

(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2010-511018

(P2010-511018A)

(43) 公表日 平成22年4月8日(2010.4.8)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 471/04 (2006.01)	C07D 471/04 101	4C065
A61K 31/5355 (2006.01)	C07D 471/04 CSP	4C086
A61K 31/444 (2006.01)	A61K 31/5355	
A61K 31/496 (2006.01)	A61K 31/444	
A61P 43/00 (2006.01)	A61K 31/496	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 155 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-538725 (P2009-538725)	(71) 出願人	504064364 ガラパゴス・ナムローゼ・フェンノートシ ャップ Galapagos N. V. ベルギー、ペー-2800メヘレン、ヘネ ラール・デ・ウィッテラーン・エル11番 、アー3
(86) (22) 出願日	平成19年11月30日 (2007.11.30)	(71) 出願人	509151751 アンドレウ ブルリト アメリカ合衆国 92121 カリフォル ニア州 サン ディエゴ トウネ セント レ ドライブ 9640 ビオフオクウス ディーピーアイ
(85) 翻訳文提出日	平成21年7月27日 (2009.7.27)	(74) 代理人	100097456 弁理士 石川 徹
(86) 国際出願番号	PCT/EP2007/063106		
(87) 国際公開番号	W02008/065198		
(87) 国際公開日	平成20年6月5日 (2008.6.5)		
(31) 優先権主張番号	60/868, 144		
(32) 優先日	平成18年12月1日 (2006.12.1)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

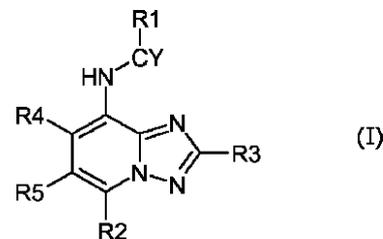
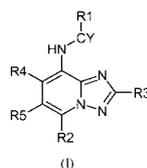
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 変性疾患及び炎症性疾患の治療に有用なトリアゾロピリジン化合物

(57) 【要約】

式(1)により表される式を有する新規チアゾロピリジン化合物が、明らかにされている。これらの化合物は、医薬組成物として調製され、かつヒトを含む哺乳類における、ECM分解、関節分解及び/又は炎症などを含むが、これらに限定されるものではない、様々な状態を予防及び治療するために使用することができる。

【化1】



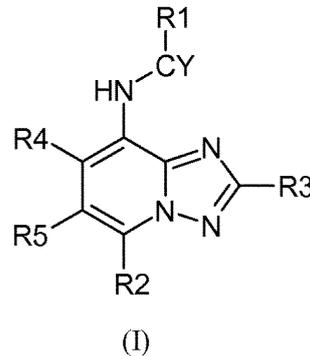
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物、又は、それらの医薬として許容し得る塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ：

【化1】



10

(式中：

CYは、ハロゲン、OH、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 NH_2 、 $N(C_1$ - C_6 アルキル)(C_1 - C_6 アルキル)、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル及び CF_3 から選択される1個以上の基により任意に置換されたアリール又はヘテロアリール基を表し；

20

R^1 は、H、ハロゲン、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 CF_3 、CN、ヘテロシクロアルキル基、シクロアルキル基、単環アリール基、単環ヘテロアリール基、 $CNHN R^a R^b$ 、 COR^a 、 OR^a 、 $OC(O)-C_1-C_6$ アルキル、 $(CH_2)_a COOR^a$ 、 $C(O)NR^a R^b$ 、 $S(O)_2(CH_2)_a N(R^a R^b)$ 、 SR^a 、 $SO(CH_2)_a NR^a R^b$ 、 $S(O)_2-R^a$ 、 SOR^a 、 $(CH_2)_a NR^a R^b$ 、 $(CH_2)_a N(R^a)S(O)_2-C_1-C_6$ アルキル、 $(CH_2)_a NR^a S(O)-C_1-C_6$ アルキル、 $NR^a CO-R^b$ ；及び $NH-CO-CO-OR^a$ を表し；それらの各々は、ハロゲン、OH、 C_1 - C_6 アルキル、 NH_2 、 $N(C_1-C_6$ アルキル)(C_1-C_6 アルキル)、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、及び CF_3 から選択される1個以上の基により任意に置換されてよく；

R^2 は、=O、ヒドロキシ、ハロゲン、CN、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 $CNHN R^a R^b$ 、 COR^a 、 OR^a 、 $OC(O)-C_1-C_6$ アルキル、 $(CH_2)_a COOR^a$ 、 $C(O)NR^a R^b$ 、 $S(O)_2(CH_2)_a N(R^a R^b)$ 、 SR^a 、 $SO(CH_2)_a NR^a R^b$ 、 $S(O)_2-R^a$ 、 SOR^a 、 $(CH_2)_a NR^a R^b$ 、 $(CH_2)_a N(R^a)S(O)_2-R^b$ 、 $(CH_2)_a NR^a S(O)-C_1-C_6$ アルキル、 $NR^a CO-R^b$ 、 $NH-CO-CO-OR^a$ 、及び $NH-CO-NR^a R^b$ から選択される1個以上の基により任意に置換されたアリール又はヘテロアリール基を表し、それらの各々は、ハロゲン、OH、 C_1 - C_6 アルキル、 NH_2 、 $N(C_1-C_6$ アルキル)(C_1-C_6 アルキル)、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、及び CF_3 から選択された1個以上の基により任意に置換されてよく；

30

R^3 、 R^4 、及び R^5 は各々独立して、=O、ヒドロキシ、ハロゲン、CN、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 $-CNHN R^a R^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)-C_1-C_6$ アルキル、 $-(CH_2)_a COOR^a$ 、 $-C(O)NR^a R^b$ 、 $-S(O)_2(CH_2)_a N(R^a R^b)$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO(CH_2)_a NR^a R^b$ 、 $-S(O)_2-R^a$ 、 $-SOR^a$ 、 $-(CH_2)_a NR^a R^b$ 、 $-(CH_2)_a N(R^a)S(O)_2-R^b$ 、 $-(CH_2)_a NR^a S(O)-C_1-C_6$ アルキル、 $-NR^a CO-R^b$ 、 $-NH-CO-CO-OR^a$ 、及び $-NH-CO-NR^a R^b$ から選択された1個以上の基により任意に置換された、H、 C_1 - C_6 アルキル、ハロゲン、 $(CH_2)_a$ -アリール又は $(CH_2)_a$ -ヘテロアリールを表し、それらの各々は、ハロゲン、-OH、 C_1 - C_6 アルキル、 $-NH_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ アルキル)(C_1-C_6 アルキル)、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、及び $-CF_3$ から選択された1個以上の基により任意に置換されてよく；

40

R^a 及び R^b は各々独立して、H、ハロゲン、 C_1 - C_6 アルキル、 $(CH_2)_a-N(C_1-C_6$ アルキル)(C_1-C_6 -アルキル)、 $(CH_2)_a$ -単環アリール、 $(CH_2)_a$ -単環ヘテロアリール、 $(CH_2)_a$ -シクロアルキル又は $(CH_2)_a$ -ヘテロシクロアルキルを表し、それらの各々は、ハロゲン、-OH、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 アルキル- $O-C_1-C_6$ アルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NR^c R^d$ 、 $NR^c COR^d$ 、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、置換されたヘテロシクロアルキル、もしくは $-CF_3$ から選択された1個以上の基により任意に置換されてよい；又は、 R^a 及び R^b は、同じ原子に結合している場合、それらが結合した窒素と一緒に、ハロゲン、-OH、 C_1 - C_6 アル

50

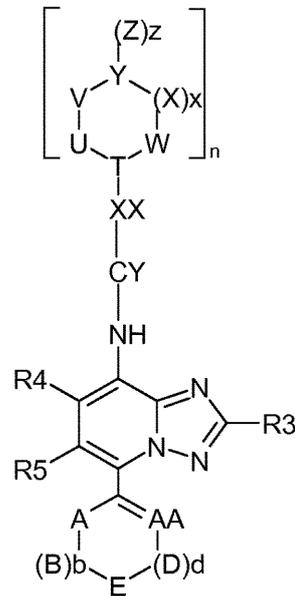
キル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^cCOR^d$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、ヘテロアリール及び $-CF_3$ から選択された1個以上の基により任意に置換されてよいヘテロシクロアルキル基を表してよく；

R^c 及び R^d は各々独立して、 H 、 C_1 - C_6 アルキルを表し；並びに「 a 」は、0、1、2又は3である。).

【請求項2】

式(II)の化合物、又は、それらの医薬として許容し得る塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ；

【化2】



(II)

(式中：

A及びBは各々独立して、 CR^gR^h 、 NR^i 、酸素又は硫黄を表し；

AAは、 CR^g 又はNを表し；

Dは、 $C=O$ 、 CR^gR^h 、又は NR^i を表し；

Eは、N、 $CR^gC(O)R^h$ 、又は CR^gR^h を表し；

Tは、 CR^g 又はNを表し；

U、V、W及びXは各々独立して、 CR^gR^h 又は NR^i を表し；

R^3 、 R^4 、及び R^5 は各々独立して、 H 、 C_1 - C_6 アルキル、ハロゲン、アリール又はヘテロアリールを表し；

CYは、ハロゲン、OH、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 NH_2 、 $N(C_1$ - C_6 アルキル)(C_1 - C_6 アルキル)、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル及び CF_3 から選択された1個以上の基により任意に置換された、アリール又はヘテロアリール基を表し；

XXは、結合、 $-C(O)N(CH_2)_c-$ 、 $-NC(O)(CH_2)_c-$ 、 $S(O)_2N(CH_2)_c-$ 、 $-NS(O)_2(CH_2)_c-$ から選択された連結基を表すか、又は、XXは、 $CNHR^eR^f$ 、 COR^e 、 OR^e 、 $OC(O)-C_1-C_6$ アルキル、 $(CH_2)_cCOOR^e$ 、 $C(O)NR^eR^f$ 、 $S(O)_2(CH_2)_cN(R^eR^f)$ 、 SR^e 、 $SO(CH_2)_cNR^eR^f$ 、 $S(O)_2-R^e$ 、 SOR^e 、 $(CH_2)_cNR^eR^f$ 、 $(CH_2)_cN(R^e)S(O)_2-C_1-C_6$ アルキル、 $(CH_2)_cNR^eS(O)-C_1-C_6$ アルキル、 NR^eCO-R^f 、及び $NH-CO-CO-OR^e$ から選択された基を表し；それらの各々は、ハロゲン、OH、 C_1 - C_6 アルキル、 NH_2 、 $N(C_1$ - C_6 アルキル)(C_1 - C_6 アルキル)、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、及び CF_3 から選択された1個以上の基により任意に置換されてよく；

Yは、 CR^g 、O又はNを表し；但し、YがOを表す場合、zは0であることを条件とし；

Zは、 H 、ハロゲン、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 CF_3 、CN、ヘテロシクロアルキル基、シクロアルキル基、単環アリール基、単環ヘテロアリール基、 $CNHR^eR^f$ 、 COR^e 、OR

10

20

30

40

50

^e、OC(O)-C₁-C₆アルキル、(CH₂)_cCOOR^e、C(O)NR^eR^f、S(O)₂(CH₂)_cN(R^eR^f)、SR^e、SO(CH₂)_cNR^eR^f、S(O)₂-R^e、SOR^e、(CH₂)_cNR^eR^f、(CH₂)_cN(R^e)S(O)₂-C₁-C₆アルキル、(CH₂)_cNR^eS(O)-C₁-C₆アルキル、NR^eCO-R^f、及びNH-CO-CO-OR^eを表し；それらの各々は、ハロゲン、OH、C₁-C₆アルキル、NH₂、N(C₁-C₆アルキル)(C₁-C₆アルキル)、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、及びCF₃から選択された1個以上の基により任意に置換されてよく；

「b」及び「d」は各々独立して、0又は1であり；但し、b又はdの少なくとも一方は1であることを条件とし；

「c」は、0、1、2又は3であり；

「n」は、0又は1であり；

「z」は、0又は1であり；

10

Rⁿは、H、Fを表すか、又は隣接原子との二重結合を形成し；

R^e及びR^fは各々独立して、H、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、(CH₂)_c-N(C₁-C₆アルキル)(C₁-C₆-アルキル)、(CH₂)_c-単環アリール、(CH₂)_c-単環ヘテロアリール、(CH₂)_c-シクロアルキル、もしくは(CH₂)_c-ヘテロシクロアルキルを表すか、又はR^e及びR^fは、同じ原子に結合した場合、それらが結合した窒素と一緒に、ヘテロシクロアルキル基を表してよく；並びに

R^gは、H、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、CF₃、CN、ヘテロシクロアルキル基、シクロアルキル基、単環アリール基、単環ヘテロアリール基、CNHNR^eR^f、COR^e、OR^e、OC(O)-C₁-C₆アルキル、(CH₂)_cCOOR^e、C(O)NR^eR^f、S(O)₂(CH₂)_cN(R^eR^f)、SR^e、SO(CH₂)_cNR^eR^f、S(O)₂-R^e、SOR^e、(CH₂)_cNR^eR^f、(CH₂)_cN(R^e)S(O)₂-C₁-C₆アルキル、(CH₂)_cNR^eS(O)-C₁-C₆アルキル、NR^eCO-R^f、NH-CO-CO-OR^eを表し；それらの各々は、ハロゲン、OH、C₁-C₆アルキル、NH₂、N(C₁-C₆アルキル)(C₁-C₆アルキル)、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、及びCF₃から選択された1個以上の基により任意に置換されてよく；

20

R^hは、独立して、H、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、CF₃、CN、ヘテロシクロアルキル基、シクロアルキル基、単環アリール基、単環ヘテロアリール基、CNHNR^eR^f、COR^e、OR^e、OC(O)-C₁-C₆アルキル、(CH₂)_cCOOR^e、C(O)NR^eR^f、S(O)₂(CH₂)_cN(R^eR^f)、SR^e、SO(CH₂)_cNR^eR^f、S(O)₂-R^e、SOR^e、(CH₂)_cNR^eR^f、(CH₂)_cN(R^e)S(O)₂-C₁-C₆アルキル、(CH₂)_cNR^eS(O)-C₁-C₆アルキル、NR^eCO-R^f、NH-CO-CO-OR^eを表し；それらの各々は、ハロゲン、OH、C₁-C₆アルキル、NH₂、N(C₁-C₆アルキル)(C₁-C₆アルキル)、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、及びCF₃から選択された1個以上の基により任意に置換されてよく；

30

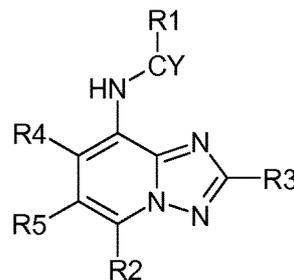
但し、XXが連結基を表す場合は、nは1を表し、並びにXXが連結基でない場合は、nは0を表すことを条件とし；並びに

更に、A、B、AA、D及びEを含む環は、芳香族系であることを条件とする。)

【請求項3】

式IIIの化合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ；又は、それらの立体異性体、同位体変種もしくは互変異性体；

【化3】



(III)

40

(式中：

R¹は、H、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、CF₃、CN、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換された単環アリール

50

、任意に置換された単環ヘテロアリアル、 CNHNR^aR^b 、 $-\text{COR}^a$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC(O)}-\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル； $(\text{CH}_2)_a\text{COOR}^a$ 、 $\text{C(O)NR}^a\text{R}^b$ 、 $\text{S(O)}_2(\text{CH}_2)_a\text{N(R}^a\text{R}^b)$ 、 SR^a 、 $\text{SO}(\text{CH}_2)_a\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $\text{S(O)}_2-\text{R}^a$ 、 SO R^a 、 $(\text{CH}_2)_a\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $(\text{CH}_2)_a\text{N(R}^a)\text{S(O)}_2-\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、 $(\text{CH}_2)_a\text{NR}^a\text{S(O)}-\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、 $\text{NR}^a\text{CO}-\text{R}^b$ 、及び $\text{NH}-\text{CO}-\text{CO}-\text{OR}^a$ を表し；それらの各々は、H、ハロゲン、OH、 C_1-C_6 アルキル、 NH_2 、 $\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、及び CF_3 から選択された1個以上の基により任意に置換されてよく；

R^2 は、置換又は非置換のアリアル、及び置換又は非置換のヘテロアリアルから選択され；

R^3 、 R^4 、及び R^5 は、H、OH、OMe、 OC_3H_5 、F、Cl、Me、Et、 SO_2Me 、 CF_3 、及び OCF_3 から選択され；

CYは、置換又は非置換のアリアル、置換又は非置換のピリジル、及び置換又は非置換のピリミジンから選択され；

R^a 及び R^b は各々独立して、H、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 $(\text{CH}_2)_a-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-アルキル})$ 、 $(\text{CH}_2)_a$ -単環アリアル、 $(\text{CH}_2)_a$ -単環ヘテロアリアル、 $(\text{CH}_2)_a$ -シクロアルキル、又は $(\text{CH}_2)_a$ -ヘテロシクロアルキルを表し、それらの各々は、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルキル- $\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 NR^cCOR^d 、ヘテロアリアル、ヘテロシクロアルキル、置換されたヘテロシクロアルキル、もしくは $-\text{CF}_3$ から選択された1個以上の基により任意に置換されるか；又は、 R^a 及び R^b は、同じ原子に結合している場合、それらが結合した窒素と一緒に、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{COR}^d$ 、 $-\text{C(O)NR}^c\text{R}^d$ 、任意に置換されたアリアル、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたヘテロアリアル、任意に置換されたシクロアルキル、もしくは $-\text{CF}_3$ から選択された1個以上の基により任意に置換されたヘテロシクロアルキル基を表し；

R^c 及び R^d は各々独立して、H、 C_1-C_6 アルキルを表し；並びに

「a」は、0、1、2又は3である。)

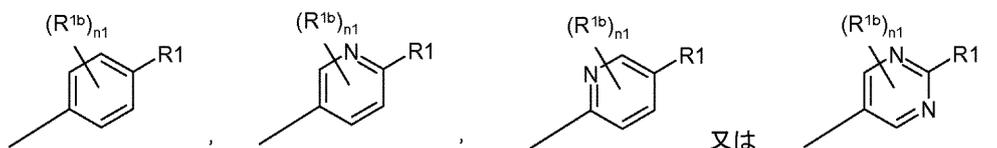
【請求項4】

前記CYが、置換フェニル、置換ピリジル、及び置換ピリミジンから選択される、請求項3記載の化合物。

【請求項5】

前記CYが：

【化4】



から選択され、ここで R^1 が、式IIIについて説明されたものであり；下付き文字 n_1 が、1~4から選択され；並びに、各 R^{1b} が、水素、置換又は非置換の C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルキル、シアノ、及びハロから独立して選択される、請求項3記載の化合物。

【請求項6】

前記下付き文字 n_1 が、1~2から選択され；並びに、各 R^{1b} が、水素、アルキル、ハロアルキル、及びハロから独立して選択される、請求項5記載の化合物。

【請求項7】

前記 n_1 が、1~2から選択され；並びに、各 R^{1b} が、水素、Me、 CF_3 、Cl、及びFから独立して選択される、請求項6記載の化合物。

【請求項8】

前記CYが：

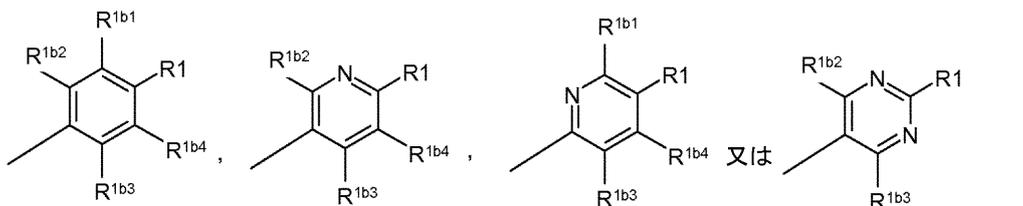
10

20

30

40

【化5】



であり；及びここでR¹が、式IIIについて説明されたものであり；並びに、R^{1b1}、R^{1b2}、R^{1b3}、及びR^{1b4}の各々が、水素、置換又は非置換のC₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆ハロアルキル、シアノ、及びハロから独立して選択される、請求項3記載の化合物。

10

【請求項9】

前記R^{1b1}、R^{1b2}、R^{1b3}、及びR^{1b4}の各々が、Hである、請求項8記載の化合物。

【請求項10】

前記R^{1b1}、R^{1b2}、R^{1b3}、及びR^{1b4}のひとつが、Me、Cl、F又はCF₃であり；かつ、その残りがHである、請求項8記載の化合物。

【請求項11】

前記R^{1b1}、R^{1b2}、R^{1b3}、及びR^{1b4}のふたつが、Cl又はFであり；かつ、その残りがHである、請求項8記載の化合物。

【請求項12】

前記R³、R⁴、及びR⁵が、全てHである、請求項3記載の化合物。

20

【請求項13】

前記CYが、置換フェニル、置換ピリジル、及び置換ピリミジンから選択され；並びに、R¹が-L-R^{1a}であり；ここで

Lは、結合、アルキレン、-CO-、及び-SO₂-から選択され；並びに

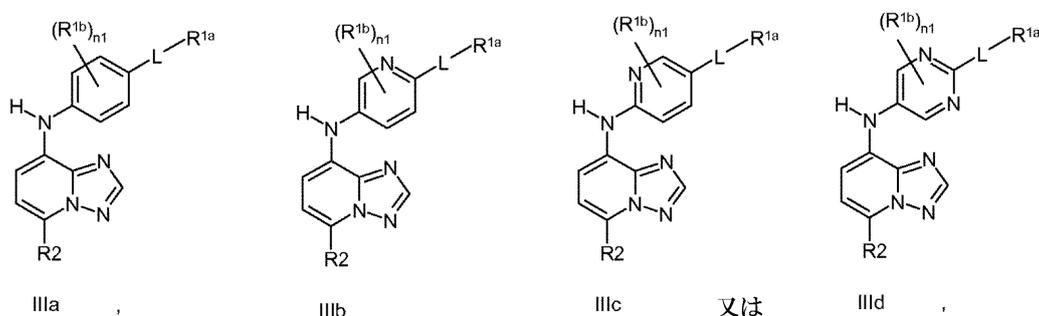
R^{1a}は、置換又は非置換のC₁-C₆アルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロアリール、置換又は非置換のアミノ、置換又は非置換のアラルキル、置換又は非置換のヘテロアリールアルキル、及び置換又は非置換のアミノアルキルから選択される、請求項3記載の化合物。

30

【請求項14】

前記化合物が、式IIIa、IIIb、IIIc又はIIIdであり；

【化6】



40

ここで、L及びR^{1a}は、請求項13記載のものであり、下付き文字n1は、1~4から選択され；並びに、各R^{1b}は、水素、置換又は非置換のC₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆ハロアルキル、シアノ、及びハロから独立して選択される、請求項13記載の化合物。

【請求項15】

前記R^{1b}の各々が、Me、Et、Pr、iso-Pr、Cl、F、CN、OMe、OEt、CF₃、CF₂CF₃、及びOCF₃から独立して選択される、請求項14記載の化合物。

【請求項16】

前記Lが、-CO-又はSO₂-であり；

50

R^{1a}が、置換又は非置換のC₁-C₆アルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロアリール、置換又は非置換のアラルキル、及び置換又は非置換のヘテロアリールアルキルから選択される、請求項13又は14記載の化合物。

【請求項17】

前記Lが、-CO-又はSO₂-であり；かつ

R^{1a}が、置換又は非置換のアミノである、請求項13又は14記載の化合物。

【請求項18】

前記Lが、-CO-又はSO₂-であり；かつ

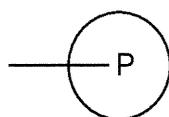
R^{1a}が、置換又は非置換のアルキルアミノ、置換又は非置換のジアルキルアミノ、置換又は非置換のシクロアルキルアミノ、置換又は非置換のアリールアミノ、置換又は非置換のアラルキルアミノ、置換又は非置換のヘテロアリールアミノ、及び置換又は非置換のヘテロアリールアルキルアミノである、請求項13又は14記載の化合物。

10

【請求項19】

前記Lが、結合、-CO-、SO₂、及び-(CH₂)_{m1}-であり；下付き文字m1が、1~4から選択され；並びに、R^{1a}が：

【化7】



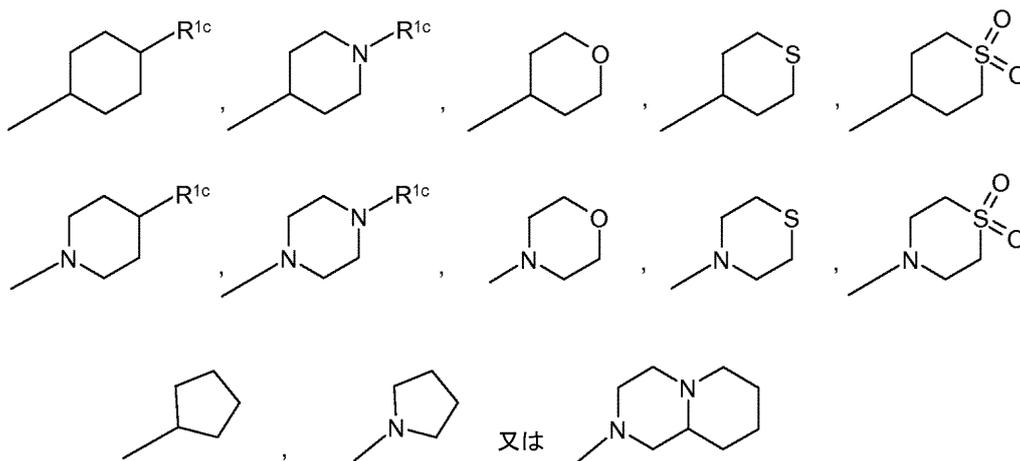
20

であり、ここで、環Pは、置換又は非置換のヘテロシクロアルキルである、請求項13又は14記載の化合物。

【請求項20】

前記環Pが、置換又は非置換の：

【化8】



30

であり、ここで、R^{1c}が、水素、ハロ、ヒドロキシル、置換又は非置換のC₁-C₆アルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、及び置換又は非置換のヘテロシクロアルキルから選択され；但し、R^{1c}がNに結合している場合には、これはハロ又はヒドロキシル以外であることを条件とする、請求項19記載の化合物。

40

【請求項21】

前記R^{1c}が、C₁-C₆アルキル又はC₁-C₆ハロアルキルである、請求項20記載の化合物。

【請求項22】

前記R^{1c}が、Me、Et、i-Pr、n-Pr、3-ペンチル、3-メチルブチル、CF₃、CH₂CHF₂、CH₂CH₂F、1-メチルプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はシクロヘキシルである、請求項21記載の化合物。

【請求項23】

50

前記 R^{1c} が、置換又は非置換のヘテロシクロアルキルである、請求項20記載の化合物。

【請求項24】

前記 R^{1c} が、置換又は非置換のピペリジン、ピペラジン、又はピロリジンである、請求項23記載の化合物。

【請求項25】

前記 R^{1c} が、置換されたピペリジン、ピペラジン、又はピロリジンであり；及び、その置換が、 C_1 - C_6 アルキル、ヒドロキシル、及びハロから選択される、請求項24記載の化合物。

【請求項26】

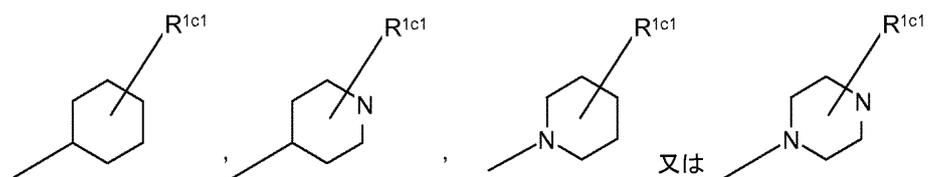
前記置換が、Me、OH、Cl、及びFから選択される、請求項25記載の化合物。

10

【請求項27】

前記 R^{1c} が：

【化9】



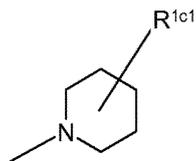
であり、ここで R^{1c1} が、水素、ハロ、ヒドロキシル、置換及び非置換の C_1 - C_6 アルキルから選択され、但し R^{1c1} がNに結合している場合には、これはハロ又はヒドロキシル以外であることを条件とする、請求項20記載の化合物。

20

【請求項28】

前記 R^{1c} が：

【化10】



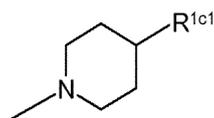
30

であり、ここで R^{1c1} が、水素、ハロ、ヒドロキシル、及び置換又は非置換のアルキルから選択される、請求項27記載の化合物。

【請求項29】

前記 R^{1c} が：

【化11】



40

であり、ここで R^{1c1} が、水素、ハロ、ヒドロキシル、及び置換又は非置換のアルキルから選択される、請求項28記載の化合物。

【請求項30】

前記 R^{1c1} が、H、Me、Cl、又はFである、請求項27~29のいずれか1項記載の化合物。

【請求項31】

前記 R^{1a} が、 $(R^{1d})_{n2}$ により置換された環Pであり；ここで、 R^{1d} が各々、H、 C_1 - C_6 アルキル、ハロ、 C_1 - C_6 ハロアルキル、CN、 C_1 - C_6 アルコキシ、又は C_1 - C_6 ハロアルコキシであり、並びに $n2$ が、0、1、又は2である、請求項14記載の化合物。

【請求項32】

前記 R^{1d} の各々が、H、Me、Et、Pr、iso-Pr、Cl、F、CN、OMe、OEt、 CF_3 、 CF_2CF_3 、及び

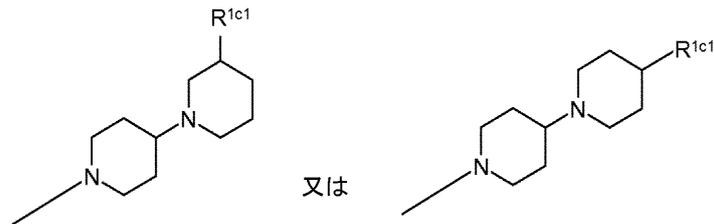
50

OCF₃から独立して選択される、請求項31記載の化合物。

【請求項33】

前記R^{1a}が：

【化12】



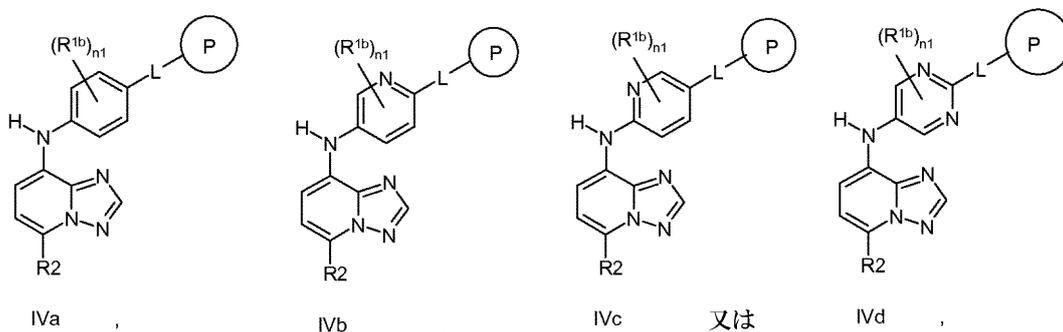
10

であり、ここでR^{1c1}が、H、OH、又はMeである、請求項14記載の化合物。

【請求項34】

前記化合物が、式IVa、IVb、IVc、又はIVd；又は、それらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ；並びに、それらの立体異性体、同位体変種、及び互変異性体：

【化13】



20

であり、ここでLが、結合、-CO-、SO₂、及び-(CH₂)_{m1}-であり；下付き文字m1が、1~4から選択され；環Pが、置換又は非置換のヘテロシクロアルキルであり；各R^{1b}が、水素、置換又は非置換のC₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、シアノ、及びハロから独立して選択され；下付き文字n1が、1~4から選択され；並びに、R²が、置換又は非置換のアリール及びヘテロアリールから独立して選択される、請求項14記載の化合物。

30

【請求項35】

前記化合物が、式IVaである、請求項34記載の化合物。

【請求項36】

前記Lが、結合である、請求項34又は35記載の化合物。

【請求項37】

前記Lが、-CO-である、請求項34又は35記載の化合物。

【請求項38】

前記Lが、-SO₂-である、請求項34又は35記載の化合物。

40

【請求項39】

前記Lが、-CH₂-である、請求項34又は35記載の化合物。

【請求項40】

前記環Pが、置換又は非置換のピロリジン、チオモルホリン、ピペリジン、モルホリン又はピペラジンである、請求項34~39のいずれか1項記載の化合物。

【請求項41】

前記環Pが、置換又は非置換のピペリジン、モルホリン、又はピペラジンである、請求項40記載の化合物。

【請求項42】

前記R^{1b}の各々が、Hである、請求項34記載の化合物。

50

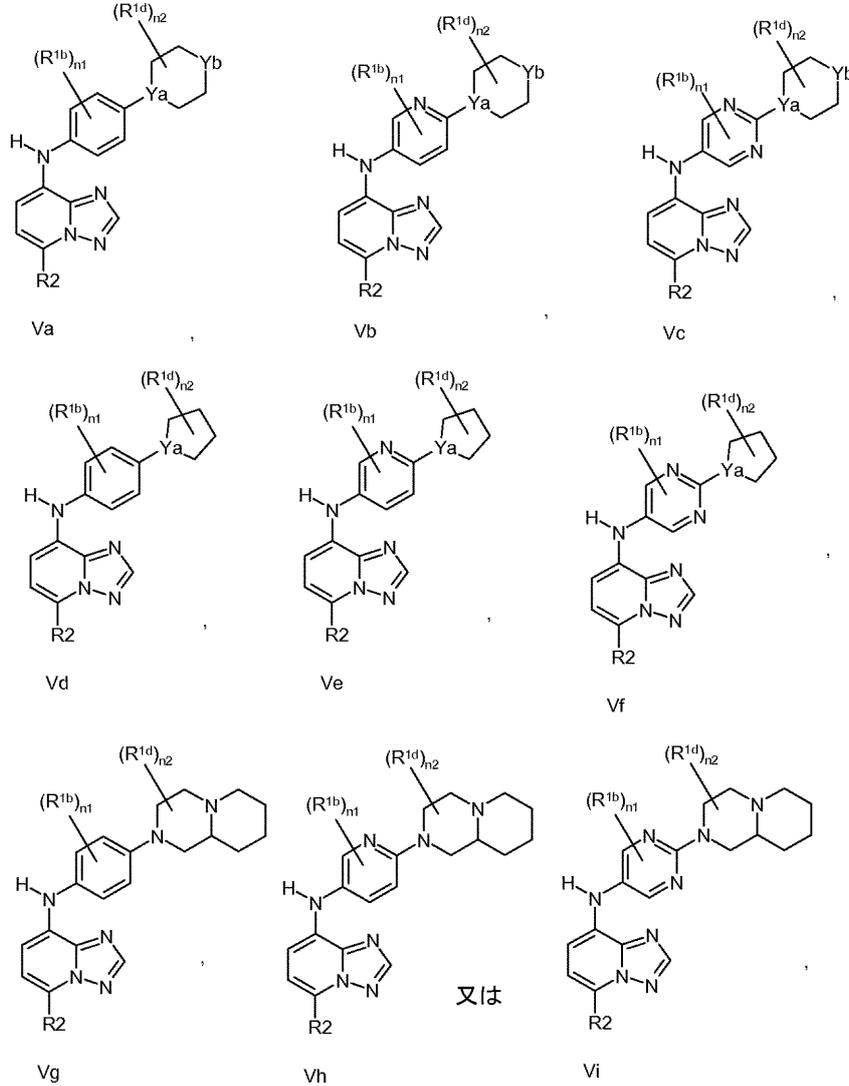
【請求項 4 3】

前記下付き文字 n_1 が、1であり、及び R^{1b} が、Me、Et、Pr、iso-Pr、Cl、F、CN、OMe、OEt、 CF_3 、 CF_2CF_3 、又は OCF_3 である、請求項34記載の化合物。

【請求項 4 4】

前記化合物が、式Va、Vb、Vc、Vd、Ve、Vf、Vg、Vh又はVi：

【化 1 4】



10

20

30

であり、ここで R^2 が、請求項34記載のものであり、 Y_a が、C又はNであり、 Y_b が、C- R^{1c} 、O、S、 SO_2 又はN- R^{1c} であり、各 R^{1b} が、Me、Et、Pr、iso-Pr、Cl、F、CN、OMe、OEt、 CF_3 、 CF_2CF_3 、及び OCF_3 から独立して選択され、 R^{1c} が、水素、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、及び置換又は非置換のヘテロシクロアルキルであり；各 R^{1d} が、H、Me、Et、Pr、iso-Pr、Cl、F、CN、OMe、OEt、 CF_3 、 CF_2CF_3 、及び OCF_3 から独立して選択され、各 n_1 が、独立して0~2の間の整数であり、並びに各 n_2 が、独立して0~2の間の整数である、請求項34記載の化合物。

40

【請求項 4 5】

前記化合物が、式Va又はVdである、請求項44記載の化合物。

【請求項 4 6】

前記式Va-Vfの化合物に関して、 Y_a が、Nである、請求項44記載の化合物。

【請求項 4 7】

前記式Va-Vfの化合物に関して、 Y_b が、Oである、請求項44記載の化合物。

【請求項 4 8】

50

前記式Va-Vfの化合物に関して、Ybが、N-R^{1°}である、請求項44記載の化合物。

【請求項49】

前記式Va-Vfの化合物に関して、Ybが、CR^{1°}であり、及びYaが、Nである、請求項44記載の化合物。

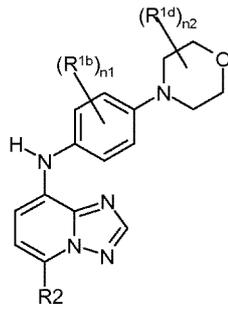
【請求項50】

前記式Va-Vfの化合物に関して、Yaが、Nであり、Ybが、CR^{1°}であり、及びR^{1°}が、置換又は非置換のピペリジンである、請求項44記載の化合物。

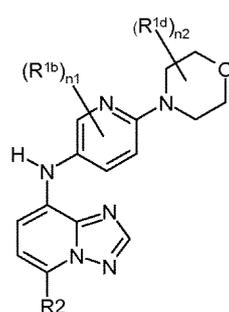
【請求項51】

前記化合物が、式VIa、VIb、VIc、VI d、VIe、又はVI f：

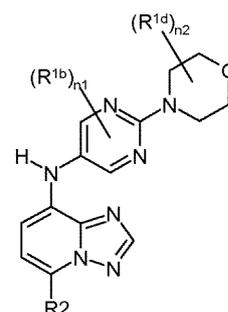
【化 1 5】



VIa

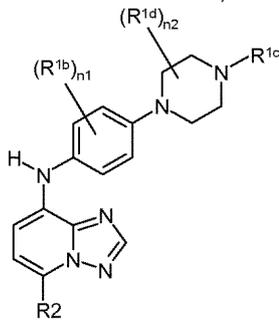


VIb

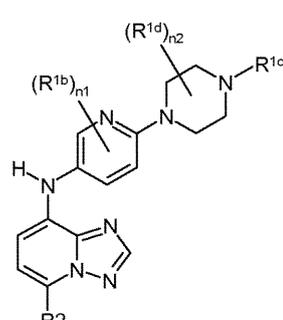


VIc

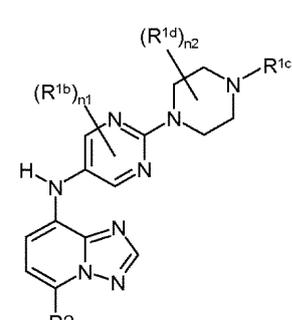
10



VIId

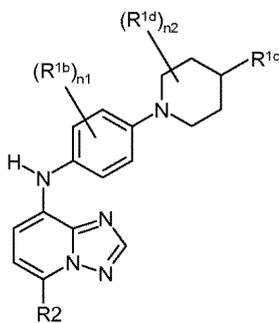


VIe

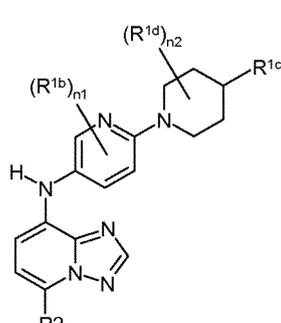


VIIf

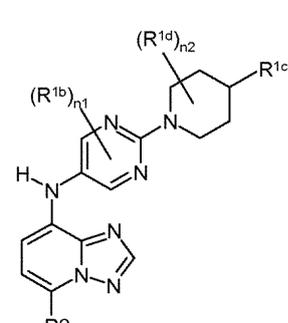
20



VIg

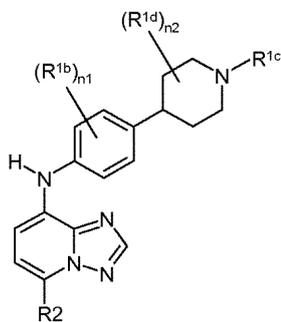


VIh

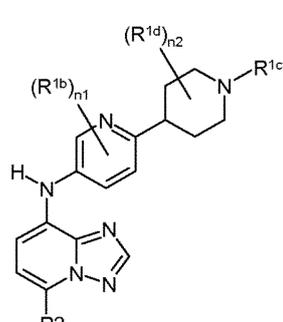


VIi

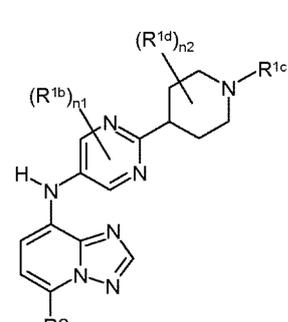
30



VIj



VIk



VIll

40

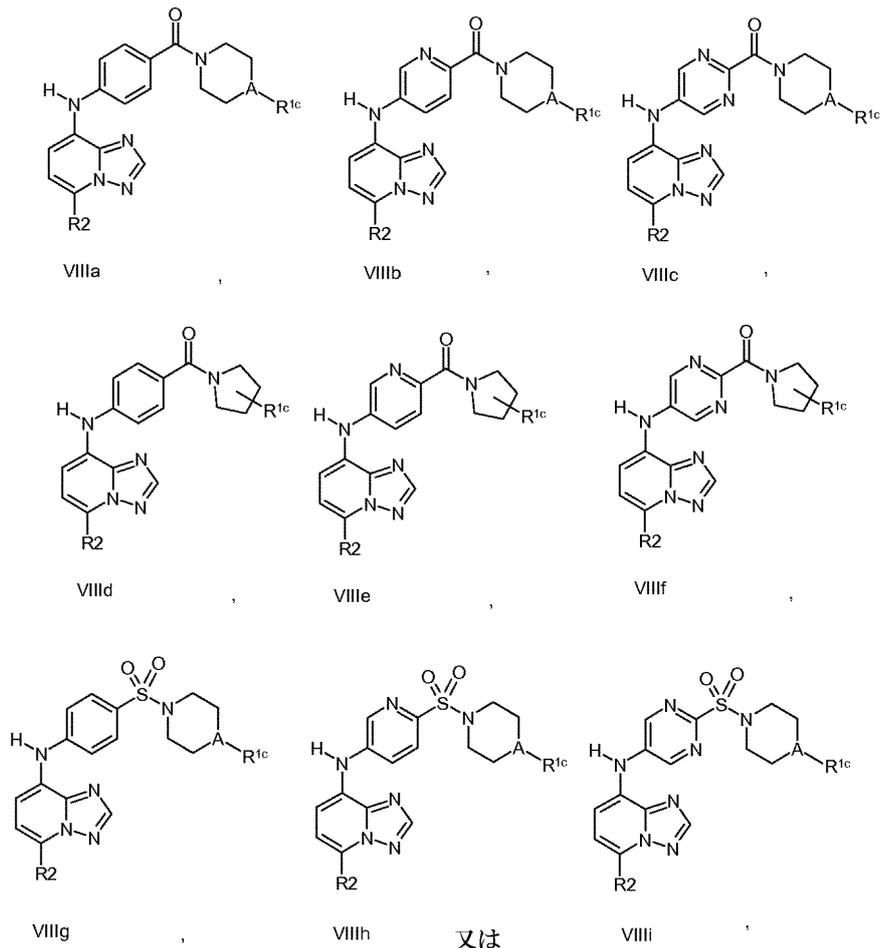
又は

であり、ここで R^2 が、請求項34記載のものであり、各 R^{1b} が、Me、Et、Pr、iso-Pr、Cl、F、CN、OMe、OEt、 CF_3 、 CF_2CF_3 、及び OCF_3 から独立して選択され、並びに R^{1c} が、水素、置換又は非置換のアルキル、あるいは置換又は非置換のシクロアルキル、及び置換又は非置換のヘテロシクロアルキルから選択され；各 R^{1d} が、H、Me、Et、Pr、iso-Pr、Cl、F、CN、OMe、OEt、 CF_3 、 CF_2CF_3 、及び OCF_3 から独立して選択され、各 n_1 が、独立して0~2の間の整数であり、及び各 n_2 が、独立して0~2の間の整数である、請求項34記載の化合物。

【請求項 5 2】

50

【化 17】



10

20

30

40

50

であり、ここで R^2 が、請求項34記載のものであり；Aが、CH又はNであり；並びに、 R^{1c} が、水素、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のアラルキル、置換又は非置換のヘテロアリール、あるいは置換又は非置換のシクロアルキルである、請求項34記載の化合物。

【請求項 60】

前記化合物が、式VIIIa、VIIId、又はVIIIhである、請求項59記載の化合物。

【請求項 61】

前記 R^{1c} が、Hである、請求項59又は60記載の化合物。

【請求項 62】

前記 R^{1c} が、置換又は非置換のアルキルあるいは置換又は非置換のシクロアルキルである、請求項59又は60記載の化合物。

【請求項 63】

前記 R^{1c} が、Me、Et、Pr、i-Pr、t-Bu、i-Bu、i-ペンチル、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、又はシクロプロピルメチルである、請求項62記載の化合物。

【請求項 64】

前記 R^{1c} が、置換又は非置換のアリール、アラルキル又はヘテロアリールである、請求項59又は60記載の化合物。

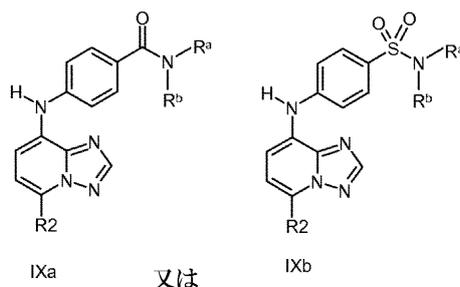
【請求項 65】

前記 R^{1c} が、置換又は非置換のフェニル、ベンジル又はピリジルである、請求項64記載の化合物。

【請求項 66】

前記化合物が、式IXa又はIXb：

【化 1 8】



10

であり、ここで R^2 は、置換又は非置換のアリール及びヘテロアリールから独立して選択され； R^a 及び R^b の各々は、独立して水素、置換又は非置換の C_1 - C_6 アルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のアラルキル、置換又は非置換のヘテロアリール、あるいは置換又は非置換のシクロアルキルである、請求項3記載の化合物。

【請求項 6 7】

前記 R^a が、Hである、請求項66記載の化合物。

【請求項 6 8】

前記 R^a が、Me、Et又はn-Prである、請求項66記載の化合物。

【請求項 6 9】

前記 R^b が、置換又は非置換の C_1 - C_6 アルキルあるいは置換又は非置換のシクロアルキルである、請求項66～68のいずれか1項記載の化合物。

20

【請求項 7 0】

前記 R^b が、Me、Et、Pr、i-Pr、t-Bu、i-Bu、i-ペンチル、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、又はシクロプロピルメチルである、請求項69記載の化合物。

【請求項 7 1】

前記 R^b が、置換又は非置換のヘテロシクロアルキルである、請求項66～68のいずれか1項記載の化合物。

【請求項 7 2】

前記 R^b が、置換ピロリジンである、請求項71記載の化合物。

30

【請求項 7 3】

前記 R^b が、ベンジルにより置換されたピロリジンである、請求項72記載の化合物。

【請求項 7 4】

前記 R^b が、置換又は非置換のアリール、アラルキル、又はヘテロアリールである、請求項66～68のいずれか1項記載の化合物。

【請求項 7 5】

前記 R^b が、置換又は非置換のフェニル、ベンジル、又はピリジルである、請求項74記載の化合物。

【請求項 7 6】

前記 R^2 が、置換又は非置換のアリールから選択される、請求項14～75のいずれか1項記載の化合物。

40

【請求項 7 7】

前記 R^2 が、置換又は非置換のフェニルから選択される、請求項14～75のいずれか1項記載の化合物。

【請求項 7 8】

前記 R^2 が、置換又は非置換のヘテロアリールから選択される、請求項14～75のいずれか1項記載の化合物。

【請求項 7 9】

前記 R^2 が、置換又は非置換のフェニル、ピリジル、インドリル、イソインドリル、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、オキサゾリル、及びチアゾリルから選択される

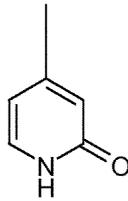
50

、請求項14～75のいずれか1項記載の化合物。

【請求項80】

前記R²が：

【化19】



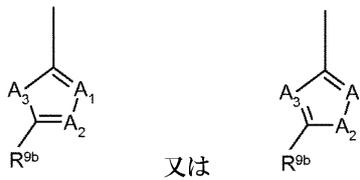
10

である、請求項14～75のいずれか1項記載の化合物。

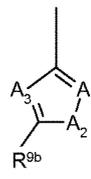
【請求項81】

前記R²が：

【化20】



又は



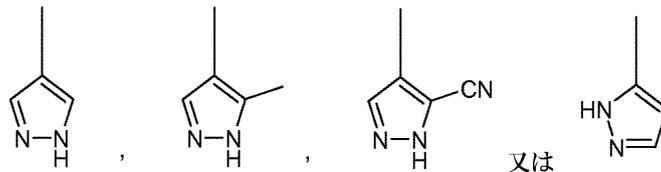
20

であり、並びにA¹、A²及びA³の各々が独立して、S、O、N、NR^{9a}、及びCR^{9a}から選択され；各R^{9a}が、独立してHあるいは置換又は非置換のC₁-C₆アルキルであり；並びに、R^{9b}が、CONH₂、CONHMe、又はCNである、請求項14～75のいずれか1項記載の化合物。

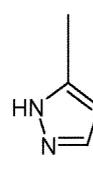
【請求項82】

前記R²が：

【化21】



又は



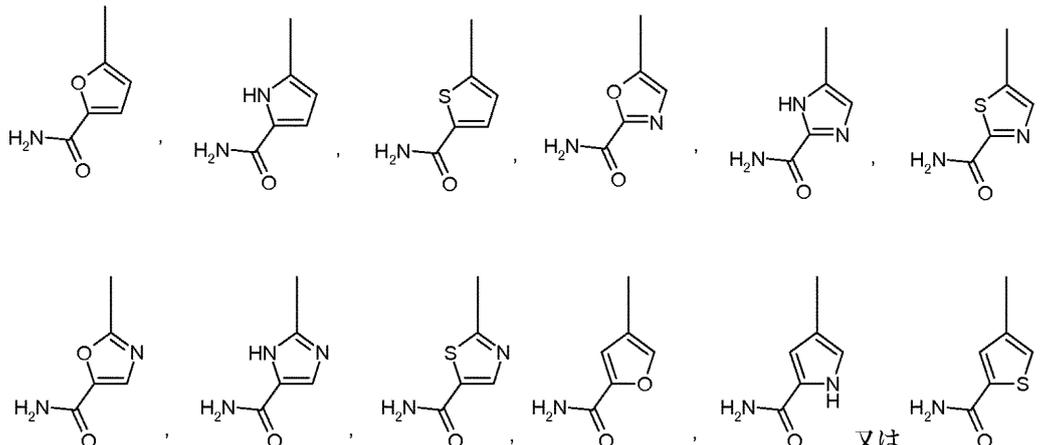
30

である、請求項14～75のいずれか1項記載の化合物。

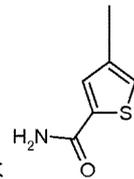
【請求項83】

前記R²が：

【化22】



又は



40

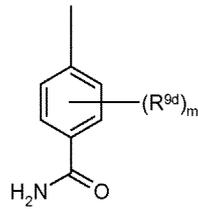
50

である、請求項14～75のいずれか1項記載の化合物。

【請求項84】

前記R²が：

【化23】



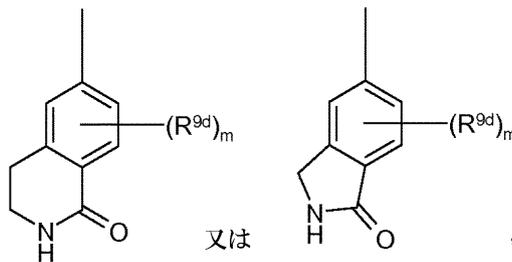
10

であり、ここで下付き文字mが、1～4から選択され、及び各R^{9d}が、独立してH、置換又は非置換のアルキル又はハロゲンである、請求項14～75のいずれか1項記載の化合物。

【請求項85】

前記R²が：

【化24】



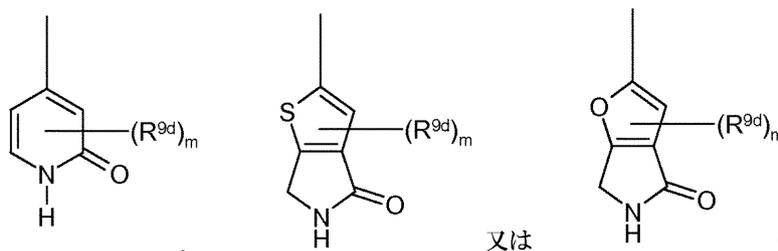
20

であり、ここで下付き文字mが、1～4から選択され、及び各R^{9d}が、独立してH、置換又は非置換のC₁-C₆アルキル又はハロゲンである、請求項14～75のいずれか1項記載の化合物。

【請求項86】

前記R²が：

【化25】



30

であり、ここで下付き文字mが、1～3から選択され、及びR^{9d}が各々独立してH、置換又は非置換のC₁-C₆アルキル又はハロゲンである、請求項14～75のいずれか1項記載の化合物。

