する実測値m/z 193(M+H)。

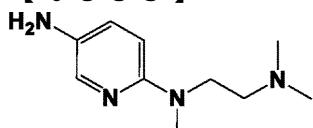
【0332】

**LXXXVII**

6-モルホリノピリジン-3-アミン(LXXXVII)：紫色固体(782mg、4.36mmol、収率95%)。ESIMS C₉H₁₃N₃Oに対する実測値m/z 180(M+H)。

10

【0333】

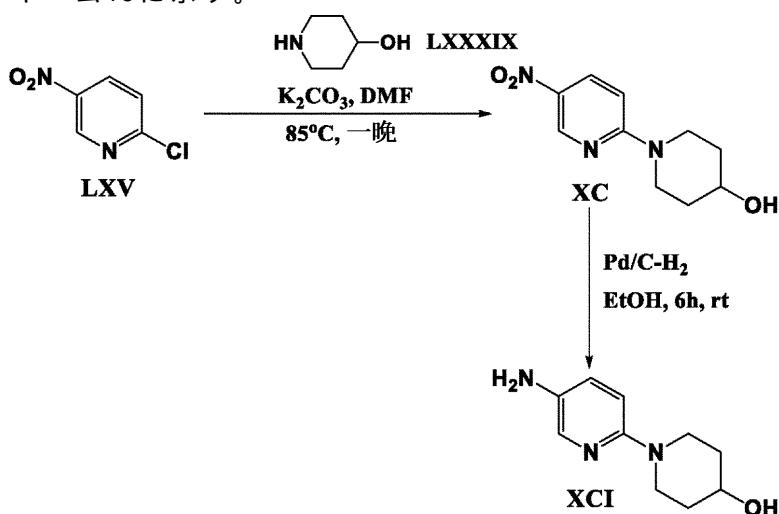
**LXXXVIII**

N²-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N²-メチルピリジン-2,5-ジアミン(LXXXVIII)：深紫色油状物(1.55g、7.98mmol、収率96%)。ESIMS C₁₀H₁₈N₄に対する実測値m/z 195(M+H)。

20

【0334】

中間体1-(5-アミノピリジン-2-イル)ピペリジン-4-オール(XCI)の調製を以下のスキーム19に示す。



30

スキーム19

【0335】

段階1

DMF(50mL)中の2-クロロ-5-ニトロピリジン(LXV)(5.0g、31.5mmol)の溶液に、ピペリジン-4-オール(LXXXIX)(3.5g、34.65mmol)およびK₂CO₃(8.7g、63.0mmol)を加えた。反応物を85℃で一晩加熱した。溶液を氷水に注ぎ入れ、15分間攪拌し、次いで濾過した。固体を冷水で洗浄し、真空下で乾燥させて、1-(5-アミノピリジン-2-イル)ピペリジン-4-オール(XC)を黄色固体として得た(6.62g、29.67mmol、収率94.2%)。

40

¹H NMR(DMSO-d₆) δ ppm 1.34-1.42(m, 2H), 1.77-1.83(m, 2H), 3.40-

3.56(m, 2H), 3.76-3.83(m, 1H), 4.12(brd, 2H), 4.81(d, J=4Hz, 1H), 6.94(d, J=10Hz, 1H),

8.17(dd, J=10Hz, J=3Hz, 1H), 8.94(d, J=3Hz, 1H); ESIMS found for C₁₀H₁₃N₃O₃ m/z 224.1

(M+H)

【0336】

50

段階2

スキーム11、段階2に記載の手順に従って、中間体1-(5-アミノピリジン-2-イル)ピペリジン-4-オール(XCI)の調製を行った。暗褐色油状物(5.7g、29.5mmol、収率99.5%)。

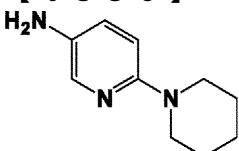
¹H NMR(DMSO-d₆) δ ppm 1.36(tq, J=13Hz, J=4Hz, 2H), 1.72-1.76(m, 2H), 2.79(dt, J=13Hz, J=3Hz, 2H), 3.54-3.61(m, 1H), 3.70-3.78(m, 2H), 4.49(s, 2H), 4.61(d, J=4Hz, 1H), 6.61(d, J=9Hz, 1H), 6.88(dd, J=9Hz, J=3Hz, 1H), 7.57(d, J=3Hz, 1H); ESIMS found for C₁₀H₁₅N₃O m/z 194.1(M+H)

【0337】

10

上記スキーム19に記載の手順に従って、以下の中間体を調製した。

【0338】



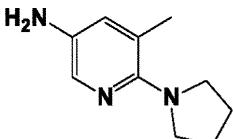
XCI

6-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-アミン(XCII): 暗赤色粘稠油状物(4.93g、27.8mmol、収率95.9%)。

¹H NMR(DMSO-d₆) δ ppm 1.48-1.71(m, 8H), 3.42-3.53(m, 2H), 4.48(brs, 2H), 6.59(d, J=9Hz, 1H), 6.89(dd, J=9Hz, J=3Hz, 1H), 7.58(d, J=3Hz, 1H); ESIMS found for C₁₀H₁₅N₃ m/z 178.0(M+H)

20

【0339】



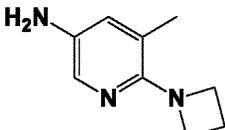
XCII

5-メチル-6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-アミン(XCIII): 濃青色粘稠油状物(2.06g、12.62mmol、収率100%)。

¹H NMR(DMSO-d₆) δ ppm 1.76-1.82(m, 4H), 2.13(s, 3H), 3.15-3.20(m, 4H), 4.53(brs, 2H), 6.74(d, J=3.5Hz, 1H), 7.42(d, J=2.7Hz, 1H); ESIMS found for C₁₀H₁₅N₃ m/z 178.1(M+H)

30

【0340】



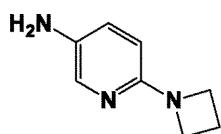
XCIII

6-(アゼチジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-アミン(XCIV): 暗赤色固体(2.0g、11.29mmol、収率86.9%)。

¹H NMR(DMSO-d₆) δ ppm 2.11(quin, J=7Hz, 2H), 3.76-3.87(m, 4H), 4.50(brs, 2H), 6.72(d, J=2.5Hz, 1H), 7.38(d, J=2.5Hz, 1H); ESIMS found for C₉H₁₃N₃ m/z 164.4(M+H)

40

【0341】



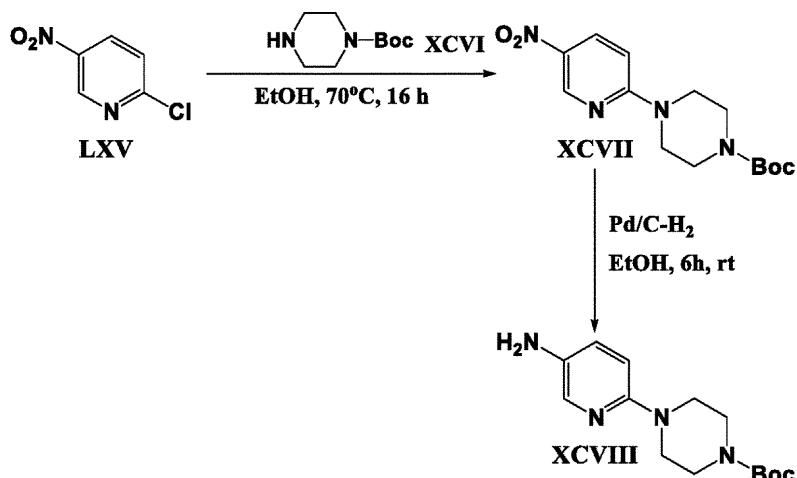
XCV

6-(アゼチジン-1-イル)ピリジン-3-アミン(XCV):赤ワイン色固体(1.45g、9.70mmol、収率99.3%)。ESIMS C₈H₁₁N₃に対する実測値m/z 149.0(M+H)。

【0342】

中間体tert-ブチル4-(5-アミノピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(XCVIII)の調製を以下のスキーム20に示す。

10



20

スキーム20

【0343】

段階1

EtOH(20mL)中の2-クロロ-5-ニトロピリジン(LXV)(2.0g、12.6mmol)の溶液に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート(XCVI)(7.05g、37.9mmol)を加えた。反応物を70℃で16時間加熱した。反応物を真空下で濃縮し、次いでEtOAcに溶解させた。EtOAcを1M NaOH、食塩水で洗浄し、次いでMgSO₄上で乾燥させて、tert-ブチル4-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(XCVII)を黄色固体として得た(4.94g)。ESIMS C₁₄H₂₀N₄O₄に対する実測値m/z 309.0(M+H)。

30

【0344】

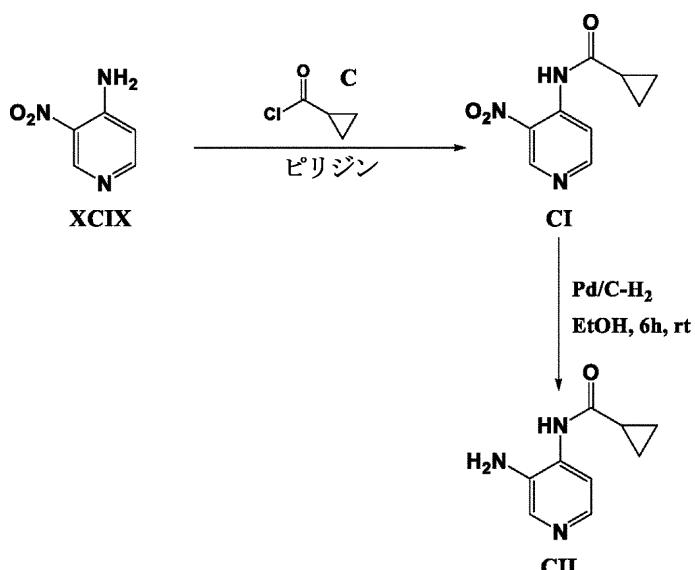
段階2

スキーム11、段階2に記載の手順に従って、中間体tert-ブチル4-(5-アミノピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(XCVIII)の調製を行った。紫色固体(990mg、3.56mmol、定量的)。ESIMS C₁₄H₂₂N₄O₂に対する実測値m/z 278.8(M+H)。

【0345】

中間体N-(3-アミノピリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド(CII)の調製を以下のスキーム21に示す。

40



スキーム21

【0346】

段階1

スキーム4、段階1に記載の手順に従って、N- (3-ニトロピリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド (CI) の調製を行った。橙色固体 (130mg、0.93mmol、収率13%)。ESIMS $C_9H_9N_3O_3$ に対する実測値 m/z 207.8 ($M+H$)。

20

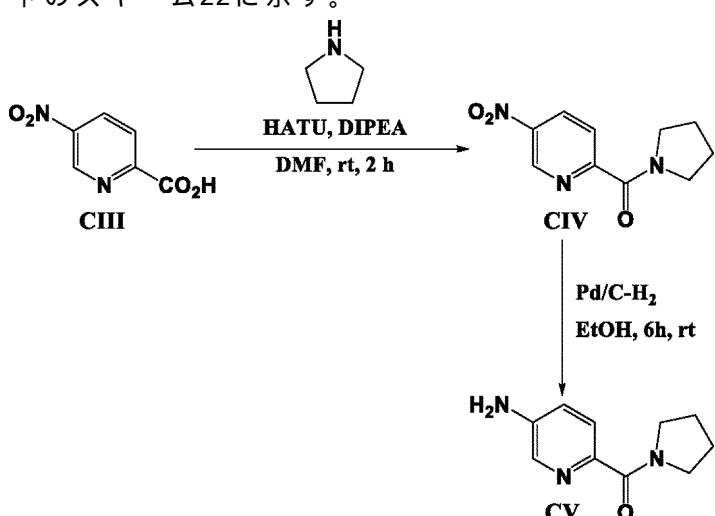
【0347】

段階2

スキーム11、段階2に記載の手順に従って、中間体N- (3-アミノピリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド (CII) の調製を行った。暗灰色固体 (100mg、0.56mmol、定量的)。ESIMS $C_9H_{11}N_3O$ に対する実測値 m/z 178.3 ($M+H$)。

【0348】

中間体 (5-アミノピリジン-2-イル) (ピロリジン-1-イル) メタノン (CV) の調製を以下のスキーム22に示す。



スキーム22

【0349】

段階1

DMF (15mL) 中の5-ニトロピコリン酸 (CIII) (500mg、2.97mmol) の溶液に、ピロリジン (244 μ L、2.47mmol) およびDIPEA (1.03mL、5.95mmol) を加えた。反応物を0℃に冷却した後、HATU (1.13g、2.47mmol) を加えた。反応物を室温に温め、2時間攪拌した。反応

50

物を真空下で濃縮し、次いで水および10% iPrOH/CHCl₃の混合物に溶解させた。有機層を分離し、水相を10% iPrOH/CHCl₃で再度洗浄した。合わせた有機相を食塩水で洗浄し、MgS O₄上で乾燥させ、蒸発させて、(5-ニトロピリジン-2-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン(CIV)を赤色固体として得た(849mg)。ESIMS C₁₀H₁₁N₃O₃に対する実測値m/z 222.1(M+H)。

【0350】

段階2

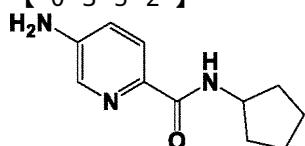
スキーム11、段階2に記載の手順に従って、中間体(5-アミノピリジン-2-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン(CV)の調製を行った。黄色固体(708mg、7.3mmol、収率96.4%)。ESIMS C₁₀H₁₃N₃Oに対する実測値m/z 191.4(M+H)。

10

【0351】

上記スキーム22に記載の手順に従って、以下の中間体を調製した。

【0352】



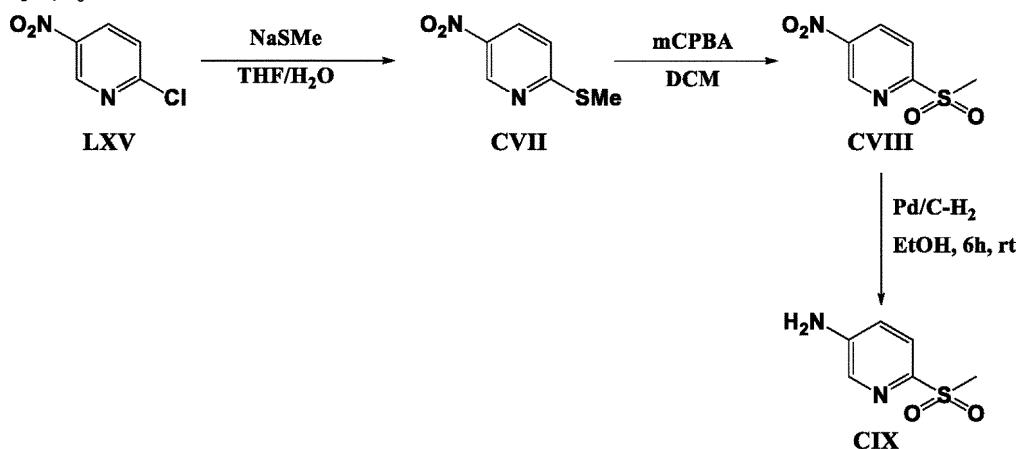
CVI

5-アミノ-N-シクロ pentylピコリンアミド(CVI):黄色固体(450mg、2.19mmol、収率93.7%)。ESIMS C₁₁H₁₅N₃Oに対する実測値m/z 206.1(M+H)。

20

【0353】

中間体6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-アミン(CIX)の調製を以下のスキーム23に示す。



30

スキーム23

【0354】

段階1

0に冷却したTHF(53mL)およびH₂O(20mL)中のナトリウムチオメトキシドの溶液に、2-クロロ-5-ニトロピリジン(LXV)(5.09g、32.09mmol)を加えた。反応物を室温に温め、2時間攪拌した。反応物を氷水に注ぎ入れ、10分間攪拌し、濾過し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、2-(メチルチオ)-5-ニトロピリジン(CVII)を黄色固体として得た(5.14g、30.20mmol、94.1%)。

40

¹H NMR

(DMSO-d₆) δ ppm 2.62(s, 3H), 7.57(d, J=8.9Hz, 1H), 8.38(d, J=8.9Hz, 1H), 9.22(d, J=2.7Hz, 1H); ESIMS found for C₆H₆N₂O₂S m/z 171.1(M+H)

【0355】

段階2

DCM(60mL)中の2-(メチルチオ)-5-ニトロピリジン(CVII)(502mg、2.95mmol)の

50

溶液は、mCPBA (1.33g、5.90mmol) であった。反応物を室温で1時間攪拌した。4時間の合計反応時間の間、1時間間隔で追加量のmCPBAを2回 (2×250mg) 加えた。反応物を飽和NaHCO₃水溶液に注ぎ入れた。有機相を分離し、水、食塩水で洗浄し、次いでMgSO₄上で乾燥させた。真空下で溶媒を除去して、粗製2-(メチルスルホニル)-5-ニトロピリジン (CVIII) (854mg)を得、これを精製することなく段階3に使用した。ESIMS C₆H₆N₂O₄Sに対する実測値m/z 203.0 (M+H)。

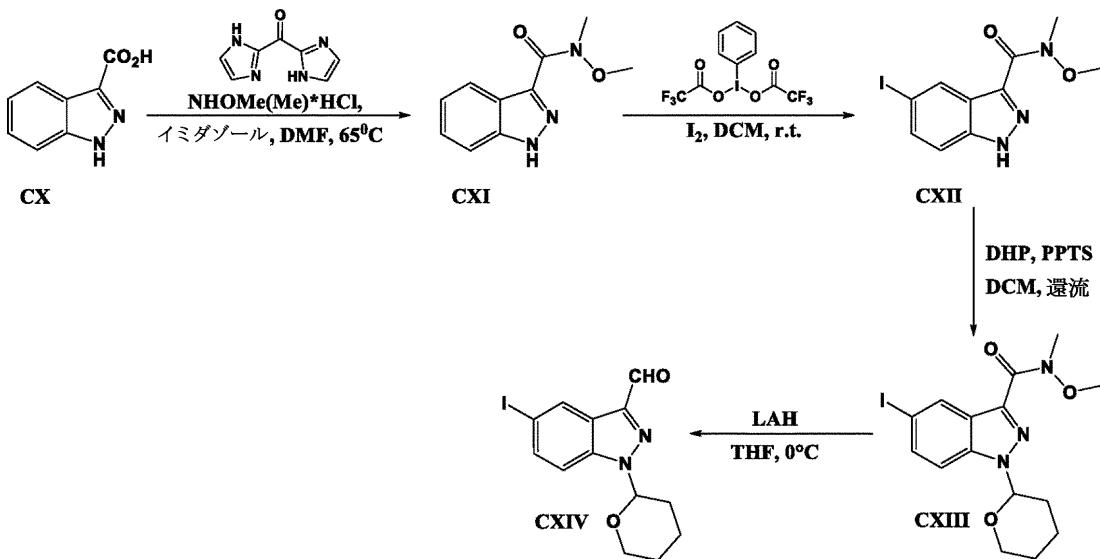
【0356】

段階3

スキーム11、段階2に記載の手順に従って、中間体6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-アミン (CIX) の調製を行った。粗生成物を精製せずにそのまま使用した。ESIMS C₆H₈N₂O₂Sに対する実測値m/z 173.0 (M+H)。

【0357】

中間体5-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルバルデヒド (CXIV) の調製を以下のスキーム24に示す。



スキーム24

10

20

30

【0358】

段階1

室温でカルボニルジイミダゾール (110g、678mmol) を用いて、気体の発生が止むまで (約15分) DMF中の1H-インダゾール-3-カルボン酸 (CX) (100g、617mmol) を処理した。反応物を2時間かけて60~65℃に加熱し、次いで室温に冷却した。N,O-ジメチルヒドロキシルアミン-HCl (66.2g、678mmol) を固体として加え、混合物を3時間かけて65℃に加熱した。反応物を濃縮してペースト状にし、DCMに溶解させ、続いて水および2N HClで洗浄した。生成物が溶液から析出するのを見ることができた。固体を濾過し、EtOAcで別々にすすいだ。EtOAcおよびDCM層を炭酸水素ナトリウム、続いて食塩水で別々に洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた固体を合わせ、DCM-エーテルの1:1混合物とともに粉碎し、濾過し、乾燥させて、N-メトキシ-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド (CXI) を白色固体として得た (100g、487mmol、収率79%)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 3.46 (s, 3H), 3.69-3.85 (m, 3H), 7.13-7.31 (m, 1H), 7.41 (t, J=7.25 Hz, 1H), 7.56-7.65 (m, 1H), 7.93-8.08 (m, 1H); ESIMS found for C₁₀H₁₁N₃O₂ m/z 206 (M+H)

40

【0359】

段階2

室温でDCM (1L) 中のN-メトキシ-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド (CXI) (20g、97.4mmol) に、(ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード)ベンゼン (46g、107mmol) を加え、続いてヨウ素 (14.84g、58.5mmol) を少しづつ加えた。1時間後、飽和NaHS

50

O_3 水溶液(600mL)を加えると、固体が沈殿し始め、これを濾過し、過剰のDCMですすいだ。濾液を食塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濃縮し、残った固体を最少量のDCMとともに粉碎した。合わせた固体をKOHにより真空下で乾燥させて、5-ヨード-N-メトキシ-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド(CXII)を白色固体として得た(23.2g、70mmol、収率72%)。

¹H NMR(DMSO-d₆) δ

ppm 3.45(s, 3H), 3.77(s, 3H), 7.45-7.54(m, 1H), 7.66(dd, *J*=8.81, 1.51 Hz, 1H), 8.40(d, *J*=1.01 Hz, 1H); ESIMS found for $C_{10}H_{10}IN_3O_2$ *m/z* 331(M+H)

【0360】

10

段階3

DCM中の5-ヨード-N-メトキシ-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド(CXII)(16.5g、50mmol)、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(10.3mL、113mmol)およびPPTS(0.12g、0.6mmol)の混合物を5時間加熱還流した。溶液を飽和 $NaHCO_3$ 水溶液に注ぎ入れ、層を分離し、DCMを用いて水層を抽出した。合わせた有機層を5%クエン酸水溶液および食塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム上で精製して(100%EtOAc 3:97 MeOH:DCM)、5-ヨード-N-メトキシ-N-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド(CXIII)を白色粘稠油状物として得た(19.1g、46mmol、収率92%)。

¹H NMR(DMSO-d₆) δ ppm 1.28-1.84(m, 6H), 3.43(s, 3H), 3.60-4.04(s, 5H), 5.86-6.08(m, 1H), 7.45-7.87(m, 2H), 8.39(s, 1H); ESIMS found for $C_{15}H_{18}IN_3O_3$ *m/z* 416(M+H)

20

【0361】

段階4

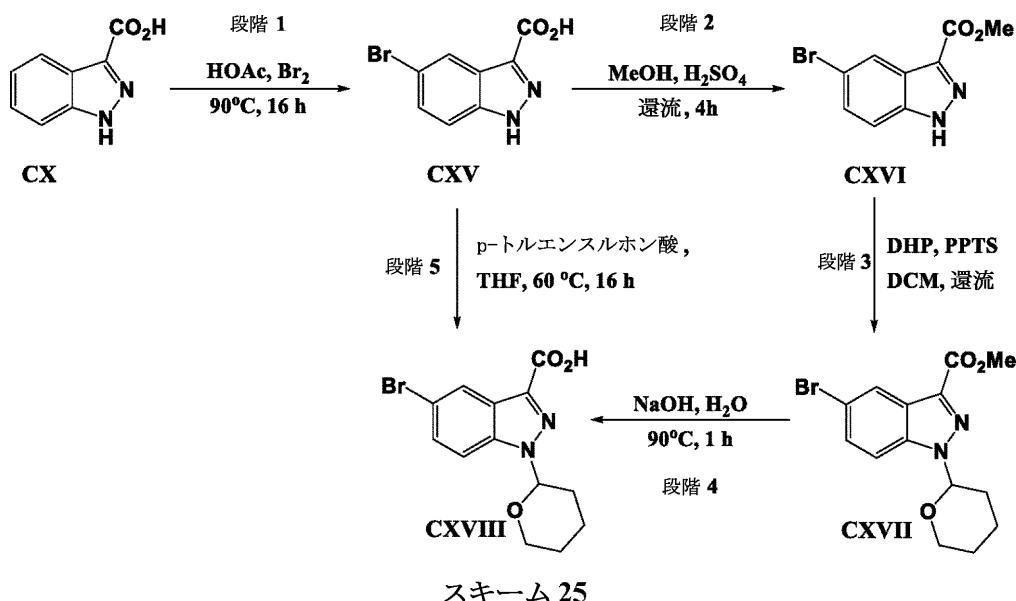
冷却した(0℃)THF中の5-ヨード-N-メトキシ-N-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド(CXIII)(1.46g、3.5mmol)の溶液に、水素化アルミニウムリチウム(160mg、4.21mmol)を少しづつ加えた。反応が完了するまで、攪拌を0℃で約30分間続けた。0℃でEtOAcをゆっくり加えることによって反応を停止させ、全混合物を0.4N $NaHSO_4$ 水溶液に注ぎ入れた。有機層を食塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラム上で精製して(100%EtOAc 3:97 MeOH:DCM)、5-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルバルデヒド(CXIV)を白色固体として得た(0.90g、3.15mmol、収率72%)。

¹H NMR(DMSO-d₆) δ ppm 1.50-1.71(m, 2H), 1.71-1.87(m, 1H), 1.97-2.15(m, 2H), 2.31-2.42(m, 1H), 3.66-3.99(m, 2H), 5.96-6.17(m, 1H), 7.78(d, *J*=6 Hz, 1H), 7.84(d, *J*=6 Hz, 1H), 8.50(s, 1H), 10.13(s, 1H); ESIMS found for $C_{13}H_{13}IN_2O_2$ *m/z* 357(M+H)

30

【0362】

中間体5-プロモ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボン酸(CXVIII)の調製を以下のスキーム25に示す。



【 0 3 6 3 】

段階1

氷酢酸(60mL)中のインダゾール-3-カルボン酸(CX)(1.0g、6.16mmol)の懸濁液を20で加熱して透明溶液を得た。溶液を90に冷却した。氷酢酸(2mL)中の臭素(0.633mL、12.33mmol)の溶液を90で加熱しながら溶液にゆっくり加えた。溶液を90でさらに16時間加熱した。溶液を室温に冷却し、冰水に注ぎ入れ、室温でさらに15分間攪拌した。形成された固体を濾過し、冷水で洗浄し、室温で真空下で乾燥させて、5-ブロモ-1H-インダゾール-3-カルボン酸(CXV)を白色固体として得た(1.30g、5.39mmol、収率87.5%)。

20

¹H NMR(DMSO-d₆) δ ppm 13.95(s, 1H),

13.18(br s, 1H), 8.21(d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.65(d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.56(dd, J = 7.0, 1.2 Hz, 1H); ESIMS found for C₈H₄BrN₂O₂ m/z 242.0 (M+H)

て得た (1.47g、4.34mmol、収率82%)。

¹H NMR

(DMSO-d₆) δ ppm 8.22 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 6.02 (dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 2.37-2.31 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.77-1.73 (m, 1H). 1.60-1.58 (m, 2H); ESIMS found for C₁₄H₁₅BrN₂O₃ *m/z* 340.0 (M+H)

【0366】

段階4

水 (20mL) 中のメチル5-ブロモ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキシレート (CXVII) (1.30g、3.83mmol) の懸濁液に2N NaOH水溶液 (10mL) を加え、90°で1時間加熱した。溶液を室温に冷却し、氷水で希釈し、10% HCl水溶液を用いてpH3.0に酸性化した。形成された固体を濾過し、冷水で洗浄し、室温で真空下で乾燥させて、5-ブロモ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボン酸 (CXVIII) を白色固体として得た (0.87g、2.68mmol、収率70%)。ESIMS C₁₃H₁₃BrN₂O₃に対する実測値*m/z* 326.0 (M+H)。

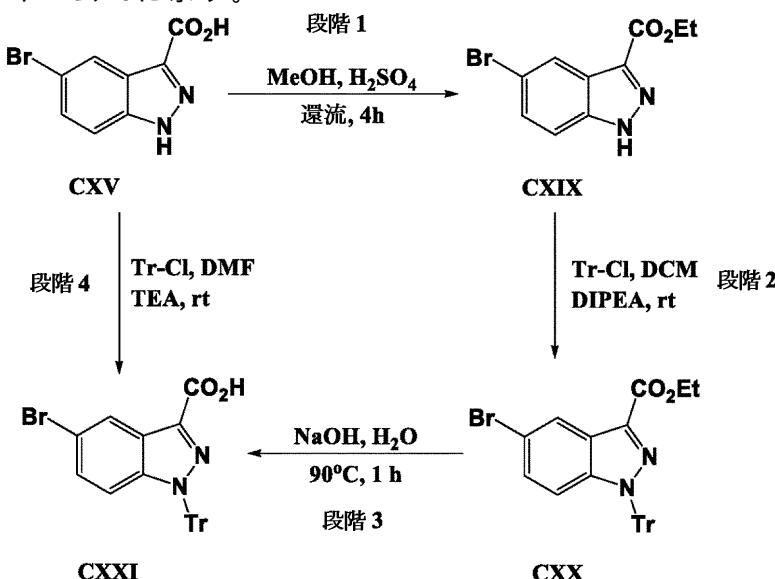
【0367】

段階5

アルゴン下で、THF (800mL) 中の5-ブロモ-1H-インダゾール-3-カルボン酸 (CXV) (59.8g、248mmol) の溶液に、3,4ジヒドロ-2H-ピラン (50.6mL、558mmol) およびp-TsOH (4.72g、24.8mmol) を加えた。反応物を60°で16時間加熱還流した。追加量のp-TsOH (0.025当量) および3,4ジヒドロ-2H-ピラン (0.56当量) を加え、還流を5時間続けた。溶液を真空下で濃縮した。残留物にEtOAcを加え、懸濁液を濾過し、高真空下で一晩乾燥させて、5-ブロモ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボン酸 (CXVIII) を白色固体として得た (49.07g、150.9mmol、収率60.8%)。ESIMS C₁₃H₁₃BrN₂O₃に対する実測値*m/z* 326.3 (M+H)。

【0368】

中間体5-ブロモ-1-トリチル-1H-インダゾール-3-カルボン酸 (CXXI) の調製を以下のスキーム26に示す。



スキーム26

【0369】

段階1

スキーム25、段階2に記載の手順に従って、中間体エチル5-ブロモ-1H-インダゾール-3-カルボキシレート (CXIX) の調製を行った。白色固体。(3.60g、13.38mmol、収率64.5%)

10

20

30

40

50

)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 1.37 (t, J=7Hz, 3H), 4.40 (q, J=7Hz, 2H), 7.57 (dd, J=9Hz, J=2Hz, 1H), 7.66 (d, J=9Hz, 1H), 8.20 (d, J=2Hz, 1H), 14.11 (brs, 1H); ESIMS found for C₁₀H₉BrN₂O₂ m/z 269.0 (M+H)

【 0 3 7 0 】

段階2

DCM中のエチル5-プロモ-1H-インダゾール-3-カルボキシレート(CXIX)およびトリチルクロリドの溶液に、DIPEAをゆっくり加えた。溶液を室温で一晩攪拌した。反応物を水に注ぎ入れ、5分間攪拌した。有機層を分離し、MgSO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮した。Si 10カラム(12g)を有するISCO 200RFシステムを使用するカラムクロマトグラフィーによって残留物を精製して(100%ヘキサン 10:90 EtOAc:ヘキサン)、白色固体を得た。(3 57mg、0.70mmol、収率69.8%)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 1.34 (t, J=7Hz, 3H), 4.38 (q, J=7Hz, 2H), 6.43 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.11-7.14 (m, 6H), 7.31-7.35 (m, 10H), 8.23 (d, J=2Hz, 1H); ESIMS found for C₂₉H₂₃BrN₂O₂ m/z 511.0 (M+H)

【 0 3 7 1 】

段階3

スキーム25、段階3に記載の手順に従って、エチル5-プロモ-1-トリチル-1H-インダゾール-3-カルボキシレート(CXX)の加水分解による中間体5-プロモ-1-トリチル-1H-インダゾール-3-カルボン酸(CXXI)の調製を行うことができる。 20

【 0 3 7 2 】

段階4

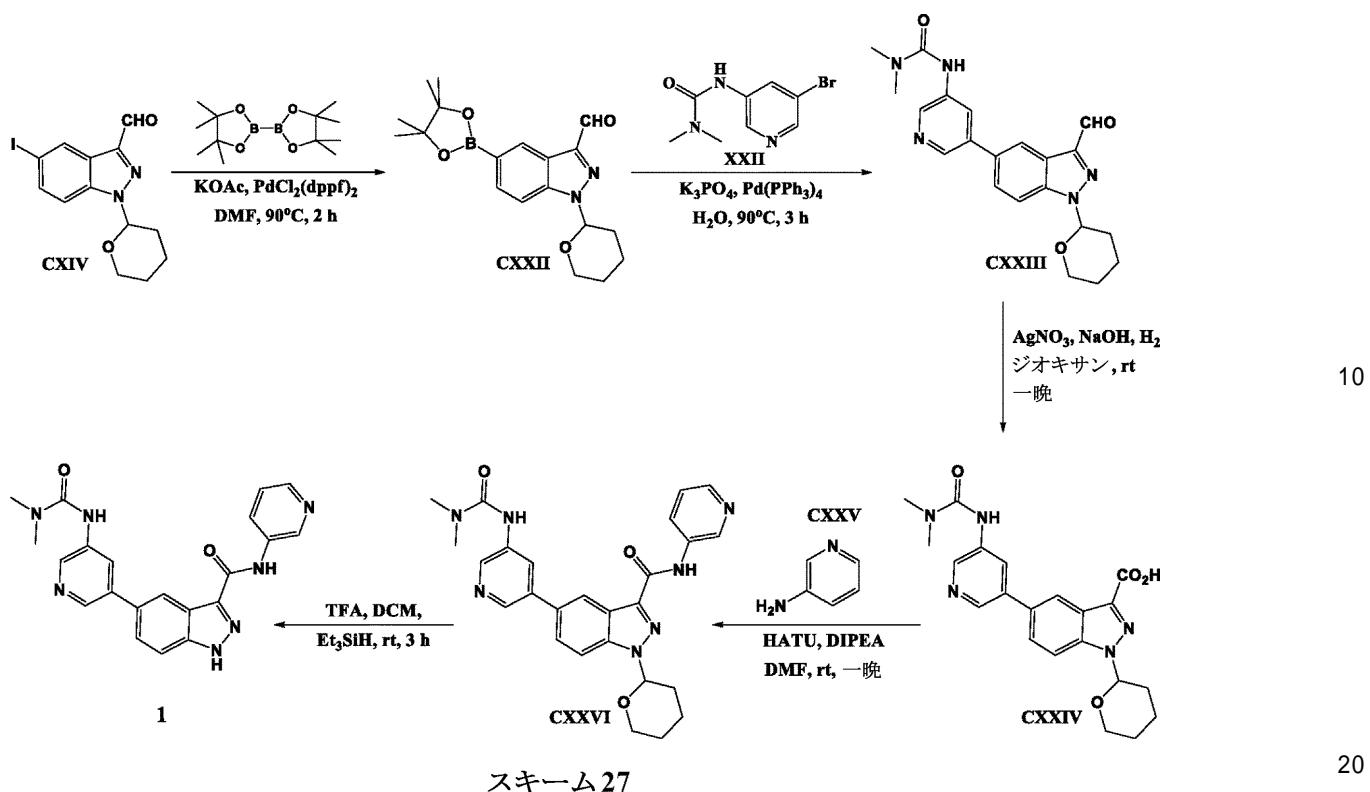
the Journal of Medicinal Chemistry (2003), 46 (25), 5458-5470に記載の手順に従って、5-プロモ-1H-インダゾール-3-カルボン酸(CXV)のトリチル化による中間体5-プロモ-1-トリチル-1H-インダゾール-3-カルボン酸(CXXI)の調製を行うことができる。

