

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7447080号
(P7447080)

(45)発行日 令和6年3月11日(2024.3.11)

(24)登録日 令和6年3月1日(2024.3.1)

(51)国際特許分類	F I			
C 0 7 D 495/04 (2006.01)	C 0 7 D 495/04	1 0 3		
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	C 0 7 D 519/00	3 0 1		
A 6 1 K 31/439 (2006.01)	C 0 7 D 495/04		C S P	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/439			
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 K 31/454			
請求項の数 12 (全102頁) 最終頁に続く				

(21)出願番号	特願2021-506663(P2021-506663)	(73)特許権者	391015708
(86)(22)出願日	令和1年8月7日(2019.8.7)		ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン
(65)公表番号	特表2021-534106(P2021-534106 A)		パニー
(43)公表日	令和3年12月9日(2021.12.9)		BRISTOL-MYERS SQUI
(86)国際出願番号	PCT/US2019/045426		BB COMPANY
(87)国際公開番号	WO2020/033490		アメリカ合衆国08543ニュージャ
(87)国際公開日	令和2年2月13日(2020.2.13)		ージー州 プリンストン、ルート206ア
審査請求日	令和4年8月5日(2022.8.5)	(74)代理人	100145403
(31)優先権主張番号	62/715,834		弁理士 山尾 憲人
(32)優先日	平成30年8月8日(2018.8.8)	(74)代理人	100126778
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 品川 永敏
		(74)代理人	100162695
			弁理士 釜平 双美
		(74)代理人	100156155
最終頁に続く			

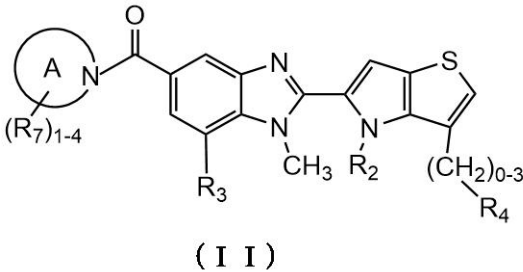
(54)【発明の名称】 PAD 4 阻害剤としての置換チエノピロール

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I I) :

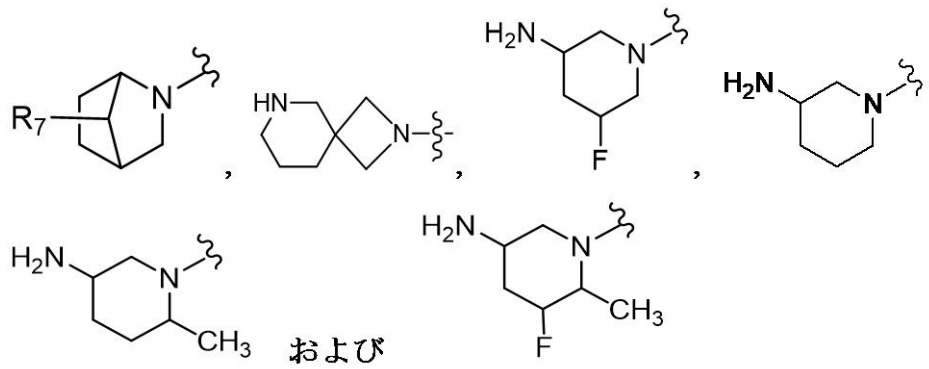
【化1】



[式中：

環 A は、

【化 2】



10

より選択され；

R_2 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、および $-CH_2$ -シクロプロピルより選択され；

R_3 は、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、および $-OC_{1-4}$ アルキルより選択され；

R_4 は、 F 、 Cl 、 Br 、1～4個の R_5 で置換される C_{1-5} アルキル、

20

30

40

50

a、 $-(CH_2)_r-0 \sim 4$ 個の R_e で置換される C_{3-6} シクロアルキル、 $-(CH_2)_r-0 \sim 4$ 個の R_e で置換されるアリール、 $-(CH_2)_r-0 \sim 4$ 個の R_e で置換されるヘテロシクリル、および $-(CH_2)_r-0 \sim 4$ 個の R_e で置換されるヘテロアリールより独立して選択され；

R_7 は、 H 、 F 、 Cl 、 CN 、 C_{1-3} アルキル、 $=N-OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-NR_aC(=NH)C_{1-3}$ アルキル、 $-NR_aC(=O)OR_b$ 、カルボシクリル、およびヘテロシクリルより選択されるか；あるいはまた、2 個の R_7 基が一緒になってカルボシクリルまたはヘテロシクリルを形成し；

R_a は、各々、 H 、 $0 \sim 5$ 個の R_e で置換される C_{1-6} アルキル、 $0 \sim 5$ 個の R_e で置換される C_{2-6} アルケニル、 $0 \sim 5$ 個の R_e で置換される C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r-0 \sim 5$ 個の R_e で置換される C_{3-10} カルボシクリル、および $-(CH_2)_r-0 \sim 5$ 個の R_e で置換されるヘテロシクリルより独立して選択されるか；または R_a および R_a の両方が結合する窒素原子とそれらが一緒になって $0 \sim 5$ 個の R_e で置換されるヘテロ環式環を形成し；

R_b は、各々、 H 、 $0 \sim 5$ 個の R_e で置換される C_{1-6} アルキル、 $0 \sim 5$ 個の R_e で置換される C_{2-6} アルケニル、 $0 \sim 5$ 個の R_e で置換される C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r-0 \sim 5$ 個の R_e で置換される C_{3-10} カルボシクリル、および $-(CH_2)_r-0 \sim 5$ 個の R_e で置換されるヘテロシクリルより独立して選択され；

R_c は、各々、 $0 \sim 5$ 個の R_e で置換される C_{1-6} アルキル、 $0 \sim 5$ 個の R_e で置換される C_{2-6} アルケニル、 $0 \sim 5$ 個の R_e で置換される C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r-0 \sim 5$ 個の R_e で置換される C_{3-6} カルボシクリル、および $-(CH_2)_r-0 \sim 5$ 個の R_e で置換されるヘテロシクリルより独立して選択され；

R_e は、各々、 $0 \sim 5$ 個の R_f で置換される C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_r$ アリール、 F 、 Cl 、 Br 、 CN 、 NO_2 、 $=O$ 、 $C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OC_{1-4}$ アルキル、 $-(CH_2)_rOH$ 、および $-(CH_2)_rOC_{1-4}$ アルキルより独立して選択され；

R_f は、各々、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 CN 、 OH 、 OH で所望により置換されてもよい C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、およびフェニルより独立して選択され；

p は、各々、 0 、 1 、および 2 より独立して選択され；および

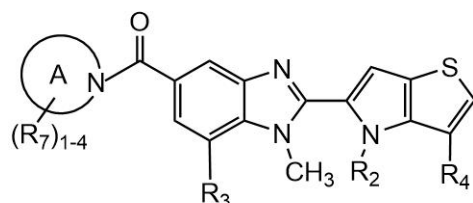
r は、各々、 0 、 1 、 2 、 3 、および 4 より独立して選択される]