【請求項87】

前記R^{9d}の各々が、Hである、請求項84～86のいずれか1項記載の化合物。

40

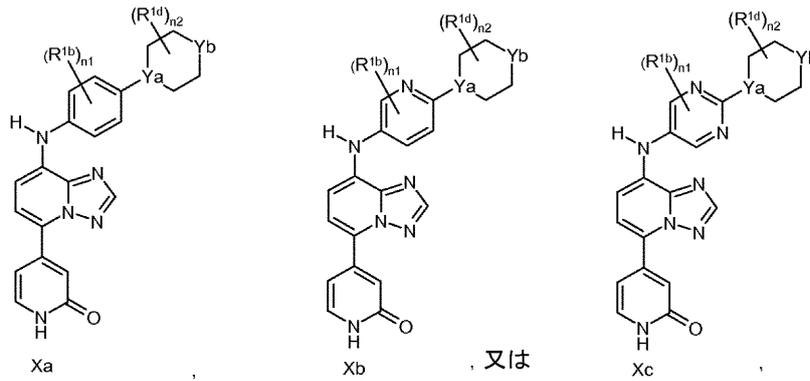
【請求項88】

前記mが、1又は2であり、各R^{9d}が、Me、Cl又はFである、請求項84～86のいずれか1項記載の化合物。

【請求項89】

前記化合物が、式Xa、Xb、又はXc：

【化 2 6】



10

であり、ここでYaが、C又はNであり、Ybが、C-R^{1c}、O、S、SO₂又はN-R^{1c}であり、各R^{1b}が、Me、Et、Pr、iso-Pr、Cl、F、CN、OMe、OEt、CF₃、CF₂CF₃、又はOCF₃から独立して選択され、並びにR^{1c}が、水素、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、あるいは置換又は非置換のヘテロシクロアルキルから選択され；各R^{1d}が、H、Me、Et、Pr、iso-Pr、Cl、F、CN、OMe、OEt、CF₃、CF₂CF₃、又はOCF₃から独立して選択され、各n1が、独立して0~2の間の整数であり、及び各n2が、独立して0~2の間の整数である、請求項14記載の化合物。

【請求項 9 0】

20

前記Yaが、Nである、請求項89記載の化合物。

【請求項 9 1】

前記Yaが、Cである、請求項89記載の化合物。

【請求項 9 2】

前記Ybが、Oである、請求項89記載の化合物。

【請求項 9 3】

前記Ybが、N-R^{1c}である、請求項89記載の化合物。

【請求項 9 4】

前記Ybが、CR^{1c}であり、及びYaが、Nである、請求項89記載の化合物。

【請求項 9 5】

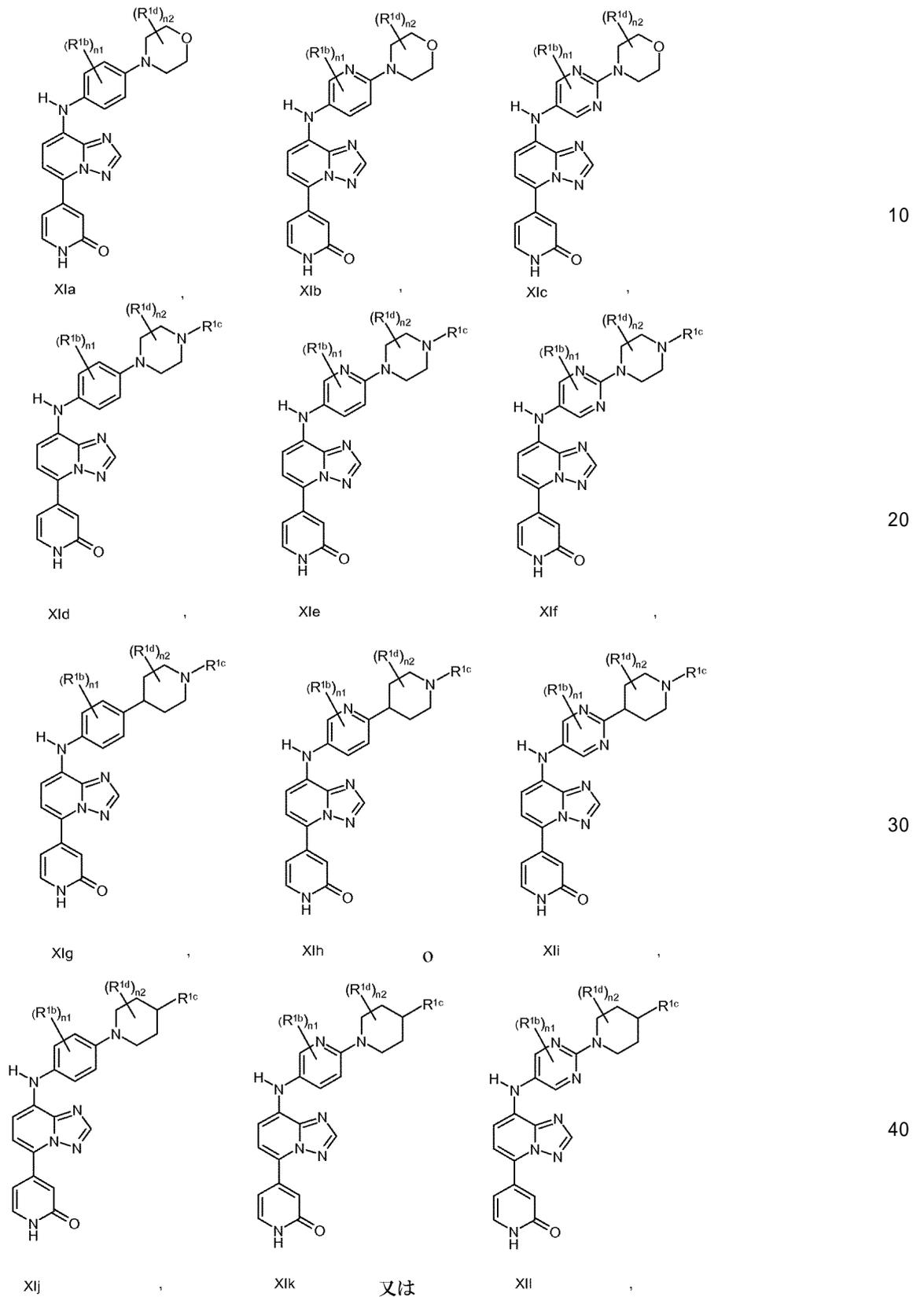
30

前記Yaが、Nであり、及びYbが、CR^{1c}であり、及びR^{1c}が、置換又は非置換のピペリジンである、請求項89記載の化合物。

【請求項 9 6】

前記化合物が、式XIa、XIb、XIc、XI d、XI e、XI f、XI g、XI h、XI i、XI j、XI k又はXII：

【化 27】



であり、ここで R^{1c} は、水素、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、あるいは置換又は非置換のヘテロシクロアルキルであり、ここで各 R^{1b} は独立して、Me、Et、Pr、iso-Pr、Cl、F、CN、OMe、OEt、CF₃、CF₂CF₃、又はOCF₃から選択され、各

10

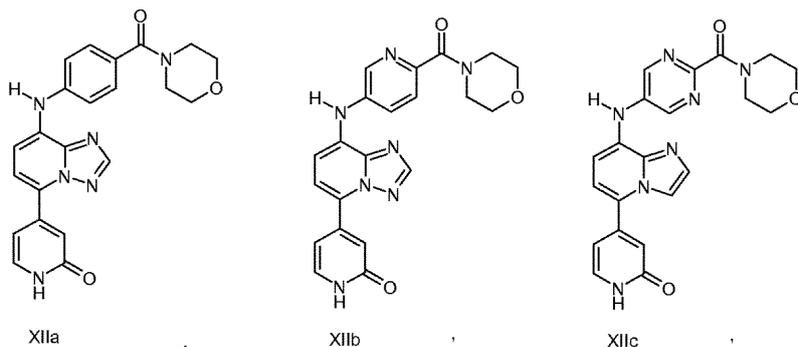
20

30

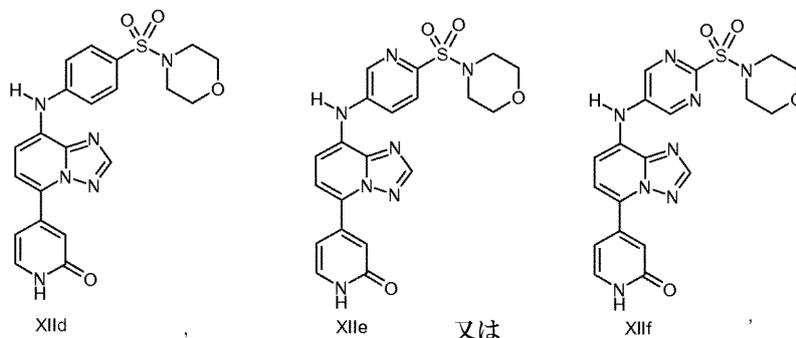
40

50

【化29】



10



20

である、請求項14記載の化合物。

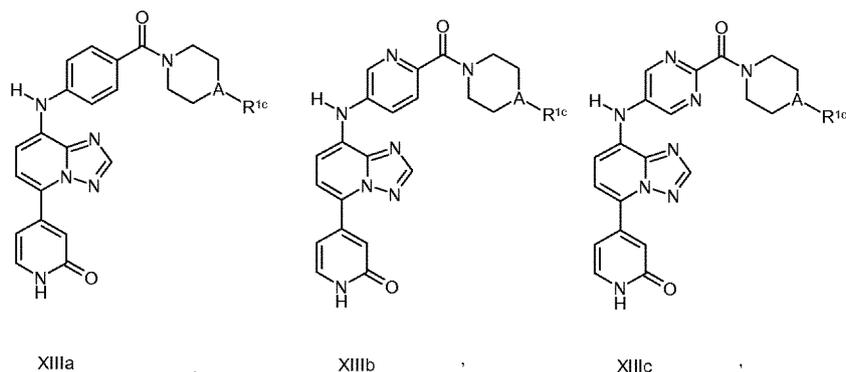
【請求項106】

前記化合物が、式XIIa又はXIIIdである、請求項105記載の化合物。

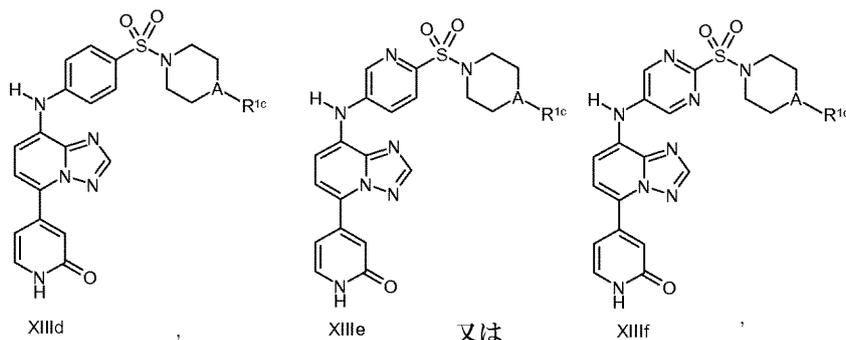
【請求項107】

前記化合物が、式XIIIa、XIIIb、XIIIc、XIIIId、XIIIe、又はXIIIf：

【化30】



30



40

であり、ここでAは、CH又はNであり；及び、R^{1c}は、水素、置換又は非置換のC₁-C₆アルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のアラルキル、置換又は非置換のヘテロ

50

アリール、あるいは置換又は非置換のシクロアルキルである、請求項14記載の化合物。

【請求項108】

前記化合物が、式XIa又はXIcである、請求項107記載の化合物。

【請求項109】

前記R^{1c}が、Hである、請求項107又は108記載の化合物。

【請求項110】

前記R^{1c}が、置換又は非置換のC₁-C₆アルキル、あるいは置換又は非置換のシクロアルキルである、請求項107又は108記載の化合物。

【請求項111】

前記R^{1c}が、Me、Et、Pr、i-Pr、t-Bu、i-Bu、i-ペンチル、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、又はシクロプロピルメチルである、請求項110記載の化合物。

10

【請求項112】

前記R^{1c}が、置換又は非置換のアリール、アラルキル、又はヘテロアリールである、請求項107又は108記載の化合物。

【請求項113】

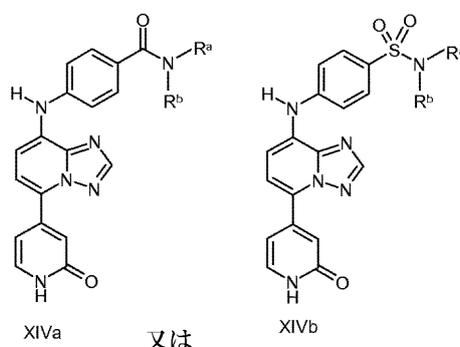
前記R^{1c}が、置換又は非置換のフェニル、ベンジル、又はピリジルである、請求項112記載の化合物。

【請求項114】

前記化合物が、式XIVa、又はXIVb：

20

【化31】



30

であり、ここでR^a及びR^bの各々は独立して、水素、置換又は非置換のC₁-C₆アルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のアラルキル、置換又は非置換のヘテロアリール、あるいは置換又は非置換のシクロアルキルである、請求項3記載の化合物。

【請求項115】

前記R^aが、Hである、請求項114記載の化合物。

【請求項116】

前記R^aが、Me、Et、又はn-Prである、請求項115記載の化合物。

【請求項117】

前記R^bが、置換又は非置換のC₁-C₆アルキル、あるいは置換又は非置換のシクロアルキルである、請求項114～116のいずれか1項記載の化合物。

40

【請求項118】

前記R^bが、Me、Et、Pr、i-Pr、t-Bu、i-Bu、i-ペンチル、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、又はシクロプロピルメチルである、請求項117記載の化合物。

【請求項119】

前記R^bが、置換又は非置換のアリール、アラルキル、又はヘテロアリールである、請求項114～116のいずれか1項記載の化合物。

【請求項120】

50

前記R^bが、置換又は非置換のフェニル、ベンジル、又はピリジルである、請求項119記載の化合物。

【請求項121】

前記R^bが、置換又は非置換のヘテロシクロアルキルである、請求項114～116のいずれか1項記載の化合物。

【請求項122】

前記R^bが、置換されたピロリジンである、請求項121記載の化合物。

【請求項123】

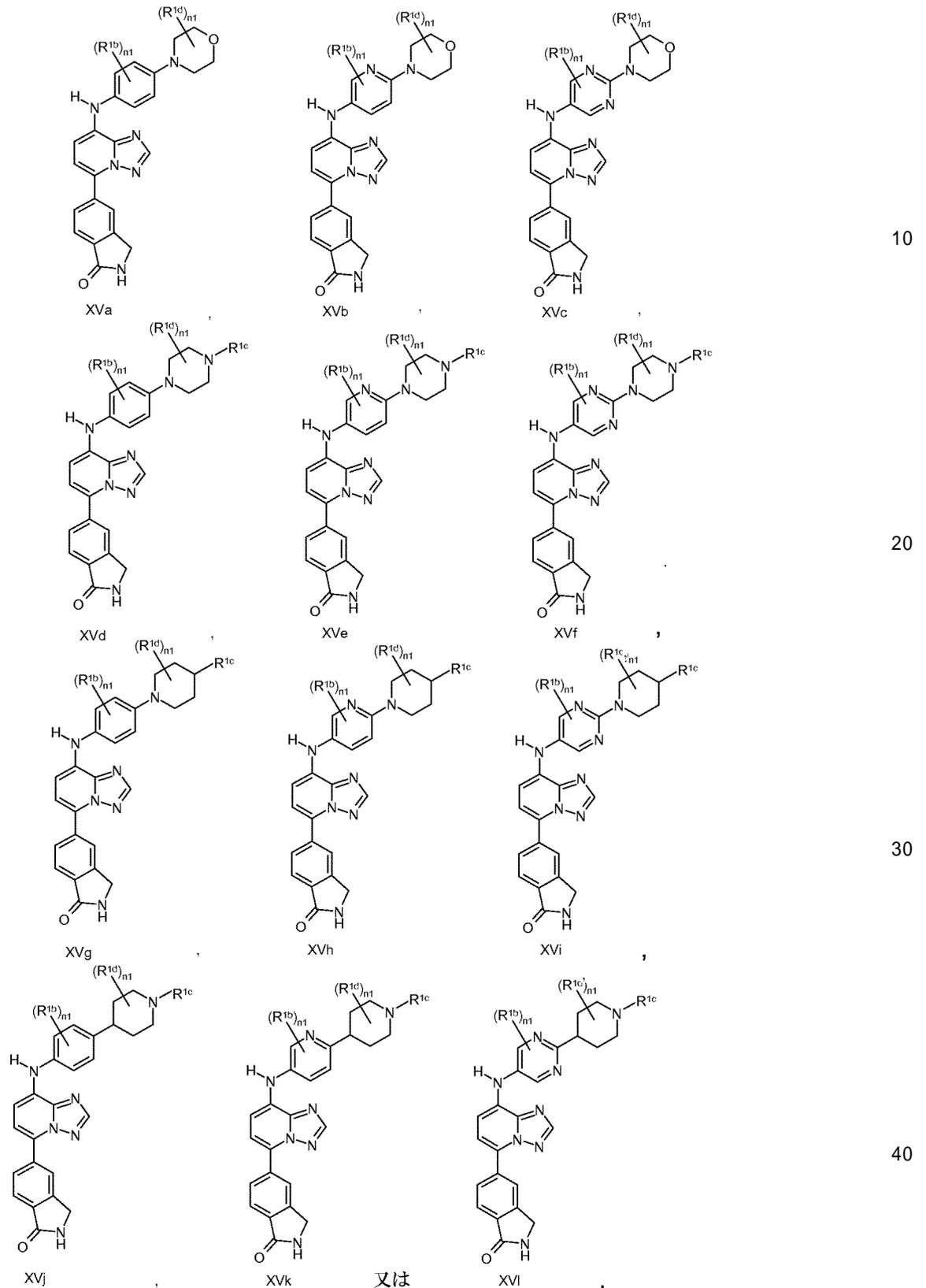
前記R^bが、ベンジルにより置換されたピロリジンである、請求項122記載の化合物。

【請求項124】

前記化合物が、式XVa、XVb、XVc、XVd、XVe、XVf、XVg、XVh、XVi、XVj、XVk、又はXVI

：

【化 3 2】



であり、ここで R^{1b} が、Me、Et、Pr、iso-Pr、Cl、F、CN、OMe、OEt、 CF_3 、 CF_2CF_3 、又は OCF_3 から選択され、 R^{1c} が、水素、置換又は非置換の C_1 - C_6 アルキル、あるいは置換又は非置換のシクロアルキルであり；各 R^{1d} が、H、Me、Et、Pr、iso-Pr、Cl、F、CN、OMe、OEt、 CF_3 、 CF_2CF_3 、又は OCF_3 から独立して選択され、各 n_1 は、独立して0~2の整数であり、及び各 n_2 は、独立して0~2の整数である、請求項14記載の化合物。

【請求項 1 2 5】

前記化合物が、式XVa又はXVdである、請求項124記載の化合物。

【請求項 1 2 6】

前記R^{1c}が、Hである、請求項124又は125記載の化合物。

【請求項 1 2 7】

前記R^{1c}が、置換又は非置換のアルキル、あるいは置換又は非置換のシクロアルキル、あるいは置換又は非置換のヘテロシクロアルキルである、請求項124又は125記載の化合物。

【請求項 1 2 8】

前記R^{1c}が、Me、Et、Pr、i-Pr、t-Bu、i-Bu、i-ペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロプロピルメチル、又はピペリジンである、請求項127記載の化合物。

10

【請求項 1 2 9】

前記式XVd-XVIの化合物に関して、R^{1c}が、1個以上のOH、Me又はFにより置換されたピペリジンである、請求項128記載の化合物。

【請求項 1 3 0】

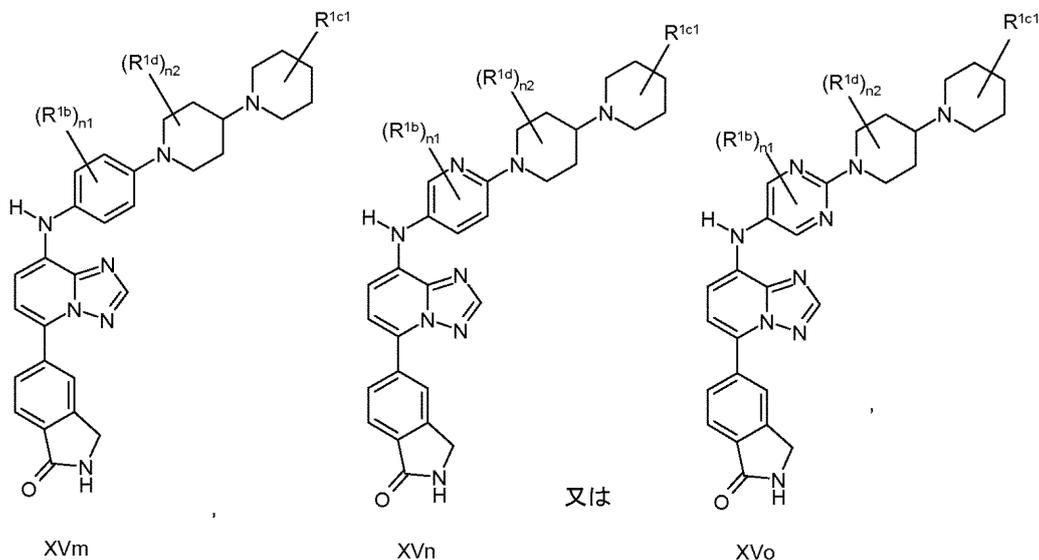
前記式XVg-XViの化合物に関して、R^{1c}が、1個以上のOH、Me又はFにより置換されたピペリジンである、請求項128記載の化合物。

【請求項 1 3 1】

前記化合物が、式XVm、XVn、又はXVo：

20

【化 3 3】



30

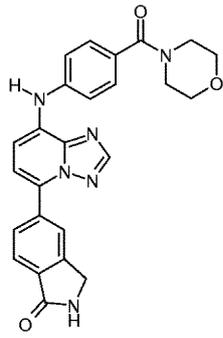
であり、ここでR²は、請求項44記載のものであり；R^{1b}、R^{1d}、n1及びn2は、請求項44記載のものであり；並びに、R^{1c1}は、H、Me、F、Cl、又はOHである、請求項124記載の化合物。

【請求項 1 3 2】

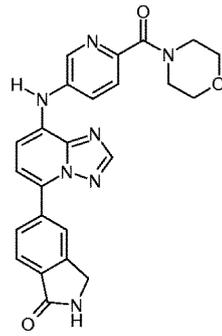
前記化合物が、式XVIa、XVIb、XVIc、XVI d、XVIe、又はXVI f：

40

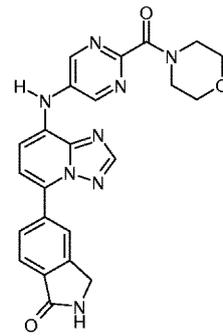
【化 3 4】



XVIa

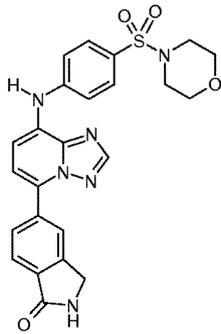


XVIb

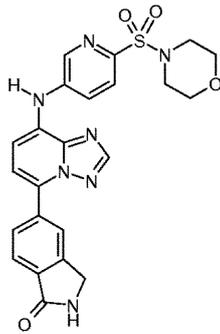


XVIc

10

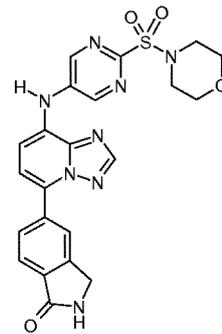


XVIId



XVIe

又は



XVIIf

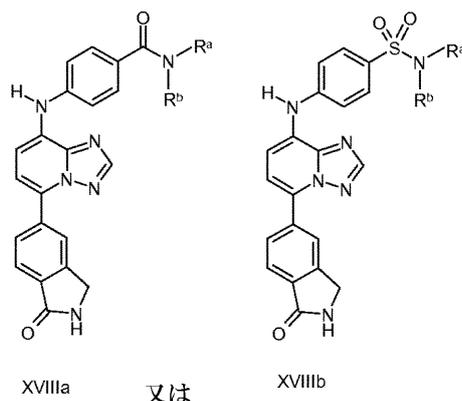
20

である、請求項14記載の化合物。

【請求項 1 3 3】

前記化合物が、式XVIIa、XVIIb、XVIIc、XVIIId、XVIIe、又はXVIIIf：

【化 3 6】



10

であり、ここで R^a 及び R^b の各々は、独立して水素、置換又は非置換の C_1 - C_6 アルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のアラルキル、置換又は非置換のヘテロアリール、あるいは置換又は非置換のシクロアルキルである、請求項3記載の化合物。

【請求項 1 4 1】

前記 R^a が、Hである、請求項140記載の化合物。

【請求項 1 4 2】

前記 R^a が、Me、Et、又はn-Prである、請求項140記載の化合物。

20

【請求項 1 4 3】

前記 R^b が、置換又は非置換のアルキル、あるいは置換又は非置換のシクロアルキルである、請求項140～142のいずれか1項記載の化合物。

【請求項 1 4 4】

前記 R^b が、Me、Et、Pr、i-Pr、t-Bu、i-Bu、i-ペンチル、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、又はシクロプロピルメチルである、請求項143記載の化合物。

【請求項 1 4 5】

前記 R^b が、置換又は非置換のアリール、アラルキル、又はヘテロアリールである、請求項140～142のいずれか1項記載の化合物。

30

【請求項 1 4 6】

前記 R^b が、置換又は非置換のフェニル、ベンジル、又はピリジルである、請求項145記載の化合物。

【請求項 1 4 7】

前記 R^b が、置換又は非置換のヘテロシクロアルキルである、請求項140～142のいずれか1項記載の化合物。

【請求項 1 4 8】

前記 R^b が、置換されたピロリジンである、請求項147記載の化合物。

【請求項 1 4 9】

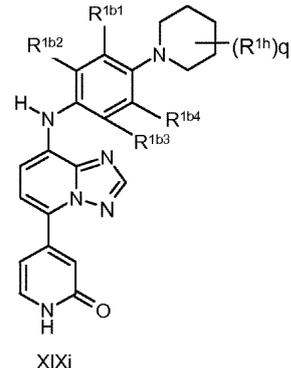
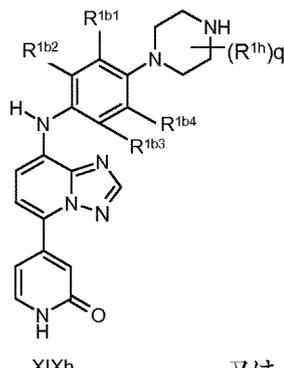
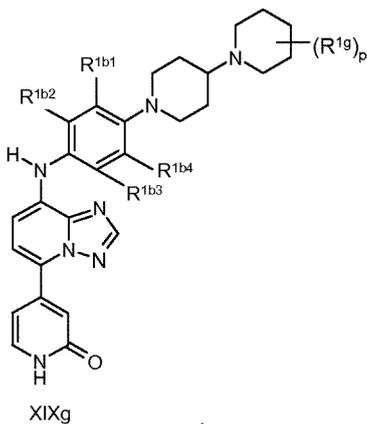
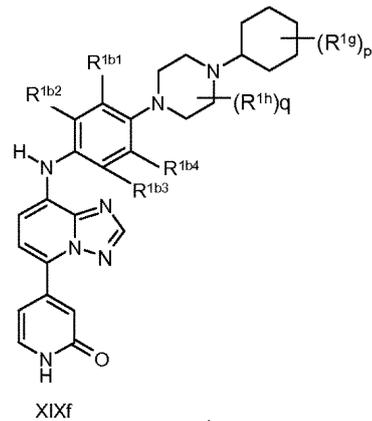
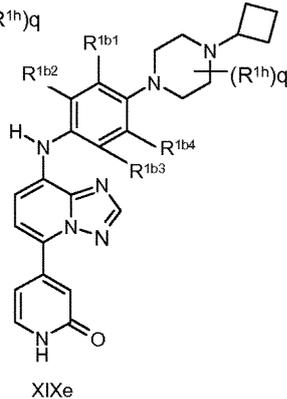
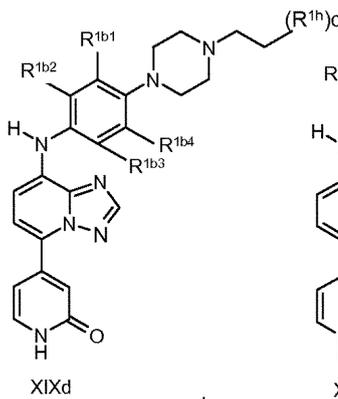
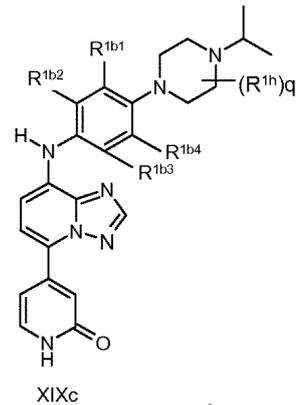
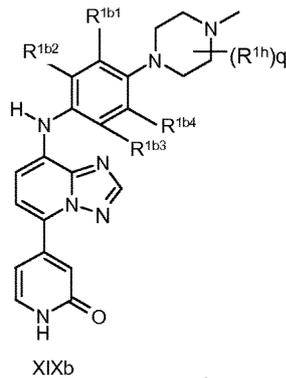
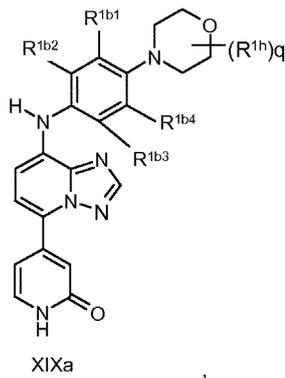
前記 R^b が、ベンジルにより置換されたピロリジンである、請求項148記載の化合物。

40

【請求項 1 5 0】

前記化合物が、式XIXa、XIXb、XIXc、XIXd、XIXe、XIXf、XIXg、又はXIXh：

【化 3 7】



又は

であり、ここで R^{1b1} 、 R^{1b2} 、 R^{1b3} 及び R^{1b4} の各々は、独立して水素、F又は CF_3 である、請求項14記載の化合物。

【請求項 1 5 1】

前記 R^{1b1} 、 R^{1b2} 、 R^{1b3} 及び R^{1b4} の2つが、Hである、請求項150記載の化合物。

【請求項 1 5 2】

前記 R^{1b1} 、 R^{1b2} 、 R^{1b3} 及び R^{1b4} の3つが、Hである、請求項150記載の化合物。

【請求項 1 5 3】

前記 R^{1b1} 、 R^{1b2} 、 R^{1b3} 及び R^{1b4} の全てが、Hである、請求項150記載の化合物。

【請求項 1 5 4】

前記 R^{1h} が、Meであり、及びqが、2である、請求項150記載の化合物。

【請求項 1 5 5】

前記qが、0である、請求項150記載の化合物。

【請求項 1 5 6】

10

20

30

40

50

前記式XIXgの化合物に関して、pが、1であり、及びR¹⁹が、OH又はMeである、請求項150記載の化合物。

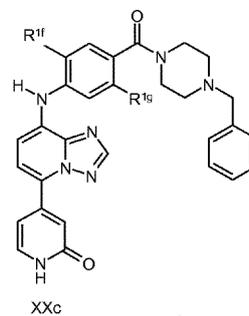
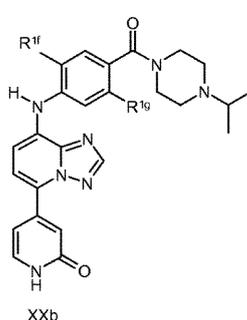
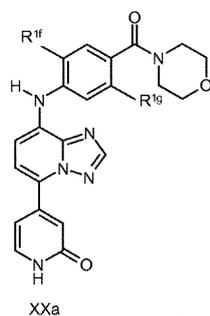
【請求項157】

前記式XIXiの化合物に関して、qが、1又は2であり、及びR¹⁹が、Me又はFである、請求項150記載の化合物。

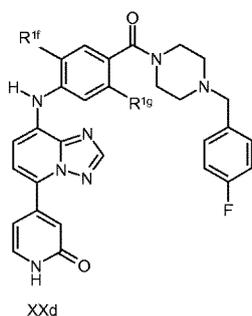
【請求項158】

前記化合物が、式XXa、XXb、XXc、XXd、又はXXe：

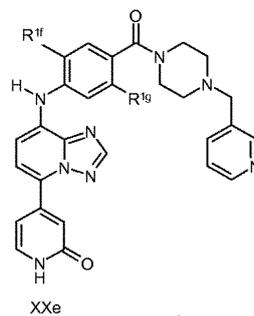
【化38】



10



又は



20

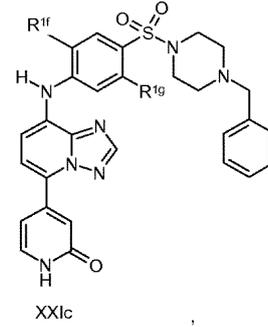
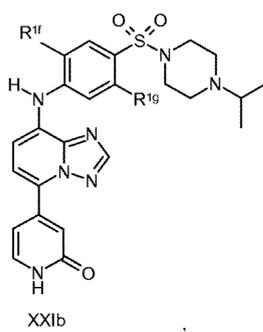
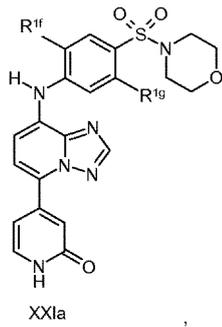
であり、ここでR^{1f}及びR¹⁹の各々は、水素又はFである、請求項14記載の化合物。

【請求項159】

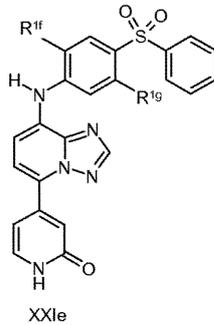
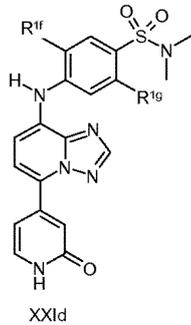
前記化合物が、式XXIa、XXIb、XXIc、XXId、XXIe、又はXXIf：

30

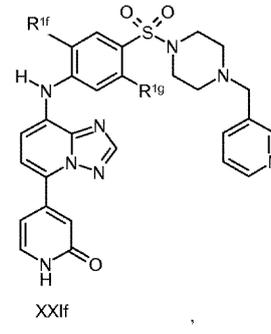
【化39】



10



又は



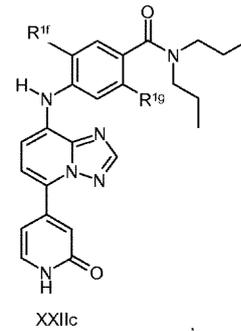
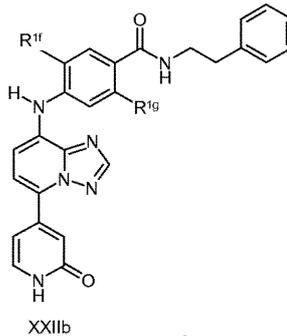
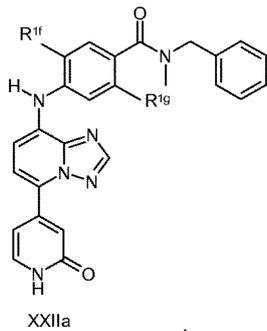
20

であり、ここで R^{1f} 及び R^{1g} の各々は、水素又はFである、請求項14記載の化合物。

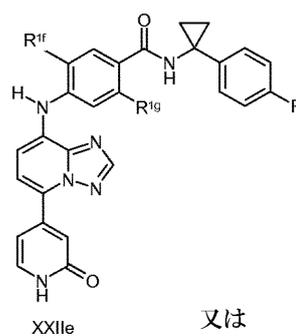
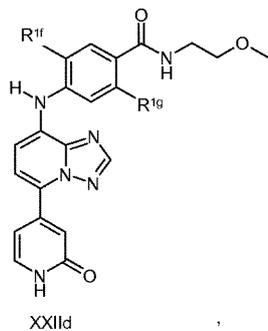
【請求項160】

前記化合物が、式XXIIa、XXIIb、XXIIc、XXIIId、XXIIe、又はXXIIf：

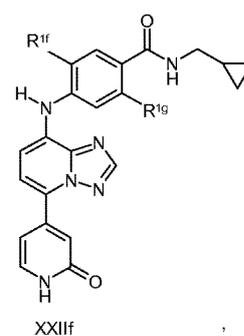
【化40】



30



又は



40

であり、ここで R^{1f} 及び R^{1g} の各々は、水素又はFである、請求項3記載の化合物。

【請求項161】

前記 R^{1f} 及び R^{1g} の各々が、Hである、請求項158~160のいずれか1項記載の化合物。

【請求項162】

前記 R^{1f} が、Fであり、及び R^{1g} が、Hである、請求項158~160のいずれか1項記載の化合

50

物。

【請求項 163】

前記R^{1f}が、Hであり、及びR^{1g}が、Fである、請求項158～160のいずれか1項記載の化合物。

【請求項 164】

下記から選択される化合物：

4-[8-({3-フルオロ-4-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル}アミノ)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル]ピリジン-2(1H)-オン

rel-4-[8-({4-[(2R,5S)-2,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル}アミノ)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル]ピリジン-2(1H)-オン

rel-4-[8-({3-フルオロ-4-[(2R,5S)-2,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル}アミノ)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル]ピリジン-2(1H)-オン

4-(8-{{4-(4-エチルピペラジン-1-イル)フェニル}アミノ}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ベンズアミド

4-(8-{{4-(4-プロピルピペラジン-1-イル)フェニル}アミノ}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ベンズアミド

4-[8-({4-[4-(1-エチルプロピル)ピペラジン-1-イル]フェニル}アミノ)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル]ベンズアミド

4-[8-({4-[4-(3-メチルブチル)ピペラジン-1-イル]フェニル}アミノ)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル]ベンズアミド

4-(8-{{4-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)フェニル}アミノ}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ベンズアミド

4-(8-{{4-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)フェニル}アミノ}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ベンズアミド

4-(8-{{4-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)フェニル}アミノ}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ベンズアミド

4-(8-{{4-(4-エチルピペラジン-1-イル)フェニル}アミノ}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ピリジン-2(1H)-オン

4-(8-{{4-(4-プロピルピペラジン-1-イル)フェニル}アミノ}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ピリジン-2(1H)-オン

4-[8-({4-[4-(1-エチルプロピル)ピペラジン-1-イル]フェニル}アミノ)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル]ピリジン-2(1H)-オン

4-[8-({4-[4-(3-メチルブチル)ピペラジン-1-イル]フェニル}アミノ)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル]ピリジン-2(1H)-オン

4-(8-{{4-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)フェニル}アミノ}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ピリジン-2(1H)-オン

4-(8-{{4-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)フェニル}アミノ}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ピリジン-2(1H)-オン

4-(8-{{4-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)フェニル}アミノ}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ピリジン-2(1H)-オン

N-[4-(4-エチルピペラジン-1-イル)フェニル]-5-(2-メトキシピリジン-4-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン

5-(2-メトキシピリジン-4-イル)-N-[4-(4-プロピルピペラジン-1-イル)フェニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン

N-{4-[4-(1-エチルプロピル)ピペラジン-1-イル]フェニル}-5-(2-メトキシピリジン-4-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン

5-(2-メトキシピリジン-4-イル)-N-{4-[4-(3-メチルブチル)ピペラジン-1-イル]フェニル}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン

N-[4-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)フェニル]-5-(2-メトキシピリジン-4-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン

10
20
30
40
50

N-[4-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)フェニル]-5-(2-メトキシピリジン-4-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン

N-[4-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)フェニル]-5-(2-メトキシピリジン-4-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン

4-{8-[(4-ピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル}ピリジン-2(1H)-オン

N-{4-[4-(1-エチルプロピル)ピペラジン-1-イル]フェニル}-5-(1H-ピラゾール-4-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン

N-[4-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)フェニル]-5-(1H-ピラゾール-4-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン

N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-5-(1H-ピラゾール-4-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン

4-{[5-(1H-ピラゾール-4-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル]アミノ}-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミド

N-(4-モルホリン-4-イル)フェニル]-5-(1H-ピラゾール-4-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン

5-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-モルホリン-4-イル)フェニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン

4-(8-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ピリジン-2(1H)-オン

4-{[5-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル]アミノ}-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミド

2-フルオロ-4-(8-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ベンズアミド

3-{8-[(4-モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル}ベンズアミド

3-(8-{[4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ベンズアミド

2-フルオロ-5-{8-[(4-モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル}ベンズアミド

2-フルオロ-5-(8-{[4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ベンズアミド

5-{8-[(4-モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル}ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

5-(1H-インドール-4-イル)-N-(4-モルホリン-4-イル)フェニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン

5-(1H-インドール-4-イル)-N-[4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン

5-(1H-インドール-5-イル)-N-(4-モルホリン-4-イル)フェニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン

5-(1H-インドール-5-イル)-N-[4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン

5-(1H-インドール-6-イル)-N-(4-モルホリン-4-イル)フェニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン

5-(1H-インドール-6-イル)-N-[4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン

5-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-N-(4-モルホリン-4-イル)フェニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン

5-(8-{[4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

10

20

30

40

50

5-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-N-[4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン

4-[8-({4-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル}アミノ)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル]ピリジン-2(1H)-オン。

【請求項 165】

請求項1~165のいずれか1項記載のマトリックスメタロプロテアーゼ発現を阻害する化合物の効果的治療の有効量を、医薬として許容し得る担体と混合して含有する、医薬組成物。

【請求項 166】

ECM分解により特徴付けられる状態の治療又は予防のための医薬品の製造における、請求項1~165のいずれか1項記載の化合物の使用。

10

【請求項 167】

炎症に関連した疾患から選択される状態の治療又は予防のための医薬品の製造における、請求項1~165のいずれか1項記載の化合物の使用。

【請求項 168】

前記疾患が関節リウマチである、請求項168記載の使用。

【請求項 169】

請求項1~165のいずれか1項記載のマトリックスメタロプロテアーゼ発現を阻害する化合物の治療的有効量を投与することを含む、異常なマトリックスメタロプロテアーゼ発現により特徴付けられる状態の治療法。

20

【請求項 170】

請求項1~165のいずれか1項記載の化合物の治療的に有効なマトリックスメタロプロテアーゼ発現阻害量を投与することを含む、細胞外マトリックスの分解に関連した疾患から選択された状態の治療法。

【請求項 171】

請求項1~165のいずれか1項記載の化合物の治療的に有効なマトリックスメタロプロテアーゼ発現阻害量を投与することを含む、MMP1の異常な細胞発現に関連した疾患から選択された状態の治療法。

【請求項 172】

請求項1~165のいずれか1項記載の化合物の治療的有効量を、それを必要とする被験者へ投与することを含む、炎症性疾患の治療又は予防法。

30

【請求項 173】

請求項1~165のいずれか1項記載の化合物の治療的有効量を、それを必要とする被験者へ投与することを含む、関節リウマチの治療又は予防法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の背景)

(発明の分野)

本発明は、セリン/トレオニンキナーゼの活性部位へ結合することが可能であり、かつ細胞外マトリックス(ECM)の分解に関連した状態、例えば変性関節並びにそのような分解及び/又は炎症に關与する疾患などの治療に使用することができる、トリアゾロピリジン化合物のクラスに関する。

40

【背景技術】

【0002】

(関連技術の説明)

細胞外マトリックスの分解に関連している疾患は、乾癬性関節炎、若年性関節炎、早期関節炎、反応性関節炎、変形性関節症、強直性脊椎炎、骨粗鬆症、腱炎などの筋骨格疾患及び歯周病、癌転移、気道疾患(COPD、喘息)、腎及び肝線維症、アテローム性動脈硬化症及び心不全などの心血管疾患、並びに神経炎症及び多発性硬化症などの神経疾患を含むが

50

、これらに限定されるものではない。一次性の関節の変性に関連している疾患は、乾癬性関節炎、若年性関節炎、早期関節炎、反応性関節炎、変形性関節症、及び強直性脊椎炎を含むが、これらに限定されるものではない。

【0003】

関節リウマチ(RA)は、関節構造の炎症及び破壊を特徴とする、慢性変性関節疾患である。本疾患が未発見の場合、これは実質的不能及び関節機能の喪失に起因した疼痛、更には早期死亡にさえつながる。従ってRA療法の目的は、本疾患を遅らせるのではなく、関節の破壊を停止するために寛解に達することである。疾患転帰の重症度に加え、RAの高い有病率(世界中で成人の~0.8%が罹患している)は、高度の経済社会上の影響を意味する(RAに関する総説について、本発明者らはSmolen及びSteinerの文献(2003) ; Lee及びWeinblattの文献(2001) ; Choy及びPanayiの文献(2001) ; O'Dellの文献(2004)、並びにFiresteinの文献(2003)を参照)。

10

【0004】

RAは自己免疫疾患であり、最初の引き金は、素因のある宿主における、様々な細胞型(B細胞、T細胞、マクロファージ、線維芽細胞、内皮細胞、樹状細胞他)の活性化につながるカスケード事象が媒介することは広く受け入れられている。これに付随して、様々なサイトカイン(例えば、TNF- α 、IL-6、IL-1、IL-15、IL-18他)の産生の増大が、関節及び関節周りの組織において認められる。本疾患が進行するにつれて、細胞活性化及びサイトカイン産生のカスケードは、自己永続化し始める。この早期の段階で、関節構造の破壊は既に非常に明らかである。患者の30%は、診断時点でX線像に骨侵食の証拠を有し、この割合は、その後2年間で60%まで上昇する。

20

【0005】

RA患者の関節の組織学的分析は、RA-関連した分解プロセスに関連した機序を明確に証拠付けている(図1)。この分析は、RA-関連した関節分解が原因である主要なエフェクターは、パンヌスであるのに対し、滑膜線維芽細胞(SF)は、多様なタンパク質分解酵素の生成により、軟骨及び骨侵食の主要な駆動因子であることを示している。関節は古典的に、滑膜及び関節包に囲まれた、軟骨層上に関節をなす2本の隣接骨を含む。進行したRA患者においては、滑膜線維芽細胞の増殖、並びにT細胞、B細胞、単球、マクロファージ及び好中球などの単核細胞の浸潤のために、関節滑膜のサイズが増大し、パンヌスを形成する。パンヌスは、隣接軟骨の分解を媒介し、関節腔狭窄につながり、かつ隣接する骨及び軟骨を侵襲する可能性がある。骨及び軟骨組織は、各々、主にI型又はII型コラーゲンにより構成されるので、パンヌスの破壊及び侵襲特性は、コラーゲン分解性プロテアーゼ、主にマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)の分泌により媒介される。軟骨の下側及びそれに隣接した骨の侵食も、RAプロセスの一部であり、主に骨とパンヌスの境界での破骨細胞の存在から生じる。破骨細胞は、多核細胞であり、これは骨組織への接着時に、閉鎖したコンパートメントを形成し、その中で破骨細胞はプロテアーゼ(カテプシンK、MMP9)を分泌し、これが骨組織を分解する。関節内の破骨細胞の集団は、活性化されたSF及びT細胞によるNF- κ Bリガンドの受容体アクチベーター(RANKL)の分泌により誘導された前駆細胞からの破骨細胞の形成により、異常に増大される。

30

【0006】

様々なコラーゲン型が、細胞外マトリックス(ECM)の安定性の定義において重要な役割を有する。例えば、I型コラーゲン及びII型コラーゲンは、各々、骨及び軟骨の主成分である。コラーゲンタンパク質は典型的には、コラーゲン繊維と称される多量体構造へ組織化する。未変性のコラーゲン繊維は、タンパク質分解性の切断に対し非常に抵抗性である。MMP及びカテプシンのわずかに数種類のECM-分解性タンパク質が、未変性のコラーゲンを分解する能力を有することが報告されている。カテプシンの中で、カテプシンKは、主に破骨細胞内で活性があり、これが最も良く特徴付けられている。MMPの中では、MMP1、MMP2、MMP8、MMP13及びMMP14が、コラーゲン分解特性を有することがわかっている。SFによるMMP1の発現の増加と関節疾患進行の間の相関は良く確立されており、関節侵食過程を予測する(Cunnaneらの論文、2001)。従ってRAの状況において、MMP1は、高度に関連した

40

50

コラーゲン分解性タンパク質を表している。インビトロにおける、培養されたSFのRA病理に関連したサイトカイン(例えばTNF- α 及びIL1 β)による処置は、これらの細胞によるMMP1の発現を増大するであろう(Andreaskosらの論文、2003)。従ってSFにより発現されたMMP1レベルのモニタリングは、RA分野における関連のある測定値であり、その理由は、これはインビボにおいて軟骨分解の原因である侵食性表現型に向かうSF活性化の指標であるからである。SFによるMMP1発現の阻害は、RA治療のための価値のある治療的方法を表している。

【0007】

ECM-分解性タンパク質の活性は同じく、RAとは異なる様々な疾患、例えば関節の分解に関連した他の疾患の進行の原因であるか又は進行と相関している。これらの疾患は、乾癬性関節炎、若年性関節炎、早期関節炎、反応性関節炎、変形性関節症、及び強直性脊椎炎を含むが、これらに限定されるものではない。本発明で確定されかつ本明細書に説明されたMMPの発現に関連した標的を使用する化合物により治療可能である他の疾患は、骨粗鬆症、腱炎などの筋骨格疾患及び歯周病(Gapskiらの論文、2004)、癌転移(Coussensらの論文、2002)、気道疾患(COPD、喘息)(Suzukiらの論文、2004)、肺、腎の線維症(Schanstraらの論文、2002)、慢性C型肝炎に随伴した肝線維症(Reifらの論文、2005)、アテローム性動脈硬化症及び心不全などの心血管疾患(Creemersらの論文、2001)、並びに神経炎症及び多発性硬化症などの神経変性疾患(Rosenbergの論文、2002)がある。そのような疾患に罹患した患者は、ECMの安定化(ECMを分解から保護することによる)の恩恵がある。

【0008】

トランスフォーミング増殖因子-活性化キナーゼ1(TAK1)は、マイトジェン-活性化プロテインキナーゼキナーゼキナーゼ(MAP3K)ファミリーの一員であり、TGF β /BMPシグナル伝達におけるMAPキナーゼ活性化の重要な調節因子として最初に同定された(Yamaguchiらの論文、1995; Shibuyaらの論文、1998)。その後の研究は、ショウジョウバエのTAK1が、グラム陰性菌感染による免疫チャレンジに対する反応におけるc-jun N-末端キナーゼ及びNF κ B活性化の両方に必要であることを報告している(Vidalらの論文、2001; Boutrosらの論文、2002)。TAK1は、Toll-様受容体(TLR)シグナル伝達を活性化するIL1、TNF及びリポ多糖による刺激後の様々な哺乳類細胞型におけるNF κ B及びMAPKシグナル伝達の重要な上流分子として機能することも示されている(Ninomiya-Tsujiらの論文、1999; Sakuraiらの論文、1999; Irieらの論文、2000; Blonskaらの論文、2005; Shimらの論文、2005; Dongらの論文、2006)。加えてTAK1は、RANKL誘導した破骨細胞分化に必要であることが示された(Mizukamiらの論文、2002; Huangらの論文、2006)。これらのシグナル伝達カスケードにおいて、TAK1は、IL1R、TLR及びRANKLシグナル伝達に反応しTRAF6複合体へ、又はTNFR刺激に反応してTRAF2複合体へ、動員される。活性化されたTAK1は、MAPKキナーゼ(MAP2K)、MKK4及びMKK3/6をリン酸化し、これは次にJNK及びp38マイトジェン-活性化プロテインキナーゼを活性化することができ、これはアクチベータータンパク質1(AP1)転写因子の活性化につながる。更にTAK1は、I κ Bキナーゼ(IKK)シグナル伝達経路を活性化し、これはNF κ Bの核移行につながる。更に、B-細胞特異性又はT-細胞特異性TAK1欠損マウスを使った研究は、TAK1は、B細胞受容体架橋並びにT細胞の発達、生存及び機能に対する細胞反応に不可欠であることを明らかにした(Satoらの論文、2005; Wanらの論文、2006)。最近、ヒトSW1353軟骨肉腫株化細胞におけるTAK1のsiRNA-媒介したノックダウンは、関節炎におけるECM分解に関与した酵素であるMMP1及びMMP13のIL1 β が誘起した発現を有意に低下したことも示された(Klattらの論文、2006)。まとめると、これらの知見は、炎症反応及び免疫学的反応におけるTAK1の重要な役割を示唆している。

【0009】

TAK1は、プロ-炎症シグナル伝達経路の重要な分子であるので、TAK1阻害は、関節リウマチのような炎症及び組織破壊に関連した疾患において有効であると予想することができる。

【0010】

RAの現行療法は、有効性に限界があるため満足できるものではない(患者の30%につい

10

20

30

40

50

ては適切な療法が存在しない)。このことは、寛解を達成する追加の戦略を求めている。残存する疾患は関節の損傷を進行し、その結果不能に進行するリスクがあるので、寛解が必要である。RA疾患の免疫-炎症成分の阻害は、RA治療に現在使用されている薬物の主要な標的であるが、これは本疾患の大きい特徴である関節分解の遮断を生じない。

【0011】

従って、RAなどの状態をより効果的かつ信頼できるように治療する新規作用物質を同定する必要性が存在し、この必要性に反応し、その満足に向けて、本発明が提示される。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

(発明の概要)

本発明は、RA滑膜線維芽細胞におけるプロ炎症性サイトカインが駆動したMMP1発現を阻害し、かつTAK1キナーゼ活性を阻害することが可能である、トリアゾロピリジン化合物のクラスに関する。

【0013】

本発明は、本発明の化合物などのマトリックスメタロプロテアーゼ1(MMP1)発現のインヒビターは、ECM分解、関節分解及び/又は炎症に関与する疾患、例えば多発性硬化症、関節リウマチ及び変形性関節症の治療に有用であるという発見を基にしている。これらの化合物は、TAK1活性のインヒビターとしても説明されてよい。本発明は、これらの化合物の製造法、これらの化合物を含有する医薬組成物、並びに本発明の化合物を投与することにより、ECM分解、関節分解及び/又は炎症に関連した疾患を治療する方法も提供する。

【課題を解決するための手段】

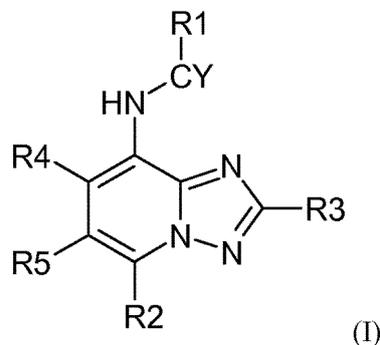
【0014】

本発明のこのマトリックスメタロプロテアーゼ発現阻害化合物は、一般に[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン環からの電子の受容が可能な芳香基により5-位で、及びこの環への電子の供与が可能な8-アミノ置換基で置換されたフェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル-アミンとして説明される。

【0015】

より詳細に述べると、本発明は、哺乳類細胞における抗炎症特性を有する式(I)の化合物、又は、それらの医薬として許容し得る塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグに関する：