【 実施例 】

【 0 3 7 3 】

実施例1

5-(5-(3,3-ジメチルウレイド)ピリジン-3-イル)-N-(ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド(1)の調製を以下のスキーム27に示す。 30



【 0 3 7 4 】

段階1～2

5-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルバルデヒド (CXIV) (1.780g、5.0mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (1.523g、6.0mmol)、KOAc (1.471g、15mmol) および乾燥DMF (20mL) の溶液をアルゴンでバージした。PdCl₂ (dppf)₂ (0.245g、0.3mmol) を反応物に加え、再度アルゴンでバージした。溶液を90℃で2時間加熱した。TLCにより (CXIV) の消失が示されたら、溶液を室温に冷却した。この溶液に、K₃PO₄ (1.592g、7.5mmol)、3-(5-ブロモピリジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素 (XXII) (1.220g、5.0mmol)、Pd(PPh₃)₄ (173mg、0.15mmol) および水 (2mL) を加えた。溶液をアルゴンでバージし、90℃で3時間加熱した。溶液を室温に冷却し、次いで減圧下で濃縮した。残留物をDCMに溶解させ、水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、次いで真空下で蒸発させた。残留物をシリカゲルカラム上で精製して (100% DCM 2:98 MeOH:DCM)、3-(5-(3-ホルミル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素 (CXXXIII) を褐色粘稠油状物として得、これを室温で真空下で固化させた (354mg、0.90mmol、2段階で収率18%)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 10.22 (s, 1H), 8.76 (d, *J*=1.6

Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.52 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.05 (d, *J*=7.2 Hz,

1H), 7.91 (dd, *J*=7.2, 1.4 Hz, 1H), 6.13 (dd, *J*=7.6, 2.0 Hz, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.85 (m, 1H),

2.98 (s, 6H), 2.47-2.42 (m, 1H), 2.11-2.06 (m, 2H), 1.82-1.79 (m, 1H) 1.64 (m, 2H); ESIMS

found for C₂₁H₂₃N₅O₃ *m/z* 394.0(M+H)

【 0 3 7 5 】

段階3

水 (5mL) 中の硝酸銀 (0.367g、2.16mmol) の溶液に水 (5mL) 中の水酸化ナトリウム (0.173g、4.33mmol) の溶液を加えて、褐色沈殿物を得た。3-(5-(3-ホルミル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素 (CXXXIII) (0.340g、0.86mmol) を1,4-ジオキサン (10mL) に溶解させ、反応物に加え、これを室温で一晩攪拌した。溶液を水で希釈し、次いでジエチルエーテルを用いて

抽出した。水層を分離し、HCl水溶液を用いて慎重にpH = 3にした。次いで10% iPrOH/クロロホルムを用いて水層を抽出した。次いで合わせた有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮して、5- (5- (3,3-ジメチルウレイド) ピリジン-3-イル) -1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-インダゾール-3-カルボン酸 (CXXIV) を茶色がかった白色固体として得た (246mg、0.60mmol、収率70%)。

^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 13.26 (br. s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 7.2, 1.3 Hz, 1H), 6.06 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 2.98 (s, 6H), 2.42-2.39 (m, 1H), 2.03-2.02 (m, 2H), 1.79-1.77 (m, 1H) 1.61 (m, 2H); ESIMS found for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4$ m/z 410.0(M+H)

10

【 0 3 7 6 】

段階4

アルゴン下室温で搅拌したDMF中の5- (5- (3,3-ジメチルウレイド) ピリジン-3-イル) -1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-インダゾール-3-カルボン酸 (CXXIV) (0.39g、1.21mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.174mL、1.0mmol) の溶液に、HATU (0.190g、0.5mmol) を加えた。5分間搅拌した後、溶液に3-アミノピリジン (CXXV) (0.047g、0.5mmol) を加えた。溶液をアルゴン下室温で一晩搅拌した。DMFを減圧下で除去し、水を用いて残留物を処理し、短時間超音波処理し、濾過した。固体を冷水で洗浄し、室温で乾燥させた。4gのThomson順相シリカゲルカートリッジを使用するカラムクロマトグラフィーによって生成物を精製して (100% DCM 5:95 MeOH:DCM)、5- (5- (3,3-ジメチルウレイド) ピリジン-3-イル) -N- (ピリジン-3-イル) -1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-インダゾール-3-カルボキサミド (CXXVI) をオフホワイト色固体として得た (323mg、0.67mmol、収率55%)。

20

^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 10.56 (s, 1H), 9.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.34-8.29 (m, 2H), 8.26 (m, 1H), 8.03 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 6.64, 3.84 Hz, 1H), 6.07 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 2.98 (s, 6H), 2.63-2.60 (m, 1H), 2.11-2.06 (m, 2H), 1.83-1.81 (m, 1H) 1.52 (m, 2H); ESIMS found for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4$ m/z 410.0(M+H)

30

【 0 3 7 7 】

段階5

DCM (5mL) 中の5- (5- (3,3-ジメチルウレイド) ピリジン-3-イル) -N- (ピリジン-3-イル) -1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-インダゾール-3-カルボキサミド (CXXVI) (0.134g、0.27mmol) およびトリエチルシラン (0.110mL、0.69mmol) の溶液にTFA (5mL) を加え、室温で3時間搅拌した。溶媒を真空下で除去した。水を用いて残留物を処理し、短時間超音波処理して固体を分散させ、5N NH₄OHを用いてpH9.0に塩基性化し、再度超音波処理した。固体を濾過し、冷水で洗浄し、カラムクロマトグラフィーにより精製して (100% DCM 5:95 MeOH [7N NH₃] :DCM)、5- (5- (3,3-ジメチルウレイド) ピリジン-3-イル) -N- (ピリジン-3-イル) -1H-インダゾール-3-カルボキサミド (1) を白色固体として得た (35.8mg、0.09mmol、収率33%)。

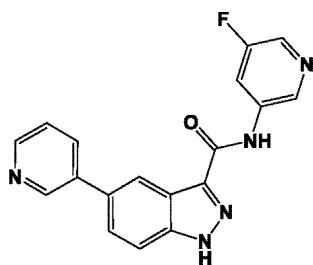
40

^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 13.99 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 9.08 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.51 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.33-8.30 (m, 2H), 8.26 (m, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.41 (dd, J = 6.6, 3.6 Hz, 1H), 2.98 (s, 6H); ESIMS found for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_2$ m/z 402.3(M+H)

【 0 3 7 8 】

上記実施例1に記載の手順に従って、以下の化合物を調製した。

【 0 3 7 9 】

**23**

N- (5- フルオロピリジン -3- イル) -5- (ピリジン -3- イル) -1H- インダゾール -3- カルボキサミド 23

10

【 0 3 8 0 】

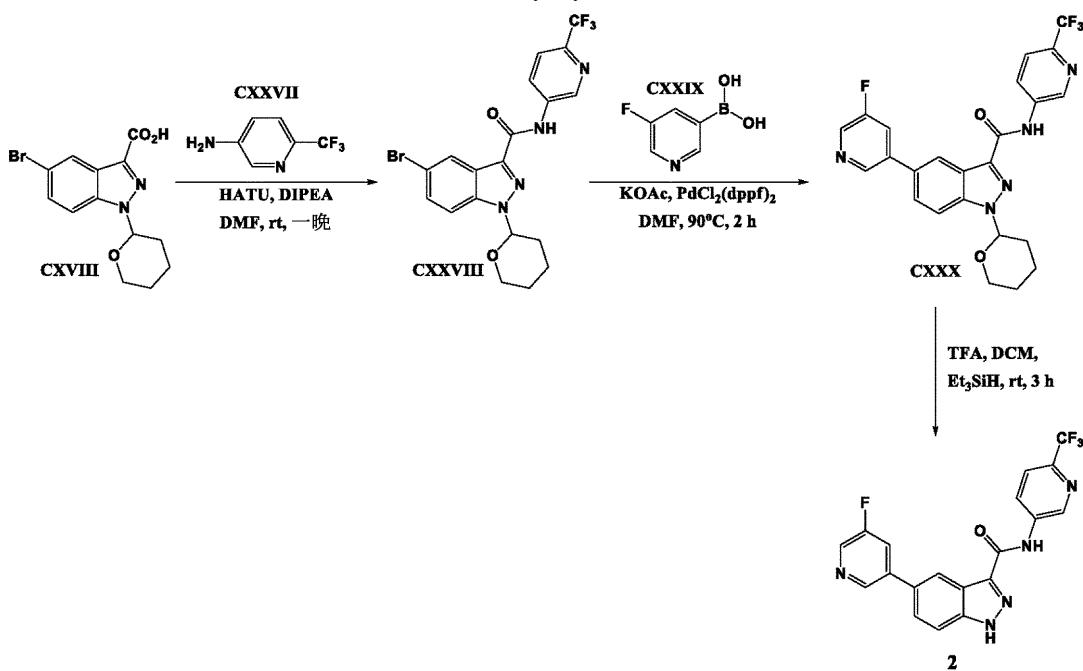
淡黄褐色固体。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 7.53 (dd, J=8Hz, 1H), 7.82-7.86 (m, 2H), 8.13-8.15 (m, 1H), 8.31-8.34 (m, 2H), 8.47-8.48 (m, 1H), 8.60 (dd, J=5Hz, J=2Hz, 1H), 8.94 (d, J=2Hz, 1H), 8.99 (d, J=2Hz, 1H), 10.97 (s, 1H), 14.05 (s, 1H); ESIMS found for C₁₈H₁₂FN₅O m/z 334 (M+1)

【 0 3 8 1 】

実施例2

5- (5- フルオロピリジン -3- イル) -N- (6- (トリフルオロメチル) ピリジン -3- イル) -1H- インダゾール -3- カルボキサミド (2) の調製を以下のスキーム 28 に示す。



20

30

スキーム 28

40

【 0 3 8 2 】

段階1

アルゴン下室温で攪拌したDMF中の5-ブロモ-1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-インダゾール-3-カルボン酸 (CXVIII) (0.876g、2.69mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (1.03mL、5.92mmol) の溶液に、HATU (1.125g、2.96mmol) を加えた。5分間攪拌した後、溶液に5-アミノ-2-トリフルオロメチルピリジン (CXXVII) (0.479g、2.96mmol) を加えた。溶液をアルゴン下室温で24時間攪拌した。DMFを減圧下で除去し、水を用いて残留物を処理し、短時間超音波処理し、濾過した。固体を冷水で洗浄し、室温で乾燥させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより生成物を精製して (100% ヘキサン : 93 EtOAc:ヘキサン) 、5-ブロモ-1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -N- (6- (トリ

50

フルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド(CXXVIII)を白色固体として得た(1.17g、2.50mmol、収率93%)。

¹H NMR(DMSO-d₆) δ ppm 10.93(s, 1H), 9.23(d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.60(dd, J = 6.8, 1.4 Hz, 1H), 8.38(d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.95(m, 2H), 7.70(dd, J = 7.1, 1.5 Hz, 1H), 6.04(dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 3.98(m, 1H), 3.82(m, 1H), 2.59-2.54(m, 1H), 2.08-2.03(m, 2H), 1.81-1.77(m, 1H), 1.66-1.61(m, 2H); ESIMS found for C₁₉H₁₆BrF₃N₄O₂ m/z 470.0(M+H)

【0383】

段階2

DMF(10mL)中の5-プロモ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-N-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド(CXXVIII)(0.469g、1mmol)、5-フルオロ-ピリジル-3-ボロン酸(CXXIX)(0.156g、1.1mmol)、リン酸三カリウム(0.318g、1.5mmol)および水(脱気、1mL)の溶液をアルゴンでバージした。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.034g、0.03mmol)を加え、溶液をアルゴンで再度バージした。反応物を3時間かけて90℃に加熱し、その際、TLCにより出発物質の消失が示された。溶液を室温に冷却し、過剰の溶媒を真空中で除去した。残留物を水を用いて処理し、短時間超音波処理し、形成された固体を濾過した。固体を冷水で洗浄し、室温で真空中で乾燥させ、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(2:8 EtOAc:ヘキサン 3:7 EtOAc:ヘキサン)、5-(5-フルオロピリジン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-N-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド(CXXX)を白色固体として得た(427mg、0.88mmol、収率88%)。

¹H NMR(DMSO-d₆) δ ppm 10.95(s, 1H), 9.25

(d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.85(m, 1H), 8.63(d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.61(d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.53(m, 1H), 8.16-8.13(m, 1H), 8.08(d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.97-7.94(m, 2H), 6.11(dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 4.01(m, 1H), 3.88-3.83(m, 1H), 2.63-2.60(m, 1H), 2.11-2.07(m, 2H), 1.83-1.80(m, 1H), 1.69-1.65(m, 2H); ESIMS found for C₂₄H₁₉F₄N₅O₂ m/z 486.0(M+H)

【0384】

段階3

DCM(10mL)中の5-(5-フルオロピリジン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-N-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド(CXXX)(0.420g、0.86mmol)およびトリエチルシラン(0.345mL、2.16mmol)の溶液にTFA(10mL)を加え、室温で5時間攪拌した。溶媒を真空中で除去した。水を用いて残留物を処理し、短時間超音波処理して固体を分散させ、5N NH₄OHを用いてpH9.0に塩基性化し、再度超音波処理した。固体を濾過し、冷水で洗浄し、室温で風乾した。固体をDCM:MeOH(1:1)混合物に懸濁し、煮沸して、透明溶液を得た。溶液を室温に冷却した。形成された固体を濾過しDCMで洗浄し、室温で真空中で乾燥させて、5-(5-フルオロピリジン-3-イル)-N-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド(2)を白色固体として得た(72.9mg、0.18mmol、収率21%)。

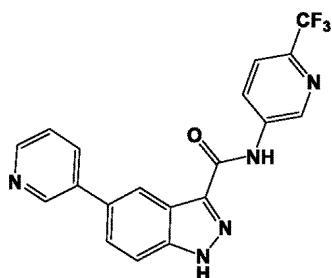
¹H NMR(DMSO-d₆) δ ppm 14.13(br. s, 1H), 11.11(s, 1H), 9.27

(d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.84(m, 1H), 8.63(dd, J = 6.8, 1.8 Hz, 1H), 8.60(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.53(m, 1H), 8.14-8.11(m, 1H), 7.94(d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.90-7.83(m, 2H); ESIMS found for C₁₉H₁₄F₄N₅O m/z 402.30(M+H)

【0385】

上記実施例2に記載の手順に従って、以下の化合物を調製した。

【0386】

**3**

5- (ピリジン -3- イル) -N- (6- (トリフルオロメチル) ピリジン -3- イル) -1H- インダゾール -3- カルボキサミド 10

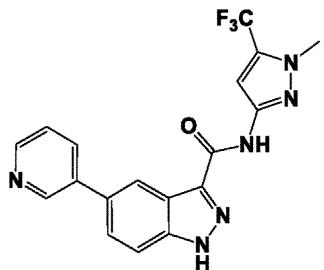
【 0 3 8 7 】

白色固体 (収率 19%) 。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 14.03 (br. s, 1H),

11.10 (s, 1H), 9.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.63 (dd, J = 6.8, 1.7 Hz, 1H),
8.60 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.15-8.13 (m, 1H), 7.93 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.54 (m,
1H); ESIMS found for C₁₉H₁₂F₃N₅O m/z 384.0 (M+H)

【 0 3 8 8 】

**37**

N- (1- メチル -5- (トリフルオロメチル) -1H- ピラゾール -3- イル) -5- (ピリジン -3- イル) -1H- インダゾール -3- カルボキサミド 37 30

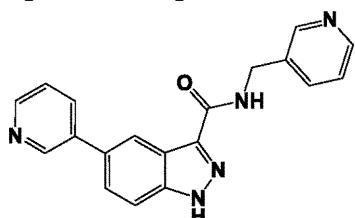
【 0 3 8 9 】

淡緑色固体 (76.7mg、 0.20mmol 、 収率 48.4%) 。

¹H NMR (DMSO-

d₆) δ ppm 3.93 (s, 3H), 7.18 (s, 1H), 7.55 (dt, J = 8Hz, J = 3Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 15Hz, J = 9Hz,
2H), 8.16 (d, J = 8Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.61 (d, J = 4Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 13.96
(s, 1H); ESIMS found for C₁₈H₁₃F₃N₆O m/z 387.1 (M+H)

【 0 3 9 0 】

**42**

5- (ピリジン -3- イル) -N- (ピリジン -3- イルメチル) -1H- インダゾール -3- カルボキサミド 42

【 0 3 9 1 】

白色固体 (54.5mg、 0.17mmol 、 収率 78%) 。

10

20

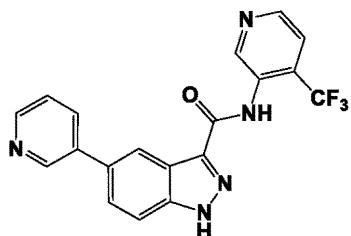
30

40

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm

4.53 (d, *J*=6Hz, 2H), 7.35 (dd, *J*=8Hz, *J*=5Hz, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.74-7.78 (m, 3H), 8.09-8.11 (m, 1H), 8.41-8.42 (m, 1H), 8.45 (dd, *J*=5Hz, *J*=2Hz, 1H), 8.57 (dd, *J*=5Hz, *J*=2Hz, 1H), 8.59 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.90 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.16 (t, *J*=6Hz, 1H), 13.77 (s, 1H); ESIMS found for C₁₉H₁₅N₅O *m/z* 330 (M+H)

【 0 3 9 2 】



48

10

5- (ピリジン -3- イル) -N- (4- (トリフルオロメチル) ピリジン -3- イル) -1H- インダゾール -3- カルボキサミド 48

【 0 3 9 3 】

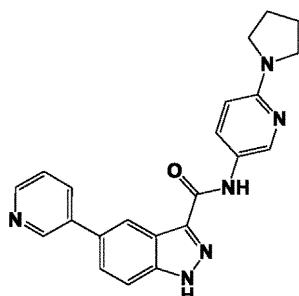
20

白色固体 (67mg、0.17mmol、收率62%)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm

7.52 (dd, *J*=8Hz, *J*=5Hz, 1H), 7.83-7.87 (m, 3H), 8.12 (td, *J*=8Hz, *J*=2Hz, 1H), 8.41 (t, *J*=1Hz, 1H), 8.59 (dd, *J*=5Hz, *J*=2Hz, 1H), 8.75 (d, *J*=5Hz, 1H), 8.92 (d, *J*=3Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 14.06 (brs, 1H); ESIMS found for C₁₉H₁₂F₃N₅O *m/z* 384.0 (M+H)

【 0 3 9 4 】



53

30

5- (ピリジン -3- イル) -N- (6- (ピロリジン -1- イル) ピリジン -3- イル) -1H- インダゾール -3- カルボキサミド 53

【 0 3 9 5 】

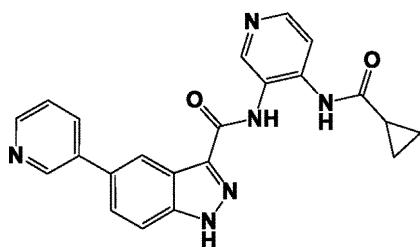
40

ベージュ色固体 (23.8mg、0.06mmol、收率44.5%)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ

ppm 1.92-1.97 (m, 4H), 3.38 (t, *J*=7Hz, 4H), 6.46 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.52 (dd, *J*=8Hz, *J*=5Hz, 1H), 7.80 (dq, *J*=9Hz, *J*=2Hz, 2H), 7.97 (dd, *J*=9Hz, *J*=3Hz, 1H), 8.12 (dd, *J*=8Hz, *J*=4Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.50 (d, *J*=3Hz, 1H), 8.59 (dd, *J*=5Hz, *J*=2Hz, 1H), 8.92 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.22 (s, 1H), 13.86 (s, 1H); ESIMS found for C₂₂H₂₀N₆O *m/z* 385.1 (M+H)

【 0 3 9 6 】

**58**

N- (4- (シクロプロパンカルボキサミド) ピリジン-3-イル) -5- (ピリジン-3-イル) -1H- インダゾール-3-カルボキサミド 58

10

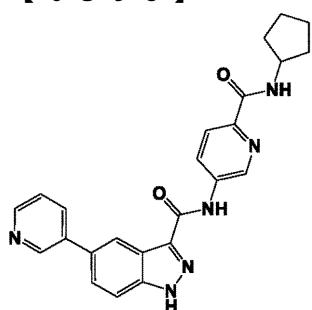
【 0 3 9 7 】

白色固体 (32.7mg、 0.08mmol、 収率 37.0%) 。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ

ppm 0.84-0.88 (m, 2H), 0.88-0.92 (m, 2H), 1.91-1.99 (m, 1H), 7.52 (dd, J=8Hz, J=5Hz, 1H), 7.73 (d, J=6Hz, 1H), 7.82 (dd, J=12Hz, J=9Hz, 2H), 8.12 (dt, J=9Hz, J=4Hz, 1H), 8.34 (d, J=6Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.59 (dd, J=5Hz, J=2Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.92 (d, J=2Hz, 1H), 10.03 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 13.98 (s, 1H); ESIMS found for C₂₂H₁₈N₆O₂ m/z 399.0 (M+H)

【 0 3 9 8 】

**181**

N- (6- (シクロ pentylmethylcarbamoyl) ピリジン-3-イル) -5- (ピリジン-3-イル) -1H- インダゾール-3-カルボキサミド 181

30

【 0 3 9 9 】

淡黄色固体 (18mg、 0.04mmol、 収率 16.6%) 。

¹H NMR (DMSO-

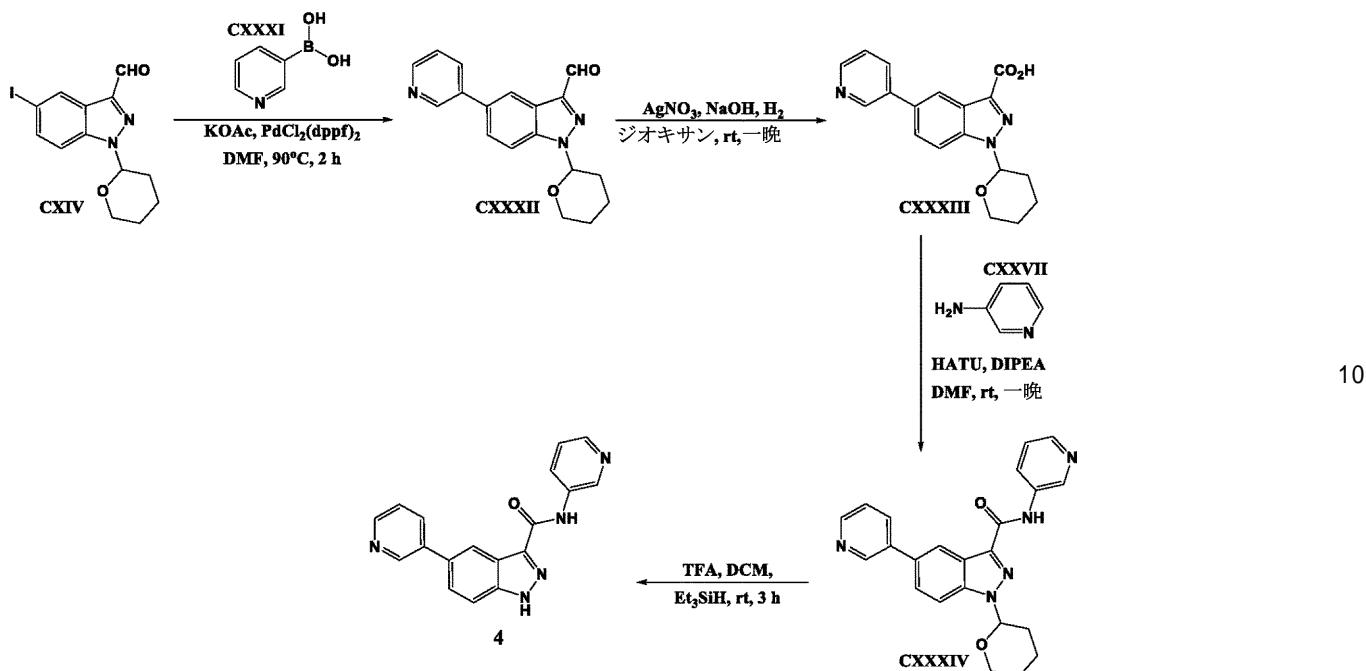
d₆) δ ppm 1.50-1.64 (m, 4H), 1.67-1.76 (m, 2H), 1.85-1.94 (m, 4H), 4.24 (quin, J=8Hz, 1H), 7.53 (dd, J=8Hz, J=5Hz, 1H), 7.84 (ABq, 2H), 8.03 (d, J=9Hz, 1H), 8.14 (d, J=8Hz, 1H), 8.45 (d, J=8Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.54 (dd, J=9Hz, J=2.5Hz, 1H), 8.60 (d, J=4Hz, 1H), 8.94 (d, J=2Hz, 1H), 9.16 (d, J=2Hz, 1H), 10.97 (s, 1H), 14.08 (brs, 1H); ESIMS found for C₂₄H₂₂N₆O₂ m/z 427.1 (M+H)

40

【 0 4 0 0 】

実施例3

N,5-ジ(ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド(4)の調製を以下のスキーム29に示す。



スキーム 29

【 0 4 0 1 】

段階1

5-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルバルデヒド (CXIV) (1.53g、4.30mmol)、ピリジン-3-ボロン酸 (CXXXI) (0.58g、4.73mmol) およびリン酸三カリウム (1.37g、6.45mmol) を1,4-ジオキサン (43.0mL) および水 (9.0mL) に溶解させた。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.50g、0.4301mmol) を加え、反応物を2.5時間かけて95℃に加熱した。溶媒を除去し、残留物をEtOAcと水とに分配した。有機相を分離し、水および食塩水で順次洗浄した。材料を乾燥させ ($MgSO_4$)、濃縮し、40gのThomson順相シリカゲルカートリッジを使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (100%ヘキサン: 1:1 EtOAc:ヘキサン)、5-(ピリジン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルバルデヒド (CXXXII) (0.62g、2.02mmol、収率47%) を黄褐色アモルファス固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 10.23 (s, 1H), 8.95 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.61 (dd, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 0.98 Hz, 1H), 8.17-8.14 (m, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.95-7.93 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 6.13 (dd, *J* = 9.4, 2.4 Hz, 1H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.86-3.81 (m, 1H), 2.45-2.41 (m, 1H), 2.11-2.07 (m, 2H), 1.82-1.78 (m, 1H), 1.66-1.62 (m, 2H); ESIMS found for $C_{18}H_{17}N_3O_2$ *m/z* 308 (M+H)

【 0 4 0 2 】

段階2

水 (10mL) 中の硝酸銀 (0.55g、3.25mmol) の溶液に水 (5mL) 中の水酸化ナトリウム (0.26g、6.50mmol) の溶液を加えて、褐色沈殿物を得た。1,4-ジオキサン (3mL) に溶解させた5-(ピリジン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルバルデヒド (CXXXII) (0.40g、1.30mmol) を反応物に加え、これを室温で2時間攪拌した。次いでジエチルエーテルを用いて反応物を抽出した。水層を分離し、10%HCl水溶液を用いて慎重にpH = 3にした。次いでiPrOH/クロロホルム (1/9) を用いて水層を5回抽出した。次いで合わせた有機層を乾燥させ ($MgSO_4$)、濃縮して、5-(ピリジン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボン酸 (CXXXIII) (0.30g、0.93mmol、収率70%) を白色固体として得た。

10

20

30

40

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 13.28 (br, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.60 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 0.83 Hz, 1H), 8.14-8.12 (m, 1H), 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 6.04 (dd, J = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 3.92-3.90 (m, 1H), 3.83-3.78 (m, 1H), 2.44-2.37 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.79-1.76 (m, 1H), 1.63-1.61 (m, 2H)

【 0 4 0 3 】

段階3

DMF (4.0mL) 中の5- (ピリジン-3-イル) -1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-インダゾール-3-カルボン酸 (CXXXIII) (0.39g、1.21mmol) および3-アミノピリジン (CXXVII) (0.11g、1.21mmol) の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.42mL、1.21mmol) を加えた。溶液を0℃に冷却した後、HATU (0.46g、1.21mmol) を加えた。氷浴を外し、反応物を室温に温め、2時間攪拌した。DMFを減圧下で除去し、残留物をクロロホルムと水とに分配した。有機相を分離し、水および食塩水で順次洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。25gのThomson順相シリカゲルカートリッジを使用するカラムクロマトグラフィーによって生成物を精製して (100% CHCl₃ : 2:98 MeOH:CHCl₃)、N,5-ジ(ピリジン-3-イル) -1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-インダゾール-3-カルボキサミド (CXXXIV) (0.36g、0.90mmol、収率75%) をオフホワイト色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm

10.56 (s, 1H), 9.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.34-8.33 (m, 1H), 8.31-8.29 (m, 1H), 8.16-8.14 (m, 1H), 8.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.43-7.41 (m, 1H), 6.08-6.06 (m, 1H), 4.01-3.99 (m, 1H), 3.87-3.82 (m, 1H), 2.64-2.57 (m, 1H), 2.11-2.06 (m, 2H), 1.84-1.80 (m, 1H), 1.69-1.65 (m, 2H); ESIMS found for C₂₃H₂₁N₅O₂ m/z 400 (M+H)

【 0 4 0 4 】

段階4

DCM (5.0mL) 中のN,5-ジ(ピリジン-3-イル) -1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-インダゾール-3-カルボキサミド (CXXXIV) (0.36g、0.90mmol) およびトリエチルシラン (0.29mL、1.81mmol) の溶液にTFA (5.0mL) を加えた。溶液を室温で一晩攪拌した。追加の5.0mLのTFAを加え、溶液を再度一晩攪拌した。溶媒を除去し、MeOH中の7Nアンモニアを用いて残留物を処理した。溶媒を再度除去し、12gのThomson順相シリカゲルカートリッジを使用するフラッシュクロマトグラフィーにより生成物を精製して (100% CHCl₃ : 5:95 MeOH [7N NH₃] : CHCl₃)、N,5-ジ(ピリジン-3-イル) -1H-インダゾール-3-カルボキサミド (4) (0.23g、0.73mmol、収率82%) を白色固体として得た。

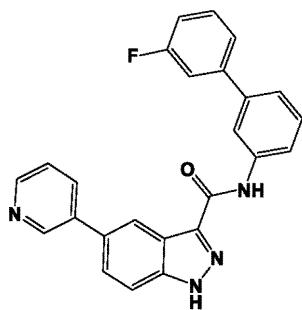
¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 14.00 (s, 1H), 10.69 (s,

1H), 9.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 4.8, 1.3 Hz, 1H), 8.48-8.47 (m, 1H), 8.33-8.31 (m, 2H), 8.15-8.12 (m, 1H), 7.85-7.81 (m, 2H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H); ESIMS found for C₁₈H₁₃N₅O m/z 316 (M+H)

【 0 4 0 5 】

上記実施例3に記載の手順に従って、以下の化合物を調製した。

【 0 4 0 6 】



N- (3' - フルオロビフェニル -3- イル) -5- (ピリジン -3- イル) -1H- インダゾール -3- カルボキサミド 5

10

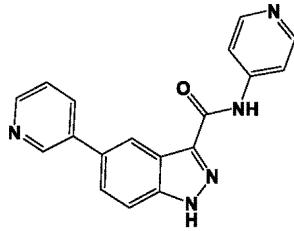
【 0 4 0 7 】

白色固体 (77mg、 0.19mmol 、 収率 69%) 。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm

13.95 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.59 (dd, *J* = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.31-8.30 (m, 1H), 8.15-8.13 (m, 1H), 7.99-7.97 (m, 1H), 7.83-7.82 (m, 2H), 7.55-7.45 (m, 6H), 7.24-7.22 (m, 1H); ESIMS found for C₂₅H₁₇FN₄O *m/z* 409 (M+H)

【 0 4 0 8 】



20

6

5- (ピリジン -3- イル) -N- (ピリジン -4- イル) -1H- インダゾール -3- カルボキサミド 6

【 0 4 0 9 】

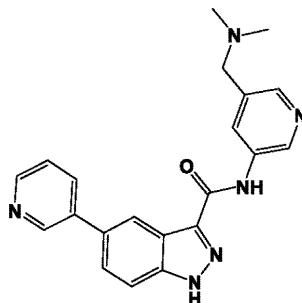
オフホワイト色固体 (52mg、 0.16mmol 、 収率 77%) 。

30

¹H NMR (DMSO-d₆) δ

ppm 14.05 (br, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.60 (dd, *J* = 4.6, 1.2 Hz, 1H), 8.48-8.47 (m, 3H), 8.15-8.13 (m, 1H), 7.94 (dd, *J* = 5.0, 1.4 Hz, 2H), 7.86-7.82 (m, 2H), 7.54-7.52 (m, 1H); ESIMS found for C₁₈H₁₃N₅O *m/z* 316 (M+H)

【 0 4 1 0 】



40

N- (5- (デミチルアミノ) メチル) ピリジン -3- イル) -5- (ピリジン -3- イル) -1H- インダゾール -3- カルボキサミド 7

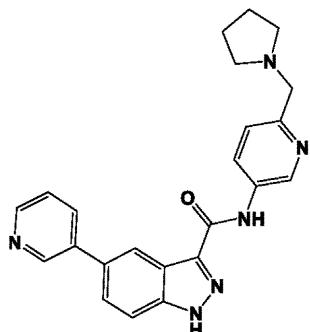
【 0 4 1 1 】

オフホワイト色固体 (37mg、 0.10mmol 、 収率 47%) 。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ

ppm 14.00 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 8.94 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.91 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 8.60 (dd, *J*=4.7, 1.2 Hz, 1H), 8.49-8.48 (m, 1H), 8.38-8.37 (m, 1H), 8.21 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.16-8.13 (m, 1H), 7.85-7.81 (m, 2H), 7.52 (dd, *J*=7.9, 4.9 Hz, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.19 (s, 6H); ESIMS found for C₂₁H₂₀N₆O *m/z* 373 (M+H)

【 0 4 1 2 】



10

8

5-(ピリジン-3-イル)-N-(6-(ピロリジン-1-イルメチル)ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド8

20

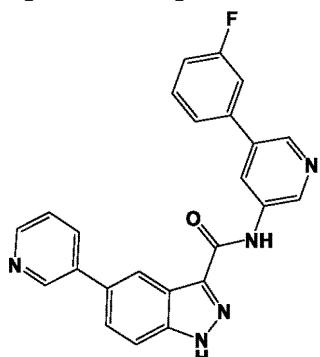
【 0 4 1 3 】

オフホワイト色固体(38mg、0.10mmol、収率77%)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ

ppm 13.99 (br, 1H), 10.64 (s, 1H), 8.96 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 8.93 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.59 (dd, *J*=4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.48 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 8.27 (dd, *J*=8.5, 2.5 Hz, 1H), 8.16-8.12 (m, 1H), 7.84-7.80 (m, 2H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.41 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.37 (s, 2H), 2.50-2.47 (m, 4H), 1.72-1.70 (m, 4H); ESIMS found for C₂₃H₂₂N₆O *m/z* 399 (M+H)

【 0 4 1 4 】



30

9

N-(5-(3-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)-5-(ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド9