で示される化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 2】

式 (I I I)：

【化 4】



(I I I)

[式中：

環 A は、

10

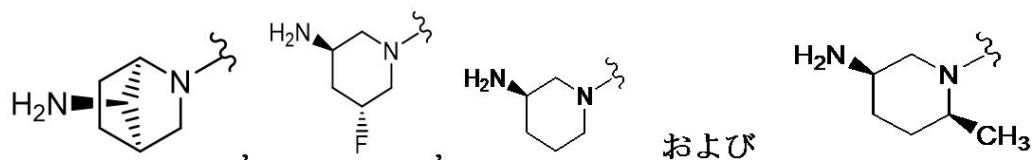
20

30

40

50

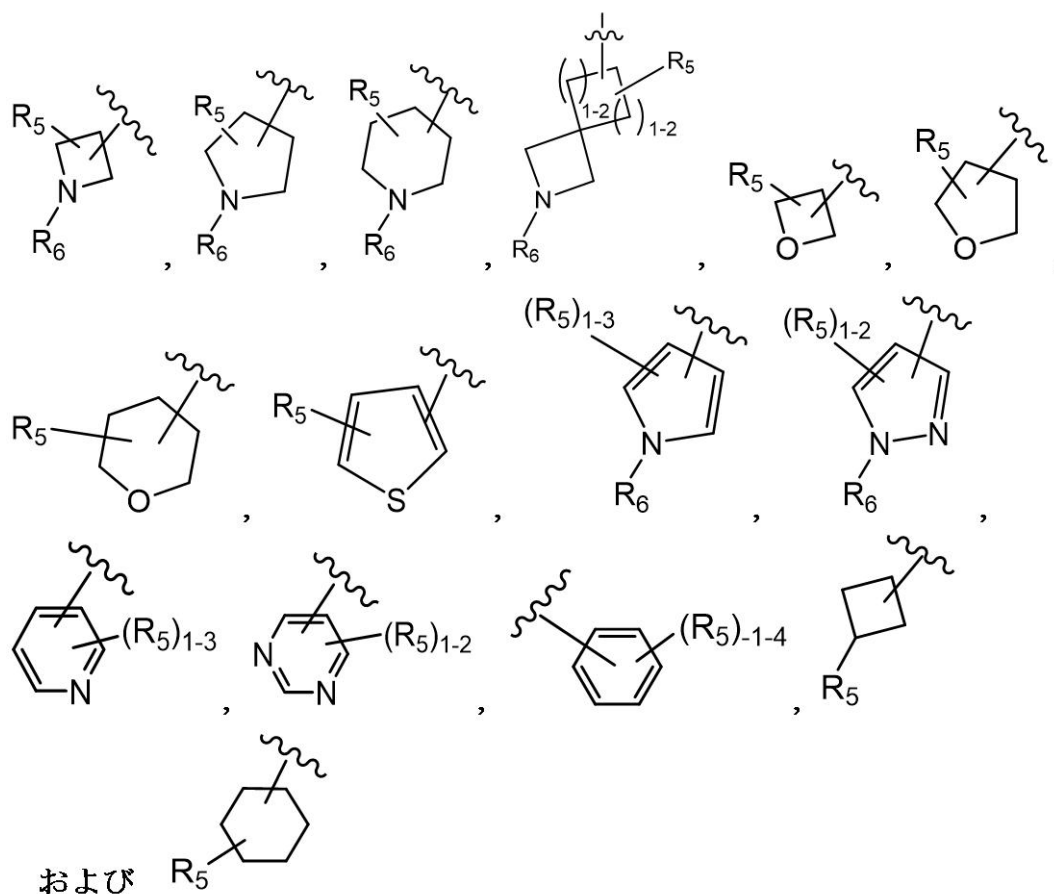
【化 5】



より選択され；

 R_2 は、 $-CH_3$ 、および $-CH_2-$ シクロプロピルより選択され； R_3 は $-OC_{1-4}$ アルキルであり； R_4 は、

【化 6】



より選択され；

R_5 は、各々、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 C_{1-4} アルキル、 $-CN$ 、 $-OR_b$ 、 $-S(O)_p R_c$ 、 $-S(O)_p N R_a R_a$ 、 $-N R_a S(O)_p R_c$ 、 $-N R_a C(=O) N R_a R_a$ 、 $-C(=O) O R_b$ 、 $-C(=O) R_b$ 、 $-OC(=O) R_b$ 、 $-C(=O) N R_a R_a$ 、および $NHC(=O) R_b$ より独立して選択され；

R_6 は、各々、 H 、0～5個の R_e で置換される C_{1-3} アルキル、 $-C(=O) R_b$ 、 $-C(=O) O R_b$ 、

【化 7】



10

20

30

40

50

より独立して選択され；

R_a は、各々、 H 、 $0 \sim 5$ 個の R_e で置換される C_{1-6} アルキル、 $-(CH_2)_r-O$
 ~ 5 個の R_e で置換される C_{3-10} カルボシクリル、および $-(CH_2)_r-O \sim 5$ 個の
 R_e で置換されるヘテロシクリルより独立して選択されるか；または R_a および R_a の両方
 が結合する窒素原子とそれらが一緒になって $0 \sim 5$ 個の R_e で置換されるヘテロ環式環を
 形成し；

R_b は、各々、 H 、 $0 \sim 5$ 個の R_e で置換される C_{1-6} アルキル、 $0 \sim 5$ 個の R_e で置
 換される C_{2-6} アルケニル、 $0 \sim 5$ 個の R_e で置換される C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r-O$
 ~ 5 個の R_e で置換される C_{3-10} カルボシクリル、および $-(CH_2)_r-O$
 ~ 5 個の R_e で置換されるヘテロシクリルより独立して選択され；

10

R_e は、各々、 $0 \sim 5$ 個の R_f で置換される C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6}
 アルキニル、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_r$ -アリール
 、 F 、 Cl 、 Br より独立して選択され；

R_f は、各々、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 CN 、 OH 、 OH で所望により置換されてもよい
 C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、およびフェニルより独立して選択され；

r は、各々、 0 、 1 、 2 、 3 、および 4 より独立して選択される]

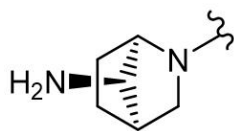
で示される請求項1に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項3】

環Aが

【化8】

20



であり；

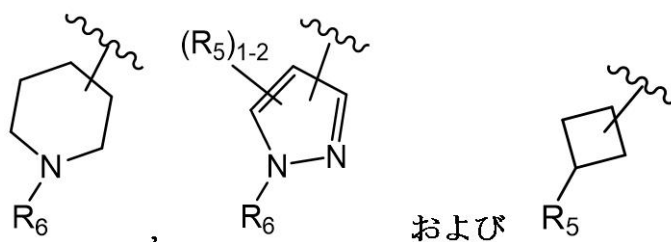
R_2 が、 $-CH_3$ および $-CH_2-$ シクロプロピルより選択され；