【化1】



(式中：

CYは、ハロゲン、OH、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 NH_2 、 $N(C_1$ - C_6 アルキル)(C_1 - C_6 アルキル)、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル及び CF_3 から選択される1個以上の基により任意に置換されたアリール又はヘテロアリール基を表し；

R^1 は、H、ハロゲン、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 CF_3 、CN、ヘテロシクロアルキル基、シクロアルキル基、単環アリール基、単環ヘテロアリール基、 $CNHR^aR^b$ 、 COR^a 、 OR^a 、 $OC(O)-C_1$ - C_6 アルキル、 $(CH_2)_aCOOR^a$ 、 $C(O)NR^aR^b$ 、 $S(O)_2(CH_2)_aN(R^aR^b)$ 、 SR^a 、 $SO(CH_2)$

10

20

30

40

50

$_a\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{-R}^a$ 、 SOR^a 、 $(\text{CH}_2)_a\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $(\text{CH}_2)_aN(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_2\text{-C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $(\text{CH}_2)_a\text{NR}^aS(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{NR}^a\text{CO-R}^b$ 、 NH-CO-CO-OR^a を表し；それらの各々は、ハロゲン、OH、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 NH_2 、 $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{アルキル})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{アルキル})$ 、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、及び CF_3 から選択される1個以上の基により任意に置換されてよく；

R^2 は、 $=\text{O}$ 、ヒドロキシ、ハロゲン、CN、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルコキシ、 CNHNR^aR^b 、 COR^a 、 OR^a 、 $\text{OC}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $(\text{CH}_2)_a\text{COOR}^a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $\text{S}(\text{O})_2(\text{CH}_2)_aN(\text{R}^a\text{R}^b)$ 、 SR^a 、 $\text{SO}(\text{CH}_2)_a\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{-R}^a$ 、 SOR^a 、 $(\text{CH}_2)_a\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $(\text{CH}_2)_aN(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_2\text{-R}^b$ 、 $(\text{CH}_2)_a\text{NR}^aS(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{NR}^a\text{CO-R}^b$ 、 NH-CO-CO-OR^a 、 $\text{NH-CO-NR}^a\text{R}^b$ から選択される1個以上の基により任意に置換された、アリール又はヘテロアリール基を表し、それらの各々は、ハロゲン、OH、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 NH_2 、 $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{アルキル})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{アルキル})$ 、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、及び CF_3 から選択された1個以上の基により任意に置換されてよく；

R^3 、 R^4 、及び R^5 は各々独立して、H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、ハロゲン、 $(\text{CH}_2)_a\text{-アリール}$ 又は $(\text{CH}_2)_a\text{-ヘテロアリール}$ を表し；これらは、 $=\text{O}$ 、ヒドロキシ、ハロゲン、CN、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルコキシ、 $-\text{CNHNR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{COR}^a$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_a\text{COOR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CH}_2)_aN(\text{R}^a\text{R}^b)$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{SO}(\text{CH}_2)_a\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{-R}^a$ 、 $-\text{SOR}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_a\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_aN(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_2\text{-R}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_a\text{NR}^aS(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $-\text{NR}^a\text{CO-R}^b$ 、 $-\text{NH-CO-CO-OR}^a$ 、 $-\text{NH-CO-NR}^a\text{R}^b$ から選択された1個以上の基により任意に置換され、それらの各々は、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{アルキル})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{アルキル})$ 、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、もしくは $-\text{CF}_3$ から選択された1個以上の基により任意に置換されてよく；

R^a 及び R^b は各々独立して、H、ハロゲン、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $(\text{CH}_2)_a\text{-N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{アルキル})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-アルキル})$ 、 $(\text{CH}_2)_a\text{-単環アリール}$ 、 $(\text{CH}_2)_a\text{-単環ヘテロアリール}$ 、 $(\text{CH}_2)_a\text{-シクロアルキル}$ 又は $(\text{CH}_2)_a\text{-ヘテロシクロアルキル}$ を表し、それらの各々は、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル- $\text{O-C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルコキシ、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 NR^cCOR^d 、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、置換されたヘテロシクロアルキル、もしくは $-\text{CF}_3$ から選択された1個以上の基により任意に置換されてよい；又は、 R^a 及び R^b は、同じ原子に結合している場合、それらが結合した窒素と一緒に、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルコキシ、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{COR}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたシクロアルキルもしくは $-\text{CF}_3$ から選択された1個以上の基により任意に置換されてよいヘテロシクロアルキル基を表してよく；

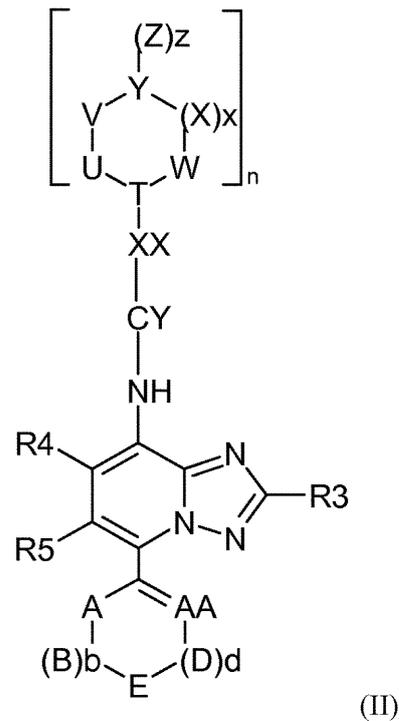
R^c 及び R^d は各々独立して、H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキルを表し；並びに

「a」は、0、1、2又は3である。）。

【0016】

本発明は、哺乳類細胞における抗炎症特性を有する式(II)の化合物、又は、それらの医薬として許容し得る塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグにも関する：

【化2】



10

20

(式中：

A及びBは各々独立して、CR^gR^h、NR^h、酸素又は硫黄を表し；AAは、CR^g又はNを表し；Dは、C=O、CR^gR^h、又はNR^hを表し；Eは、N、CR^gC(O)R^g、又はCR^gR^gを表し；Tは、CR^g又はNを表し；U、V、W及びXは各々独立して、CR^gR^h又はNR^hを表し；

30

R³、R⁴、及びR⁵は各々独立して、H、C₁-C₆アルキル、ハロゲン、(CH₂)_a-アリアル又は(CH₂)_a-ヘテロアリアルを表し；CYは、ハロゲン、OH、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、NH₂、N(C₁-C₆アルキル)(C₁-C₆アルキル)、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル又はCF₃から選択された1個以上の基により任意に置換された、アリアル又はヘテロアリアル基を表し；XXは、結合、-C(O)N(CH₂)_c-、-NC(O)(CH₂)_c-、S(O)₂N(CH₂)_c-、-NS(O)₂(CH₂)_c-から選択された連結基を表すか、又は、XXは、CNHNR^eR^f、COR^e、OR^e、OC(O)-C₁-C₆アルキル、(CH₂)_cCOOR^e、C(O)NR^eR^f、S(O)₂(CH₂)_cN(R^eR^f)、SR^e、SO(CH₂)_cNR^eR^f、S(O)₂-R^e、SOR^e、(CH₂)_cNR^eR^f、(CH₂)_cN(R^e)S(O)₂-C₁-C₆アルキル、(CH₂)_cNR^eS(O)-C₁-C₆アルキル、NR^eCO-R^f、NH-CO-CO-OR^eから選択された基を表し；それらの各々は、ハロゲン、OH、C₁-C₆アルキル、NH₂、N(C₁-C₆アルキル)(C₁-C₆アルキル)、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、及びCF₃から選択された1個以上の基により任意に置換されてよく；

40

Yは、CR^g、O又はNを表し；但し、YがOを表す場合、zは0であることを条件とし；Zは、H、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、CF₃、CN、ヘテロシクロアルキル基、シクロアルキル基、単環アリアル基、単環ヘテロアリアル基、CNHNR^eR^f、COR^e、OR^e、OC(O)-C₁-C₆アルキル、(CH₂)_cCOOR^e、C(O)NR^eR^f、S(O)₂(CH₂)_cN(R^eR^f)、SR^e、SO(CH₂)_cNR^eR^f、S(O)₂-R^e、SOR^e、(CH₂)_cNR^eR^f、(CH₂)_cN(R^e)S(O)₂-C₁-C₆アルキル、(CH₂)_cNR^eS(O)-C₁-C₆アルキル、NR^eCO-R^f、NH-CO-CO-OR^eを表し；それらの各々は、ハロゲン、OH、C₁-C₆アルキル、NH₂、N(C₁-C₆アルキル)(C₁-C₆アルキル)、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、及びCF₃から選択された1個以上の基により任意に置換されてよく；

50

「b」及び「d」は各々独立して、0又は1であり；但し、b又はdの少なくとも一方は1であることを条件とし；

「c」は、0、1、2又は3であり；

「n」は、0又は1であり；

「z」は、0又は1であり；

Rⁿは、H、Fを表すか、又は隣接原子との二重結合を形成し；

R^e及びR^fは各々独立して、H、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、(CH₂)_c-N(C₁-C₆アルキル)(C₁-C₆-アルキル)、(CH₂)_c-単環アリール、(CH₂)_c-単環ヘテロアリール、(CH₂)_c-シクロアルキル、もしくは(CH₂)_c-ヘテロシクロアルキルを表すか、又はR^e及びR^fは、同じ原子に結合した場合、それらが結合した窒素と一緒に、ヘテロシクロアルキル基を表してよく；並びに

10

R^gは、H、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、CF₃、CN、ヘテロシクロアルキル基、シクロアルキル基、単環アリール基、単環ヘテロアリール基、CNHNR^eR^f、COR^e、OR^e、OC(O)-C₁-C₆アルキル、(CH₂)_cCOOR^e、C(O)NR^eR^f、S(O)₂(CH₂)_cN(R^eR^f)、SR^e、SO(CH₂)_cNR^eR^f、S(O)₂-R^e、SOR^e、(CH₂)_cNR^eR^f、(CH₂)_cN(R^e)S(O)₂-C₁-C₆アルキル、(CH₂)_cNR^eS(O)-C₁-C₆アルキル、NR^eCO-R^f、NH-CO-CO-OR^eを表し；それらの各々は、ハロゲン、OH、C₁-C₆アルキル、NH₂、N(C₁-C₆アルキル)(C₁-C₆アルキル)、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、及びCF₃から選択された1個以上の基により任意に置換されてよく；

R^hは独立して、H、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、CF₃、CN、ヘテロシクロアルキル基、シクロアルキル基、単環アリール基、単環ヘテロアリール基、CNHNR^eR^f、COR^e、OR^e、OC(O)-C₁-C₆アルキル、(CH₂)_cCOOR^e、C(O)NR^eR^f、S(O)₂(CH₂)_cN(R^eR^f)、SR^e、SO(CH₂)_cNR^eR^f、S(O)₂-R^e、SOR^e、(CH₂)_cNR^eR^f、(CH₂)_cN(R^e)S(O)₂-C₁-C₆アルキル、(CH₂)_cNR^eS(O)-C₁-C₆アルキル、NR^eCO-R^f、NH-CO-CO-OR^eを表し；それらの各々は、ハロゲン、OH、C₁-C₆アルキル、NH₂、N(C₁-C₆アルキル)(C₁-C₆アルキル)、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、及びCF₃から選択された1個以上の基により任意に置換されてよく；

20

但し、XXが連結基を表す場合、nは1を表し、並びにXXが連結基でない場合は、nは0を表すことを条件とし；並びに

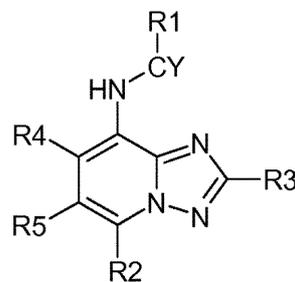
更に、A、B、AA、D及びEを含む環は、芳香族系であることを条件とする。)

【0017】

別の本発明の態様は、式IIIの化合物、又は、それらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ；又は、それらの立体異性体、同位体変種もしくは互変異性体に関する；

30

【化3】



(III)

40

(式中：

R¹は、H、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、CF₃、CN、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換された単環アリール、任意に置換された単環ヘテロアリール、CNHNR^aR^b、-COR^a、-OR^a、-OC(O)-C₁-C₆アルキル、(CH₂)_aCOOR^a、C(O)NR^aR^b、S(O)₂(CH₂)_aN(R^aR^b)、SR^a、SO(CH₂)_aNR^aR^b、S(O)₂-R^a、SOR^a、(CH₂)_aNR^aR^b、(CH₂)_aN(R^a)S(O)₂-C₁-C₆アルキル、(CH₂)_aNR^aS(O)-C₁-C₆アルキル、NR^aCO-R^b、NH-CO-CO-OR^aを表し；それらの各々は、ハロゲン、OH、C₁-C₆アルキル、NH₂、N(

50

C₁-C₆アルキル)(C₁-C₆アルキル)、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、及びCF₃から選択された1個以上の基により任意に置換されてよく

;

R²は、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリールから選択され;

R³、R⁴、及びR⁵は、H、OH、OMe、OC₃H₅、F、Cl、Me、Et、SO₂Me、CF₃、及びOCF₃から選択され;

CYは、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のピリジル、及び置換又は非置換のピリミジンから選択され;

R^a及びR^bは各々独立して、H、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、(CH₂)_a-N(C₁-C₆アルキル)(C₁-C₆-アルキル)、(CH₂)_a-単環アリール、(CH₂)_a-単環ヘテロアリール、(CH₂)_a-シクロアルキル、又は(CH₂)_a-ヘテロシクロアルキルを表し、それらの各々は、ハロゲン、-OH、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルキル-O-C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、-NH₂、-NR^cR^d、NR^cCOR^d、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、置換されたヘテロシクロアルキル、もしくは-CF₃から選択された1個以上の基により任意に置換されるか;又は、R^a及びR^bは、同じ原子に結合している場合、それらが結合した窒素と一緒に、ハロゲン、-OH、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、-NH₂、-NR^cR^d、-NR^cCOR^d、-C(O)NR^cR^d、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたシクロアルキル、もしくは-CF₃から選択された1個以上の基により任意に置換されてよいヘテロシクロアルキル基を表し;

R^c及びR^dは各々独立して、H、C₁-C₆アルキルを表し;並びに

「a」は、0、1、2又は3である。)

【0018】

本発明の別の態様は、炎症に関連した疾患、特に異常なMMP発現を特徴とする疾患の治療に有用な、治療的方法、医薬組成物、及びそのような組成物の製造における、本化合物の使用に関する。本発明は、本化合物の調製法にも関する。

【0019】

他の目的及び利点は、以下に例示する図面を参照し進められる、以下の詳細な説明を考慮し、明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0020】

(図面の簡単な説明)

【図1】図1の概略図は、健全な関節とRA患者の関節の間の著しい組織学的差異を示す。

【0021】

【図2】図2のチャートは、関節リウマチ病理に関連したサイトカインにより誘発された滑膜線維芽細胞におけるMMP1の増大した発現を示す。

【0022】

【図3】図3のグラフは、公知の抗炎症化合物によるSFによる「TNF- α -ベースのトリガー」-誘導したMMP1発現の用量-依存型の阻害を示す。

【発明を実施するための形態】

【0023】

(詳細な説明)

下記の用語は、以下に示された意味を有することが意図され、かつ本発明の説明及び意図された範囲を理解する上で有用である。

【0024】

これらの化合物、そのような化合物を含有する医薬組成物、並びにそのような化合物及び組成物の使用法を説明する場合、下記の用語は、別に指摘しない限りは、以下の意味を有する。以下に定義された部分のいずれかは、様々な置換基により置換されてよいこと、及び各定義は、それらの範囲内にそのような置換された部分を含むことが意図されることも理解されなければならない。非限定的例として、そのような置換基は、例えば、ハロ(フルオロ、クロロ、プロモなど)、-CN、-CF₃、-OH、-OCF₃、O-CHF₂、C₁-C₆アルキル、C₂-

10

20

30

40

50

C₆アルケニル、C₃-C₆アルキニル、C₁-C₆アルコキシ、アリール及びジ-C₁-C₆アルキルアミノを含んでよい。更に、用語「基」及び「ラジカル」は、本明細書において使用される場合、互換性があるとみなすことができることも理解されなければならない。

【0025】

冠詞「ある(a, an)」は、本明細書において、その冠詞の文法上の目的語のひとつ又はひとつよりも多い(すなわち少なくとも1)を意味するように使用されてよい。例として、「ある(an)類似体」とは、ひとつの類似体又はひとつよりも多い類似体を意味する。

【0026】

「アシル」は、R²⁰が、本明細書で定義されたような水素、アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルである、ラジカル-C(O)R²⁰をいう。代表例は、ホルミル、アセチル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘキシルメチルカルボニル、ベンゾイル、ベンジルカルボニルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

10

【0027】

「アシルアミノ」は、R²¹が、本明細書で定義されたような水素、アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルであり、かつR²²が、水素、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロアリールアルキルである、ラジカル-NR²¹C(O)R²²をいう。代表例は、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、シクロヘキシルカルボニルアミノ、シクロヘキシルメチル-カルボニルアミノ、ベンゾイルアミノ、ベンジルカルボニルアミノなどを含むが、これらに限定されるものではない。

20

【0028】

「アシルオキシ」は、R²³が、水素、アルキル、アリール又はシクロアルキルである、基-OC(O)R²³をいう。

【0029】

「アルコキシ」は、R²⁴が、アルキルである、基-OR²⁴をいう。特定のアルコキシ基は、例として、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、tert-ブトキシ、sec-ブトキシ、n-ペントキシ、n-ヘキソキシ、1,2-ジメチルブトキシなどを含む。特にアルコキシ基は、低級アルコキシ、すなわち炭素原子が1~6個のものである。

30

【0030】

「置換アルコキシ」は、本明細書の「置換」の定義において列挙されたそのような基を含み、特にアシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル-S(O)-、アリール-S(O)-、アルキル-S(O)₂-及びアリール-S(O)₂-からなる群から選択される、1個以上の置換基、例えば1~5個の置換基、特に1~3個の置換基を有する、アルコキシ基をいう。

40

【0031】

「アルコキシカルボニルアミノ」は、R²⁵が、水素、アルキル、アリール又はシクロアルキルであり、かつR²⁶が、アルキル又はシクロアルキルである、基-NR²⁵C(O)OR²⁶をいう。

【0032】

「アルキル」は、炭素原子1~約20個を有する、直鎖又は分枝した脂肪族炭化水素を意味する。好ましいアルキルは、炭素原子1~約12個を有する。より好ましいのは、炭素原子1~6個を有する低級アルキルである。最も好ましいのは、メチル、エチル及びプロピルなどの基である。分枝とは、1個以上のメチル、エチル又はプロピルなどの低級アルキル基が、線状アルキル鎖に結合されていることを意味する。用語C₁-C₆アルキルは、分枝鎖

50

及び直鎖の両方の基を含み、直鎖基の例は、エチル、プロピル、ブチルであり、分枝鎖基の例は、イソプロピル、イソアミルなどである。

【0033】

「置換アルキル」は、本明細書の「置換された」の定義において列挙されたそのような基を含み、特にアシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ヘテロアリール、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル-S(O)-、アリール-S(O)-、アルキル-S(O)₂-、及びアリール-S(O)₂-からなる群から選択される1個以上の置換基、例えば1~5個の置換基、特に1~3個の置換基を有する、アルキル基をいう。

10

【0034】

「アルキレン」は、直鎖又は分枝することができる、炭素原子1~11個、より特定すると炭素原子1~6個を有する、二価のアルケンラジカル基をいう。この用語は、メチレン(-CH₂-)、エチレン(-CH₂CH₂-)、プロピレン異性体(例えば、-CH₂CH₂CH₂-及び-CH(CH₃)CH₂-)などの基により例証される。

【0035】

「置換アルキレン」は、本明細書の「置換」の定義において列挙されたそのような基を含み、特にアシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル-S(O)-、アリール-S(O)-、アルキル-S(O)₂-及びアリール-S(O)₂-からなる群から選択される、1個以上の置換基、例えば1~5個の置換基、特に1~3個の置換基を有するアルキレン基をいう。

20

【0036】

「アルケニル」は、直鎖又は分枝することができ、かつオレフィン系不飽和を少なくとも1部位、特に1~2部位に有する、好ましくは炭素原子2~11個、特に炭素原子2~8個、より特定すると炭素原子2~6個を有する、一価のオレフィン系(不飽和)炭化水素基をいう。特定のアルケニル基は、エテニル(-CH=CH₂)、n-プロペニル(-CH₂CH=CH₂)、イソプロペニル(-C(CH₃)=CH₂)、ビニル及び置換ビニルなどを含む。

30

【0037】

「置換アルケニル」は、本明細書の「置換」の定義において列挙されたそのような基を含み、特にアシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル-S(O)-、アリール-S(O)-、アルキル-S(O)₂-及びアリール-S(O)₂-からなる群から選択される、1個以上の置換基、例えば1~5個の置換基、特に1~3個の置換基を有するアルケニル基をいう。

40

【0038】

「アルケニレン」は、直鎖又は分枝することができ、かつオレフィン系不飽和を少なくとも1部位、特に1~2部位に有する、特に炭素原子最大約11個、より特定すると炭素原子2~6個を有する、二価のオレフィン系(不飽和)炭化水素基をいう。この用語は、エテニレン(-CH=CH-)、プロペニレン異性体(例えば、-CH=CHCH₂-及び-C(CH₃)=CH-及び-CH=C(CH₃-)などの基により例証される。

【0039】

「アルキニル」は、直鎖又は分枝することができ、かつアルキニル不飽和を少なくとも

50

1部位、特に1~2部位に有する、特に炭素原子2~11個、より特定すると炭素原子2~6個を有する、アセチレン系又はアルキン系(不飽和)炭化水素基をいう。アルキニル基の特定の非限定的例は、アセチレン系、エチニル(-C≡CH)、プロパルギル(-CH₂C≡CH)などを含む。

【0040】

「置換アルキニル」は、本明細書の「置換」の定義において列挙されたそのような基を含み、特に、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル-S(O)-、アリール-S(O)-、アルキル-S(O)₂-及びアリール-S(O)₂-からなる群から選択される、1個以上の置換基、例えば1~5個の置換基、特に1~3個の置換基を有するアルキニル基をいう。

10

【0041】

本明細書において使用される「アルカノイル」又は「アシル」は、R²⁷が、水素又は先に定義されたアルキルである、基R²⁷-C(O)-をいう。

【0042】

「アリール」は、親芳香環系の1個の炭素原子からの1個の水素原子の除去により誘導された、一価の芳香族炭化水素基をいう。特にアリールは、環員5~12個、より一般的には5~10個を含む、単環又は多環の、芳香環構造をいう。アリール基が単環環系である場合、これは優先的に炭素原子6個を含む。典型的アリール基は、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、コロネン、フルオランテン、フルオレン、ヘキサセン、ヘキサフェン、ヘキサレン、as-インダセン、s-インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、オクタセン、オクタフェン、オクタレン、オバレン、ペンタ-2,4-ジエン、ペンタセン、ペンタレン、ペンタフェン、ペリレン、フェナレン、フェナントレン、ピセン、プレイアデン、ピレン、ピラントレン、ルピセン、トリフェニレン、トリナフタレンなどに由来する基を含むが、これらに限定されるものではない。特にアリール基は、フェニル、ナフチル、インデニル、及びテトラヒドロナフチルを含む。用語「アリール」は、以下に定義された「ビシクロアリール」を含む。

20

30

【0043】

「ビシクロアリール」は、親ビシクロ芳香環系の1個の炭素原子からの1個の水素原子の除去により誘導された、一価の芳香族炭化水素基をいう。典型的ビシクロアリール基は、インダン、インデン、ナフタレン、テトラヒドロナフタレンなどを含むが、これらに限定されるものではない。特にアリール基は、炭素原子8~11個を含む。

【0044】

「置換アリール」は、本明細書の「置換」の定義において列挙されたそのような基を含み、特に、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキル、置換アルキル、アルキニル、置換アルキニル、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオール、アルキル-S(O)-、アリール-S(O)-、アルキル-S(O)₂-及びアリール-S(O)₂-からなる群から選択される、1個以上の置換基、例えば1~5個の置換基、特に1~3個の置換基により、任意に置換されてよいアリール基をいう。

40

【0045】

「縮合アリール」は、その2個の環炭素が、第二のアリール環又は脂肪族環と共通である、アリールをいう。

50

【0046】

「アルカリル」又は「アリールアルキル」は、1個以上の先に定義されたようなアルキル基により置換された、先に定義されたようなアリール基をいう。

【0047】

「置換アルキル」又は「置換アリールアルキル」は、1個以上の先に定義されたようなアリール基により置換された、先に定義されたようなアルキル基をいう。

【0048】

「アリーロキシ」は、「アリール」が先に定義されたもののような、-O-アリール基をいう。

【0049】

「アルキルアミノ」は、 R^{28} 及び R^{29} の各々が水素及びアルキルから独立して選択される、基アルキル- $NR^{28}R^{29}$ をいう。

10

【0050】

「アリールアミノ」は、 R^{30} 及び R^{31} の各々が水素、アリール及びヘテロアリールから独立して選択される、基アリール- $NR^{30}R^{31}$ をいう。

【0051】

「アルコシアミノ」は、 R^{32} が本明細書に定義されたようなアルキル又はシクロアルキル基を表す、ラジカル- $N(H)OR^{32}$ をいう。

【0052】

「アルコシカルボニル」は、アルコキシが本明細書に定義されたもののような、ラジカル- $C(O)$ -アルコキシをいう。

20

【0053】

「アルキルアリールアミノ」は、 R^{33} がアルキル又はシクロアルキル基を表し、かつ R^{34} が本明細書に定義されたようなアリールである、ラジカル- $NR^{33}R^{34}$ をいう。

【0054】

「アルキルスルホニル」は、 R^{35} が本明細書に定義されたようなアルキル又はシクロアルキル基である、ラジカル- $S(O)_2R^{35}$ をいう。代表例は、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0055】

「アルキルスルフィニル」は、 R^{35} が本明細書に定義されたようなアルキル又はシクロアルキル基である、ラジカル- $S(O)R^{35}$ をいう。代表例は、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

30

【0056】

「アルキルチオ」は、 R^{35} が本明細書に定義されたように任意に置換されてよい本明細書に定義されたアルキル又はシクロアルキル基である、ラジカル- SR^{35} をいう。代表例は、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0057】

「アミノ」は、ラジカル- NH_2 をいう。

40

【0058】

「置換アミノ」は、本明細書の「置換」の定義において列挙されたそのような基を含み、特に各 R^{36} が水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキルからなる群より独立して選択され、かつここで両R基は結合し、アルキレン基を形成している、基- $N(R^{36})_2$ をいう。両方のR基が水素である場合、 $-N(R^{36})_2$ はアミノ基である。

【0059】

「アミノカルボニル」は、各 R^{37} が独立して水素、アルキル、アリール及びシクロアルキルであるか、又は R^{37} 基は結合し、アルキレン基を形成している、基- $C(O)NR^{37}R^{37}$ をい

50

う。

【0060】

「アミノカルボニルアミノ」は、各 R^{38} が独立して水素、アルキル、アリアルもしくはシクロアルキルであるか、又は2個のR基は結合し、アルキレン基を形成している、基- $NR^3C(O)NR^3R^3$ をいう。

【0061】

「アミノカルボニルオキシ」は、各 R^{39} が独立して水素、アルキル、アリアルもしくはシクロアルキルであるか、又はここでR基は結合し、アルキレン基を形成している、基- $OC(O)NR^3R^3$ をいう。

【0062】

「アリアルアルキルオキシ」は、アリアルアルキルが本明細書に定義されているもののような、-O-アリアルアルキルラジカルをいう。

【0063】

「アリアルアミノ」は、 R^{40} が本明細書に定義されたようなアリアル基を表す、ラジカル-NHR⁴⁰を意味する。

【0064】

「アリアルオキシカルボニル」は、アリアルが本明細書に定義されたような、ラジカル-C(O)-O-アリアルをいう。

【0065】

「アリアルスルホニル」は、 R^{41} が本明細書に定義されたようなアリアル又はヘテロアリアル基である、ラジカル-S(O)₂R⁴¹をいう。

【0066】

「アジド」は、ラジカル-N₃をいう。

【0067】

「カルバモイル」は、本明細書に定義されたように任意に置換されてよい、各 R^{42} 基が、独立して本明細書に定義されたような水素、アルキル、シクロアルキル又はアリアルである、ラジカル-C(O)N(R⁴²)₂をいう。特定のカルバモイル基は、-C(O)NH₂である。

【0068】

「カルボキシ」は、ラジカル-C(O)OHをいう。

【0069】

「カルボキシアミノ」は、ラジカル-N(H)C(O)OHをいう。

【0070】

「シクロアルキル」は、1~3個のアルキル基で任意に置換され得る、炭素原子4~約7個を有し、かつ1個の環を有する環状非-芳香族ヒドロカルビル基をいう。そのようなシクロアルキル基は、例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロオクチル、1-メチルシクロプロピル、2-メチルシクロペンチル、2-メチルシクロオクチルなどの単環構造を含む。

【0071】

「置換シクロアルキル」は、本明細書の「置換」の定義において列挙されたそのような基を含み、特に、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリアル、アリアルオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリアルオキシ、チオケト、チオール、アルキル-S(O)-、アリアル-S(O)-、アルキル-S(O)₂-及びアリアル-S(O)₂-からなる群から選択される、1個以上の置換基、例えば1~5個の置換基、特に1~3個の置換基を有する、シクロアルキル基をいう。

【0072】

「シクロアルコキシ」は、 R^{43} はシクロアルキルである、基-OR⁴³をいう。このようなシクロアルコキシ基は、例として、シクロペントキシ、シクロヘキソキシなどを含む。

10

20

30

40

50

【0073】

「シクロアルケニル」は、炭素原子3~10個を有し、かつ単独の環又は縮合及び架橋した環系を含む複数の縮合環を有し、かつ少なくとも1部位及び特に1~2部位にオレフィン系不飽和を有する、環状ヒドロカルビル基をいう。このようなシクロアルケニル基は、例として、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、シクロプロペニルなどの、単環構造を含む。

【0074】

「置換シクロアルケニル」は、本明細書の「置換」の定義において列挙されたそのような基を含み、特に、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル-S(O)-、アリール-S(O)-、アルキル-S(O)₂-及びアリール-S(O)₂-からなる群から選択される、1個以上の置換基、例えば1~5個の置換基、特に1~3個の置換基を有する、シクロアルケニル基をいう。

10

【0075】

「縮合シクロアルケニル」は、第二の脂肪族又は芳香族環と共通であるその2個の環炭素原子を有し、かつシクロアルケニル環に芳香性をもたらさないよう配置されているそのオレフィン系不飽和を有する、シクロアルケニルをいう。

20

【0076】

「シアナト」は、ラジカル-OCNをいう。

【0077】

「シアノ」は、ラジカル-CNをいう。

【0078】

「ジアルキルアミノ」は、R⁴⁴及びR⁴⁵は、本明細書に定義されたような、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ヘテロアリール、又は置換ヘテロアリール基を独立して表す、ラジカル-NR⁴⁴R⁴⁵を意味する。

30

【0079】

「エテニル」は、置換又は非置換の-(C=C)-をいう。

【0080】

「エチレン」は、置換又は非置換の-(C-C)-をいう。

【0081】

「エチニル」は、-(C C)-をいう。

【0082】

「ハロ」又は「ハロゲン」は、フルオロ(F)、クロロ(Cl)、プロモ(Br)及びヨード(I)をいう。好ましいハロ基は、フルオロ又はクロロのいずれかである。

【0083】

「水素」は、置換基の文脈で、-Hがその化合物の位置に存在することを意味し、かつその同位体である重水素も含む。

40

【0084】

「ヒドロキシ」は、ラジカル-OHを意味する。

【0085】

「ニトロ」は、ラジカル-NO₂を意味する。

【0086】

「置換」は、1個以上の水素原子が、各々独立して、同じ又は異なる置換基(類)と交換されている基をいう。典型的置換基は、-X、-R⁴⁶、-O⁻、=O、-OR⁴⁶、-SR⁴⁶、-S⁻、=S、-NR⁴⁶R⁴⁷、=NR⁴⁶、-CX₃、-CF₃、-CN、-OCN、-SCN、-NO、-NO₂、=N₂、-N₃、-S(O)₂O⁻、-S(O)₂OH、-S(O)₂R⁴⁶、-OS(O₂)O⁻、-OS(O)₂R⁴⁶、-P(O)(O⁻)₂、-P(O)(OR⁴⁶)(O⁻)、-OP(O)(OR⁴⁶)

50

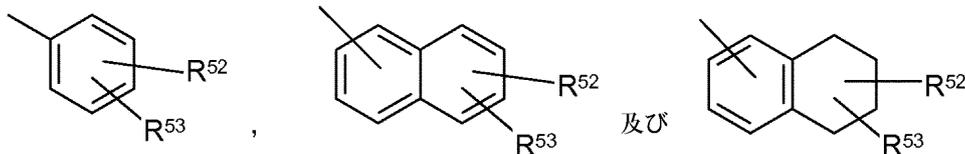
(OR⁴⁷)、-C(O)R⁴⁶、-C(S)R⁴⁶、-C(O)OR⁴⁶、-C(O)NR⁴⁶R⁴⁷、-C(O)O⁻、-C(S)OR⁴⁶、-NR⁴⁸C(O)NR⁴⁶R⁴⁷、-NR⁴⁸C(S)NR⁴⁶R⁴⁷、-NR⁴⁹C(NR⁴⁸)NR⁴⁶R⁴⁷、及び-C(NR⁴⁸)NR⁴⁶R⁴⁷を含むが、これらに限定されるものではなく、ここで各Xは、独立してハロゲンであり；R⁴⁶、R⁴⁷、R⁴⁸、及びR⁴⁹の各々は、独立して水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アルキル、アリールアルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換アルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、-NR⁵⁰R⁵¹、-C(O)R⁵⁰、もしくは-S(O)₂R⁵⁰であるか、又は任意にR⁵⁰及びR⁵¹はそれら両方が結合した原子と一緒に、シクロヘテロアルキルもしくは置換シクロヘテロアルキル環を形成し；並びに、R⁵⁰及びR⁵¹は、独立して水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アルキル、アリールアルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換アルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、もしくは置換ヘテロアリールアルキルである。

10

【0087】

代表的置換アリールの例は、以下を含む：

【化4】



20

これらの式において、R⁵²及びR⁵³の一方は、水素であってよく、並びにR⁵²及びR⁵³の少なくとも一方は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロヘテロアルキル、アルカノイル、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、NR⁵⁴COR⁵⁵、NR⁵⁴SOR⁵⁵、NR⁵⁴SO₂R⁵⁷、COOアルキル、COOアリール、CONR⁵⁴R⁵⁵、CONR⁵⁴OR⁵⁵、NR⁵⁴R⁵⁵、SO₂NR⁵⁴R⁵⁵、S-アルキル、S-アルキル、SOアルキル、SO₂アルキル、Sアリール、SOアリール、SO₂アリールから各々独立して選択されるか；又は、R⁵²及びR⁵³は一緒に、任意にN、OもしくはSの群から選択されたヘテロ原子を1個以上含む、5~8個の原子から、環(飽和又は不飽和)を形成してよい。R⁵⁴、R⁵⁵、及びR⁵⁶は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ペルフルオロアルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換もしくはヘテロアルキルなどである。

30

【0088】

「ヘテロ」は、化合物又は化合物上に存在する基を説明するために使用される場合、化合物又は基中の1個以上の炭素原子が、窒素、酸素、又は硫黄ヘテロ原子により交換されていることを意味する。ヘテロは、1~5個、特に1~3個のヘテロ原子を有し、アルキル、例えばヘテロアルキル、シクロアルキル、例えばシクロヘテロアルキル、アリール、例えばヘテロアリール、シクロアルケニル、シクロヘテロアルケニルなどの先に説明されたヒドロカルビル基のいずれかに適用されてよい。

40

【0089】

「ヘテロアリール」は、ヘテロ原子を1個以上及び5~12個の環員、より一般的には5~10個の環員を含む、単環又は多環の芳香環構造を意味する。ヘテロアリール基は、例えば、縮合された5員環及び6員環又は2個の縮合された6員環、又は更なる例として2個の縮合された5員環から形成された、5員又は6員の単環又は二環の構造であることができる。各環は、典型的には窒素、硫黄及び酸素から選択されたヘテロ原子を最大約4個含んでよい。典型的には、ヘテロアリール環は、最大4個のヘテロ原子、より典型的には最大3個のヘテロ原子、より一般的には最大2個、例えば1個のヘテロ原子を含むであろう。一実施態様において、ヘテロアリール環は、少なくとも1個の環窒素原子を含む。ヘテロアリール環

50

の窒素原子は、イミダゾールもしくはピリジンの場合のように、塩基性であることができるか、又はインドールもしくはピロール窒素の場合のように、本質的に非塩基性であることができる。一般に、環の任意のアミノ置換基を含む、ヘテロアリアル基に存在する塩基性窒素原子の数は、5個未満であろう。5員の単環式ヘテロアリアル基の例は、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、フラザン、オキサゾール、オキサジアゾール、オキサトリアゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピラゾール、トリアゾール及びテトラゾール基を含むが、これらに限定されるものではない。6員の単環式ヘテロアリアル基の例は、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジン及びトリアジンを含むが、これらに限定されるものではない。別の5員環に縮合した5員環を含む二環式ヘテロアリアル基の特定の例は、イミダゾチアゾール及びイミダゾイミダゾールを含むが、これらに限定されるものではない。5員環に縮合した6員環を含む二環式ヘテロアリアル基の特定の例は、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンズイミダゾール、ベンゾオキサゾール、イソベンゾオキサゾール、ベンズイソオキサゾール、ベンズチアゾール、ベンズイソチアゾール、イソベンゾフラン、インドール、イソインドール、イソインドロン、インドリジン、インドリン、イソインドリン、プリン(例えばアデニン、グアニン)、インダゾール、ピラゾロピリミジン、トリアゾロピリミジン、ベンゾジオキサソール及びピラゾロピリジン基を含むが、これらに限定されるものではない。2個の縮合した6員環を含む二環式ヘテロアリアル基の特定の例は、キノリン、イソキノリン、クロマン、チオクロマン、クロメン、イソクロメン、クロマン、イソクロマン、ベンゾジオキサソール、キノリジン、ベンゾオキサジン、ベンゾジアジン、ピリドピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、フタラジン、ナフチリジン、及びプテリジン基を含むが、これらに限定されるものではない。特定のヘテロアリアル基は、チオフェン、ピロール、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、インドール、ピリジン、キノリン、イミダゾール、オキサゾール、及びピラジン由来のものである。

10

20

30

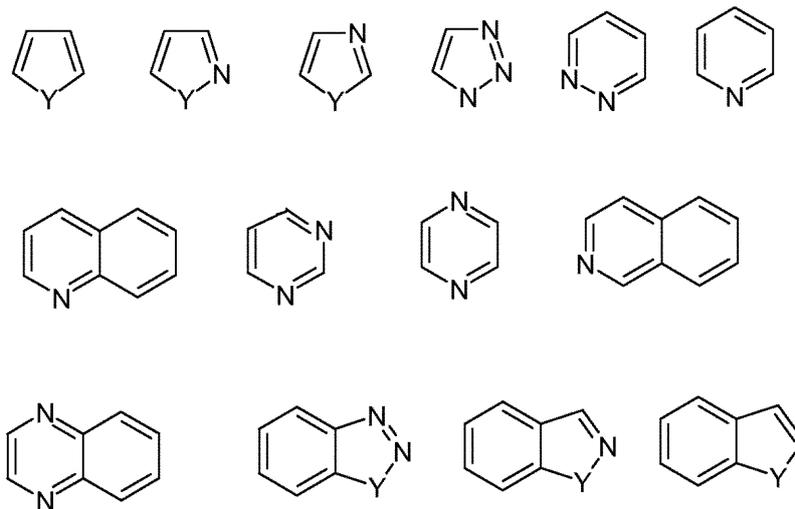
40

50

【0090】

代表的ヘテロアリアル基の例は、以下を含み：

【化5】



ここで、各Yは、カルボニル、N、NR⁵⁸、O、及びSから選択され；かつ、R⁵⁸は、独立して水素、アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロアルキルなどである。用語「ヘテロアリアル」は、以下に定義される「ビスクロヘテロアリアル」を含む。

【0091】

「ビスクロヘテロアリアル」は、親ビスクロヘテロ芳香環系の1個の原子から1個の水素原子を除去することにより誘導される一価のビスクロヘテロ芳香族基をいう。典型的ビスクロヘテロアリアル基は、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズインダゾール、ベ

ンズジオキサソ、クロメン、クロマン、シンノリン、フタラジン、インドール、インドリン、インドリジン、イソベンゾフラン、イソクロメン、イソインドール、イソインドリン、イソインドロン、イソキノリン、ベンゾチアゾール、ベンゾオキサゾール、ナフチリジン、ベンゾオキサジアゾール、プテリジン、プリン、ベンゾピラン、ベンゾピラジン、ピリドピリミジン、キナゾリン、キノリン、キノリジン、キノキサリン、ベンゾモルファン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロキノリンなどから誘導された基を含むが、これらに限定されるものではない。好ましくは、ビシクロヘテロアリアル基は、9~11員のビシクロヘテロアリアルであり、5~10員のヘテロアリアルが特に好ましい。特定のビシクロヘテロアリアル基は、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンゾチアゾール、インドール、キノリン、イソキノリン、ベンズイミダゾール、ベンゾオキサゾール及びベンズジオキサソから誘導されたものである。

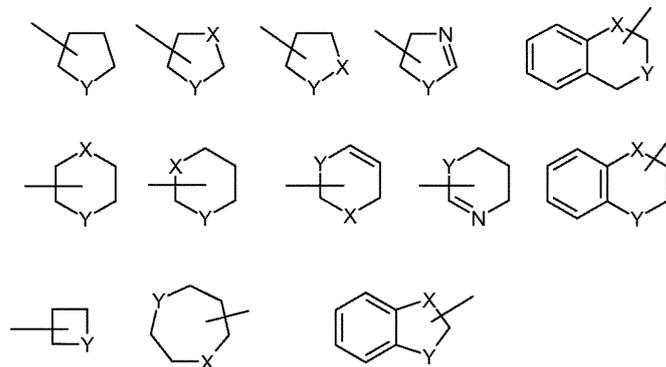
10

【0092】

本明細書において使用される用語「ヘテロシクロアルキル」は、N、O及びSから独立して選択されたヘテロ原子を1個以上含む、4~7員の安定したヘテロ環式非芳香環及び縮合環をいう。縮合ヘテロ環系は、炭素環式環を含んでよく、1個のヘテロ環を含むことのみ必要である。ヘテロ環の例は、モルホリン、ピペリジン(例えば、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、及び4-ピペリジニル)、ピロリジン(例えば、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、及び3-ピロリジニル)、ピロリドン、ピラン(2H-ピラン、又は4H-ピラン)、ジヒドロチオフェン、ジヒドロピラン、ジヒドロフラン、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジオキサソ、テトラヒドロピラン(例えば、4-テトラヒドロピラニル)、イミダゾリン、イミダゾリジノン、オキサゾリン、チアゾリン、2-ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペラジン、及びN-アルキルピペラジン、例えばN-メチルピペラジンを含むが、これらに限定されるものではない。更なる例は、チオモルホリン及びそのS-オキシド及びS,S-ジオキシド(特にチオモルホリン)を含む。より更なる例は、アゼチジン、ピペリドン、ピペラゾン、及びN-アルキルピペリジン、例えばN-メチルピペリジンを含む。ヘテロシクロアルキル基の特定の例は、以下の例証的例に示されており：

20

【化6】



30

ここで、各Xは、 $CR^{5,8}_2$ 、 $NR^{5,8}$ 、O及びSから選択され；かつ、各Yは、 $NR^{5,8}$ 、O及びSから選択され；並びに、 $R^{5,8}$ は、独立して水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロアルキルなどである。これらのヘテロシクロアルキル環は、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリアル、アリアルオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリアルオキシ、チオケト、チオール、アルキル-S(O)-、アリアル-S(O)-、アルキル-S(O)₂-及びアリアル-S(O)₂-からなる群から選択される1個以上の基により任意に置換されてよい。置換基は、例えばラクタム及び尿素誘導体を提供する、カルボニル又はチオカルボニルを含む。用語「

40

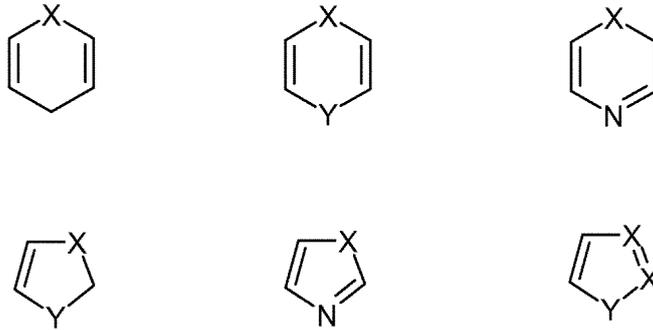
50

「ヘテロシクロアルキル」は、以下に定義される「ヘテロシクロアルケニル」を含む。

【0093】

代表的ヘテロシクロアルケニルの例は、以下を含み：

【化7】

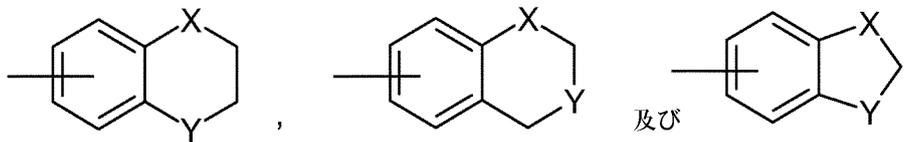


ここで、各Xは、 CR^{58}_2 、 NR^{58} 、O及びSから選択され；かつ、各Yは、カルボニル、N、 NR^{58} 、O及びSから選択され；並びに、 R^{58} は、独立して水素、アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキルなどである。

【0094】

置換を含むヘテロ原子を有するアリールの代表的例は、以下を含み：

【化8】



ここで、各Xは、 $C-R^{58}_2$ 、 NR^{58} 、O及びSから選択され；かつ、各Yは、カルボニル、 NR^{58} 、O及びSから選択され；並びに、 R^{58} は、独立して水素、アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキルなどである。

【0095】

「ヘテロ置換基」は、本発明の化合物の環原子上に直接置換基として存在する R^4C 基中の R^4 として存在してよいが、又はそれらの化合物中に存在する「置換された」アリール及び脂肪族基の置換基として存在してよい、ハロ、O、S又はN原子を含む官能基をいう。

【0096】

ヘテロ置換基の例は、以下を含み：

- ハロ、
- NO_2 、- NH_2 、- NHR^{59} 、- $N(R^{59})_2$ 、
- $NRCOR$ 、- $NR^{59}SOR^{59}$ 、- $NR^{59}SO_2R^{59}$ 、OH、CN、
- CO_2H 、
- $R^{59}-OH$ 、- $O-R^{59}$ 、- $COOR^{59}$ 、
- $CON(R^{59})_2$ 、- $CONROR^{59}$ 、
- SO_3H 、- $R^{59}-S$ 、- $SO_2N(R^{59})_2$ 、
- $S(O)R^{59}$ 、- $S(O)_2R^{59}$

ここで、各 R^{59} は独立して任意に置換を伴うアリール又は脂肪族である。 R^{59} 基を含むヘテロ置換基の中で、本明細書に定義されたような、アリール及びアルキル R^{59} 基を有するような物質が好ましい。好ましいヘテロ置換基は、先に列記したものである。

【0097】

「水素結合ドナー」基は、O-H、N-H官能性を含む基をいう。「水素結合ドナー」基の例は、-OH、- NH_2 、及び- $NH-R^{59a}$ を含み、ここで R^{59a} は、アルキル、シクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールである。

10

20

30

40

50

【0098】

「ジヒドロキシホスホリル」は、ラジカル-PO(OH)₂をいう。

【0099】

「置換ジヒドロキシホスホリル」は、本明細書の「置換」の定義において列挙されたそのような基を含み、特に、ヒドロキシル基の一方又は両方が置換されているジヒドロキシホスホリルラジカルをいう。好適な置換基は、以下に詳述されている。

【0100】

「アミノヒドロキシホスホリル」は、ラジカル-PO(OH)NH₂をいう。

【0101】

「置換アミノヒドロキシホスホリル」は、本明細書の「置換」の定義において列挙されたそのような基を含み、特に、アミノ基が1又は2個の置換基により置換されているアミノヒドロキシホスホリルをいう。好適な置換基は、以下に詳述されている。ある実施態様において、ヒドロキシル基は、置換され得る。

10

【0102】

「チオアルコキシ」は、R⁶⁰がアルキルである、基-SR⁶⁰をいう。

【0103】

「置換チオアルコキシ」は、本明細書の「置換」の定義において列挙されたそのような基を含み、特に、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル-S(O)-、アリール-S(O)-、アルキル-S(O)₂-及びアリール-S(O)₂-からなる群から選択される、1個以上の置換基、例えば1~5個の置換基、特に1~3個の置換基を有するチオアルコキシ基をいう。

20

【0104】

「スルファニル」は、ラジカルHS-をいう。「置換スルファニル」は、RS-などのラジカルをいい、ここでRは、本明細書に説明された任意の置換基である。

【0105】

「スルホニル」は、二価のラジカル-S(O₂)-をいう。「置換スルホニル」は、R⁶¹-(O₂)S-などのラジカルをいい、ここでR⁶¹は、本明細書に説明された任意の置換基である。「アミノスルホニル」又は「スルホンアミド」は、ラジカルH₂N(O₂)S-をいい、かつ「置換アミノスルホニル」又は「置換スルホンアミド」は、R⁶²₂N(O₂)S-などのラジカルをいい、ここで各R⁶²は、独立して本明細書に説明された任意の置換基である。

30

【0106】

「スルホン」は、基-SO₂R⁶³をいう。特定の実施態様において、R⁶³は、H、低級アルキル、アルキル、アリール、及びヘテロアリールから選択される。

【0107】

「スルホンアミド」は、化学基-SO₂NH₂を含む化合物の群をいう。

【0108】

「チオアリールオキシ」は、基-SR⁶⁴をいい、ここでR⁶⁴は、アリールである。

40

【0109】

「チオケト」は、基=Sをいう。

【0110】

「チオール」は、基-SHをいう。

【0111】

有機合成の技術分野の業者は、安定した化学的に実行可能なヘテロ環のヘテロ原子の最大数は、それが芳香族であるか又は非芳香族であるかにかかわらず、環のサイズ、不飽和度及びヘテロ原子の価数により決定されることを認めるであろう。一般に、ヘテロ環は、ヘテロ芳香環が化学的に実行可能でありかつ安定している限りは、1~4個のヘテロ原子を

50

有してよい。

【0112】

「医薬として許容し得る」とは、米国連邦政府もしくは州政府の規制機関又は米国以外の国々の対応する機関により承認されていること、あるいは動物、より特定するとヒトにおける使用に関する米薬局方もしくは他の一般に認められた薬局方に収載されていることを意味する。

【0113】

「医薬として許容し得る塩」は、医薬として許容することができ、かつ親化合物の望ましい薬理学的活性を有する本発明の化合物の塩をいう。特にそのような塩は、無毒であり、無機又は有機の酸付加塩及び塩基付加塩であってよい。具体的には、そのような塩は：

(1)酸付加塩であって、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸により形成されたもの；又は、酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、ケイヒ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタン-ジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4-メチルピシクロ[2.2.2]-オクタ-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第3級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸などの有機酸により形成されたもの；又は、(2)親化合物に存在する酸性プロトンが、例えばアルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオン、もしくはアルミニウムイオンなどの金属イオンにより交換されるか；又は、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、N-メチルグルカミンなどの有機塩基と配位するかのいずれかの場合に、形成された塩：を含む。塩は更に、単に例として、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムなどを含み；並びに、この化合物が塩基性官能基を含む場合、無毒の有機酸又は無機酸の塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩などである。用語「医薬として許容し得る陽イオン」は、酸性官能基の無毒の許容し得る陽イオン性対イオンをいう。このような陽イオンは、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウム陽イオンなどにより例証される。

【0114】

「医薬として許容し得るビヒクル」は、それと共に本発明の化合物が投与される、希釈剤、補助剤、賦形剤又は担体をいう。

【0115】

「予防する」又は「予防」は、疾患又は障害を獲得するリスクの低下をいう(すなわち、疾患に曝露されたか又は疾患素因を有するが、依然その疾患を経験しないか又は疾患症状を呈しない被験者において、疾患の臨床症状の少なくとも1つが発症されないことを生じる)。この用語は、疾患の予防のために取られる手段を意味する、用語「予防法」を包含している。

【0116】

「プロドラッグ」は、切断可能な基を有し、かつ加溶媒分解によるか又は生理的条件下で、インビボにおいて医薬として活性がある本発明の化合物となり始める、本発明の化合物の誘導体を含む化合物をいう。このような例は、コリンエステル誘導体など、N-アルキルモルホリンエステルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0117】

「溶媒和物」は、通常加溶媒分解反応により溶媒と会合されている化合物の形をいう。この物理的会合は、水素結合を含む。通常溶媒は、水、エタノール、酢酸などを含む。本発明の化合物は、例えば結晶型で調製されてよく、かつ溶媒和もしくは水和されてよい。好適な溶媒和物は、水和物などの医薬として許容し得る溶媒和物を含み、かつ更に化学

10

20

30

40

50

量論的な溶媒和物及び非-化学量論的な溶媒和物の両方を含む。例えば1個以上の溶媒分子が結晶固形物の結晶格子内に取り込まれている場合など、場合によっては、この溶媒和物は単離することが可能であろう。「溶媒和物」は、液-相溶媒和物及び単離可能な溶媒和物の両方を包含している。代表的溶媒和物は、水和物、エタノール付加物及びメタノール付加物を含む。

【0118】

「被験者」は、ヒトを含む。用語「ヒト」、「患者」及び「被験者」は、本明細書において区別なく使用される。

【0119】

「治療的有効量」は、疾患の治療のために被験者に投与された場合に、疾患に関してそのような治療を実現するのに十分である化合物の量を意味する。「治療的有効量」は、化合物、疾患及びその重症度、並びに治療される被験者の年齢、体重などに応じて変動することができる。特に軟骨又は関節の分解及び/又は炎症に關与する疾患の治療に關して、用語「治療的有効量」又は「TAK1-阻害有効量」は、被験者の罹患組織においてTAK1の生成をほぼ生物学的に有意に減少し、その結果軟骨又は関節の分解及び/又は炎症は有意に軽減される本発明の化合物の有効量を意味することが意図されている。MMP1-阻害特性を有する化合物又は「MMP1-阻害性化合物」は、細胞へ有効量で提供される本発明の化合物が、そのような細胞内でのMMP1の生成の生物学的に有意な低下を引き起こすことができることを意味する。