40

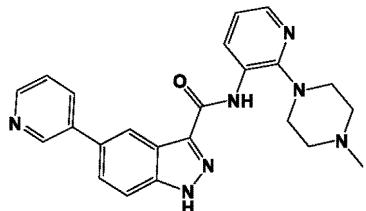
【 0 4 1 5 】

白色固体(35mg、0.09mmol、収率47%)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm

14.05 (br s, 1H), 10.79 (s, 1H), 9.13 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.94 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 8.68-8.65 (m, 2H), 8.60 (dd, *J*=4.83, 4.83 Hz, 1H), 8.52-8.49 (m, 1H), 8.16-8.12 (m, 1H), 7.85-7.81 (m, 2H), 7.62-7.56 (m, 3H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H). ESIMS found for C₂₄H₁₆FN₅O *m/z* 410.5 (M+H)

【 0 4 1 6 】



11

N- (2- (4- メチルピペラジン-1- イル) ピリジン-3- イル) -5- (ピリジン-3- イル) -1H- インダゾール-3- カルボキサミド 11

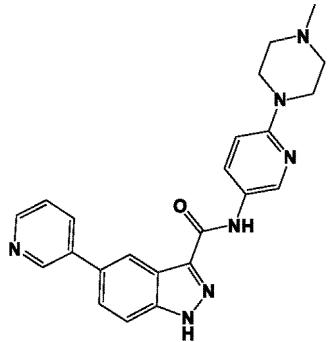
【 0 4 1 7 】

白色固体 (11mg 、 0.03mmol 、 収率 65%) 。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm

14.10 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.93 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 8.65-8.59 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.16-8.12 (m, 1H), 8.11-8.09 (m, 1H), 7.87-7.80 (m, 2H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 3.10-3.06 (m, 4H), 2.80-2.40 (m, 4H), 2.30 (s, 3H). ESIMS found for C₂₃H₂₃N₇O *m/z* 414.0 (M+H)

【 0 4 1 8 】



12

N- (6- (4- メチルピペラジン-1- イル) ピリジン-3- イル) -5- (ピリジン-3- イル) -1H- インダゾール-3- カルボキサミド 12

【 0 4 1 9 】

白色固体 (31mg 、 0.07mmol 、 収率 39%) 。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm

13.86 (br s, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.92 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 8.60-8.58 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.14-8.11 (m, 1H), 8.10-8.02 (m, 1H), 7.83-7.78 (m, 2H), 7.54-7.50 (m, 1H), 6.86 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 3.45-3.42 (m, 4H), 2.42-2.39 (m, 4H), 2.21 (s, 3H). ESIMS found for C₂₃H₂₃N₇O *m/z* 414.3 (M+H)

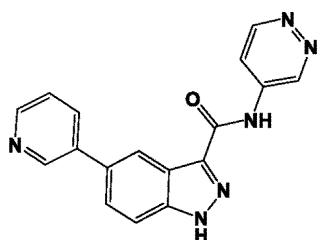
【 0 4 2 0 】

10

20

30

40

**14**

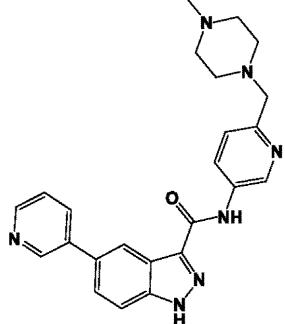
N- (ピリダジン -4- イル) -5- (ピリジン -3- イル) -1H- インダゾール -3- カルボキサミド 14

10

【 0 4 2 1 】
オフホワイト色固体 (50mg 、 0.16mmol 、 収率 99%) 。¹H NMR (DMSO-d₆) δppm 14.20-13.90 (br, 1H), 11.15 (s, 1H), 9.71-9.70 (m, 1H), 9.09-9.08 (m, 1H), 8.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.61-8.60 (m, 1H), 8.47-8.46 (m, 1H), 8.25 (dd, *J* = 5.9, 2.8 Hz, 1H), 8.16-8.13 (m, 1H), 7.86-7.85 (m, 2H), 7.53 (dd, *J* = 7.8, 5.0 Hz, 1H); ESIMS found for C₁₇H₁₂N₆O *m/z* 317(M+H)

20

【 0 4 2 2 】

**15**

N- (6- ((4- メチルピペラジン -1- イル) メチル) ピリジン -3- イル) -5- (ピリジン -3- イル) -1H- インダゾール -3- カルボキサミド 15

30

【 0 4 2 3 】

白色固体 (42mg 、 0.10mmol 、 収率 81%) 。

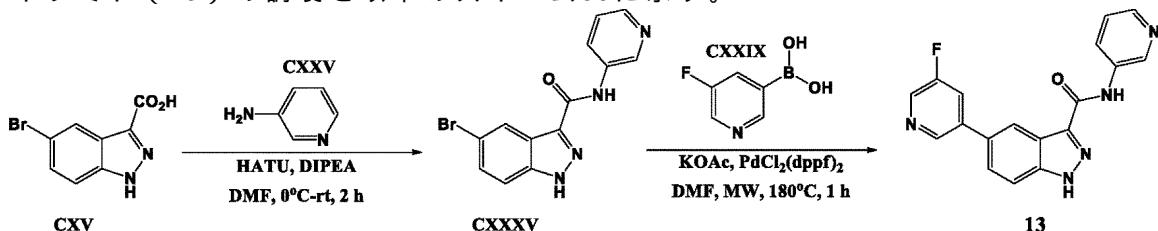
¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm13.97 (br, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.59 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.48-8.47 (m, 1H), 8.28 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 8.15-8.12 (m, 1H), 7.85-7.81 (m, 2H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.42-2.28 (m, 8H), 2.15 (s, 3); ESIMS found for C₂₄H₂₅N₇O *m/z* 428 (M+H)

40

【 0 4 2 4 】

実施例 4

5- (5- フルオロピリジン -3- イル) -N- (ピリジン -3- イル) -1H- インダゾール -3- カルボキサミド (13) の調製を以下のスキーム 30 に示す。



スキーム 30

50

【0425】

段階1

DMF (10mL) 中の3-アミノピリジン (CXXV) (0.195g、0.2.07mmol) の攪拌溶液に、5-ブロモ-1H-インダゾール-3-カルボン酸 (CXV) (0.500g、0.2.07mmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.723mL、4.15mmol) を加えた。反応混合物を0℃に冷却し、HATU (0.787g、2.07mmol) を加えた。反応混合物を室温に温め、さらに2時間攪拌した。溶液を真空下で濃縮した。カラムクロマトグラフィーにより残留物を精製して (1:99 MeOH [7N NH₃] :CHCl₃ 4:96 MeOH [7N NH₃] :CHCl₃)、5-ブロモ-N-(ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド (CXXXV) (0.200g、0.63mmol、収率30%) を白色固体として得た。ESIMS C₁₃H₉BrN₄Oに対する実測値m/z 318.0 (M+H)。

10

【0426】

段階2

マイクロ波バイアルに、5-ブロモ-N-(ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド (CXXXV) (0.200g、0.63mmol)、5-フルオロピリジン-3-ボロン酸 (CXXIX) (0.098g、0.694mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.036g、0.032mmol)、リン酸カリウム (0.201g、0.947mmol)、水 (1mL) およびDMF (5mL) を加えた。反応バイアルに栓をし、アルゴンでバージし、マイクロ波照射下で180℃で1時間加熱した。溶液をセライトパッドで濾過し、真空下で濃縮した。カラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製して (100%CHCl₃ 2:98 MeOH [7N NH₃] :CHCl₃)、5-(5-フルオロピリジン-3-イル)-N-(ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド (13) (4mg、0.01mmol、収率2%) を白色固体として得た。

20

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 14.02 (br s, 1H), 10.70 (s, 1H),

9.08 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.83 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.53-8.52 (m, 1H),

8.34-8.29 (m, 2H), 8.14-8.09 (m, 1H), 7.89-7.81 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 1H). ESIMS found for

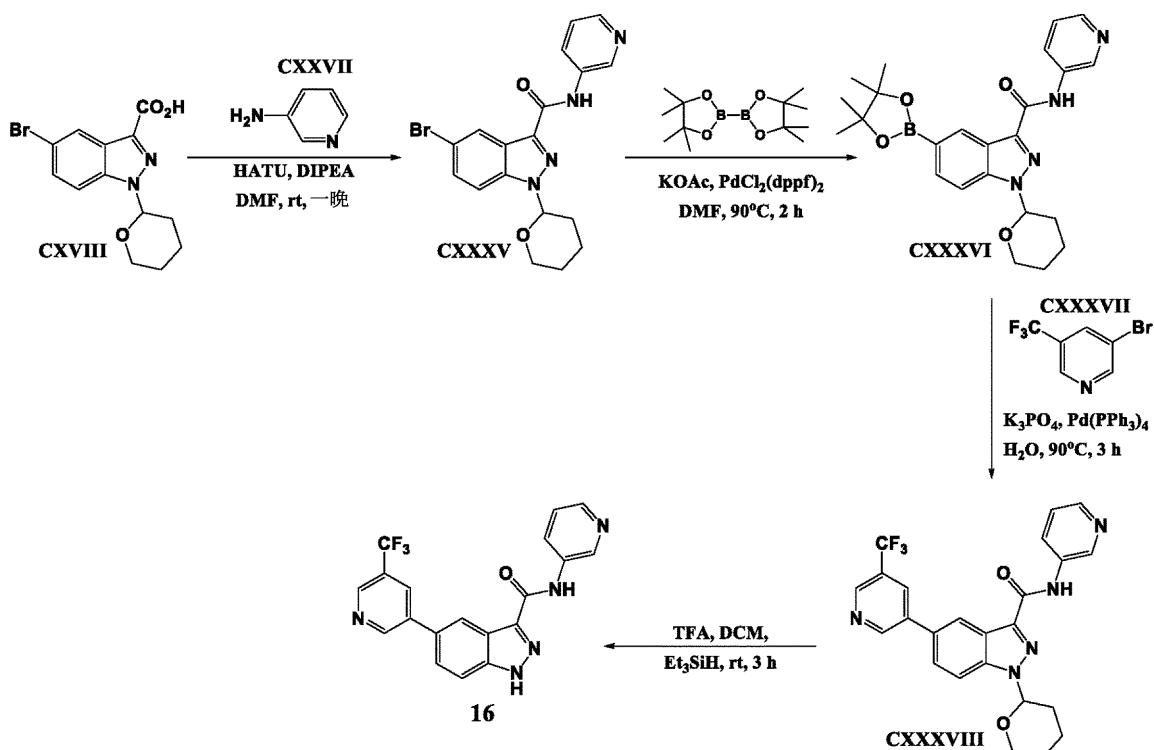
C₁₈H₁₂FN₅O m/z 334.0 (M+H)

【0427】

実施例5

N-(ピリジン-3-イル)-5-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド (16) の調製を以下のスキーム31に示す。

30



スキーム 31

【 0 4 2 8 】

段階1

スキーム19、段階4に記載の手順に従って、中間体5-ブロモ-N-(ピリジン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド(CXXXV)の調製を行った。淡黄色固体(5.5g、13.7mmol、収率88%)。ESIMS $C_{18}H_{17}BrN_4O_2$ に対する実測値 m/z 401.1 ($M^{79Br} + H$) および403.1 ($M^{81Br} + H$)。

【 0 4 2 9 】

段階2~3

スキーム26、段階1~2に記載の手順に従って、中間体N-(ピリジン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド(CXXXVIII)の調製を行った。黄褐色固体(295mg、0.63mmol、収率84%)。ESIMS $C_{24}H_{20}F_3N_5O_2$ に対する実測値 m/z 468.1 ($M + H$)。

【 0 4 3 0 】

段階4

スキーム28、段階4に記載の手順に従って、N-(ピリジン-3-イル)-5-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド(16)の調製を行った。白色固体(95mg、0.25mmol、収率39.3%)。

1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 7.40 (dd,

$J=2.2\text{Hz}, J=2\text{Hz}, 1\text{H}), 7.84 (\text{d}, J=6.7\text{Hz}, 1\text{H}), 7.93 (\text{dd}, J=1.5\text{Hz}, J=7\text{Hz}, 1\text{H}), 8.29\text{--}8.34 (\text{m}, 2\text{H}), 8.50 (\text{s}, 1\text{H}), 8.57 (\text{s}, 1\text{H}), 8.99 (\text{s}, 1\text{H}), 9.09 (\text{d}, J=2\text{Hz}, 1\text{H}), 9.25 (\text{d}, J=1.6\text{Hz}, 1\text{H}), 10.72 (\text{brs}, 1\text{H}); ESIMS found for $C_{19}H_{12}F_3N_5O$ m/z 383.9 ($M+H$)$

【 0 4 3 1 】

上記実施例5に記載の手順に従って、以下の化合物を調製した。

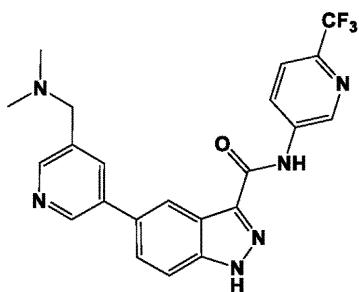
【 0 4 3 2 】

10

20

30

40



26

5- (5- ((ジメチルアミノ) メチル) ピリジン-3-イル) -N- (6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) -1H- インダゾール-3-カルボキサミド 26

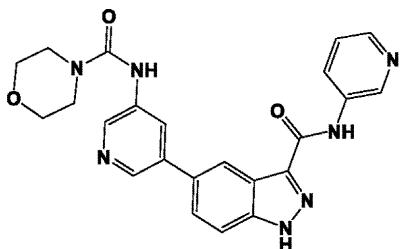
[0 4 3 3]

白色固体 (93mg、0.21mmol、收率78%)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm

2.24 (s, 6H), 3.57 (s, 2H), 7.86 (Abq, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7.93 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 8.04 (brs, 1H), 8.50 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H), 8.63 (dd, $J=9\text{Hz}$, $J=2\text{Hz}$, 1H), 8.85 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 9.27 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 11.11 (s, 1H), 14.11 (s, 1H); ESIMS found for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$ m/z 441.0 ($\text{M}+\text{H}$)

【 0 4 3 4 】



32

N- (5- (3- (ピリジン-3-イルカルバモイル) -1H- インダゾール-5-イル) ピリジン-3-イル) モルホリン-4-カルボキサミド32

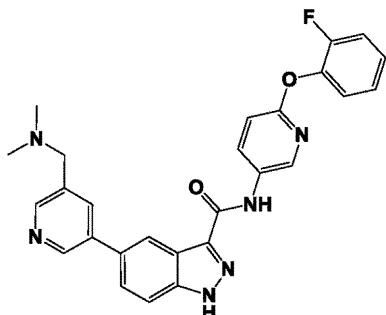
[0 4 3 5]

白色固体 (132mg、0.30mmol、收率56%)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm

3.49 (t, $J=5$ Hz, 4H), 3.64 (t, $J=5$ Hz, 4H), 7.40 (dd, $J=8$ Hz, $J=5$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J=1$ Hz, 1H), 8.26 (t, $J=2$ Hz, 1H), 8.30-8.34 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.54 (d, $J=2$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J=2$ Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.09 (d, 2Hz, 1H), 10.71 (s, 1H), 14.01 (s, 1H); ESIMS found for $C_{23}H_{21}N_7O_3$ m/z 444.3 ($M+H$)

【 0 4 3 6 】



36

5- (5- (ジメチルアミノ) メチル) ピリジン-3-イル) -N- (6- (2-フルオロエノキシ

10

20

30

40

50

) ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド36

【0437】

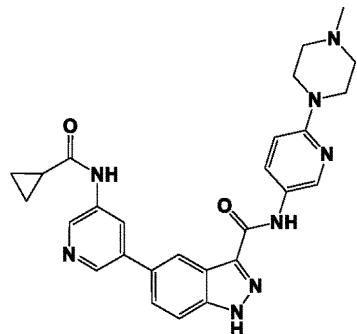
白色固体(137mg、0.28mmol、収率53%)。

¹H NMR(DMSO-d₆) δ ppm

2.20(s, 6H), 3.53(s, 2H), 7.16(d, *J*=9Hz, 1H), 7.22-7.40(m, 4H), 7.82(d/Abq, *J*=9Hz, *J*=1Hz, 2H), 8.00(t, *J*=2Hz, 1H), 8.38(dd, *J*=9Hz, *J*=3Hz, 1H), 8.47(s, 1H), 8.49(d, *J*=2Hz, 1H), 8.55(d, *J*=3Hz, 1H), 8.83(d, *J*=2Hz, 1H), 10.67(s, 1H), 13.97(brs, 1H); ESIMS found for C₂₇H₂₃FN₆O₂ *m/z* 383.1 (M+H)

10

【0438】



38

20

5-(5-(シクロプロパンカルボキサミド)ピリジン-3-イル)-N-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド38

【0439】

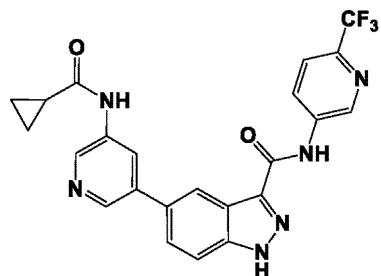
白色固体(39mg、0.08mmol、収率61%)。

¹H NMR(DMSO-d₆) δ ppm

0.83-0.90(m, 4H), 1.80-1.86(m, 1H), 2.25(brs, 3H), 2.45(brs, 4H), 3.45(brs, 4H), 6.86(d, *J*=9Hz, 1H), 7.79(d, *J*=1Hz, 1H), 8.04(dd, *J*=9Hz, *J*=3Hz, 1H), 8.42(t, *J*=2Hz, 1H), 8.46(s, 1H), 8.60(dd, *J*=10Hz, *J*=3Hz, 2H), 8.76(d, *J*=2Hz, 1H), 10.34(s, 1H), 10.56(s, 1H), 13.90(s, 1H); ESIMS found for C₂₇H₂₇N₈O₂ *m/z* 497.4 (M+H)

30

【0440】



39

40

5-(5-(シクロプロパンカルボキサミド)ピリジン-3-イル)-N-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド39

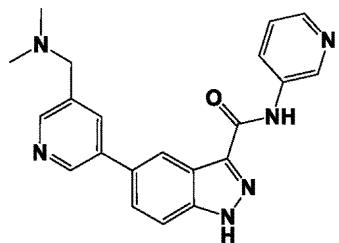
【0441】

白色固体(128mg、0.27mmol、収率45%)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm

0.82-0.90 (m, 4H), 1.80-1.86 (m, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.92 (d, *J*=9Hz, 1H), 8.43 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.61-8.65 (m, 2H), 8.77 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.27 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.57 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 14.11 (s, 1H); ESIMS found for C₂₃H₁₇F₃N₆O₂ *m/z* 467.1 (M+H)

【 0 4 4 2 】



40

10

5-((5-(ジメチルアミノ)メチル)ピリジン-3-イル)-N-(ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド40

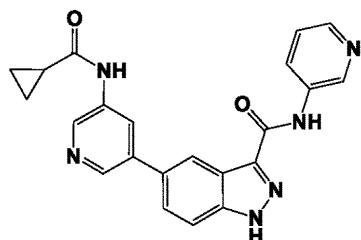
【 0 4 4 3 】

白色固体(312mg、0.84mmol、収率77%)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm

2.21 (s, 6H), 3.53 (s, 2H), 7.40 (dd, *J*=8Hz, *J*=5Hz, 1H), 7.83 (d/Abq, *J*=9Hz, *J*=2Hz, 2H), 8.01 (t, *J*=2Hz, 1H), 8.29-8.34 (m, 2H), 8.48 (dd, *J*=4Hz, *J*=1Hz, 1H), 8.83 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.08 (d, *J*=3Hz, 1H), 10.70 (s, 1H), 13.99 (brs, 1H); ESIMS found for C₂₁H₂₀N₆O *m/z* 373.0 (M+H)

【 0 4 4 4 】



41

20

5-((5-(シクロプロパンカルボキサミド)ピリジン-3-イル)-N-(ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)-N-(ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド41

【 0 4 4 5 】

白色固体(148mg、0.37mmol、収率71%)。

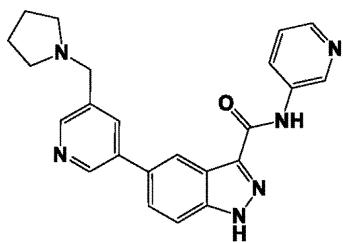
¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm

0.83-0.90 (m, 4H), 1.80-1.87 (m, 1H), 7.40 (dd, *J*=8Hz, *J*=5Hz, 1H), 7.82 (d, *J*=1Hz, 1H), 8.29-8.34 (m, 2H), 8.43 (t, *J*=2Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.62 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.76 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.08 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.57 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 14.01 (s, 1H); ESIMS found for C₂₂H₁₈N₆O₂ *m/z* 399.0 (M+H)

【 0 4 4 6 】

30

40

**43**

N- (ピリジン-3-イル) -5- (5- (ピロリジン-1-イルメチル) ピリジン-3-イル) -1H- インダゾール-3-カルボキサミド 43

10

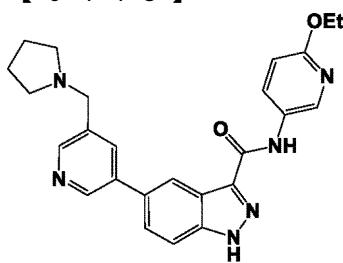
【 0 4 4 7 】

白色固体 (157mg、 0.39mmol、 収率 76%) 。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm

1.70-1.74 (m, 4H), 2.46-2.52 (m, 4H), 3.71 (s, 2H), 7.40 (dd, *J*=8Hz, *J*=5Hz, 1H), 7.83 (d/Abq, *J*=9Hz, *J*=2Hz, 2H), 8.02 (t, *J*=2Hz, 1H), 8.29-8.34 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.51 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.82 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.08 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.70 (s, 1H), 14.00 (s, 1H); ESIMS found for C₂₃H₂₂N₆O *m/z* 399.0 (M+H)

【 0 4 4 8 】

**44**

N- (6-エトキスピリジン-3-イル) -5- (5- (ピロリジン-1-イルメチル) ピリジン-3-イル) -1H- インダゾール-3-カルボキサミド 44

30

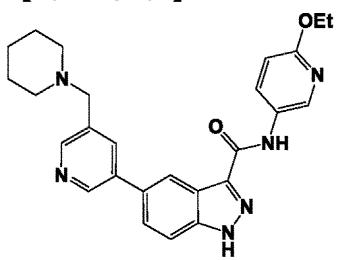
【 0 4 4 9 】

白色固体 (62mg、 0.14mmol、 収率 39%) 。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm

1.32 (t, *J*=7Hz, 3H), 1.70-1.74 (m, 4H), 2.47-2.52 (m, 4H), 3.71 (s, 2H), 4.29 (q, *J*=7Hz, 2H), 6.81 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.82 (d/Abq, *J*=9Hz, *J*=2Hz, 2H), 8.01 (t, *J*=2Hz, 1H), 8.16 (dd, *J*=9Hz, *J*=3Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.51 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.63 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.81 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.51 (s, 1H), 13.94 (brs, 1H); ESIMS found for C₂₅H₂₆N₆O₂ *m/z* 443.4 (M+H)

【 0 4 5 0 】

**45**

N- (6-エトキスピリジン-3-イル) -5- (5- (ピペリジン-1-イルメチル) ピリジン-3-イル) -1H- インダゾール-3-カルボキサミド 45

50

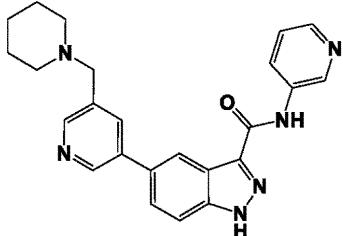
【 0 4 5 1 】

白色固体 (98mg、0.21mmol、収率44%)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm

1.32 (t, J=7Hz, 3H), 1.34-1.42 (m, 2H), 1.47-1.53 (m, 4H), 2.38 (brs, 4H), , 3.56 (s, 2H), 4.29 (q, J=7Hz, 2H), 6.81 (d, J=9Hz, 1H), 7.81 (d/Abq, J=9Hz, J=2Hz, 2H), 7.99 (t, J=2Hz, 1H), 8.16 (dd, J=9Hz, J=3Hz, 1H), 8.46 (d, J=1Hz, 1H), 8.49 (d, J=2Hz, 1H), 8.63 (d, J=2Hz, 1H), 8.81 (d, J=2Hz, 1H), 10.51 (s, 1H), 13.92 (brs, 1H); ESIMS found for C₂₆H₂₈N₆O₂ m/z 457.3 (M+H)

【 0 4 5 2 】



46

5- (5- (ピペリジン -1- イルメチル) ピリジン -3- イル) -N- (ピリジン -3- イル) -1H- インダゾール -3- カルボキサミド 46

10

20

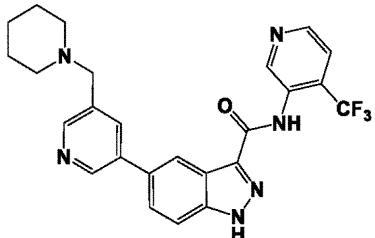
【 0 4 5 3 】

白色固体 (126mg、0.31mmol、収率52%)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm

1.36-1.42 (m, 2H), 1.48-1.55 (m, 4H), 2.39 (brs, 4H), 3.57 (s, 2H), 7.40 (dd, J=8Hz, J=5Hz, 1H), 7.83 (d/Abq, J=9Hz, J=2Hz, 2H), 7.99 (t, J=2Hz, 1H), 8.30-8.34 (m, 2H), 8.48 (d, J=1Hz, 1H), 8.49 (d, J=2Hz, 1H), 8.82 (d, J=2Hz, 1H), 9.08 (d, J=2Hz, 1H), 10.70 (s, 1H), 14.00 (brs, 1H); ESIMS found for C₂₄H₂₄N₆O m/z 413.0 (M+H)

【 0 4 5 4 】



47

30

40

5- (5- (ピペリジン -1- イルメチル) ピリジン -3- イル) -N- (4- (トリフルオロメチル) ピリジン -3- イル) -1H- インダゾール -3- カルボキサミド 47

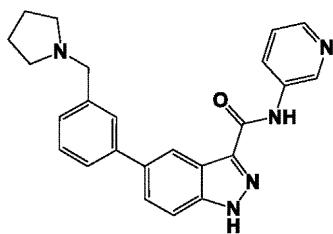
【 0 4 5 5 】

白色固体 (150mg、0.31mmol、収率71%)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm

1.34-1.42 (m, 2H), 1.46-1.53 (m, 4H), 2.37 (brs, 4H), 3.55 (s, 2H), 7.81-7.87 (m, 3H), 7.98 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.48 (d, J=2Hz, 1H), 8.75 (d, J=5Hz, 1H), 8.80 (d, J=2Hz, 1H), 9.07 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 14.06 (brs, 1H); ESIMS found for C₂₅H₂₃F₃N₆O m/z 481.0 (M+H)

【 0 4 5 6 】

**49**

N- (ピリジン-3-イル) -5- (3- (ピロリジン-1-イルメチル) フェニル) -1H- インダゾール-3-カルボキサミド 49

10

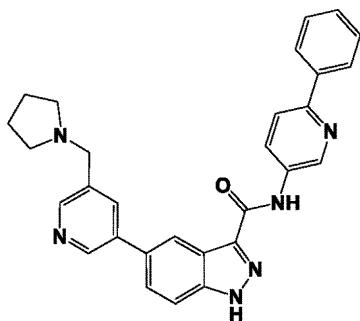
【 0 4 5 7 】

黄褐色アモルファス固体 (53.4mg、 0.13mmol、 収率 72%) 。

¹H NMR (DMSO-

d₆) δ ppm 1.70-1.71 (m, 4H), 2.47-2.49 (m, 4H), 3.67 (s, 2H), 7.31 (d, J=8Hz, 1H), 7.40 (dd, J=8Hz, J=5Hz, 1H), 7.44 (t, J=8Hz, 1H), 7.58-7.60 (m, 1H), 7.63-7.64 (m, 1H), 7.76-7.78 (m, 2H), 8.30-8.34 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 9.08 (d, J=2Hz, 1H), 10.68 (s, 1H), 13.93 (s, 1H); ESIMS found for C₂₄H₂₃N₅O m/z 398 (M+H)

【 0 4 5 8 】

**50**

N- (6-フェニルピリジン-3-イル) -5- (5- (ピロリジン-1-イルメチル) ピリジン-3-イル) -1H- インダゾール-3-カルボキサミド 50

30

【 0 4 5 9 】

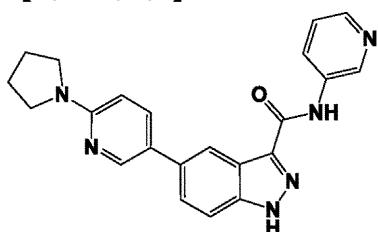
黄褐色薄片状固体 (61.3mg、 0.13mmol、 収率 74%) 。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ

ppm 1.71-1.72 (m, 4H), 3.72 (s, 2H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.47-7.50 (m, 2H), 7.81-7.86 (m, 2H), 8.00 (d, J=9Hz, 1H), 8.02-8.03 (m, 1H), 8.08-8.10 (m, 2H), 8.45 (dd, J=9Hz, J=3Hz, 1H), 8.49-8.50 (m, 1H), 8.51 (d, J=2Hz, 1H), 8.83 (d, J=2Hz, 1H), 9.18 (d, J=3Hz, 1H), 10.81 (s, 1H), 14.03 (s, 1H); ESIMS found for C₂₉H₂₆N₆O m/z 475 (M+H)

40

【 0 4 6 0 】

**51**

50

N- (ピリジン-3-イル) -5- (6- (ピロリジン-1-イル) ピリジン-3-イル) -1H- インダゾール-3-カルボキサミド51

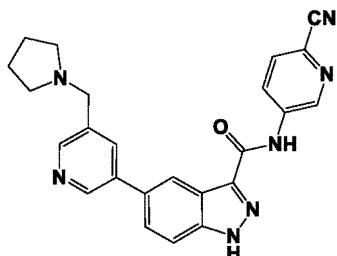
【 0 4 6 1 】

黄色固体 (32mg、 0.08mmol、 収率37.8%) 。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ

ppm 1.94-2.01 (m, 4H), 3.42-3.48 (m, 4H), 6.57 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.40 (dd, *J*=8Hz, *J*=5Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=1Hz, 2H), 7.85 (dd, *J*=9Hz, *J*=3Hz, 1H), 8.29-8.34 (m, 3H), 8.43 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.08 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.63 (s, 1H), 13.87 (s, 1H); ESIMS found for C₂₂H₂₀N₆O *m/z* 385.0 (M+H)

【 0 4 6 2 】



52

N- (6-シアノピリジン-3-イル) -5- (5- (ピロリジン-1-イルメチル) ピリジン-3-イル) -1H- インダゾール-3-カルボキサミド52

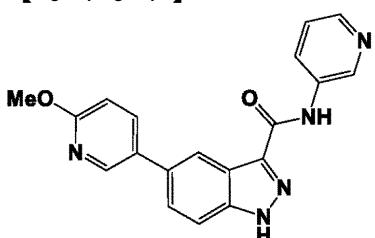
【 0 4 6 3 】

ベージュ色固体 (52mg、 0.12mmol、 収率49.1%) 。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm

1.70-1.75 (m, 4H), 3.31-3.36 (m, 4H), 7.85 (dq, *J*=9Hz, *J*=2Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.05 (d, *J*=9Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.52 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.58 (dd, *J*=9Hz, *J*=3Hz, 1H), 8.82 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.28 (d, *J*=2Hz, 1H), 11.18 (s, 1H), 14.13 (brs, 1H); ESIMS found for C₂₄H₂₁N₇O *m/z* 424.3 (M+H)

【 0 4 6 4 】



54

5- (6-メトキシピリジン-3-イル) -N- (ピリジン-3-イル) -1H- インダゾール-3-カルボキサミド54

【 0 4 6 5 】

白色固体 (79.7mg、 0.23mmol、 収率44.2%) 。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ

ppm 3.91 (s, 3H), 6.95 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.40 (dd, *J*=9Hz, *J*=5Hz, 1H), 7.78 (dd, *J*=11Hz, *J*=2Hz, 2H), 8.06 (dd, *J*=9Hz, *J*=3Hz, 1H), 8.29-8.34 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.51 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.08 (d, *J*=3Hz, 1H), 10.67 (s, 1H), 13.91 (brs, 1H); ESIMS found for C₁₉H₁₅N₅O₂ *m/z* 346.0 (M+H)

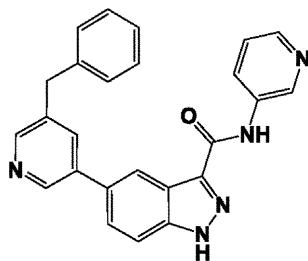
【 0 4 6 6 】

10

20

30

40

**55**

5-(5-ベンジルピリジン-3-イル)-N-(ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド⁵⁵

10

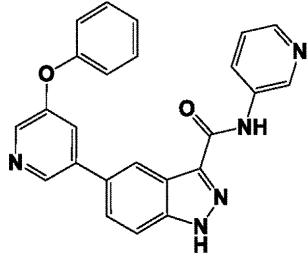
【0467】

黄色固体(101.9mg、0.25mmol、收率76%)。

¹H NMR(DMSO-d₆) δ

ppm 4.09 (s, 2H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 4H), 7.39-7.41 (m, 1H), 7.78-7.82 (m, 2H), 7.99 (t, J=2Hz, 1H), 8.31-8.33 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.51 (d, J=2Hz, 1H), 8.76 (d, J=2Hz, 1H), 9.08 (d, J=2Hz, 1H), 10.69 (s, 1H), 14.00 (s, 1H); ESIMS found for C₂₅H₁₉N₅O m/z 406 (M+H)

【0468】

**56**

5-(5-フェノキシピリジン-3-イル)-N-(ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド⁵⁶

20

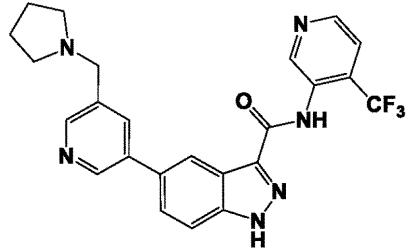
【0469】

白色固体(73.6mg、0.18mmol、收率75%)。

¹H NMR(DMSO-d₆) δ ppm

7.17-7.18 (m, 2H), 7.22-7.23 (m, 1H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.44-7.47 (m, 2H), 7.72-7.73 (m, 1H), 7.80-7.81 (m, 2H), 8.29-8.31 (m, 2H), 8.37-8.38 (m, 1H), 8.44-8.45 (m, 1H), 8.74 (d, J=2Hz, 1H), 9.06 (d, J=2Hz, 1H), 10.69 (s, 1H), 14.00 (s, 1H); ESIMS found for C₂₄H₁₇N₅O₂ m/z 408 (M+H)

【0470】

**57**

5-(5-(ピロリジン-1-イルメチル)ピリジン-3-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド⁵⁷

40

【0471】

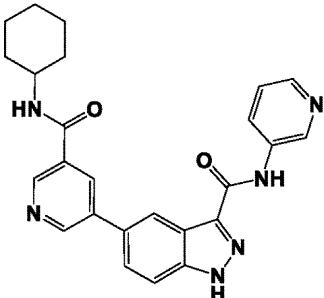
白色固体(64mg、0.14mmol、收率35.2%)。

50

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm

1.67-1.74 (m, 4H), 2.44-2.52 (m, 4H), 3.70 (s, 2H), 7.81-7.88 (m, 3H), 8.00 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.50 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.75 (d, *J*=5Hz, 1H), 8.81 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.07 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 14.01 (brs, 1H); ESIMS found for C₂₄H₂₁F₃N₆O *m/z* 467.3 (M+H)