R_3 が $-OCH_3$ であり；

R_4 が、

【化9】

30



より選択され；

40

R_5 が、各々、 H 、 C_{1-4} アルキル、 CN 、 OH 、 $-C(=O)NR_aR_a$ 、および
 $NHC(=O)C_{1-4}$ アルキルより独立して選択され；および

R_6 が、各々、 H 、メチル、エチル、および $-C(=O)C_{1-4}$ アルキルより独立して
 選択される、

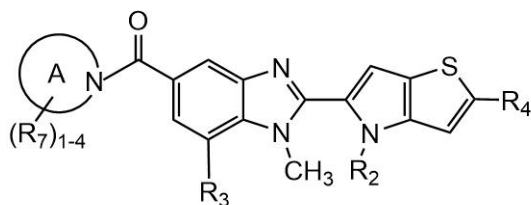
請求項2に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項4】

式(I V)：

50

【化 10】

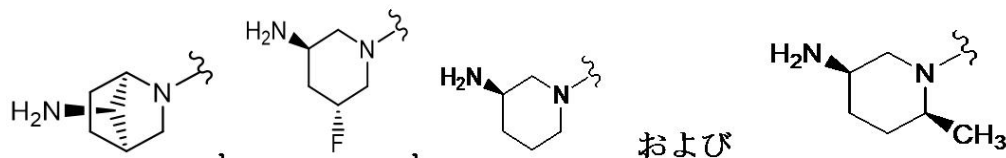


(I V)

【式中：

環 A は、

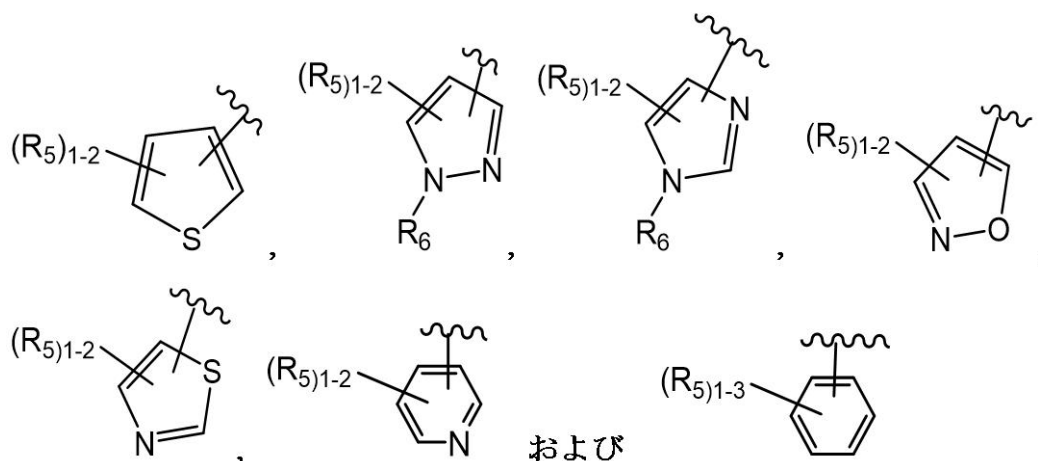
【化 11】



より選択され；

 R_2 は $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、および $-\text{CH}_2$ -シクロプロピルより選択され； R_3 は、F、Cl、Br、および $-\text{OC}_{1-4}$ アルキルより選択され； R_4 は、H、F、Cl、Br、0～4 個の R_e で置換される C_{1-3} アルキル、

【化 12】



より選択され；

 R_5 は、各々、H、F、Cl、Br、 C_{1-4} アルキルより独立して選択され； R_6 は、各々、H、0～5 個の R_e で置換される C_{1-6} アルキル、 $-(\text{CH}_2)_r-0 \sim 4$ 個の R_e で置換されるアリール、および $-(\text{CH}_2)_r-0 \sim 4$ 個の R_e で置換されるヘテロシクリルより独立して選択され； R_7 は、H、F、Cl、CN、 C_{1-3} アルキル、 $=\text{N}-\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{NH})\text{C}_{1-3}$ アルキル、 $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、カルボシクリル、およびヘテロシクリルより選択されるか；あるいはまた、2 個の R_7 基が一緒になってカルボシクリルまたはヘテロシクリルを形成し； R_a は、各々、H、0～5 個の R_e で置換される C_{1-6} アルキル、0～5 個の R_e で置換される C_{2-6} アルケニル、0～5 個の R_e で置換される C_{2-6} アルキニル、 $-(\text{CH}_2)_r-0 \sim 5$ 個の R_e で置換される C_{3-10} カルボシクリル、および $-(\text{CH}_2)_r-0$

～5個の R_e で置換されるヘテロシクリルより独立して選択されるか；または R_a および R_a の両方が結合する窒素原子とそれらが一緒になって0～5個の R_e で置換されるヘテロ環式環を形成し；

R_b は、各々、H、0～5個の R_e で置換される C_{1-6} アルキル、0～5個の R_e で置換される C_{2-6} アルケニル、0～5個の R_e で置換される C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r-0～5個のR_eで置換されるC_{3-10}$ カルボシクリル、および $-(CH_2)_r-0～5個のR_eで置換されるヘテロシクリルより独立して選択され；$

R_e は、各々、0～5個の R_f で置換される C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_r$ -アリール、F、Cl、Br、CN、NO₂、=O、C(=O)OH、 $-C(=O)OC_{1-4}$ アルキル、 $-(CH_2)_rOH$ 、および $-(CH_2)_rOC_{1-4}$ アルキルより独立して選択され；

R_f は、各々、H、F、Cl、Br、CN、OH、OHで所望により置換されてもよい C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、およびフェニルより独立して選択され；および

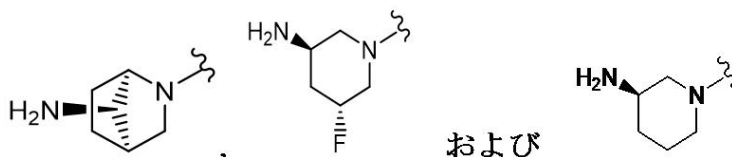
r は、各々、0、1、2、3、および4より独立して選択される]

で示される化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項5】

環Aが、

【化13】



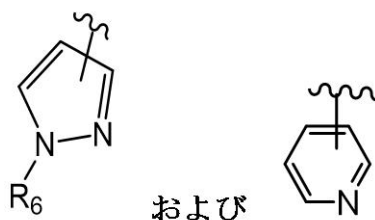
より選択され；

R_2 が $-CH_2-$ シクロプロピルであり；

R_3 が $-OC_{1-4}$ アルキルであり；

R_4 が、H、F、Cl、Br、 C_{1-3} アルキル、

【化14】



より選択され；および

R_6 が、Hおよび C_{1-3} アルキルより選択される、
請求項4に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項6】

R_4 が1～3個の R_5 で置換される C_{1-5} アルキルであり；

R_5 が、各々、H、F、Cl、Br、 C_{1-4} アルキル、 $-OR_b$ 、 $-CN$ 、 $-NR_aR_a$ 、および $-C(=O)NR_aR_a$ より独立して選択され；