10

【0120】

任意の疾患又は障害を「治療する」又は「治療」は、一実施態様において、疾患又は障害を改善することを意味する(すなわち、疾患又はそれらの臨床症状の少なくともひとつの発生を停止又は軽減する)。別の実施態様において、「治療する」又は「治療」は、被験者により識別できないような身体的パラメータの少なくとも1つを改善することをいう。更に別の実施態様において、「治療する」又は「治療」は、身体的に(例えば、識別可能な症状の安定化)、生理学的に(例えば、生理学的パラメータの安定化)のいずれか、又は両方で、疾患又は障害を変調することをいう。更に別の実施態様において、「治療する」又は「治療」は、疾患又は障害の発症を遅延することをいう。

20

【0121】

「本発明の化合物」及び同等の表現は、本明細書において先に説明された式(I又はII)の化合物を包含することを意味し、この表現はその状況が許す場合は、プロドラッグ、医薬として許容し得る塩、及び溶媒和物、例えば水和物を含む。同様に、中間体の言及は、それら自身が主張されているかどうかにかかわらず、その状況が許す場合は、それらの塩、及び溶媒和物を包含することを意味する。

30

【0122】

本発明の化合物の他の誘導体は、それらの酸型及び酸誘導体型の両方で活性を有するが、酸感受性型が、哺乳類の組織体内での溶解度、組織適合性、又は遅延放出の利点をもたらすことが多い(Bundgard, H.の文献、「プロドラッグ・デザイン(Design of Prodrugs)」、7-9、21-24頁、Elsevier, アムステルダム 1985)。プロドラッグは、当該技術分野の実践者に周知の酸誘導体、例えば、親酸の好適なアルコールとの反応により調製されたエステル、又は親酸化合物の置換もしくは非置換のアミンとの反応により調製されたアミド、又は酸無水物、又は混合された無水物を含む。本発明の化合物上のペンダントである酸性基から誘導された単純な脂肪族又は芳香族のエステル、アミド及び無水物は、好ましいプロドラッグである。場合によっては、二重エステル型プロドラッグ、例えば(アシルオキシ)アルキルエステル又は((アルコキシカルボニル)オキシ)アルキルエステルなどを調製することが望ましい。本発明の化合物のC₁-C₈アルキル、C₂-C₈アルケニル、アリーール、C₇-C₁₂置換アリーール、及びC₇-C₁₂アリーールアルキルエステルが好ましい。

40

【0123】

本明細書において使用される用語「同位体変種」は、そのような化合物を構成する1個以上の原子において同位体を天然でない割合で含む化合物をいう。例えば化合物の「同位

50

体変種」は、1種以上の非-放射性同位体、例えば重水素(^2H 又はD)、炭素-13(^{13}C)、窒素-15(^{15}N)などを含むことができる。そのような同位体置換が行われている化合物において、以下の原子が存在する場合には、これらは変動してよく、その結果例えば、任意の水素は $^2\text{H}/\text{D}$ であってよく、任意の炭素は ^{13}C であってよく、もしくは任意の窒素は ^{15}N であってよく、かつそのような原子の存在及び配置は、当業者の技術内で決定され得ることは理解されるであろう。同様に本発明は、例えば得られる化合物が薬物及び/又は基質の組織分布試験において使用される場合において、放射性同位元素による同位体変種の調製を含むことができる。放射性同位元素トリチウム、すなわち ^3H 、及び炭素-14、すなわち ^{14}C は、それらの取り込みの容易さ及び敏速な検出手段を考慮し、この目的に特に有用である。更に ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及び ^{13}N などのポジトロン放出同位体により置換された化合物が調製されてよく、かつこれらは、基質受容体占拠を試験するポジトロン放出型断層撮影(PET)試験において有用であろう。

10

【0124】

本明細書において提供された化合物の全ての同位体変種は、放射性であるかどうかにかかわらず、本発明の範囲内に包含されることが意図される。

【0125】

同じ分子式を有するがそれらの原子の結合の性質もしくは配列又はそれらの原子の空間配置が異なる化合物は、「異性体」と称されることも理解される。それらの原子の空間配置が異なる異性体は、「立体異性体」と称される。

20

【0126】

互いに鏡像でない立体異性体は、「ジアステレオマー」と称され、互いに重ねることができない鏡像である立体異性体は、「エナンチオマー」と称される。化合物が不斉中心を有する場合、例えば4種の異なる基に結合される場合、エナンチオマー対が可能である。エナンチオマーは、その不斉中心の絶対配置により特徴付けることができ、並びにCahn及びPrelogのR-及びS-配列則によるか、又は分子が偏光面で回転し、かつ右旋光又は左旋光(すなわち、各々、(+))又は(-)-異性体)と命名される方式により、説明される。キラル化合物は、個々のエナンチオマー又はそれらの混合物として存在することができる。これらのエナンチオマーを等しい割合で含有する混合物は、「ラセミ混合物」と称される。

【0127】

「互変異性体」は、特定の化合物構造の互換性のある型であり、かつ水素原子及び電子の移動で変動する化合物をいう。従ってふたつの構造は、電子及び原子(通常H)の移動により平衡状態であることができる。例えば、エノール及びケトンは、酸又は塩基のいずれかによる処置により迅速に相互転換するので、これらは互変異性体である。別の互変異性体の例は、同様に酸又は塩基による処理により形成されるフェニルニトロメタンのaci-及びnitro-型である。

30

【0128】

互変異性体は、関心対象の化合物の最適な化学反応性及び生物活性の獲得に関連してよい。

【0129】

本発明の化合物は、1個以上の不斉中心を有してよく；従ってそのような化合物は、個別の(R)-もしくは(S)-立体異性体又はそれらの混合物として生成され得る。別に記さない限りは、本明細書及び「特許請求の範囲」における特定の化合物の説明又は命名は、個々のエナンチオマーの両方及びそれらの混合物、ラセミ体又はその他を含むことが意図されている。立体化学の決定法及び立体異性体の分離法は、当該技術分野において周知である。

40

【0130】

(化合物)

本発明は、変性関節並びにそのような分解及び/又は炎症に關与する疾患の原因因子である、細胞外マトリックス(ECM)の分解を生じる経路にその発現が関連している、セリン/トレオニンキナーゼの活性部位へ結合することが可能であるトリアゾロピリジン化合物の

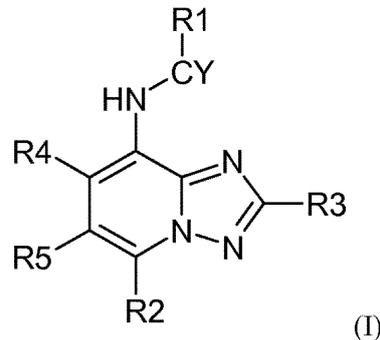
50

クラスに関する。

【0131】

一般的態様において、本発明は、式Iの化合物、又は、それらの医薬として許容し得る塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグに関する：

【化9】



10

(式中：

CYは、ハロゲン、OH、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 NH_2 、 $N(C_1$ - C_6 アルキル)(C_1 - C_6 アルキル)、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル及び CF_3 から選択される1個以上の基により任意に置換されたアリール又はヘテロアリール基を表し；

R^1 は、H、ハロゲン、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 CF_3 、CN、ヘテロシクロアルキル基、シクロアルキル基、単環アリール基、単環ヘテロアリール基、 $CNHNR^aR^b$ 、 COR^a 、 OR^a 、 $OC(O)-C_1-C_6$ アルキル、 $(CH_2)_aCOOR^a$ 、 $C(O)NR^aR^b$ 、 $S(O)_2(CH_2)_aN(R^aR^b)$ 、 SR^a 、 $SO(CH_2)_aNR^aR^b$ 、 $S(O)_2-R^a$ 、 SOR^a 、 $(CH_2)_aNR^aR^b$ 、 $(CH_2)_aN(R^a)S(O)_2-C_1-C_6$ アルキル、 $(CH_2)_aNR^aS(O)-C_1-C_6$ アルキル、 NR^aCO-R^b 、 $NH-CO-CO-OR^a$ を表し；それらの各々は、ハロゲン、OH、 C_1 - C_6 アルキル、 NH_2 、 $N(C_1-C_6$ アルキル)(C_1-C_6 アルキル)、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、及び CF_3 から選択される1個以上の基により任意に置換されてよく；

R^2 は、=O、ヒドロキシ、ハロゲン、CN、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 $CNHNR^aR^b$ 、 COR^a 、 OR^a 、 $OC(O)-C_1-C_6$ アルキル、 $(CH_2)_aCOOR^a$ 、 $C(O)NR^aR^b$ 、 $S(O)_2(CH_2)_aN(R^aR^b)$ 、 SR^a 、 $SO(CH_2)_aNR^aR^b$ 、 $S(O)_2-R^a$ 、 SOR^a 、 $(CH_2)_aNR^aR^b$ 、 $(CH_2)_aN(R^a)S(O)_2-R^b$ 、 $(CH_2)_aNR^aS(O)-C_1-C_6$ アルキル、 NR^aCO-R^b 、 $NH-CO-CO-OR^a$ 、 $NH-CO-NR^aR^b$ から選択される1個以上の基により任意に置換されたアリール又はヘテロアリール基を表し、それらの各々は、ハロゲン、OH、 C_1 - C_6 アルキル、 NH_2 、 $N(C_1-C_6$ アルキル)(C_1-C_6 アルキル)、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、及び CF_3 から選択された1個以上の基により任意に置換されてよく；

R^3 、 R^4 、及び R^5 は各々独立して、H、 C_1 - C_6 アルキル、ハロゲン、 $(CH_2)_a$ -アリール又は $(CH_2)_a$ -ヘテロアリールを表し；=O、ヒドロキシ、ハロゲン、CN、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 $-CNHNR^aR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)-C_1-C_6$ アルキル、 $-(CH_2)_aCOOR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2(CH_2)_aN(R^aR^b)$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO(CH_2)_aNR^aR^b$ 、 $-S(O)_2-R^a$ 、 $-SOR^a$ 、 $-(CH_2)_aNR^aR^b$ 、 $-(CH_2)_aN(R^a)S(O)_2-R^b$ 、 $-(CH_2)_aNR^aS(O)-C_1-C_6$ アルキル、 $-NR^aCO-R^b$ 、 $-NH-CO-CO-OR^a$ 、 $-NH-CO-NR^aR^b$ から選択された1個以上の基により任意に置換され；それらの各々は、ハロゲン、 $-OH$ 、 C_1 - C_6 アルキル、 $-NH_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ アルキル)(C_1-C_6 アルキル)、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、もしくは $-CF_3$ から選択された1個以上の基により任意に置換されてよく；

R^a 及び R^b は各々独立して、H、ハロゲン、 C_1 - C_6 アルキル、 $(CH_2)_a-N(C_1-C_6$ アルキル)(C_1-C_6 -アルキル)、 $(CH_2)_a$ -単環アリール、 $(CH_2)_a$ -単環ヘテロアリール、 $(CH_2)_a$ -シクロアルキル又は $(CH_2)_a$ -ヘテロシクロアルキルを表し；それらの各々は、ハロゲン、 $-OH$ 、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 アルキル- $O-C_1-C_6$ アルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 NR^cCOR^d 、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、置換されたヘテロシクロアルキル、もしくは $-CF_3$ から選択された1個以上の基により任意に置換されてよい；又は、 R^a 及び R^b は、同じ原子に結合している場合、それらが結合した窒素と一緒に、ハロゲン、 $-OH$ 、 C_1 - C_6 アル

50

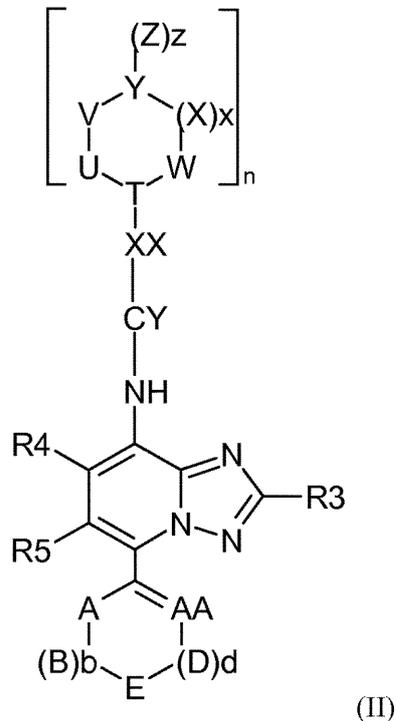
キル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^cCOR^d$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたシクロアルキルもしくは $-CF_3$ から選択された1個以上の基により任意に置換されてよいヘテロシクロアルキル基を表してよく；

R^c 及び R^d は各々独立して、 H 、 C_1 - C_6 アルキルを表し；並びに「 a 」は、0、1、2又は3である。).

【0132】

本発明は同じく、哺乳類細胞における抗炎症特性を有する式(II)の化合物、又は、それらの医薬として許容し得る塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグにも関する；

【化10】



(式中：

A及びBは各々独立して、 CR^gR^h 、 NR^i 、酸素又は硫黄を表し；

AAは、 CR^g 又は N を表し；

Dは、 $C=O$ 、 CR^gR^h 、又は NR^i を表し；

Eは、 N 、 $CR^gC(O)R^g$ 、又は CR^gR^g を表し；

Tは、 CR^g 又は N を表し；

U、V、W及びXは各々独立して、 CR^gR^h 又は NR^i を表し；

R^3 、 R^4 、及び R^5 は各々独立して、 H 、 C_1 - C_6 アルキル、ハロゲン、アリール又はヘテロアリールを表し；

CYは、ハロゲン、OH、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 NH_2 、 $N(C_1$ - C_6 アルキル)(C_1 - C_6 アルキル)、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル及び CF_3 から選択された1個以上の基により任意に置換された、アリール又はヘテロアリール基を表し；

XXは、結合、 $-C(O)N(CH_2)_c-$ 、 $-NC(O)(CH_2)_c-$ 、 $S(O)_2N(CH_2)_c-$ 、 $-NS(O)_2(CH_2)_c-$ から選択された連結基を表すか、又は、XXは、 $CNHR^eR^f$ 、 COR^e 、 OR^e 、 $OC(O)-C_1-C_6$ アルキル、 $(CH_2)_cCOOR^e$ 、 $C(O)NR^eR^f$ 、 $S(O)_2(CH_2)_cN(R^eR^f)$ 、 SR^e 、 $SO(CH_2)_cNR^eR^f$ 、 $S(O)_2-R^e$ 、 SOR^e 、 $(CH_2)_cNR^eR^f$ 、 $(CH_2)_cN(R^e)S(O)_2-C_1-C_6$ アルキル、 $(CH_2)_cNR^eS(O)-C_1-C_6$ アルキル、 NR^eCO-R^f 、 $NH-CO-CO-OR^e$ から選択された基を表し；それらの各々は、ハロゲン、OH、 C_1 - C_6 アルキル、 NH_2 、 $N(C_1$ - C_6 アルキル)(C_1 - C_6 アルキル)、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、及び CF_3 から選択された1個以上の基により任意に置換されてよく；

Yは、 CR^g 、 O 又は N を表し；但し、Yが O を表す場合、 z は0であることを条件とし；

Zは、H、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、CF₃、CN、ヘテロシクロアルキル基、シクロアルキル基、単環アリール基、単環ヘテロアリール基、CNHNR^eR^f、COR^e、OR^e、OC(O)-C₁-C₆アルキル、(CH₂)_cCOOR^e、C(O)NR^eR^f、S(O)₂(CH₂)_cN(R^eR^f)、SR^e、SO(CH₂)_cNR^eR^f、S(O)₂-R^e、SOR^e、(CH₂)_cNR^eR^f、(CH₂)_cN(R^e)S(O)₂-C₁-C₆アルキル、(CH₂)_cNR^eS(O)-C₁-C₆アルキル、NR^eCO-R^f、NH-CO-CO-OR^eを表し；それらの各々は、ハロゲン、OH、C₁-C₆アルキル、NH₂、N(C₁-C₆アルキル)(C₁-C₆アルキル)、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、及びCF₃から選択された1個以上の基により任意に置換されてよく；

「b」及び「d」は各々独立して、0又は1であり；但し、b又はdの少なくとも一方は1であることを条件とし；

「c」は、0、1、2又は3であり；

「n」は、0又は1であり；

「z」は、0又は1であり；

R^hは、H、Fを表すか、又は隣接原子との二重結合を形成し；

R^e及びR^fは各々独立して、H、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、(CH₂)_c-N(C₁-C₆アルキル)(C₁-C₆-アルキル)、(CH₂)_c-単環アリール、(CH₂)_c-単環ヘテロアリール、(CH₂)_c-シクロアルキル、もしくは(CH₂)_c-ヘテロシクロアルキルを表すか、又はR^e及びR^fは、同じ原子に結合した場合、それらが結合した窒素と一緒に、ヘテロシクロアルキル基を表してよく；並びに

R^gは、H、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、CF₃、CN、ヘテロシクロアルキル基、シクロアルキル基、単環アリール基、単環ヘテロアリール基、CNHNR^eR^f、COR^e、OR^e、OC(O)-C₁-C₆アルキル、(CH₂)_cCOOR^e、C(O)NR^eR^f、S(O)₂(CH₂)_cN(R^eR^f)、SR^e、SO(CH₂)_cNR^eR^f、S(O)₂-R^e、SOR^e、(CH₂)_cNR^eR^f、(CH₂)_cN(R^e)S(O)₂-C₁-C₆アルキル、(CH₂)_cNR^eS(O)-C₁-C₆アルキル、NR^eCO-R^f、NH-CO-CO-OR^eを表し；それらの各々は、ハロゲン、OH、C₁-C₆アルキル、NH₂、N(C₁-C₆アルキル)(C₁-C₆アルキル)、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、及びCF₃から選択された1個以上の基により任意に置換されてよく；

R^hは独立して、H、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、CF₃、CN、ヘテロシクロアルキル基、シクロアルキル基、単環アリール基、単環ヘテロアリール基、CNHNR^eR^f、COR^e、OR^e、OC(O)-C₁-C₆アルキル、(CH₂)_cCOOR^e、C(O)NR^eR^f、S(O)₂(CH₂)_cN(R^eR^f)、SR^e、SO(CH₂)_cNR^eR^f、S(O)₂-R^e、SOR^e、(CH₂)_cNR^eR^f、(CH₂)_cN(R^e)S(O)₂-C₁-C₆アルキル、(CH₂)_cNR^eS(O)-C₁-C₆アルキル、NR^eCO-R^f、NH-CO-CO-OR^eを表し；それらの各々は、ハロゲン、OH、C₁-C₆アルキル、NH₂、N(C₁-C₆アルキル)(C₁-C₆アルキル)、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、及びCF₃から選択された1個以上の基により任意に置換されてよく；

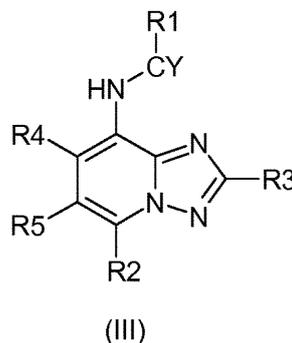
但し、XXが連結基を表す場合、nは1を表し、並びにXXが連結基でない場合は、nは0を表すことを条件とし；並びに

更に、A、B、AA、D及びEを含む環は、芳香族系であることを条件とする。)

【0133】

本発明の別の態様は、式IIIの化合物、又は、それらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ；又は、それらの立体異性体、同位体変種もしくは互変異性体に関する；

【化11】



10

20

30

40

50

(式中：

R¹は、H、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、CF₃、CN、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換された単環アリール、任意に置換された単環ヘテロアリール、CNHNR^aR^b、-COR^a、-OR^a、-OC(O)-C₁-C₆アルキル、(CH₂)_aCOOR^a、C(O)NR^aR^b、S(O)₂(CH₂)_aN(R^aR^b)、SR^a、SO(CH₂)_aNR^aR^b、S(O)₂-R^a、SOR^a、(CH₂)_aNR^aR^b、(CH₂)_aN(R^a)S(O)₂-C₁-C₆アルキル、(CH₂)_aNR^aS(O)-C₁-C₆アルキル、NR^aCO-R^b、NH-CO-CO-OR^aを表し；それらの各々は、H、ハロゲン、OH、C₁-C₆アルキル、NH₂、N(C₁-C₆アルキル)(C₁-C₆アルキル)、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、及びCF₃から選択された1個以上の基により任意に置換されてよく；

10

R²は、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリールから選択され；

R³、R⁴、及びR⁵は、H、OH、OMe、OC₃H₅、F、Cl、Me、Et、SO₂Me、CF₃、及びOCF₃から選択され；

CYは、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のピリジル、及び置換又は非置換のピリミジンから選択され；

R^a及びR^bは各々独立して、H、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、(CH₂)_a-N(C₁-C₆アルキル)(C₁-C₆-アルキル)、(CH₂)_a-単環アリール、(CH₂)_a-単環ヘテロアリール、(CH₂)_a-シクロアルキル、又は(CH₂)_a-ヘテロシクロアルキルを表し、それらの各々は、ハロゲン、-OH、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルキル-O-C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、-NH₂、-NR^cR^d、NR^cCOR^d、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、置換されたヘテロシクロアルキル、もしくは-CF3から選択された1個以上の基により任意に置換されるか；又は、R^a及びR^bは、同じ原子に結合している場合、それらが結合した窒素と一緒に、ハロゲン、-OH、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、-NH₂、-NR^cR^d、-NR^cCOR^d、-C(O)NR^cR^d、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたシクロアルキル、もしくは-CF3から選択された1個以上の基により任意に置換されてよいヘテロシクロアルキル基を表し；

20

R^c及びR^dは各々独立して、H、C₁-C₆アルキルを表し；並びに

「a」は、0、1、2又は3である。)

【0134】

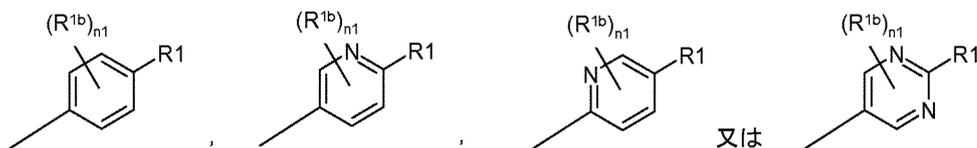
一実施態様において、式IIIの化合物に関して、CYは、置換フェニル、置換ピリジル、及び置換ピリミジンから選択される。

30

【0135】

一実施態様において、式IIIの化合物に関して、CYは：

【化12】



から選択され、ここでR¹は、式IIIについて説明されたものであり；下付き文字n1は、1~4から選択され；並びに、各R^{1b}は、水素、置換又は非置換のC₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆ハロアルキル、シアノ、及びハロから独立して選択される。

40

【0136】

一実施態様において、下付き文字n1は、1~2から選択され；並びに、各R^{1b}は、水素、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、及びハロから独立して選択される。

【0137】

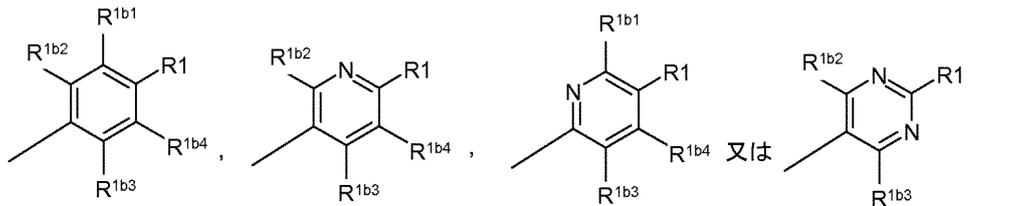
別の実施態様において、下付き文字n1は、1~2から選択され；並びに、各R^{1b}は、水素、Me、CF₃、Cl、及びFから独立して選択される。

【0138】

一実施態様において、式IIIの化合物に関して、CYは：

50

【化13】



であり；並びに、ここで R^1 は、式IIIについて説明されたものであり；並びに、 R^{1b1} 、 R^{1b2} 、 R^{1b3} 、及び R^{1b4} の各々は、水素、置換又は非置換の C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 ハロアルキル、シアノ、及びハロから独立して選択される。 10

【0139】

一実施態様において、 R^{1b1} 、 R^{1b2} 、 R^{1b3} 、及び R^{1b4} の各々は、Hである。

【0140】

別の実施態様において、 R^{1b1} 、 R^{1b2} 、 R^{1b3} 、及び R^{1b4} のひとつは、Me、Cl、F又は CF_3 であり；及び、残りはHである。

【0141】

別の実施態様において、 R^{1b1} 、 R^{1b2} 、 R^{1b3} 、及び R^{1b4} のふたつは、Cl又はFであり；及び、それらの残りはHである。

【0142】

一実施態様において、式IIIの化合物に関して、 R^3 、 R^4 、及び R^5 は全て、Hである。 20

【0143】

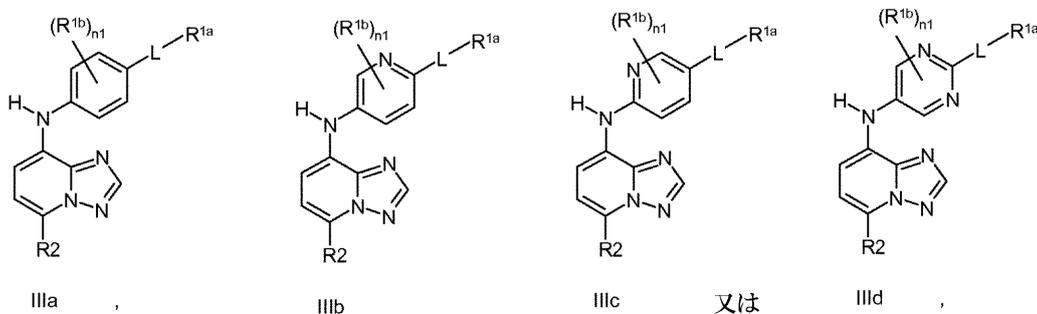
別の実施態様において、式IIIの化合物に関して、CYは、置換フェニル、置換ピリジル、及び置換ピリミジンから選択され；並びに、 R^1 は $-L-R^{1a}$ であり；ここでLは、結合、アルキレン、 $-CO-$ 、及び $-SO_2-$ から選択され；並びに

R^{1a} は、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロアリール、置換又は非置換のアミノ、置換又は非置換のアラルキル、置換又は非置換のヘテロアリールアルキル、及び置換又は非置換のアミノアルキルから選択される。

【0144】

一実施態様において、式IIIの化合物に関して、本化合物は、式IIIa、IIIb、IIIc又はIIIdであり； 30

【化14】



ここで、L及び R^{1a} は、先に説明されたものであり；下付き文字 $n1$ は、1~4から選択され；並びに、各 R^{1b} は、水素、置換又は非置換の C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 ハロアルキル、シアノ、及びハロから独立して選択される。

【0145】

一実施態様において、各 R^{1b} は、Me、Et、Pr、iso-Pr、Cl、F、CN、OMe、OEt、 CF_3 、 CF_2 、 CF_3 、及び OCF_3 から独立して選択される。

【0146】

一実施態様において、式IIIa-IIIIdの化合物に関して、Lは、 $-CO-$ 又は SO_2- であり；並び 50

に、 R^{1a} は、置換又は非置換の C_1 - C_6 アルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロアリール、置換又は非置換のアラルキル、及び置換又は非置換のヘテロアリールアルキルから選択される。

【0147】

一実施態様において、式IIIa-III dの化合物に関して、Lは、 $-CO-$ 又は SO_2- であり；及び、 R^{1a} は、置換又は非置換のアミノである。

【0148】

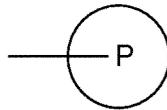
一実施態様において、式IIIa-III dの化合物に関して、Lは、 $-CO-$ 又は SO_2- であり；並びに、 R^{1a} は、置換又は非置換のアルキルアミノ、置換又は非置換のジアルキルアミノ、置換又は非置換のシクロアルキルアミノ、置換又は非置換のアリールアミノ、置換又は非置換のアラルキルアミノ、置換又は非置換のヘテロアリールアミノ、及び置換又は非置換のヘテロアリールアルキルアミノである。

10

【0149】

一実施態様において、式IIIa-III dの化合物に関して、Lは、結合、 $-CO-$ 、 SO_2 、及び $-(C H_2)_{m1}-$ であり；下付き文字 $m1$ は、1~4から選択され；並びに、 R^{1a} は：

【化15】



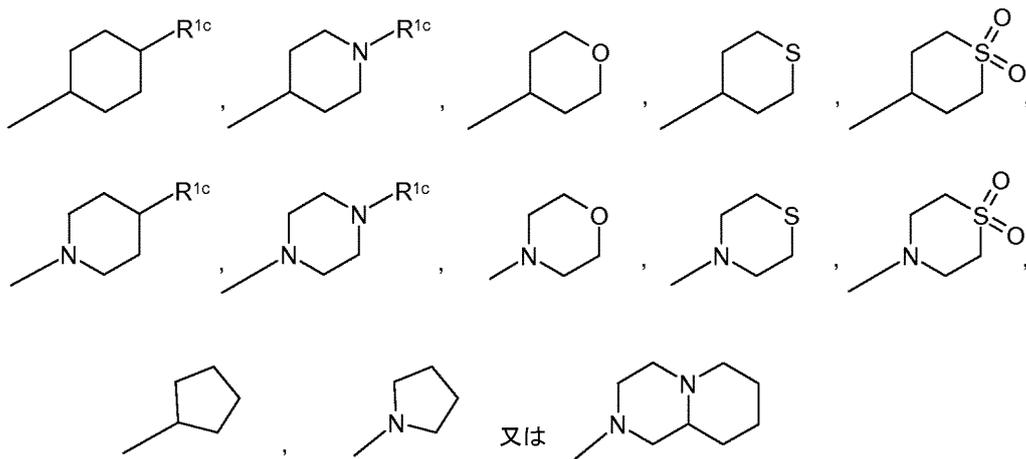
20

であり、ここで、環Pは、置換又は非置換のヘテロシクロアルキルである。

【0150】

一実施態様において、環Pは、置換又は非置換の：

【化16】



30

40

であり、ここで、 R^{1c} は、水素、ハロ、ヒドロキシル、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、あるいは置換又は非置換のヘテロシクロアルキルから選択され；但し、 R^{1c} がNに結合している場合には、これはハロ又はヒドロキシル以外であることを条件とする。

【0151】

一実施態様において、 R^{1c} は、アルキル又はハロアルキルである。別の実施態様において、 R^{1c} は、Me、Et、i-Pr、n-Pr、3-ペンチル、3-メチルブチル、 CF_3 、 CH_2CF_2 、 CH_2CH_2F 、1-メチルプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はシクロヘキシルである。

【0152】

一実施態様において、 R^{1c} は、置換又は非置換のヘテロシクロアルキルである。

50

【0153】

一実施態様において、 R^{1c} は、置換又は非置換のピペリジン、ピペラジン、又はピロリジンである。

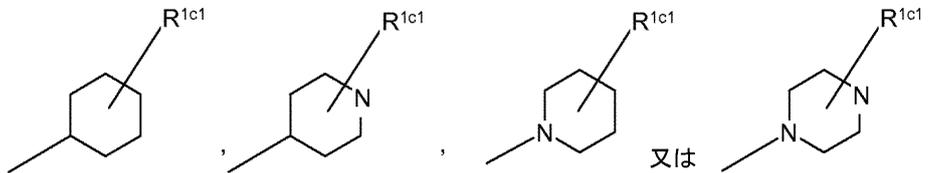
【0154】

一実施態様において、 R^{1c} は、置換されたピペリジン、ピペラジン、又はピロリジンであり；及び、その置換は、 C_1 - C_6 アルキル、ヒドロキシル、又はハロから選択される。別の実施態様において、この置換は、Me、OH、Cl、及びFから選択される。

【0155】

一実施態様において、 R^{1c} は：

【化17】



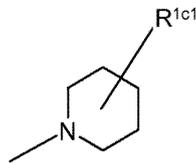
10

であり、ここで R^{1c1} は、水素、ハロ、ヒドロキシル、置換又は非置換の C_1 - C_6 アルキルから選択され、但し R^{1c1} がNに結合している場合には、これはハロ又はヒドロキシル以外であることを条件とする。

【0156】

別の実施態様において、 R^{1c} は：

【化18】



20

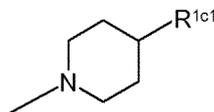
であり、ここで R^{1c1} は、水素、ハロ、ヒドロキシル、置換又は非置換のアルキルから選択される。

30

【0157】

別の実施態様において、 R^{1c} は：

【化19】



であり、ここで R^{1c1} は、水素、ハロ、ヒドロキシル、置換又は非置換のアルキルから選択される。

40

【0158】

一実施態様において、 R^{1c1} は、H、Me、Cl、又はFである。

【0159】

一実施態様において、式IIIa-III dの化合物に関して、 R^{1a} は、 $(R^{1d})_{n2}$ により置換された環Pであり；ここで、各々 R^{1d} は、H、 C_1 - C_6 アルキル、ハロ、 C_1 - C_6 ハロアルキル、CN、 C_1 - C_6 アルコキシ、又は C_1 - C_6 ハロアルコキシであり、並びに $n2$ は、0、1、又は2である。

【0160】

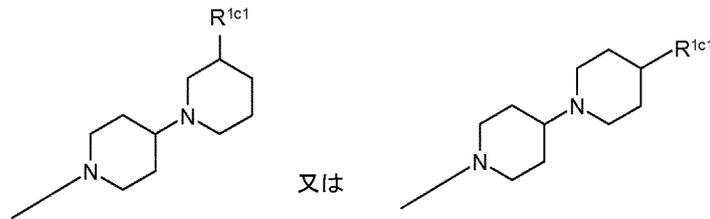
一実施態様において、各々 R^{1d} は、H、Me、Et、Pr、iso-Pr、Cl、F、CN、OMe、OEt、 CF_3 、 CF_2CF_3 、又は OCF_3 から独立して選択される。

【0161】

50

一実施態様において、式IIIa-III dの化合物に関して、 R^{1a} は：

【化20】



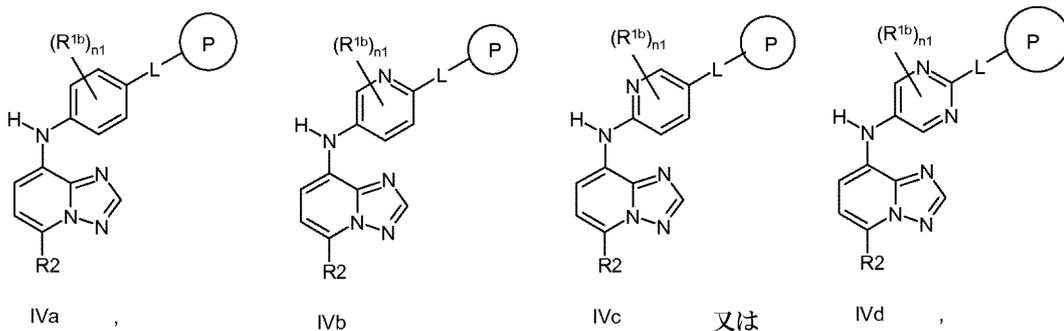
であり、ここで R^{1c1} は、H、OH、又はMeである。

10

【0162】

一実施態様において、式IIIa-III dの化合物に関して、本化合物は、式IVa、IVb、IVc、又はIVd、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ；並びに、それらの立体異性体、同位体変種、及び互変異性体：

【化21】



20

であり、ここでLは、結合、 $-CO-$ 、 SO_2 、及び $-(CH_2)_{m1}-$ であり；下付き文字 $m1$ は、1~4から選択され；環Pは、前段において説明されたものであり；各 R^{1b} は、水素、置換又は非置換の C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、シアノ、及びハロから独立して選択され；下付き文字 $n1$ は、1~4から選択され；並びに、 R^2 は、置換又は非置換のアリール及びヘテロアリールから独立して選択される。

30

【0163】

一実施態様において、本化合物は、式IVaである。

【0164】

一実施態様において、式IVa-IVdの化合物に関して、Lは、結合である。

【0165】

別の実施態様において、式IVa-IVdの化合物に関して、Lは、 $-CO-$ である。

【0166】

別の実施態様において、式IVa-IVdの化合物に関して、Lは、 $-SO_2-$ である。

【0167】

別の実施態様において、式IVa-IVdの化合物に関して、Lは、 $-CH_2-$ である。

40

【0168】

一実施態様において、式IVa-IVdの化合物に関して、環Pは、置換又は非置換のピロリジン、チオモルホリン、ペペリジン、モルホリン又はピペラジンである。

【0169】

一実施態様において、式IVa-IVdの化合物に関して、環Pは、置換又は非置換のピペリジン、モルホリン、又はピペラジンである。

【0170】

一実施態様において、式IVa-IVdの化合物に関して、各 R^{1b} は、Hである。

【0171】

別の実施態様において、式IVa-IVdの化合物に関して、下付き文字 $n1$ は、1であり、及び

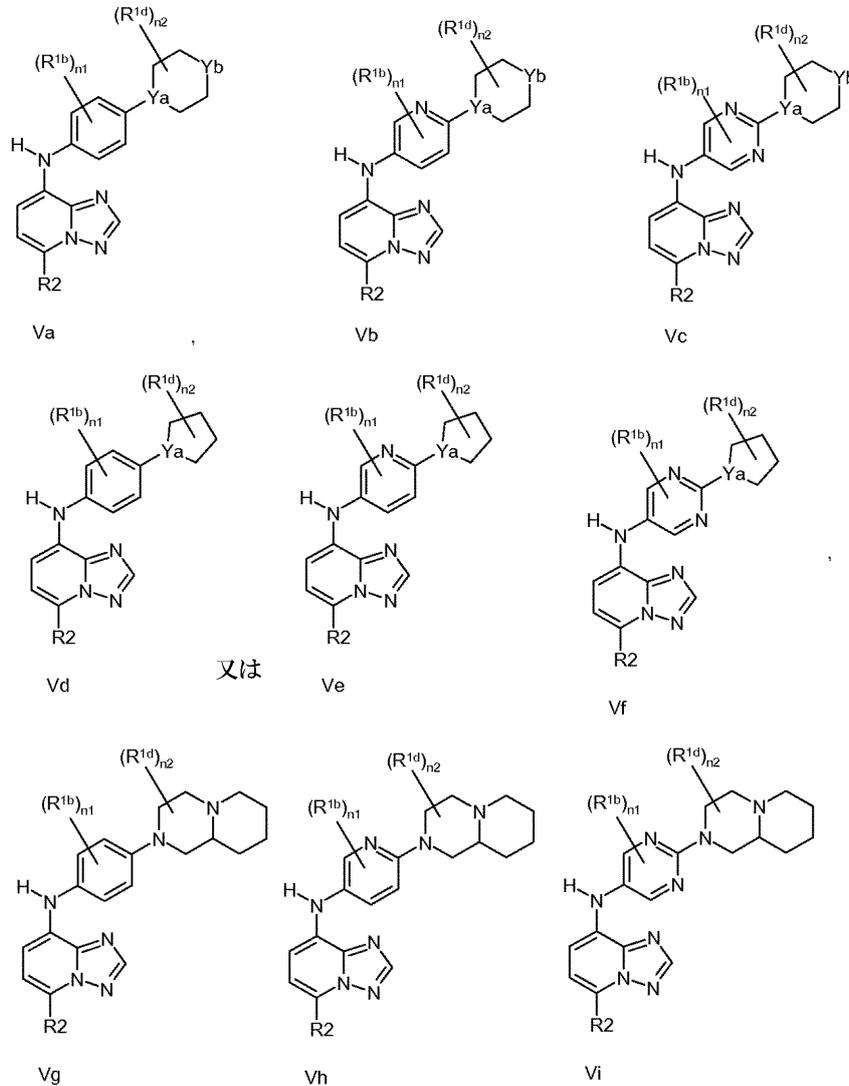
50

R^{1b} は、Me、Et、Pr、iso-Pr、Cl、F、CN、OMe、又は CF_3 から選択される。

【0172】

別の実施態様において、式IVa-IVdの化合物に関して、本化合物は、式Va、Vb、Vc、Vd、Ve、Vf、Vg、Vh又はVi：

【化22】



10

20

30

40

50

であり、ここで R^2 は、式IIIについて説明されたものであり；Yaは、C又はNであり、Ybは、C- R^{1c} 、O、S、 SO_2 又はN- R^{1c} であり、各 R^{1b} は、Me、Et、Pr、iso-Pr、Cl、F、CN、OMe、OEt、 CF_3 、 CF_2CF_3 、又は OCF_3 から独立して選択され、 R^{1c} は、水素、置換又は非置換の C_1 - C_6 アルキル、あるいは置換又は非置換のシクロアルキルであり、各 R^{1d} は、H、Me、Et、Pr、iso-Pr、Cl、F、CN、OMe、OEt、 CF_3 、 CF_2CF_3 、又は OCF_3 から独立して選択され、各 n_1 は、独立して0~2の間の整数であり、並びに各 n_2 は、独立して0~2の間の整数である。

【0173】

一実施態様において、式Va-Viの化合物に関して、Yaは、Nである。

【0174】

一実施態様において、式Va-Viの化合物に関して、Ybは、Oである。

【0175】

一実施態様において、式Va-Vcの化合物に関して、Ybは、N- R^{1c} である。

【0176】

一実施態様において、式Va-Vcの化合物に関して、Ybは、 CR^{1c} であり、及びYaは、Nである。

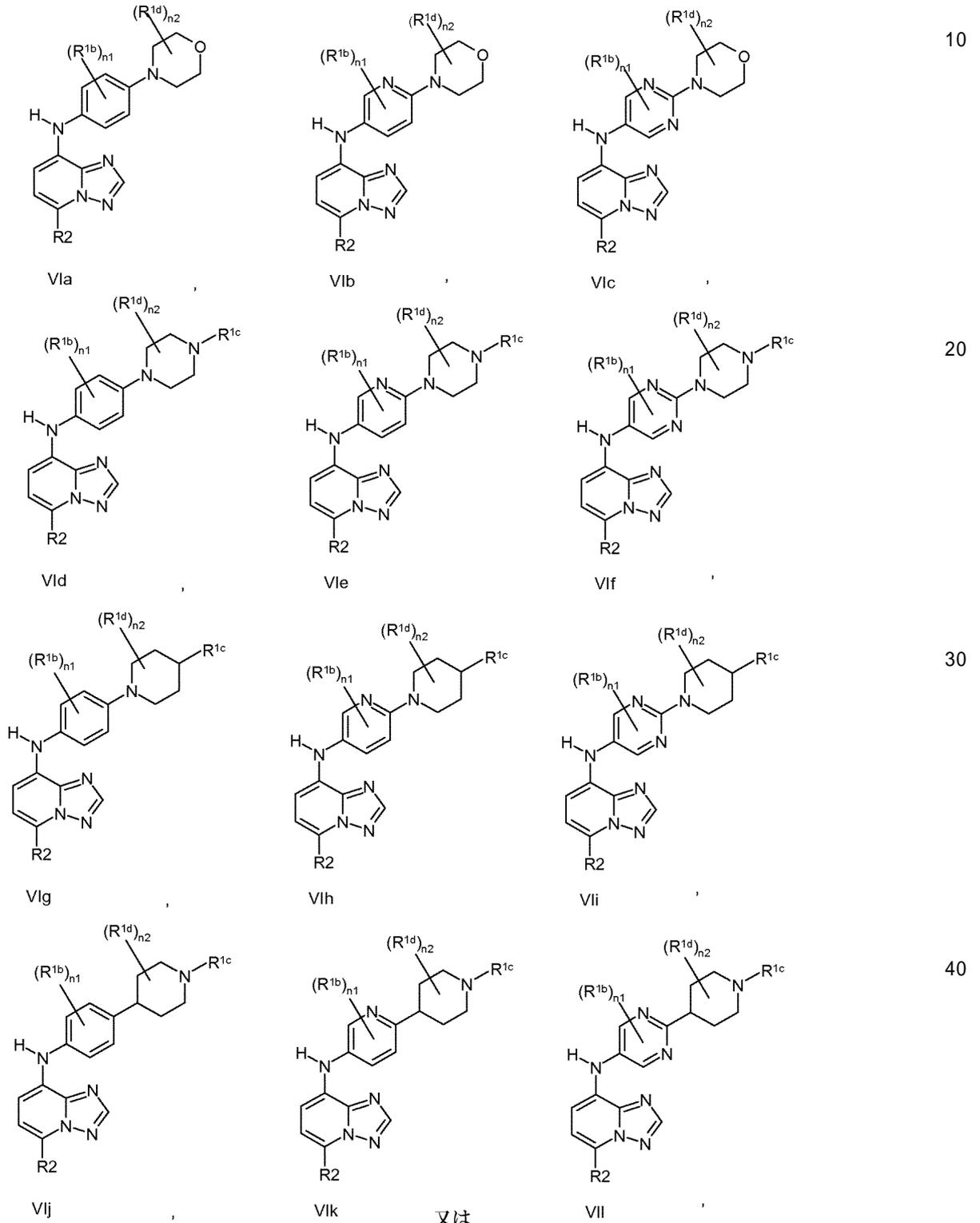
【 0 1 7 7 】

一実施態様において、式Va-Vcの化合物に関して、Yaは、Nであり、Ybは、CR^{1c}であり、及びR^{1c}は、置換又は非置換のピペリジンである。

【 0 1 7 8 】

別の実施態様において、式Va-Veの化合物に関して、本化合物は、式VIa、VIb、VIc、VI d、VIe、VI f、VI g、VI h、VI i、VI j、VI k又はVII :

【 化 2 3 】



であり、ここで R^2 は、式IIIについて説明されたものであり；各 R^{1b} は、Me、Et、Pr、iso-Pr、Cl、F、CN、OMe、OEt、 CF_3 、 CF_2CF_3 、又は OCF_3 から独立して選択され、及び R^{1c} は、水素、置換又は非置換のアルキル、あるいは置換又は非置換のシクロアルキル、あるいは置換又は非置換のヘテロシクロアルキルから選択され；各 R^{1d} は、H、Me、Et、Pr、iso-Pr、Cl、F、CN、OMe、OEt、 CF_3 、 CF_2CF_3 、又は OCF_3 から独立して選択され、各 n_1 は、独立して0~2の間の整数であり、及び各 n_2 は、独立して0~2の間の整数である。

【0179】

一実施態様において、本化合物は、式VIa、VI d、VI g、又はVI hである。

【0180】

一実施態様において、式VIa-VIIの化合物に関して、 R^{1c} はHである。

10

【0181】

別の実施態様において、式VI d-VIIの化合物に関して、 R^{1c} は、置換又は非置換の C_1 - C_6 アルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、あるいは置換又は非置換のヘテロシクロアルキルである。

【0182】

別の実施態様において、式VI d-VIIの化合物に関して、 R^{1c} は、Me、Et、Pr、i-Pr、t-Bu、i-Bu、i-ペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロプロピルメチル、又はピペリジンである。

【0183】

別の実施態様において、式VI d-VIIの化合物に関して、 R^{1c} は、1個以上のOH、Me又はFにより置換されたピペリジンである。

20

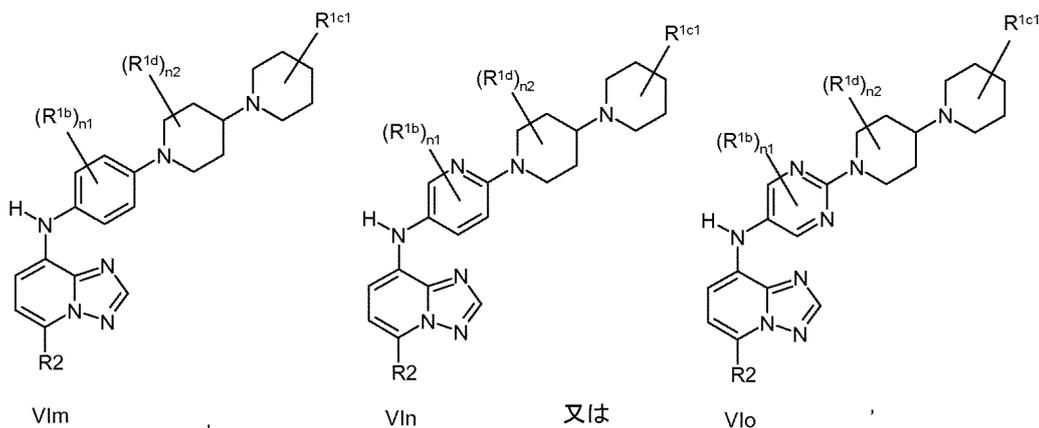
【0184】

別の実施態様において、式VI g-VIIの化合物に関して、 R^{1c} は、1個以上のOH、Me又はFにより置換されたピペリジンである。

【0185】

別の実施態様において、式Va-Veの化合物に関して、本化合物は、式VI m、VI n、又はVI o

【化24】



30

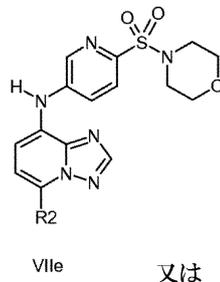
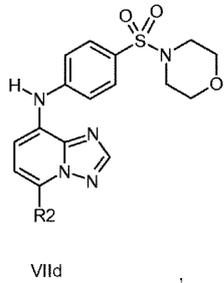
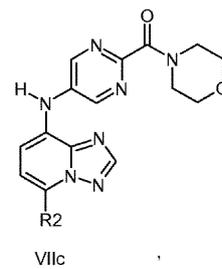
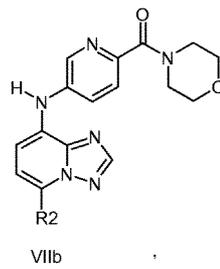
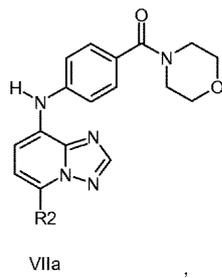
であり、ここで R^2 は、式IIIについて説明されたものであり； R^{1b} 、 R^{1d} 、 n_1 及び n_2 は、式Va-Viについて説明されたものであり；並びに、 R^{1c1} は、H、Me、F、Cl、又はOHである。

40

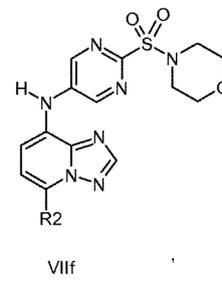
【0186】

別の実施態様において、式IVa-IVdの化合物に関して、本化合物は、式VIIa、VII b、VII c、VII d、VII e、又はVII f：

【化 2 5】



又は



10

であり、ここでR²は、式IIIについて説明されたものである。

20

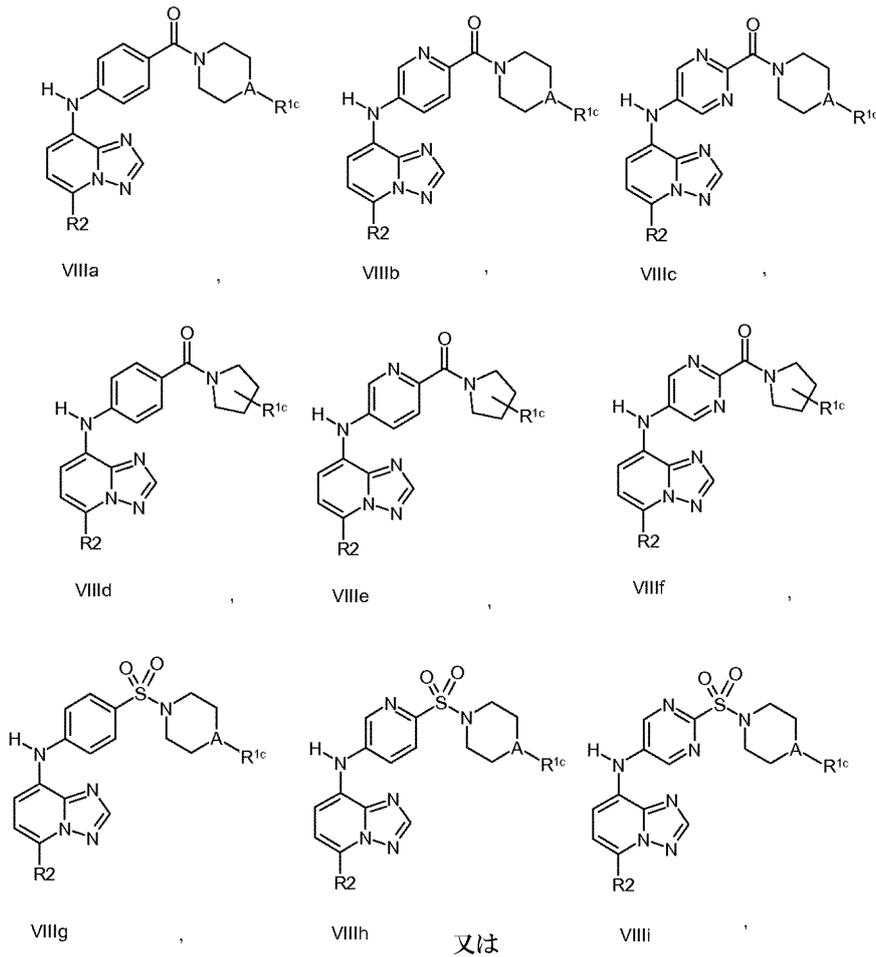
【0187】

一実施態様において、本化合物は、式VIa又はVI dである。

【0188】

別の実施態様において、式IVa-IVdの化合物に関して、本化合物は、式VIIIa、VIIIb、VIIIc、VIIId、VIIIe、VIIIf、VIIIh、VIIIi :

【化 2 6】



10

20

30

40

50

であり、ここで R^2 は、式IIIについて説明されたものであり；Aは、CH又はNであり；並びに、 R^{1c} は、水素、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のアラルキル、置換又は非置換のヘテロアリール、あるいは置換又は非置換のシクロアルキルである。

【0189】

一実施態様において、本化合物は、式VIIIa、VIIId、又はVIIIgである。

【0190】

一実施態様において、式VIIIa-VIIIiの化合物に関して、 R^{1c} は、Hである。

【0191】

別の実施態様において、式VIIIa-VIIIiの化合物に関して、 R^{1c} は、置換又は非置換のアルキルあるいは置換又は非置換のシクロアルキルである。

【0192】

別の実施態様において、式VIIIa-VIIIiの化合物に関して、 R^{1c} は、Me、Et、Pr、i-Pr、t-Bu、i-Bu、i-ペンチル、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、又はシクロプロピルメチルである。

【0193】

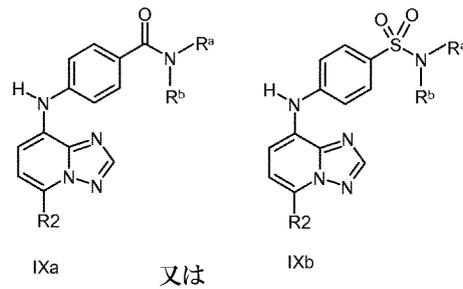
別の実施態様において、式VIIIa-VIIIiの化合物に関して、 R^{1c} は、置換又は非置換のアリール、アラルキル又はヘテロアリールである。