【 0 4 7 2 】



59

5- (5- (シクロヘキシルカルバモイル) ピリジン -3- イル) -N- (ピリジン -3- イル) -1H- インダゾール -3- カルボキサミド 59

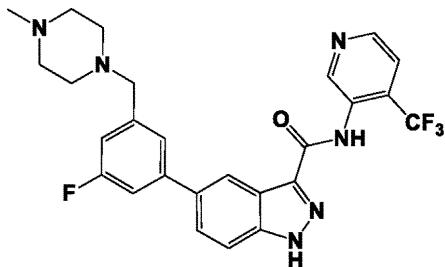
【 0 4 7 3 】

淡褐色固体 (117mg、 0.27mmol 、 収率 49.7%) 。

¹H NMR (DMSO-

d₆) δ ppm 1.10-1.21 (m, 1H), 1.28-1.39 (m, 4H), 1.63 (d, *J*=12Hz, 1H), 1.72-1.78 (m, 2H), 1.86-1.91 (m, 2H), 3.77-3.87 (m, 1H), 7.41 (dd, *J*=8Hz, *J*=5Hz, 1H), 7.84 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.91 (d, *J*=9Hz, 1H), 8.30-8.36 (m, 2H), 8.48 (t, *J*=2Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.59 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.99 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.04 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.09 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.72 (s, 1H), 14.04 (s, 1H); ESIMS found for C₂₅H₂₄N₆O₂ *m/z* 441.0 (M+H)

【 0 4 7 4 】



60

5- (3- フルオロ -5- ((4- メチルピペラジン -1- イル) メチル) フェニル) -N- (4- (トリフルオロメチル) ピリジン -3- イル) -1H- インダゾール -3- カルボキサミド 60

【 0 4 7 5 】

白色固体 (43mg、 0.08mmol 、 収率 76.3%) 。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm

1.23 (s, 3H), 2.22-2.50 (m, 8H), 3.56 (s, 2H), 7.12 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.42 (dd, *J*=8Hz, *J*=2Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.80 (d, *J*=1Hz, 2H), 7.85 (d, *J*=5Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.75 (d, *J*=5Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 14.02 (brs, 1H); ESIMS found for C₂₆H₂₄F₄N₆O *m/z* 513.3 (M+H)

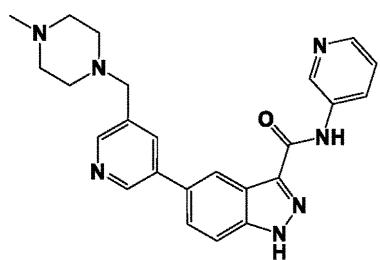
【 0 4 7 6 】

10

20

30

40

**61**

5-((5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-3-イル)-N-(ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド61

10

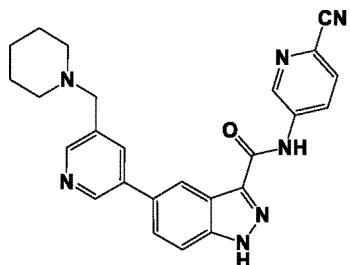
【0477】

白色固体(81.6mg、0.19mmol、収率55%)。

¹H NMR(DMSO-d₆) δ ppm

2.14 (s, 3H), 2.33-2.42 (m, 8H), 3.60 (s, 2H), 7.39-7.41 (m, 1H), 7.81-7.85 (m, 2H), 8.00-8.01 (m, 1H), 8.31-8.33 (m, 2H), 8.47-8.48 (m, 1H), 8.49 (d, J=2Hz, 1H), 8.82 (d, J=2Hz, 1H), 9.08 (d, J=3Hz, 1H), 10.74 (s, 1H), 14.00 (s, 1H); ESIMS found for C₂₄H₂₅N₇O m/z 427.8 (M+H)

【0478】



20

62
N-((6-(シアノピリジン-3-イル)-5-(ピペリジン-1-イルメチル)ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド62

【0479】

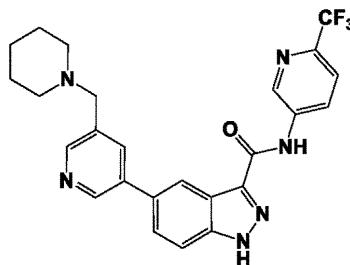
オフホワイト色固体(42mg、0.10mmol、収率36.9%)。

30

¹H NMR(DMSO-d₆) δ

ppm 1.36-1.42 (m, 2H), 1.47-1.54 (m, 4H), 2.38 (brs, 4H), 3.57 (s, 2H), 7.85 (d, J=1Hz, 2H), 8.00 (t, J=2Hz, 1H), 8.05 (d, J=9Hz, 1H), 8.47 (d, J=1Hz, 1H), 8.50 (d, J=2Hz, 1H), 8.58 (dd, J=9Hz, J=3Hz, 1H), 8.82 (d, J=2Hz, 1H), 9.28 (d, J=2Hz, 1H), 11.18 (s, 1H), 14.12 (brs, 1H); ESIMS found for C₂₅H₂₃N₇O m/z 438.1 (M+H)

【0480】



40

63
5-((5-(ピペリジン-1-イルメチル)ピリジン-3-イル)-N-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド63

【0481】

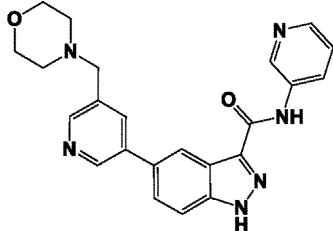
白色固体(78mg、0.16mmol、収率49%)。

50

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm

1.35-1.44 (m, 2H), 1.46-1.57 (m, 4H), 2.40 (brs, 4H), 3.59 (brs, 2H), 7.85 (s, 2H), 7.93 (d, J=9Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.63 (d, J=8Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 14.11 (brs, 1H); ESIMS found for C₂₅H₂₃F₃N₆O m/z 481.1 (M+H)

【 0 4 8 2 】



64

10

5- (5- (モルホリノメチル) ピリジン -3- イル) -N- (ピリジン -3- イル) -1H- インダゾール -3- カルボキサミド 64

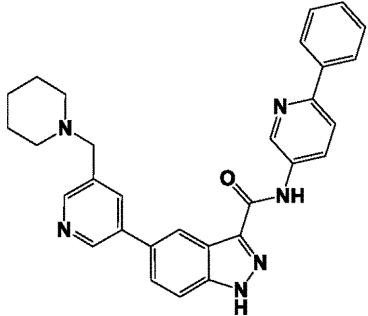
【 0 4 8 3 】

白色固体 (77mg、 0.19mmol 、 収率 66%) 。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm

2.41-2.43 (m, 4H), 3.58-3.60 (m, 4H), 3.61 (s, 2H), 7.39-7.41 (m, 1H), 7.81-7.85 (m, 2H), 8.02-8.03 (m, 1H), 8.31-8.33 (m, 2H), 8.47-8.48 (m, 1H), 8.51 (d, J=2Hz, 1H), 8.83 (d, J=2Hz, 1H), 9.08 (d, J=2Hz, 1H), 10.70 (s, 1H), 14.00 (s, 1H); ESIMS found for C₂₃H₂₂N₆O₂ m/z 415 (M+H)

【 0 4 8 4 】



65

20

N- (6- フェニルピリジン -3- イル) -5- (5- (ピペリジン -1- イルメチル) ピリジン -3- イル) -1H- インダゾール -3- カルボキサミド 65

【 0 4 8 5 】

白色固体 (61.5mg、 0.13mmol 、 収率 68%) 。

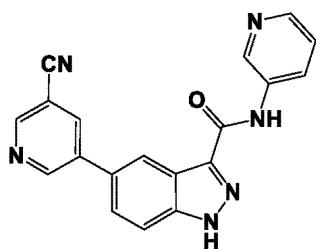
¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm

1.39-1.40 (m, 2H), 1.49-1.53 (m, 4H), 2.38-2.39 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 7.39-7.43 (m, 1H), 7.47-7.50 (m, 2H), 7.82-7.86 (m, 2H), 7.99-8.01 (m, 2H), 8.08-8.10 (m, 2H), 8.44 (dd, J=9Hz, J=3Hz, 1H), 8.50-8.51 (m, 2H), 8.83 (d, J=2Hz, 1H), 9.18 (d, J=3Hz, 1H), 10.81 (s, 1H), 14.02 (s, 1H); ESIMS found for C₃₀H₂₈N₆O m/z 489 (M+H)

30

【 0 4 8 6 】

40

**66**

5- (5- シアノピリジン-3-イル) -N- (ピリジン-3-イル) -1H- インダゾール-3-カルボキサミド 66

10

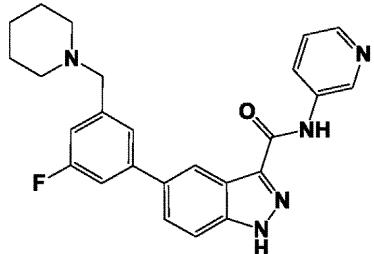
【 0 4 8 7 】

ベージュ色固体 (107mg、 0.31mmol、 収率 66.7%) 。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ

ppm 7.40 (dd, *J*=8Hz, *J*=4Hz, 1H), 7.84 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.91 (dd, *J*=9Hz, *J*=2Hz, 1H), 8.30-8.34 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.72 (t, *J*=2Hz, 1H), 9.03 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.09 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.23 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.72 (s, 1H), 14.06 (s, 1H); ESIMS found for C₁₉H₁₂N₆O *m/z* 340.8 (M+H)

【 0 4 8 8 】

**67**

5- (3- フルオロ-5- (ピペリジン-1-イルメチル) フェニル) -N- (ピリジン-3-イル) -1H- インダゾール-3-カルボキサミド 67

20

【 0 4 8 9 】

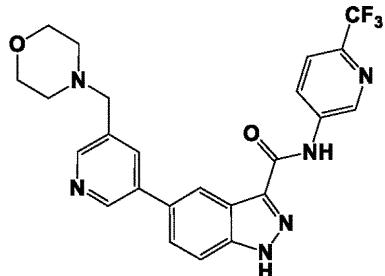
黄色固体 (84mg、 0.20mmol、 収率 66%) 。

30

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm

1.37-1.39 (m, 2H), 1.49-1.54 (m, 4H), 2.37-2.38 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 7.12-7.13 (m, 1H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.47-7.48 (m, 1H), 7.77-7.81 (m, 2H), 8.31-8.33 (m, 2H), 8.44-8.45 (m, 1H), 9.08 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.69 (s, 1H), 13.97 (s, 1H); ESIMS found for C₂₅H₂₄FN₅O *m/z* 430 (M+H)

【 0 4 9 0 】

**68**

5- (5- (モルホリノメチル) ピリジン-3-イル) -N- (6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) -1H- インダゾール-3-カルボキサミド 68

40

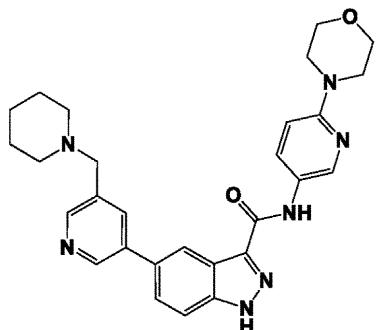
【 0 4 9 1 】

白色固体 (72mg、 0.15mmol、 収率 30.5%) 。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm

2.43 (brs, 4H), 3.56-3.63 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 7.85 (Abq, *J*=9Hz, 2H), 7.93 (d, *J*=9Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.52 (d, *J*=1Hz, 1H), 8.63 (dd, *J*=9Hz, *J*=3Hz, 1H), 8.84 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.27 (d, *J*=2Hz, 1H), 11.11 (s, 1H), 14.11 (brs, 1H); ESIMS found for C₂₄H₂₁F₃N₆O₂ *m/z* 483.3 (M+H)

【 0 4 9 2 】



69

N- (6- モルホリノピリジン -3- イル) -5- (5- (ピペリジン -1- イルメチル) ピリジン -3- イル) -1H- インダゾール -3- カルボキサミド 69

10

20

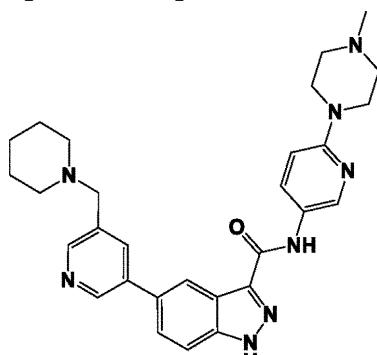
【 0 4 9 3 】

淡黄色固体 (58mg 、 0.12mmol 、 収率 36.4%) 。

¹H NMR (DMSO-

d₆) δ ppm 1.37-1.44 (m, 2H), 1.51 (quin, *J*=5Hz, 4H), 2.33-2.40 (m, 4H), 3.40 (t, *J*=5Hz, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.71 (t, 5Hz, 4H), 6.89 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.78 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.81 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.97 (t, *J*=2Hz, 1H), 8.06 (dd, *J*=9Hz, *J*=2Hz, 1H), 8.46 (d, *J*=10Hz, 1H), 8.60 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.79 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.35 (s, 1H), 13.90 (brs, 1H); ESIMS found for C₂₈H₃₁N₇O₂ *m/z* 498.0 (M+H)

【 0 4 9 4 】



70

N- (6- (4- メチルピペラジン -1- イル) ピリジン -3- イル) -5- (5- (ピペリジン -1- イルメチル) ピリジン -3- イル) -1H- インダゾール -3- カルボキサミド 70

30

40

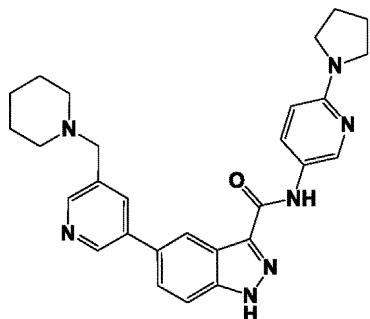
【 0 4 9 5 】

淡黄色固体 (37mg 、 0.07mmol 、 収率 39.2%) 。

¹H NMR (DMSO-

^{d₆}) δ ppm 1.37-1.44 (m, 2H), 1.51 (quin, *J*=5Hz, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.35-2.42 (m, 8H), 3.44 (t, *J*=5Hz, 4H), 3.56 (s, 2H), 6.86 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.82 (d, *J*=10Hz, 1H), 7.98 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.03 (dd, *J*=9Hz, *J*=3Hz, 1H), 8.48 (d, *J*=11Hz, 1H), 8.58 (d, *J*=3Hz, 1H), 8.81 (d, *J*=3Hz, 1H), 10.34 (s, 1H), 13.89 (brs, 1H); ESIMS found for C₂₉H₃₄N₈O *m/z* 511.5 (M+H)

【 0 4 9 6 】



71

10

5- (5- (ピペリジン-1- イルメチル) ピリジン-3- イル) -N- (6- (ピロリジン-1- イル) ピリジン-3- イル) -1H- インダゾール-3- カルボキサミド 71

20

【 0 4 9 7 】

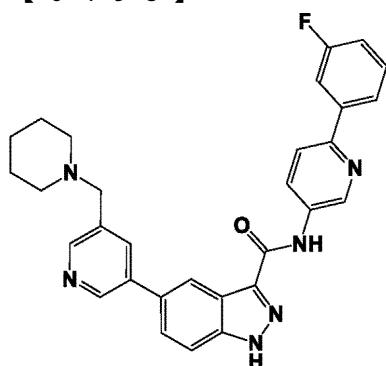
黄褐色固体 (53.9mg、 0.11mmol 、 収率 53%) 。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm

1.38-1.39 (m, 2H), 1.51-1.52 (m, 4H), 1.93-1.96 (m, 4H), 2.36-2.38 (m, 4H), 3.36-3.39 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 6.46 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.78-7.83 (m, 2H), 7.96 (dd, *J*=9Hz, *J*=3Hz, 1H), 7.98-7.99 (m, 1H), 8.46-8.47 (m, 2H), 8.49 (d, *J*=3Hz, 1H), 8.80-8.81 (m, 1H), 10.23 (s, 1H), 13.87 (s, 1H); ESIMS found for C₂₈H₃₁N₇O *m/z* 482 (M+H)

【 0 4 9 8 】

30



72

40

N- (6- (3- フルオロフェニル) ピリジン-3- イル) -5- (5- (ピペリジン-1- イルメチル) ピリジン-3- イル) -1H- インダゾール-3- カルボキサミド 72

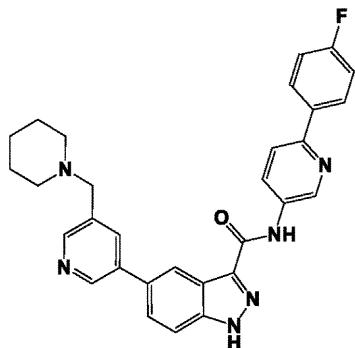
【 0 4 9 9 】

白色固体 (54.8mg、 0.11mmol 、 収率 64%) 。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm

1.39-1.40 (m, 2H), 1.50-1.54 (m, 4H), 2.38-2.39 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.51-7.55 (m, 1H), 7.82-7.86 (m, 2H), 7.88-7.91 (m, 1H), 7.94-7.96 (m, 1H), 8.00-8.01 (m, 1H), 8.06 (d, *J*=9Hz, 1H), 8.46 (dd, *J*=9Hz, *J*=3Hz, 1H), 8.50 (s, 2H), 8.82 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.20 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.86 (s, 1H), 14.03 (s, 1H); ESIMS found for C₃₀H₂₇FN₆O *m/z* 507 (M+H)

【 0 5 0 0 】



73

10

N- (6- (4- フルオロフェニル) ピリジン-3-イル) -5- (ピペリジン-1-イルメチル) ピリジン-3-イル) -1H- インダゾール-3-カルボキサミド 73

20

【 0 5 0 1 】

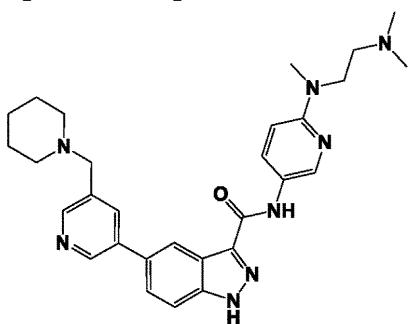
白色固体 (50.8mg、 0.10mmol 、 収率 55%) 。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm

1.39-1.40 (m, 2H), 1.49-1.53 (m, 4H), 2.36-2.39 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.82-7.86 (m, 2H), 7.98-8.01 (m, 2H), 8.12-8.15 (m, 2H), 8.43 (dd, *J*=9Hz, *J*=3Hz, 1H), 8.49 (s, 2H), 8.82 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.17 (d, *J*=3Hz, 1H), 10.81 (s, 1H), 14.02 (s, 1H); ESIMS found for C₃₀H₂₇FN₆O *m/z* 507 (M+H)

30

【 0 5 0 2 】



74

40

N- (6- ((2- (デミチルアミノ) エチル) (メチル) アミノ) ピリジン-3-イル) -5- ((ピペリジン-1-イルメチル) ピリジン-3-イル) -1H- インダゾール-3-カルボキサミド 74

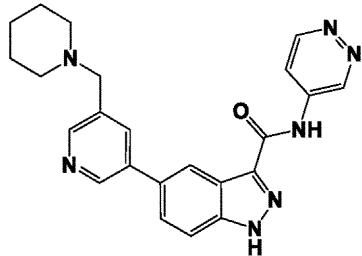
【 0 5 0 3 】

淡黄色固体 (88.5mg、 0.17mmol 、 収率 61.7%) 。

¹H NMR (DMSO-

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 1.38-1.42 (m, 2H), 1.51 (quin, *J*=5Hz, 4H), 2.18 (s, 6H), 2.34-2.40 (m, 6H), 2.99 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.61 (t, *J*=7Hz, 2H), 6.61 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.81 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.95 (dd, *J*=9Hz, *J*=3Hz, 1H), 7.98 (t, *J*=2Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.48 (d, *J*=2Hz, 2H), 8.81 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.24 (s, 1H), 13.84 (brs, 1H); ESIMS found for C₂₉H₃₆N₈O *m/z* 513.5 (M+H)

【 0 5 0 4 】



10

75

5- (5- (ピペリジン -1- イルメチル) ピリジン -3- イル) -N- (ピリダジン -4- イル) -1H- インダゾール -3- カルボキサミド 75

【 0 5 0 5 】

20

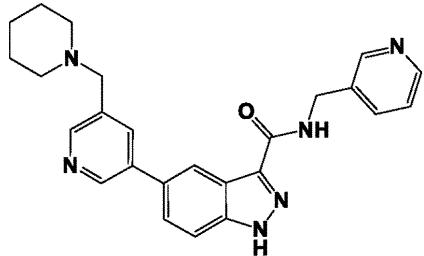
白色固体 (53mg、0.13mmol、收率33.7%) 。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm

1.36-1.43 (m, 2H), 1.47-1.54 (m, 4H), 2.33-2.42 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 7.85 (s, 2H), 8.00 (t, *J*=2Hz, 1H), 8.25 (dd, *J*=6Hz, *J*=3Hz, 1H), 8.47 (t, *J*=1Hz, 1H), 8.50 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.82 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.09 (d, *J*=6Hz, 1H), 9.71 (dd, *J*=3Hz, *J*=1Hz, 1H), 11.16 (s, 1H), 14.16 (brs, 1H); ESIMS found for C₂₃H₂₃N₇O *m/z* 414.1 (M+H)

【 0 5 0 6 】

30



76

5- (5- (ピペリジン -1- イルメチル) ピリジン -3- イル) -N- (ピリジン -3- イルメチル) -1H- インダゾール -3- カルボキサミド 76

【 0 5 0 7 】

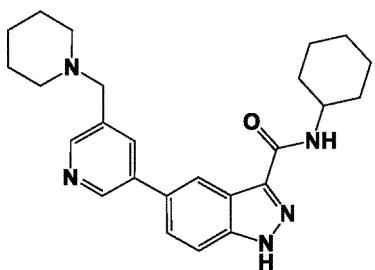
40

白色固体 (26.8mg、0.06mmol、收率27%) 。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm

1.38-1.39 (m, 2H), 1.49-1.51 (m, 4H), 2.36-2.37 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 4.53 (d, *J*=6Hz, 2H), 7.35 (dd, *J*=8Hz, *J*=5Hz, 1H), 7.74-7.80 (m, 3H), 7.95-7.96 (m, 1H), 8.41-8.42 (m, 1H), 8.45-8.46 (m, 1H), 8.48-8.49 (m, 1H), 8.58-8.59 (m, 1H), 8.78 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.17 (t, *J*=6Hz, 1H), 13.77 (s, 1H); ESIMS found for C₂₅H₂₆N₆O *m/z* 427 (M+H)

【 0 5 0 8 】



77
N-シクロヘキシリ-5- (5- (ピペリジン-1-イルメチル) ピリジン-3-イル) -1H-インダゾール-3-カルボキサミド 77
【0509】

10

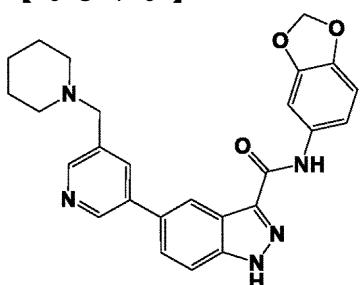
白色固体 (50.4mg、0.12mmol、収率72.5%)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ

ppm 1.12-1.47 (m, 7H), 1.50-1.53 (m, 4H), 1.60-1.63 (m, 1H), 1.73-1.75 (m, 2H), 1.83-1.84 (m, 2H), 2.37-2.38 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.81-3.87 (m, 1H), 7.73-7.78 (m, 2H), 7.95-7.96 (m, 1H), 8.14 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.41-8.42 (m, 1H), 8.47 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.78 (d, *J*=2Hz, 1H), 13.67 (s, 1H); ESIMS found for C₂₅H₃₁N₅O *m/z* 418 (M+H)

【0510】

20



78

N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-5-(5-(ピペリジン-1-イルメチル)ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド 78

30

【0511】

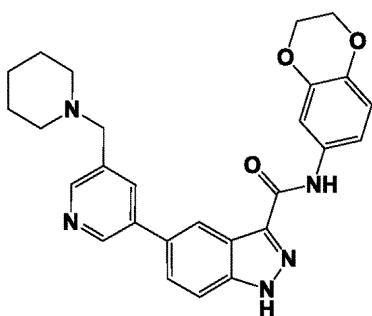
白色固体 (48.6mg、0.11mmol、収率22.1%)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ

ppm 1.37-1.43 (m, 2H), 1.51 (quin, *J*=5Hz, 4H), 2.36-2.42 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 6.01 (s, 2H), 6.90 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.37 (dd, *J*=9Hz, *J*=2Hz, 1H), 7.57 (d, *J*=2Hz, 1H), 7.91 (dd, *J*=9Hz, *J*=Hz, 1H), 7.82 (dd, *J*=9Hz, *J*=1Hz, 1H), 7.99 (t, *J*=2Hz, 1H), 8.47 (dd, *J*=12Hz, *J*=2Hz, 1H), 8.81 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.34 (s, 1H), 13.89 (s, 1H); ESIMS found for C₂₆H₂₅N₅O₃ *m/z* 456.0 (M+H)

40

【0512】



79

10

N- (2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシン-6-イル) -5- (ピペリジン-1-イルメチル) ピリジン-3-イル) -1H- インダゾール-3-カルボキサミド 79

【 0 5 1 3 】

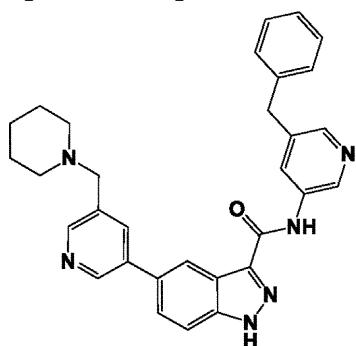
白色固体 (98.4mg 、 0.21mmol 、 収率 38.7%) 。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ

ppm 1.36-1.42 (m, 2H), 1.51 (quin, *J*=5Hz, 4H), 2.34-2.41 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 4.20-4.27 (m, 4H), 6.82 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.35 (dd, *J*=9Hz, *J*=3Hz, 1H), 7.51 (d, *J*=3Hz, 1H), 7.78 (dd, *J*=9Hz, *J*=1Hz, 1H), 7.81 (dd, *J*=9Hz, *J*=1Hz, 1H), 7.98 (t, *J*=2Hz, 1H), 8.47 (dd, *J*=12Hz, *J*=2Hz, 1H), 8.81 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.26 (s, 1H), 13.87 (brs, 1H); ESIMS found for C₂₇H₂₇N₅O₃ *m/z* 470.4 (M+H)

20

【 0 5 1 4 】



30

80
N- (5-ベンジルピリジン-3-イル) -5- (5- (ピペリジン-1-イルメチル) ピリジン-3-イル) -1H- インダゾール-3-カルボキサミド 80

【 0 5 1 5 】

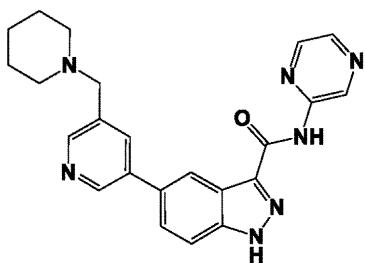
白色固体 (81.9mg 、 0.16mmol 、 収率 59%) 。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm

1.39-1.41 (m, 2H), 1.49-1.53 (m, 4H), 2.37-2.39 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 4H), 7.79-7.84 (m, 2H), 7.98-7.99 (m, 1H), 8.23-8.24 (m, 1H), 8.25 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.45-8.46 (m, 1H), 8.49 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.81 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.89 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.65 (s, 1H), 13.97 (s, 1H); ESIMS found for C₃₁H₃₀N₆O *m/z* 503 (M+H)

40

【 0 5 1 6 】

**81**

5- (5- (ピペリジン-1- イルメチル) ピリジン-3- イル) -N- (ピラジン-2- イル) -1H- インダゾール-3- カルボキサミド 81

10

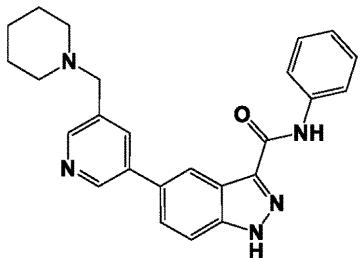
【 0 5 1 7 】

白色固体 (104mg、 0.25mmol、 収率 41.7%) 。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ

ppm 1.35-1.42 (m, 2H), 1.51 (quin, *J*=5Hz, 4H), 2.33-2.42 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 7.83 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.85 (d, *J*=9Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.45 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.83 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.50 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 14.11 (brs, 1H); ESIMS found for C₂₃H₂₃N₇O
m/z 413.9 (M+H)

【 0 5 1 8 】

**82**

N- フエニル-5- (5- (ピペリジン-1- イルメチル) ピリジン-3- イル) -1H- インダゾール-3- カルボキサミド 82

30

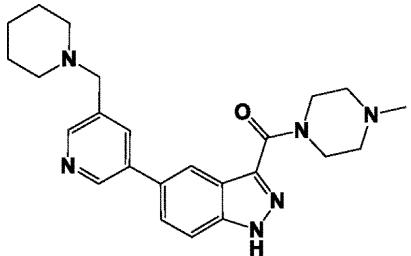
【 0 5 1 9 】

白色固体 (97.8mg、 0.24mmol、 収率 81%) 。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm

1.39-1.40 (m, 2H), 1.49-1.53 (m, 4H), 2.37-2.39 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 7.09-7.12 (m, 1H), 7.34-7.37 (m, 2H), 7.80 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.83 (dd, *J*=9Hz, 2Hz, 1H), 7.90-7.92 (m, 2H), 7.99-8.00 (m, 1H), 8.47-8.48 (m, 1H), 8.49 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.81 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.40 (s, 1H), 13.92 (s, 1H); ESIMS found for C₂₅H₂₅N₅O *m/z* 412 (M+H)

【 0 5 2 0 】

**83**

(4- メチルピペラジン-1- イル) (5- (ピペリジン-1- イルメチル) ピリジン-3- イル) -1H- インダゾール-3- イル) メタノン 83

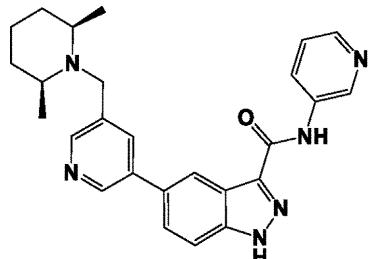
50

【 0 5 2 1 】

淡黄色アモルファス固体 (74.6mg、0.18mmol、収率93%)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 1.38-1.39 (m, 2H), 1.48-1.53 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.36-2.41 (m, 8H), 3.55 (s, 2H), 3.72-3.73 (m, 2H), 4.01-4.02 (m, 2H), 7.73 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.79 (dd, *J*=9Hz, *J*=2Hz, 1H), 7.95-7.96 (m, 1H), 8.22 (d, *J*=1Hz, 1H), 8.46 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.78 (d, *J*=2Hz, 1H), 13.64 (s, 1H); ESIMS found for C₂₄H₃₀N₆O *m/z* 419 (M+H)

【 0 5 2 2 】



10

84

5-((5-((2R,6S)-2,6-ジメチルピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-3-イル)-N-(ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド 84

【 0 5 2 3 】

ベージュ色固体 (76.5mg、0.17mmol、収率75.5%)。

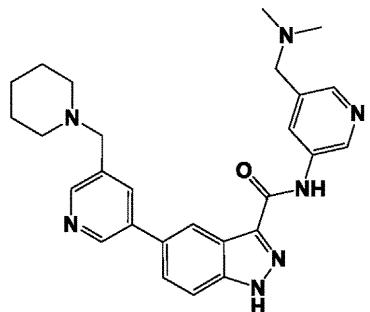
20

¹H NMR (DMSO-d₆) δ

ppm 1.00 (d, *J*=6Hz, 6H), 1.21-1.35 (m, 3H), 1.55 (d, *J*=11Hz, 2H), 1.60-1.65 (m, 1H), 2.45-2.53 (m, 2H), 3.84 (s, 1H), 7.40 (dd, *J*=7Hz, 3Hz, 1H), 7.79 (dd, *J*=9Hz, *J*=2Hz, 1H), 7.83 (dd, *J*=9Hz, *J*=1Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.29-8.35 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.60 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.73 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.08 (d, *J*=3Hz, 1H), 10.70 (s, 1H), 14.00 (brs, 1H); ESIMS found for C₂₆H₂₈N₆O *m/z* 441.3 (M+H)

【 0 5 2 4 】

30

**86**

N-((5-((ジメチルアミノ)メチル)ピリジン-3-イル)-5-(ピペリジン-1-イルメチル)ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド 86

40

【 0 5 2 5 】

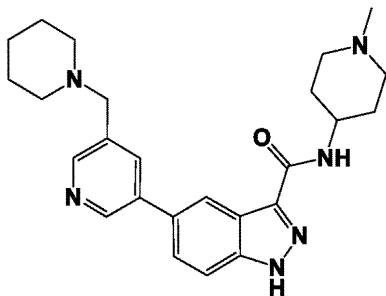
白色固体 (41.5mg、0.09mmol、収率72%)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm

1.39-1.40 (m, 2H), 1.49-1.54 (m, 4H), 2.19 (s, 6H), 2.36-2.39 (m, 4H), 3.44 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 7.81 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.85 (dd, *J*=9Hz, *J*=2Hz, 1H), 8.00-8.01 (m, 1H), 8.21 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.37-8.38 (m, 1H), 8.49-8.50 (m, 2H), 8.83 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.91 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.69 (s, 1H), 14.01 (brs, 1H); ESIMS found for C₂₇H₃₁N₇O *m/z* 470 (M+H)

50

【 0 5 2 6 】



87

10

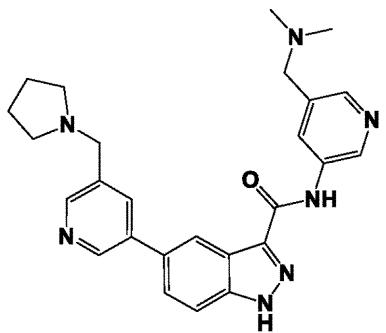
N- (1- メチルピペリジン -4- イル) -5- (5- (ピペリジン -1- イルメチル) ピリジン -3- イル) -1H- インダゾール -3- カルボキサミド 87

【 0 5 2 7 】

白色アモルファス固体 (18.2mg 、 0.04mmol 、 収率 59.8%) 。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 1.39-1.40 (m, 2H), 1.49-1.53 (m, 4H), 1.66-1.75 (m, 4H), 1.95-2.00 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.37-2.38 (m, 4H), 2.77 (d, J=11Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.81-3.83 (m, 1H), 7.73-7.75 (m, 1H), 7.77-7.79 (m, 1H), 7.95-7.96 (m, 1H), 8.25 (d, J=8Hz, 1H), 8.41-8.42 (m, 1H), 8.47 (d, J=2Hz, 1H), 8.78 (d, J=2Hz, 1H), 13.70 (s, 1H); ESIMS found for C₂₅H₃₂N₆O m/z 433 (M+H)

【 0 5 2 8 】



106

20

N- (5- ((ディメチルアミノ) メチル) ピリジン -3- イル) -5- (5- (ピロリジン -1- イルメチル) ピリジン -3- イル) -1H- インダゾール -3- カルボキサミド 106