R_a が、各々、H、および C_{1-6} アルキルより独立して選択され；および

R_b が、各々、Hおよび C_{1-6} アルキルより独立して選択される、

請求項1に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項7】

式(V)：

10

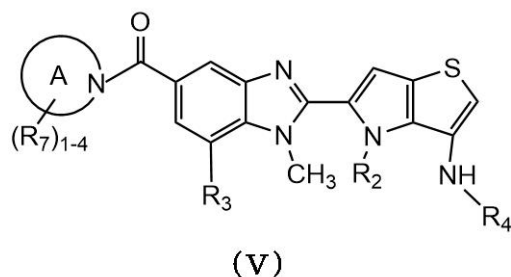
20

30

40

50

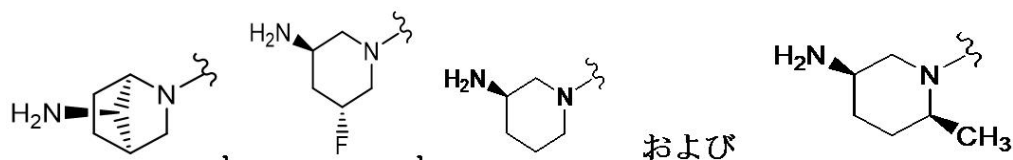
【化 16】



[式中:]

環 A は、

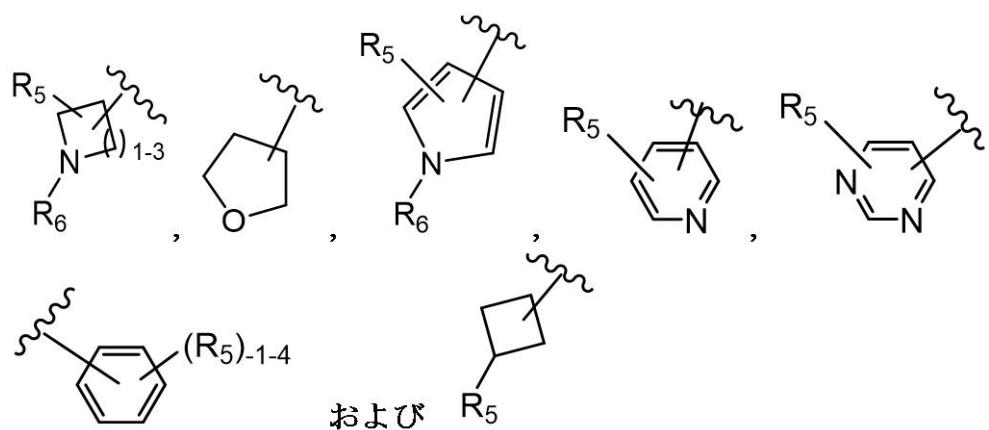
【化 16】



より選択され；

 R_2 は、 $-CH_3$ および $-CH_2-$ シクロプロピルより選択され； R_3 は $-OC_{1-4}$ アルキルであり； R_4 は、

【化 17】



より選択され；

 R_5 は、各々、H、F、Cl、Br、 C_{1-4} アルキル、 $-CN$ 、 $-OR_b$ 、 $-C(=O)NR_aR_a$ 、および $NHC(=O)R_b$ より独立して選択され； R_6 は、各々、H、 C_{1-3} アルキル、 $-C(=O)R_b$ 、および $-C(=O)OR_b$ より独立して選択され；

R_7 は、H、F、Cl、CN、 C_{1-3} アルキル、 $=N-OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-NR_aC(=NH)C_{1-3}$ アルキル、 $-NR_aC(=O)OR_b$ 、カルボシクリル、およびヘテロシクリルより選択されるか；あるいはまた、2 個の R_7 基が一緒になってカルボシクリルまたはヘテロシクリルを形成し；

 R_a は、各々、H、および C_{1-6} アルキルより独立して選択され；および R_b は、各々、H および C_{1-6} アルキルより独立して選択され； r は、各々、0、1、2、3、および 4 より独立して選択される]

で示される化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 8】

請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩、および医薬的に許容される担体、補助剤または賦形剤を含む、医薬的に許容される組成物。

【請求項 9】

さらなる治療剤と組み合わせた請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

PAD4 を阻害するための、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む、医薬組成物。

【請求項 11】

急性リンパ性白血病、強直性脊椎炎、がん、慢性リンパ性白血病、大腸炎、狼瘡、関節リウマチ、多発性硬化症、および潰瘍性大腸炎からなる群より選択される PAD4 介在性疾患、障害または症状を治療するための、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

PAD4 介在性疾患、障害または症状が、関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、皮膚紅斑性狼瘡、潰瘍性大腸炎、およびがんより選択される、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本願は、35 U.S.C. § 119 (e) に従って、その内容が本明細書に組み込まれる、2018 年 8 月 8 日付提出願の米国仮特許出願番号 62 / 715,834 についての優先権が付与される。

【背景技術】

【0002】

PAD4 は、ペプチド配列の範囲内でアルギニンのシトルリンへのシトルリン化を触媒する能力を有する、ペプチジルアルギニンデイミナーゼ (PAD) ファミリーの酵素のメンバーである。PAD4 は、インビトロおよびインビボにおいて、種々のタンパク質の脱イミノ化またはシトルリン化と関与し、その結果、種々の疾患にて多面的機能応答をもたらす (Jones J.E. ら、Curr. Opin. Drug Discov. Devel., 12 (5) (2009), 616-627)。典型的な疾患の例として、腫瘍学での適応症に加えて、関節リウマチ、病因に対して好中球の寄与のある疾患 (例えば、血管炎、全身性紅斑性狼瘡、潰瘍性大腸炎) が挙げられる。PAD4 阻害剤はエピジェネティックな機構を通してヒト疾患用のツールおよび治療薬としても幅広い適用性がある。

【0003】

PAD4 の阻害剤は関節リウマチ (RA) に対して有用性がある。RA は人口の約 1 % が罹患している自己免疫疾患である (Wegner N. ら、Immunol. Rev., 233 (1) (2010), 34-54)。RA は骨および軟骨の消耗性破壊に至る関節の炎症で特徴付けられる。一貫性はないものの、PAD4 多型と、RA に対する感受性との間に弱い遺伝的関連性が、多くの集団研究で示唆されている (Kochi Y. ら、Ann. Rheum. Dis., 70 (2011), 512-515)。PAD4 は (ファミリーメンバー PAD2 と共に)、それが種々の関節タンパク質の脱イミノ化に関与する、滑膜組織において検出された。この工程は、RA 関節において、フィブリノーゲン、ビメンチンおよびコラーゲンなどのシトルリン化基質に対する耐性の破壊、および該基質に対する免疫応答の開始に至ると推測される。これらの抗シトルリン化タンパク質抗体 (ACPA) は疾患の病因に寄与し、RA の診断テスト (例えば、市販の CCP2 または環状シトルリン化タンパク質 2 テスト) として使用されてもよい。加えて、シトルリン化の増加はまた、数種の関節および炎症性メディエータ (例えば、フィブリノーゲン、抗トロンビン、複数のケモカイン) の機能に直接影響を及ぼすその能力を通して、疾患の病因にさらなる直接的な寄与を付与するかもしれない。RA 患者の部分集団において、抗 PAD4 抗体を測定することができ、より侵食性の大きな形態の疾患と関連している可能性がある。