【0194】

別の実施態様において、式VIIIa-VIIIiの化合物に関して、 R^{1c} は、置換又は非置換のフェニル、ベンジル又はピリジルである。

【0195】

別の実施態様において、式IIIの化合物に関して、本化合物は、式IXa又はIXb：
【化27】



10

であり、ここでR²は、式IIIについて説明されたものであり；R^a及びR^bの各々は、独立して水素、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のアラルキル、置換又は非置換のヘテロアリール、あるいは置換又は非置換のシクロアルキルである。

【0196】

一実施態様において、式IXa-IXbの化合物に関して、R^aは、Hである。

【0197】

別の実施態様において、式IXa-IXbの化合物に関して、R^aは、Me、Et又はn-Prである。

【0198】

別の実施態様において、式IXa-IXbの化合物に関して、R^bは、置換又は非置換のアルキルあるいは置換又は非置換のシクロアルキルである。

20

【0199】

別の実施態様において、式IXa-IXbの化合物に関して、R^bは、Me、Et、Pr、i-Pr、t-Bu、i-Bu、i-ペンチル、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、又はシクロプロピルメチルである。

【0200】

別の実施態様において、式IXa-IXbの化合物に関して、R^bは、置換又は非置換のヘテロシクロアルキルである。

【0201】

別の実施態様において、式IXa-IXbの化合物に関して、R^bは、置換ピロリジンである。

30

【0202】

別の実施態様において、式IXaの化合物に関して、R^bは、ベンジルにより置換されたピロリジンである。

【0203】

別の実施態様において、式IXa-IXbの化合物に関して、R^bは、置換又は非置換のアリール、アラルキル、又はヘテロアリールである。

【0204】

別の実施態様において、式IXa-IXbの化合物に関して、R^bは、置換又は非置換のフェニル、ベンジル、又はピリジルである。

40

【0205】

一実施態様において、式III-IXbの化合物に関して、R²は、置換又は非置換のアリールから選択される。

【0206】

別の実施態様において、式III-IXbの化合物に関して、R²は、置換又は非置換のフェニルから選択される。

【0207】

別の実施態様において、式III-IXbの化合物に関して、R²は、置換又は非置換のヘテロアリールから選択される。

【0208】

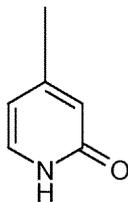
50

別の実施態様において、式III-IXbの化合物に関して、 R^2 は、置換又は非置換のフェニル、ピリジル、インドリル、イソインドリル、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、オキサゾリル、及びチアゾリルから選択される。

【0209】

別の実施態様において、式III-IXbの化合物に関して、 R^2 は：

【化28】



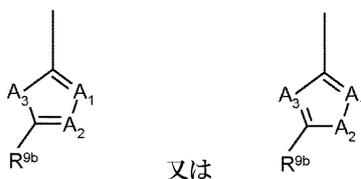
10

である。

【0210】

別の実施態様において、式III-IXbの化合物に関して、 R^2 は：

【化29】



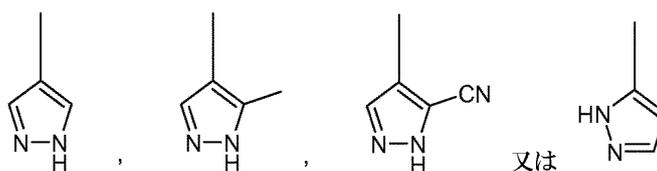
20

であり、並びに、 A^1 、 A^2 及び A^3 の各々は、S、O、N、 NR^{9a} 、及び CR^{9a} から独立して選択され；各 R^{9a} は、独立してHあるいは置換又は非置換の C_1 - C_6 アルキルであり；並びに、 R^{9b} は、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、又はCNである。

【0211】

別の実施態様において、式III-IXbの化合物に関して、 R^2 は：

【化30】



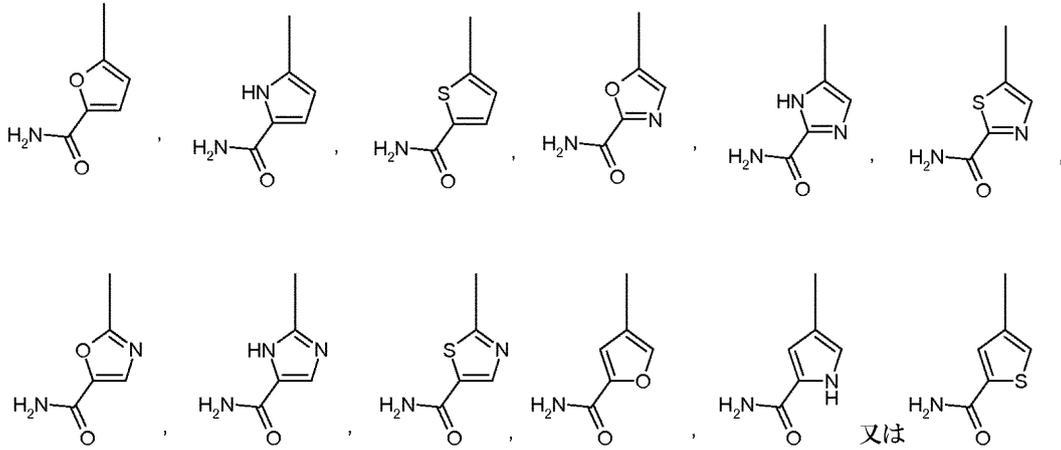
30

である。

【0212】

別の実施態様において、式III-IXbの化合物に関して、 R^2 は：

【化 3 1】



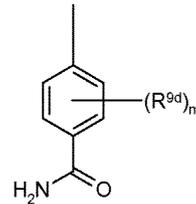
10

である。

【 0 2 1 3 】

別の実施態様において、式 III-IXb の化合物に関して、 R^2 は：

【化 3 2】



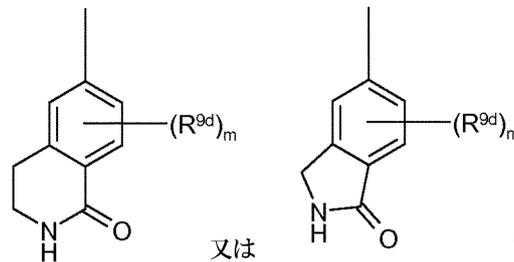
20

であり、ここで下付き文字 m は、1~4 から選択され、及び各 R^{9d} は、独立して H、置換又は非置換の C_1 - C_6 アルキル又はハロゲンである。

【 0 2 1 4 】

別の実施態様において、式 III-IXb の化合物に関して、 R^2 は：

【化 3 3】



30

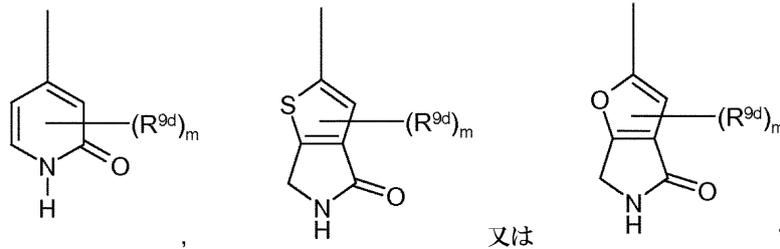
であり、ここで下付き文字 m は、1~4 から選択され、及び各 R^{9d} は、独立して H、置換又は非置換のアルキル又はハロゲンである。

40

【 0 2 1 5 】

別の実施態様において、式 III-IXb の化合物に関して、 R^2 は：

【化34】



であり、ここで下付き文字mは、1~3から選択され、及び R^{9d} は各々独立してH、置換又は非置換のアルキル又はハロゲンである。

10

【0216】

一実施態様において、式III-IXbの化合物に関して、 R^2 は先に説明されたものであり、及び各 R^{9d} は、Hである。

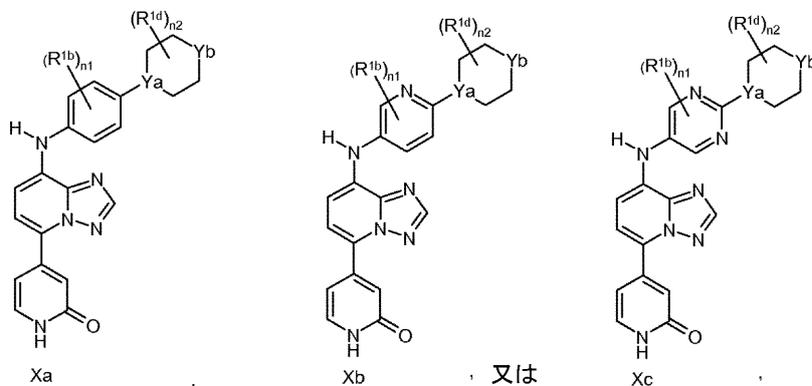
【0217】

別の実施態様において、式III-IXbの化合物に関して、 R^2 は先に説明されたものであり；及び、mは、1又は2であり；かつ、各 R^{9d} は、Me、Cl又はFである。

【0218】

別の実施態様において、式IIIの化合物に関して、本化合物は、式Xa、Xb、又はXc：

【化35】



30

であり、ここでYaは、C又はNであり、Ybは、C- R^{1c} 、O、S、 SO_2 又はN- R^{1c} であり、各 R^{1b} は、Me、Et、Pr、iso-Pr、Cl、F、CN、OMe、OEt、 CF_3 、 CF_2CF_3 、又は OCF_3 から独立して選択され、並びに R^{1c} は、水素、置換又は非置換の C_1 - C_6 アルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、あるいは置換又は非置換のヘテロシクロアルキルから選択され；各 R^{1d} は独立して、H、Me、Et、Pr、iso-Pr、Cl、F、CN、OMe、OEt、 CF_3 、 CF_2CF_3 、又は OCF_3 から選択され、各n1は、独立して0~2の間の整数であり、かつ各n2は、独立して0~2の間の整数である。

40

【0219】

別の実施態様において、式Xa-Xcの化合物に関して、Yaは、Nである。

【0220】

別の実施態様において、式Xa-Xcの化合物に関して、Yaは、Cである。

【0221】

一実施態様において、式Xa-Xcの化合物に関して、Ybは、Oである。

【0222】

一実施態様において、式Xa-Xcの化合物に関して、Ybは、N- R^{1c} である。

【0223】

一実施態様において、式Xa-Xcの化合物に関して、Ybは、 CR^{1c} であり、及びYaは、Nである。

50

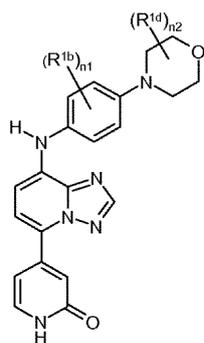
【 0 2 2 4 】

一実施態様において、式Xa-Xcの化合物に関して、Yaは、Nであり、及びYbは、CR^{1°}であり、及びR^{1°}は、置換又は非置換のピペリジンである。

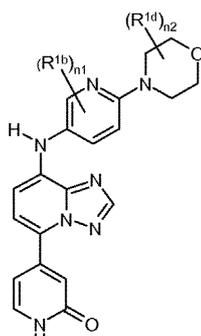
【 0 2 2 5 】

別の実施態様において、式IIIの化合物に関して、本化合物は、式XIa、XIb、XIc、XI d、XIe、XIf、XIg、XIh、XIi、XIj、XI k又はXII :

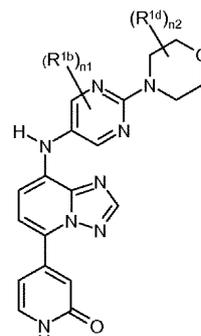
【化 3 6】



Xla

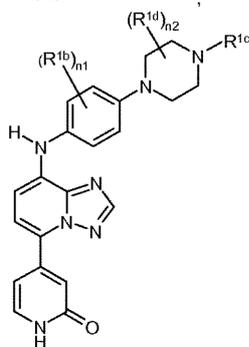


Xlb

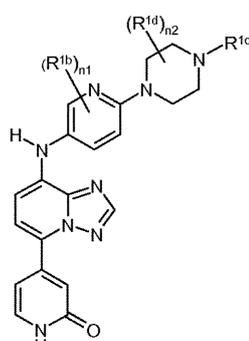


Xlc

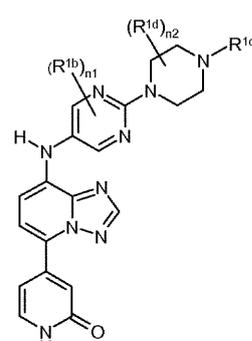
10



Xld

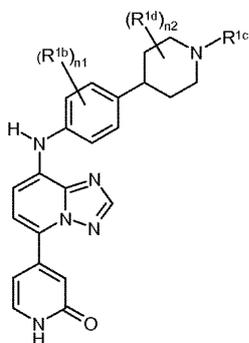


Xle

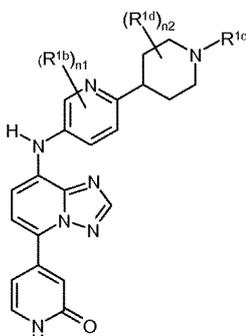


Xlf

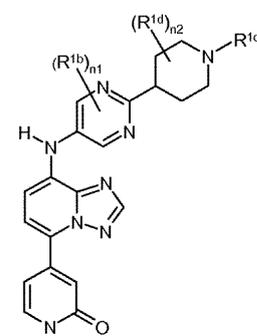
20



Xlg

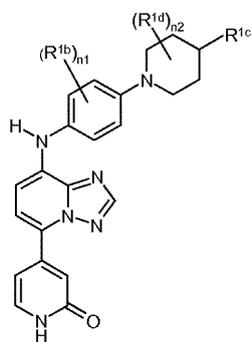


Xlh

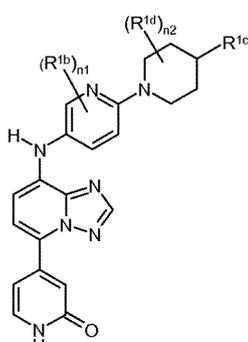


Xli

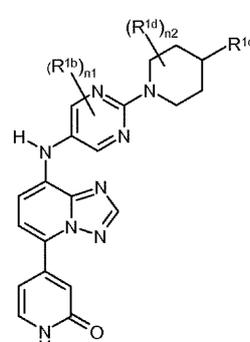
30



Xlij



Xlik



Xlii

40

又は

であり、ここで R^{1c} は、水素、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、あるいは置換又は非置換のヘテロシクロアルキルから選択され、かつ、各 R^{1b} は独立して、Me、Et、Pr、iso-Pr、Cl、F、CN、OMe、OEt、CF₃、CF₂CF₃、又はOCF₃から選択され、各 R^{1d} は独立して、H、Me、Et、Pr、iso-Pr、Cl、F、CN、OMe、OEt、CF₃、CF₂CF₃、又

50

は OCF_3 から選択され、各 n_1 は、0~2の整数から独立して選択され、かつ各 n_2 は、0~2の整数から独立して選択される。

【0226】

一実施態様において、本化合物は、式XIa、XI d、XI g、又はXI jである。

【0227】

一実施態様において、式XI c-XIIの化合物に関して、 R^{1c} は、Hである。

【0228】

別の実施態様において、式XI c-XIIの化合物に関して、 R^{1c} は、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、あるいは置換又は非置換のヘテロシクロアルキルである。

10

【0229】

別の実施態様において、式IXa-IXfの化合物に関して、 R^{1c} は、Me、Et、Pr、i-Pr、t-Bu、i-Bu、i-ペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロプロピルメチル、又はピペリジンである。

【0230】

別の実施態様において、式XI d-XIIの化合物に関して、 R^{1c} は、1個以上のOH、Me又はFにより置換されたピペリジンである。

【0231】

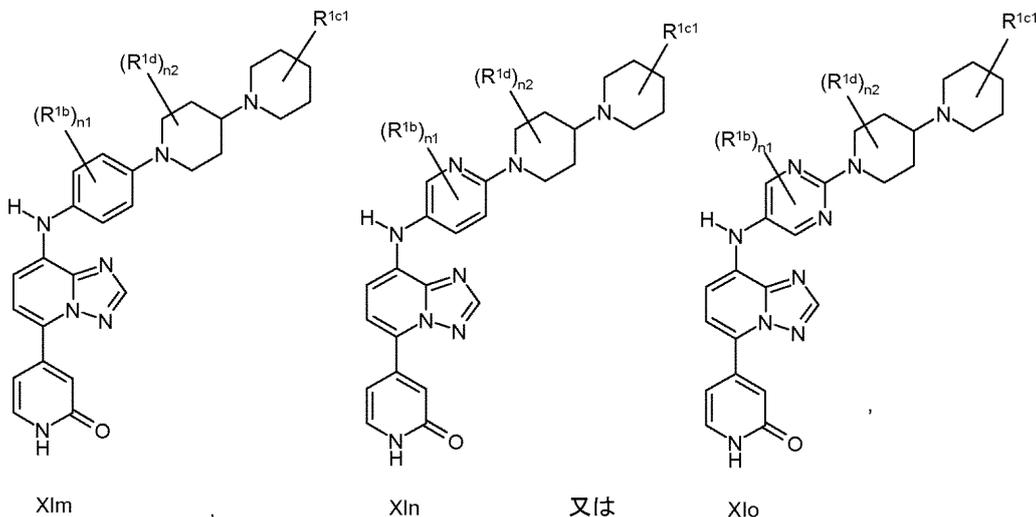
別の実施態様において、式XI g-XI iの化合物に関して、 R^{1c} は、1個以上のOH、Me又はFにより置換されたピペリジンである。

20

【0232】

別の実施態様において、式IIIの化合物に関して、本化合物は、式XI m、XI n、又はXI o :

【化37】



30

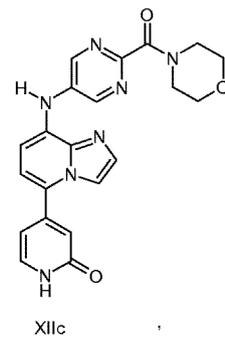
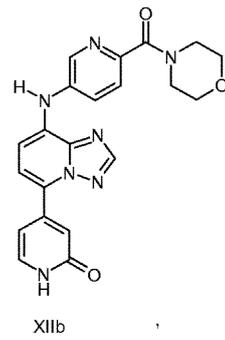
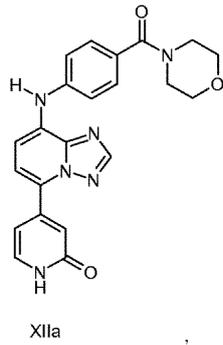
であり、ここで R^2 は、式IIIについて説明されたものであり； R^{1b} 、 R^{1d} 、 n_1 及び n_2 は、式V a-Viについて説明されたものであり；並びに、 R^{1c1} は、H、Me、F、Cl、又はOHである。

40

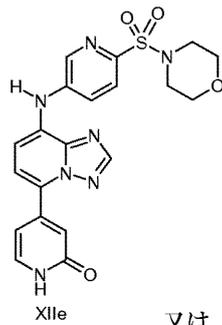
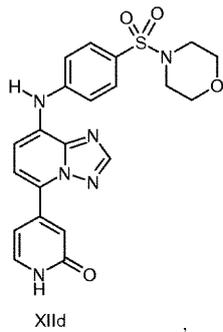
【0233】

別の実施態様において、式IIIの化合物に関して、本化合物は、式XII a、XII b、XII c、XII d、XII e、又はXII f :

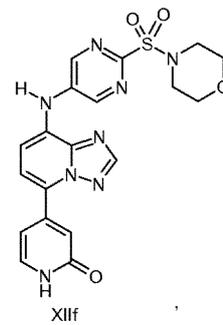
【化38】



10



又は



20

である。

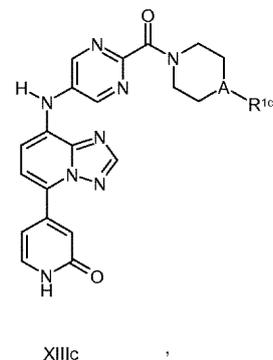
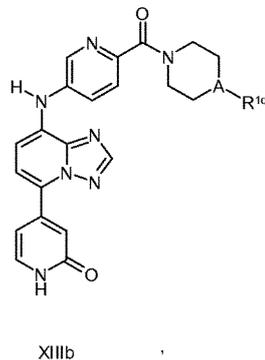
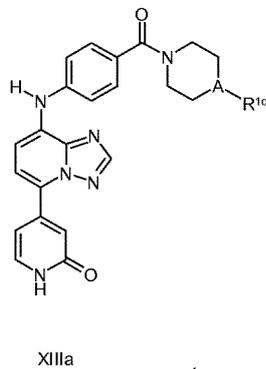
【0234】

一実施態様において、本化合物は、式Xa又はXdである。

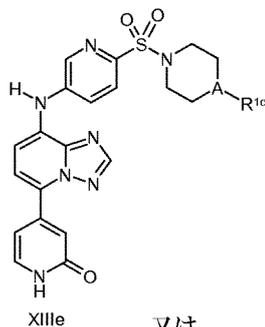
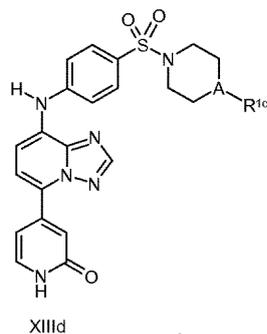
【0235】

別の実施態様において、式IIIの化合物に関して、本化合物は、式XIIIa、XIIIb、XIIIc、XIIIId、XIIIle、又はXIIIIf：

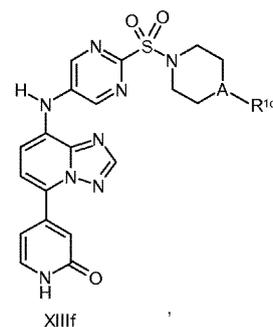
【化39】



30



又は



40

50

であり、ここでAは、CH又はNであり；及び、 R^{1c} は、水素、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のアラルキル、置換又は非置換のヘテロアリール、あるいは置換又は非置換のシクロアルキルである。

【0236】

一実施態様において、本化合物は、式XIIa又はXIIIdである。

【0237】

一実施態様において、本化合物は、式XIIIa又はXIIIIdである。

【0238】

一実施態様において、式XIIa-XIIIIdの化合物に関して、 R^{1c} は、Hである。

【0239】

別の実施態様において、式XIIa-XIIIIdの化合物に関して、 R^{1c} は、置換又は非置換の C_1 - C_6 アルキル、あるいは置換又は非置換のシクロアルキルである。

10

【0240】

別の実施態様において、式XIIa-XIIIIdの化合物に関して、 R^{1c} は、Me、Et、Pr、i-Pr、t-Bu、i-Bu、i-ペンチル、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、又はシクロプロピルメチルである。

【0241】

別の実施態様において、式XIIa-XIIIIdの化合物に関して、 R^{1c} は、置換又は非置換のアリール、アラルキル、又はヘテロアリールである。

20

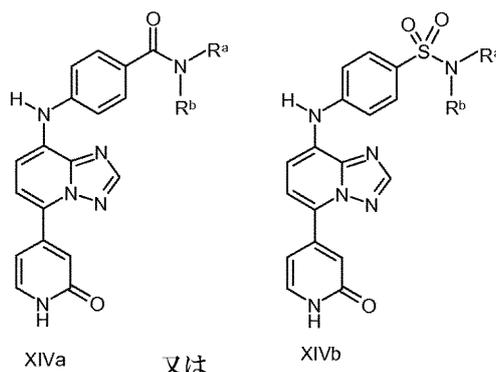
【0242】

別の実施態様において、式XIIa-XIIIIdの化合物に関して、 R^{1c} は、置換又は非置換のフェニル、ベンジル、又はピリジルである。

【0243】

別の実施態様において、式IIIの化合物に関して、本化合物は、式XIVa、又はXIVb：

【化40】



30

であり、ここで R^a 及び R^b の各々は独立して、水素、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のアラルキル、置換又は非置換のヘテロアリール、あるいは置換又は非置換のシクロアルキルである。

【0244】

一実施態様において、式XIVa-XIVbの化合物に関して、 R^a は、Hである。

40

【0245】

別の実施態様において、式XIVa-XIVbの化合物に関して、 R^a は、Me、Et、又はn-Prである。

【0246】

別の実施態様において、式XIVa-XIVbの化合物に関して、 R^b は、置換又は非置換のアルキル、あるいは置換又は非置換のシクロアルキルである。

【0247】

別の実施態様において、式XIVa-XIVbの化合物に関して、 R^b は、Me、Et、Pr、i-Pr、t-Bu、i-Bu、i-ペンチル、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

50

ル、又はシクロプロピルメチルである。

【0248】

別の実施態様において、式XIVa-XIVbの化合物に関して、 R^b は、置換又は非置換のアリール、アラルキル、又はヘテロアリールである。

【0249】

別の実施態様において、式XIVa-XIVbの化合物に関して、 R^b は、置換又は非置換のフェニル、ベンジル、又はピリジルである。

【0250】

別の実施態様において、式XIVa-XIVbの化合物に関して、 R^b は、置換又は非置換のヘテロシクロアルキルである。

【0251】

別の実施態様において、式XIVa-XIVbの化合物に関して、 R^b は、置換されたピロリジンである。

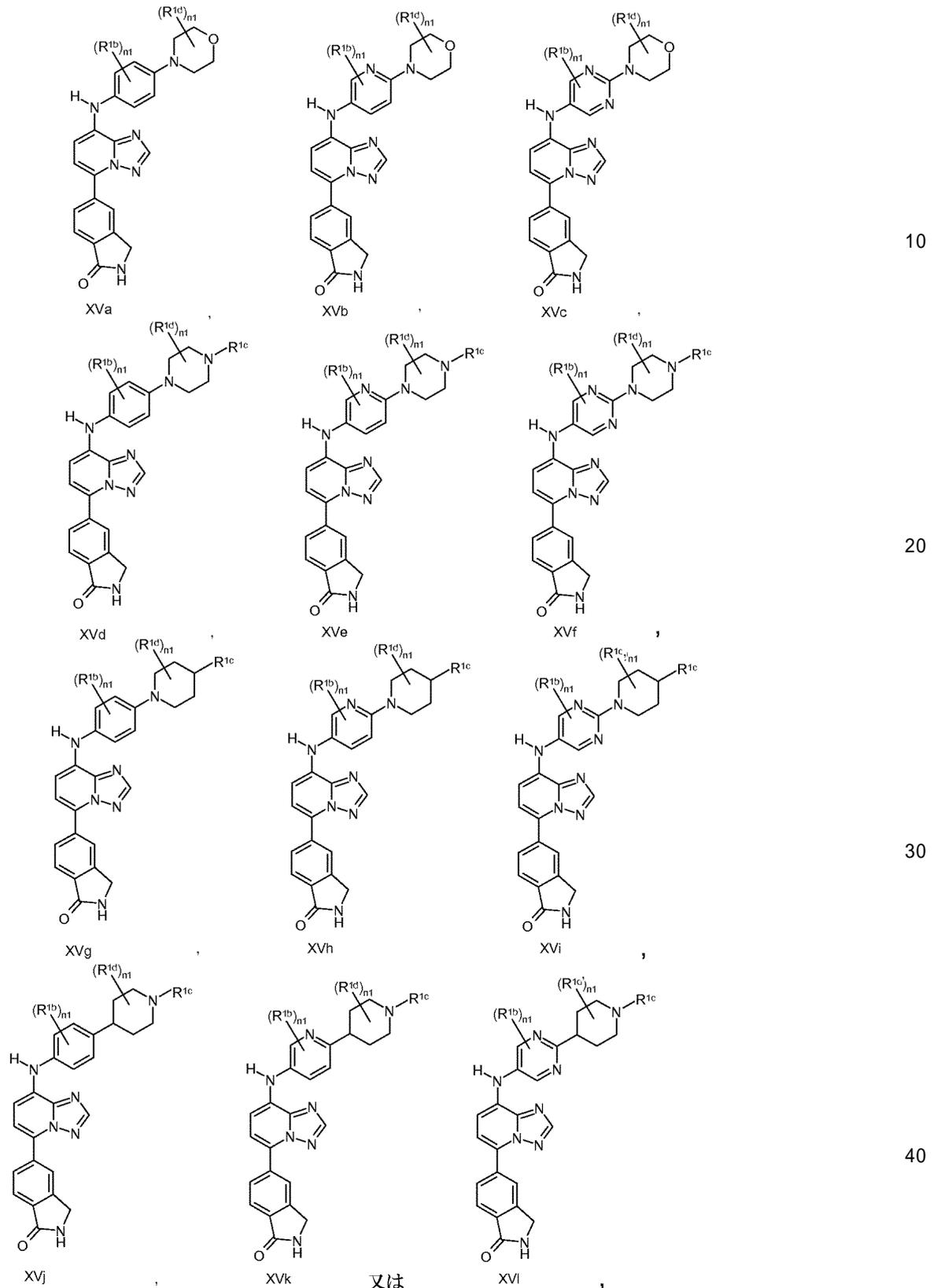
【0252】

別の実施態様において、式XIVaの化合物に関して、 R^b は、ベンジルにより置換されたピロリジンである。

【0253】

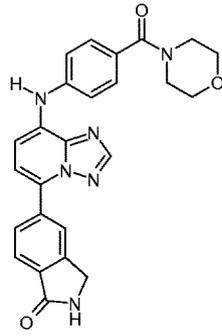
別の実施態様において、式IIIの化合物に関して、本化合物は、式XVa、XVb、XVc、XVd、XVe、XVf、XVg、XVh、XVi、XVj、XVk、又はXVI：

【化 4 1】

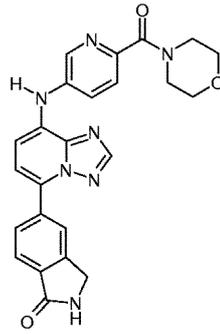


であり、ここで R^{1b} は、Me、Et、Pr、iso-Pr、Cl、F、CN、OMe、OEt、 CF_3 、 CF_2CF_3 、又は CF_3 から選択され、 R^{1c} は、水素、置換又は非置換のアルキル、あるいは置換又は非置換のシクロアルキルであり、各 R^{1d} は、H、Me、Et、Pr、iso-Pr、Cl、F、CN、OMe、OEt、 CF_3 、 CF_2CF_3 、又は OCF_3 から独立して選択され、各 $n1$ は、独立して0~2の整数であり、かつ各 $n2$ は、独立して0~2の整数である。

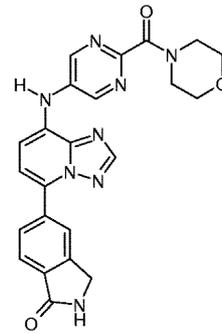
【化 4 3】



XVIa

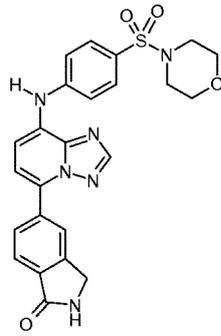


XVIb

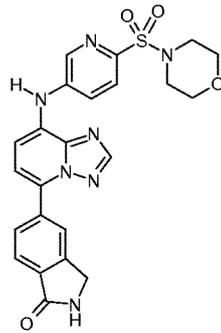


XVIc

10

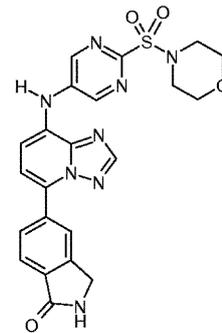


XVIId



XVIe

又は



XVIIf

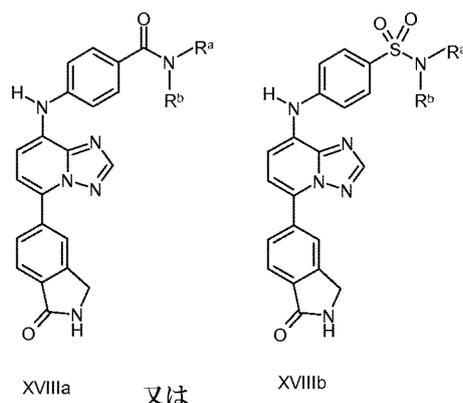
20

である。

【0262】

別の実施態様において、式IIIの化合物に関して、本化合物は、式XVIIa、XVIIb、XVIIc、XVIIId、XVIIe、又はXVIIIf：

【化 4 5】



10

であり、ここで R^a 及び R^b の各々は、独立して水素、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のアラルキル、置換又は非置換のヘテロアリール、あるいは置換又は非置換のシクロアルキルである。

【0271】

一実施態様において、式XVIa-XVIbの化合物に関して、 R^a は、Hである。

【0272】

別の実施態様において、式XVIa-XVIbの化合物に関して、 R^a は、Me、Et、又はn-Prである。

20

【0273】

別の実施態様において、式XVIa-XVIbの化合物に関して、 R^b は、置換又は非置換の C_1 - C_6 アルキル、あるいは置換又は非置換のシクロアルキルである。

【0274】

別の実施態様において、式XVIa-XVIbの化合物に関して、 R^b は、Me、Et、Pr、i-Pr、t-Bu、i-Bu、i-ペンチル、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、又はシクロプロピルメチルである。

【0275】

別の実施態様において、式XVIa-XVIbの化合物に関して、 R^b は、置換又は非置換のアリール、アラルキル、又はヘテロアリールである。

30

【0276】

別の実施態様において、式XVIa-XVIbの化合物に関して、 R^b は、置換又は非置換のフェニル、ベンジル、又はピリジルである。

【0277】

別の実施態様において、式XIVa-XIVbの化合物に関して、 R^b は、置換又は非置換のヘテロシクロアルキルである。

【0278】

別の実施態様において、式XIVa-XIVbの化合物に関して、 R^b は、置換されたピロリジンである。

40

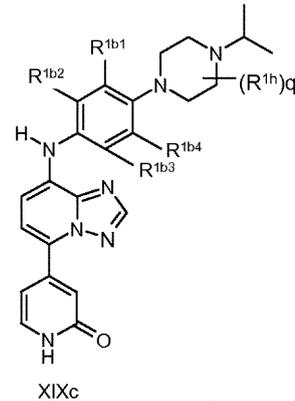
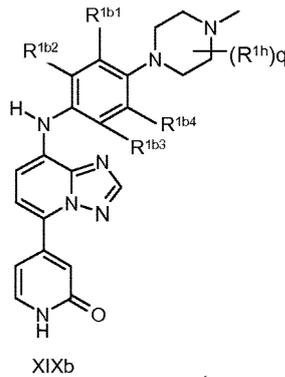
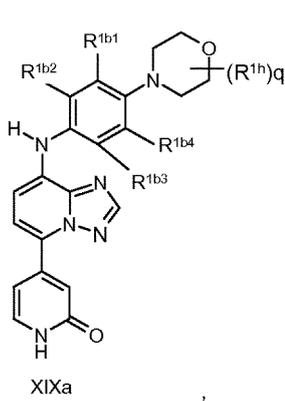
【0279】

別の実施態様において、式XIVaの化合物に関して、 R^b は、ベンジルにより置換されたピロリジンである。

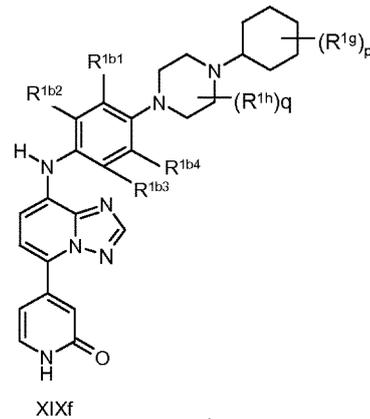
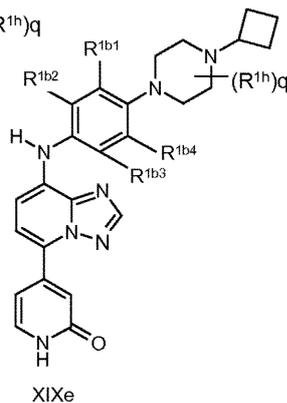
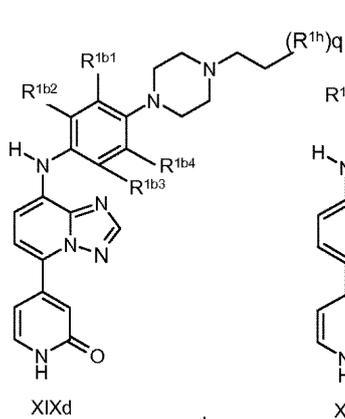
【0280】

別の実施態様において、式IIIの化合物に関して、本化合物は、式XIXa、XIXb、XIXc、XIXd、XIXe、XIXf、XIXg、又はXIXh：

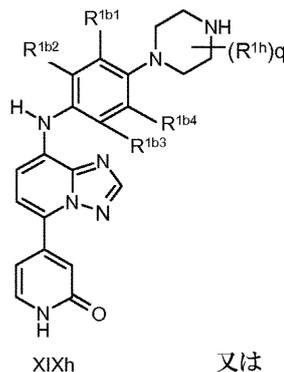
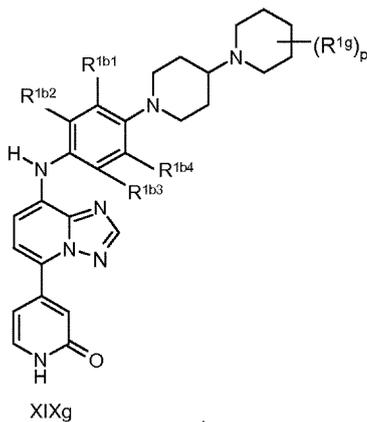
【化46】



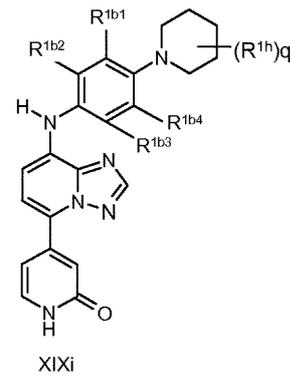
10



20



又は



30

であり、ここで R^{1b1} 、 R^{1b2} 、 R^{1b3} 及び R^{1b4} の各々は、独立して水素、F又は CF_3 であり、各 R^{1g} は、独立してH、OH、又はMeであり、各 R^{1h} は、独立してH、Me、又はFであり、pは、0、1又は2であり、及びqは、0、1又は2である。

40

【0281】

一実施態様において、式XIXa-XIXiの化合物に関して、 R^{1b1} 、 R^{1b2} 、 R^{1b3} 及び R^{1b4} の少なくとも2つは、Hである。

【0282】

一実施態様において、式XIXa-XIXiの化合物に関して、 R^{1b1} 、 R^{1b2} 、 R^{1b3} 及び R^{1b4} の少なくとも3つは、Hである。

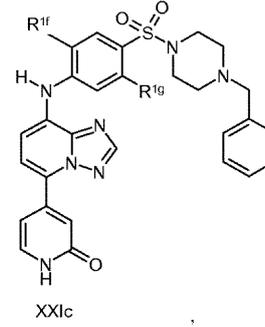
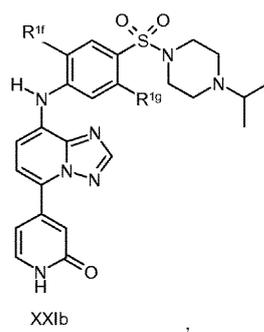
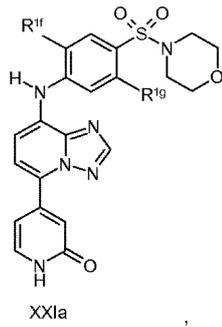
【0283】

一実施態様において、式XIXa-XIXiの化合物に関して、 R^{1b1} 、 R^{1b2} 、 R^{1b3} 及び R^{1b4} の全ては、Hである。

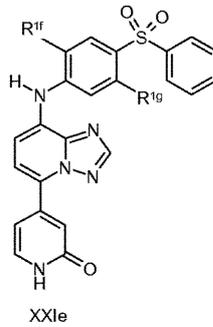
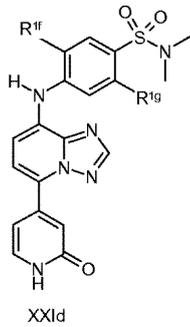
【0284】

50

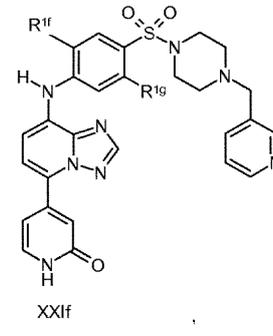
【化48】



10



又は



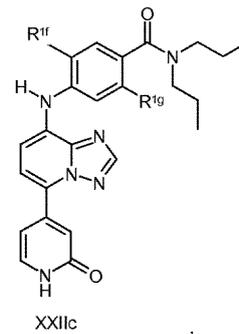
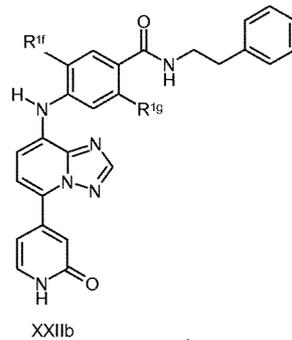
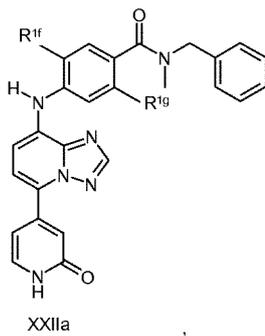
20

であり、ここで R^{1f} 及び R^{1g} の各々は、水素又はFである。

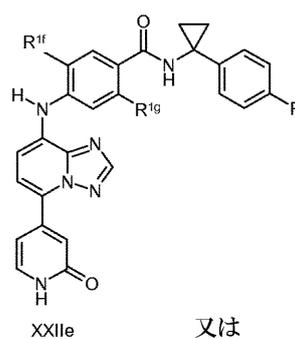
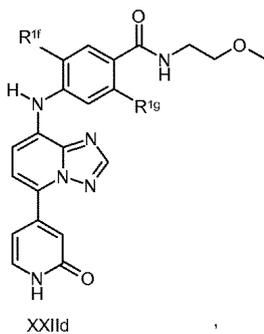
【0290】

別の実施態様において、式IIIの化合物に関して、本化合物は、式XXIIa、XXIIb、XXIIc、XXIIId、XXIIe、又はXXIIf：

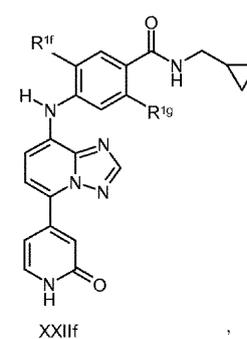
【化49】



30



又は



40

であり、ここで R^{1f} 及び R^{1g} の各々は、水素又はFである。

【0291】

一実施態様において、式XXa-XXIIfの化合物に関して、 R^{1f} 及び R^{1g} の各々は、Hである。

【0292】

50

別の実施態様において、式XXa-XXIIfの化合物に関して、 R^{1f} は、Fであり、及び R^{1g} は、Hである。

【0293】

別の実施態様において、式XXa-XXIIfの化合物に関して、 R^{1f} は、Hであり、及び R^{1g} は、Fである。

【0294】

一実施態様において、本化合物は以下から選択される：

- 4-[8-({3-フルオロ-4-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル}アミノ)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル]ピリジン-2(1H)-オン
rel-4-[8-({4-[(2R,5S)-2,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル}アミノ)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル]ピリジン-2(1H)-オン 10
rel-4-[8-({3-フルオロ-4-[(2R,5S)-2,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル}アミノ)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル]ピリジン-2(1H)-オン
4-(8-{{4-(4-エチルピペラジン-1-イル)フェニル}アミノ}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ベンズアミド
4-(8-{{4-(4-プロピルピペラジン-1-イル)フェニル}アミノ}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ベンズアミド
4-[8-({4-[4-(1-エチルプロピル)ピペラジン-1-イル]フェニル}アミノ)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル]ベンズアミド
4-[8-({4-[4-(3-メチルブチル)ピペラジン-1-イル]フェニル}アミノ)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル]ベンズアミド 20
4-(8-{{4-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)フェニル}アミノ}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ベンズアミド
4-(8-{{4-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)フェニル}アミノ}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ベンズアミド
4-(8-{{4-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)フェニル}アミノ}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ベンズアミド
4-(8-{{4-(4-エチルピペラジン-1-イル)フェニル}アミノ}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ピリジン-2(1H)-オン
4-(8-{{4-(4-プロピルピペラジン-1-イル)フェニル}アミノ}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ピリジン-2(1H)-オン 30
4-[8-({4-[4-(1-エチルプロピル)ピペラジン-1-イル]フェニル}アミノ)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル]ピリジン-2(1H)-オン
4-[8-({4-[4-(3-メチルブチル)ピペラジン-1-イル]フェニル}アミノ)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル]ピリジン-2(1H)-オン
4-(8-{{4-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)フェニル}アミノ}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ピリジン-2(1H)-オン
4-(8-{{4-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)フェニル}アミノ}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ピリジン-2(1H)-オン
4-(8-{{4-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)フェニル}アミノ}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ピリジン-2(1H)-オン 40
N-[4-(4-エチルピペラジン-1-イル)フェニル]-5-(2-メトキシピリジン-4-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン
5-(2-メトキシピリジン-4-イル)-N-[4-(4-プロピルピペラジン-1-イル)フェニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン
N-{4-[4-(1-エチルプロピル)ピペラジン-1-イル]フェニル}-5-(2-メトキシピリジン-4-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン
5-(2-メトキシピリジン-4-イル)-N-{4-[4-(3-メチルブチル)ピペラジン-1-イル]フェニル}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン
N-[4-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)フェニル]-5-(2-メトキシピリジン-4-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン 50

- 1,2,4)トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン
 N-[4-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)フェニル]-5-(2-メトキシピリジン-4-イル)[1,2,4)トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン
 N-[4-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)フェニル]-5-(2-メトキシピリジン-4-イル)[1,2,4)トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン
 4-{8-[(4-ピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}[1,2,4)トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル}ピリジン-2(1H)-オン
 N-{4-[4-(1-エチルプロピル)ピペラジン-1-イル]フェニル}-5-(1H-ピラゾール-4-イル)[1,2,4)トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン
 N-[4-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)フェニル]-5-(1H-ピラゾール-4-イル)[1,2,4)トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン
 N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-5-(1H-ピラゾール-4-イル)[1,2,4)トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン
 4-{{5-(1H-ピラゾール-4-イル)[1,2,4)トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル]アミノ}-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミド
 N-(4-モルホリン-4-イル)フェニル]-5-(1H-ピラゾール-4-イル)[1,2,4)トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン
 5-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-モルホリン-4-イル)フェニル[1,2,4)トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン
 4-(8-{{4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}[1,2,4)トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル}ピリジン-2(1H)-オン
 4-{{5-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)[1,2,4)トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル]アミノ}-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミド
 2-フルオロ-4-(8-{{4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}[1,2,4)トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル}ベンズアミド
 3-{8-[(4-モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ}[1,2,4)トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル}ベンズアミド
 3-(8-{{4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}[1,2,4)トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル}ベンズアミド
 2-フルオロ-5-{8-[(4-モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ}[1,2,4)トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル}ベンズアミド
 2-フルオロ-5-(8-{{4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}[1,2,4)トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル}ベンズアミド
 5-{8-[(4-モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ}[1,2,4)トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル}ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
 5-(1H-インドール-4-イル)-N-(4-モルホリン-4-イル)フェニル[1,2,4)トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン
 5-(1H-インドール-4-イル)-N-[4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル][1,2,4)トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン
 5-(1H-インドール-5-イル)-N-(4-モルホリン-4-イル)フェニル[1,2,4)トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン
 5-(1H-インドール-5-イル)-N-[4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル][1,2,4)トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン
 5-(1H-インドール-6-イル)-N-(4-モルホリン-4-イル)フェニル[1,2,4)トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン
 5-(1H-インドール-6-イル)-N-[4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル][1,2,4)トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン
 5-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-N-(4-モルホリン-4-イル)フェニル[1,2,4)トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン
 5-(8-{{4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}[1,2,4)トリアゾロ[1,5-

a)ピリジン-5-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
5-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-N-[4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン
4-[8-({4-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル}アミノ)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル]ピリジン-2(1H)-オン。

【0295】

本発明で使用する化合物は、1個以上の不斉炭素原子を含んでよく、かつラセミ型又は光学活性型で存在してよい。本発明は、ラセミ混合物及び単離された型の各エナンチオマーの両方を含むことは当業者により理解されるであろう。本発明の実施態様の化合物は、trans型又はcis型であってよい。

10

【0296】

本発明は、それらのエステル又はアミドのような、本発明の実施態様の化合物のプロドラッグにも広がる。プロドラッグは、生理的条件下で、又は加溶媒分解により、本発明の実施態様の化合物へ、又は本発明の実施態様の化合物の医薬として許容し得る塩へ転換され得る化合物である。プロドラッグは、被験者へ投与される時点では不活性であってよいが、インビボにおいて、本発明の活性化化合物へ転換される。本明細書において使用される「医薬として許容し得るプロドラッグ」とは、医学的な正しい判断の範囲内で、本発明の化合物の妥当なベネフィット/リスク比及びそれらの意図された用途に関する有効性と釣り合いのとれた、過度の毒性、刺激、及びアレルギー反応を伴う患者の組織との接触使用に適している、本発明において有用な化合物のプロドラッグをいう。用語「プロドラッグ」とは、インビボにおいて転換され、本発明において有用な有効化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩、水和物もしくは溶媒和物を生じる化合物を意味する。この転換は、血液中の加水分解によるなどの、様々な機構により生じてよい。代謝により切断可能な基を持つ化合物は、代謝により切断可能な基の存在により親化合物にもたらされた増大された溶解度及び/又は吸収速度の結果として、改善された生物学的利用能を示すという利点があり、従ってそのような化合物はプロドラッグとして作用する。全般的考察は、「プロドラッグデザイン(Design of Prodrugs)」、H. Bundgard編集、Elsevier (1985)；「酵素法(Methods in Enzymology)」；K. Widderら編集、Academic Press, 42, 309-396 (1985)；「薬物設計・開発(A Textbook of Drug Design and Development)」、Krogsgaard-Larsen及びH. Bundgard編集、第5章；「プロドラッグの設計と応用(Design and Applications of Prodrugs)」、113-191 (1991)；「新薬物送達総説(Advanced Drug Delivery Reviews)」、H. Bundgard, 8, 1-38, (1992)；J. Pharm. Sci., 77,285 (1988)；Chem. Pharm. Bull., N. Nakeyaらの論文、32, 692 (1984)；「新規送達システムとしてのプロドラッグ(Pro-drugs as Novel Delivery Systems)」、T. Higuchi及びV. Stella, 14 A.C.S.Symposium Series、並びに「薬物設計におけるバイオリバーシブルキャリア(Bioreversible Carriers in Drug Design)」、E.B. Roche編集、American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987に提供されており、これらは引用により本明細書中に組み込まれている。

20

30

【0297】

本発明は、本発明の化合物の治療的有効量を、それを必要とする被験者へ投与することを含む、炎症性疾患の治療及び予防法にも関する。

40

【0298】

本発明は、式I、II、又はIIIのTAK1インヒビターの治療的有効量を、それを必要とする被験者へ投与することを含む、炎症性疾患の治療及び予防法にも関する。

【0299】

本発明の方法の別の態様は、式I、II、又はIIIのMMP1発現を阻害する化合物の治療的有効量を投与することを含む、異常なMMP1発現により特徴付けられる状態の治療及び予防法に関する。

【0300】

本発明の方法の更なる態様は、式I、II、又はIIIの化合物の治療的に有効にMMP1発現を

50

阻害する量を投与することを含む、細胞外マトリックスの分解に関連した疾患から選択された状態の治療又は予防法である。

【0301】

本発明の方法のより更なる態様は、式I、II、又はIIIの化合物の治療的に有効にMMP発現を阻害する量を投与することを含む、MMP1の異常な細胞発現に関連した疾患から選択された状態の治療又は予防法である。

【0302】

本発明の方法の特別な実施態様は、式I、II、又はIIIの化合物の治療的有効量を、それを必要とする被験者へ投与することを含む、RAの治療又は予防法である。

【0303】

本発明は同じく、本発明の化合物であるTAK1インヒビターの投与により、予防、改善もしくは解消される状態、又は異常なコラゲナーゼ活性を特徴とする状態、又は炎症に関連する疾患から選択された状態の治療又は予防のため、最も好ましくは関節リウマチの治療のための医薬品の製造における本化合物の使用にも関する。

【0304】

本発明の化合物の被験患者への投与とは、自己投与及び他人による投与の両方を含む。この患者は、存在する疾患もしくは医学的状态のための治療を必要としているか、又は骨代謝の混乱により影響を受ける疾患もしくは医学的状态のリスクを防止もしくは低下するための予防的治療を欲している。本発明の化合物は、被験患者へ、経口的、経皮的、吸入、注射により、経鼻的、経直腸的又は徐放型製剤により、送達されてよい。

【0305】

本方法の好ましい投薬計画は、患者における細胞外マトリックス分解の異常なレベルを低下するのに十分な期間、及び好ましくは該分解の原因である自己永続的なプロセスを終結するのに十分な期間の、本発明の化合物のマトリックスメタロプロテアーゼ阻害有効量の、炎症により特徴付けられる病態に罹患した被験者への投与を含む。本方法の特別な実施態様は、本発明の化合物のMMP1発現-阻害の有効量を、関節リウマチに罹患しているか又はこれを発症し易い被験患者へ、該患者の関節内のコラーゲン及び骨の分解を各々低下又は防止するのに十分な期間、並びに好ましくは該分解の原因である自己永続的なプロセスを終結するのに十分な期間投与することを含む。

【0306】

そのような化合物の毒性及び治療的有効性は、例えば、LD₅₀(集団の50%が死亡する投与量)及びED₅₀(集団の50%で治療的に有効である投与量)を決定するための、細胞培養又は実験動物における標準の薬学的手順により決定することができる。毒性作用と治療的作用の間の投与量の比は、治療係数であり、これは比LD₅₀/ED₅₀として表すことができる。大きい治療係数を示す化合物が好ましい。毒性副作用を示す化合物を使用することはできるが、非感染細胞の損傷の可能性を最小化し、これにより副作用を軽減するために、そのような化合物を罹患組織部位への標的化する送達システムのデザインには、注意を払わなければならない。