【 0 5 2 9 】

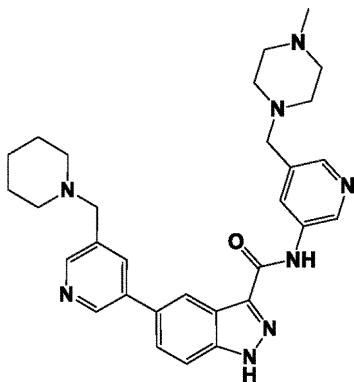
白色固体 (39.4mg 、 0.09mmol 、 収率 74%) 。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm

1.71-1.73 (m, 4H), 2.49-2.50 (m, 4H), 2.18 (s, 6H), 3.43 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 7.81 (d, J=9Hz, 1H), 7.84 (ABq, J=9Hz, 1H), 8.02-8.03 (m, 1H), 8.21 (d, J=2Hz, 1H), 8.37-8.38 (m, 1H), 8.48-8.49 (m, 1H), 8.51 (d, J=2Hz, 1H), 8.83 (d, J=2Hz, 1H), 8.91 (d, J=2Hz, 1H), 10.68 (s, 1H), 13.98 (s, 1H); ESIMS found for C₂₆H₂₉N₇O m/z 456 (M+H)

40

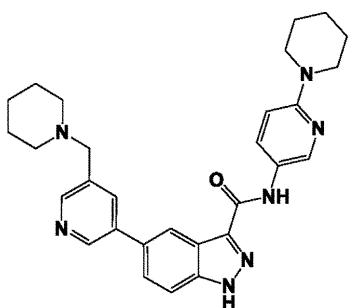
【 0 5 3 0 】



10

124
N- (5- ((4-メチルピペラジン-1-イル) メチル) ピリジン-3-イル) -5- (5- (ピペリジン-1-イルメチル) ピリジン-3-イル) -1H- インダゾール-3-カルボキサミド 124

【 0 5 3 1 】



20

126
N- (6- (ピペリジン-1-イル) ピリジン-3-イル) -5- (5- (ピペリジン-1-イルメチル) ピリジン-3-イル) -1H- インダゾール-3-カルボキサミド 126

【 0 5 3 2 】

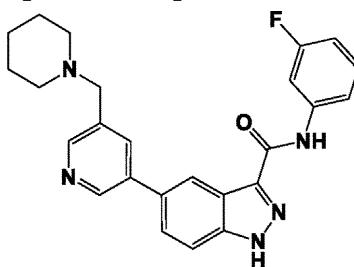
灰色固体 (92.7mg、 0.19mmol、 収率 29.0%) 。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ

ppm 1.48-1.64 (m, 12H), 2.32-2.43 (m, 4H), 3.48 (t, J=4.5Hz, 4H), 3.56 (s, 2H), 6.83 (d, J=9Hz, 1H), 7.80 (ABq, J=10Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.00 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.47 (d, J=10Hz, 2H), 8.55 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.81 (d, J=2Hz, 1H), 10.27 (s, 1H), 13.86 (s, 1H); ESIMS found for C₂₉H₃₃N₇O m/z 496.5 (M+H)

30

【 0 5 3 3 】



40

162

N- (3- フルオロフェニル) -5- (5- (ピペリジン-1-イルメチル) ピリジン-3-イル) -1H- インダゾール-3-カルボキサミド 162

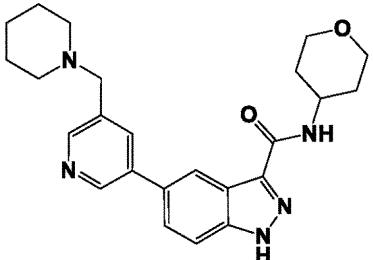
【 0 5 3 4 】

白色固体 (176mg、 0.41mmol、 収率 56.8%) 。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ

ppm 1.36-1.43 (m, 2H), 1.47-1.55 (m, 4H), 2.38 (brs, 4H), 3.56 (s, 2H), 6.93 (dt, *J*=9Hz, *J*=3Hz, 1H), 7.39 (q, *J*=8Hz, 1H), 7.75 (dd, *J*=8Hz, *J*=1Hz, 1H), 7.82 (d/Abq, *J*=9Hz, *J*=1Hz, 2H), 7.89 (td, *J*=12Hz, *J*=2Hz, 1H), 7.99 (t, *J*=2Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.49 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.82 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.66 (s, 1H), 13.97 (brs, 1H); ESIMS found for C₂₅H₂₄FN₅O *m/z* 430.0 (M+H)

【 0 5 3 5 】



10

5- (5- (ピペリジン -1- イルメチル) ピリジン -3- イル) -N- (テトラヒドロ -2H- ピラン -4- イル) -1H- インダゾール -3- カルボキサミド 163

【 0 5 3 6 】

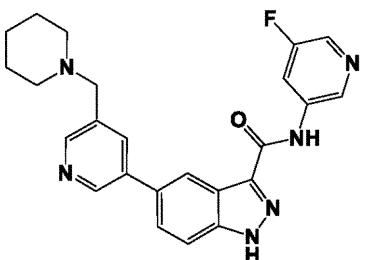
黄褐色アモルファス固体 (88mg、0.21mmol、収率88%)。

¹H NMR (DMSO-

20

d₆) δ ppm 1.39-1.40 (m, 2H), 1.49-1.53 (m, 4H), 1.69-1.76 (m, 4H), 2.37-2.38 (m, 4H), 3.39-3.42 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.88-3.90 (m, 2H), 4.05-4.10 (m, 1H), 7.74 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.77-7.79 (m, 1H), 7.95-7.96 (m, 1H), 8.37 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.41-8.42 (m, 1H), 8.47 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.79 (d, *J*=2Hz, 1H), 13.72 (s, 1H); ESIMS found for C₂₄H₂₉N₅O₂ *m/z* 420 (M+H)

【 0 5 3 7 】



30

168

N- (5- フルオロピリジン -3- イル) -5- (5- (ピペリジン -1- イルメチル) ピリジン -3- イル) -1H- インダゾール -3- カルボキサミド 168

【 0 5 3 8 】

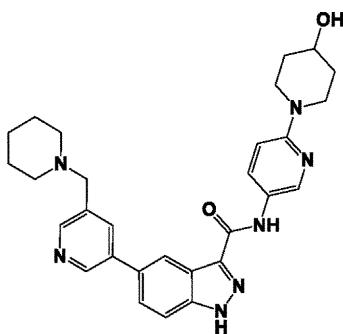
白色固体 (286mg、0.66mmol、収率56%)。

40

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm

1.39 (m, 2H), 1.49-1.53 (m, 4H), 2.38 (brs, 4H), 3.56 (s, 2H), 7.81-7.86 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.31-8.34 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.49 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 8.82 (d, *J*=1.7Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 14.07 (brs, 1H); ESIMS found for C₂₄H₂₃FN₆O *m/z* 431.4 (M+H)

【 0 5 3 9 】

**169**

10

N- (6- (4- ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピリジン-3-イル) -5- (ピペリジン-1-イルメチル) ピリジン-3-イル) -1H- インダゾール-3-カルボキサミド 169

【 0 5 4 0 】

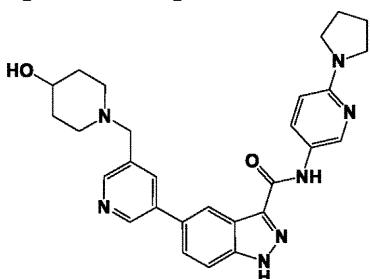
オフホワイト色固体 (33mg、0.06mmol、収率53.8%)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ

ppm 1.32-1.43 (m, 4H), 1.45-1.57 (m, 4H), 1.74-1.83 (m, 2H), 2.33-2.44 (m, 4H), 3.04 (t, J=10Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.63-3.73 (m, 1H), 3.93-4.02 (m, 2H), 4.72 (s, 1H), 6.85 (d, J=9Hz, 1H), 7.80 (ABq, J=10Hz, 2H), 7.99 (d, J=7Hz, 2H), 8.47 (d, J=10Hz, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 13.87 (s, 1H); ESIMS found for C₂₉H₃₃N₇O₂ m/z 512.3 (M+H)

20

【 0 5 4 1 】

**170**

30

5- (5- ((4- ヒドロキシピペリジン-1-イル) メチル) ピリジン-3-イル) -N- (6- (ピロリジン-1-イル) ピリジン-3-イル) -1H- インダゾール-3-カルボキサミド 170

【 0 5 4 2 】

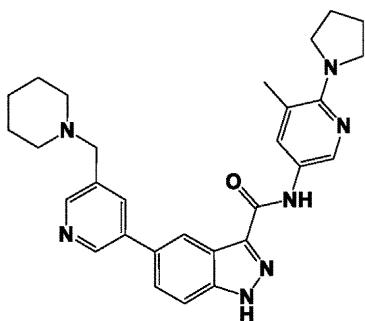
オフホワイト色固体 (125.4mg、0.25mmol、収率73.2%)。

¹H NMR (DMSO-

d₆) δ ppm 1.93-1.96 (m, 4H), 2.09-2.12 (m, 2H), 2.70-2.72 (m, 2H), 3.37-3.39 (m, 4H), 3.46-3.47 (m, 1H), 3.58 (s, 1H), 4.52 (d, J=4Hz, 1H), 6.46 d, J=9Hz, 1H), 7.77-7.82 (m, 2H), 7.95-7.98 (m, 2H), 8.44-8.48 (m, 2H), 8.49 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.80 (d, J=2.1Hz, 1H), 10.20 (s, 1H), 13.85 (s, 1H); ESIMS found for C₂₈H₃₁N₇O₂ m/z 498 (M+H)

40

【 0 5 4 3 】



172

10

N- (5- メチル-6- (ピロリジン-1- イル) ピリジン-3- イル) -5- (ピペリジン-1- イル
メチル) ピリジン-3- イル) -1H- インダゾール-3- カルボキサミド 172

【 0 5 4 4 】

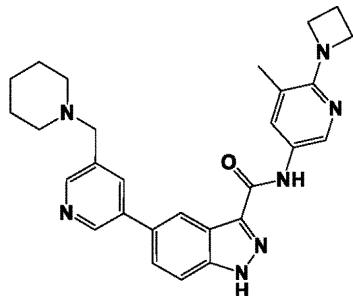
オフホワイト色固体 (186mg 、 0.38mmol 、 収率 72.2%) 。

¹H NMR (DMSO-d₆)

δ ppm 1.34-1.43 (m, 2H), 1.47-1.55 (m, 4H), 1.82-1.89 (m, 4H), 2.30 s, 3H), 2.33-2.42 (m, 4H),
3.43 (t, *J*=6.6Hz, 4H), 3.56 (s, 2H), 7.81 (ABq, *J*=10Hz, 2H), 7.89 (d, *J*=2Hz, 1H), 7.98 (s, 1H),
8.38 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.47 (d, *J*=8Hz, 2H), 8.81 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.24 (s, 1H), 13.86 (s, 1H);
ESIMS found for C₂₉H₃₃N₇O *m/z* 496.4 (M+H)

20

【 0 5 4 5 】



173

30

N- (6- (アゼチジン-1- イル) -5- メチルピリジン-3- イル) -5- (ピペリジン-1- イル
メチル) ピリジン-3- イル) -1H- インダゾール-3- カルボキサミド 173

【 0 5 4 6 】

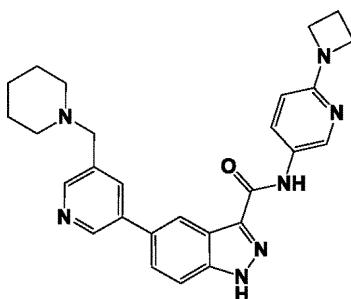
オフホワイト色固体 (184mg 、 0.38mmol 、 収率 62.6%) 。

¹H NMR (DMSO-d₆)

δ ppm 1.35-1.43 (m, 2H), 1.47-1.54 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.22 (quin, *J*=7Hz, 2H), 2.34-2.42
(m, 4H), 3.56 (s, 2H), 4.00 (t, *J*=7Hz, 4H), 7.81 (ABq, *J*=10Hz, 2H), 7.85 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.39
(d, *J*=2Hz, 1H), 8.47 (d, *J*=10Hz, 2H), 8.81 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.24 (s, 1H), 13.87 (s, 1H); ESIMS
found for C₂₈H₃₁N₇O *m/z* 482.0 (M+H)

40

【 0 5 4 7 】



174

N- (6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル) -5- (5- (ピペリジン-1-イルメチル) ピリジン-3-イル) -1H- インダゾール-3-カルボキサミド 174 10

【 0 5 4 8 】

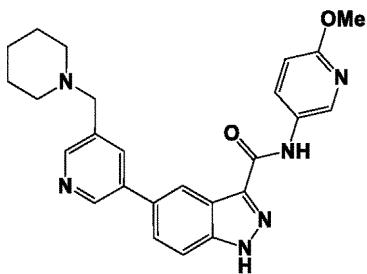
白色固体 (14.9mg、 0.03mmol、 収率 11.0%) 。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ

ppm 1.36-1.43 (m, 2H), 1.47-1.54 (m, 4H), 2.32 (quin, J=7Hz, 2H), 2.35-2.42 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.92 (t, J=7Hz, 4H), 6.39 (d, J=9Hz, 1H), 7.77-7.83 (m, 2H), 7.98 (dd, J=9Hz, J=2Hz, 2H), 8.42-8.53 (m, 3H), 8.78-8.84 (m, 1H), 10.27 (s, 1H), 13.87 (s, 1H); ESIMS found for C₂₇H₂₉N₇O m/z 468.0 (M+H)

20

【 0 5 4 9 】



175

30

N- (6- メトキシピリジン-3-イル) -5- (5- (ピペリジン-1-イルメチル) ピリジン-3-イル) -1H- インダゾール-3-カルボキサミド 175

【 0 5 5 0 】

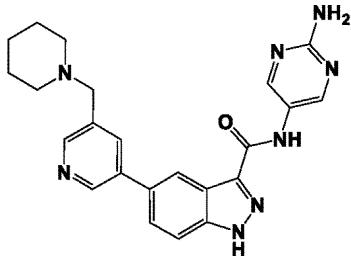
白色固体 (31.2mg、 0.07mmol、 収率 25.8%) 。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ

ppm 1.36-1.43 (m, 2H), 1.47-1.55 (m, 4H), 2.33-2.42 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.84 (d, J=9Hz, 1H), 7.81 (ABq, J=12Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.18 (dd, J=9Hz, J=2.7Hz, 1H), 8.47 (dd, J=10Hz, J=1Hz, 2H), 8.65 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.81 (d, J=2Hz, 1H), 10.50 (s, 1H), 13.91 (brs, 1H); ESIMS found for C₂₅H₂₆N₆O₂ m/z 443.4 (M+H)

40

【 0 5 5 1 】



176

50

N-(2-アミノピリミジン-5-イル)-5-(5-(ピペリジン-1-イルメチル)ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド176

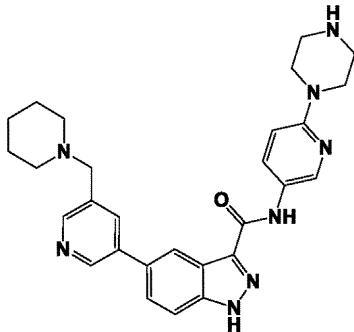
【0552】

黄色固体(412mg、0.96mmol、収率52.5%)。

¹H NMR(DMSO-d₆) δ

ppm 1.37-1.43(m, 2H), 1.47-1.54(m, 4H), 2.35-2.41(m, 4H), 3.56(s, 2H), 6.49(s, 2H), 7.81(ABq, J=10Hz, 2H), 7.98(s, 1H), 8.47(dd, J=12Hz, J=2Hz, 2H), 8.63(s, 1H), 8.81(d, J=2Hz, 1H), 10.32(s, 1H), 13.91(s, 1H); ESIMS found for C₂₃H₂₄N₈O m/z 429.3 (M+H)

【0553】



177

N-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-5-(5-(ピペリジン-1-イルメチル)ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド177

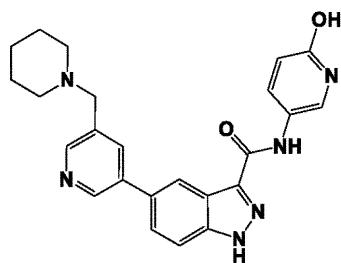
【0554】

黄褐色固体(160mg、0.32mmol、収率28.5%)。

¹H NMR(DMSO-d₆) δ ppm

1.37-1.43(m, 2H), 1.48-1.54(m, 4H), 2.34-2.41(m, 4H), 2.79(t, J=5Hz, 4H), 3.36(t, J=5Hz, 4H), 3.56(s, 2H), 6.82(d, J=9Hz, 1H), 7.81(ABq, J=10Hz, 2H), 7.98(s, 1H), 8.02(dd, J=9Hz, J=2.7Hz, 1H), 8.47(dd, J=9Hz, J=2Hz, 2H), 8.57(d, J=2.5Hz, 1H), 8.81(d, J=2Hz, 1H), 10.29(s, 1H); ESIMS found for C₂₈H₃₂N₈O m/z 497.1 (M+H)

【0555】



178

N-(6-ヒドロキスピリジン-3-イル)-5-(5-(ピペリジン-1-イルメチル)ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド178

【0556】

オフホワイト色固体(78.3mg、0.18mmol、収率52.4%)。

10

20

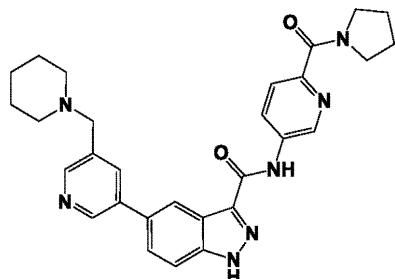
30

40

¹H NMR (DMSO-d₆)

δ ppm 1.36-1.43 (m, 2H), 1.48-1.54 (m, 4H), 2.35-2.42 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 6.38 (d, J =10Hz, 1H), 7.80 (ABq, J =11Hz, 2H), 7.83 (dd, J =10Hz, J =3Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.04 (d, J =2.5Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.48 (d, J =2Hz, 1H), 8.80 (d, J =2Hz, 1H), 10.27 (s, 1H), 11.42 (brs, 1H), 13.87 (brs, 1H); ESIMS found for C₂₄H₂₄N₆O₂ *m/z* 429.1 (M+H)

【 0 5 5 7 】



179

10

5- (5- (ピペリジン-1- イルメチル) ピリジン-3- イル) -N- (6- (ピロリジン-1- カルボニル) ピリジン-3- イル) -1H- インダゾール-3- カルボキサミド 179

20

【 0 5 5 8 】

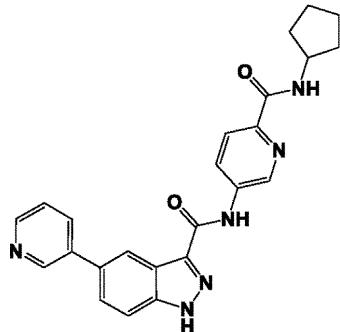
淡黄色固体 (61mg、0.12mmol、収率37.8%)。

¹H NMR (DMSO-

d₆) δ ppm 1.37-1.43 (m, 2H), 1.48-1.55 (m, 4H), 1.82-1.90 (m, 4H), 2.38 (brs, 4H), 3.17 (d, J =5Hz, 2H), 3.51 (t, J =7Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.70 (t, J =7Hz, 2H), 7.79 (d, J =9Hz, 1H), 7.84 (Abq, J =11Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.46 (dd, J =9Hz, J =2.5Hz, 1H), 8.48 (dd, J =9Hz, J =2Hz, 2H), 8.82 (d, J =2Hz, 1H), 9.10 (d, J =2Hz, 1H), 10.91 (s, 1H), 14.05 (brs, 1H); ESIMS found for C₂₉H₃₁N₇O₂ *m/z* 510.6 (M+H)

30

【 0 5 5 9 】



181

40

N- (6- (シクロペンチルカルバモイル) ピリジン-3- イル) -5- (ピリジン-3- イル) -1H- インダゾール-3- カルボキサミド 181

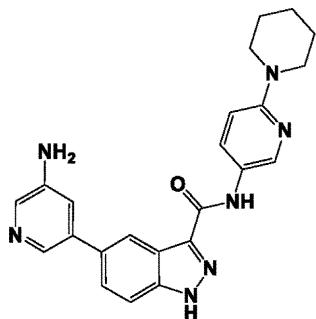
【 0 5 6 0 】

淡黄色固体 (18mg、0.04mmol、収率16.6%)。

¹H NMR (DMSO-d₆)

d₆) δ ppm 1.50-1.64 (m, 4H), 1.67-1.76 (m, 2H), 1.85-1.94 (m, 4H), 4.24 (quin, *J*=8Hz, 1H), 7.53 (dd, *J*=8Hz, *J*=5Hz, 1H), 7.84 (ABq, 2H), 8.03 (d, *J*=9Hz, 1H), 8.14 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.45 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.54 (dd, *J*=9Hz, *J*=2,5Hz, 1H), 8.60 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.94 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.16 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.97 (s, 1H), 14.08 (brs, 1H); ESIMS found for C₂₄H₂₂N₆O₂ *m/z* 427.1 (M+H)

【 0 5 6 1 】



182

10

5-(5-アミノピリジン-3-イル)-N-(6-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド182

20

【 0 5 6 2 】

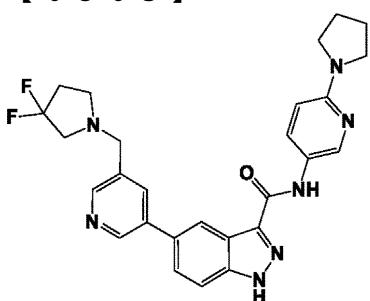
オフホワイト色固体 (23.4mg、0.06mmol、収率19.4%)。

¹H NMR (DMSO-d₆)

δ ppm 1.51-1.63 (m, 6H), 3.47 (t, *J*=5Hz, 4H), 5.45 (s, 2H), 6.83 (d, *J*=10Hz, 1H), 7.24 (t, *J*=2Hz, 1H), 7.73 (dq, *J*=9Hz, *J*=2Hz, 2H), 7.94 (d, *J*=2.5Hz, 1H), 8.00 (dd, *J*=9Hz, *J*=2.5Hz, 1H), 8.08 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.56 (d, *J*=2.5Hz, 1H), 10.27 (s, 1H), 13.84 (s, 1H); ESIMS found for C₂₃H₂₃N₇O *m/z* 414.3 (M+H)

30

【 0 5 6 3 】



183

40

5-(5-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-3-イル)-N-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド183

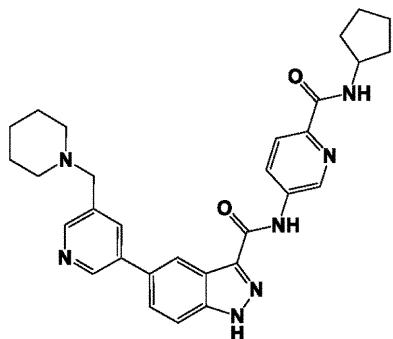
【 0 5 6 4 】

オフホワイト色固体 (307mg、0.61mmol、収率39.6%)。

¹H NMR (DMSO-d₆)

δ ppm 1.95 (t, $J=6.5$ Hz, 4H), 2.28 (tt, $J=13.5$ Hz, $J=7$ Hz, 2H), 2.76 (t, $J=7$ Hz, 2H), 2.94 (t, $J=13.5$ Hz, 2H), 3.38 (t, $J=6.5$ Hz, 4H), 3.77 (s, 2H), 6.46 (d, $J=9$ Hz, 1H), 7.81 (dq, $J=8.5$ Hz, $J=1.5$ Hz, 2H), 7.97 (dd, $J=9$ Hz, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.49 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.84 (d, $J=2$ Hz, 1H), 10.23 (s, 1H), 13.87 (s, 1H); ESIMS found for C₂₇H₂₇F₂N₇O m/z 504.0 (M+H)

【 0 5 6 5 】



184

10

N- (6- (シクロペンチルカルバモイル) ピリジン-3-イル) -5- (5- (ピペリジン-1-イルメチル) ピリジン-3-イル) -1H- インダゾール-3-カルボキサミド 184

【 0 5 6 6 】

白色固体 (3.2mg、 0.01mmol 、 収率 18.5%) 。

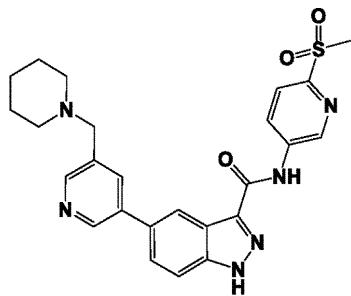
20

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm

1.36-1.43 (m, 2H), 1.43-1.64 (m, 8H), 1.64-1.76 (m, 2H), 1.82-1.93 (m, 2H), 2.38 (brs, 4H), 3.57 (s, 2H), 4.24 (quin, $J=7$ Hz, 1H), 7.84 (ABq, $J=10$ Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.03 (d, $J=9$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8.48 (dd, $J=8$ Hz, $J=2$ Hz, 2H), 8.55 (dd, $J=9$ Hz, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.82 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 9.16 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 10.98 (s, 1H), 14.06 (brs, 1H); ESIMS found for C₃₀H₃₃N₇O₂ m/z 524.5 (M+H)

30

【 0 5 6 7 】



185

40

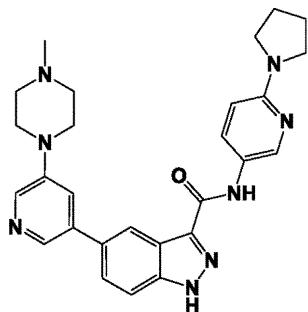
N- (6- (メチルスルホニル) ピリジン-3-イル) -5- (5- (ピペリジン-1-イルメチル) ピリジン-3-イル) -1H- インダゾール-3-カルボキサミド 185

【 0 5 6 8 】

白色固体 (72mg、 0.15mmol 、 収率 56.4%) 。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm

1.36-1.43 (m, 2H), 1.48-1.55 (m, 4H), 2.39 (brs, 4H), 3.27 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 7.85 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.08 (d, *J*=8.5Hz, 1H), 8.49 (dd, *J*=10Hz, *J*=1.5Hz, 2H), 8.83 (d, *J*=2.5Hz, 1H), 9.26 (d, *J*=2.5Hz, 1H), 11.19 (s, 1H), 14.13 (brs, 1H); ESIMS found for C₂₅H₂₆N₆O₃S *m/z* 491.1(M+H)
【 0 5 6 9 】



186

10

5- (5- (4- メチルピペラジン -1- イル) ピリジン -3- イル) -N- (6- (ピロリジン -1- イル) ピリジン -3- イル) -1H- インダゾール -3- カルボキサミド 186

【 0 5 7 0 】

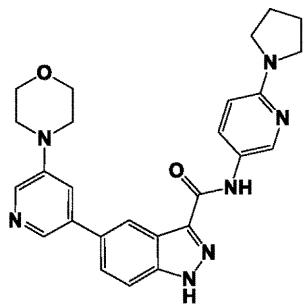
20

オフホワイト色固体 (196mg、0.41mmol、収率47.8%)。

¹H NMR (DMSO-d₆)

δ ppm 1.89-1.98 (m, 4H), 2.27 (brs, 3H), 3.25-3.42 (m, 12H), 6.45 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.77 (q, *J*=8.5Hz, 2H), 7.96 (d, *J*=6.5Hz, 1H), 8.31 (d, *J*=5.5Hz, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 13.83 (s, 1H); ESIMS found for C₂₇H₃₀N₈O *m/z* 483.4 (M+H)

【 0 5 7 1 】



187

30

5- (5- モルホリノピリジン -3- イル) -N- (6- (ピロリジン -1- イル) ピリジン -3- イル) -1H- インダゾール -3- カルボキサミド 187

【 0 5 7 2 】

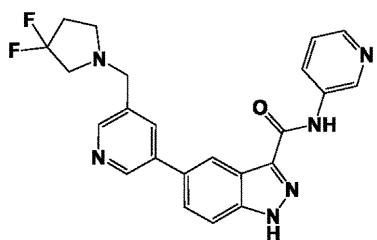
白色固体 (92mg、0.20mmol、収率43.5%)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm

40

1.94 (t, *J*=6.5 Hz, 4H), 3.28 (t, *J*=4.5Hz, 4H), 3.38 (t, *J*=6.5Hz, 4H), 3.78 (t, *J*=4.5Hz, 4H), 6.45 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.77 (dq, *J*=8.5Hz, *J*=1.5Hz, 2H), 7.96 (dd, *J*=9Hz, *J*=2.5Hz 1H), 8.33 (dd, *J*=6.5Hz, *J*=3Hz, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.49 (d, *J*=2.5Hz, 1H), 10.21 (s, 1H), 13.83 (s, 1H); ESIMS found for C₂₆H₂₇N₇O₂ *m/z* 470.5 (M+H)

【 0 5 7 3 】



188

5-((5-((3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-3-イル)-N-(ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド188

10

【0574】

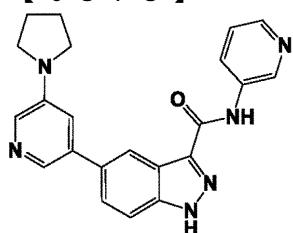
白色固体(209mg、0.48mmol、収率56.6%)。

¹H NMR(DMSO-d₆) δ

ppm 2.23-2.32 (m, 2H), 2.76 (t, J=7Hz, 2H), 2.94 (t, J=13.5Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 7.40 (q, J=8Hz, 1H), 7.83 (dq, J=8Hz, J=2Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.31-8.34 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.53 (d, J=2Hz, 1H), 8.85 (d, J=2.5Hz, 1H), 9.08 (d, J=2Hz, 1H), 10.70 (s, 1H), 14.01 (brs, 1H); ESIMS found for C₂₃H₂₀F₂N₆O m/z 435.2 (M+H)

20

【0575】



189

N-(ピリジン-3-イル)-5-(5-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド189

30

【0576】

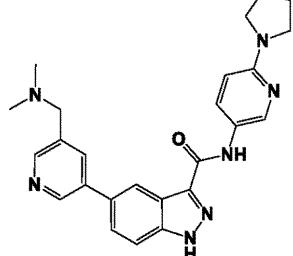
白色固体(30mg、0.08mmol、収率26.0%)。

¹H NMR(DMSO-d₆) δ ppm

1.91-2.05 (m, 4H), 3.33-3.39 (m, 4H), 7.09 (s, 1H), 7.40 (q, J=8Hz, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.96 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.30-8.34 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 9.07 (d, J=2Hz, 1H), 10.68 (s, 1H), 13.97 (brs, 1H); ESIMS found for C₂₂H₂₀N₆O m/z 385.2 (M+H)

40

【0577】



190

5-((5-((ジメチルアミノ)メチル)ピリジン-3-イル)-N-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド190

50

【0578】

白色固体 (142mg、0.32mmol、収率39.7%)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ

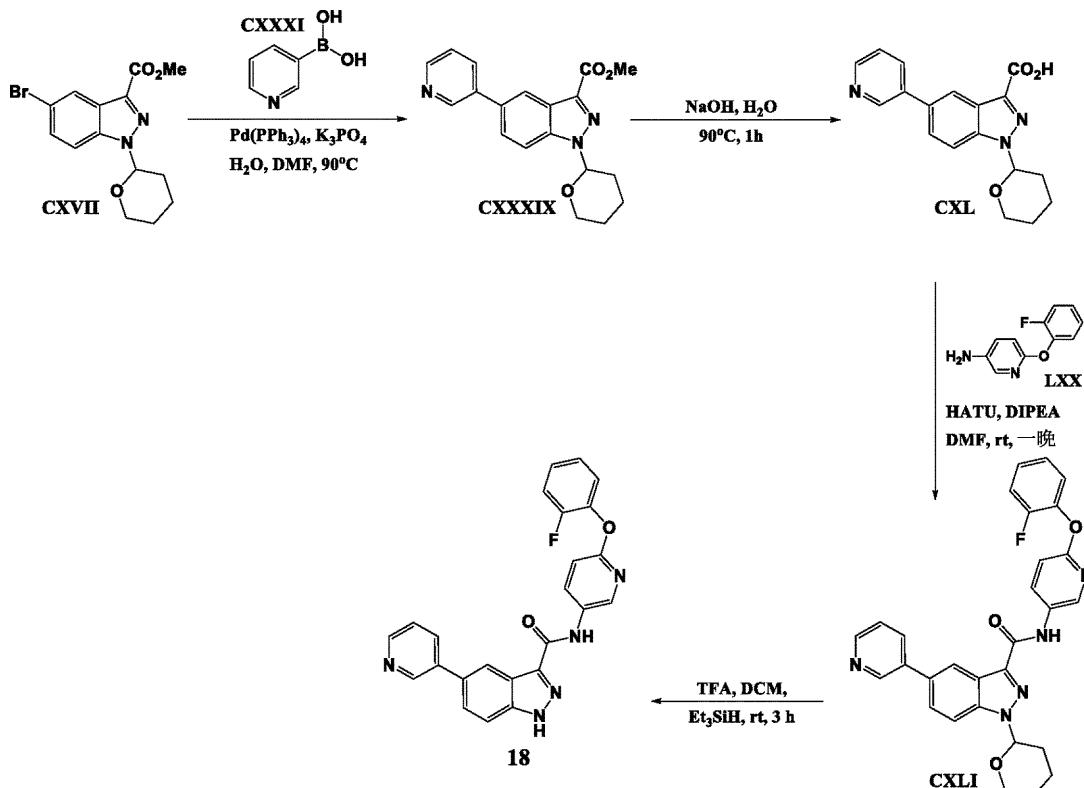
ppm 1.92-1.97 (m, 4H), 2.20 (s, 6H), 3.35-3.40 (m, 4H), 3.53 (s, 2H), 6.46 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.80 (dq, *J*=9Hz, *J*=1.5Hz, 2H), 7.97 (dd, *J*=9Hz, *J*=3Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.46-8.50 (m, 3H), 8.82 (d, *J*=2.5Hz, 1H), 10.22 (s, 1H), 13.86 (brs, 1H); ESIMS found for C₂₅H₂₇N₇O *m/z* 442.4 (M+H)

【0579】

実施例6

N-(6-(2-フルオロフェノキシ)ピリジン-3-イル)-5-(ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド(18)の調製を以下のスキーム32に示す。

10



20

30

スキーム32

【0580】

段階1

DMF (80mL) および水 (16mL) 中のメチル5-プロモ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキシレート (CXVII) (7.0g、20.6mmol) の溶液に、K₃PO₄ (6.56g、30.9mmol)、ピリジン-3-イルボロン酸 (CXXXI) (2.79g、22.7mmol)、Pd(PPh₃)₄ (1.19g、1.03mmol) を加え、溶液をアルゴンでバージし、90°で3時間加熱した。溶液を室温に冷却し、次いで減圧下で濃縮した。残留物をDCMに溶解させ、水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、次いで真空下で蒸発させた。残留物をシリカゲルカラム上で精製して (100% DCM 1.5:98.5 MeOH:DCM)、メチル5-(ピリジン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキシレート (CXXXIX) を橙色油状物として得、これを室温で固化させた (6.28g、18.6mmol、収率90%)。ESIMS C₁₉H₁₉N₃O₃に対する実測値 *m/z* 338.0 (M+H)。

40

【0581】

段階2

スキーム25、段階4に記載の手順に従って、中間体5-(ピリジン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボン酸 (CXL) の調製を行った。白色固体 (900mg、2.78mmol、収率15%)。ESIMS C₁₈H₁₇N₃O₃に対する実測値 *m/z* 324.1 (M+H)。