【0004】

PAD4阻害剤はまた、種々の疾患における病的な好中球の活性の低下にも有用である。研究によると、好中球が病原菌を固定して殺すことができる先天的防御機構である、好中球細胞外トラップ (Neutrophil Extracellular Trap (NET) 形成の工程は、ヒストンのシトルリン化と関連しており、PAD4ノックアウトマウスでは欠損している (Neeli I.ら、J. Immunol., 180 (2008), 1895-1902、およびLi P.ら、J. Exp. Med., 207 (9) (2010), 1853-1862)。従って、PAD4阻害剤は、組織内でのNET形成が局所的損傷および疾患の病理に寄与する、疾患に適用可能であってもよい。かかる疾患として、小血管炎 (Kessenbrock K.ら、Nat. Med., 15 (6) (2009), 623-625)、全身性紅斑性狼瘡 (Hakim A.ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 107 (21) (2010), 9813-9818、およびVillanueva E.ら、J. Immunol., 187 (1) (2011), 538-52)、潰瘍性大腸炎 (Savchenko A.ら、Pathol. Int., 61 (5) (2011), 290-7)、嚢胞性線維症、喘息 (Dworski R.ら、J. Allergy Clin. Immunol., 127 (5) (2011), 1260-6)、深部静脈血栓症 (Fuchs T.ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 107 (36) (2010), 15880-5)、歯周炎 (Vitkov L.ら、Ultrastructural Pathol., 34 (1) (2010), 25-30)、敗血症 (Clark S.R.ら、Nat. Med., 13 (4) (2007), 463-9)、虫垂炎 (Brinkmann V.ら、Science, 303 (2004), 1532-5)、および発作が挙げられるが、これらに限定されない。加えて、NETが皮膚に影響を及ぼす疾患にて、例えば、皮膚紅斑性狼瘡 (Villanueva E.ら、J. Immunol., 187 (1) (2011), 538-52) および乾癬 (Lin A.M.ら、J. Immunol., 187 (1) (2011), 490-500) にて病変に寄与する可能性を示す証拠があり、そのためPAD4阻害剤は、全身または皮膚経路で投与された場合、NET皮膚疾患に取り組むのに有益であるかもしれない。PAD4阻害剤は、好中球内にてさらなる機能に影響を及ぼし、好中球疾患に対してより広範な適用性があるかもしれない。

【0005】

研究によれば、コラーゲン誘発性関節炎 (Willis V.C.ら、J. Immunol., 186 (7) (2011), 4396-4404)、デキストラン硫酸ナトリウム (DSS) 誘発性実験性大腸炎 (Chumanevich A.A.らAm. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., 300 (6) (2011), G929-G938)、脊髄修復 (Lange S.ら、Dev. Biol., 355 (2) (2011), 205-14)、および実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) を含む、多数の動物モデルの疾患においてツールとしてのPAD阻害剤 (例えば、クロロアミジン) の効能が実証されている。DSS大腸炎の報告はまた、クロロアミジンがインビトロおよびインビボの両方で炎症細胞のアポトーシスを促進することを実証しており、PAD4阻害剤が広範な炎症性疾患においてより一般的に有効であり得ることを示唆する。

【0006】

PAD4阻害剤はまた、がんの治療において有用である (Slack J.L.ら、Cell. Mol. Life Sci., 68 (4) (2011), 709-720)。PAD4の過剰発現が多くのがんで実証されている (Chang X.ら、BMC Cancer, 9 (2009), 40)。細胞周期の停止とアポトーシスの誘導に参与する、p21などのp53標的遺伝子のプロモータで、PAD4がヒストンにあるアルギニン残基をシトルリン化すると観察から、PAD4阻害剤についての抗増殖的役割が示唆される (Li P.ら、Mol. Cell Biol., 28 (15) (2008), 4745-4758)。

【0007】

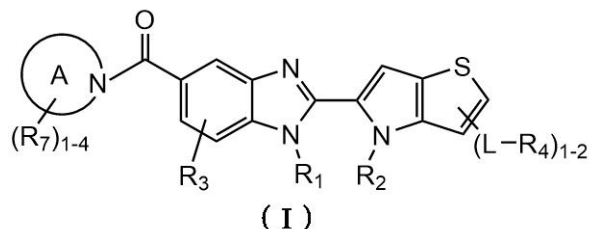
ヒストンにあるアルギニン残基を脱イミノ化する際のPAD4の上記した役割は、遺伝子発現のエピジェネティックな調節におけるPAD4の役割を示すかもしれない。PAD4は、核、ならびに細胞質において内在して観察される主要なPADファミリーメンバーである。PAD4がヒストンデメチルイミナーゼとして作用する可能性があるとの初期の証拠は一貫性がなく、証明されていない。しかしながら、シトルリンへの変換による利用可能なアルギニン残基の枯渇を介して間接的にヒストンアルギニンメチル化 (かくして、このマークと関連付けられるエピジェネティックな調節) を低下させる可能性がある。PAD4阻害剤は、さらなる疾患セッティングにて様々な標的遺伝子の発現に影響を及ぼすエ

ピジェネティックなツールまたは治療剤として有用である。かかる機構を通して、PAD 4 阻害剤はまた、幹細胞におけるシトルリン化レベルを制御するのに効果的である可能性があり、従って、胚性幹細胞、神経幹細胞、造血幹細胞およびがん幹細胞を含むが、これらに限定されない、多種多様な幹細胞の多能性状態および分化能に治療的に影響を及ぼすかもしれない。従って、PAD 4 介在性障害の治療用の PAD 4 阻害剤を同定し、開発するとの満たされていない要求がなお残っている。

【0008】

この度、式 (I) :

【化1】



[式中、環A、 R_1 、 R_2 、 R_3 、L、 R_4 、 R_7 、および他の可変基は本明細書にて定義されるとおりである]

で示される化合物が、PAD 4 の阻害剤として有用であることが見いだされた。

【0009】

いくつかの実施態様において、提供される化合物は、PAD 2 を基準として、PAD 4 について選択性を示した。本発明はまた、提供される化合物を含む、医薬的に許容される組成物を提供する。提供される化合物は、PAD 4 に付随する種々の障害の治療において有用である。かかる障害は、本明細書において詳細に記載されており、例えば、関節リウマチ、血管炎、全身性紅斑性狼瘡、潰瘍性結腸炎、がん、嚢胞性線維症、喘息、皮膚紅斑性狼瘡、および乾癬を包含する。