【0307】

細胞培養アッセイ及び動物試験から得られるデータは、ヒトにおける使用のための用量範囲を処方する際に使用することができる。そのような化合物の用量は、ほとんど又は全く毒性がないED₅₀を含む循環血中濃度の範囲内であることが好ましい。この用量は、使用される剤形及び利用される投与経路に応じて、この範囲内を変動することができる。本発明の方法において使用される任意の化合物に関して、治療的有効投与量は、最初に細胞培養アッセイから推定することができる。投与量は、動物モデルにおいて、細胞培養において決定されたIC₅₀(すなわち、最大の半分の症状の阻害を達成する試験化合物の濃度)を含む循環血漿中濃度範囲を実現するように処方されてよい。そのような情報は、ヒトにおいて有用な投与量をより正確に決定するために使用することができる。血漿中レベルは、例えば、高速液体クロマトグラフィーにより測定することができる。

【0308】

被験患者へ投与される本発明の化合物の好ましい治療的有効量は、1日1~3回投与される約0.1mg/kg~約10mg/kgである。例えば、本方法の有効な投与計画は、該本発明の化合物の約5mg~約1000mgの1日1~3回の投与であってよい。しかし、任意の特定の被験患者に関する具体的な投与量レベルは、年齢、体重、全身の健康状態、性別、食事、投与時間、投与経路、排泄率、併用薬、及び特定の炎症状態の重症度を含む様々な要因に応じて変動することは理解されるであろう。その状態の進行を防止、対抗、又は停止するために必要な治療的有効量又は予防的有効量を決定する目的に関するこれらの要因の考察は、通常の技術の臨床医の十分に範囲内である。

【0309】

本発明の化合物は、投与に適した医薬組成物へ混入することができる。そのような組成物は、典型的には、本発明の化合物を少なくとも1種及び医薬として許容し得る担体を少なくとも1種含有する。本明細書において使用される用語「医薬として許容し得る担体」は、例えば乳糖、ステアリン酸マグネシウム、白土、ショ糖、タルク、ステアリン酸、ゼラチン、カンテン、ペクチン、アカシアゴムなどの固形担体；並びに、例えば植物油、落花生油及び滅菌水などの、液体；医薬投与において適合性がある溶媒、分散媒、コーティング剤、抗菌剤及び抗真菌剤、等張剤及び吸収遅延剤などのいずれか及び全てを含むことが意図されている。この医薬として許容し得る担体のリストは、限定として構築されるものではない。医薬としての活性物質のためのそのような媒体及び作用物質の使用は、当該技術分野において周知である。通常の媒体又は作用物質が本活性化化合物と適合不能である場合を除き、本組成物におけるそれらの使用が意図されている。補助的活性化化合物も、本組成物に混入することができる。

10

20

【0310】

本発明の医薬組成物は、その意図された投与経路と適合性があるように製剤される。投与経路の例は、例えば静脈内、皮内、皮下などの非経口、経口(例えば吸入)、経皮(外用)、経粘膜的、及び経直腸投与を含む。非経口、皮内、又は皮下適用のために使用される液剤又は懸濁剤は、以下の成分を含有することができる：無菌希釈剤、例えば注射用水、食塩水、不揮発性油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、又は他の合成溶媒など；抗菌剤、例えばベンジルアルコール又はメチルパラベンなど；抗酸化剤、例えばアスコルビン酸又は亜硫酸水素ナトリウムなど；キレート剤、例えばエチレンジアミン四酢酸など；緩衝剤、例えば酢酸塩、クエン酸塩又はリン酸塩など、並びに、張度調節剤、例えば塩化ナトリウム又はデキストロースなど。pHは、塩酸又は水酸化ナトリウムなどの、酸又は塩基により調節することができる。この非経口調製物は、ガラス又はプラスチックで製造されたアンプル、ディスプレイブル注射器又は反復投与用バイアル内に封入することができる。

30

【0311】

注射用途に適した医薬組成物は、無菌水溶液(水溶性の場合)又は分散液、及び無菌注射用液剤又は分散剤の用時調製のための無菌散剤を含む。静脈内投与に関して、好適な担体は、生理食塩水、静菌水、Cremophor EL(商標)(BASF社、Parsippany, NJ)又はリン酸緩衝食塩水(PBS)を含む。全ての場合において、本組成物は、無菌でなければならず、かつ容易に注射器から流出される程度に流動性でなければならない。これは、製造及び貯蔵条件下で安定していなければならない、かつ細菌及び真菌などの微生物の夾雑作用に対し保存されなければならない。本担体は、例えば水、エタノール、ポリオール(例えばグリセロール、プロピレングリコール、及び液体ポリエチレングリコールなど)、及びそれらの好適な混合物を含む、溶媒又は分散媒であることができる。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用によるか、分散液の場合は必要な粒子サイズの維持によるか、及び界面活性剤の使用により、維持することができる。微生物の作用の防止は、様々な抗菌剤及び抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサルなどにより達成することができる。多くの場合、組成物中に、等張化剤、例えば糖類、マンニトール、ソルビトールなどのポリアルコール、塩化ナトリウムを含むことは好ましいであろう。注射用組成物の持続吸収は、吸収を遅延する作用物質、例えば

40

50

モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンを組成物中に含有することによりほぼもたらすことができる。

【0312】

無菌注射用液剤は、先に列記した成分の1種又は組み合わせと共に、必要量の適切な溶媒中に、活性化化合物(例えば本発明の実施態様の化合物)を混入し、引き続き濾過滅菌することにより、調製することができる。一般に本活性化化合物の、先に列記されたものからの基本的分散媒及び必要な他の成分を含有する無菌ビヒクルへの混入により、分散液が調製される。無菌注射用液剤の調製のための無菌散剤の場合の好ましい調製法は、本活性成分に、任意の追加の所望の成分を加えた予め濾過滅菌された溶液から、それらの散剤を生じる、真空乾燥及び凍結乾燥である。

10

【0313】

経口組成物は一般に、不活性希釈剤又は食用担体を含む。これらは、ゼラチンカプセル剤中に封入するか、又は錠剤に圧縮することができる。経口の治療的投与を目的として、本活性化化合物は、賦形剤と共に混入し、かつ錠剤、トローチ剤、又はカプセル剤の形で使用することができる。経口組成物は、含嗽剤として使用するための液体担体を使用し調製することもでき、ここで液体担体中の本化合物は、経口適用され、かつ口内洗浄(swuish)し、吐くか又は嚥下される。

【0314】

医薬として相溶性がある結合剤及び/又は補助物質と、本組成物の一部として含有することができる。錠剤、丸剤、カプセル剤、トローチ剤などは、以下の成分又は同様の性質の化合物のいずれかを含有することができる：微晶質セルロース、トラガカントガム又はゼラチンなどの結合剤；デンプン又は乳糖などの賦形剤；アルギン酸、Primogel、又はトウモロコシデンプンなどの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウム又はSterotesなどの滑沢剤；コロイド状二酸化ケイ素などの直打用滑沢剤；ショ糖又はサッカリンなどの甘味剤；あるいは、ペパーミント、サリチル酸メチル、又はオレンジ香料などの香味剤。

20

【0315】

吸入による投与に関して、本化合物は、例えば二酸化炭素のような気体の、好適な噴射剤を含んでいる加圧容器もしくはディスペンサーからのエアゾールスプレー、又はネブライザーの形で送達される。

【0316】

全身投与も同じく、経粘膜的又は経皮的手段によることができる。経粘膜又は経皮投与に関して、透過されるべき障壁に適した浸透剤が、本製剤において使用される。そのような浸透剤は、当該技術分野において一般に公知であり、かつ例えば経粘膜投与に関して、界面活性剤、胆汁酸塩、及びフシジン酸誘導体を含む。経粘膜投与は、鼻腔スプレー又は坐薬の使用により実現することができる。経皮投与に関して、活性化化合物は、当該技術分野において一般に公知のように、軟膏、傷薬、ゲル剤又はクリーム剤に製剤される。

30

【0317】

本化合物は、直腸送達のための坐薬(例えば、カカオバター及び他のグリセリドのような通常の坐薬基剤を伴う)又は停留浣腸の形で調製されることもできる。

【0318】

一実施態様において、本活性化化合物は、インプラント及びマイクロカプセル封入された送達システムを含む制御放出製剤のような、体からの迅速排泄に対し本化合物を保護する担体と共に調製される。エチレン酢酸ビニル、ポリ酸無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルソエステル及びポリ乳酸などの、生分解性、生体適合性ポリマーを使用することができる。そのような製剤の調製法は、当業者には明らかであろう。これらの物質は、Alza社及びNova Pharmaceuticals社から購入することもできる。リボソーム懸濁液(ウイルス抗原に対するモノクローナル抗体により感染細胞に標的化されたりリボソームを含む)も、医薬として許容し得る担体として使用することができる。これらは、当業者に公知の方法に従い調製することができる。

40

【0319】

50

容易な投与及び均一な用量のために、単位剤形の経口又は非経口組成物を製剤することは、特に利点である。本明細書において使用される単位剤形は、治療される被験者にとって単一の用量として適している物理的に個別の単位をいい；各単位は、必要な医薬担体に会合した、所望の治療作用をもたらすように計算された活性化合物の予め決定された量を含む。本発明の単位剤形の詳細は、活性化合物の独自の特徴及び実現されるべき特定の治療作用、及び個人の治療のためのそのような活性化合物の配合の技術分野における固有の制限に応じて指示されかつそれらに応じて直接変動する。

【0320】

本医薬組成物は、投与に関する説明書と一緒に、容器、パック、又はディスペンサーに含むことができる。

10

【0321】

本発明の実施態様の化合物は、式I、II又はIIIの化合物の塩、好ましくは医薬として許容し得る塩として提供されてよい。これらの化合物の医薬として許容し得る塩の例は、例えば酢酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、シュウ酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、安息香酸、サリチル酸、フェニル酢酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸及びp-トルエンスルホン酸などの有機酸、例えば塩酸及び硫酸などの無機酸に由来したものを含み、各々、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、塩酸塩及び硫酸塩などをもたらすもの、又は有機塩基及び無機塩基などの塩基から誘導されたものを含み、本発明の化合物の塩を形成するための好適な無機塩基の例は、アンモニア、リチウム、ナトリウム、カルシウム、カリウム、アルミニウム、鉄、マグネシウム、亜鉛などの水酸化物、炭酸塩、及び炭酸水素塩を含む。塩は、好適な有機塩基により形成することもできる。本発明の化合物との医薬として許容し得る塩基付加塩の形成に適したそのような塩基は、無毒でありかつ塩を形成するのに十分強力である有機塩基を含む。このような有機塩基は、当該技術分野において既に周知であり、かつアミノ酸、例えばアルギニン及びリシンなど、モノ-、ジ-又はトリヒドロキシアルキルアミン、例えばモノ-、ジ-及びトリエタノールアミンなど、コリン、モノ-、ジ-及びトリアルキルアミン、例えばメチルアミン、ジメチルアミン及びトリメチルアミンなど、グアニジン；N-メチルグルコサミン；N-メチルピペラジン；モルホリン；エチレンジアミン；N-ベンジルフェネチルアミン；トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン；などを含んでよい。

20

【0322】

本発明の実施態様の化合物の塩は、当該技術分野において周知の方法を用いる常法により調製されてよい。前記塩基性化合物の酸付加塩は、本発明の第一又は第二の態様に従い、必要な酸を含む水溶液もしくは水性アルコール溶液中に又は他の好適な溶媒中に、遊離の塩基化合物を溶解することにより調製されてよい。本発明の化合物が、酸性官能基を含む場合、該化合物の塩基塩は、該化合物を好適な塩基と反応することにより調製されてよい。酸性塩又は塩基性塩は、直接分離されるか、又はこの溶液を、例えば蒸発により濃縮することにより得ることができる。本発明の化合物は、溶媒和物又は水和物の形で存在してもよい。

30

【0323】

前記説明は事実上典型及び説明のためのものであり、かつ本発明及びその好ましい実施態様を例示することが意図されていることは当業者には理解されるであろう。慣習的な実験により、当業者は、本発明の精神から逸脱することなく行うことができる明らかな修飾及び変動を認めるであろう。従って本発明は、先の説明によつてのみではなく、以下の「特許請求の範囲」及びそれらの同等物により規定されることが意図される。

40

【0324】

本発明はここで、化合物及びそれらの製造法の具体的な実施例を参照し、詳細に説明される。本明細書において、実施態様は、明確かつ簡潔な明細書の記載を可能にするために説明されているが、実施態様は、本発明から逸脱しないならば、様々に組み合わせるか又は分離することができることは理解されるであろう。

【実施例】

50

【 0 3 2 5 】

(実施例)

(分析法)

LC-MS/UV/ELS分析を、Shimadzu LC-10AD vpシリーズHPLCポンプ及び二重波長UV検出器、Gilson 215自動サンプラー、Sedex 75cエバポレート光散乱(ELS)検出器、及びPE/Sciex API 150EX質量分析計からなる装置において行った。ELS検出器は、温度40 及びN₂圧3.3 atmに設定した。ELS検出器上に設定した増幅率(gain)は、出力シグナルを定量範囲内に維持するために、必要に応じて変動した。Turbo IonSpray源を、API 150上で、イオンスプレー電圧5kV、温度300 、並びにオリフィス電圧及びリング電圧、各々、5V及び175Vで使用した。陽イオンは、160~650m/zのQ1でスキャンした。5.0 µL注入を、4.6×50mm又は4.6×100mmのいずれかのPhenomenex Gemini 5 µm C18カラム上で、各試料について行った。

10

【 0 3 2 6 】

分取的分離について最良のシステムを確定するために、各々粗化合物の2つの分析を、異なる移動修飾剤(mobile modifier)で実行した。第一の移動相は、HPLC等級水中の10.0mM炭酸アンモニウム(A)及び無希釈のHPLC等級のアセトニトリル(B)からなった。第二の系は、HPLC等級水中の0.1%ギ酸(A)及びHPLC等級アセトニトリル中の0.075%ギ酸(B)からなった。これらの移動相は、各々、ほぼpH8.5及びpH3.8であった。各方法で使用した勾配は、表1及び2に示している。これらの化合物の精製及び分析時に、塩基性条件下での明らかな分解、及び酸性条件下での保持の欠如を含む、様々な問題点が生じた。従っていくつかの異なる方法を使用した。前述のように、粗生成物分析は、それぞれ、表1及び2に列記された勾配の炭酸アンモニウム及びギ酸の両方で行った。収集された画分の分析は、表2に列記された勾配のギ酸により行った。最終生成物の分析は、表1、2、3、4又は5に列記された勾配のひとつを用いて行った。

20

【 0 3 2 7 】

分析データは、PE/Sciex Analystソフトウェアによる積分を含む専用の自動ルーチンを用いて処理しかつ解析し、Microsoft Excelによりデータを組織化した。幅1.0m/zでの関心対象の質量に関する抽出されたイオンクロマトグラム(XIC)の作製により、MS及びUVクロマトグラム間を相関した。デザインされた化合物を表していることを同定するためには、XICのピーク強度は、少なくとも1,000,000カウント/スキャン(cps)である必要があった。次にこのXICピークの保持時間を、UVクロマトグラムの積分と比較し、XIC保持時間からのUVピークの差し引き(offset)が 0.06分である場合には、その純度を所望の生成物の代表とした。

30

【表 1】

表1
(NH₄)₂CO₃ 勾配(粗/最終)

時間 (分)	流量 (mL/分)	% A	% B
0.00	2.0	95	5
4.00	2.0	5	95
5.80	2.0	5	95
6.00	2.0	95	5
7.00	2.0	95	5

表4
HCOOH 勾配(最終)

時間 (分)	流量 (mL/分)	% A	% B
0.00	2.0	95	5
5.00	2.0	0	100
7.80	2.0	0	100
8.00	2.0	95	5
9.50	2.0	95	5

10

表2
HCOOH 勾配(粗/分画/最終)

時間 (分)	流量 (mL/分)	% A	% B
0.00	2.0	95	5
4.00	2.0	0	100
5.80	2.0	0	100
6.00	2.0	95	5
7.00	2.0	95	5

表5
HCOOH 勾配(最終)

時間 (分)	流量 (mL/分)	% A	% B
0.00	2.0	95	5
1.00	2.0	95	5
5.00	2.0	0	100
5.80	2.0	0	100
6.00	2.0	95	5
7.00	2.0	95	5

20

表3
HCOOH 勾配(最終)

時間 (分)	流量 (mL/分)	% A	% B
0.00	2.0	98	2
1.00	2.0	90	10
5.00	2.0	0	100
5.80	2.0	0	100
6.00	2.0	95	2
7.00	2.0	95	2

30

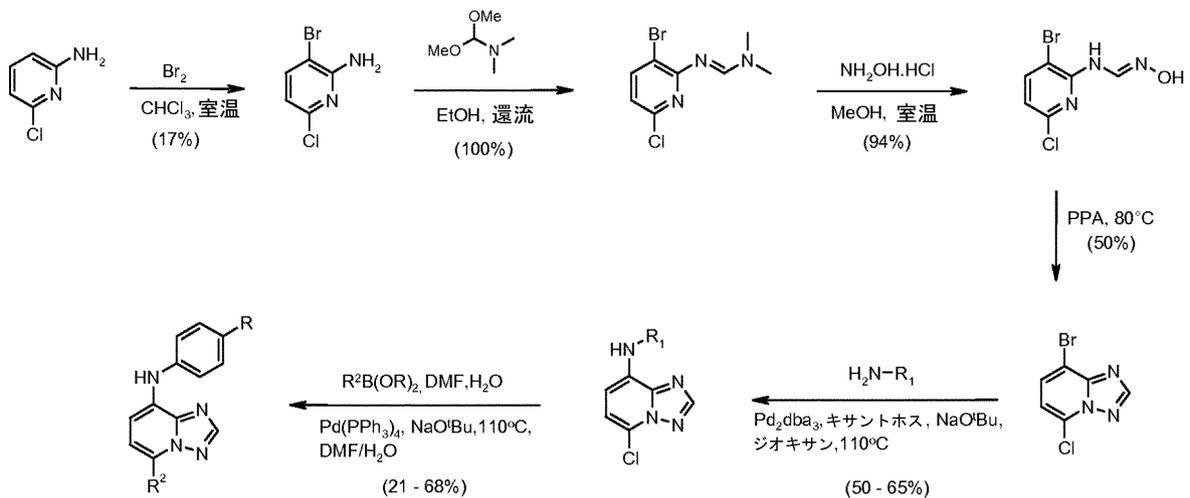
【 0 3 2 8 】

(本発明の化合物の合成調製)

本発明の化合物は、下記スキームに従い製造することができる。

(一般的合成経路A)

【化50】

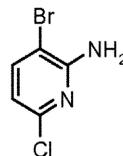


10

(A : 中間体)

(A.1 3-プロモ-6-クロロ-ピリジン-2-イルアミン)

【化51】



20

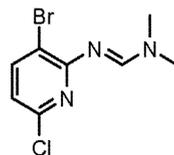
6-クロロ-ピリジン-2-イルアミン (5g, 38.89mmol) を、クロロホルム (250mL) に溶解し、クロロホルム (50mL) 中の臭素 (1.33mL, 26mmol) の溶液を、1時間かけてゆっくり添加した。この添加時に、沈殿 (出発材料の臭化水素酸塩) が形成された。一晩攪拌した後、反応混合物を濾過し、濾液を蒸発させ、残渣を、酢酸エチルと1M炭酸ナトリウム溶液の間で分配した。有機相を分離し、蒸発させ、固形残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル中15%酢酸エチル) により精製し、表題化合物 (1.44g, 17%) を固形物として得た。この材料に、次の3反応工程を実行した。

30

【0329】

(A.2 N'-(3-プロモ-6-クロロ-ピリジン-2-イル)-N,N-ジメチル-ホルムアミジン)

【化52】



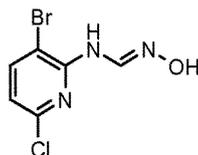
40

エタノール (35mL) に溶解した3-プロモ-6-クロロ-ピリジン-2-イルアミン (1.43g, 6.89mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (1.14mL, 8.62mmol) の混合物を、75分間還流した。この反応混合物を真空において蒸発させ、表題化合物 (1.89g, 100%) を得た。

【0330】

(A.3 N-(3-プロモ-6-クロロ-ピリジン-2-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン)

【化53】

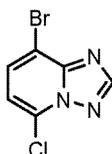


メタノール(30mL)中のN'-(3-ブromo-6-クロロ-ピリジン-2-イル)-N,N-ジメチル-ホルムアミジン(1.89g, 6.89mmol)の溶液へ、塩酸ヒドロキシルアミン(0.67g, 9.65mmol)を一度に添加した。この反応液を、室温で1時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、固形残渣を冷(氷冷した)水で処理し、濾過により収集した。沈殿を、水(2×)及び石油エーテル(2×)で洗浄し、真空において乾燥し、表題化合物(1.62g, 94%)を白色固形物として得た。

【0331】

(A.4 8-ブromo-5-クロロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン)

【化54】

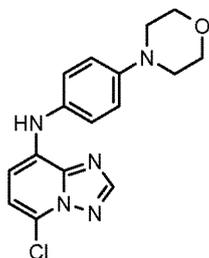


N-(3-ブromo-6-クロロ-ピリジン-2-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン(1.62g, 6.47mmol)を、ポリリン酸(20g)により、80℃で1時間45分処理した。室温へ冷却後、反応混合物へ水(200mL)を添加した。得られた溶液を、固形NaHCO₃を少量ずつ慎重に添加することにより、pH8とした。この透明な溶液を、ジクロロメタンで3回抽出した。有機相を、MgSO₄上で乾燥し、濾過し、蒸発させた。固形残渣(1.44g)を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、石油エーテル：ジクロロメタン：酢酸エチル4：4：0.7)により精製し、表題化合物(0.75g)を固形物として生じた。

【0332】

(A.5 (5-クロロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-アミン)

【化55】



無水トルエン中の8-ブromo-5-クロロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(160mg, 0.69mmol)、4-モルホリン-4-イル-フェニルアミン(135mg, 0.76mmol)、ナトリウム-tert-ブトキシド(93mg, 0.96mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(13mg, 13.76μmol)及びキサントホス(16mg, 27.52μmol)の懸濁液を、窒素大気下、密封チューブ内で、90℃で16時間加熱した。この反応混合物を蒸発乾固させ、残渣をジクロロメタンと10%クエン酸水溶液間で分配した。有機相を更に水(1×)及びブライン(1×)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させた。固形残渣(207mg)を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール97：3)により精製し、表題化合物(70mg)を固形物として得た。

10

20

30

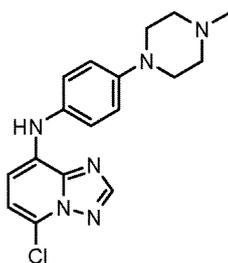
40

50

【 0 3 3 3 】

(A.6 (5-クロロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-アミン)

【化 5 6】



10

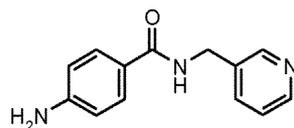
ジオキサン中の8-プロモ-5-クロロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(100mg, 0.43mmol)、4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミン(91mg, 0.47mmol)、ナトリウム-tert-ブトキシド(58mg, 0.6mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(39mg, 40 μ mol)及びキサントホス(50mg, 90 μ mol)の溶液を、窒素通気により1分間脱気し、密封チューブ内で、マイクロウェーブ(CEM Explorer)中で窒素大気下、110 $^{\circ}$ Cで45分間照射した。ジクロロメタンの添加後、この懸濁液を、シリカプラグを通して濾過し、濾液を蒸発させ、ジクロロメタンにより2回ストリッピングした。この残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール中7N NH₃ 95 : 5)により精製し、表題化合物(95mg)を泡状物として得た。

20

【 0 3 3 4 】

(A.7 4-アミノ-N-ピリジン-3-イルメチル-ベンズアミド)

【化 5 7】



30

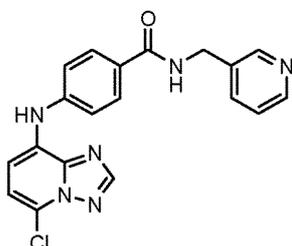
丸底フラスコ内で、ジクロロメタン(150mL)中の4-アミノ-安息香酸(2g, 14.58mmol)、C-ピリジン-3-イル-メチルアミン(1.48mL, 14.58mmol)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt, 2.17g, 16.04mmol)及びトリエチルアミン(4.06mL, 29.16mmol)の懸濁液を、0 $^{\circ}$ Cに冷却し、EDCI \cdot HCl(3.08g, 16.04mmol)を添加した。この反応混合物を室温で20時間攪拌した。溶媒を真空において除去し、氷冷した水を添加した。沈殿を濾過により収集し、1N NaOHで1回、水で3回、石油エーテルで2回洗浄し、真空において乾燥し、表題化合物(2.56g)を固形物として得た。

【 0 3 3 5 】

(A.8 4-(5-クロロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イルアミノ)-N-ピリジン-3-イルメチル-ベンズアミド)

40

【化 5 8】



50

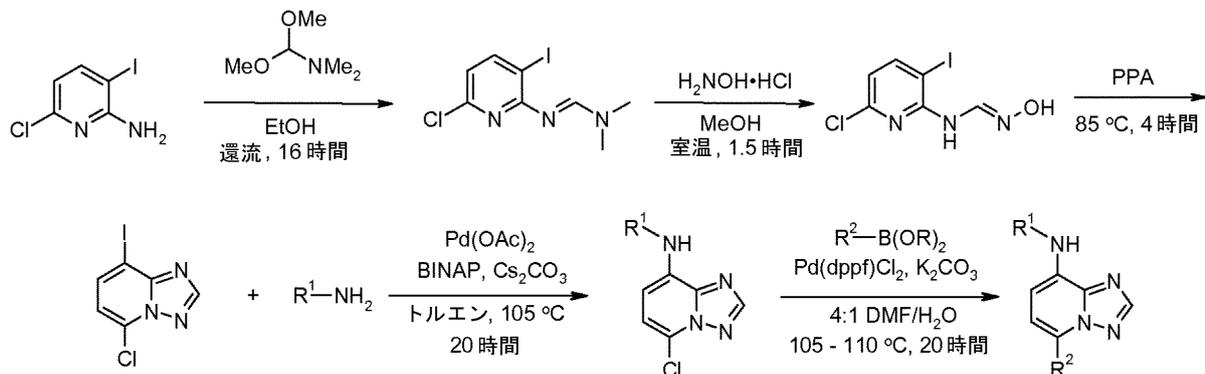
ジオキサン中の8-プロモ-5-クロロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(100mg, 0.43mmol)、4-アミノ-N-ピリジン-3-イルメチル-ベンズアミド(108mg, 0.48mmol)、ナトリウム-tert-ブトキシド(58mg, 0.6mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(39mg, 40 μ mol)及びキシントホス(50mg, 90 μ mol)の溶液を、窒素通気により1分間脱気し、密封チューブ内で、マイクロウェーブ(CEM Explorer)中で窒素大気下、110 $^{\circ}$ Cで30分間照射した。溶媒を蒸発させ、パラジウム触媒を除去するために、粗生成物をジクロロメタンに溶解し、濾過した。この残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール中7N NH₃ 95:5)により精製し、表題化合物(117mg)を固形物として得た。

【0336】

10

(一般的合成経路B)

【化59】

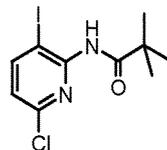


20

(B: 足場合成: 実施例手順)

(B.1 N-(6-クロロ-3-ヨードピリジン-2-イル)ピバルアミド)

【化60】



30

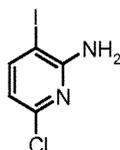
無水THF(150mL)中のN-(6-クロロピリジン-2-イル)ピバルアミド(15.8g, 74.2mmol)の溶液へ、窒素大気下、-78 $^{\circ}$ Cで、ペンタン中1.7M t-ブチルリチウム(96mL, 163mmol, 2.2eq.)を0.5時間かけて滴下(滴下漏斗)した。次にこの反応混合物を-78 $^{\circ}$ Cで3時間攪拌し、その後THF(60mL)中のヨウ素(22.6g, 89mmol, 1.2eq.)を一度にゆっくり添加した。10分後、冷却浴を取り外し、この反応液を室温に温め、2時間攪拌した。その後この反応混合物へ塩酸(1M, 75mL)を添加した。この反応混合物を、真空(回転蒸発器)において濃縮し、THFを除去し、得られた混合物を酢酸エチル(800mL)で抽出した。これらの相を分離し、有機層を1M Na₂S₂O₃水溶液(100mL)、ブライン(300mL \times 2)、水(300mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、蒸発させた。粗生成物を、DCM/ヘキサン(1:4)から再結晶し、形成された固形物を濾過により収集し、N-(6-クロロ-3-ヨードピリジン-2-イル)ピバルアミドを白色結晶固形物(17.2g)としてもたらした。この濾液を蒸発させ、残渣を、シリカゲルカラム(ヘキサン/EtOAc, 9/1)上でのクロマトグラフィーにかけ、追加の生成物(2.5g)をもたらした。全体でN-(6-クロロ-3-ヨードピリジン-2-イル)ピバルアミド19.7g(収率78%)を得た。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆), 9.86 (s, 1H), 8.30 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.4Hz, 1H), 1.23 (s, 9H)。LCMS-ESI (m/z): C₁₀H₁₂ClIN₂Oの理論値337.9; [M+H]⁺実測値339.0。

40

【0337】

(B.2 6-クロロ-3-ヨードピリジン-2-アミン)

【化 6 1】



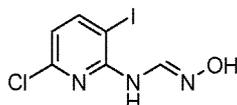
ジオキサン(80mL)中のN-(6-クロロ-3-ヨードピリジン-2-イル)ピバルアミド(17.0g, 50.2mmol)の溶液へ、2N HCl水溶液(50mL)を添加し、得られた混合物を、105 で2時間攪拌した。室温に冷却後、反応混合物を、飽和NaHCO₃水溶液(200mL)へゆっくり注ぎ、得られた混合物を酢酸エチル(400mL×3)で抽出した。一緒にした有機抽出液を、ブライン(300mL×3)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、溶媒を回転蒸発器上で蒸発させ、6-クロロ-3-ヨードピリジン-2-アミンを明茶色固形物(12.8g, 収率100%)としてもたらした。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆), 7.85 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.36 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.50 (br s, 2H)。LCMS S-ESI (m/z) : C₅H₄ClIN₂の理論値253.9 ; [M+H]⁺ 実測値255.3。

10

【 0 3 3 8】

(B.3 (E)-N-(6-クロロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-N'-ヒドロキシホルムイミドアミド)

【化 6 2】



20

6-クロロ-3-ヨードピリジン-2-アミン(22.4g, 0.088mol)及びN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(19.5mL, 0.147mol)を、エタノール(300mL)に溶解した。この混合物を攪拌し、95 で16時間攪拌し、その後溶媒を蒸発させ、油状の残渣(27.2g, 99%回収)をもたらし、これは更に精製することなく次工程で使用することができる。LCMS純度 : UV 254nm検出により95% ; LCMS-ESI (m/z) : C₈H₉ClIN₃の理論値308.9 ; [M+H]⁺ 実測値309.9。

【 0 3 3 9】

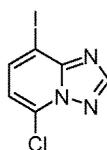
この残渣を、メタノール(300mL)に溶解し、塩酸ヒドロキシルアミン(9.2g, 0.132mol)で、室温で1.5時間処理した。(E)-N-(6-クロロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-N'-ヒドロキシホルムイミドアミドを、反応混合物から沈殿させ、濾過により収集した。濾液を当初の容積のほぼ半量まで濃縮し、生成物の第二の収穫物を濾過により分離した。これら2種の沈殿を一緒にし、帯黄白色固形物として(E)-N-(6-クロロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-N'-ヒドロキシ-ホルムイミドアミド(13.8g, 53%)をもたらし。LCMS純度 : UV 254nm検出により100% ; LCMS-ESI (m/z) : C₆H₅ClIN₃Oの理論値296.9 ; [M+H]⁺ 実測値298.2。

30

【 0 3 4 0】

(B.4 5-クロロ-8-ヨード-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン)

【化 6 3】



40

(E)-N-(6-クロロ-3-ヨードピリジン-2-イル)-N'-ヒドロキシホルムイミドアミド(6.0g, 0.02mol)を、ポリリン酸(40g)により、攪拌しながら80 で4時間処理した。この反応混合物を、冷水(100mL)に希釈し、その後10N水酸化ナトリウム水溶液でpH8に中和した。この水溶液を、ジクロロメタン(100mL×3)で抽出した。一緒にした有機抽出液を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50mL)、ブライン(30mL×3)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濾液を濃縮し、帯黄白色固形物として5-クロロ-8-ヨード-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(5.6g, 94%)を得た。LCMS純度 : UV 254nm検出により95% ; LCMS-ESI (m/

50

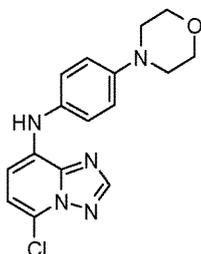
z) : $C_6H_3ClIN_3$ の理論値278.9 ; $[M+H]^+$ 実測値279.9。 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) 8.63 (s, 1H), 8.15 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=7.8$ Hz, 1H)。

【0341】

(C : Buchwald反応)

(C.1 5-クロロ-N-(4-モルホリノフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン)

【化64】



10

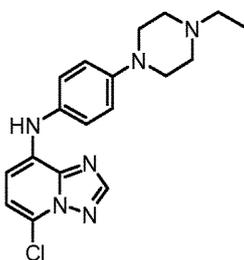
窒素大気下のトルエン(200mL)中の5-クロロ-8-ヨード-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(5.00g, 17.9mmol)、4-モルホリノアニリン(3.51g, 19.6mmol, 1.1eq)、BINAP(1.11g, 1.79mmol, 0.1eq.)及び炭酸セシウム(23.3g, 71.6mmol, 4eq.)の混合物へ、酢酸パラジウム(401mg, 1.79mmol, 0.1eq.)を添加した。反応混合物を、105 で一晚(20時間)攪拌した。室温に冷却後、反応混合物を濾過し、固形物をDCM/MeOH(9:1, 100mL)で洗浄した。一緒にした有機溶液を蒸発させ、黑色残渣をもたらし、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/DCM/EtOAc/ MeOH中2N NH_3 25:20:5:1溶離)により精製し、生成物を明茶色固形物(4.51g, 76%)として得た。 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) 8.53 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.21 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.74 (m, 4H), 3.07 (m, 4H)。LCMS-ESI (m/z) : $C_{16}H_{16}ClN_5O$ の理論値329.1 ; $[M+H]^+$ 実測値330.4。

20

【0342】

(C.2 5-クロロ-N-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン)

【化65】



30

トルエン(10mL)中の5-クロロ-8-ヨード-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(279.5mg, 1.0mmol)、4-(4-エチルピペラジン-1-イル)アニリン(246mg, 1.2mmol, 1.2eq)、BINAP(62.3mg, 0.1mmol, 0.1eq.)及び炭酸セシウム(1.3g, 4.0mmol, 4eq.)の混合物へ、アルゴン大気下で、酢酸パラジウム(22.4mg, 0.10mmol, 0.1eq.)を添加した。この反応混合物を、110 で一晚(20時間)攪拌した。室温に冷却後、反応混合物を濾過し、固形物をDCM/MeOH(9:1, 20mL)で洗浄した。一緒にした有機溶液を蒸発させ、黑色残渣をもたらし、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM中1~3%2N NH_3)により精製し、表題生成物を灰色固形物(228mg, 収率63.8%)として得た。 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): 8.56 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.21 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.11 (m, 4H), 2.45 (m, 4H), 2.39 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.04 (t, $J=7.2$ Hz, 3H) ; LCMS-ESI (m/z) : $C_{18}H_{21}ClN_6$ $C_{16}H_{16}ClN_5O$ の理論値 356.

40

50

1; [M+H]⁺ 実測値357.2。

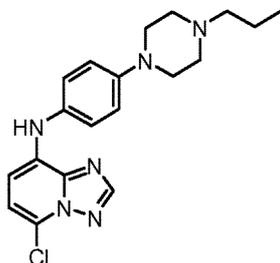
【0343】

下記の化合物を、先のBuchwald反応のC.2において説明した手順に従い合成した：

【0344】

(C.3 5-クロロ-N-(4-(4-プロピルピペラジン-1-イル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン)

【化66】



10

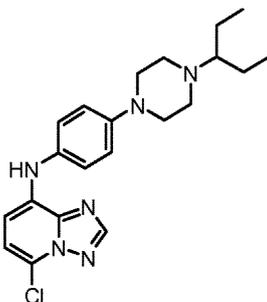
300mg、収率80%。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 8.56 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.22 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.16 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.95 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.86 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.10 (m, 4H), 2.45 (m, 4H), 2.27 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.46 (sextet, J=7.2Hz, 2H), 0.87 (t, J=7.2Hz, 3H); ESI-MS m/z 371.2 (M+1)⁺。

20

【0345】

(C.4 5-クロロ-N-(4-(4-(ペンタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン)

【化67】



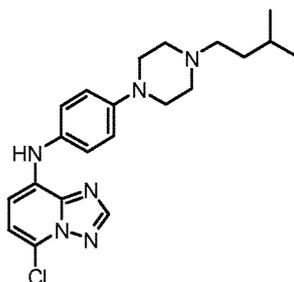
30

290mg、収率72.7%；LCMS-ESI (m/z) : C₂₁H₂₇ClN₆の理論値398；[M+H]⁺ 実測値399。

【0346】

(C.5 5-クロロ-N-(4-(4-イソペンチルピペラジン-1-イル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン)

【化68】



40

310mg、収率77.7%；¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 8.55 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.21 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.16 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.95 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.86 (d, J=8.

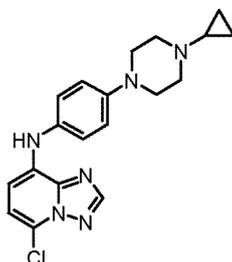
50

4Hz, 1H), 3.09 (m, 4H), 2.45 (m, 4H), 2.32 (t, J=7.5Hz, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.35 (m, 2H), 0.88 (d, J=6.9Hz, 6H); LCMS-ESI (m/z): C₂₁H₂₇ClN₆の理論値398; [M+H]⁺ 実測値399。

【0347】

(C.6 5-クロロ-N-(4-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン)

【化69】



10

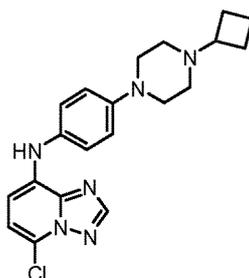
¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 8.55 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.21 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.16 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.95 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.86 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.06 (m, 4H), 2.68 (m, 4H), 1.66 (m, 1H), 0.5-0.4 (m, 2H), 0.4-0.3 (m, 2H); LCMS-ESI (m/z): C₁₉H₂₁ClN₆の理論値368; [M+H]⁺ 実測値369。

20

【0348】

(C.7 5-クロロ-N-(4-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン)

【化70】



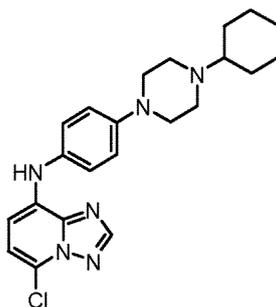
30

収率76%; LCMS-ESI (m/z): C₂₀H₂₃ClN₆の理論値382; [M+H]⁺ 実測値383。

【0349】

(C.8 5-クロロ-N-(4-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン)

【化71】



40

収率56%。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 8.55 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.21 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.16 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.94 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.86 (d, J=8.1Hz, 1H)

50

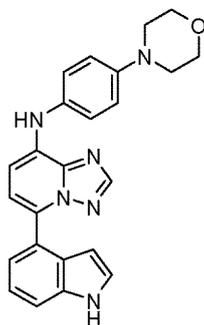
, 3.08 (m, 4H), 2.63 (m, 4H), 2.26 (m, 1H), 1.85-1.70 (m, 4H), 1.65-1.50 (m, 1H), 1.25-1.10 (m, 5H); LCMS-ESI (m/z): $C_{22}H_{27}ClN_6$ の理論値410; $[M+H]^+$ 実測値411。

【0350】

(D: Suzuki 反応の例)

(D.1 [5-(1H-インドール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル]-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-アミン)

【化72】



10

バイアル(40mL)に、5-クロロ-N-(4-モルホリノフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン(99mg, 0.3mmol)、炭酸カリウム(207mg, 1.5mmol, 5eq.)、1H-インドール-4-イルボロン酸(72mg, 0.45mmol, 1.5eq)、Pd(dppf)Cl₂(0.03mmol, 22mg, 0.1eq.)、DMF(4mL)、及び水(1mL)を添加した。この反応混合物を、アルゴンをフラッシュすることにより脱酸素し、その後105~110 で20時間加熱した。室温に冷却後、酢酸エチル(10mL)を添加し、これらの相を分離し、有機抽出液をセライトパッドを通して濾過した。濾液を蒸発させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM中1~5% 7N NH₃)により精製し、[5-(1H-インドール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル]-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-アミン(70mg, 57%)をもたらした。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆), 11.27 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.42 (dd, J=0.9, 6.9Hz, 1H), 7.37 (t, J=3.0Hz, 1H), 7.28 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.02 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.96 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.24 (m, 1H), 3.74 (m, 4H), 3.07 (m, 4H)。LCMS純度: UV 220nm検出により99%; LCMS-ESI (m/z): $C_{24}H_{22}N_6O$ の理論値410.1; $[M+H]^+$ 実測値411.4。

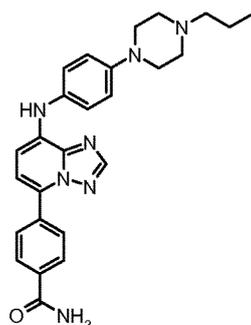
20

30

【0351】

(D.2 4-(8-(4-(4-プロピルピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ベンズアミド)

【化73】



40

反応バイアル(40mL)へ、5-クロロ-N-(4-(4-プロピルピペラジン-1-イル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン(55mg, 0.15mmol)、炭酸カリウム(104mg, 0.75mmol, 5eq.)、4-カルバモイルフェニルボロン酸(50mg, 0.30mmol, 2eq)、Pd(dppf)Cl₂ (20mg, 15%)、ジオキサン(4.0mL)及び水(1.0mL)を添加した。この反応混合物を脱気し、アルゴンを充填した。この反応液を、105~110 で20時間加熱した。室温に冷却後、酢酸エチ

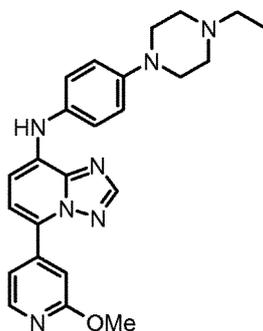
50

ル(10mL)を各反応バイアルに添加した。有機相を、セライトパッドを通して濾過し、その後蒸発させ、無水の残渣を得、これを分取HPLCにより精製し、表題化合物28.9mgを収率42.2%で得た；LCMS-ESI (m/z) : C₂₆H₂₉N₇Oの理論値455；[M+H]⁺ 実測値456。

【0352】

(D.3 N-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル)フェニル)-5-(2-メトキシピリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン)

【化74】



10

反応バイアル(40mL)へ、5-クロロ-N-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン(110mg, 0.3mmol)、炭酸カリウム(207mg, 1.5mmol, 5eq.)、2-メトキシピリジン-4-イルボロン酸(70mg, 0.45mmol, 1.5eq)、Pd(dppf)Cl₂(44mg, 20%)、ジオキサン(4.0mL)及び水(1.0mL)を添加した。この反応混合物を脱気し、アルゴンを充填した。この反応液を、105~110℃で20時間加熱した。室温に冷却後、酢酸エチル(10mL)を各反応バイアルに添加した。有機相を、セライトパッドを通して濾過し、その後蒸発させ、残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM中1~3%2N NH₃)により精製し、表題化合物を明黄色固形物(90mg, 収率69.8%)として得た。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 8.75 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.26 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.60 (d, J=4.8Hz), 7.58 (s, 1H), 7.46 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.25 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.96 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.93 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.12 (m, 4H), 2.50 (m, 4H), 2.36 (q, J=6.9, 2H), 1.04 (t, J=6.9Hz, 3H); LCMS-ESI (m/z) : C₂₄H₂₇N₇Oの理論値429；[M+H]⁺ 実測値430。

20

30

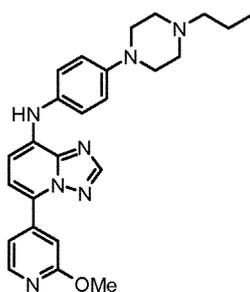
【0353】

Suzuki反応のD.3において先に説明した手順に従い、下記化合物を合成した：

【0354】

(D.4 5-(2-メトキシピリジン-4-イル)-N-(4-(4-プロピルピペラジン-1-イル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン)

【化75】



40

表題化合物を、明黄色固形物(84mg, 収率63%)として得た。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 8.75 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.26 (dd, J=0.6, 6.0Hz, 1H), 7.60 (dd, J=1.5, 4.2Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.46 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.25 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.96 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.93 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.11 (m, 4H), 2.50 (m, 4H),

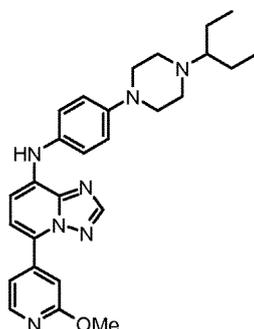
50

2.28 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.47 (sextet, J=7.2Hz, 2H), 0.88 (t, J=7.2Hz, 3H); LCMS-ESI (m/z): C₂₅H₂₉N₇Oの理論値443; [M+H]⁺ 実測値444。

【 0 3 5 5 】

(D.5 5-(2-メトキシピリジン-4-イル)-N-(4-(4-(ペンタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン)

【化76】



10

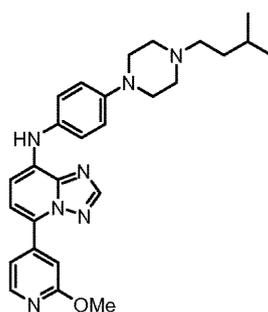
表題化合物を、明黄色固形物(110mg, 収率77.7%)として得た。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 8.75 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.26 (dd, J=0.9, 5.1Hz, 1H), 7.60 (dd, J=1.2, 5.1Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.25 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.96 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.93 (d, J=8.1Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.08 (m, 4H), 2.59 (m, 4H), 2.19 (quintet, J=6.6Hz, 1H), 1.54-1.40 (m, 2H), 1.34-1.20 (m, 2H), 0.88 (t, J=7.2Hz, 3H); LCMS-ESI (m/z): C₂₇H₃₃N₇Oの理論値471; [M+H]⁺ 実測値472。

20

【 0 3 5 6 】

(D.6 N-(4-(4-イソペンチルピペラジン-1-イル)フェニル)-5-(2-メトキシピリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン)

【化77】



30

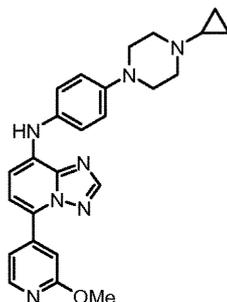
表題化合物を、明緑黄色固形物(89mg, 収率62.9%)として得た。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 8.75 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.26 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.60 (dd, J=1.2, 5.7Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.25 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.97 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.93 (d, J=8.1Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.11 (m, 4H), 2.50 (m, 4H), 2.32 (t, J=7.5Hz, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.35 (q, J=6.6Hz, 2H), 0.89 (d, J=6.6Hz, 6H); LCMS-ESI (m/z): C₂₇H₃₃N₇Oの理論値471; [M+H]⁺ 実測値472。

40

【 0 3 5 7 】

(D.7 N-(4-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)-5-(2-メトキシピリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン)

【化 7 8】



10

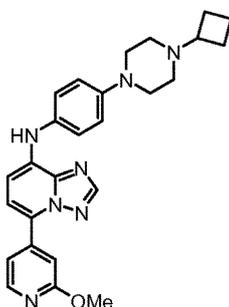
表題化合物を、明黄色固形物(85mg, 収率64%)として得た。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 8.75 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.26 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.60 (dd, J=1.2, 6.0Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.25 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.97 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.93 (d, J=8.1Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.09 (m, 4H), 2.68 (m, 4H), 1.66 (m, 1H), 0.50-0.40 (m, 2H), 0.40-0.30 (m, 2H); LCMS-ESI (m/z): C₂₅H₂₇N₇Oの理論値441; [M+H]⁺ 実測値442。

【 0 3 5 8】

(D.8 N-(4-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)フェニル)-5-(2-メトキシピリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン)

20

【化 7 9】



30

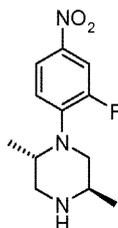
表題化合物を、明黄色固形物(95mg, 収率69.5%)として得た。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 8.75 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.26 (dd, J=5.4, 1.2Hz, 1H), 7.60 (dd, J=1.2, 5.4Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.25 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.97 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.93 (d, J=8.1Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.11 (m, 4H), 2.73 (m, 1H), 2.38 (m, 4H), 2.05-1.90 (m, 2H), 1.86-1.72 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H); LCMS-ESI (m/z): C₂₆H₂₉N₇Oの理論値455; [M+H]⁺ 実測値456。

【 0 3 5 9】

(D.9 N-(4-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)フェニル)-5-(2-メトキシピリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン)

40

【化 8 2】



trans-2,5-ジメチルピペラジン(4.81g, 42.1mmol)及び1,2-ジフルオロ-4-ニトロベンゼン(10.00g, 62.9mmol)を、無水アセトニトリル60mLに溶解し、3時間還流し、この時点で、フラスコの底に黄色沈殿が形成された。この粗反応混合物を、真空において濃縮し、残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル、CH₂Cl₂中10%MeOH)に供し、rac-1-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-trans-2,5-ジメチルピペラジン4.32g(17.0mmol, 40%)を黄色固形物として得た。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 1.01 (d, J=6.0Hz, 3H), 1.09 (d, J=6.3Hz, 3H), 2.45 (dd, J=11.5, 9.0Hz, 1H), 2.72 (dd, J=12.1, 9.0Hz, 1H), 3.05-3.12 (m, 1H), 3.15 (dd, J=12.1, 3.3Hz, 1H), 3.26 (dd, 2H), 7.12 (t, J=8.5Hz, 1H), 7.91 (dd, J=11.2, 2.4Hz, 1H), 7.95-8.01 (m, 1H); LCMS-ESI (m/z): C₁₂H₁₆FN₃O₂の理論値253.1; [M+H]⁺ 実測値254.4。

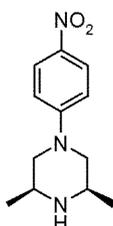
10

【 0 3 6 2】

20

(F.2 cis-3,5-ジメチル-1-(4-ニトロフェニル)ピペラジン)

【化 8 3】



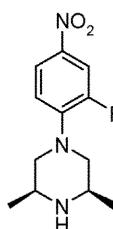
30

粗cis-3,5-ジメチル-1-(4-ニトロフェニル)ピペラジン(4.91g, 95%回収)を、rac-1-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-trans-2,5-ジメチルピペラジンの合成について先に説明した方法に従い、1-フルオロ-4-ニトロベンゼン(3.08g, 21.8mmol)の、cis-2,6-ジメチルピペラジン(2.50g, 21.8mmol)による処理により、調製した。この粗生成物を、クロマトグラフィーにより精製することなく次工程で使用した。LCMS-ESI (m/z): C₁₂H₁₇N₃O₂の理論値235; [M+H]⁺ 実測値236。

【 0 3 6 3】

(F.3 1-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-cis-3,5-ジメチルピペラジン)

【化 8 4】



40

粗1-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-cis-3,5-ジメチルピペラジン(5.71g, 回収率103%)を、rac-1-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-trans-2,5-ジメチルピペラジンの合成について先に説明した方法に従い、1,2-ジフルオロ-4-ニトロベンゼン(3.48g, 21.8mmol)の、cis-2,6-ジメチルピペラジン(2.50g, 21.8mmol)による処理により、調製した。この粗

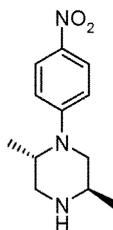
50

生成物を、クロマトグラフィーにより精製することなく次工程で使用した。LCMS-ESI (m/z) : $C_{12}H_{16}FN_3O_2$ の理論値253 ; $[M+H]^+$ 実測値254。

【 0 3 6 4 】

(F.4 rac-[trans-2,5-ジメチル-1-(4-ニトロフェニル)ピペラジン])

【化 8 5】



10

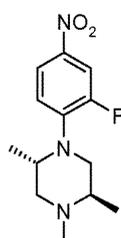
rac-[trans-2,5-ジメチル-1-(4-ニトロフェニル)ピペラジン](6.34g, 31%)を、rac-1-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-trans-2,5-ジメチルピペラジンの合成について先に説明した方法に従い、1-フルオロ-4-ニトロベンゼン(12.3g, 87.5mmol)の、trans-2,5-ジメチルピペラジン(10.0 g, 87.5mmol)による処理により、調製した。LCMS-ESI (m/z) : $C_{12}H_{17}N_3O_2$ の理論値 $[M+H]^+$ 235 ; 実測値236。

【 0 3 6 5 】

(F.5 rac-1-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-trans-2,4,5-トリメチルピペラジン)

【化 8 6】

20



rac-1-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-trans-2,5-ジメチルピペラジン(5.71g, 24.3mmol)及びホルマリン(24mL)を、アセトニトリル70mLに溶解した。この溶液を0℃に冷却し、 $NaBH_3CN$ (38.8mmol)2.44gを少しずつ添加した。酢酸(2mL)を、更なる沸騰が認められなくなるまで添加した。その後粗反応混合物を、シリカゲルの厚いプラグを通して濾過し、これを CH_2Cl_2 中10%MeOHですすいだ。真空における濃縮は、黄色固形物を生じ、これは更に酢酸エチルの添加及び濾過により精製した。この濾液の真空における濃縮は、帯黄白色固形物のrac-1-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-trans-2,4,5-トリメチルピペラジン6.1g(24.3mmol, 100%)を生じた。 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) 1.04 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 1.07 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 2.20 (dd, $J=11.5, 8.8$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.41-2.50 (m, 1H), 2.65 (dd, $J=11.6, 8.9$ Hz, 1H), 2.90 (dd, $J=11.5, 3.3$ Hz, 1H), 3.25 (dd, $J=11.8, 3.0$ Hz, 1H), 3.44-3.53 (m, 1H), 7.10 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J=11.5, 2.7$ Hz, 1H), 7.95-8.00 (m, 1H)。LCMS-ESI (m/z) : $C_{13}H_{18}FN_3O_2$ の理論値267.14 ; $[M+H]^+$ 実測値268.2。

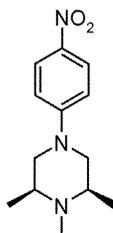
30

40

【 0 3 6 6 】

(F.6 cis-1,2,6-トリメチル-4-(4-ニトロフェニル)ピペラジン)