50

【 0 5 8 2 】

段階3

スキーム28、段階3に記載の手順に従って、中間体N- (6- (2- フルオロフェノキシ) ピリジン-3-イル) -5- (ピリジン-3-イル) -1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-インダゾール-3-カルボキサミド (CXL1) の調製を行った。オフホワイト色固体 (207mg、0.41mmol、収率66%)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 1.60-1.69 (m, 2H), 1.76-1.87 (m, 1H), 2.03-2.13 (m, 2H), 2.56-2.65 (m, 1H), 3.84 (dt, *J*=11Hz, *J*=4Hz, 1H), 3.99 (t, *J*=11Hz, 1H), 6.07 (dd, *J*=10Hz, *J*=2Hz, 1H), 6.98 (dd, *J*=3Hz, *J*=2Hz, 1H), 7.03-7.08 (m, 2H), 7.14 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.46 (t, *J*=7Hz, 1H), 7.61 (dd, *J*=8Hz, *J*=5Hz, 1H), 7.91 (dd, *J*=9Hz, *J*=2Hz, 1H), 8.05 (d, *J*=9Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.37 (dd, *J*=9Hz, *J*=3Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.64 (dd, *J*=5Hz, *J*=2Hz, 1H), 8.66 (d, *J*=3Hz, 1H), 9.00 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.59 (s, 1H); ESIMS found for C₂₉H₂₄FN₅O₃ *m/z* 509.2 (M+H)

10

【 0 5 8 3 】

段階4

スキーム28、段階4に記載の手順に従って、N- (6- (2- フルオロフェノキシ) ピリジン-3-イル) -5- (ピリジン-3-イル) -1H-インダゾール-3-カルボキサミド (18) の調製を行った。白色固体 (128mg、0.30mmol、収率54.7%)。

20

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 7.16 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.23-7.39 (m, 4H), 7.52 (dd, *J*=8Hz, *J*=5Hz, 1H), 7.79-7.85 (m, 2H), 8.13 (td, *J*=8Hz, *J*=2Hz, 1H), 8.38 (dd, *J*=9Hz, *J*=3Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.56 (d, *J*=3Hz, 1H), 8.59 (dd, *J*=5Hz, *J*=1Hz, 1H), 8.93 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.65 (s, 1H), 13.96 (brs, 1H); ESIMS found for C₂₄H₁₆FN₅O₂ *m/z* 426.0 (M+H)

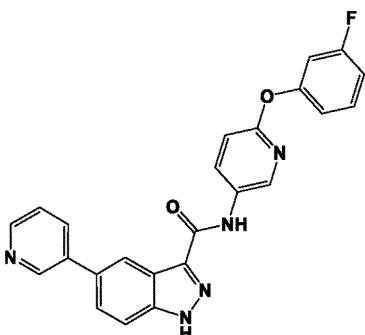
20

【 0 5 8 4 】

上記実施例6に記載の手順に従って、以下の化合物を調製した。

【 0 5 8 5 】

30



19

40

N- (6- (3- フルオロフェノキシ) ピリジン-3-イル) -5- (ピリジン-3-イル) -1H-インダゾール-3-カルボキサミド19

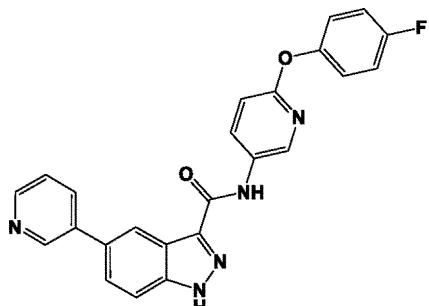
【 0 5 8 6 】

オフホワイト色固体 (148mg、0.35mmol、収率89.3%)。

¹H NMR (DMSO-d₆)

δ ppm 6.98 (dd, *J*=8Hz, *J*=2Hz, 1H), 7.01-7.06 (m, 2H), 7.13 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.44 (q, *J*=7Hz, 1H), 7.53 (dd, *J*=8Hz, *J*=5Hz, 1H), 7.80-7.85 (m, 2H), 8.14 (td, *J*=6Hz, *J*=2Hz, 1H), 8.40 (dd, *J*=9Hz, *J*=3Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.60 (dd, *J*=5Hz, *J*=1Hz, 1H), 8.69 (d, *J*=3Hz, 1H), 8.93 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.71 (s, 1H), 13.99 (s, 1H); ESIMS found for C₂₄H₁₆FN₅O₂ *m/z* 426.0 (M+H)

【 0 5 8 7 】



20

10

N- (6- (4- フルオロフェノキシ) ピリジン -3- イル) -5- (ピリジン -3- イル) -1H- インダゾール -3- カルボキサミド 20

20

【 0 5 8 8 】

白色固体 (82mg、0.19mmol、収率91.8%)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm

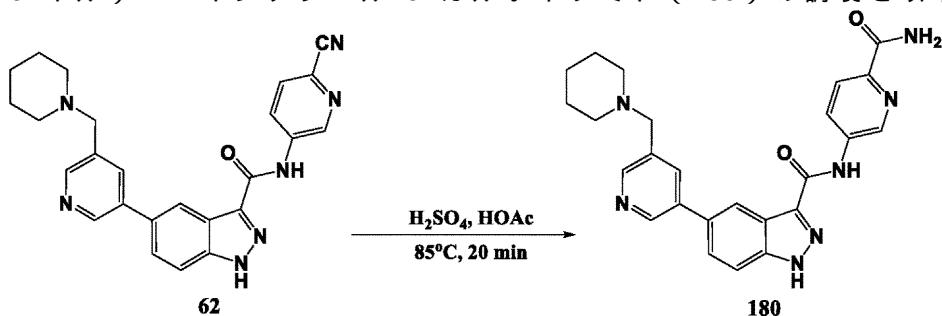
7.08 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.15-7.21 (m, 2H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.67 (dd, *J*=8Hz, *J*=5Hz, 1H), 7.81-7.88 (m, 2H), 8.31 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.36 (dd, *J*=9Hz, *J*=3Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.63 (d, *J*=3Hz, 1H), 8.66 (dd, *J*=5Hz, *J*=1Hz, 1H), 9.02 (d, 2Hz, 1H), 10.67 (s, 1H), 14.00 (s, 1H); ESIMS found for C₂₄H₁₆FN₅O₂ *m/z* 426.0 (M+H)

【 0 5 8 9 】

30

実施例7

N- (6- カルバモイルピリジン -3- イル) -5- (5- (ピペリジン -1- イルメチル) ピリジン -3- イル) -1H- インダゾール -3- カルボキサミド (180) の調製を以下のスキーム33に示す。



40

スキーム 33

【 0 5 9 0 】

段階1

85 に加熱した氷酢酸 (2mL) 中のN- (6- シアノピリジン -3- イル) -5- (ピペリジン -1- イルメチル) ピリジン -3- イル) -1H- インダゾール -3- カルボキサミド (62) (200mg、0.45mmol) の溶液に、硫酸 (2mL) を慎重に滴下した。反応物を85 でさらに20分間加熱した後、氷中に注ぎ入れた。5Nの冷NH₄OHを用いて溶液を塩基性化した。形成された固体を濾過し、冷水で洗浄し、真空下で乾燥させた。乾燥固体をDCMに懸濁し、数滴のMeOH

50

を加えた。不溶性固体を濾過し、廃棄した。濾液を濃縮し、DCMに再度懸濁し、15分間煮沸し、濾過した。固体を真空下で乾燥させて、N-(6-カルバモイルピリジン-3-イル)-5-(5-(ピペリジン-1-イルメチル)ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド(180)を白色固体(192mg、0.42mmol、収率93.7%)として得た。

¹H NMR(DMSO-d₆) δ

ppm 1.36-1.42 (m, 2H), 1.48-1.55 (m, 4H), 2.38 (brs, 4H), 3.56 (s, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.65 (d, J=9Hz, 1H), 7.80 (d, J=9Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.45 (d, J=2Hz, 1H), 8.54 (dd, J=9Hz, J=2.5Hz, 1H), 8.80 (d, J=2Hz, 1H), 9.15 (d, J=2Hz, 1H), 10.83 (brs, 1H);
ESIMS found for C₂₅H₂₅N₇O₂ m/z 456.4 (M+H)

10

【0591】

投与および薬学的組成物

いくつかの態様は、(a)安全かつ治療有効量のインダゾール-3-カルボキサミド、またはその対応する鏡像異性体、ジアステレオ異性体もしくは互変異性体、または薬学的に許容される塩および(b)薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物として、本明細書において記載される化合物を投与する工程を含む。

【0592】

いくつかの態様では、本明細書において記載の方法は、(一緒にまたは順次投与される)他の公知の薬剤と組み合わせて本発明の化合物を投与する工程をさらに含む。

20

【0593】

本明細書において開示される化合物またはその薬学的に許容される塩の投与は、限定するものではないが、経口、皮下、静脈内、鼻腔内、局所、経皮、腹腔内、筋肉内、肺内、経膣、経直腸、オントロジー的、神経耳科学的、眼内、結膜下、前眼房注射、硝子体内、腹腔内、髄腔内、囊胞内、胸膜内、傷洗浄、口腔内、腹部内、関節内、耳内、気管支内、包内、髄膜内、吸入、気管内もしくは気管支内点滴注入、肺腔中への直接点滴注入、脊髄内、滑液囊内、胸腔内、胸腔洗浄、硬膜外、鼓室内、大槽内、血管内、脳室内、骨内、感染した骨の洗浄、またはプロテーゼとの任意の混合材の部分としての適用によるものなど、類似の用途に役立つ薬剤の許容される投与様式のいずれかによるものであり得る。適応症の治療には経口および非経口投与が通例である。

30

【0594】

薬学的使用を意図した本発明の化合物は、結晶または非晶質生成物として投与されてもよい。薬学的に許容される組成物には、固体、半固体、液体、溶液、コロイド、リポソーム、エマルジョン、懸濁液、複合体、コアセルベートおよびエアロゾルが挙げられ得る。剤形、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、液剤、懸濁剤、坐剤、エアロゾル剤、インプラント、制御放出など。それらは、例えば、沈殿、結晶化、ミリング、グラインディング、超臨界流体処理、コアセルベーション、コンプレックスコアセルベーション、カプセル化、乳化、複合体形成、凍結乾燥、噴霧乾燥または蒸発乾燥などの方法によって、固体 plug、粉末またはフィルムとして得られてもよい。この目的のために、マイクロ波または高周波乾燥を使用してもよい。また、化合物は、所定の速度での持続性および/または持効性、パルス投与のために、デポー注射、浸透圧ポンプ、丸剤(錠剤およびまたはカプセル剤)、経皮(エレクトロトランスポートを含む)パッチ、インプラントなどを含む持続放出または制御放出剤形で投与することができる。

40

【0595】

化合物は、単独で、またはさらに典型的には従来の薬学的担体、賦形剤などと組み合わせて投与することができる。用語「賦形剤」は、本明細書では、本発明の化合物以外の任意の成分を説明するために使用される。薬学的に許容される賦形剤には、限定するものではないが、イオン交換剤、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、d- -トコフェロールポリエチレングリコール1000スクシネートなどの自己乳化薬物送達系(SEDDS)、Tween、ポロキサマー、または他の同様のポリマー送達基質などの薬学的剤形に使用

50

される界面活性剤、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸塩などの緩衝物質、トリス、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩などの塩または電解質、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシルメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマーおよび羊毛脂が挙げられる。-、-および-シクロデキストリンなどのシクロデキストリン、もしくは2-および3-ヒドロキシプロピル-b-シクロデキストリンを含むヒドロキシアルキルシクロデキストリンなどの化学修飾誘導体、または他の可溶化誘導体も、本明細書において記載の式の化合物の送達を増強するために都合よく使用することができる。本明細書において記載の化合物を0.005%～100%の範囲で含有し、残りが非毒性担体から構成されている剤形または組成物を調製してもよい。企図される組成物は、0.001%～100%の活性成分、一態様では0.1～95%、別の態様では75～85%、さらなる態様では20～80%の活性成分を含有してもよく、そのような剤形の実際の調製法は当業者には公知であるか、明らかであろう。例えば、Remington:The Science and Practice of Pharmacy,21st Edition (Lippincott Williams & Wilkins.2005) を参照されたい。

10

【0596】

好ましい一態様では、組成物は、丸剤または錠剤などの単位剤形の形態をとり、したがって組成物は、活性成分に加えて、乳糖、ショ糖、リン酸二カルシウムなどの希釈剤；ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤；およびデンプン、アカシアゴム、ポリビニルピロリジン、ゼラチン、セルロース、セルロース誘導体などの結合剤を含有してもよい。別の固形剤形では、カプセル（ゼラチンまたはセルロースベースのカプセル）に、粉末、マルメ（marume）、溶液または懸濁液（例えば、炭酸プロピレン、植物油、PEG、ポロキサマー-124またはトリグリセリド中）を封入する。2つの活性成分が物理的に分離されている単位剤形、例えば、各薬物の顆粒（またはカプセル内の錠剤）を含むカプセル；二層式錠剤；二区画ゲルキャップなども企図される。腸溶コーティングされた経口剤形または遅延放出経口剤形もまた企図される。

20

【0597】

液体の薬学的に投与可能な組成物は、例えば、上記で定義された活性化合物および任意の薬学的補助剤を担体（例えば、水、食塩水、水性デキストロース、グリセロール、グリコール、エタノールなど）に溶解、分散などして溶液、コロイド、リポソーム、エマルジョン、複合体、コアセルベートまたは懸濁液を形成することにより調製することができる。所望であれば、薬学的組成物は、湿潤剤、乳化剤、共溶媒、可溶化剤、pH緩衝化剤など（例えば、酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、シクロデキストリン誘導体、モノラウリン酸ソルビタン、トリエタノールアミンアセテート、トリエタノールアミンオレエートなど）の少量の非毒性補助物質を含有することもできる。

30

【0598】

いくつかの態様では、式（I）の化合物の単位投与量は、ヒトでは0.25mg/Kg～50mg/Kgである。

40

【0599】

いくつかの態様では、式（I）の化合物の単位投与量は、ヒトでは0.25mg/Kg～20mg/Kgである。

【0600】

いくつかの態様では、式（I）の化合物の単位投与量は、ヒトでは0.50mg/Kg～19mg/Kgである。

【0601】

いくつかの態様では、式（I）の化合物の単位投与量は、ヒトでは0.75mg/Kg～18mg/Kgである。

【0602】

いくつかの態様では、式（I）の化合物の単位投与量は、ヒトでは1.0mg/Kg～17mg/Kgで

50

ある。

【0603】

いくつかの態様では、式(Ⅰ)の化合物の単位投与量は、ヒトでは1.25mg/Kg～16mg/Kgである。

【0604】

いくつかの態様では、式(Ⅰ)の化合物の単位投与量は、ヒトでは1.50mg/Kg～15mg/Kgである。

【0605】

いくつかの態様では、式(Ⅰ)の化合物の単位投与量は、ヒトでは1.75mg/Kg～14mg/Kgである。

【0606】

いくつかの態様では、式(Ⅰ)の化合物の単位投与量は、ヒトでは2.0mg/Kg～13mg/Kgである。

【0607】

いくつかの態様では、式(Ⅰ)の化合物の単位投与量は、ヒトでは3.0mg/Kg～12mg/Kgである。

【0608】

いくつかの態様では、式(Ⅰ)の化合物の単位投与量は、ヒトでは4.0mg/Kg～11mg/Kgである。

【0609】

いくつかの態様では、式(Ⅰ)の化合物の単位投与量は、ヒトでは5.0mg/Kg～10mg/Kgである。

【0610】

いくつかの態様では、組成物は、正確な用量の単回投与に適した単位剤形で提供される。

【0611】

いくつかの態様では、組成物は、正確な用量の1日2回投与に適した単位剤形で提供される。

【0612】

いくつかの態様では、組成物は、正確な用量の1日3回投与に適した単位剤形で提供される。

【0613】

注射剤は、液剤、コロイド、リポソーム、複合体、コアセルベートもしくは懸濁剤として、エマルジョンとして、または注射前に液体中に再構成するのに適した固形形態のいずれかの従来の形態で調製することができる。そのような非経口組成物に含有される活性化合物の割合は、その特定の性質、ならびにその化合物の活性および対象の必要性に大きく依存する。しかし、溶液中0.01%～10%の活性成分の割合が使用可能であり、組成物が、その後上記の割合に希釈され得る固体または懸濁液であれば、さらに高くてもよい。

【0614】

いくつかの態様では、注射は腱内注射であり得る。

【0615】

いくつかの態様では、組成物は溶液中に0.1～10%の活性剤を含む。

【0616】

いくつかの態様では、組成物は溶液中に0.1～5%の活性剤を含む。

【0617】

いくつかの態様では、組成物は溶液中に0.1～4%の活性剤を含む。

【0618】

いくつかの態様では、組成物は溶液中に0.15～3%の活性剤を含む。

【0619】

いくつかの態様では、組成物は溶液中に0.2～2%の活性剤を含む。

10

20

30

40

50

【0620】

いくつかの態様では、組成物は、1～96時間にわたる静脈内注入による連続投与に適した剤形で提供される。

【0621】

いくつかの態様では、組成物は、1～72時間にわたる静脈内注入による連続投与に適した剤形で提供される。

【0622】

いくつかの態様では、組成物は、1～48時間にわたる静脈内注入による連続投与に適した剤形で提供される。

【0623】

いくつかの態様では、組成物は、1～24時間にわたる静脈内注入による連続投与に適した剤形で提供される。

【0624】

いくつかの態様では、組成物は、1～12時間にわたる静脈内注入による連続投与に適した剤形で提供される。

【0625】

いくつかの態様では、組成物は、1～6時間にわたる静脈内注入による連続投与に適した剤形で提供される。

【0626】

いくつかの態様では、これらの組成物は、 $5\text{mg}/\text{m}^2 \sim 300\text{mg}/\text{m}^2$ の用量でヒトに静脈内注入することによって投与することができる。

【0627】

いくつかの態様では、これらの組成物は、 $5\text{mg}/\text{m}^2 \sim 200\text{mg}/\text{m}^2$ の用量でヒトに静脈内注入することによって投与することができる。

【0628】

いくつかの態様では、これらの組成物は、 $5\text{mg}/\text{m}^2 \sim 100\text{mg}/\text{m}^2$ の用量でヒトに静脈内注入することによって投与することができる。

【0629】

いくつかの態様では、これらの組成物は、 $10\text{mg}/\text{m}^2 \sim 50\text{mg}/\text{m}^2$ の用量でヒトに静脈内注入することによって投与することができる。

【0630】

いくつかの態様では、これらの組成物は、 $50\text{mg}/\text{m}^2 \sim 200\text{mg}/\text{m}^2$ の用量でヒトに静脈内注入することによって投与することができる。

【0631】

いくつかの態様では、これらの組成物は、 $75\text{mg}/\text{m}^2 \sim 175\text{mg}/\text{m}^2$ の用量でヒトに静脈内注入することによって投与することができる。

【0632】

いくつかの態様では、これらの組成物は、 $100\text{mg}/\text{m}^2 \sim 150\text{mg}/\text{m}^2$ の用量でヒトに静脈内注入することによって投与することができる。

【0633】

好みの一態様では、組成物は、例えばネブライザー、定量吸入器、アトマイザー、霧吹き器、エアロゾル、乾燥粉末吸入器、注入器、液体点滴注入または他の好適な装置もしくは技術を介して、気道（鼻および肺を含む）に投与することができる。

【0634】

いくつかの態様では、鼻を介した吸入のために、鼻粘膜への送達を目的としたエアロゾルが提供される。鼻腔への最適な送達のためには、約5～約100ミクロンの吸入粒径が有用であり、約10～約60ミクロンの粒径が好み。経鼻送達の場合、鼻粘膜に対する密着を最大にし、投与された製剤の肺沈着を最小にするか防止するためには、さらに大きい吸入粒径が望ましい。いくつかの態様では、鼻または口を介した吸入のために、肺への送達を目的としたエアロゾルが提供される。肺への最適な送達のためには、 $10\mu\text{m}$ 以下の吸入さ

10

20

30

40

50

れる空気力学的粒径が有用であり、約0.1~10ミクロンの空気力学的粒径が好ましい。吸入される粒子は、溶解された薬物を含有する液体小滴、懸濁された薬物粒子を含有する液体小滴（薬物が懸濁化媒体中に不溶性である場合）、純粹な原薬の乾燥粒子、賦形剤と混合された原薬、リポソーム、エマルジョン、コロイド系、コアセルベート、薬物ナノ粒子の凝集物、または埋め込まれた薬物ナノ粒子を含有する希釈剤の乾燥粒子と定義され得る。

【0635】

いくつかの態様では、（全身または局所のいずれかの）呼吸器送達を意図した本明細書において開示の式（I）の化合物は、水性製剤として、非水性溶液もしくは懸濁剤として、アルコールを含むもしくは含まないハロゲン化炭化水素噴射剤中の懸濁液もしくは溶液として、コロイド系として、エマルジョンとして、コアセルベートとして、または乾燥粉末として投与することができる。水性製剤は、液圧式もしくは超音波式の噴霧のいずれかを用いる液体ネプライザーによって、または改良されたマイクロポンプシステム（例えば、ソフトミスト吸入器、Aerodose（登録商標）またはAERx（登録商標）システム）によって、エアロゾル化され得る。噴射剤に基づくシステムは、好適な加圧式定量吸入器（pMDI）を使用してもよい。乾燥粉末は、原薬を効果的に分散させることができる乾燥粉末吸入装置（DPI）を使用してもよい。適切な装置を選択することによって、所望の粒径および分布を達成することができる。

【0636】

いくつかの態様では、本明細書において開示される式（I）の組成物は、様々な方法によって耳に投与することができる。例えば、正円窓カテーテル（例えば、米国特許第6,440,102号および米国特許第6,648,873号）を使用することができる。

【0637】

あるいは、製剤は、外耳と中耳との間で使用するためのウィック（wick）内に組み込むことができるか（例えば、米国特許第6,120,484号）、コラーゲンスponジまたは他の固体支持体に吸収させることができる（例えば、米国特許第4,164,559号）。

【0638】

所望であれば、本発明の製剤をゲル製剤に組み込むことができる（例えば、米国特許第4,474,752号および米国特許第6,911,211号）。

【0639】

いくつかの態様では、耳への送達を意図した本明細書において開示の式（I）の化合物は、埋め込まれたポンプおよび送達系を介し、針を通して中耳または内耳（蝸牛）に直接投与することができるか、蝸牛インプラントスタイルット電極チャネル、または限定するものではないが、側頭骨から蝸牛への針などの代替の作製された薬物送達チャネルを通して投与することができる。

【0640】

他の選択肢には、マルチチャネル電極、またはこの目的のために薄膜中に作られた特別に埋め込まれた薬物送達チャネル（経路）を有する電極上にコーティングされた薄膜を通したポンプによる送達が挙げられる。他の態様では、酸性または塩基性の固体ガシクリジンは、体外または体内埋め込みポンプシステムのリザーバから送達することができる。

【0641】

本発明の製剤はまた、中耳、内耳または蝸牛内への鼓室内注射によって耳に投与することができる（例えば、米国特許第6,377,849号および米国特許出願第11/337,815号）。

【0642】

治療剤の鼓室内注射とは、鼓膜を越えて中耳および/または内耳に治療剤を注射する技術である。一態様では、本明細書において記載の製剤は、経鼓室注射を介して正円窓膜上に直接投与される。別の態様では、本明細書において記載のイオンチャネル調節剤耳許容（auris-acceptable）製剤は、内耳への非経鼓室アプローチを介して正円窓膜上に投与される。追加の態様では、本明細書において記載の製剤は、蝸牛窓稜の改変を含む、正円窓膜への外科的アプローチによって、正円窓膜上に投与される。

10

20

30

40

50

【 0 6 4 3 】

いくつかの態様では、式(1)の化合物は、カカオ脂または他のグリセリド、ならびにポリビニルピロリドン、PEG(例えばPEG軟膏剤)などの合成ポリマーなどの通常の坐剤用基剤を含有する浣腸剤、直腸用ゲル剤、直腸用フォーム、直腸用エアロゾル、坐剤、ゼリー状坐剤または停留浣腸剤などの直腸用組成物中に配合される。組成物の坐剤形態では、限定するものではないが、任意でカカオ脂と組み合わせた脂肪酸グリセリドの混合物などの低融点ワックスが最初に融解される。

【 0 6 4 4 】

薬物(溶液、コロイド、懸濁液または複合体のいずれかとして)の直腸投与用の坐剤は、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融解するか浸食され/溶解し、薬物を放出する好適な非刺激性賦形剤と薬物とを混合することによって、調製することができる。そのような材料には、カカオ脂、グリセリンゼラチン、水素添加植物油、ポロキサマー、様々な分子量のポリエチレングリコールの混合物およびポリエチレングリコールの脂肪酸エステルが挙げられる。

10

【 0 6 4 5 】

いくつかの態様では、組成物は経皮パッチによって投与することができる。

【 0 6 4 6 】

他の送達様式は、生分解性または非生分解性足場の使用を含む。

【 0 6 4 7 】

濃度および投与量の値はまた、軽減されるべき状態の重症度によっても変わり得ることに留意すべきである。さらに、特定の患者については、個々の必要性、および組成物の投与を管理または監督している人の専門的判断に従って特定の投与計画を経時的に調整すべきであり、本明細書において記載の濃度範囲は例示にすぎず、特許請求する組成物の範囲または実施を限定する意図はないことがさらに理解されるべきである。

20

【 0 6 4 8 】

固体組成物は、薬物の物理化学的性質、所望の溶解速度、費用の問題および他の基準に応じて、様々な異なる種類の剤形で提供することができる。一態様では、固体組成物は一単位である。これは、薬物の一単位用量が单一の物理的に成形された固形形態または物品に含まれることを意味する。言い換えば、固体組成物は凝集性であり、これは単位が非凝集性である複数の単位剤形とは対照的である。

30

【 0 6 4 9 】

固体組成物用の剤形として使用され得る一単位の例には、圧縮錠剤などの錠剤、フィルム様単位、箔様単位、ウエハース、凍結乾燥基質単位などが挙げられる。好ましい態様では、固体組成物は高度に多孔質の凍結乾燥形態である。時にウエハースまたは凍結乾燥錠剤とも呼ばれるそのような凍結乾燥物は、それらの急速な崩壊のために特に有用であり、これはまた活性化合物の急速な溶解を可能にする。

【 0 6 5 0 】

一方、用途によっては、固体組成物はまた、上記で定義された複数の単位剤形として形成されてもよい。複数の単位の例は、粉末、顆粒、微粒子、ペレット、ミニ錠剤、ビーズ、凍結乾燥粉末などである。一態様では、固体組成物は凍結乾燥粉末である。このような分散凍結乾燥系は多数の粉末粒子を含み、粉末の形成に使用される凍結乾燥プロセスのために、各粒子は不規則な多孔質微細構造を有し、これを通して粉末は極めて急速に水を吸収することができ、その結果、速やかに溶解する。発泡性組成物もまた、化合物の迅速な分散および吸収を助けるために企図される。

40

【 0 6 5 1 】

急速な薬物溶解を達成することができる別の種類の多粒子系は、薬物が個々の粒子の外面に位置するように薬物によってコーティングされた、水溶性賦形剤由来の粉末、顆粒またはペレットのものである。この種類の系では、そのようなコーティング粒子のコアを調製するためには、水溶性低分子量賦形剤が有用であり、続いて、薬物と好ましくは1つまたは複数の追加の賦形剤、例えば結合剤、造孔剤、糖類、糖アルコール、膜形成ポリマー

50

、可塑剤、または薬学的コーティング組成物に使用される他の賦形剤とを含むコーティング組成物によって、コーティング粒子をコーティングすることができる。

【0652】

本明細書ではキットも提供される。典型的には、キットは、本明細書において記載の1つまたは複数の化合物または組成物を含む。特定の態様では、キットは、例えば、上記の化合物を送達または投与するための1つまたは複数の送達系と、キットの使用のための指示書（例えば、患者を治療するための説明書）とを含むことができる。別の態様では、キットは、本明細書において記載の化合物または組成物と、癌患者に内容物を投与することを示すラベルとを含むことができる。別の態様では、キットは、本明細書において記載の化合物または組成物と、内容物が、腱障害、皮膚炎、乾癬、モルフェア、魚鱗癬、レイノー症候群およびダリエー病からなる群より独立して選択される1つまたは複数の疾患または状態を有する患者に投与されること、および/または創傷治癒を促進するためのものであることを示すラベルとを含むことができる。

10

【0653】

本発明の活性化合物の実際の用量は、特定の化合物および治療されるべき状態に応じて決まる。適切な用量の選択は、十分に当業者の知識の範囲内である。

【0654】

治療方法

本明細書において提供される化合物および組成物は、1つまたは複数のWntタンパク質を含み得るWnt経路の1つまたは複数の構成要素の阻害剤および/または調節剤として使用することができ、したがって異常なWntシグナル伝達が関係する様々な障害および疾患を治療するために使用することができる。非限定的な例には、腱障害、皮膚炎、乾癬、モルフェア、魚鱗癬、レイノー症候群およびダリエー病からなる群より独立して選択される1つまたは複数の疾患または状態が挙げられる。特定の態様では、本明細書において提供される化合物および組成物は、創傷治癒を促進するために使用することができる。

20

【0655】

いくつかの態様では、該方法は、そのような治療を必要とする患者に、少なくとも1つの他の薬剤と（同時にまたは順次に）組み合わせて、有効量の式（I）の化合物のうち1つまたは複数を投与する工程をさらに含む。

【0656】

いくつかの態様では、該方法は、治療有効量の式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤と、任意で少なくとも1つの他の薬剤とを含む薬学的組成物を投与する工程をさらに含む。

30

【0657】

いくつかの態様では、1つまたは複数の疾患または状態は腱障害である。特定の態様では、腱障害は腱症である。特定の態様では、腱障害は腱炎である。特定の態様では、腱障害は腱鞘炎である。

【0658】

腱は、通常骨に筋肉をつなぐ線維結合組織の帯である。健康な腱には、隙間なく密集したI型コラーゲン線維の平行な配列が含まれるだけでなく、少量のエラスチンおよびプロテオグリカンも含まれる。腱が受傷すると治癒が遅くなることがある、元の力を取り戻すことができないこともある。部分的な裂傷は、正常な腱よりも弱い無秩序なIII型コラーゲンの急速な産生によって治癒する。腱の損傷領域では傷害が再発することが多い。

40

【0659】

本発明の方法によって治療され得る腱には、人体または哺乳動物の体の任意の腱が挙げられる。腱の非限定的な例には、膝蓋腱、前脛骨筋腱（anterior tibialis tendon）、アキレス腱、膝窩腱（hamstring tendon）、半腱様筋腱、薄筋腱、外転筋腱、内転筋腱、棘上筋腱、棘下筋腱、肩甲下筋腱、小円筋腱、屈筋腱、大腿直筋腱、後脛骨筋腱および大腿四頭筋腱が挙げられる。

【0660】

50

いくつかの態様では、腱は、足 (foot) または足首の腱、例えば、長母趾伸筋、長母指屈筋、長指伸筋、短指伸筋、長腓骨筋、短腓骨筋、短母指屈筋、長指屈筋、後脛骨筋、アキレス腱および足底筋膜である。

【0661】

いくつかの態様では、腱は、脚 (leg) の腱、例えば、膝蓋腱、前脛骨筋腱、アキレス腱、膝窩腱、半腱様筋腱、薄筋腱、外転筋腱、内転筋腱、屈筋腱、大腿直筋腱、後脛骨筋腱および大腿四頭筋腱である。

【0662】

いくつかの態様では、腱は、肩の腱、例えば、棘上筋腱、棘下筋腱、肩甲下筋腱および小円筋腱 (回旋腱板複合体 (rotator cuff complex)) である。 10

【0663】

いくつかの態様では、腱は、肘の腱、例えば、二頭筋腱、三頭筋腱、短橈側手根伸筋、一般的な伸筋腱、指伸筋、小指伸筋、尺側手根伸筋、回外筋、一般的な屈筋腱、円回内筋、橈側手根屈筋、長掌筋、尺側手根屈筋および浅指筋 (digitorum superficialis) である。いくつかの態様では、腱は手首の腱である。いくつかの態様では、手首の腱は、二頭筋腱、三頭筋腱、短橈側手根伸筋、一般的な伸筋腱、指伸筋、小指伸筋、尺側手根伸筋、回外筋、一般的な屈筋腱、円回内筋、橈側手根屈筋、長掌筋、尺側手根屈筋、浅指筋、短母指屈筋、長母指屈筋、短母指外転筋、長母指外転筋、深指屈筋、浅指屈筋、短母指伸筋および長母指伸筋からなる群より選択される。いくつかの態様では、腱は手の腱である。いくつかの態様では、手の腱は、短母指屈筋、長母指屈筋、短母指外転筋、長母指外転筋、深指屈筋、浅指屈筋、短母指伸筋および長母指伸筋からなる群より選択される。 20

【0664】

腱障害の非限定的な例には、鎖骨または膝蓋腱障害、膝蓋腱炎；脛骨内側過労性症候群；アキレス腱障害、外側上顆炎または「テニス肘」；内側上顆炎または「ゴルフ肘」；足底筋膜炎；および回旋腱板腱障害が挙げられる。

【0665】

いくつかの態様では、腱障害は、回旋腱板腱障害、例えば、棘上筋腱障害、棘下筋腱障害、肩甲下筋腱障害および小円筋腱障害である。

【0666】

いくつかの態様では、腱障害は、主に短橈側手根伸筋 (ECRB) 腱における上腕骨外顆付着点の伸筋群起始点の外側上顆炎または「テニス肘」である。いくつかの態様では、腱障害は、内側上腕骨顆の円回内筋と橈側手根屈筋起始点との間の接点における内側上顆炎または「ゴルフ肘」である。 30

【0667】

いくつかの態様では、腱障害は膝蓋腱障害である。いくつかの態様では、腱障害はアキレス腱障害である。いくつかの態様では、腱障害は足底筋膜炎である。いくつかの態様では、腱障害は内側足底筋膜炎である。いくつかの態様では、腱障害は外側足底筋膜炎である。

【0668】

いくつかの態様では、腱障害は腱症である。いくつかの態様では、腱症は、長母趾伸筋腱症、長母指屈筋腱症、長指伸筋腱症、短指伸筋腱症、長腓骨筋腱症、短腓骨筋腱症、短母指屈筋腱症、長指屈筋腱症、後脛骨筋腱症、アキレス腱症および足底筋膜腱症からなる群より選択される。いくつかの態様では、腱症は、膝蓋腱症、前脛骨腱症、膝窩腱症、半腱様筋腱症、薄筋腱症、外転筋腱症および内転筋腱症からなる群より選択される。いくつかの態様では、腱症は、屈筋腱症、大腿直筋腱症、後脛骨筋腱症および大腿四頭筋腱症からなる群より選択される。いくつかの態様では、腱症は、棘上筋腱症、棘下筋腱症、肩甲下筋腱症および小円筋腱症からなる群より選択される。 40

【0669】

いくつかの態様では、腱症は、二頭筋腱症、三頭筋腱症、短橈側手根伸筋腱症、一般的な伸筋腱症、指伸筋腱症、小指伸筋腱症、尺側手根伸筋腱症、回外筋腱症、一般的な屈筋

10

20

30

40

50

腱症、円回内筋腱症、橈側手根屈筋腱症、長掌筋腱症、尺側手根屈筋腱症および浅指筋腱症からなる群より選択される。いくつかの態様では、腱症は、二頭筋腱症、三頭筋腱症、短橈側手根伸筋腱症、一般的な伸筋腱症、指伸筋腱症、小指伸筋腱症、尺側手根伸筋腱症、回外筋腱症、一般的な屈筋腱症、円回内筋腱症、橈側手根屈筋腱症、長掌筋腱症、尺側手根屈筋腱症、浅指筋腱症、短母指屈筋腱症、長母指屈筋腱症、短母指外転筋腱症、長母指外転筋腱症、深指屈筋腱症、浅指屈筋腱症、短母指伸筋腱症および長母指伸筋腱症からなる群より選択される。いくつかの態様では、腱症は、短母指屈筋腱症、長母指屈筋腱症、短母指外転筋腱症、長母指外転筋腱症、深指屈筋腱症、浅指屈筋腱症、短母指伸筋腱症および長母指伸筋腱症からなる群より選択される。