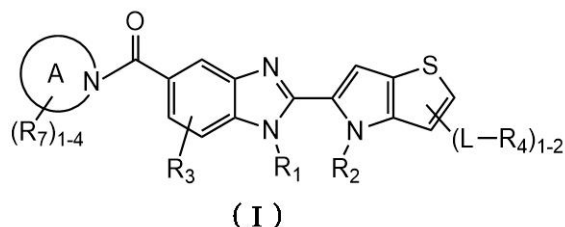
【発明を実施するための形態】

【0010】

1. 発明の特定の態様の一般的記載

いくつかの実施態様において、かかる化合物は、本明細書に記載の式にて示される化合物またはその医薬的に許容される塩を包含し、ここで各可変基は本明細書にて定義または実施態様にて記載されるとおりである。かかる化合物は、構造式 (I) :

【化2】



[式中:

環Aは、1~4個の R_7 で置換される4~ないし15員のヘテロシクリルであり;

R_1 は、 CH_3 および CD_3 より選択され;

R_2 は、H、0~5個の R_e で置換される C_{1-3} アルキル、 $-(CH_2)_r-0~5$ 個の R_e で置換される C_{3-6} シクロアルキルより選択され;

Lは、 $-(CR_dR_d)_{0-3}-$ 、 $-NR_a-$ 、 $-S(O)_p-$ 、および $-C(=O)-$ より選択され;

R_3 は、H、F、Cl、Br、および $-OR_b$ より選択され;

R_4 は、H、F、Cl、Br、 $-CN$ 、 $-OR_b$ 、1~5個の R_5 で置換される C_{1-6} アルキル、1~5個の R_5 で置換されるアリール、1~5個の R_5 で置換される C_{3-12}

シクロアルキル、ならびに炭素原子と、N、NR₆、OおよびSからなる1～3個のヘテロ原子とを含み、1～5個のR₅で置換されるヘテロシクリルより選択され；

R₅は、各々、H、F、Cl、Br、0～4個のR_eで置換されるC₁₋₄アルキル、0～4個のR_eで置換されるC₂₋₄アルケニル、0～4個のR_eで置換されるC₂₋₄アルキニル、ニトロ、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rCN$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-P(=O)(OC_{1-4}アルキル)_2$ 、 $-P(=O)(C_{1-4}アルキル)_2$ 、0～4個のR_eで置換されるC₃₋₆シクロアルキル、0～4個のR_eで置換されるアリール、0～4個のR_eで置換されるヘテロシクリル、および0～4個のR_eで置換されるヘテロアリールより独立して選択され；

R₆は、各々、H、0～5個のR_eで置換されるC₁₋₃アルキル、 $-S(O)_pR_c$ 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-C(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-C(=O)(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-S(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_r-0～4$ 個のR_eで置換されるC₃₋₆シクロアルキル、 $-(CH_2)_r-0～4$ 個のR_eで置換されるアリール、 $-(CH_2)_r-0～4$ 個のR_eで置換されるヘテロシクリル、および $-(CH_2)_r-0～4$ 個のR_eで置換されるヘテロアリールより独立して選択され；

R₇は、H、F、Cl、CN、C₁₋₃アルキル、 $=N-OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-NR_aC(=NH)C_{1-3}アルキル$ 、 $-NR_aC(=O)OR_b$ 、カルボシクリル、およびヘテロシクリルより選択されるか；あるいはまた、2個のR₇基が一緒になってカルボシクリルまたはヘテロシクリルを形成し；

R_aは、各々、H、0～5個のR_eで置換されるC₁₋₆アルキル、0～5個のR_eで置換されるC₂₋₆アルケニル、0～5個のR_eで置換されるC₂₋₆アルキニル、 $-(CH_2)_r-0～5$ 個のR_eで置換されるC₃₋₁₀カルボシクリル、および $-(CH_2)_r-0～5$ 個のR_eで置換されるヘテロシクリルより独立して選択されるか；またはR_aおよびR_aの両方が結合する窒素原子とそれらが一緒になって0～5個のR_eで置換されるヘテロ環式環を形成し；

R_bは、各々、H、0～5個のR_eで置換されるC₁₋₆アルキル、0～5個のR_eで置換されるC₂₋₆アルケニル、0～5個のR_eで置換されるC₂₋₆アルキニル、 $-(CH_2)_r-0～5$ 個のR_eで置換されるC₃₋₁₀カルボシクリル、および $-(CH_2)_r-0～5$ 個のR_eで置換されるヘテロシクリルより独立して選択され；

R_cは、各々、0～5個のR_eで置換されるC₁₋₆アルキル、0～5個のR_eで置換されるC₂₋₆アルケニル、0～5個のR_eで置換されるC₂₋₆アルキニル、 $-(CH_2)_r-0～5$ 個のR_eで置換されるC₃₋₆カルボシクリル、および $-(CH_2)_r-0～5$ 個のR_eで置換されるヘテロシクリルより独立して選択され；

R_dは、各々、Hおよび0～5個のR_eで置換されるC₁₋₆アルキルより独立して選択され；

R_eは、各々、0～5個のR_fで置換されるC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}シクロアルキル$ 、 $-(CH_2)_r-アリール$ 、F、Cl、Br、CN、NO₂、=O、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OC_{1-4}アルキル$ 、 $-(CH_2)_rOH$ 、および $-(CH_2)_rOC_{1-4}アルキル$ より独立して選択され；

R_fは、各々、H、F、Cl、Br、CN、OH、OHで所望により置換されてもよいC₁₋₅アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、およびフェニルより独立して選択され；

pは、各々、0、1、および2より独立して選択され；

rは、各々、0、1、2、3、および4より独立して選択される；

ただし、Lが $-NR_a-$ 、 $-S(O)_p-$ 、および $-C(=O)-$ より選択される場合、R₄は、1～5個のR₅で置換されるアリール、1～5個のR₅で置換されるC₃₋₁₂

10

20

30

40

50

シクロアルキル、ならびに炭素原子と、N、NR₆、OおよびSからなる1～3個のヘテロ原子とを含み、1～5個のR₅で置換されるヘテロシクリルより選択される]で示される化合物であるか、またはその医薬的に許容される塩である。