【化 8 7】



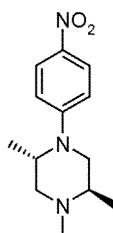
粗cis-1,2,6-トリメチル-4-(4-ニトロフェニル)ピペラジン(5.55g, 106%回収)を、rac-1-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-trans-2,4,5-トリメチルピペラジンの合成について先に説明した方法に従い、cis-3,5-ジメチル-1-(4-ニトロフェニル)ピペラジン(4.91g, 20.8mmol)から調製した。LCMS-ESI (m/z) : C₁₃H₁₉N₃O₂の理論値249 ; [M+H]⁺ 実測値250。

10

【 0 3 6 7】

(F.7 rac-trans-[1,2,5-トリメチル-4-(4-ニトロフェニル)ピペラジン])

【化 8 8】



20

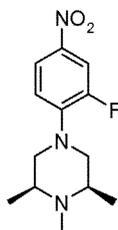
粗rac-trans-[1,2,5-トリメチル-4-(4-ニトロフェニル)ピペラジン](7.48g, 111%回収)を、rac-1-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-trans-2,4,5-トリメチルピペラジンの合成について先に説明した方法に従い、rac-[trans-2,5-ジメチル-1-(4-ニトロフェニル)-ピペラジン](6.34g, 25.0mmol)から調製した。LCMS-ESI (m/z) : C₁₃H₁₉N₃O₂の理論値249 ; [M+H]⁺ 実測値250。

30

【 0 3 6 8】

(F.8 cis-4-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-1,2,6-トリメチルピペラジン)

【化 8 9】



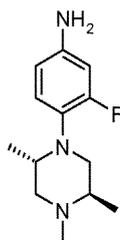
40

粗cis-4-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-1,2,6-トリメチルピペラジン(6.1g, 100%回収)を、rac-1-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-trans-2,4,5-トリメチルピペラジンの合成について先に説明した方法に従い、1-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-cis-3,5-ジメチルピペラジン(5.71g, 24.2mmol)から調製した。LCMS-ESI (m/z) : C₁₃H₁₈FN₃O₂の理論値267 ; [M+H]⁺ 実測値268。

【 0 3 6 9】

(F.9 rac-3-フルオロ-4-(trans-2,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)アニリン)

【化90】



EtOH 4mL中のrac-1-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-trans-2,4,5-トリメチルピペラジン(0.10g, 0.4mmol)の溶液へ、5%Pd/C 0.04gを添加した。この反応物上の大気を排気し、H₂で3回交換し、その後H₂ガスで充填したバルーンを装着した。12時間攪拌した後、粗反応混合物を、セライトを通して濾過し、EtOHで洗浄し、真空において濃縮し、クロマトグラフィー(シリカゲル、CH₂Cl₂中10%MeOH)に供し、rac-3-フルオロ-4-(trans-2,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)アニリン0.027g(0.12mmol, 32%)を黄色液体として得た。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 0.86 (d, J=6.0Hz, 3H), 1.07 (d, J=6.0Hz, 3H), 2.16 (t, J=10.8Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.72 (t, 1H), 2.83-2.92 (m, 2 H), 3.19 (br. s., 1H), 3.58 (br. s., 2 H), 6.32-6.40 (m, 2H), 6.92-7.00 (m, 1H)。LCMS-ESI (m/z) : C₁₃H₂₀FN₃の理論値237.1 ; [M+H]⁺ 実測値238.2。

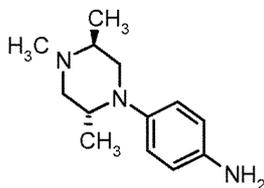
10

【0370】

20

(F.10 rac-4-(trans-2,4,5-トリメチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミン)

【化91】



250-mLの丸底フラスコに、10%Pd/C(150mg)を添加した。このフラスコを、隔壁で密封し、N₂のゆっくりした流れでフラッシュした。rac-trans-[1,2,5-トリメチル-4-(4-ニトロフェニル)ピペラジン](1.28g, 5.13mmol)をEtOH(30mL)に溶解し、シリンジにより先のフラスコに移した。このフラスコを再度N₂でフラッシュし、その後水素バルーンを装着した。出口針を隔壁を通して挿入し、フラスコを水素でフラッシュし、その後出口針を取り外した。得られたスラリーを、H₂大気下、室温で激しく攪拌した。24時間後、この溶液の黄色が消失し、水素バルーンを取り外した。フラスコを窒素でフラッシュし、DCM(24mL)を反応混合物へ添加し、得られたスラリーを、室温で24時間攪拌した。この反応液を、セライトの短いカラムを充填した濾過チューブを通して濾過し、このセライトをDCM(2 x 25mL)で洗浄し、一緒にした濾液を回転蒸発器上で蒸発乾固し、粗ラセミ体4-(trans-2,4,5-トリメチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミン(1.11g, 98%回収、UV 254nm検出のLC/MS分析により決定した純度97%)をもたらした。この粗生成物を、更に精製することなく次工程で使用した。LCMS-ESI (m/z) : C₁₃H₂₁N₃の理論値219 ; [M+H]⁺ 実測値220。

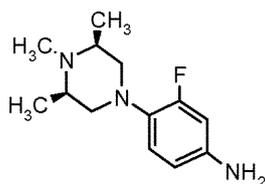
30

40

【0371】

(F.11 3-フルオロ-4-(cis-3,4,5-トリメチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミン)

【化92】



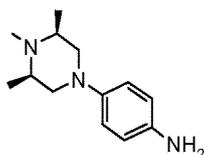
rac-4-(trans-2,4,5-トリメチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミンの合成について先に説明した方法を使用し、cis-4-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-1,2,6-トリメチルピペラジン(1.39g, 5.20mmol)の、H₂及び10%Pd/C(120mg)による処理は、粗3-フルオロ-4-(cis-3,4,5-トリメチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミン(1.04g, 84%回収、UV 254nm検出のLC/MS分析により決定した純度96%)をもたらした。この粗生成物を、更に精製することなく次工程で使用した。LCMS-ESI (m/z): C₁₃H₂₀FN₃の理論値237; [M+H]⁺ 実測値238。

10

【0372】

(F.12 4-(cis-3,4,5-トリメチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミン)

【化93】



20

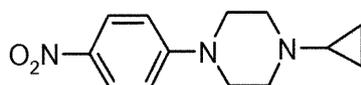
rac-4-(trans-2,4,5-トリメチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミンの合成について先に説明した方法を使用し、cis-1,2,6-トリメチル-4-(4-ニトロフェニル)ピペラジン(1.28g, 5.13mmol)の、H₂及び10%Pd/C(130mg)による処理は、粗4-(cis-3,4,5-トリメチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミン(1.18g, 回収率101%、UV 254nm検出のLC/MS分析により決定した純度>85%)をもたらした。この粗生成物を、更に精製することなく次工程で使用した。LCMS-ESI (m/z): C₁₃H₂₁N₃の理論値219; [M+H]⁺ 実測値220。

30

【0373】

(F.13 1-シクロプロピル-4-(4-ニトロフェニル)ピペラジン)

【化94】



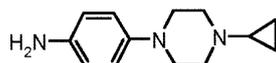
無水メタノール(50mL)中の[(1-エトキシシクロプロピル)オキシ]トリメチルシラン(4.5 mL, 22.4mmol, 2eq.)、1-(4-ニトロフェニル)ピペラジン(2.32g, 11.1mmol)、酢酸(6.4mL, 5eq.)、分子篩(3, 5g)、及びシアノホウ化水素ナトリウム(2.1g, 33.3mmol, 3eq.)の混合物を、60~65 で4時間加熱した。この反応混合物を濾過し、この濾液(filtration)を蒸発させた。残渣をDCM(200mL)に溶解し、得られた溶液を、2N NaOH(100mL)、ブライン(100mL×2)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、蒸発させ、黄色固形物(2.75g, 100%)をもたらした。この化合物を、更に精製することなく次工程で使用した。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆), 8.02 (d, J=9.6Hz, 2H), 7.00 (d, J=9.6Hz, 2H), 3.38-3.42 (m, 4H), 2.60-2.68 (m, 4H), 1.60-1.67 (m, 1H), 0.40-0.46 (m, 2H), 0.35-0.38 (m, 2H)。LCMS-ESI (m/z): C₁₃H₁₇N₃O₂の理論値247.1; [M+H]⁺ 実測値248.4。

40

【0374】

(F.14 4-(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミン)

【化95】



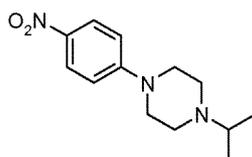
メタノール(50mL)中の1-シクロプロピル-4-(4-ニトロフェニル)ピペラジン(1.1g, 4.4mmol)、10%Pd/C(100mg)の混合物を、水素大気(バルーン)下で4時間攪拌した。触媒を、セライトパッドを通して濾過除去し、そのメタノール溶液を蒸発させ、油状生成物を生じ、これは放置時に赤茶色固形物(0.9g, 93%)となり始めた。この化合物を、更に精製することなく次工程で使用した。LCMS-ESI (m/z) : C₁₃H₁₉N₃の理論値217.1 ; [M+H]⁺ 実測値218.4。

10

【0375】

(F.15 1-イソプロピル-4-(4-ニトロフェニル)ピペラジン)

【化96】



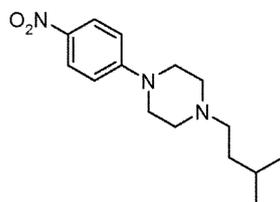
DCE(400mL)中の1-(4-ニトロフェニル)ピペラジン(20g, 190mmol, 2eq)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(41g, 97mmol, 2eq)、及びアセトン(18.8g, 21.3mL, 290mmol, 3eq)の懸濁液を、水浴中、室温で32時間攪拌した。水(100mL)をゆっくり添加し(気体の発生)、得られた二相性溶液を1時間攪拌した。これらの相を分離し、DCE抽出物を水(2×100mL)で洗浄した。一緒にした水性抽出物は、DCE(2×50mL)で抽出し、一緒にしたDCE抽出物を、相分離チューブを通して濾過した。この濾液を回転蒸発器上で濃縮し、得られた黄色油状物を、真空下で更に2時間乾燥した。得られた油状生成物を、放置し固化し、1-イソプロピル-4-(4-ニトロフェニル)ピペラジンを黄色固形物として(16.5g, 66%回収)もたらした。この生成物を、更に精製することなく次工程で使用した。ELS検出によるLCMS純度 : 80% ; LCMS-ESI (m/z) : C₁₃H₁₉N₃O₂の理論値249.1 ; [M+H]⁺ 実測値250.3。

20

【0376】

(F.16 1-イソペンチル-4-(4-ニトロフェニル)ピペラジン)

【化97】



30

1-(4-ニトロフェニル)ピペラジン(5.00g, 24.1mmol, 1.0eq)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(10.23g, 48.3mmol, 2eq)、及びイソバレラルデヒド(4.16g, 5.18mL, 48.3mmol)の懸濁液を、室温で48時間攪拌した。この反応混合物を、分液漏斗へ移し、この溶液を10%NaCl水溶液(2×50mL)で洗浄した(気体発生)。黄色沈殿が、分液漏斗内に形成された。DCM(50mL)、引き続きNaHCO₃飽和水溶液(50mL)を添加し、沈殿を溶解した。これらの相を分離し、DCM相を再度NaHCO₃飽和水溶液(50mL)で洗浄した。一緒にした水性NaHCO₃抽出物を、DCM(2×50mL)で抽出し、一緒にしたDCM抽出物をMgSO₄上で乾燥し、濾過チューブを通して濾過し、溶媒を蒸発させ、粘性の油状物をもたらした。これは放置時に部分的に固化した。この残渣を、ヘキサン(25mL)で摩砕し、得られたスラリーを室温で48時間攪拌した。形成された沈殿を濾過により収集し、ヘキサン(2×25mL)で洗浄し、フリット上で簡単に乾燥し、その後真空下で48時間乾燥し、1-イソペンチル-4-(4-ニトロフェニル

40

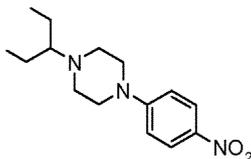
50

)ピペラジンを黄色固形物(5.15g, 77%回収, UV 254nm検出でのLC/MS分析により決定された純度92%)としてもたらした。粗生成物を、更に精製することなく次工程で使用した。LCMS-ESI (m/z) : C₁₅H₂₃N₃O₂の理論値277 ; [M+H]⁺ 実測値278。

【0377】

(F.17 1-(4-ニトロフェニル)-4-(ペンタン-3-イル)ピペラジン)

【化98】



10

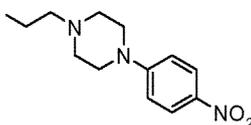
1-(4-ニトロフェニル)ピペラジン(5.00g, 24.1mmol, 1.0eq)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(10.23g, 48.3mmol, 2eq)、及びペンタノン(6.23g, 72.4mmol, 3eq)の懸濁液を、DCM(100mL)中で、室温で攪拌した。反応混合物の粘性の性質のために、更にDCM 50mLを反応混合物へ添加した(約1時間後に25mL部分を添加 ; 約4時間後に25mL部分を添加)。6日後、飽和NaHCO₃水溶液(25mL)及び10%水性ブライン溶液(25mL)を、反応混合物へ添加した。得られた混合物を、20分間攪拌し、これらの相を分離し、DCM抽出物を飽和NaHCO₃水溶液(25mL)、及び0%水性ブライン溶液(25mL)(1回の洗浄において水性溶液合計50mL)で洗浄した。これらの相を分離し、DCM抽出物を、MgSO₄の短いカラムを通して乾燥した。MgSO₄をDCM(25mL)の2部分ですすぎ、一緒にしたDCM抽出物を回転蒸発器上で蒸発させた。得られた残渣へヘキサン(25mL)を添加し、このスラリーを室温で24時間攪拌した。形成された黄色沈殿を、濾過により収集し、ヘキサン(2×25mL)で洗浄した。放置時に、必要な生成物が、濾液から沈殿した。この沈殿を濾過により収集し、真空下で乾燥し、表題化合物を黄色固形物(1.13g, 16%回収, UV 254nm検出でのLC/MS分析により決定された純度87%)としてもたらした。この粗生成物を、更に精製することなく次工程で使用した。LCMS-ESI (m/z) : C₁₅H₂₃N₃O₂の理論値277 ; [M+H]⁺ 実測値278。

20

【0378】

(F.18 1-(4-ニトロフェニル)-4-プロピルピペラジン)

【化99】



30

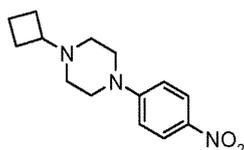
1-イソペンチル-4-(4-ニトロフェニル)ピペラジンの合成に関する先に説明された一般的手順に従い、1-(4-ニトロフェニル)ピペラジン(5.00g, 24.1mmol, 1.0eq)のイソバレルアルデヒド(4.16g, 5.18mL, 48.3mmol, 3eq)による室温で48時間の処理は、表題化合物を黄色固形物(5.34g, 89%回収, UV 254nm検出でのLC/MS分析により決定された純度93%)をもたらした。この場合、DCM抽出物の蒸発から得られた粗残渣へのヘキサン(25mL)の添加及び24時間の攪拌時に、生成物が溶液から沈殿し、これを濾過により収集し、ヘキサン(2×25ml)で洗浄し、真空下で乾燥した。この粗生成物は、更に精製することなく次工程で使用した。LCMS-ESI (m/z) : C₁₃H₁₉N₃O₂の理論値249 ; [M+H]⁺ 実測値250。

40

【0379】

(F.19 1-シクロブチル-4-(4-ニトロフェニル)ピペラジン)

【化100】



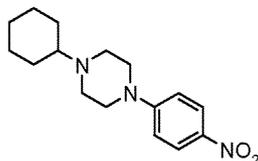
1-(4-ニトロフェニル)-4-(ペンタン-3-イル)ピペラジンの合成に関する先に説明された一般的な手順に従い、DCM(100mL)中での1-(4-ニトロフェニル)ピペラジン(5.00g, 24.1mmol, 1.0eq.)のシクロブタノン(3.38g, 48.3mmol, 2eq.)による室温で72時間の処理は、表題化合物を黄色固形物(4.96g, 99%回収, UV 254nm検出でのLC/MS分析により決定された純度87%)をもたらした。この場合、DCM抽出物の蒸発から得られた粗残渣へのヘキサン(25mL)の添加及び24時間の攪拌時に、生成物が溶液から沈殿し、これを濾過により収集し、ヘキサン(2×25ml)で洗浄し、真空下で乾燥した。この粗生成物は、更に精製することなく次工程で使用した。LCMS-ESI (m/z) : C₁₄H₁₉N₃O₂の理論値261 ; [M+H]⁺ 実測値262。

10

【0380】

(F.20 1-シクロヘキシル-4-(4-ニトロフェニル)ピペラジン)

【化101】



20

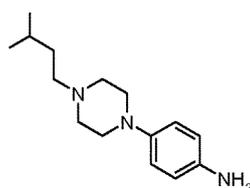
11-(4-ニトロフェニル)-4-(ペンタン-3-イル)ピペラジンの合成に関する先に説明された一般的な手順に従い、DCM(100mL)中での1-(4-ニトロフェニル)ピペラジン(5.00g, 24.1mmol, 1.0eq.)のシクロヘキサノン(7.10g, 72.4mmol, 2.0eq)による室温で72時間の処理は、表題化合物を黄色固形物(4.80 g, 68%回収, UV 254nm検出でのLC/MS分析により決定された純度89%)をもたらした。この場合、1時間後に追加部分(25mL)を反応混合物へ添加した。DCM抽出物の蒸発から得られた粗残渣へのヘキサン(25mL)の添加及び24時間の攪拌時に、生成物が溶液から沈殿し、これを濾過により収集し、ヘキサン(2×25ml)で洗浄し、真空下で乾燥した。この粗生成物は、更に精製することなく次工程で使用した。LCMS純度 : UV 254nm検出89%。LCMS-ESI (m/z) : C₁₆H₂₃N₃O₂の理論値289 ; [M+H]⁺ 実測値290。

30

【0381】

(F.21 4-(4-イソペンチルピペラジン-1-イル)アニリン)

【化102】



40

250-mLの丸底フラスコに、10%Pd/C(100mg)及び1-イソペンチル-4-(4-ニトロフェニル)ピペラジン(1.0g, 3.6mmol)を添加した。このフラスコを、隔壁で密封し、N₂のゆっくりした流れでフラッシュした。その後EtOH(30mL)を、シリンジによりフラスコへ添加した。このフラスコを再度N₂でフラッシュし、その後水素バルーンを装着した。出口針を隔壁を通して挿入し、フラスコを水素でフラッシュし、その後出口針を取り外した。得られたスラリーを、H₂大気下、室温で激しく攪拌した。24時間後、この溶液の黄色が消失し、水素バルーンを取り外した。フラスコを窒素でフラッシュし、DCM(10mL)を反応混合物へ添加し、得られたスラリーを、室温で1.5時間攪拌した。この反応液を、セライトの短いカラ

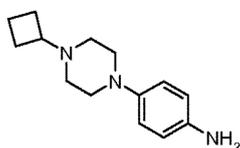
50

ムを充填した濾過チューブを通して濾過し、このセライトをDCM(2×20mL)で洗浄し、一緒にした濾液を回転蒸発器上で蒸発乾固した。生成物を48時間風乾し、その後これを真空下で2時間乾燥し、粗4-(4-イソペンチルピペラジン-1-イル)アニリン(1.16 g, 溶媒の不完全な除去のため120%回収, UV 254nm検出のLC/MS分析により決定した純度>80%)をもたらした。この粗生成物を、更に精製することなく次工程で使用した。LCMS-ESI (m/z): C₁₅H₂₅N₃の理論値247; [M+H]⁺ 実測値248。

【0382】

(F.22 4-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)アニリン)

【化103】



10

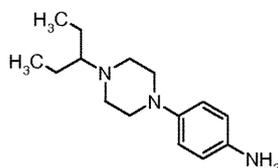
250-mLの丸底フラスコに、10%Pd/C(100mg)を添加した。このフラスコを、隔壁で密封し、N₂のゆっくりした流れでフラッシュした。1-シクロブチル-4-(4-ニトロフェニル)ピペラジン(1g, 3.83mmol)をEtOH(30mL)に溶解し、これを、シリンジによりフラスコへ移した。このフラスコを再度N₂でフラッシュし、その後水素バルーンを装着した。出口針を隔壁を通して挿入し、フラスコを水素でフラッシュし、その後出口針を取り外した。得られたスラリーを、H₂大気下、室温で激しく攪拌した。24時間後、この溶液の黄色が消失し、水素バルーンを取り外した。フラスコを窒素でフラッシュし、DCM(10mL)を反応混合物へ添加し、得られたスラリーを、室温で1.5時間攪拌した。この反応液を、セライトの短いカラムを充填した濾過チューブを通して濾過し、このセライトをDCM(2×20mL)で洗浄し、一緒にした濾液を回転蒸発器上で蒸発乾固した。生成物を48時間風乾し、その後これを真空下で2時間乾燥し、粗4-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)アニリン(0.87g, 98%回収, UV 254nm検出のLC/MS分析により決定した純度100%)をもたらした。この粗生成物を、更に精製することなく次工程で使用した。LCMS-ESI (m/z): C₁₄H₂₁N₃の理論値231; [M+H]⁺ 実測値232。

20

【0383】

(F.23 4-(4-(ペンタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アニリン)

【化104】



30

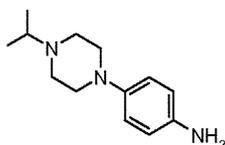
4-(4-イソペンチルピペラジン-1-イル)アニリンの合成について先に説明された方法を使用し、4-(4-(ペンタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アニリン(1.03g, 3.75mmol)を、H₂及び10%Pd/Cで処理し、粗4-(4-(ペンタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アニリン(0.91g, 98%回収, UV 254nm検出のLC/MS分析により決定した純度91%)をもたらした。この粗生成物を、更に精製することなく次工程で使用した。LCMS-ESI (m/z): C₁₅H₂₅N₃の理論値247; [M+H]⁺ 実測値248。

40

【0384】

(F.24 4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)アニリン)

【化105】



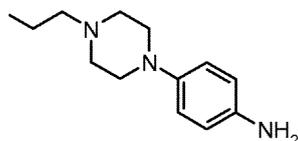
4-(4-イソペンチルピペラジン-1-イル)アニリンの合成について先に説明された方法を使用し、1-イソプロピル-4-(4-ニトロフェニル)ピペラジン(11.0g, 40.1mmol)を、 H_2 及び10%Pd/Cにより、EtOH(150mL)中で、室温で24時間処理し、引き続きDCM(100mL)を反応混合物へ添加し、更に3時間攪拌し、粗4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)アニリン(7.6g, 86%回収, UV 254nm検出のLC/MS分析により決定した純度99%)をもたらした。この粗生成物を、更に精製することなく次工程で使用した。LCMS-ESI (m/z) : $C_{13}H_{21}N_3$ の理論値219 ; [M+H]⁺ 実測値220。

10

【0385】

(F.25 4-(4-プロピルピペラジン-1-イル)アニリン)

【化106】



20

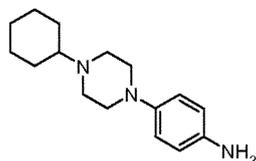
4-(4-イソペンチルピペラジン-1-イル)アニリンの合成について先に説明された方法を使用し、1-(4-ニトロフェニル)-4-プロピルピペラジン(1.0g, 4.01mmol)を、 H_2 及び10%Pd/Cにより処理し、粗4-(4-プロピルピペラジン-1-イル)アニリン(0.99g, 溶媒の不完全な除去のため118%回収, UV 254nm検出のLC/MS分析により決定した純度>80%)をもたらした。この粗生成物を、更に精製することなく次工程で使用した。LCMS-ESI (m/z) : $C_{13}H_{21}N_3$ の理論値219 ; [M+H]⁺ 実測値220。

30

【0386】

(F.26 4-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)アニリン)

【化107】



40

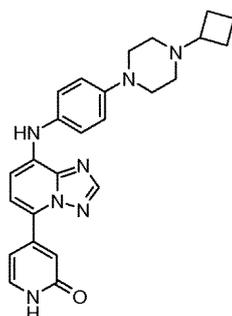
4-(4-イソペンチルピペラジン-1-イル)アニリンの合成について先に説明された方法を使用し、1-シクロヘキシル-4-(4-ニトロフェニル)ピペラジン(1.0g, 3.46mmol)を、 H_2 及び10%Pd/Cにより処理し、粗4-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)アニリン(0.89g, 89%回収, UV 254nm検出のLC/MS分析により決定した純度78%)をもたらした。この粗生成物を、更に精製することなく次工程で使用した。LCMS-ESI (m/z) : $C_{16}H_{25}N_3$ の理論値259 ; [M+H]⁺ 実測値260。

【0387】

(G:メトキシピリジン脱保護)

(G.1 4-(8-(4-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ピリジン-2(1H)-オン)

【化 1 0 8】



10

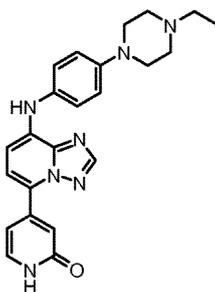
N-(4-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)フェニル)-5-(2-メトキシピリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン、塩酸ピリジン(10.7eq)、及び水(2滴)を、5-mLバイアルへ添加した。このバイアルに蓋をし、150 で2時間攪拌しながら加熱した。室温への冷却後、粗反応混合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM中3~5%2N NH₃の勾配溶出)により精製し、4-(8-(4-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ピリジン-2(1H)-オン(46mg)をもたらした。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆), 11.54 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.41 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.22 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.16 (d, J=1.5Hz, 1H), 6.95 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.87 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.70 (dd, J=1.8, 7.2Hz, 1H), 3.09 (m, 4H), 2.73 (m, 1H), 2.38 (m, 4H), 1.98 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.66 (m, 2H)。LCMS純度: UV 220nmでの検出により99%; LCMS-ESI (m/z): C₂₅H₂₇N₇Oの理論値441.2; [M+H]⁺ 実測値442.6。

20

【 0 3 8 8】

(G.2 4-(8-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ピリジン-2(1H)-オン)

【化 1 0 9】



30

N-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル)フェニル)-5-(2-メトキシピリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン(52mg)、塩酸ピリジン(250mg)、及び水1滴の混合物を、5-mLマイクロウェーブ用バイアルに添加した。次にこのバイアルに蓋をし、150 で2時間攪拌しながら加熱した。室温へ冷却後、粗反応混合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM中3~5%2N NH₃の勾配溶出)により精製し、所望の生成物を明黄色固形物(40.1mg, 収率79.6%)としてもたらした。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 11.61 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.45 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.26 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.20 (d, J=1.5Hz, 1H), 6.97 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.73 (dd, J=1.8, 7.2Hz, 1H), 3.12 (m, 4H), 2.50 (m, 4H), 2.38 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.04 (t, J=7.2Hz, 3H); ¹³C NMR (75.5MHz, DMSO-d₆): 162.53, 151.69, 147.83, 144.34, 143.66, 135.53, 134.81, 131.36, 124.99, 123.55, 117.44, 117.18, 116.19, 104.12, 103.36, 52.39, 51.66, 48.58, 12.03; LCMS-ESI (m/z): C₂₃H₂₅N₇Oの理論値415; [M+H]⁺ 実測値416。

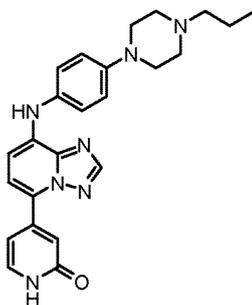
40

50

【 0 3 8 9 】

下記の化合物を、脱メチル化反応のG.2において先に説明した手順に従い合成した：
(G.3 4-(8-(4-(4-プロピルピペラジン-1-イル)フェニルアミノ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ピリジン-2(1H)-オン)

【化 1 1 0】



10

【 0 3 9 0 】

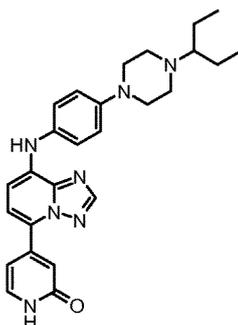
表題化合物は、鮮黄色固形物(41.7mg, 収率80%)として得た。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 11.61 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.45 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.26 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.20 (d, J=1.5Hz, 1H), 6.97 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.73 (dd, J=1.8, 7.2Hz, 1H), 3.12 (m, 4H), 2.50 (m, 4H), 2.28 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.47 (sextet, J=7.2Hz, 2H), 0.88 (t, J=7.2Hz, 3H); LCMS-ESI (m/z): C₂₄H₂₇N₇Oの理論値429; [M+H]⁺ 実測値430。

20

【 0 3 9 1 】

(G.4 4-(8-(4-(4-(ペンタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ピリジン-2(1H)-オン)

【化 1 1 1】



30

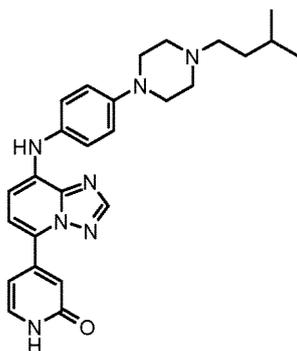
表題化合物は、鮮黄色固形物(42.4mg, 収率76%)として得た。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 11.62 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.45 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.26 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.20 (d, J=1.5Hz, 1H), 6.97 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.73 (dd, J=1.8, 7.2Hz, 1H), 3.08 (m, 4H), 2.60 (m, 4H), 2.19 (m, 1H), 1.55-1.41 (m, 2H), 1.35-1.20 (m, 2H), 0.88 (t, J=6.9Hz, 6H); LCMS-ESI (m/z): C₂₆H₃₁N₇Oの理論値457; [M+H]⁺ 実測値458。

40

【 0 3 9 2 】

(G.5 4-(8-(4-(4-イソペンチルピペラジン-1-イル)フェニルアミノ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ピリジン-2(1H)-オン)

【化 1 1 2】



10

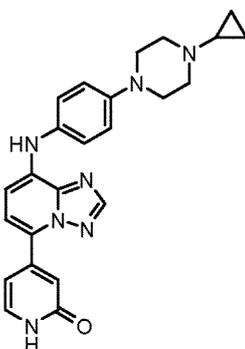
表題化合物は、黄色固形物(30mg, 収率54.1%)として得た。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 11.61 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.45 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.26 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.19 (dd, J=0.6, 2.1Hz, 1H), 6.97 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.73 (dd, J=1.4, 7.2Hz, 1H), 3.12 (m, 4H), 2.50 (m, 4H), 2.33 (t, J=7.5Hz, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.35 (m, 2H), 0.89 (d, J=6.6Hz, 6H); LCMS-ESI (m/z): C₂₆H₃₁N₇Oの理論値457; [M+H]⁺ 実測値458。

【 0 3 9 3】

(G.6 4-(8-(4-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)フェニルアミノ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ピリジン-2(1H)-オン)

20

【化 1 1 3】



30

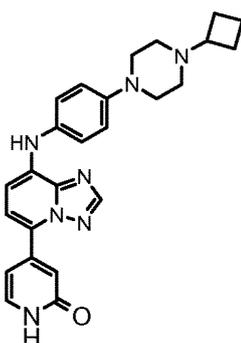
表題化合物は、黄色固形物(12.9mg, 収率24%)として得た。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆), 11.62 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.45 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.19 (d, J=1.5Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.91 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.70 (dd, J=1.5, 6.9Hz, 1H), 3.09 (m, 4H), 2.69 (m, 4H), 1.67 (m, 1H), 0.50-0.40 (m, 2H), 0.38-0.30 (m, 2H); LCMS-ESI (m/z): C₂₄H₂₅N₇Oの理論値427; [M+H]⁺ 実測値428。

【 0 3 9 4】

40

(G.7 4-(8-(4-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)フェニルアミノ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ピリジン-2(1H)-オン)

【化 1 1 4】



10

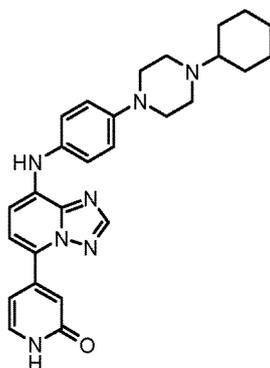
表題化合物は、黄色固形物(46mg, 収率85.7%)として得た。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆), 11.54 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.41 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.22 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.16 (d, J=1.5Hz, 1H), 6.95 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.87 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.70 (dd, J=1.8, 7.2Hz, 1H), 3.09 (m, 4H), 2.73 (m, 1H), 2.38 (m, 4H), 1.98 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.66 (m, 2H); LCMS-ESI (m/z): C₂₅H₂₇N₇Oの理論値441; [M+H]⁺ 実測値442。

【 0 3 9 5】

(G.8 4-(8-(4-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)フェニルアミノ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ピリジン-2(1H)-オン)

20

【化 1 1 5】



30

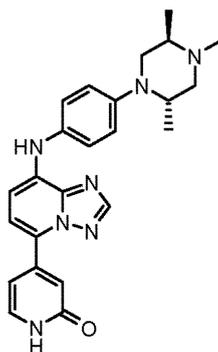
表題化合物は、黄色固形物(29.9mg, 52.5%)として得た。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 11.61 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.45 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.26 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.19 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.97 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.73 (dd, J=2.1, 7.2Hz, 1H), 3.10 (m, 4H), 2.63 (m, 4H), 2.26 (m, 1H), 1.84-1.70 (m, 4H), 1.60 (m, 1H), 1.25-1.05 (m, 5H)。LCMS-ESI (m/z): C₂₇H₃₁N₇Oの理論値469; [M+H]⁺ 実測値470。

40

【 0 3 9 6】

(G.9 rac-4-(8-(4-(trans-2,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ピリジン-2(1H)-オン)

【化 1 1 6】



10

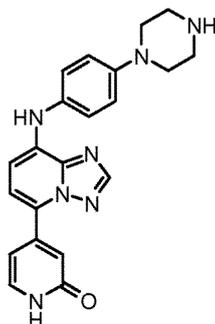
本化合物は、黄色固形物として得た。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 11.63 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.46 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.19 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.05 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.73 (dd, J=1.5, 7.2Hz, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.99 (dd, J=2.7, 11.4Hz, 1H), 2.82 (dd, J=2.4, 11.1Hz, 1H), 2.59 (dd, J=9.0, 10.8Hz, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.30 (dd, J=9.9Hz, 9.9Hz, 1H), 0.97 (d, J=6.3Hz, 3H), 0.87 (d, J=6.0Hz, 3H)。LCMS-ESI (m/z): C₂₄H₂₇N₇Oの理論値429; [M+H]⁺ 実測値430。

【 0 3 9 7】

(G.10 4-(8-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ピリジン-2(1H)-オン)

20

【化 1 1 7】



30

本化合物は、塩酸ピリジンを150 で使用するN-(4-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)-5-(2-メトキシピリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミンの脱メチル化の副産物として得た。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 12.0-11.0 (brs, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.45 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.26 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.19 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.97 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.91 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.73 (dd, J=2.1, 7.2Hz, 1H), 3.10 (m, 4H), 2.94 (m, 4H); LCMS-ESI (m/z): C₂₁H₂₁N₇Oの理論値387; [M+H]⁺ 実測値388。

【 0 3 9 8】

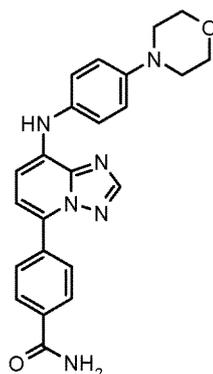
40

(具体的合成実施例)

一般手順Aに従い、下記化合物を合成した。

(実施例1: 4-[8-(4-モルホリン-4-イル-フェニルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル]-ベンズアミド)

【化 1 1 8】



10

DMF/水(3:1、脱気)0.8mL中の5-クロロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-(4-
-モルホリン-4-イル-フェニル)-アミン(70mg, 212 μ mol)、4-カルバモイルベンゼンボロ
ン酸(42mg, 254 μ mol)、Pd(PPh₃)₄(25mg, 21 μ mol)及びNaO^tBu(82mg, 848 μ mol)の懸濁液
を、密封チューブ内で5分間脱気した。このチューブを密封し、反応混合物を90 で一晩
加熱した。溶媒の蒸発後、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロ
メタン/メタノール中7N NH₃ 98:2)により精製し、表題化合物(20mg)を固形物として得た
。

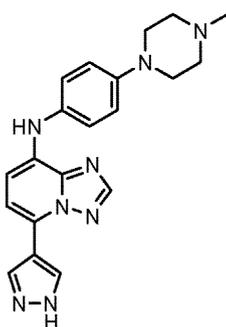
20

¹H-NMR (400MHz, d₆-DMSO) =3.13 (m, 4H, 2xCH₂), 3.79 (m, 4H, 2xCH₂), 7.03 (m, 3
H, H_{ar}), 7.32 (m, 3H, H_{ar}), 7.47 (bs, 1H, NH), 8.03 (m, 2H, H_{ar}), 8.09 (m, 3H, H
ar, NH), 8.55 (s, 1H, H_{ar}), 8.60 (bs, 1H, NH)。LCMS 99.1%、R_t = 2.70分、m/z 415(
M+H, AP⁺ ギ酸)。

【 0 3 9 9】

(実施例2: [4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-[5-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,
2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル]-アミン)

【化 1 1 9】



30

DMF/水(4:1、脱気)1mL中の5-クロロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-[4-
(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-アミン(50mg, 146 μ mol)、4-(4,4,5,5-テトラ
メチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(57mg, 290 μ mol)、Pd(PPh₃)₄(4
2mg, 40 μ mol)及びNaO^tBu(56mg, 580 μ mol)の懸濁液を、密封チューブ内で1分間脱気した
。このチューブを密封し、反応混合物を110 で3時間加熱した。溶媒の蒸発後、残渣をフ
ラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール中7N NH₃ 95:5)
により精製し、表題化合物(37mg)を固形物として得た。

40

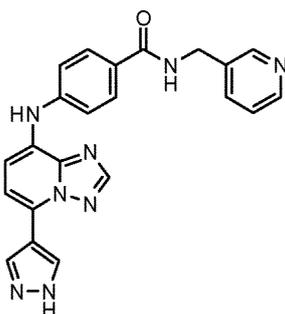
¹H-NMR (400MHz, d₆-DMSO) =2.26 (s, 3H, CH₃), 2.52 (m, 4H, 2xCH₂), 3.13 (m, 4H,
2xCH₂), 6.99 (d, 2H, H_{ar}), 7.05 (d, 1H, H_{ar}), 7.27 (d, 2H, H_{ar}), 7.43 (d, 1H, H
ar), 8.33 (m, 2H, H_{ar}, H_{pyrazole}), 8.59 (s, 1H, H_{ar}), 8.69 (bs, 1H, H_{pyrazole}),
13.2 (bs, 1H, NH_{pyrazole})。LCMS 96.1%、R_t = 1.86分、m/z 375 (M+H, AP⁺ ギ酸)。

【 0 4 0 0】

50

(実施例3：4-[5-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イルアミノ]-N-ピリジン-3-イルメチル-ベンズアミド)

【化120】



10

DMF/水(5:1、脱気)1.2mL中の4-(5-クロロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イルアミノ)-N-ピリジン-3-イルメチル-ベンズアミド(50mg, 132 μmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(51mg, 260 μmol)、Pd(PPh₃)₄(46mg, 40 μmol)及びNaO^tBu(51mg, 530 μmol)の懸濁液を、密封チューブ内で1分間脱気した。このチューブを密封し、反応混合物を110 で3.5時間加熱した。溶媒を蒸発し、かつシリカ(ジクロロメタン/メタノール85:15)を通して濾過した後、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール中7N NH₃ 96:4から90:10)により精製し、次に温エタノールで摩砕し、表題化合物(24mg)を固形物として得た。

20

¹H-NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ =4.53 (d, 2H, CH₂), 7.35 (d, 2H, H_{ar}), 7.40 (m, 1H, H_{ar}), 7.52 (d, 1H, H_{ar}), 7.58 (d, 1H, H_{ar}), 7.78 (d, 1H, H_{ar}), 7.88 (d, 2H, H_{ar}), 8.43 (bs, 1H, H_{pyrazole}), 8.50 (m, 1H, H_{ar}), 8.59 (s, 1H, H_{ar}), 8.65 (s, 1H, H_{ar}), 8.78 (bs, 1H, H_{pyrazole}), 8.95 (t, 1H, NH), 9.01 (s, 1H, NH), 13.3 (bs, 1H, NH_{pyrazole})。LCMS 97.9%、R_t = 1.85分, m/z 411 (M+H, AP⁺ 塩酸)。

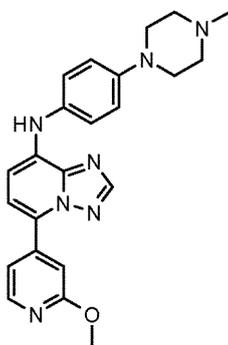
【0401】

(実施例4：4-{8-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル}-1H-ピリジン-2-オン)

(4.1 [5-(2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル]-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-アミン)

30

【化121】



40

DMF/水(5:1、脱気)1.2mL中の5-クロロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-アミン(50mg, 146 μmol)、2-メトキシピリジン-4-ボロン酸(45mg, 290 μmol)、Pd(PPh₃)₄(51mg, 40 μmol)及びNaO^tBu(56mg, 580 μmol)の懸濁液を、密封チューブ内で1分間脱気した。このチューブを密封し、反応混合物を110 で7時間加熱した。反応は3時間後には完了した(HPLC)。7時間後に、反応混合物の組成の変化は検出されなかった。溶媒の蒸発後、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール中7N NH₃ 100:0から96:4)により精製し、表題化

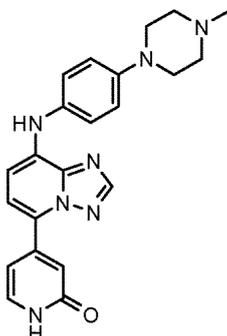
50

合物(44mg)を得、これを生成物39%及び脱色した出発材料50%(HPLC)を含有する混合物として分離した。

【0402】

(4.2 4-{8-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル}-1H-ピリジン-2-オン)

【化122】



10

[5-(2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル]-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-アミン(44mg, 41 μmol)を、密封チューブ内で、塩酸ピリジン(153mg, 1.32mmol)及び水1滴により、150 で2時間処理した。この反応混合物を冷却し、1M Na₂CO₃及び酢酸エチルの間で分配した。この水相を酢酸エチルで4回抽出し、一緒にした有機層を蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール中7N NH₃ 96:4から90:10)により精製し、表題化合物(12mg)を固形物として得た。

20

¹H-NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ=2.27 (s, 3H, CH₃), 2.50 (m, 4H, 2xCH₂), 3.16 (m, 4H, 2xCH₂), 6.77 (d, 1H, H_{ar}), 6.94 (d, 1H, H_{ar}), 7.02 (d, 2H, H_{ar}), 7.22 (s, 1H, H_{ar}), 7.29 (d, 2H, H_{ar}), 7.44 (d, 1H, H_{ar}), 7.48 (d, 1H, H_{ar}), 8.59 (s, 1H, H_{ar}), 8.78 (bs, 1H, NH), 11.60 (bs, 1H, NH)。LCMS 98.6%, R_t = 1.74分, m/z 402 (M+H, A P⁺ 基酸)。

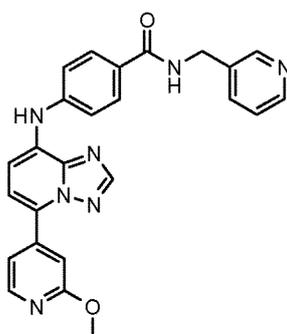
【0403】

(実施例5: 4-[5-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イルアミノ]-N-ピリジン-3-イルメチル-ベンズアミド)

30

(5.1 4-[5-(2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イルアミノ]-N-ピリジン-3-イルメチル-ベンズアミド)

【化123】



40

DMF/水(5:1、脱気)1.2mL中の4-(5-クロロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イルアミノ)-N-ピリジン-3-イルメチル-ベンズアミド(50mg, 132 μmol)、2-メトキシピリジン-4-ボロン酸(40mg, 260 μmol)、Pd(PPh₃)₄(46mg, 40 μmol)及びNaO^tBu(51mg, 530 μmol)の懸濁液を、密封チューブ内で1分間脱気した。このチューブを密封し、反応混合物を110 で5時間加熱した。溶媒の蒸発後、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール中7N NH₃ 97:3)により精製し、表題化合物(46mg)を得、これ

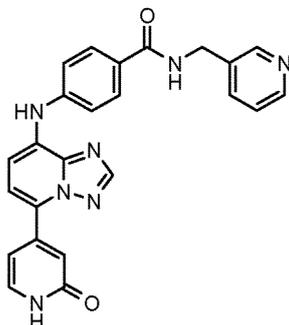
50

を生成物50%含有する混合物として分離した。

【0404】

(5.2 4-[5-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イルアミノ]-N-ピリジン-3-イルメチル-ベンズアミド)

【化124】



10

4-[5-(2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イルアミノ]-N-ピリジン-3-イルメチル-ベンズアミド(46mg, 51 μ mol)を、密封チューブ内で、塩酸ピリジン(153mg, 1.32mmol)及び水1滴により、150 で2時間処理した。この反応混合物を蒸発させ、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール中7N NH₃ 96 : 4その後85 : 15)により精製し、表題化合物(14mg)を固形物として得た。

20

【0405】

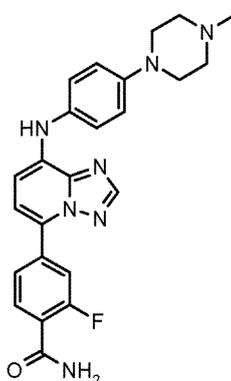
¹H-NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ = 4.54 (d, 2H, CH₂), 6.78 (d, 1H, H_{ar}), 7.21 (s, 1H, H_{ar}), 7.40-7.53 (m, 6H, H_{ar}), 7.76 (d, 1H, H_{ar}), 7.78 (d, 1H, H_{ar}), 7.93 (d, 2H, H_{ar}), 8.50 (m, 1H, H_{ar}), 8.59 (s, 1H, H_{ar}), 8.63 (s, 1H, H_{ar}), 9.01 (t, 1H, NH), 9.34 (bs, 1H, NH), 11.70 (bs, 1H, NH)。LCMS 99.1%, R_t = 1.74分, m/z 438 (M+H, A P⁺ ギ酸)。

【0406】

(実施例6 : 2-フルオロ-4-{8-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル}-ベンズアミド)

30

【化125】



40

DMF/水(5 : 1、脱気)1.2mL中の(5-クロロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-アミン(50mg, 146 μ mol)、2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ベンズアミド(97mg, 360 μ mol)、Pd(PPh₃)₄(51mg, 40 μ mol)及びNaO^tBu(56mg, 580 μ mol)の懸濁液を、密封チューブ内で1分間脱気した。このチューブを密封し、反応混合物をマイクロウェーブ(CEM explorer)内で110 で40分間、その後同じ温度の油浴中で30分間加熱した。溶媒の蒸発後、残渣をジクロロメタンに溶解し、濾過し、蒸発させた。この粗生成物を、フラッシュクロマトグ

50

ラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール中7N NH₃ 97 : 3から90 : 10)により精製し、摩砕し(酢酸エチルで3×)、表題化合物(12mg)を固形物として得た。

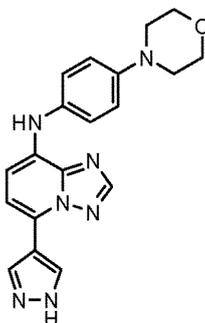
【0407】

¹H-NMR (400MHz, d₆-DMSO) =2.26 (s, 3H, CH₃), 2.52 (m, 4H, 2xCH₂), 3.16 (m, 4H, 2xCH₂), 6.99 (m, 3H, H_{ar}), 7.30 (d, 2H, H_{ar}), 7.42 (d, 1H, H_{ar}), 7.76 (bs, 1H, NH), 7.82 (m, 2H, NH, H_{ar}), 7.93 (d, 1H, H_{ar}), 8.04 (d, 1H, H_{ar}), 8.58 (s, 1H, H_{ar}), 8.71 (bs, 1H, NH)。LCMS 96.7%, R_t = 1.97分, m/z 446 (M+H, AP⁺ ギ酸)。

【0408】

(実施例7 : (4-モルホリン-4-イル-フェニル)-[5-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル]-アミン)

【化126】



DMF/水(2 : 1、脱気)3mL中の(5-クロロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-アミン(60mg, 182 μmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(71mg, 365 μmol)、Pd(PPh₃)₄(53mg, 46 μmol)及びNaO^tBu(70mg, 739 μmol)の懸濁液を、密封チューブ内で1分間脱気した。このチューブを密封し、反応混合物を110 で24時間加熱した。濾過及びジクロロメタンによる洗浄後、濾液を蒸発させた。固形物残渣を、クロマトグラフィー(Biotage, シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール中7N NH₃ 100 : 0から95 : 5)により精製し、ジクロロメタンで摩砕し、表題化合物(28mg)を固形物として得た。

【0409】

¹H-NMR (400MHz, d₆-DMSO) =3.11 (m, 4H, 2xCH₂), 3.79 (m, 4H, 2xCH₂), 7.00 (d, 2H, H_{ar}), 7.07 (d, 1H, H_{ar}), 7.29 (d, 2H, H_{ar}), 7.44 (d, 1H, H_{ar}), 8.33 (bs, 1H, H_{pyrazole}), 8.37 (s, 1H, NH), 8.60 (s, 1H, H_{ar}), 8.69 (bs, 1H, H_{pyrazole}), 13.20 (bs, 1H, NH_{pyrazole})。LCMS 98.8%, R_t = 2.37分, m/z 362 (M+H, AP⁺ ギ酸)。

【0410】

下記表5は、一般スキームBで説明された方法に従い生成された化合物を示す。

【0411】

【表2】

構造

表5

実施例番号	構造	IUPAC名	単分子量	t _R (分)	実測されたイオン	分析法/表の参照番号
9		4-[8-((3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イルピリジン-2(1H)-オン	447.2182	1.09	448	2

10

20

30

40

50

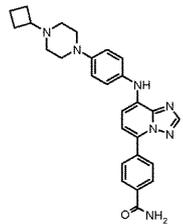
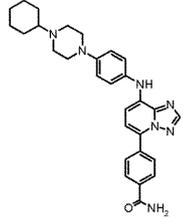
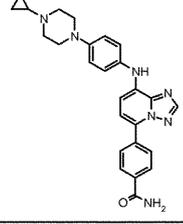
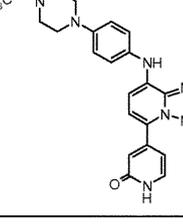
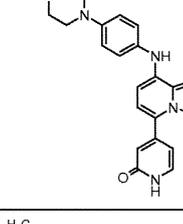
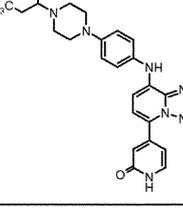
実施例 番号	構造	IUPAC名	単分子量	t _R (分)	実測 された イオン	分析法/ 表の 参照番号
10		rel-4-[8-((4-[(2R,5S)- 2,4,5-トリメチル ピペラジン-1-イル] フェニル)アミノ) [1,2,4]トリアゾロ[1,5-a] ピリジン-5-イル] ピリジン-2(1H)-オン	429.2277	1.05	430	2
11		rel-4-[8-((3-フルオロ-4- [(2R,5S)-2,4,5- トリメチルピペラジン- 1-イル]フェニル)アミノ) [1,2,4]トリアゾロ[1,5-a] ピリジン-5-イル] ピリジン-2(1H)-オン	447.2182	1.10	448	2
12		4-(8-([4-(4- エチルピペラジン-1- イル]フェニル)アミノ] [1,2,4]トリアゾロ[1,5-a] ピリジン-5-イル] ベンズアミド	441.2277	1.66	442	4
13		4-(8-([4-(4- プロピルピペラジン-1- イル]フェニル)アミノ] [1,2,4]トリアゾロ[1,5-a] ピリジン-5-イル] ベンズアミド	455.2433	1.74	456	4
14		4-[8-((4-[4-(1- エチルプロピル) ピペラジン-1-イル] フェニル)アミノ)[1,2,4] トリアゾロ[1,5-a] ピリジン-5-イル] ベンズアミド	483.2746	1.89	484	4
15		4-[8-((4-[4-(3- メチルブチル) ピペラジン-1-イル] フェニル)アミノ)[1,2,4] トリアゾロ[1,5-a] ピリジン-5-イル] ベンズアミド	483.2746	1.96	484	4

10

20

30

40

実施例 番号	構造	IUPAC名	単分子量	t _R (分)	実測 された イオン	分析法/ 表の 参照番号
16		4-(8-[[4-(4-シクロ ブチルピペラジン-1- イル)フェニル]アミノ] [1,2,4]トリアゾロ[1,5-a] ピリジン-5-イル] ベンズアミド	467.2433	1.76	468	4
17		4-(8-[[4-(4-シクロ ヘキシルピペラジン-1- イル)フェニル]アミノ] [1,2,4]トリアゾロ[1,5-a] ピリジン-5-イル] ベンズアミド	495.2746	1.94	496	4
18		4-(8-[[4-(4-シクロ プロピルピペラジン-1- イル)フェニル]アミノ] [1,2,4]トリアゾロ[1,5-a] ピリジン-5-イル] ベンズアミド	453.2277	1.68	454	4
19		4-(8-[[4-(4- エチルピペラジン-1- イル)フェニル]アミノ] [1,2,4]トリアゾロ[1,5-a] ピリジン-5-イル] ピリジン-2(1H)-オン	415.212	1.45	416	4
20		4-(8-[[4-(4- プロピルピペラジン-1- イル)フェニル]アミノ] [1,2,4]トリアゾロ[1,5-a] ピリジン-5-イル] ピリジン-2(1H)-オン	429.2277	1.52	430	4
21		4-[8-((4-[4-(1- エチルプロピル) ピペラジン-1-イル] フェニル]アミノ)[1,2,4] トリアゾロ[1,5-a] ピリジン-5-イル] ピリジン-2(1H)-オン	457.259	1.67	458	4