【0670】

10

いくつかの態様では、腱障害は腱炎である。いくつかの態様では、腱炎は、長母趾伸筋腱炎、長母指屈筋腱炎、長指伸筋腱炎、短指伸筋腱炎、長腓骨筋腱炎、短腓骨筋腱炎、短母指屈筋腱炎、長指屈筋腱炎、後脛骨筋腱炎、アキレス腱炎および足底筋膜腱炎からなる群より選択される。いくつかの態様では、腱炎は、膝蓋腱炎、前脛骨腱炎、膝窩腱炎、半腱様筋腱炎、薄筋腱炎、外転筋腱炎および内転筋腱炎からなる群より選択される。いくつかの態様では、腱炎は、屈筋腱炎、大腿直筋腱炎、後脛骨筋腱炎および大腿四頭筋腱炎からなる群より選択される。いくつかの態様では、腱炎は、棘上筋腱炎、棘下筋腱炎、肩甲下筋腱炎および小円筋腱炎からなる群より選択される。

【0671】

20

いくつかの態様では、腱炎は、二頭筋腱炎、三頭筋腱炎、短橈側手根伸筋腱炎、一般的な伸筋腱炎、指伸筋腱炎、小指伸筋腱炎、尺側手根伸筋腱炎、回外筋腱炎、一般的な屈筋腱炎、円回内筋腱炎、橈側手根屈筋腱炎、長掌筋腱炎、尺側手根屈筋腱炎および浅指筋腱炎からなる群より選択される。いくつかの態様では、腱炎は、二頭筋腱炎、三頭筋腱炎、短橈側手根伸筋腱炎、一般的な伸筋腱炎、指伸筋腱炎、小指伸筋腱炎、尺側手根伸筋腱炎、回外筋腱炎、一般的な屈筋腱炎、円回内筋腱炎、橈側手根屈筋腱炎、長掌筋腱炎、尺側手根屈筋腱炎、浅指筋腱炎、短母指屈筋腱炎、長母指屈筋腱炎、短母指外転筋腱炎、長母指外転筋腱炎、深指屈筋腱炎、浅指屈筋腱炎、短母指伸筋腱炎および長母指伸筋腱炎からなる群より選択される。いくつかの態様では、腱炎は、短母指屈筋腱炎、長母指屈筋腱炎、短母指外転筋腱炎、長母指外転筋腱炎、深指屈筋腱炎、浅指屈筋腱炎、短母指伸筋腱炎、石灰性腱炎および長母指伸筋腱炎からなる群より選択される。

30

【0672】

いくつかの態様では、腱炎は、治癒に至らなかった腱の慢性的な酷使による傷害によって引き起こされる。

【0673】

いくつかの態様では、傷害または損傷は、筋肉-腱接合部(筋腱接合部)の極めて近くに局在する。

【0674】

40

いくつかの態様では、腱炎は、瘢痕化および線維症を引き起こす。

【0675】

本発明の方法は、以下のうち1つまたは複数の改善をもたらし得る:患部関節もしくは手足の疼痛軽減、患部関節もしくは手足の硬直軽減、患部関節もしくは手足の可動性の増大、患部関節もしくは手足の強度の増大、腱障害の進行速度の低下、炎症の軽減、腱の強度の増大、または腱強度回復速度の改善。治療の有効性を測定するための様々な方法には、限定するものではないが、上肢障害評価表(Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand Score:DASH)、視覚的アナログスコア(VAS)および握力検査が挙げられる。

【0676】

いくつかの態様では、治療は腱の強度を増大させる。いくつかの態様では、治療は、さらに急速な腱強度回復速度をもたらす。いくつかの態様では、治療は、本発明の化合物の投与から約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20または21日以内に、ベースラインと比較して、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%

50

、約80%、約90%の腱の強度の増大をもたらす。

【0677】

本発明の方法は予防的治療を含み得る。

【0678】

いくつかの態様では、投与は患部への直接注射による。いくつかの態様では、直接注射は、超音波ガイダンスの有無にかかわらず「ペッパリング法 (peppering technique)」を使用して実施される。「ペッパリング法」とは、圧痛領域に針を挿入した後、針を皮膚から出さずに引っ込めて方向を変え、再度挿入することにより複数回の少量注射が実施される注射法である。

【0679】

いくつかの態様では、該方法は、非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) を用いた治療、ステロイド注射、コルチゾン注射、多血小板血漿 (PRP) 注射、理学療法、衝撃波治療、低レベルレーザー療法 (光線療法)、細胞療法および硬化療法を含む抗炎症対策に焦点を合わせた治療により、腱障害の治療、例えば緩和ケアに有効な1つまたは複数の他の治療レジメンおよび/または薬剤を投与する工程をさらに含むことができる。

10

【0680】

いくつかの態様では、1つまたは複数の疾患または状態は乾癬である。非限定的な例には、尋常性乾癬（硬化状乾癬および局面型乾癬を含む）、汎発性膿疱性乾癬（疱疹状膿瘍およびvon Zumbusch病を含む）、稽留性肢端皮膚炎、手掌・足裏の膿疱症、滴状乾癬、関節症性乾癬、他の乾癬（逆乾癬 (inverse psoriasis) を含む）が挙げられる。

20

【0681】

いくつかの態様では、1つまたは複数の疾患または状態は皮膚炎である。非限定的な例には、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎（例えば、アレルギー性接触性皮膚炎、刺激性接触性皮膚炎）、うっ滯性皮膚炎、ステロイド皮膚炎を引き起こす皮膚炎、ステロイド抵抗性の皮膚炎、タクロリムスを使用できない皮膚炎、慢性皮膚炎、紅皮症（例えば、湿疹後の紅皮症 (erythroderma posteczematosa) および皮膚疾患に続発する紅皮症、中毒性紅皮症、小児性落屑性紅皮症ならびに腫瘍隨伴性紅皮症）、湿疹、貨幣状湿疹、異汗性湿疹、皮脂欠乏性湿疹、脂漏性皮膚炎、自家感作性皮膚炎、うっ滯性皮膚炎、蕁麻疹、葉疹、皮膚脈管炎、痒疹、皮膚搔痒症、紅斑（例えば、結節性または多形性）、酒さ、酒さ様皮膚炎、扁平苔癬、光誘発性皮膚炎または毛包性角化症が挙げられる。特定の態様では、皮膚炎は、例えば、ツタウルシ、ウルシまたはウルシ毒などの物質との直接の皮膚接触から生じるアレルギー性接触性皮膚炎などの接触性皮膚炎である。

30

【0682】

いくつかの態様では、1つまたは複数の疾患または状態はモルフェアである。

【0683】

いくつかの態様では、1つまたは複数の疾患または状態は魚鱗癬である。

【0684】

いくつかの態様では、1つまたは複数の疾患または状態はダリエー病である。

【0685】

いくつかの態様では、該方法は、本明細書において記載の皮膚障害を治療するのに有効な1つまたは複数の他の治療レジメンおよび/または薬剤、例えば、コルチコステロイド、免疫調節剤、ビタミンD3およびその類似体、レチノイン酸およびそれらの薬学的に活性な誘導体またはそれらの組合せを投与する工程をさらに含むことができる。薬物の具体的な非限定的な例には、ジプロピオン酸ベタメタゾン、プロピオン酸クロベタゾール、プロピオン酸ハロベタゾール、二酢酸ジフロラゾン、アムシノニド、デソキシメタゾン、フルオシノニド、ハルシノニド、フランカルボン酸モメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、フルオシノニド、プロピオン酸フルチカゾン、トリアムシノロンアセトニド、フルオシノロンアセトニド、フルランドレノロン、デソニド、酪酸ヒドロコルチゾン、吉草酸ヒドロコルチゾン、ジプロピオン酸アルクロメタゾン、ピバル酸フルメタゾン、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、ベナドリル、タクロリムス、ピクロリムス、タザロテ

40

50

ン、イソトレチノイン、シクロスボリン、アントラリン、ビタミンD3、コレカルシフェロール、カルシトリオール、カルシポトリオール、タカルシトール、カルシポトリエン、ゴシポール、4-ヒドロキシエストラジオール、2-ヒドロキシエストラジオール、2-ヒドロキシエストロン、2-ベンズイミダゾリルチオアセトアミド-N-エチル-2-ベンジル (KH7.102)、抗体、核酸またはそれらの組合せが挙げられる。

【0686】

いくつかの態様では、1つまたは複数の疾患または状態はレイノー症候群である。

【0687】

いくつかの態様では、患者はヒトである。

【0688】

いくつかの態様では、式(1)の化合物は、Wnt経路中の1つまたは複数のタンパク質を阻害する。

【0689】

いくつかの態様では、式(1)の化合物は、1つまたは複数のWntタンパク質によって誘導されるシグナル伝達を阻害する。

【0690】

いくつかの態様では、Wntタンパク質は、WNT1、WNT2、WNT2B、WNT3、WNT3A、WNT4、WNT5A、WNT5B、WNT6、WNT7A、WNT7B、WNT8A、WNT8B、WNT9A、WNT9B、WNT10A、WNT10B、WNT11およびWNT16から選択される。

【0691】

いくつかの態様では、式(1)の化合物は、キナーゼ活性を阻害する。

【0692】

いくつかの態様では、式(1)の化合物は、1つまたは複数のWntタンパク質を阻害する。

【0693】

生物学的活性の評価

本明細書において記載の化合物の生物学的活性は、当業者に公知の任意の好適なアッセイ、例えば、国際公開公報第2001/053268号または国際公開公報第2005/009997号を使用して試験することができる。例えば、化合物の活性は、以下に概説される試験方法のうち1つまたは複数を使用して試験されてもよい。

【0694】

別の例では、Wnt生物学的活性、例えば、 β -カテニンの安定化および幹細胞の増殖促進についてインビトロアッセイを利用してよい。Wnt生物学的活性に関するアッセイは β -カテニンの安定化を含み、これは、例えば、候補阻害剤組成物の段階希釈によって測定することができる。Wnt生物学的活性に関する例示的なアッセイでは、候補阻害剤の存在下で、Wnt組成物と細胞、例えば、マウスL細胞とを接触させる。 β -カテニンを安定化するのに十分な期間、通常少なくとも約1時間細胞を培養し、溶解させる。細胞溶解物をSDS PAGEにより分離し、次いでニトロセルロースに転写し、 β -カテニンに特異的な抗体によってプローブする。

【0695】

追加の例では、候補化合物の活性は、アフリカツメガエル副軸バイオアッセイにおいて測定することができる (Leyns,L.et al.Cell (1997),88 (6),747-756)。

【0696】

実施例8

Wnt活性に関する別のスクリーニングアッセイを以下に記載する。ホタルルシフェラーゼ遺伝子の発現を駆動するWnt応答性プロモーターを含むレンチウイルス構築物を癌細胞株（例えば、大腸癌）の細胞に安定に形質導入することによって、レポーター細胞株を生成することができる。

【0697】

SP5プロモーター、すなわちSP5プロモーター由来の8つのTCF/LEF結合部位を有するプロ

10

20

30

40

50

モーターがホタルルシフェラーゼ遺伝子の上流に連結されているレンチウイルス構築物を作製することができる。レンチウイルス構築物にはまた、選択マーカーとしてハイグロマイシン耐性遺伝子を含めることができる。SP5プロモーター構築物を使用して、SW480細胞、すなわち切断APCタンパク質を生成する突然変異したAPC遺伝子を有する大腸癌細胞株に形質導入して、-カテニンの蓄積を調節解除することができる。活性化のために-カテニンを必要としないSV40プロモーターの制御下で、ルシフェラーゼ遺伝子を含有する別のレンチウイルス構築物を用いて、対照細胞株を生成することができる。

【0698】

96ウェルまたは384ウェルプレートに、レポーター構築物を有する培養SW480細胞を1ウェル当たり約10,000細胞で分配することができる。次いで、10マイクロモルの最高濃度を使用して、小分子化合物ライブラリー由来の化合物を半対数希釈でウェルに加えることができる。各細胞型の一連の対照ウェルには、緩衝液および化合物溶媒のみを加える。化合物を加えてから24~40時間後に、例えば、BrightGlo発光試薬(Promega)およびVictor3プレートリーダー(Perkin Elmer)を加えることによって、ルシフェラーゼに対するレポーター活性をアッセイすることができる。DMSOのみを用いて処理した細胞に対して読み取り値を正規化することができ、次いで正規化された活性をEC₅₀計算に使用することができる。表2は、選択されたインダゾール-3-カルボキサミド類似体の活性を示す。

【0699】

【表2】

化合物	EC ₅₀ (nM)	化合物	EC ₅₀ (nM)
1	175 nM	2	5,000 nM
3	200 nM	4	160 nM
5	10,000 nM	6	270 nM
7	110 nM	8	130 nM
9	10,000 nM	11	10,000 nM
12	63 nM	13	1,250 nM
14	106 nM	15	37 nM
16	10,000 nM	18	122 nM
19	107 nM	20	118 nM
23	120 nM	26	210 nM
32	1,250 nM	36	275 nM
37	1,120 nM	38	120 nM
39	65 nM	40	65 nM
41	67 nM	42	500 nM
43	63 nM	44	158 nM
45	110 nM	46	15 nM
47	71 nM	48	10,000 nM
49	57 nM	50	71 nM
51	26 nM	52	57 nM
53	63 nM	54	158 nM
55	44 nM	56	160 nM
57	10,000 nM	58	71 nM
59	3,100 nM	60	10,000 nM
61	239 nM	62	16 nM
63	100 nM	64	6 nM
65	101 nM	66	10,000 nM
67	10,000 nM	68	48 nM
69	50 nM	70	41 nM
71	25 nM	72	215 nM
73	322 nM	74	65 nM
75	40 nM	76	850 nM
77	2,650 nM	78	239 nM
79	123 nM	80	158 nM
81	77-142 nM	82	143-188 nM
83	2,500-3,400 nM	84	822-898 nM
86	66 nM	87	2,440 nM
106	33 nM	124	67 nM
126	22 nM	162	426 nM
163	15,400 nM	168	66 nM
169	49 nM	170	43 nM
172	60 nM	173	36 nM
174	48 nM	175	25 nM
176	30 nM	177	183 nM
178	297 nM	179	30 nM
180	13 nM	181	38 nM
182	35 nM	183	49 nM
184	40 nM	185	27 nM
186	460 nM	187	215 nM
188	9 nM	189	85 nM
190	1,200 nM		

【0700】

実施例9

初代ヒト間葉系幹細胞 (hMSC) を用いて代表的な化合物をスクリーニングして、腱細胞分化（腱が発達する過程）を誘導するそれらの能力を判定した。

【0701】

ヒト間葉系幹細胞培養 : Lonza (Walkersville, MD) から初代ヒト間葉系幹細胞 (hMSC) を購入し、間葉系幹細胞増殖培地 (Lonza) 中で増殖させた。継代3~6代の細胞を実験に使用した。

【0702】

化合物スクリーニング : 各化合物を10mMストックとしてDMSOに溶解させ、化合物源プレートを調製するために使用した。腱細胞分化アッセイのために、ECHO 550 (Labcyte, Sunnyvale, CA) を使用して、最終DMSO濃度が0.17%になるようにDMSOを適切にバックフィルしながら、384ウェルの黒色透明底アッセイプレート (Greiner Bio-One) への段階希釈 (1:2、10 μM ~ 19.5 nMまでの10点用量反応曲線) と化合物移動とを行った。1%ウシ胎児血清

10

20

30

40

50

(FBS、Life Technologies)を含む70 μL/ウェルのダルベッコ改変イーグル培地(DMEM、Life Technologies,Carlsbad,CA)に、3,000細胞/ウェルでhMSCを播種した。分化のための陽性対照として骨形成因子(BMP)および胎児成長因子(FGF)(それぞれ10ng/ml、Peprotech, Inc.,Rocky Hill,NJ)を使用したのに対して、正規化およびEC₅₀値計算のために120nLのDMSOを用いて陰性対照ウェルを処理した。細胞を37℃、5%CO₂で4日間インキュベートした。4%ホルムアルデヒド(Electron Microscopy Sciences)を用いて細胞を固定し、抗Scleraxis(抗SCXA)抗体(Abgent, San Diego, CA)を用いて4℃で一晩染色した[Webb S., et.al., Retinoic acid receptor signaling preserves tendon stem cell characteristics and prevents spontaneous differentiation in vitro, Stem Cell Research & Therapy 2016, 7:45]。細胞をリン酸緩衝生理食塩水(PBS、Life Technologies)で洗浄し、抗ウサギAlexa-flor 647二次抗体(Life Technologies)およびDAPI(Life Technologies)とともに室温で1時間インキュベートした。PBSを用いて細胞を洗浄し、CellInsight CX5(Life Technologies、594/633nmフィルター)を用いて画像化した。CellInsight CX5を用いて、各ウェル中のSCXA陽性細胞数を定量した。Dotmatics Studiesモジュールを用いて、同じプレート上の12のDMSO処理ウェルの平均に対してデータを正規化した。各化合物濃度について3反復ウェルの正規化平均(DMSOに対する倍率変化)を計算した。一部の化合物の溶解度の限界のために、高用量の値は手動で補正し、Dotmatics Studiesを用いて曲線当てはめおよびEC₅₀決定を行った。

10

20

【0703】

各化合物のEC₅₀を報告する。表3は、本明細書において記載の式Iの代表的化合物について測定された活性を示す。

【0704】

【表3】

化合物	EC ₅₀ (μM)	化合物	EC ₅₀ (μM)
1	>100uM	65	>100uM
2	>100uM	66	>100uM
3	>100uM	67	>100uM
4	4.552	68	4.613
5	>100uM	69	12.481
6	92.468	70	10.850
7	6.942	71	>100uM
8	4.983	72	>100uM
9	>100uM	73	>100uM
11	>100uM	74	10.180
12	4.998	75	12.373
13	>100uM	76	2.667
14	50.395	77	6.075
15	4.804	78	>100uM
16	35.772	79	>100uM
18	5.378	80	>100uM
19	>100uM	81	>100uM
20	11.982	82	>100uM
23	>100uM	83	>100uM
26	>100uM	84	>100uM
32	>100uM	86	5.273
36	>100uM	87	1.584
37	>100uM	106	5.545
38	2.839	124	>100uM
39	>100uM	126	5.537
40	5.174	162	>100uM
41	8.118	163	5.086
42	5.137	168	>100uM
43	5.019	169	4.905
44	25.061	170	>100uM
45	9.750	172	>100uM
46	5.056	173	>100uM
47	>100uM	174	5.539
48	>100uM	175	10.377
49	>100uM	176	4.654
50	>100uM	177	5.174
51	>100uM	178	>100uM
52	>100uM	179	1.115
53	>100uM	180	>100uM
54	>100uM	181	>100uM
55	>100uM	182	8.039
56	0.625	183	>100uM
57	>100uM	184	>100uM
58	>100uM	185	6.442
59	14.560	186	>100uM
60	>100uM	187	>100uM
61	12.268	188	1.212
62	>100uM	189	>100uM
63	10.243	190	>100uM
64	7.661		

10

20

30

40

50

【0705】

実施例10

Wntシグナル伝達阻害

細胞培養

1%Glutamax (Life Technologies)、1%ペニシリン-ストレプトマイシン (Life Technologies)、150 μg/mlのハイグロマイシン (Life Technologies) + 10%ウシ胎児血清 (F

BS) (Hyclone) を含むダルベッコ改変イーグル培地 (DMEM、ThermoFisher) 中、37℃、5%CO₂でSW480細胞 (ATCC) を培養した。

【0706】

Wntレポーターアッセイ

高グルコース、無グルタミン、無フェノールレッド (Life Technologies)、1%Glutamax (Life Technologies)、1%ピルビン酸ナトリウム (Life Technologies)、1%ペニシリン・ストレプトマイシン (Life Technologies) + 1%ウシ胎児血清 (Hyclone) のDMEMに、ルシフェラーゼ遺伝子に連結したWnt応答性プロモーターを安定に発現するヒト大腸癌細胞株SW480を 4×10^4 細胞/ウェルで一晩播種した。次いで、10 μMの最高濃度、および最大10種類の濃度 (10、3、1、0.3、0.1、0.03、0.01、0.003、0.001および0.0003 μM) の半対数希釈で、DMSO (ビヒクル対照) または化合物175を用いて細胞を処理した。細胞を37℃で48時間インキュベートした。15 μlのBright-Glo (Bright-Glo (商標) ルシフェラーゼアッセイシステム、Promega) を細胞に加え、Cytation 3プレートリーダー (Bioteck) を用いて発光を測定した。DMSO対照および阻害プロファイルを用いてデータを正規化し、Prism 4 (GraphPad Software Inc, La Jolla, CA, USA) を用いてEC₅₀を計算した。Prism 4.0を用いて、Wntレポーター阻害アッセイのEC₅₀を計算した。

10

【0707】

10、3、1、0.3、0.1、0.03、0.01、0.003、0.001および0.0003 μMの濃度で化合物175にSW480細胞を曝露すると、化合物175はこれらの細胞のWnt経路活性を用量依存的に阻害し、EC₅₀は約152.9nMであったことが示された (図1参照)。

20

【0708】

実施例11

腱の分化

細胞培養

10%FBS (Lonza) 10%ウシ胎児血清 (FBS) (Hyclone) を含むMSCGM (商標) 間葉系幹細胞増殖培地中、37℃、5%CO₂で初代ヒト間葉系幹細胞 (hMSC、Lonza Inc) を培養した。継代2~6代のhMSCを使用し、コンフルエントに到達させずナイープ状態を維持した。

【0709】

腱細胞分化アッセイ

腱細胞分化のために、1%ウシ胎児血清 (FBS) (Hyclone) を含むダルベッコ改変イーグル培地 (DMEM、ThermoFisher) 中、 1×10^4 細胞/ウェルで384ウェルプレートにhMSCを播種した。次いで、750nMの最高濃度、および最大8種類の濃度 (750、333.3、166.6、83.3、41.7、21.7、10.8および5.8nM) である2倍希釈でDMSO (ビヒクル対照) または化合物175を用いて細胞を処理し、37℃で7日間インキュベートした。陽性対照として、BMPおよびFGF (それぞれ10ng/ml、Peprotech, Inc.) の組合せを使用した。7日間の終わりに、4%メタノール不含ホルムアルデヒド (Electron Microscopy Sciences) を用いて細胞を10分間固定し、リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) で3回洗浄し、0.3%トリトンX-100 (Sigma) を含有するPBSを用いて5分間透過処理し、3%ウシ血清アルブミン (BSA、Sigma) を含むPBST (0.3%トリトンX-100を含有するPBS) を用いて室温で1時間ブロックし、続いてPBST+BSA中で一次抗体とともに4℃で一晩インキュベートした。細胞をPBSで3回すすぎ、PBST+BSAおよびDAPI中でフルオロフォア結合二次抗体とともに室温で1時間インキュベートし、PBSで3回洗浄した。CX5ハイコンテントイメージヤー (ThermoFisher) を用いてプレートを画像化し、細胞スコアリングアルゴリズム (ThermoFisher) を用いて陽性に染色された細胞の%を決定した。データをプロットし、Prism 5 (GraphPad Software Inc, La Jolla, CA, USA) を用いてEC₅₀を計算した。Prism 5.0を用いて、腱細胞分化アッセイのEC₅₀を計算した。

30

【0710】

750、333.3、166.6、83.3、41.7、21.7、10.8および5.8nMの濃度で化合物175にhMSCを曝露すると、化合物175がSCXA、テナシンCおよびテノモジュリンの発現を用量依存的に誘導し、EC₅₀が139~189nMであったことが示され (図2A~Cおよび図3参照)、hMSCの腱細胞

40

50

への分化が示された。

【 0 7 1 1 】

抗炎症

細胞培養

100単位/mLのペニシリン、50 μg/mLのストレプトマイシン、2-メルカプトエタノール(0.05mM) [基本培地] および10%ウシ胎児血清(カタログ番号16140089、Life Technologies, Carlsbad, CA)を補充した1%L-グルタミン、1%HEPES、1%ピルビン酸ナトリウム、2%炭酸水素ナトリウムを含むロズウェルパーク記念研究所(RPMI)1640培地(カタログ番号21870-100、Buffalo, NY)中、37 および5%CO₂でTHP-1細胞(カタログ番号TIB-202、ATCC, Manassas, VA)を培養した。

10

【 0 7 1 2 】

サイトカイン産生アッセイ

アッセイ開始前の24時間、1%FBSを含む基本培地中でTHP-1細胞を培養した。THP-1細胞を 6×10^4 細胞/ウェルで播種し、10 μMの最高試験濃度、および最大8種類の濃度(10、3.5、1、0.5、0.1、0.035、0.01、0.005 μM)である2~3.5倍段階希釈でDMSO(ビヒクル対照)または化合物175を用いて処理した。TNF アッセイでは、2時間後に50ng/mLのLPSをウェルに加えてサイトカイン産生を誘導し、細胞を37 で5時間インキュベートした。IL6 アッセイでは、2時間後に500ng/mlのLPSを加え、細胞を37 で22時間インキュベートした。遠心分離機内でプレートを10,000rpmで1分間遠心し、ELISAのために上清を回収した。

20

アッセイ培地を使用して、TNF アッセイについては1:1に、IL6アッセイについては1:4に上清を希釈した。ヒトTNF- ELISA MAX(商標) Deluxe(カタログ番号430204、Biologend, San Diego, CA) およびヒトIL-6 ELISA MAX(商標) Deluxe(カタログ番号430504、Biologend, San Diego, CA) キットを用いてELISAを行った。要約すると、96ウェルプレートを適切な捕捉抗体で一晩コーティングし、洗浄して過剰の抗体を除去した。ブロッキング緩衝液を加え、1時間インキュベートして非特異的結合を防いだ。希釈した上清をコーティングプレート中、室温で2時間インキュベートした。洗浄して未結合タンパク質を除去した後、ビオチン化検出抗体を加え、室温で30分間インキュベートし、続いて洗浄して過剰な未結合抗体を除去した。次いでアビジン-HRPを加え、室温で30分間インキュベートした。数回洗浄して未結合アビジン-HRPを除去した後、TMB基質を加え、Cytation 3プレートリーダー(Biotek Inc., Winooski, VT)上で450nmの吸光度でプレートを読み取り、570nmで補正した。全試料を3連で処理した。Prism 5(GraphPad Software Inc, La Jolla, CA, USA)を使用して、阻害プロファイルおよびEC₅₀を計算した。Prism 5.0を用いて、TNF およびIL6阻害アッセイのEC₅₀を計算した。

30

【 0 7 1 3 】

LPSにTHP-1細胞を曝露すると、TNF およびIL6の両方の産生が誘導された。2つの独立したアッセイおよびアッセイ当たり3回の反復から得られた結果によれば、化合物175による処理は、これらの細胞でのLPS誘導性サイトカイン産生を用量依存的に阻害し、平均EC₅₀は、TNF では342~547nM、IL6では356~629nMの範囲であった(図4A~B参照)。

40

【 0 7 1 4 】

実施例12

ラット腱障害モデル(1)

コラゲナーゼ誘発腱炎のラットモデル

28.5G針のインスリン注射器を使用して、雄のSprague Dawley CD(登録商標)IGSラット(CRL, Inc.)の骨腱接合部付近の両足首のアキレス腱に、50 μlのIA型コラゲナーゼ(PBS中10mg/ml、pH7.4、約469単位/mg)(カタログ番号C5138、Sigma, St. Louis, MO)を注射した。

【 0 7 1 5 】

局所適用による化合物175の送達

1群当たり5匹の6群にラットを分けた:第1群(シャム注射)、第2群(コラゲナーゼ-ビヒクル)、第3群(コラゲナーゼ-化合物175 10mg/mL + 1%BA)および第4群(コラゲナ-

50

ゼ-化合物175 10mg/mL + 0.5% Tween 80)。アプリケータを用いて、コラゲナーゼを注射したラットの両足首のアキレス腱領域付近の皮膚に対して2cm²の投与領域を覆うように、1% HPMC 40-0101/20% PG/1% BAもしくは1% HPMC 40-0101/20% PG/0.5% Tween 80中に配合された化合物175、またはビヒクル(1% HPMC 40-0101/20% PG/1% BA)を30 μL/cm²の投与量で適用し、10秒間皮膚に擦り込んだ。疼痛、病気または異常について、全ラットを定期的に観察した。様々な時点で、伏在静脈出血によって、リチウムヘパリン被覆チューブ内に血漿用の血液を採取した。組織学的検査のために、イソフルランを使用してラットを安樂死させ、腱を分離し(n=6腱/群)、10%緩衝ホルマリン(カタログ番号SF93-4、Fisher, Pittsburgh PA)中に固定し、H&E組織学的染色を二次拠点で行った(Pacific Pathology, San Diego, CA)。生化学的分析のために、腱を分離し(n=4腱/群)、液体窒素中で急速冷凍し、次いで、その後の生化学的分析のために-80°で保存した(報告せず)。

10

【0716】

腱の組織学的スコアリング

腱に直接注射した場合、コラゲナーゼに応答して生物学的変動が生じる。これにより、様々な程度の重症度および炎症部位ならびに腱の変性がもたらされる(Urdzikova et al., Human multipotent mesenchymal stem cells improve healing after collagenase tendon injury in the rat. Biomed Eng Online. 2014 Apr 9;13:42)。このため、腱全体を分離し、組織カセットに入れ、パラフィンに包埋した。5 μmの切片を作製し、1つの腱当たり最低8枚のスライドを用いて、平均3枚の切片を1枚のスライド上に固定し、ヘマトキシリントエオシン(H&E)染色を施した。スライドを直立光学顕微鏡(EVOS AMEX-1200)の下で10倍の倍率で観察し、以前に記載されたものの改変を使用して(Urdzikova et al., 2014-表3参照)、合計スコア20に対して、線維構造の直線性、腱細胞の形状、腱細胞の密度、炎症および出血に関して、1が重度の損傷を表し、4が正常な腱を表す、1~4の重症度のスコアリングシステムを用いて、盲検下でスコアリングした。分析が完了した後、スコアリング実施者を非盲検化し、各基準に対するスコアを注釈付けし、合計し、各切片の合計スコアと一緒に平均して、各ラットに対する最終スコアを生成し、続いて所定の治療群に対するスコアを平均した。

20

【0717】

血漿に対するバイオマーカーアッセイ

製造者の指示に従って、KC/GROイムノアッセイキット(カタログ番号900-K57、Pepritech, Rocky Hill, NJ)を用いてKC/GRO血漿中濃度を決定した。要約すると、96ウェルプレートを抗ラットKC/GRO捕捉抗体で一晩コーティングし、洗浄して過剰の抗体を除去した。血漿試料をコーティングプレート中、室温で2時間インキュベートした。洗浄して未結合タンパク質を除去した後、ビオチン化抗ラットKC/GRO検出抗体を加え、室温で30分間インキュベートした。洗浄して過剰な未結合抗体を除去した後、アビジン-HRPを加え、室温で30分間インキュベートした。洗浄して未結合アビジン-HRPを除去した後、ABTS基質を加え、Cytation 3プレートリーダー(Biotek Inc., Winooski, VT)上で525nmの吸光度でプレートを読み取り、450nmで補正した。全試料を3連で処理した。

30

【0718】

データ分析

腱のスコアリングについては、前述のように(Urdzikova et al., 2014)1~4ポイントのスコアリングシステムに従って各切片を分析したが、組織学的切片中のエピテノン(epitenon)層の識別が困難なため、1つの変数、すなわちエピテノンの厚さを除外した。下記の表4はスコアリングシステムを簡単に要約している。

40

【0719】

【表4】

変数 ^a	スコアおよび基準
線維構造の直線性	1 = 直線状領域なし 2 = 20-50% 直線状 3 = > 50% 直線状 4 = 直線状(正常)
腱細胞の形状	1 = ほとんど円形 2 = 中程度に円形 3 = わずかに橢円形 4 = 直線状(正常)
腱細胞の密度	1 = 細胞が一面に密集 2 = 中程度の増加 3 = わずかに増加 4 = まばら(正常)
炎症	1 = 重度の増加 2 = 中程度の増加 3 = わずかに増加 4 = なし
出血	1 = 大部分が出血 2 = 各範囲内で領域が増加 3 = まばらまたは断片的 4 = なし

10

20

30

40

^a組織学的スコアリングは、Samumedによって1つの変数、すなわちエピテノンの厚さを除外するように改変した。

【0720】

この試験では、第1群（シャム注射群）について合計64の切片をスコアリングし、第2群（コラゲナーゼ-ビヒクル）、第3群（コラゲナーゼ-化合物175+BA保存剤）および第4群（コラゲナーゼ-化合物175、保存剤なし）についてそれぞれ約96の切片をスコアリングした。群間の統計的有意性を決定するためにスチューデントのt検定を実施し、組織学的スコアリングおよびバイオマーカーアッセイについてp<0.05を有意と解釈した。

【0721】

化合物175はコラゲナーゼ誘発腱障害を改善する

ラットのコラゲナーゼ誘発腱炎は、ヒトの急性腱損傷を再現し、数時間以内に炎症が生じる（Urdzikova et al., 2014）。コラゲナーゼをアキレス腱に注射した24時間後に、介入的手法を用いて化合物175の局所製剤を投与した。コラゲナーゼを注射したラットに、ビヒクル単独、または保存剤としてBAを配合したか、BAを配合していない化合物175（10mg/mL）を21日間連続して投与した。シャム注射を受けた第1群のラットは、疾患が誘発されていない対照としての役割を果たした。

【0722】

図5に示すように、コラゲナーゼ-ビヒクル群では、炎症細胞の有意な存在が明らかであった。その結果、シャム対照群に見られた正常な腱と比較して、コラゲナーゼ-ビヒクル群では腱の変性および損傷の証拠が認められた。化合物175による炎症ならびに腱の変性の改善を図5に示す。治療群から得られた腱の病理組織診断では、腱の炎症が減少し、直線性、形状および密度に関して、線維構造および腱細胞に改善が見られたことが明らかにされた。この観察は、盲検組織学的スコアリングによってさらに確認された。図6に示すように、化合物175を用いて局所治療すると、化合物175の両治療群では腱スコアに統計的に有意な増加が示され、第2群（コラゲナーゼ-ビヒクル）の9.14（±2.43）のスコアと比較して、第3群（コラゲナーゼ-化合物175+BA）では14.0（±0.217）のスコアおよび第4群（コラゲナーゼ-化合物175、BAなし）では12.2（±0.284）のスコアが達成され、スチューデントのt検定によるとp値はそれぞれ<0.01および<0.05であった。

【0723】

化合物175は、コラゲナーゼ誘発腱損傷モデルの血漿バイオマーカー-KC/GROを減少させる

KC/GROは、腱炎の発症と関連していると報告されている炎症性バイオマーカーである。この試験では、試験の様々な時点でKC/GROの血漿中濃度を検討した。表4および図7に示す

50

ように、5～21日目に、第2群（コラゲナーゼ-ビヒクル）ではKC/GRO濃度が814～1483pg/mLの範囲で上昇したが、BAの有無にかかわらず化合物175の両治療群では血漿中のKC/GRO濃度がそれぞれ400～480pg/mLおよび347～451pg/mLの範囲で低下した。化合物175の両治療群（第3群および第4群）は、7日目および21日目に、コラゲナーゼ-ビヒクル対照と比較して血漿中KC/GRO濃度の統計的に有意な低下を示した（スチューデントのt検定により $p < 0.05$ 、表5）。全体として、炎症の血漿バイオマーカーの減少は、化合物175が腱炎を改善する能力を裏付ける。