【0011】

2. 定義

本明細書および添付される特許請求の範囲を通し、所定の化学式または名称は、異性体が存在する場合には、すべての立体異性体および光学異性体ならびにそのラセミ体を包含する。特に断りがなければ、すべてのキラル（エナンチオマーおよびジアステレオマー）およびラセミ形態は本発明の範囲内にある。C=C二重結合、C=N二重結合、環系等の多数の幾何異性体も化合物においても存在することができ、かかるすべての安定した異性体は本発明に含まれる。本発明の化合物のシスーおよびトランスー（あるいはEーおよびZー）幾何異性体が記載され、異性体の混合物としてあるいは分離した異性体の形態として単離されてもよい。本発明の化合物は光学活性な形態またはラセミ形態にて単離され得る。光学活性体は、ラセミ体を分割することにより、あるいは光学活性な出発材料より合成することにより、製造されてもよい。本発明の化合物を製造するのに使用されるすべての方法およびその方法の中で製造される中間体は本発明の一部であると考えられる。エナンチオマーまたはジアステレオマーの生成物が製造される場合、それらは従来の方法、例えば、クロマトグラフィーまたは分別結晶により分離されてもよい。その方法の条件に応じて、本発明の最終生成物は、遊離（中性）または塩の形態のいずれかで得られる。これらの最終生成物の遊離および塩の形態の両方が本発明の範囲内にある。所望により、化合物の一の形態はもう一つ別の形態に変換されてもよい。遊離塩基または酸は塩に変換されてもよく；塩は遊離化合物またはもう一つ別の塩に変換されてもよく；本発明の異性体の化合物の混合物は、個々の異性体に分離されてもよい。本発明の化合物、その遊離形態および塩は、水素原子が該分子の他の部分に転位し、該分子の原子間の化学結合がそれに伴って再編成された複数の互変異性体の形態にて存在してもよい。存在する限り、すべての互変異性体の形態が本発明に含まれることを理解すべきである。

【0012】

本明細書で使用される場合、「アルキル」または「アルキレン」なる語は、特定される数の炭素原子を有する分枝鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むものとする。例えば、「C₁～C₁₂アルキル」または「C₁₋₁₂アルキル」（またはアルキレン）は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁およびC₁₂アルキル基を含むものとし；「C₄～C₁₈アルキル」または「C₄₋₁₈アルキル」（またはアルキレン）は、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁、C₁₂、C₁₃、C₁₄、C₁₅、C₁₆、C₁₇およびC₁₈アルキル基を包含するものとする。また、例えば、「C₁～C₆アルキル」または「C₁₋₆アルキル」は1ないし6個の炭素原子を有するアルキルを意味する。アルキル基は置換されていないか、または少なくとも1つの水素がもう一つ別の化学基で置き換えられるように置換され得る。アルキル基の例として、以下に限定されないが、メチル（Me）、エチル（Et）、プロピル（例えば、n-プロピルおよびイソプロピル）、ブチル（例えば、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル）、およびペンチル（例えば、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル）が挙げられる。「C₀アルキル」または「C₀アルキレン」が用いられる場合、それは直接結合を意味するものとする。

【0013】

「アルケニル」または「アルケニレン」は、特定数の炭素原子と、鎖に沿って任意の安定した位置にて存在し得る、1または複数の、好ましくは1ないし2個の炭素-炭素の二重結合とを有する直鎖または分岐したいずれかの配置の炭化水素鎖を包含するものとする。例えば、「C₂～C₆アルケニル」または「C₂₋₆アルケニル」（またはアルケニレン）は、C₂、C₃、C₄、C₅、およびC₆アルケニル基を包含するものとする。アルケニルの例として、限定されないが、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニ

ル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、2-メチル-2-プロペニル、および4-メチル-3-ペンテニルが挙げられる。

【0014】

「アルキニル」または「アルキニレン」は、鎖に沿って任意の安定した位置にて存在し得る、1または複数の、好ましくは1ないし3個の炭素-炭素三重結合を有する直鎖または分岐鎖のいずれかの配置の炭化水素鎖を包含するものとする。例えば、「 $C_2 \sim C_6$ アルキニル」または「 C_2-6 アルキニル」（またはアルキニレン）は、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニルおよびヘキシニルなどの C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 および C_6 アルキニル基を包含するものとする。

【0015】

「アルコキシ」または「アルキルオキシ」なる語は-O-アルキル基をいう。例えば、「 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ」または「 C_1-6 アルコキシ」（またはアルキルオキシ）は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、および C_6 アルコキシ基を含むものとする。アルコキシ基の例として、限定されないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ（例えば、*n*-プロポキシおよびイソプロポキシ）、およびセーフトキシが挙げられる。同様にして、「アルキルチオ」または「チオアルコキシ」は、表示された数の炭素原子が硫黄架橋を介して結合した上記されるようなアルキル基、例えば、メチル-S-およびエチル-S-を表す。

【0016】

「ハロ」または「ハロゲン」なる語は、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードを包含する。「ハロアルキル」は、特定数の炭素原子を有し、1または複数のハロゲンで置換される、分岐鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むものとする。ハロアルキルの例として、限定されないが、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ペンタクロロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、およびヘプタクロロプロピルが挙げられる。ハロアルキルの例はまた、「フルオロアルキル」を包含し、特定数の炭素原子を有し、1または複数のフッ素原子で置換される、分岐鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むものとする。

【0017】

「シクロアルキル」なる語は、モノ-、ビ-またはポリ-環式環系を含む、環状アルキル基をいう。例えば、「 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル」または「 C_3-6 シクロアルキル」は C_3 、 C_4 、 C_5 、および C_6 シクロアルキル基を含むものとする。シクロアルキル基の例として、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびノルボルニルが挙げられる。1-メチルシクロプロピルおよび2-メチルシクロプロピルなどの分岐したシクロアルキル基は「シクロアルキル」の定義に含まれる。「シクロアルケニル」なる語は、環状アルケニル基をいう。 C_4-6 シクロアルケニルは C_4 、 C_5 、および C_6 シクロアルケニル基を包含するものとする。シクロアルケニル基の例として、限定されないが、シクロブテニル、シクロペンテニル、およびシクロヘキセニルが挙げられる。

【0018】

本明細書で用いられる場合、「炭素環」、「カルボシクリル」または「炭素環式残基」は、いずれか安定した3、4、5、6、7または8員の単環式または二環式、あるいは7、8、9、10、11、12または13員の二環式または三環式の炭化水素環を意味するものとし、そのいずれも飽和であっても、部分的に不飽和であっても、不飽和であっても、または芳香族であってもよい。かかる「炭素環」の例として、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘプテニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、アダマンチル、シクロオクチル、シクロオクテニル、シクロオクタジエニル、[3.3.0]ビシクロオクタン、[4.3.0]ビシクロノナン、[4.4.0]ビシクロデカン（デカリン）、[2.2.2]ビシクロオクタン、フルオレニル、フェニル、ナフチル、インダニル、アダマンチル、アントラセニル、およびテトラヒドロナフチル（テトラリン）が挙げられる。上記されるよ

10

20

30

40

50

うに、架橋環も、炭素環（例えば、[2.2.2] ビシクロオクタン）の定義に含まれる。好ましい炭素環は、特に断りがなければ、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、インダニル、およびテトラヒドロナフチルである。「炭素環」なる語が用いられる場合、それは「アリール」を包含するものとする。架橋環は、1 または複数の、好ましくは1 ないし3 個の炭素原子が2 個の隣接しない炭素原子を連結する場合に生じる。好ましい架橋は1 または2 個の炭素原子である。架橋は常に単環式環を三環式環に変換することに留意する。環が架橋されると、その環にある置換基はまた架橋上に存在してもよい。