10

20

30

40

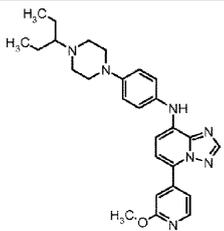
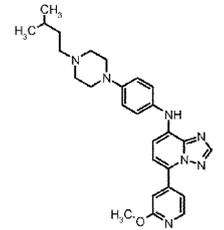
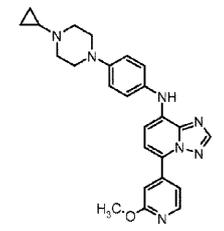
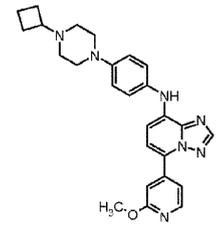
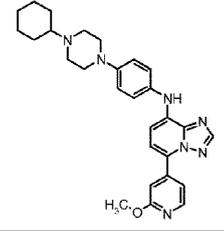
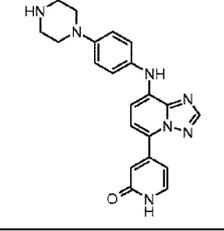
実施例 番号	構造	IUPAC名	単分子量	t _R (分)	実測 された イオン	分析法/ 表の 参照番号
22		4-[8-((4-[4-(3- メチルブチル) ピペラジン-1-イル] フェニル)アミノ)[1,2,4] トリアゾロ[1,5-a] ピリジン-5-イル] ピリジン-2(1H)-オン	457.259	1.75	458	4
23		4-[8-((4-[4-(シクロ プロピルピペラジン-1- イル)フェニル]アミノ) [1,2,4]トリアゾロ[1,5-a] ピリジン-5-イル] ピリジン-2(1H)-オン	427.212	1.50	428	4
24		4-[8-((4-[4-(シクロ ブチルピペラジン-1- イル)フェニル]アミノ) [1,2,4]トリアゾロ[1,5-a] ピリジン-5-イル] ピリジン-2(1H)-オン	441.2277	1.55	442	4
25		4-[8-((4-[4-(シクロ ヘキシルピペラジン-1- イル)フェニル]アミノ) [1,2,4]トリアゾロ[1,5-a] ピリジン-5-イル] ピリジン-2(1H)-オン	469.259	1.73	470	4
26		N-[4-(4-エチル ピペラジン-1-イル) フェニル]-5-(2- メトキシピリジン-4- イル)[1,2,4]トリアゾロ [1,5-a]ピリジン-8- アミン	429.2277	1.94	430	4
27		5-(2-メトキシ ピリジン-4-イル)-N- [4-(4-プロピル ピペラジン-1-イル) フェニル][1,2,4] トリアゾロ[1,5-a] ピリジン-8-アミン	443.2433	2.02	444	4

10

20

30

40

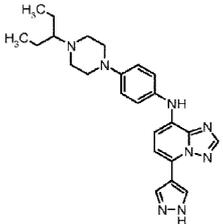
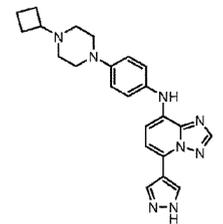
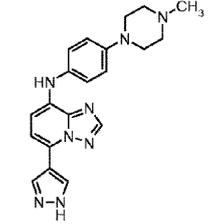
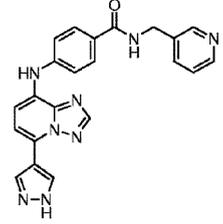
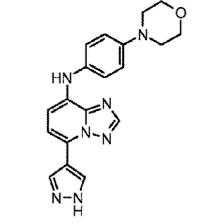
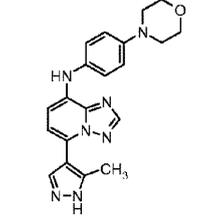
実施例 番号	構造	IUPAC名	単分子量	t _R (分)	実測 された イオン	分析法/ 表の 参照番号
28		N-[4-[4-(1-エチル プロピル)ピペラジン-1- イル]フェニル]-5-(2- メトキシピリジン-4- イル)[1,2,4]トリアゾロ [1,5-a]ピリジン-8- アミン	471.2746	2.15	472	4
29		5-(2-メトキシピリジン- 4-イル)-N-[4-[4-(3- メチルブチル) ピペラジン-1-イル] フェニル][1,2,4] トリアゾロ[1,5-a] ピリジン-8-アミン	471.2746	2.23	472	4
30		N-[4-(4-シクロ プロピルピペラジン-1- イル)フェニル]-5-(2- メトキシピリジン-4- イル)[1,2,4]トリアゾロ [1,5-a]ピリジン- 8-アミン	441.2277	2.00	442	4
31		N-[4-(4-シクロ ブチルピペラジン-1- イル)フェニル]-5-(2- メトキシピリジン-4- イル)[1,2,4]トリアゾロ [1,5-a]ピリジン-8- アミン	455.2433	2.04	456	4
32		N-[4-(4-シクロ ヘキシルピペラジン-1- イル)フェニル]-5-(2- メトキシピリジン-4- イル)[1,2,4]トリアゾロ [1,5-a]ピリジン- 8-アミン	483.2746	2.20	484	4
33		4-[8-[(4-ピペラジン-1- イルフェニル)アミノ] [1,2,4]トリアゾロ[1,5-a] ピリジン-5-イル] ピリジン-2(1H)-オン	387.1807	1.40	388	4

10

20

30

40

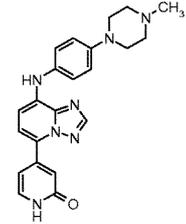
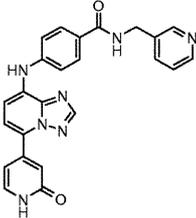
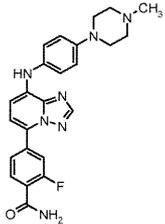
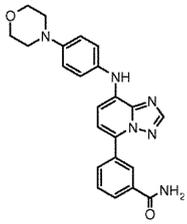
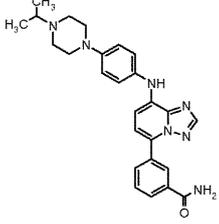
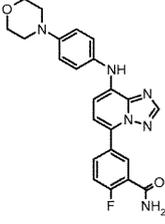
実施例 番号	構造	IUPAC名	単分子量	t _R (分)	実測 された イオン	分析法/ 表の 参照番号
34		N-[4-[4-(1-エチル プロピル)ピペラジン-1- イル]フェニル]-5-(1H- ピラゾール-4-イル) [1,2,4]トリアゾロ[1,5-a] ピリジン-8-アミン	430.2593	1.82	431	4
35		N-[4-(4-シクロブチル ピペラジン-1-イル) フェニル]-5-(1H- ピラゾール-4-イル) [1,2,4]トリアゾロ[1,5-a] ピリジン-8-アミン	414.228	1.69	415	4
36		N-[4-(4-メチル ピペラジン-1-イル) フェニル]-5-(1H- ピラゾール-4-イル) [1,2,4]トリアゾロ[1,5-a] ピリジン-8-アミン	374.1967	1.82	375	3
37		4-[[5-(1H-ピラゾール-4- イル)[1,2,4]トリアゾロ [1,5-a]ピリジン-8-イル] アミノ]-N-(ピリジン-3- イルメチル) ベンズアミド	410.1603	1.88	411	3
38		N-(4-モルホリン-4- イルフェニル)-5-(1H- ピラゾール-4-イル) [1,2,4]トリアゾロ[1,5-a] ピリジン-8-アミン	361.1651	2.52	362	3
39		5-(5-メチル-1H- ピラゾール-4-イル)-N- (4-モルホリン-4- イルフェニル)[1,2,4] トリアゾロ[1,5-a] ピリジン-8-アミン	375.1807	2.51	376	3

10

20

30

40

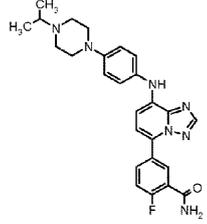
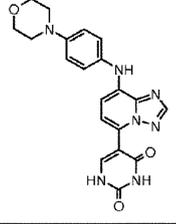
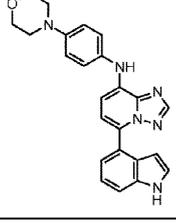
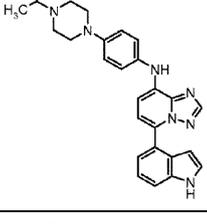
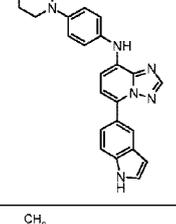
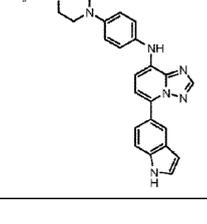
実施例 番号	構造	IUPAC名	単分子量	t _R (分)	実測 された イオン	分析法/ 表の 参照番号
40		4-(8-[[4-(4- メチルピペラジン-1- イル)フェニル]アミノ] [1,2,4]トリアゾロ[1,5-a] ピリジン-5-イル] ピリジン-2(1H)-オン	401.1964	1.72	402	3
41		4-[[5-(2-オキソ-1,2- ジヒドロピリジン-4- イル)[1,2,4]トリアゾロ [1,5-a]ピリジン-8-イル] アミノ]-N-(ピリジン-3- イルメチル) ベンズアミド	437.16	1.78	438	3
42		2-フルオロ-4-(8-[[4-(4- メチルピペラジン-1- イル)フェニル]アミノ] [1,2,4]トリアゾロ[1,5-a] ピリジン-5-イル] ベンズアミド	445.2026	1.94	446	3
43		3-(8-[[4-(4- モルホリン-4- イル)フェニル]アミノ] [1,2,4]トリアゾロ[1,5-a] ピリジン-5-イル] ベンズアミド	414.1804	1.87	415	2
44		3-(8-[[4-(4- イソプロピル ピペラジン-1-イル) フェニル]アミノ][1,2,4] トリアゾロ[1,5-a] ピリジン-5-イル] ベンズアミド	455.2433	1.21	456	2
45		2-フルオロ-5-(8-[[4- モルホリン-4- イル)フェニル]アミノ] [1,2,4]トリアゾロ[1,5-a] ピリジン-5-イル] ベンズアミド	432.171	1.97	433	2

10

20

30

40

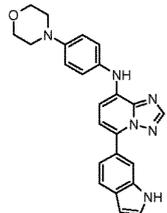
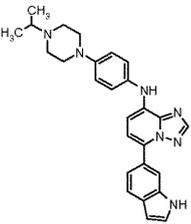
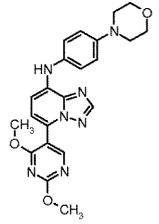
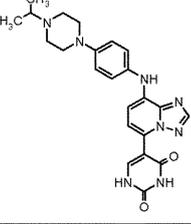
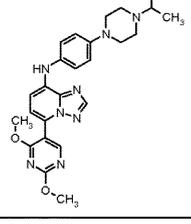
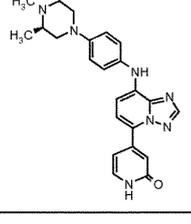
実施例番号	構造	IUPAC名	単分子量	t _R (分)	実測されたイオン	分析法/表の参照番号
46		2-フルオロ-5-(8-[[4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ベンズアミド	473.2339	1.27	474	2
47		5-[8-[(4-モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ][1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル}ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	405.1549	1.27	406	2
48		5-(1H-インドール-4-イル)-N-(4-モルホリン-4-イル)フェニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン	410.1855	2.45	411	2
49		5-(1H-インドール-4-イル)-N-[4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン	451.2484	1.45	452	2
50		5-(1H-インドール-5-イル)-N-(4-モルホリン-4-イル)フェニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン	410.1855	2.54	411	2
51		5-(1H-インドール-5-イル)-N-[4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン	451.2484	1.50	452	2

10

20

30

40

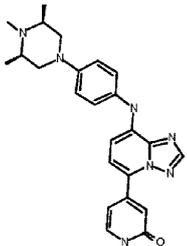
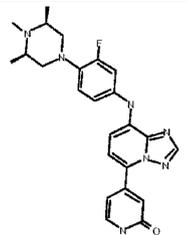
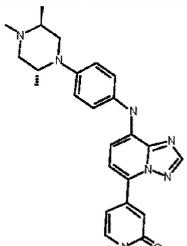
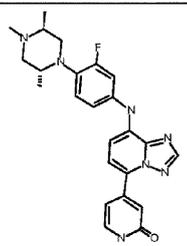
実施例 番号	構造	IUPAC名	単分子量	t _R (分)	実測 された イオン	分析法/ 表の 参照番号
52		5-(1H-インドール-6- イル)-N-(4-モルホリン- 4-イルフェニル)[1,2,4] トリアゾロ[1,5-a] ピリジン-8-アミン	410.1855	2.65	411	2
53		5-(1H-インドール-6- イル)-N-[4-(4- イソプロピル ピペラジン-1-イル) フェニル][1,2,4] トリアゾロ[1,5-a] ピリジン-8-アミン	451.2484	1.58	452	2
54		5-(2,4-ジメトキシ ピリミジン-5-イル)- N-(4-モルホリン-4- イルフェニル)[1,2,4] トリアゾロ[1,5-a] ピリジン-8-アミン	433.1862	2.23	434	2
55		5-(8-[4-(4- イソプロピル ピペラジン-1-イル) フェニル]アミノ)[1,2,4] トリアゾロ[1,5-a] ピリジン-5-イル) ピリミジン-2,4(1H,3H)- ジオン	446.2178	1.63	447	1
56		5-(2,4-ジメトキシ ピリミジン-5-イル)-N- [4-(4-イソプロピル ピペラジン-1-イル) フェニル][1,2,4] トリアゾロ[1,5-a] ピリジン-8-アミン	474.2491	2.69	475	1
57		4-[8-({4-[(3R,5S)-3,4,5- トリメチルピペラジン- 1-イル]フェニル} アミノ)[1,2,4]トリアゾロ [1,5-a]ピリジン-5-イル] ピリジン-2(1H)-オン	429.2277	1.89	430	1

10

20

30

40

実施例 番号	構造	IUPAC名	単分子量	t _R (分)	実測 された イオン	分析法/ 表の 参照番号
58		4-[8-((4-[<i>cis</i> -3,4,5- トリメチルピペラジン- 1-イル]フェニル) アミノ)[1,2,4] トリアゾロ[1,5-a] ピリジン-5-イル] ピリジン-2(1 <i>H</i>)-オン	429	1.89	430	1
59		4-[8-((3-フルオロ-4- [<i>cis</i> -3,4,5-トリメチル ピペラジン-1-イル] フェニル)アミノ)[1,2,4] トリアゾロ[1,5-a] ピリジン-5-イル] ピリジン-2(1 <i>H</i>)-オン	447	1.09	448	2
60		<i>rac</i> -4-[8-((4-[<i>trans</i> - 2,4,5-トリメチル ピペラジン-1-イル] フェニル)アミノ) [1,2,4]トリアゾロ [1,5-a]ピリジン-5-イル] ピリジン-2(1 <i>H</i>)-オン	429	1.05	430	2
61		<i>rac</i> -4-[8-((3-フルオロ- 4-[<i>trans</i> -2,4,5-トリ メチルピペラジン-1- イル]フェニル)アミノ) [1,2,4]トリアゾロ[1,5-a] ピリジン-5-イル] ピリジン-2(1 <i>H</i>)-オン	447	1.10	448	2

10

20

30

【0412】

(生物活性アッセイ)

細胞のECM-分解活性を低下する化合物を同定するために、細胞のECM-分解活性を誘導し、この活性を適切に検出し、かつより明らかな読み取りを実現した。RAの状況において、選択された細胞は、哺乳類の滑膜線維芽細胞であり、かつECM-分解活性を誘導するために使用することができるトリガーは、関節炎の分野に関連したサイトカイン又はサイトカインの組み合わせであり：例えば、TNF-、IL1、IL6、OSM、IL17、及びMIF1-である。このリストは、大量のサイトカインがRA病理進行に関連している可能性があるもので、包括的ではない(Smolens及びSteinerの論文、2003)。その病理の複雑さにできる限り近いインビトロアッセイを設定するために、適用されるトリガーは、関節炎の分野に関連のあるサイトカイン-産生細胞、例えば単球、マクロファージ、T細胞、及びB細胞を、トリガーと接触することにより作出された因子の混合物でなければならない。サイトカイン-産生細胞は、複雑かつ不偏の因子の混合物を生じることにより、この接触に反応するであろう。使用されるサイトカイン-産生細胞が、パンヌスにおいても認められ、かつこのトリガーを生成するために適用されるサイトカインが、関節リウマチ患者の滑膜液中に認められる場合、最終的に生成された因子の混合物は、関節炎患者の関節中に存在する因子の一部を含むであろう。

40

【0413】

(「MMPアッセイ」の原理)

50

マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)は、例えば、他のプロテアーゼの成熟、増殖因子、及び細胞外マトリックス成分の分解のような、様々な生理学的役割を有する。MMP1は、骨及び軟骨の主成分である未変性のコラーゲンを分解することができるMMPファミリーのメンバーの一員である。滑膜線維芽細胞(SF)によるMMP1発現の増大は、関節炎疾患の進行の診断であり、かつ関節におけるびらんの進行を予測する(Cunnaneらの論文、2001)。SFによるMMP1の発現は、TNF- α 又はIL1 などのサイトカインのような、関節リウマチに関連するトリガーによる、SFの活性化により増大することができる(Andreakosらの論文、2003)。まとめると、活性化されたSFにより生成されたMMP1レベルの測定は、RAの状況において高度に関連している読み取り値であり、その理由はこの事象は、パンヌスにおいて認められるようなびらん性表現型へのSFの活性化のレベルを反映しているからである。従って活性化されたSFにおけるMMP1発現を低下することができる化合物は、RA治療の可能性がある候補薬である。化合物は、増大したMMP1発現を生じる経路に関連した標的を阻害するので、これらはMMP1発現を低下することができる。標的のひとつのクラスはキナーゼである。活性化されたSFにおいてMMP1発現を阻害する化合物により妥当な効能で阻害され、かつMMP1調節に関連することを証明することができるキナーゼは、本化合物の薬物標的である可能性があり、関連のあるRA薬物標的と考えられる。キナーゼはMMP1調節に関与していることの証明は、活性化されたSFにおける候補薬物標的の低下した発現及び/又は活性は、これらの細胞によるMMP1発現の低下につながることを示す実験から明らかにすることができる。当該技術分野の方法のいくつかの状態が同様に使用されるが、これらはsiRNA又はドミナントネガティブの使用に限定されない。下記実施例において、更に「MMPアッセイ」と称されるアッセイの開発は、トリガーの多様な活性化に反応した、滑膜線維芽細胞(SF)によるMMP1生成をモニタリングする(実施例2.1)。次にこのアッセイの使用は、化合物の試験について説明され、及び本発明のトリアゾロピリジン化合物は、活性化されたSFからのMMP1発現を阻害することを例示する。更なる態様において、本発明者らは、本発明のトリアゾロピリジン化合物は、TAK1阻害活性を有することを示す。表Aを参照されたい。

10

20

【0414】

(2.1: MMPアッセイの開発)

MMP1の測定のための384-ウェルフォーマットのELISAを開発した。様々な一次抗体に加え、様々なELISAプロトコルを試験した。384ウェルプレートにおいてSF上清中のMMP1レベルを測定するために、下記プロトコルを開発し、かつバリデーションした：白色のLumitrac 600 384ウェルプレート(Greiner社)を、抗-MMP1抗体MAB1346(Chemicon社)2 μ g/mLでコーティングした。この抗体は、緩衝液40(ミリQ水1L中のトリス塩基(Sigma社)1.21g、NaCl(Calbiochem社)0.58g及び10%NaN₃(Sigma社)5mLを、pH8.5に調節)中で希釈した。一晚4 でインキュベーションした後、プレートを、PBS(ミリQ水10L中NaCl 80g、KCl(Sigma社)2g、Na₂HPO₄·7H₂O 11.5g、及びKH₂PO₄ 2g; pH7.4)で洗浄し、100 μ L/ウェルのカゼイン緩衝液(PBS中2%カゼイン(VWR International社))でブロックした。翌日、カゼイン緩衝液を、ELISAプレートから除去し、50 μ L/ウェルのEC緩衝液(ミリQ水1L中カゼイン4g、Na₂HPO₄(Sigma社)2.13g、ウシアルブミン(Sigma社)2g、NaH₂PO₄·H₂O(Sigma社)0.69g、CHAPS(Roche社)0.5g、NaCl 23.3g、0.5M EDTA pH8(Invitrogen社)4mL、10%NaN₃ 5mL、pH7.0に調節)と交換した。0.25mM DTT(Sigma社)を、解凍した試料プレートへ添加した。EC緩衝液の除去後、試料20 μ Lを、ELISAプレートに移した。一晚4 でインキュベーションした後、プレートを、PBSで2回、及びPBST(0.05%Tween-20(Sigma社)を含むPBS)で1回洗浄し、35 μ L/ウェルのビオチン化した抗-MMP1抗体溶液(R&D社)と共にインキュベーションした。この二次抗体は、緩衝液C(ミリQ水2L中NaH₂PO₄·H₂O 0.82g、Na₂HPO₄ 4.82g、NaCl 46.6g、ウシアルブミン20g、及び0.5M EDTA(pH8)4mLを、pH7.0に調節)で、濃度5 μ g/mLに希釈した。室温で2時間インキュベーションした後、プレートを先に説明したように洗浄し、50 μ L/ウェルのストレプトアビジン-HRP複合体(Biosource社)と共にインキュベーションした。ストレプトアビジン-HRP複合体を、緩衝液Cで、濃度0.25 μ g/mLに希釈した。45分後、プレートを先に説明したように洗浄し、BM Chem ELISA基質(Roche社)50 μ L/ウ

30

40

50

エルと共に5分間インキュベーションした。読み取りは、積分時間200ミリ秒で、Luminosc an Ascent Luminometer(Labsystems社)において、又はEnvisionリーダー(Perkin Elmer社)により行った。

【0415】

RAの分野に関連したサイトカイン(TNF- α 、IL1 β 及びOSM)又はそれらの組み合わせによる治療時のSFによるMMP1発現の増加は、図2に白色バーとして示している。この実験に関して、SFは、96ウェルプレートに、3,000個細胞/ウェルで播種した。24時間後、培地を、1%FBSを補充したM199培地と交換した。培地交換の1日後に、サイトカイン又はそれらの組み合わせを、これらの培養物に添加し、各サイトカインは、最終濃度25ng/mLとなるよう添加した。サイトカイン添加の72時間後、上清を収集し、先に示したプロトコールにおいて説明したようにMMP1 ELISAで処理した。この実験と平行して、同じプロトコールを用い、M199培地+1%FBSにおいて同じサイトカイン又はサイトカインの組み合わせで48時間処理したTHP1細胞(M199+1%FBS中で2倍希釈)の上清で、SFを誘発した。これらの試料のMMP1レベルを、図2において灰色バーとして示した。TNF- α -処理したTHP1細胞の上清により誘発されたSFによるMMP1発現の誘導(>4.5倍誘導)は、組み換えTNF- α 単独により誘発されたSF(3倍誘導)と比べより強力であり、かつ3種の精製サイトカイン(TNF- α 、IL1 β 、OSM)の混合物により得られた5倍の誘導とほぼ等しい。この結果は、TNF- α -誘導したTHP1細胞の上清は、TNF- α に加え、MMP1発現に対しSFを活性化する追加のプロ-炎症因子を含むことを示している。RA病理進行におけるTNF- α の役割は、バリデーションされており(インフリキシマブ及びエタネルセプトのようなTNF- α -遮断薬は、RA患者の治療において若干の有効性を示す)、かつTHP-1細胞は、RA患者の関節に存在する単球/マクロファージの代表であるので、THP-1細胞をTNF- α に接触することにより調製されたTNF- α -ベースのトリガー混合物は、RA患者の関節に存在する因子を含み、引き続きRAと関連するであろう。このTNF- α -ベースの複合トリガーは更に、「複合トリガー」とも称され、これは更に「MMPアッセイ」の基礎として使用されるであろう。この「複合トリガー」のストック液を調製するために、THP-1細胞は、8~16代継代して使用する。THP-1細胞は、慣習的に、10%熱で失活したFBS(Invitrogen社)を補充したRPMIにおける懸濁培養において増殖する。この培養物を、細胞密度を 2×10^5 個細胞/mLとなるよう1週間に2回希釈し、細胞密度が 1.5×10^5 個細胞/mLを超えることは避けた。複合トリガー混合物の作製のために、THP1細胞を、1%熱で失活したFBSを補充したM199培地に、 1×10^6 個細胞/mlで播種した。組み換えヒトTNF- α (PeproTech社)を、最終濃度50ng/mLで添加し、細胞を37 $^{\circ}$ C、5%CO $_2$ でインキュベーションした。72時間後、上清を遠心分離により収集し、0.22 μ m Nalgeneフィルターを通して濾過し、更に使用時までアリコートで-80 $^{\circ}$ Cで貯蔵した。「複合トリガー」の新たなバッチ毎に、SFによるMMP1発現の誘導時に、その有効性を特徴付けた。

【0416】

本「複合トリガー」によるSF活性化の阻害は、同じく齧歯類におけるコラーゲン-誘導した関節炎を強力に軽減する強力な抗炎症薬であるデキサメタゾン(Yangらの論文、2004)を使用し示した(図3)。デキサメタゾンは、複合トリガーで活性化されたSFにより生じたMMP1量の用量-依存型の低下を示した。SFは、96ウェルプレートに密度3000個細胞/ウェルで播種した。播種の24時間後、漸増濃度のデキサメタゾンを、これらの細胞へ添加した。一晚インキュベーションした後、各ウェルの培地を、TNF- α (M199+0.5%FBS中で50%に希釈)で処理したTHP-1細胞の上清を補給(refresh)し、前日と同じ濃度のデキサメタゾンを添加した。処理の48時間後、上清を収集し、前述のMMP1 ELISAに供した。デキサメタゾンの添加は、SFによるMMP1発現を明らかに低下し、IC $_{50}$ 値は約1nMであった(図3を参照のこと)。これらのデータは、活性化されたSFによるMMP1発現は、生理的に関連のあるインヒビターの添加により低下することができることを示し、かつ「MMPアッセイ」の原理の証明を表している。

【0417】

(2.2: 本発明の化合物は活性化されたSFからのMMP1発現を阻害する)

SFは、商業的供給業者(Cell applications社)から1代継代したものを入手した。SFを、

10% 熱で失活したFBS、1×ペニシリン/ストレプトマイシン(Invitrogen社)を補充したDME Mにおいて、37℃、10%CO₂で、6代継代するまで培養した。これらの細胞のアリコート凍結し、液体窒素内で凍結保存した。凍結保存したアリコートから出発し、毎週1/3比で、細胞を継代培養することにより、細胞を更に増大した。慣習的に、10~12代継代した細胞を、下記プロトコールに従う化合物の試験において使用した。

【0418】

化合物マスターストック(全て100%DMSO中濃度10mM)から出発し、100%DMSO中の3-倍の連続希釈を、96-ウェルプレートで行った。その後プレートを更に、1%熱で失活したFBSを補充したM199培地中で45-倍希釈し、中間作業ストックを得た。

【0419】

1日目に、RASfを、96ウェルプレート(平底、組織培養処理済、Greiner社)に、完全滑液増殖培地(Cell Applications社)中で、密度3000個細胞/ウェルで播種した。5日目に、培地を細胞から完全に除去し、1%熱で失活したFBSを補充したM199培地81μLと交換し、引き続き中間作業ストックからの化合物10μLを添加した。90分間のインキュベーションで、これらの化合物を平衡とし、細胞へ侵入させ、その期間の後、細胞を、TNF- α 又は「複合トリガー」のいずれかで刺激した。TNF- α トリガーは、1/10量(volume of 10)で添加し、最終濃度10ng/mLを得た。これに関して、10μg/mLのTNF- α ストック液(PeproTech社)は、1%FBSを補充したM199培地中に、100ng/mL TNF- α となるよう希釈した。「複合トリガー」混合物は、容積20μLに添加し、最終濃度12.5%を得た。これに関して、「複合トリガー」混合物は、1%FBSを補充したM199培地で80%に希釈した。48時間インキュベーションした後、その後細胞上清20μLを、前述のようにMMP1 ELISAで処理し、生データ(RLU: 相対ルミネセンス単位)を送った。以下の対照を、本実験に含んだ: 細胞がTNF- α (又は複合トリガー)により活性化されるが、0.2%DMSOピヒクルのみ(従って化合物なし)が添加される最大シグナル対照。この対照は、本試験において到達し得るMMP1の最大レベルを示した。最小シグナル対照も、これらの実験は含んだ。ここでは、細胞は誘発されなかった。この対照は、RASfにより生じる基礎MMP1レベルに戻った。その後本化合物により実現されるMMP1発現の阻害率を、下記式により、ELISAにより戻された(return)RLUデータを基に計算した:
$$\frac{[(\text{最大MMP1レベル} - \text{最小MMP1レベル}) - (\text{化合物Xの濃度YでのMMP1レベル} - \text{最小MMP1レベル})]}{(\text{最大MMP1レベル} - \text{最小MMP1レベル})} \times 100$$
。本化合物に関する少なくとも2回の独立した実験で得られたこれらの阻害率データを基に、化合物は、不活性(-)、活性(+)、より強い活性(++)、及び強力な活性(+++)にランク付けした。表Aを参照のこと。

【0420】

(2.3: インビトロTAK1キナーゼアッセイ)

TAK1阻害を評価するために、Upstate社の活性TAK1-TAB1融合タンパク質を使用した(カタログ番号14-600)。キナーゼ反応は、96-ウェルポリプロピレンプレート内に、10mM MOPS(pH7.0)、1mM EDTAを含有する1×反応緩衝液中にTAK1-TAB1融合タンパク質0.5mU、5μM ATP、0.01μCi/μL [³²P]-ATP、0.1mg/mLカゼイン基質を含有する25μLであるように設定した。

【0421】

化合物のマスターストック(全て100%DMSO中濃度10mM)から出発し、100%DMSO中での3倍連続希釈を、96-ウェルプレートに作製した。プレートを更に、3.5%DMSOを含有するH₂Oで66倍希釈し、5%DMSO中最終アッセイ濃度の5×の化合物の中間作業ストックを得た。

【0422】

この中間体ストック5μLを、V字型底の96ウェルポリプロピレンプレートに移し、酵素混合液11μLを添加した。酵素混合液は、5×反応緩衝液(40mM MOPS(pH7.0)、1mM EDTA)5μL、H₂O中に0.5mg/mLに希釈したカゼイン(Sigma社)5μL、及び1×酵素希釈緩衝液(20mM MOPS(pH7.0)、0.1mM EDTA、0.01%Brij-35、5%グリセロール、1mM DTT、1mg/ml BSA)中に予め0.5mU/μLになるよう希釈したTAK1-TAB1融合タンパク質1μLと一緒にすることにより作製した。

【0423】

10

20

30

40

50

ATP(20.83 μ M)及び[³³P]-Y-ATP(0.028 μ Ci/ μ L)を含有する混合物9 μ Lを添加することにより、反応を開始した。

【0424】

本アッセイは、リン酸(150mM)25 μ Lの添加により、30 で90分間インキュベーションした後停止した。カゼイン基質に組み込まれた標識を、収集装置を使用する96-ウェルフィルタープレート上での濾過により、標識された組み込まれていないATPから分離した。75mMリン酸で6回洗浄後、フィルタープレートの底を密封し、組み込まれた標識を、TopCountを用い、シンチレーション液40 μ Lの添加後定量した。阻害率は、インヒビターを含まない対照反応液に対して算出した。

【0425】

10

本化合物に関する少なくとも2回の独立した実験から得られたこれらの阻害率データを基に、化合物は、活性なし(-)、活性あり(+)、より強い活性(++)及び強力な活性(+++)に等級化した。表Aを参照のこと。

【0426】

様々な化合物のディファレンシャル細胞透過能のような要因は、インビトロ生化学アッセイ及び細胞MMPアッセイにおける化合物の活性間の相違に寄与し得ることは理解されなければならない。

半定量的スコア：

-	> 10001nM
+	5001 ~ 10000nM
++	1001 ~ 5000nM
+++	501 ~ 1000nM
++++	< 500nM

20

【0427】

【表 3】

表 6

実施例番号	化合物名	MMP1/TNFα の低下	MMP1/THP1 の低下	TAK1 (MAP3K7) 効能
1	4-[8-(4-モルホリン-4-イル-フェニルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル]-ベンズアミド	+++	-	-
2	[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-[5-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル]-アミン	+++	+	+++
3	4-[5-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イルアミノ]-N-ピリジン-3-イルメチル-ベンズアミド	+++	++	+++
4	4-[8-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル]-1H-ピリジン-2-オン	+++	++	+++
5	4-[5-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イルアミノ]-N-ピリジン-3-イルメチル-ベンズアミド	+++	-	+++
6	2-フルオロ-4-[8-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル]-ベンズアミド	+++	-	++
7	(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-[5-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル]-アミン	+++	+	+++
8	[5-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル]-[4-モルホリン-4-イル-フェニル]-アミン	++	+	++
9	4-[8-((3-フルオロ-4-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル)アミノ)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル]ピリジン-2(1H)-オン	++		+++
10	rel-4-[8-((4-[(2R,5S)-2,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル)アミノ)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル]ピリジン-2(1H)-オン	+++		++++
11	rel-4-[8-((3-フルオロ-4-[(2R,5S)-2,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル)アミノ)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル]ピリジン-2(1H)-オン	++		++++
12	4-(8-[[4-(4-エチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ][1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ベンズアミド	++++		++++
13	4-(8-[[4-(4-プロピルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ][1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ベンズアミド	-		++++

10

20

30

40

実施例番号	化合物名	MMP1/TNFα の低下	MMP1/THP1 の低下	TAK1 (MAP3K7) 効能
14	4-[8-({4-[4-(1- エチルプロピル)ピペラジン-1- イル]フェニル)アミノ}[1,2,4]トリアゾロ [1,5-a]ピリジン-5-イル]ベンズアミド	-		++++
15	4-[8-({4-[4-(3- メチルブチル)ピペラジン-1- イル]フェニル)アミノ}[1,2,4]トリアゾロ [1,5-a]ピリジン-5-イル]ベンズアミド	++		++++
16	4-(8-[[4-(4-シクロブチルピペラジン-1- イル]フェニル)アミノ][1,2,4]トリアゾロ [1,5-a]ピリジン-5-イル]ベンズアミド	+		++++
17	4-(8-[[4-(4-シクロヘキシルピペラジン- 1-イル]フェニル)アミノ][1,2,4]トリアゾ ロ[1,5-a]ピリジン-5-イル]ベンズアミド			
18	4-(8-[[4-(4-シクロプロピルピペラジン- 1-イル]フェニル)アミノ][1,2,4]トリアゾ ロ[1,5-a]ピリジン-5-イル]ベンズアミド	++		++
19	4-(8-[[4-(4-エチルピペラジン-1-イル) フェニル]アミノ][1,2,4]トリアゾロ[1,5- a]ピリジン-5-イル)ピリジン-2(1H)-オン	++		++++
20	4-(8-[[4-(4-プロピルピペラジン-1-イル) フェニル]アミノ][1,2,4]トリアゾロ[1,5- a]ピリジン-5-イル)ピリジン-2(1H)-オン	++		++++
21	4-[8-({4-[4-(1-エチルプロピル) ピペラジン-1-イル]フェニル)アミノ] [1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5- イル]ピリジン-2(1H)-オン	-		++++
22	4-[8-({4-[4-(3-メチルブチル) ピペラジン-1-イル]フェニル)アミノ] [1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5- イル]ピリジン-2(1H)-オン	++		++++
23	4-(8-[[4-(4-シクロプロピルピペラジン- 1-イル]フェニル)アミノ][1,2,4] トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル) ピリジン-2(1H)-オン	++		++++
24	4-(8-[[4-(4-シクロブチルピペラジン-1- イル]フェニル)アミノ][1,2,4]トリアゾロ [1,5-a]ピリジン-5-イル)ピリジン- 2(1H)-オン	++		++++
25	4-(8-[[4-(4-シクロヘキシルピペラジン- 1-イル]フェニル)アミノ][1,2,4] トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル) ピリジン-2(1H)-オン	++		++++
26	N-[4-(4-エチルピペラジン-1-イル) フェニル]-5-(2-メトキシピリジン-4- イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン- 8-アミン	++		-
27	5-(2-メトキシピリジン-4-イル)-N-[4- (4-プロピルピペラジン-1-イル) フェニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-a] ピリジン-8-アミン	++		-

10

20

30

40

実施例番号	化合物名	MMP1/TNFα の低下	MMP1/THP1 の低下	TAK1 (MAP3K7) 効能
28	N-[4-[4-(1-エチルプロピル)ピペラジン-1-イル]フェニル]-5-(2-メトキシピリジン-4-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン	++		-
29	5-(2-メトキシピリジン-4-イル)-N-[4-[4-(3-メチルブチル)ピペラジン-1-イル]フェニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン	++		-
30	N-[4-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)フェニル]-5-(2-メトキシピリジン-4-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン	++		-
31	N-[4-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)フェニル]-5-(2-メトキシピリジン-4-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン	+		-
32	N-[4-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)フェニル]-5-(2-メトキシピリジン-4-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン	+		-
33	4-[8-[(4-ピペラジン-1-イルフェニル)アミノ][1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル]ピリジン-2(1H)-オン	++		++++
34	N-[4-[4-(1-エチルプロピル)ピペラジン-1-イル]フェニル]-5-(1H-ピラゾール-4-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン	++		++++
35	N-[4-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)フェニル]-5-(1H-ピラゾール-4-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン	-		++++
36	N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-5-(1H-ピラゾール-4-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン	++	-	++++
37	4-[[5-(1H-ピラゾール-4-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル]アミノ]-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミド	++++	++	+++
38	N-(4-モルホリン-4-イルフェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン			
39	5-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-モルホリン-4-イルフェニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン	+	-	++
40	4-[8-[(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ][1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル]ピリジン-2(1H)-オン	++	++	++++

10

20

30

40

実施例番号	化合物名	MMP1/TNFα の低下	MMP1/THP1 の低下	TAK1 (MAP3K7) 効能
41	4-[[5-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル]アミノ]-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミド	++	-	++
42	2-フルオロ-4-(8-[[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ][1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ベンズアミド	+++	-	++
43	3-(8-[[4-(4-モルホリン-4-イルフェニル)アミノ][1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ベンズアミド	-		-
44	3-(8-[[4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ][1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ベンズアミド	++		-
45	2-フルオロ-5-(8-[[4-(4-モルホリン-4-イルフェニル)アミノ][1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ベンズアミド	-		-
46	2-フルオロ-5-(8-[[4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ][1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ベンズアミド	-		-
47	5-(8-[[4-(4-モルホリン-4-イルフェニル)アミノ][1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン			
48	5-(1H-インドール-4-イル)-N-(4-モルホリン-4-イルフェニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン	++		-
49	5-(1H-インドール-4-イル)-N-[4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン	-		++
50	5-(1H-インドール-5-イル)-N-(4-モルホリン-4-イルフェニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン	++		-
51	5-(1H-インドール-5-イル)-N-[4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン	-		-
52	5-(1H-インドール-6-イル)-N-(4-モルホリン-4-イルフェニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン	-		-
53	5-(1H-インドール-6-イル)-N-[4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン	-		-

10

20

30

40

実施例番号	化合物名	MMP1/TNFα の低下	MMP1/THP1 の低下	TAK1 (MAP3K7) 効能
54	5-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)- N-(4-ホルホリン-4- イルフェニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a] ピリジン-8-アミン	-		-
55	5-(8-[[4-(4-イソプロピルピペラジン-1- イル)フェニル]アミノ][1,2,4]トリアゾロ [1,5-a]ピリジン-5-イル)ピリミジン- 2,4(1H,3H)-ジオン	-		-
56	5-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)- N-[4-(4-イソプロピルピペラジン-1- イル)フェニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-a] ピリジン-8-アミン	-		-
57	4-[8-((4-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチル ピペラジン-1-イル]フェニル)アミノ) [1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5- イル)ピリジン-2(1H)-オン	++		++++

10

【 0 4 2 8 】

(参考論文)

20

Andreakos Eらの論文、(2003) Arthritis Rheum. 48: 1901-12、
 Blonska M.、Shambharkar PB.、Kobayashi M.、Zhang D.、Sakurai H.、Su B.及びLin X.
 の論文、(2005) J. Biol. Chem. 280: 43056-43063、
 Boutros M.、Agaisse H.及びPerrimon M.の論文、(2002) Dev. Cell 13: 711-722、
 Choy EH、Panayi GSの論文、(2001). N Engl J Med. 344: 907-16、
 Coussens LMらの論文、(2002). Science 295: 2387-92、
 Creemers EEらの論文、(2001). Circ Res. 2001 89:201-10、
 Cunnane Gらの論文、(2001) Arthritis Rheum 44: 2263-74、
 Dong W.、Liu Y.、Peng J.、Chen L.、Zou T.、Xiao H.、Liu Z.、Li W.、Bu Y.及びQi,
 Y.の論文、(2006) J. Biol. Chem. 281 : 26029-26040、
 Edwards J. C. W.、Szczepanski L.、Szechinski J.、Filipowicz-Sosnowska A.、Emery
 P.、Close D. R.、Stevens R.M.、及びShaw T.の論文、(2004) N Engl J Med. 350:2572-
 2581、
 EMBO J. 23:4780-91、
 Firestein GS.の論文、(2003) Nature. 423:356-61、
 Gapski Rらの論文、(2004) J Periodontal. 75:441-52、
 Gomez-Reino JJらの論文、(2003) Arthritis Rheum. 48: 2122-7、
 Huang H.、Ryu J.、Ha J.、Chang EJ.、Kim HJ.、Kim HM.、Kitamura T.、Lee ZH.及びKi
 m HH.の論文、(2006) Cell Death Differ. 13: 1879-1891、
 Irie T.、Muta T.及びTakeshige K.の論文、(2000) FEBS Lett. 467: 160-164、
 Klatt AR.、Klinger G.、Neumuller O.、Eidenmuller B.、Wagner I.、Achenbach T.、Ai
 gner T.及びBartnik E.、(2006) Biomedicine & Pharmacotherapy 60: 55-61、
 Kremer J. M.、Westhovens R.、Leon M.、Di Giorgio E.、Alten R.、Steinfeld S.、Rus
 sell A.、Dougados M.、Emery P.、Nuamah I. F.、Williams G. R.、Becker J. C.、Hager
 ty D.T.、Moreland L.W.の論文、(2003) N Engl J Med. 349:1907-1915、
 Lee DM、Weinblatt MEの論文、(2001). Lancet. 358: 903-11、
 Mizukami J.、Takaesu G.、Akatsuka H.、Sakurai H.、Ninomiya-Tsuji J.、Matsumoto K
 .及びSakurai N.の論文、(2002) Mol. Cell Biol. 22: 992-1000、
 New L.、Jiang Y.、Han J.の論文、(2003) 「p38 MAPキナーゼによるPRAK細胞下局在の調節
 (Regulation of PRAK subcellular location by p38 MAP kinase)」, Mol Biol Cell. 14

30

40

50

(6):2603-16、

Ninomiya-Tsuji J., Kishimoto K., Hiyama A., Inoue J., Cao Z. 及びMatsumoto K. の論文、(1999) *Nature* 398: 252-256、

O'Dell JR, Leff R, Paulsen G, Haire C, Mallek J, Eckhoff PJ, Fernandez A, Blakely K, Wees S, Stoner J, Hadley S, Felt J, Palmer W, Waytz P, Churchill M, Klassen L, Moore G の論文、(2002) *Arthritis Rheum.* 46:1164-70、

O'Dell JR. の論文、(2004) 「関節リウマチの治療戦略(Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis)」, *N Engl J Med.* 350(25):2591-602、

Reif S, Somech R, Brazovski E, Reich R, Belson A, Konikoff FM, Kessler A の論文、(2005) *Digestion*, 71 :124-130、

10

Rosenberg GA. の論文、(2002) *Glia.* 39:279-91、

Sakurai H., Miyoshi H., Toriumi W. 及びSugita T. の論文、(1999) *J. Biol. Chem.* 274 : 10641-10648、

Sato S., Sanjo H., Takeda K., Ninomiya-Tsuji J., Yamamoto M., Kawai T., Matsumoto K., Takeuchi O. 及びAkira S. の論文、(2005) *Nat. Immunol.* 6: 1087-1095、

Schanstra JP らの論文、(2002). *J Clin Invest.* 110:371-9、

Seternes OM, Mikalsen T, Johansen B, Michaelsen E, Armstrong CG, Morrice NA, Turgeon B, Meloche S, Moens U, Keyse SM の論文、(2004) 「新規シグナル伝達経路を規定する非定型MAPキナーゼERK3によるMK5/PRAKの活性化(Activation of MK5/PRAK by the atypical MAP kinase ERK3 defines a novel signal transduction pathway)」、

20

Shi Y, Kotlyarov A, Laabeta K, Gruber AD, Butt E, Marcus K, Meyer HE, Friedrich A, Volk HD, Gaestel M の論文、(2003) 「標的化された相同組換えによるプロテインキナーゼMK5/PRAK活性の排除(Elimination of protein kinase MK5/PRAK activity by targeted homologous recombination)」, *Mol Cell Biol.* 23:7732-41、

Shibuya H., Iwata H., Masuyama N., Gotoh Y., Yamaguchi K., Irie K., Matsumoto K., Nishida E. 及びUeno N. の論文、(1998) *EMBO J.* 17: 1019-1028、

Shim JH., Xiao C, Paschal AE., Bailey ST., Rao P., Hayden MS., Lee KY., Bussey C, Steckel M., Tanaka N., Yamada G., Akira S., Matsumoto K., Ghosh S. の論文、(2005) *Genes Dev.* 19:2668-2681、

Smolen JS, Steiner G. の論文、(2003) *Nat Rev Drug Discov.* 2: 473-88、

30

St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, Keystone E, Schiff M, Kalden JR, Wang B, Dewoody K, Weiss R, Baker D の論文、(2004) 「早期関節リウマチのインフリキシマブ及びメトトレキサート併用療法：無作為化比較対照試験(Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial)」, *Arthritis Rheum.* 50 :3432-43、

Suzuki R らの論文、(2004) *Treat Respir Med.* 3:17-27、

Vidal S., Khush R.S., Leulier F., Tzou P., Nakamura M. 及びLemaitre B. の論文、(2001) *Genes & Dev.* 15: 1900-1912、

Wan YY., Chi H., Xie M., Schneider MD. 及びFlavell RA. の論文、(2006) *Nat. Immunol.* 7: 851-858、

40

Yamaguchi K., Shirakabe K., Shibuya H., Irie K., Oishi I., Ueno N., Taniguchi T., Nishida E. 及びMatsumoto K. の論文、(1995) *Science* 270: 2008-2011、

Yang YH, Morand EF, Getting SJ, Paul-Clark M, Liu DL, Yona S, Hannon R, Buckingham JC, Perretti M 及びFlower RJ の論文、(2004) *Arthritis Rheum.* 50:976-84、

【 0 4 2 9 】

当業者には、前述の説明は、事実上例証的かつ注釈的であり、本発明及びその好ましい実施態様を例示することを意図していることは明らかであろう。慣習的実験を通じて、当業者は、本発明の精神から逸脱することのない明らかな修飾及び変更を認めるであろう。従って本発明は、前記説明により限定されず、以下の「特許請求の範囲」及びそれらの同等物により限定されることを意図している。

50

【0430】

本明細書に引用された特許及び特許出願を含むが、これらに限定されるものではない全ての刊行物は、個別の刊行物が各々、完全に説明されたように、引用により本明細書中に組み込まれていることを具体的かつ個別に示すように、引用により本明細書中に組み込まれている。

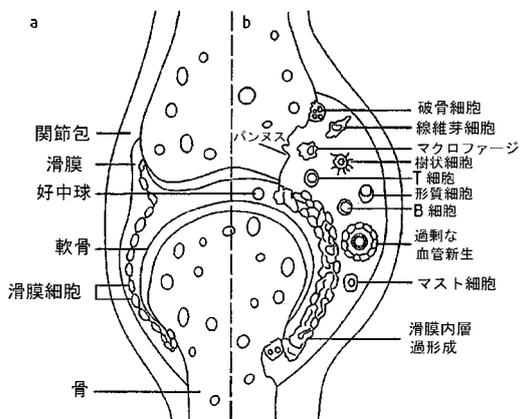
【0431】

本出願に示されかつ説明された本発明の化合物の化学名の少なくとも一部は、市販の化学物質自動命名ソフトウェアプログラムを使用することにより、自動化を基に作製されており、独立して検証されてはいない。この機能を実行する代表的プログラムは、Open Eye Software社から販売されているLexichem命名ツール、及びMDL社から販売されているAutomnomソフトウェアツールを含む。示された化学名と記された構造が異なる場合には、示された構造が支配するであろう。

【図1】

図1

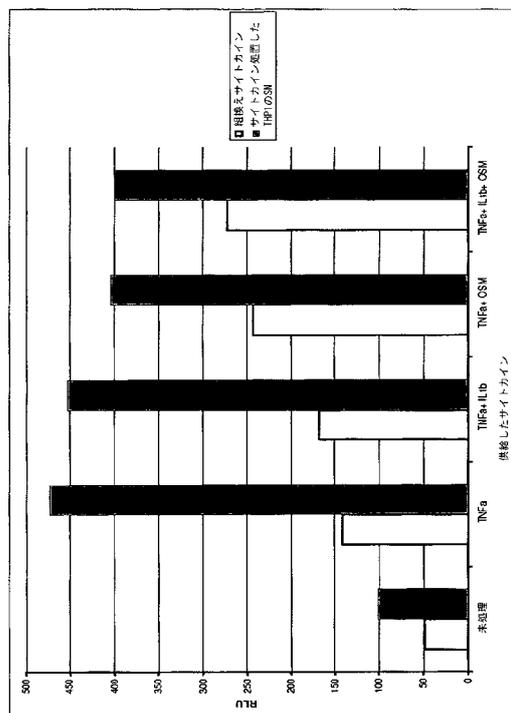
正常関節及び関節リウマチにおけるその変化の概略図 (Smolen及びSteinerの文献,2003から引用)



【図2】

図2

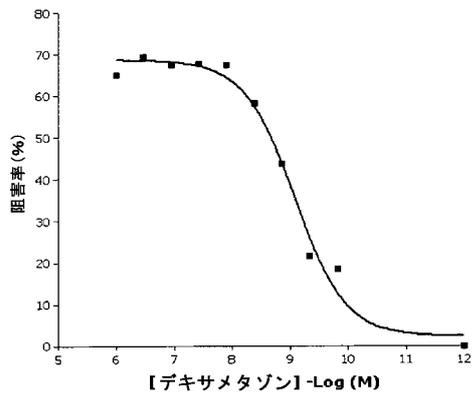
関節リウマチ病理に関連したサイトカインにより惹起されたSFによるMMP1発現の増大



【 図 3 】

図 3

公知の抗炎症化合物によるSFによる「TNF- α -ベースのトリガー」
-誘導したMMP1発現の用量-依存型の阻害



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2007/063106

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/437 C07D471/04 A61P29/00		
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) C07D		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/014908 A (WARNER LAMBERT CO [US]; WILSON MICHAEL WILLIAM [US]) 19 February 2004 (2004-02-19) page 18 page 29 page 53 - page 81; claims	1-173
A	WO 2005/070927 A (ALTANA PHARMA AG [DE]; BUHR WILM [DE]) 4 August 2005 (2005-08-04) page 23 - page 25; claims; examples	1-173
A	WO 01/17999 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]) 15 March 2001 (2001-03-15) page 13, line 1 - page 16, line 15; claims; example 234	1-173
	-/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents :		
<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>		<p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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.</p> <p>"Z" document member of the same patent family</p>
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
6 February 2008	14/02/2008	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Gavriliu, Daniela	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2007/063106

G(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/004702 A (AMGEN INC [US]) 12 January 2006 (2006-01-12) page 55 - page 63; claims; examples 19-22	1-173
A	US 2006/106023 A1 (GUZI TIMOTHY J [US] ET AL) 18 May 2006 (2006-05-18) paragraph [0110] - paragraph [0145]; claims; examples 106-52	1-173

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2007/063106**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

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

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

Although claims 168-173 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/063106

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004014908	A	19-02-2004	AU 2003249477 A1	25-02-2004
WO 2005070927	A	04-08-2005	NONE	
WO 0117999	A	15-03-2001	AU 7511000 A	10-04-2001
			BR 0013792 A	14-05-2002
			CA 2383998 A1	15-03-2001
			CN 1379777 A	13-11-2002
			CZ 20021220 A3	16-10-2002
			HR 20020172 A2	31-10-2003
			HU 0203316 A2	28-01-2003
			JP 2003528811 T	30-09-2003
			MA 26816 A1	20-12-2004
			MX PA02001748 A	06-08-2002
			NO 20021077 A	05-03-2002
			PL 354240 A1	29-12-2003
			TR 200200579 T2	23-12-2002
			US 6355653 B1	12-03-2002
			ZA 200201055 A	06-05-2003
WO 2006004702	A	12-01-2006	AU 2005260031 A1	12-01-2006
			CA 2570319 A1	12-01-2006
			EP 1765825 A1	28-03-2007
US 2006106023	A1	18-05-2006	NONE	

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 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 1/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/02	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
	A 6 1 P 9/10	
	A 6 1 P 9/04	

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

(72)発明者 パウル ジョフン エドワルドス

カナダ国 エイチ7エス 2ジー5 ケベック州 ラバル クウナルド ストリート 2100
リサーチ & デベロプメント ポエフリングル インゲルハイム (カナダ) ルトエエ

(72)発明者 ウォルフガング スクフミドト

グレートブリテン及び北アイルランド連合王国 シービー10 1エックスエル エセックス サ
フフロン ワルデン リットレ チェステルフォールド チェステルフォールド リサーチ パルク
ピオフオクウス ディーピーアイ

(72)発明者 ベロニクエ ビラウルト

グレートブリテン及び北アイルランド連合王国 エスジー14 3ジェイイー ヘルトフォールドシ
レ ヘルトフォールド ワルレン テルラセ 31-33

(72)発明者 フリエドリクフ エリクフ カルル クロルル

ドイツ国 ディー 15732 エイクフワルデ フリエデンストラッセ 117ディー

(72)発明者 アンドレウ ブルリトト

アメリカ合衆国 92121 カリフォルニア州 サン ディエゴ トウネ セントレ ドライブ
9640 ピオフオクウス ディーピーアイ

(72)発明者 クウエアング タオ

アメリカ合衆国 92130 カリフォルニア州 サン ディエゴ ホネイ リドゲ 11425

(72)発明者 マルチン ジャメス イングリス アンドレウス

ベルギー国 ベー-2800メヘレン ヘネラル デ ウィッテラーン エル11番/アー3
ガラパゴス エヌブイ

(72)発明者 セバストイエン ラウレント クアピエル マルトイナ

ベルギー国 ベー-2800メヘレン ヘネラル デ ウィッテラーン エル11番/アー3
ガラパゴス エヌブイ

Fターム(参考) 4C065 AA03 BB03 CC01 DD03 EE02 HH01 JJ02 JJ07 KK01 LL01
PP03 PP15 PP16
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA37 ZA45

ZA59 ZA67 ZA75 ZA89 ZA96 ZA97 ZB11 ZB15 ZB26 ZC20