【0724】

【表5】

日	血漿中 KC/GRO 濃度 (pg/mL)		
	第2群	第3群	第4群
	ビヒクル (0 mg/mL)	化合物175 (10 mg/mL + 0.5% BA)	化合物175 (10 mg/mL + 0.5% Tween 80、BAなし)
0	228 ± 57.4	332 ± 51.3	530 ± 31.4
1	574 ± 106	521 ± 23.9	637 ± 120
3	376 ± 156	813 ± 61.4	541 ± 58.9
5	1185 ± 485	480 ± 48.7	410 ± 86.0
7	1483 ± 286 ^a	421 ± 57.2 [*]	451 ± 76.6 [*]
14	1356 ± 367 ^a	400 ± 10.3	424 ± 76.2
21	814 ± 92.4 ^a	408 ± 83.3 [*]	347 ± 111 [*]

^a 平均値が定量限界を上回っており (AQL > 1000pg/mL)、推定値として報告されている。

* 7日目および21日目に第2群（ビヒクル）と比較した際、化合物175治療群（第3群および第4群）において、 $p < 0.05$ （スチューデントのt検定）。

【0725】

腱障害は、炎症および腱損傷を伴う腱の急性傷害である。治療しないでおくと、傷害を繰り返すことにより腱の断裂に至り、手術が必要になる場合がある。保存剤ベンジルアルコールの有無は、化合物175の有効性に影響を及ぼさない。化合物175による治療は、腱の盲検組織学的スコアリングによって評価されるように、腱障害を改善する。この発見をさらに確認するために、化合物175が炎症性血漿バイオマーカー、KC/GROを減少させることも示された。

【0726】

実施例13ラット腱障害モデル(2)

28.5G針のインスリン注射器を使用して、雄のSprague Dawley CD（登録商標）IGSラット（CRL, Inc.）の骨腱接合部付近の両足首のアキレス腱に、50 μLのIA型コラゲナーゼ（PBS中10mg/mL、pH7.4、約469単位/mg）（カタログ番号C5138、Sigma, St. Louis, MO）を注射した。

【0727】

局所適用による化合物175の送達

第2群の8匹を除いて1群当たり6匹である6群にラットを分けた：第1群（シャム注射）、第2群（コラゲナーゼ-ビヒクル+0.5%Phx）、第3群（コラゲナーゼ-化合物175 3mg/mL+0.5%BA）、第4群（コラゲナーゼ-化合物175 10mg/mL+0.5%BA）、第5群（コラゲナーゼ-化合物175 3mg/mL+0.5%Phx）および第6群（コラゲナーゼ-化合物175 10mg/mL+0.5%Phx）。アプリケータを用いて、コラゲナーゼを注射したラットの両足首のアキレス腱領域付近の皮膚に対して2cm²の領域を覆うように、1%HPMC 40-0101/20%PG/0.5%BAもしくは1%HPMC 40-0101/20%PG/0.5%Phx中のいずれかに調製された3もしくは10mg/mLの化合物175、またはビヒクル（1%HPMC 40-0101/20%PG/0.5%Phx）を30 μL/cm²で適用し、10秒間皮膚に擦り込んだ。疼痛、病気または異常について、全ラットを定期的に観察した。様々な時点で、伏在静脈出血によって、リチウムヘパリン被覆チューブ内に血漿用の血液を採取した。組織学的検査のために、イソフルランを使用してラットを安樂死させ、腱を分離

10

20

30

40

50

し ($n = 8$ 腱/群)、10% 緩衝ホルマリン (カタログ番号SF93-4、Fisher, Pittsburgh, PA) 中に固定し、H&E組織学的染色を二次拠点で行った (Pacific Pathology, San Diego, CA)。生化学的分析のために、腱を分離し ($n = 4$ 腱/群)、液体窒素中で急速冷凍し、次いで、その後の生化学的分析のために -80°で保存した (報告せず)。さらに、コラゲナーゼ注射の1日後に、第2群 (ビヒクル) から4つの腱を採取して、炎症の誘発を観察した (報告せず)。

【0728】

腱に直接注射した場合、コラゲナーゼに対する応答に生物学的変動が生じる。これにより、炎症の重症度および部位ならびに腱の変性の変動がもたらされる (Urdzikova et al., 2014)。このため、腱全体を分離し、組織カセットに入れ、パラフィンに包埋した。5 μmの切片を作製し、1つの腱当たり最低8枚のスライドを用いて、平均3枚の切片を1枚のスライド上に固定し、ヘマトキシリン&エオシン (H&E) 染色を施した。スライドを直立光学顕微鏡 (EVOS AMEX-1200) の下で10倍の倍率で観察し、以前に記載されたものの改変を使用して (Urdzikova et al., 2014-表3参照)、合計スコア20に対して、線維構造の直線性、腱細胞の形状、腱細胞の密度、炎症および出血に関して、1が重度の損傷を表し、4が正常な腱を表す、1~4の重症度のスコアリングシステムを用いて、盲検下でスコアリングした。分析が完了した後、スコアリング実施者を非盲検化し、各基準に対するスコアを注釈付けし、合計し、各切片の合計スコアを一緒に平均して、各ラットに対する最終スコアを生成し、続いて所定の治療群に対するスコアを平均した。

【0729】

血漿に対するバイオマーカーアッセイ

製造者の指示に従って、KC/GROイムノアッセイキット (カタログ番号900-K57、Pepritech, Rocky Hill, NJ) を用いてKC/GRO血漿中濃度を決定した。要約すると、96ウェルプレートを抗ラットKC/GRO捕捉抗体で一晩コーティングし、洗浄して過剰の抗体を除去した。血漿試料をコーティングプレート中、室温で2時間インキュベートした。洗浄して未結合タンパク質を除去した後、ビオチン化抗ラットKC/GRO検出抗体を加え、室温で30分間インキュベートした。洗浄して過剰な未結合抗体を除去した後、アビジン-HRPを加え、室温で30分間インキュベートした。洗浄して未結合アビジン-HRPを除去した後、ABTS基質を加え、Cytation 3プレートリーダー (Bioteck Inc., Winooski, VT) 上で525nmの吸光度でプレートを読み取り、450nmで補正した。全試料を3連で処理した。

【0730】

データ分析

腱のスコアリングについては、前述のように (Urdzikova et al., 2014) 1~4ポイントのスコアリングシステムに従って各切片を分析したが、組織学的切片中のエピテノン層の識別が困難なため、1つの变数、すなわちエピテノンの厚さを除外した。下記の表2は、スコアリングシステムを簡単に要約している。この試験では、第1群 (シャム注射、対照群) について合計94の切片をスコアリングし、第2群 (コラゲナーゼ-ビヒクル + 0.5% Phx)、第3群 (コラゲナーゼ-化合物175 3mg/mL + 0.5% BA)、第4群 (コラゲナーゼ-化合物175 10mg/mL + 0.5% BA)、第5群 (コラゲナーゼ-化合物175 3mg/mL + 0.5% Phx) および第6群 (コラゲナーゼ-化合物175 10mg/mL + 0.5% Phx) について92~116の切片をスコアリングした。

【0731】

化合物175はコラゲナーゼ誘発腱障害を改善する

ラットのコラゲナーゼ誘発腱炎は、ヒトの急性腱損傷を再現し、数時間以内に炎症が生じる (Urdzikova et al., 2014)。コラゲナーゼをアキレス腱に注射した1日 (約24時間) 後に、介入的手法を用いて化合物175の局所製剤を投与した。コラゲナーゼを注射したラットに、ビヒクル単独 (0.5% Phxを含有する)、または保存剤として0.5% BAもしくは0.5% Phxのいずれかを配合した化合物175 (3または10mg/mL) を21日間連続して投与した。第1群のラット (シャム注射) は、疾患が誘発されていない対照動物としての役割を果たした。

10

20

30

40

50

【0732】

図8に示すように、コラゲナーゼ-ビヒクル群（第2群）では、炎症細胞の有意な存在が明らかであった。その結果、シャム対照群（第1群）に見られた正常な腱と比較して、コラゲナーゼ-ビヒクル群では腱の変性および損傷の証拠が認められた。化合物175による炎症ならびに腱の変性の改善を図8に示す。化合物175治療群から得られた腱の病理組織診断では、腱の炎症が減少し、直線性、形状および密度に関して、線維構造および腱細胞に改善が見られたことが明らかにされた。この観察は、盲検組織学的スコアリングによってさらに確認された。図9に示すように、化合物175を用いて局所治療すると、化合物175治療群の4群ではいずれも腱スコアに統計的に有意な増加が示され、第2群（コラゲナーゼ-ビヒクル）の8.57（±0.672）のスコアと比較して、第3群（コラゲナーゼ-化合物175 3mg/mL + 0.5% BA）では14.5（±1.15）のスコア、第4群（コラゲナーゼ-化合物175 10mg/mL + 0.5% BA）では14.8（±0.968）のスコア、第5群（コラゲナーゼ-化合物175 3mg/mL + 0.5% Phx）では15.1（±0.506）のスコアおよび第6群（コラゲナーゼ-化合物175 10mg/mL + 0.5% Phx）では13.2（±0.855）のスコアが達成され、スチューデントのt検定によると、第2群に対してp値は<0.001（第3群、第4群および第5群）および<0.01（第6群）であった。

10

【0733】

化合物175は、コラゲナーゼ誘発腱損傷モデルの血漿バイオマーカーKC/GROを減少させる

KC/GROは、腱炎の発症と関連していると報告されている炎症性バイオマーカーである。この試験では、試験の様々な時点でのKC/GROの血漿中濃度を検討した。表5および図10に示すように、5~21日目に、第2群（コラゲナーゼ-ビヒクル+0.5%Phx）ではKC/GRO濃度が488~778pg/mLの範囲で上昇したが、化合物175治療群の4群ではいずれも血漿中のKC/GRO濃度が150~561pg/mLの範囲で低下した。表6に示すように、保存剤としてBAまたはPhxのいずれかを含む3および10mg/mLの用量濃度の化合物175（第3群~第6群）は、5日目、7日目および21日目に、ビヒクル対照（第2群）と比較して血漿中KC/GRO濃度の統計的に有意な低下を示した（スチューデントのt検定によりp<0.05）。全体として、炎症の血漿バイオマーカーの減少は、化合物175が腱炎を改善する能力を裏付ける。

20

【0734】

【表6】

日	血漿中 KC/GRO 濃度 (pg/mL)				
	化合物175-治療群				
	ビヒクル	第2群	第3群	第4群	第5群
	0	3 mg/mL	10 mg/mL	3 mg/mL	10 mg/mL
	0.5% Phx	0.5% BA			0.5% Phx
0	219 ± 94.9	78.2 ± 14.9	224 ± 40.1	112 ± 74.0	254 ± 60.6
1	450 ± 53.1	472 ± 47.2	360 ± 31.4	416 ± 47.9	375 ± 44.4
3	451 ± 50.2	449 ± 53.9	454 ± 52.2	374 ± 89.1	405 ± 42.1
5	778 ± 56.9	561 ± 97.2	327 ± 49.9*	431 ± 24.5**	328 ± 37.1**
7	708 ± 95.5	445 ± 54.5	396 ± 92.4	422 ± 47.9	299 ± 53.9*
14	704 ± 170	319 ± 57.7	343 ± 59.4	505 ± 41.0	265 ± 20.8
21	488 ± 98.8	150 ± 53.8*	350 ± 25.6	226 ± 37.3	342 ± 39.7

30

* 7日目および21日目の第2群（ビヒクル）と比較して、7日目（第6群）および21日目（第3群）にp<0.05（スチューデントのt検定）。

40

** 第2群（ビヒクル）と比較して、化合物175治療群（第4群、第5群および第6群）では5日目にp<0.01（スチューデントのt検定）。

【0735】

腱障害は、炎症および腱損傷を伴う腱の急性傷害である。治療しないでおくと、傷害を繰り返すことにより腱の断裂に至り、手術が必要になる場合がある。両用量の化合物175（3および10mg/mL + BAまたはPhx保存剤）は、ラット腱炎モデルに対して有効であった。前述の結果に基づいて、保存剤BAまたはPhxのいずれも化合物175の有効性を改善するとは考えられなかった。結果は、腱の盲検組織学的スコアリングによって評価されるように、化合物175による治療が腱障害を改善することを実証している。この発見をさらに確認す

50

るために、化合物175が炎症性血漿バイオマーカー、KC/GROを減少させることも示された。

【0736】

実施例14

薬物動態

ナイーブな雄のSprague Dawleyラット30匹を3つの投与群に分けた（第1群～第3群；10匹/群）。保存剤として1%ベンジルアルコール（BA）を含有する1%ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）40-0101/20%プロピレングリコール中に化合物175を1または10mg/mL配合するか（第1群または第2群）、BA保存剤無しで0.5%Tween 80（以前のラット試験で使用された）を含有する1%ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）40-0101/20%プロピレングリコール中に化合物175を10mg/mL配合した（第3群）。アキレス腱の領域にわたって60μLの用量（30μL/cm² × 2cm²）で、各動物の後肢の各足首に化合物175製剤を局所的に1回適用した。試験デザインを以下の表7に示す。

【0737】

【表7】

群	N/性別	化合物175濃度(mg/mL)	保存剤 ^b	左右後肢 ^a		
				投与量(μL/cm ²)	投与領域(cm ²)	用量/単位領域(mg/cm ²)
1	10/M	1	BA	30	2	0.03
2	10/M	10				0.3
3	10/M	10	保存剤なし			0.3
				60		

^aアキレス腱の領域にわたる後肢の左右足首に対する局所適用

^b化合物175局所製剤：保存剤として1%ベンジルアルコール（BA）を含有する（第1群または第2群）、およびBA保存剤を含まないが0.5%Tween 80を含む（第3群）、1%HPMC 40-0101/20%プロピレングリコール。

【0738】

血液試料採取

投与後1、2、4、7および24時間の時点で、1時点当たり2匹の動物（n=2）から、血液試料（約0.5mL）を心臓穿刺術を介して抗凝固剤としてK₂EDTAを含有する試験管に採取した。血漿を採取し、生物分析のために-80°で凍結した。

【0739】

組織試料採取

投与後1、2、4、7および24時間の時点で、全群からの1時点当たり2匹の動物（n=4）から、アキレス腱を両足首から安楽死後に採取した。第2群では、投与後7および24時間の時点で、1時点当たり2匹の動物（n=4）から、皮膚組織試料を投与部位から採取した。生物分析のために組織を-80°で凍結した。血液および組織採取スケジュールを以下の表8に概説する。

【0740】

【表8】

群	化合物175濃度(mg/mL)	保存剤	血液採取時点(h) ¹⁾	腱採取時点(h) ^b	皮膚採取時点(h) ^b
1	1	BA	1, 2, 4, 7および24	1, 2, 4, 7および24	NS
2	10				7および24
3	10	保存剤なし			NS

NS = 試料採取なし。

1) 血液採取について、n=2/時点/群。

10

20

30

40

50

^b腱および皮膚採取について、n = 4/時点/群（1時点当たり2匹の動物×2足首）。

【0741】

実験手順

以下の手順を用いて皮膚組織試料を処理した。1) 組織を秤量し、cryoPrep (Covaris) を用いてホモジナイズする。2) 9倍容量のアセトニトリル:メタノール (70:30) を加え、1時間ボルテックスする。3) 100 μLの組織ホモジネートを96マイクロチューブポリプロピレンプレートに分注する。4) 各標準液に10 μLの標準試薬を加える。5) 全試料およびブランクに10 μLのメタノールを加える。6) ブランクを除く全チューブに10 μLの内部標準 (IS) を加える。7) 遠心分離機内で3000rpmで10分間遠心する。8) 150 μLの水を含有する96ウェルプレートに100 μLの上清を移す。LC/MS/MS分析のために蓋をし、ボルテックスする。

10

【0742】

生物分析および薬物動態分析

Analyst 1.6.2 (AB Sciex, Redwood City, CA) を使用して、試料のクロマトグラムを積分および較正した。標準較正には $1/x^2$ の重み付けおよび内部標準法による線形回帰を使用し、公称標準濃度の許容基準は±30%とした。定量下限 (LLOQ) は、2.00ng/mL (血漿) 、6.00ng/g (腱) および25.0ng/g (皮膚) であった。Pheonix WinNonlinバージョン6.3 (Certara, Inc., Princeton, NJ) を使用して、個々の濃度対時間プロファイルからの非コンパートメント分析によって薬物動態学的パラメータを推定した。測定された血漿および組織濃度に基づいて、最大濃度までの時間 (t_{max}) および最大濃度 (C_{max}) を決定した。線形台形則を用いて曲線下面積 ($AUC_{0-\text{last}}$) を計算した。

20

【0743】

全身曝露

BAまたはTween 80のいずれかを含む1または10mg/mLの製剤を単回局所投与した後の、化合物175への全身曝露は、腱および皮膚組織と比較して低かった。第1群および第2群 (BAを含有する1および10mg/mLの製剤) の血漿曝露は、それぞれ1.30および10.6ng/mL Cmaxならびに0.650および36.1h · ng/mL AUC (0-last) であり、Cmaxが用量に比例して増加し、総曝露 (AUC (0-last)) が用量に比例した増加よりも大きく増加したことを示す。第3群 (BAを含まないがTween 80を含有する10mg/mLの製剤) の曝露は1.94ng/mL Cmaxおよび6.79h · ng/mL AUC (0-last) であり、これは第2群 (BAを含む10mg/mL) の約0.2倍であった。

30

【0744】

腱曝露

第1群および第2群の化合物175 (BAを含有する1および10mg/mLの製剤) のアキレス腱曝露は、それぞれ519および1930ng/g Cmaxならびに2164および7270h · ng/g AUC (0-last) であり、曝露が用量に比例した増加よりも少なく増加し、10倍の用量増加に対してAUC (0-last) が3.4倍増加したことを示す。第3群 (BAを含まない10mg/mL) の腱曝露は7053ng/g Cmaxおよび28077h · ng/g AUC (0-last) であり、これは第2群 (BAを含む10mg/mL) の約4倍であった。腱と血漿との比 (AUC (0-last)) は、第1群および第2群 (BAを含有する1および10mg/mLの製剤) では3329および202であり、第3群 (BAを含まない10mg/mL) では4135であった。

40

【0745】

第2群 (BAを含有する10mg/mL) の皮膚濃度は、値がいずれも定量限界を上回ったため (AQL > 25000ng/g) 、推定値として報告した。投与後7および24時間の時点での平均皮膚濃度は約208600および113375ng/gであり、これらの時点で腱濃度のほぼ1000倍であった。血漿、腱および皮膚のPKパラメータを下記の表9に示し、濃度-時間プロファイルを図11に示す。

【0746】

【表9】

群	用量 濃度 (mg/mL)	保存剤	組織	t _{max} (h)	C _{max} (ng/g または ng/mL)	last (h)	AUC _(0-last) (h·ng/g または h·ng/mL)	組織/ 血漿 AUC 比
1	1	1% BA	血漿	1.00	1.30	1.00	0.650	3329
			腱	1.00	519	24.0	2164	
2	10	1% BA	血漿	4.00	10.6	7.00	36.1	202
			腱	1.00	1930	24.0	7270	
			皮膚	7.00	208600 ¹⁾	24.0	NC	NC
3	10	保存剤なし	血漿	7.00	1.94	7.00	6.79	4135
			腱	1.00	7053	24.0	28077	

総投与量 = 60 μL / 後肢足首; n = 2 (血漿) 、 n = 4 (腱、皮膚 ; 2) 。

NC = AUC計算のための十分な時点を欠くために計算されていない。

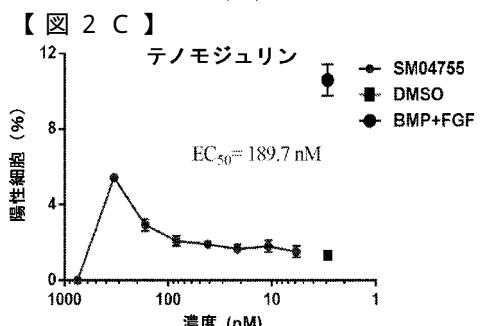
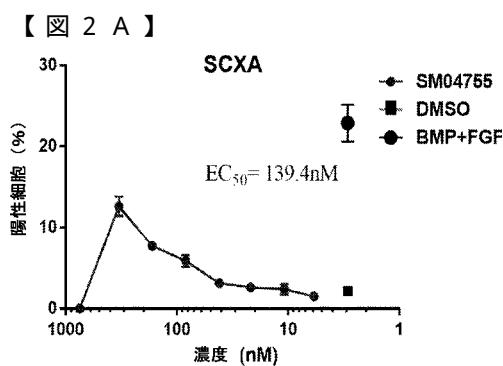
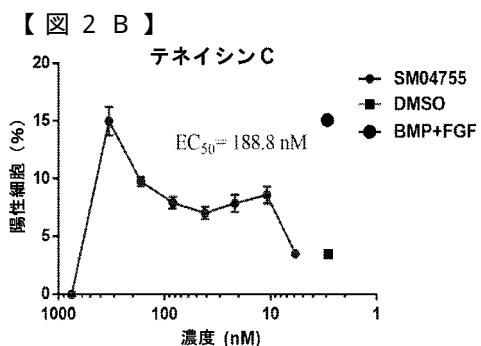
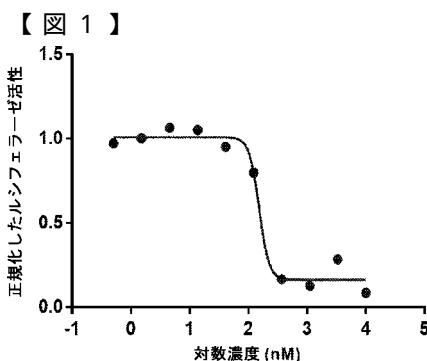
1) 定量限界を上回っている (AQL > 25000ng/g) - 推定値として報告されている値。

【0747】

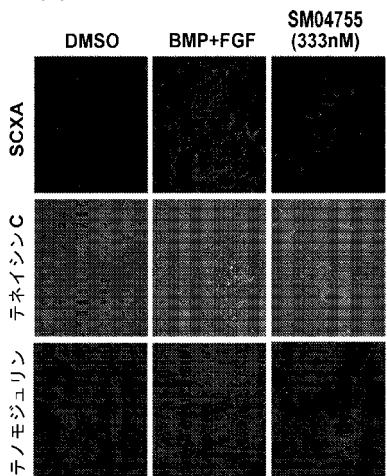
単回局所投与後のラットの化合物175に対する全身曝露は、腱曝露と比較して全用量群で低く、腱と血漿との比はいずれの群でも202 ~ 4135の範囲であった。BAを含有する1および10mg/mLの製剤では、血漿および腱曝露の用量依存的な増加が見られた。BAを含まない0mg/mLの製剤 (Tween 80を含有する) では、BAを含有する製剤よりも低い全身曝露 (0.2倍) が示されたが、腱曝露は、BAを含有する10mg/mLの製剤の4倍であった。

【0748】

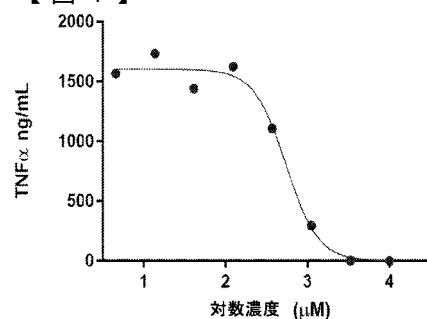
本明細書で使用される用語「含む (comprising) 」は、「含む (including) 」、「含有する (containing) 」または「特徴とする (characterized by) 」と同義であり、包括的であるか制限がなく、列挙されていない追加の要素または方法段階を除外しない。



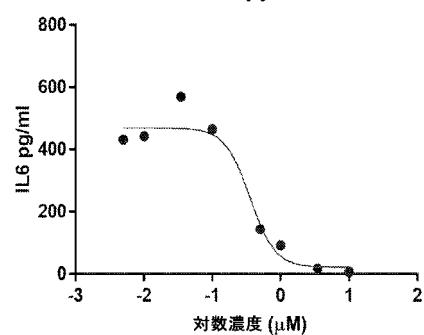
【図3】



【図4】

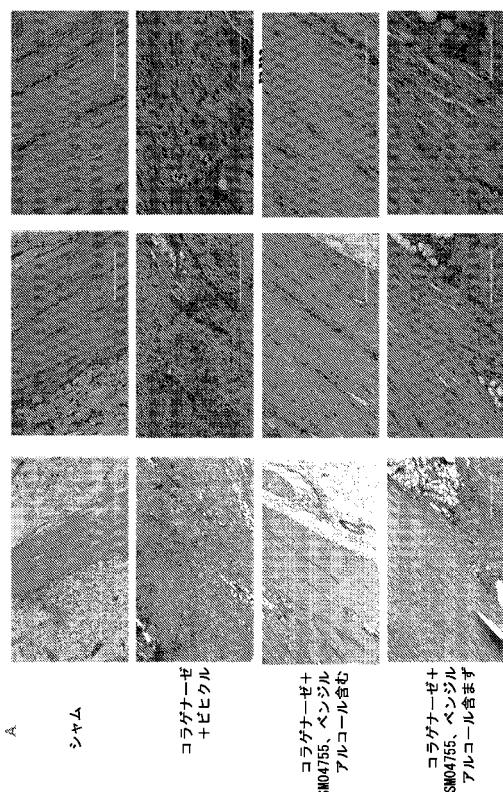


A

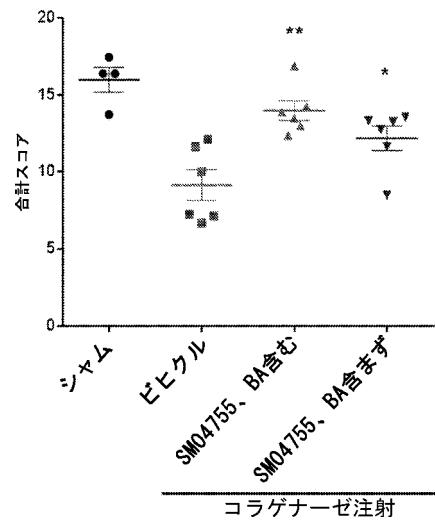


B

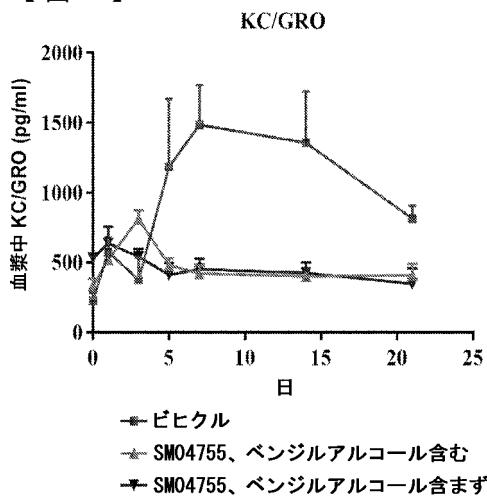
【図5】



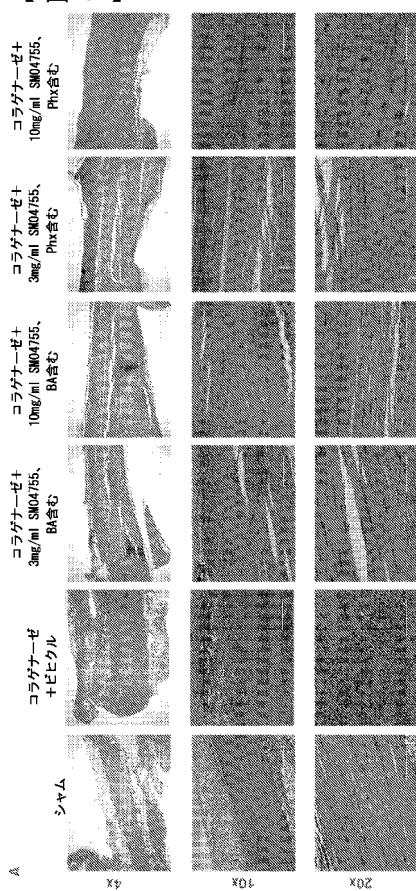
【図6】



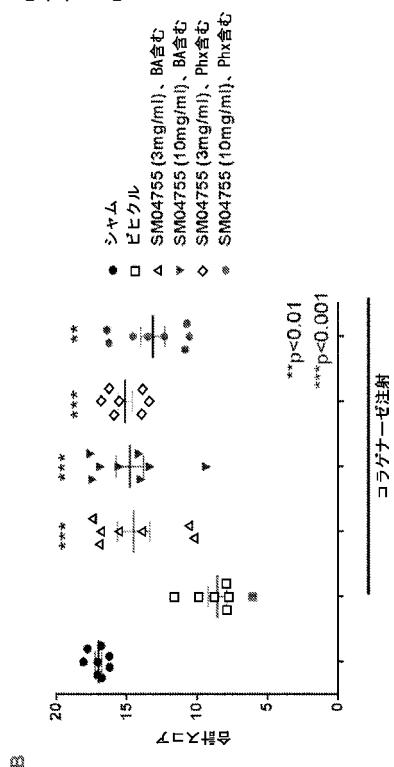
【図7】



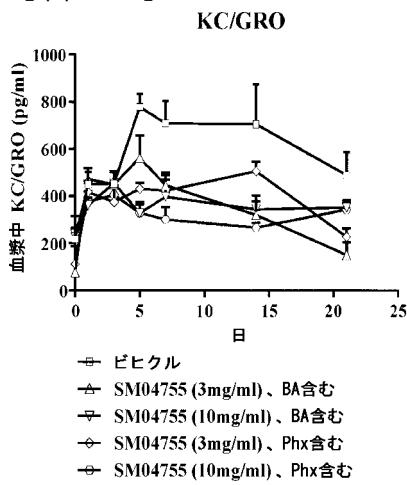
【図8】



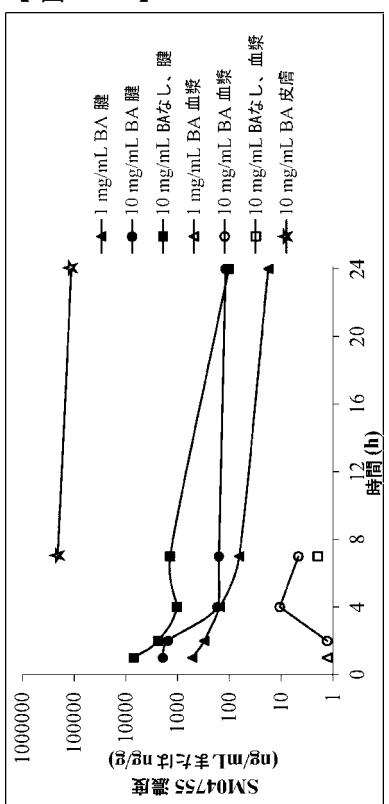
【図9】



【図10】



【 図 1 1 】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/US2017/057536						
Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)							
<p>This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: 2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically: 3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). 							
Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)							
<p>This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:</p> <p style="text-align: center;">see additional sheet</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims. 2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees. 3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.: 4. <input checked="" type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: <p style="text-align: center;">35-38(completely); 1-34(partially)</p> <p>Remark on Protest</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="vertical-align: top; width: 15%;"><input type="checkbox"/></td> <td>The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;"><input type="checkbox"/></td> <td>The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;"><input type="checkbox"/></td> <td>No protest accompanied the payment of additional search fees.</td> </tr> </table>		<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.	<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.	<input type="checkbox"/>	No protest accompanied the payment of additional search fees.
<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.						
<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.						
<input type="checkbox"/>	No protest accompanied the payment of additional search fees.						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2017/057536

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/444 A61K31/4545 A61K31/496 A61K31/5355 A61P17/00
A61P17/06 A61P21/00

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2013/040215 A1 (SAMMED LLC [US]; HOOD JOHN [US]; KC SUNIL KUMAR [US]) 21 March 2013 (2013-03-21) cited in the application paragraphs [0009], [0010] page 33 - page 78; compounds 1-850 -----	1-38
A	P.P.Y. LUI: "HISTOPATHOLOGICAL CHANGES IN TENDINOPATHY-POTENTIAL ROLES OF BMPs?", RHEUMATOLOGY, vol. 52, 2013, pages 2116-2126, XP002776377, "biological factor induced"; page 2119, right-hand column ----- -/-	1-38

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
5 December 2017	08/02/2018
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Trifilieff-Riolo, S

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2006)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2017/057536

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	KISHIMOTO ET AL.: "Wnt/BETA- CATEININ SIGNALING SUPPRESSES EXPRESSIONS OF Scs, Mkk AND Tnmd IN TENDON-DERIVED CELLS", PLOS ONE, vol. 12, no. 7, E0182051, 27 July 2017 (2017-07-27), pages 1-17, XP002776378, the whole document -----	1-38

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) [April 2005]

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2017/057536

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013040215	A1 21-03-2013	AU 2012308570 A1	03-04-2014
		AU 2017200866 A1	02-03-2017
		BR 112014006127 A2	04-04-2017
		CA 2848659 A1	21-03-2013
		CL 2014000642 A1	24-10-2014
		CN 103929963 A	16-07-2014
		CO 6940416 A2	09-05-2014
		EP 2755483 A1	23-07-2014
		IL 231536 A	29-09-2016
		JP 2014526510 A	06-10-2014
		JP 2017036317 A	16-02-2017
		KR 20140074943 A	18-06-2014
		MX 341504 B	19-08-2016
		NZ 622483 A	30-09-2016
		PE 16782014 A1	21-11-2014
		RU 2014114466 A	20-10-2015
		SG 11201400666P A	26-09-2014
		US 2013079329 A1	28-03-2013
		US 2014045815 A1	13-02-2014
		US 2016304488 A1	20-10-2016
		WO 2013040215 A1	21-03-2013

International Application No. PCT/ US2017/ 057536

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 35-38(completely); 1-34(partially)

therapeutic use of the compounds of formula I to treat
tendinopathy

2. claims: 39-42(completely); 1-34(partially)

therapeutic use of the compounds of formula I to treat
dermatitis, psoriasis, morphea, ichtyosis, Raynaud's
syndrome, Darier's disease

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 19/04 (2006.01)	A 6 1 P 19/04	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	C S P
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1 . T W E E N

(74)代理人	100142929 弁理士 井上 隆一
(74)代理人	100148699 弁理士 佐藤 利光
(74)代理人	100128048 弁理士 新見 浩一
(74)代理人	100129506 弁理士 小林 智彦
(74)代理人	100205707 弁理士 小寺 秀紀
(74)代理人	100114340 弁理士 大関 雅人
(74)代理人	100114889 弁理士 五十嵐 義弘
(74)代理人	100121072 弁理士 川本 和弥
(72)発明者	デーシュムク ヴィシャル アメリカ合衆国 92130 カリフォルニア州 サンディエゴ ベル プレイス 3887 106

(72)発明者	マーフィー エリック アンソニー アメリカ合衆国 92069 カリフォルニア州 サンマルコス ヴィア カフェタル 727
(72)発明者	フード ジョン アメリカ合衆国 92130 カリフォルニア州 サンディエゴ シーグローブ コート 5124

F ターム(参考) 4C063 AA05 BB01 BB09 CC22 CC29 CC78 CC81 CC82 DD12 DD22
EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC37 BC41 BC42 BC50 BC73 GA02 GA07
GA08 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA89 ZA96 ZB13

【要約の続き】