【0019】

本明細書で使用される場合、「二環式炭素環」または「二環式炭素環基」なる語は、2 個の縮合環を含有し、炭素原子からなる安定した9 または10 員の炭素環式環系を意味するものとする。2 個の縮合環のうち1 つの環は第二の環に縮合したベンゾ環であり；その第二の環は、飽和、部分不飽和、または不飽和の5 または6 員の炭素環である。二環式炭素環基は任意の炭素原子でそのペンダント基に結合し、安定な構造となってもよい。本明細書に記載の二環式炭素環基は、得られる化合物が安定しているならば、いずれの炭素上で置換されてもよい。二環式炭素環基の例は、限定されないが、ナフチル、1,2-ジヒドロナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチルおよびインダニルである。

【0020】

「アリール」基は、例えば、フェニルおよびナフチルを含む、単環式または二環式の芳香族炭化水素をいう。アリール部分は、周知であり、例えば、Lewis, R.J.編、Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 15th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York (2007) において記載される。「C₆₋₁₀アリール」はフェニルおよびナフチルをいう。

【0021】

本明細書で使用される場合、「ヘテロ環」、「ヘテロシクリル」、または「ヘテロ環基」なる語は、飽和、部分的に不飽和または完全に不飽和であり、炭素原子と、N、OおよびSからなる群より独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とを含有する、安定した3、4、5、6または7員の単環式または二環式、あるいは7、8、9、10、11、12、13または14員の多環式ヘテロ環式環を意味するものとし；上記したいずれかのヘテロ環式環がベンゼン環と縮合している、いずれの多環式基も包含する。窒素および硫黄ヘテロ原子は所望により酸化されてもよい（すなわち、N→OおよびS(O)_pであり、ここでpは0、1または2である）。窒素原子は置換されていても、置換されていなくてもよい（すなわち、NまたはNRであり、ここでRは、定義されるとすれば、Hまたは他の置換基である）。ヘテロ環式環は、任意のヘテロ原子または炭素原子でそのペンダント基に結合し、安定した構造がもたらされてもよい。本明細書に記載のヘテロ環式環は、得られる化合物が安定しているならば、炭素原子上でまたは窒素原子上で置換されてもよい。ヘテロ環の窒素は所望により四級化されてもよい。ヘテロ環中のSおよびO原子の総数が1を超える場合、これらのヘテロ原子は相互に隣接しないことが好ましい。ヘテロ環中のSおよびO原子の総数は1以下であることが好ましい。「ヘテロ環」なる語が使用される場合、それはヘテロアリールを包含するものとする。

【0022】

ヘテロ環の例として、限定されないが、アクリジニル、アゼチジニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2H,6H-1,5,2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2,3-b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、イミダゾロピリジニル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イサチノイル、イソベンゾフラニ

10

20

30

40

50

ル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソチアゾロピリジニル、イソキサゾリル、イソキサゾロピリジニル、メチレンジオキシフェニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾロピリジニル、オキサゾリジニルペリミジニル、オキシインドリル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリドニル、4-ピペリドニル、ピペロニル、フテリジニル、プリニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾロピリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾリル、ピリドイミダゾリル、ピリドチアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2-ピロリドニル、2H-ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラゾリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、6H-1,2,5-チアジアジニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チアゾロピリジニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,5-トリアゾリル、1,3,4-トリアゾリル、およびキサンテニルが挙げられる。例えば、上記のヘテロ環を含有する、縮合環およびスピロ化合物も包含される。

【0023】

5ないし10員のヘテロ環の例として、限定されないが、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、インドリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、モルホリニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、テトラヒドロフラニル、チアジアジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、トリアジニル、トリアゾリル、ベンズイミダゾリル、1H-インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンズテトラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾキサゾリル、オキシインドリル、ベンゾキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、イサチノイル、イソキノリニル、オクタヒドロイソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキサゾロピリジニル、キナゾリニル、キノリニル、イソチアゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、オキサゾロピリジニル、イミダゾロピリジニル、およびピラゾロピリジニルが挙げられる。

【0024】

5ないし6員のヘテロ環の例として、限定されないが、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、インドリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、モルホリニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、テトラヒドロフラニル、チアジアジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、トリアジニル、およびトリアゾリルが挙げられる。例えば、上記のヘテロ環を含有する、縮合環およびスピロ化合物も包含される。

【0025】

本明細書で使用される場合、「二環式ヘテロ環」または「二環式ヘテロ環基」なる語は、2個の縮合環を含有し、炭素原子と、N、OおよびSからなる群より独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とから構成される、安定した9または10員のヘテロ環式環系を意味するものとする。2個の縮合環のうち、一の環は、5員のヘテロアリアル環、6員のヘテロアリアル環またはベンゾ環を含む5または6員の単環式芳香族環であり、それぞれが第二の環に縮合する。第二の環は、飽和、部分不飽和または不飽和であり、5員のヘテロ環、6員のヘテロ環または炭素環を含む（ただし、第二の環が炭素環である場合、第一の環はベンゾ以外の環である）、5または6員の単環式環である。

【0026】

二環式ヘテロ環基は、任意のヘテロ原子または炭素原子でそのペンダント基に結合し、安定した構造がもたらされてもよい。本明細書に記載の二環式ヘテロ環基は、得られる化合物が安定しているならば、炭素または窒素原子にて置換されてもよい。ヘテロ環にあるSおよびO原子の総数が1を越える場合、その時はこれらヘテロ原子は相互に隣接しないことが好ましい。ヘテロ環にあるSおよびO原子の総数は1を越えないことが好ましい。

【0027】

二環式ヘテロ環基の例は、限定されないが、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、5,6,7,8-テトラヒドロキノリニル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、クロマニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリニル、および1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリニルである。

【0028】

本明細書で使用される場合、「芳香族ヘテロ環式基」または「ヘテロアリール」なる語は、硫黄、酸素または窒素などの少なくとも1個のヘテロ原子の環構成員を含む、安定した単環式および多環式芳香族炭化水素を意味するものとする。ヘテロアリール基として、限定されないが、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル、キノリル、イソキノリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピロイル、オキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンズチアゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、イソチアゾリル、プリニル、カルバゾリル、ベンズイミダゾリル、インドリニル、ベンゾジオキサニル、およびベンゾジオキサンが挙げられる。ヘテロアリール基は置換されているか、置換されていないかである。窒素原子は置換されているか、置換されていないかである（すなわち、定義するとすれば、NまたはNRであり、ここでRはHであるか、または他の置換基である）。窒素および硫黄のヘテロ原子は所望により酸化されてもよい（すなわち、N→OおよびS(O)_pであり、ここでpは0、1または2である）。

【0029】

5ないし6員のヘテロアリールの例として、限定されないが、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、テトラゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、チアジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、トリアジニル、およびトリアゾリルが挙げられる。

【0030】

架橋環もヘテロ環の定義に含まれる。架橋環は、1または複数の、好ましくは1ないし3個の原子（すなわち、C、O、NまたはS）が2個の隣接しない炭素または窒素原子を連結する場合に生じる。架橋環の例は、限定されないが、1個の炭素原子、2個の炭素原子、1個の窒素原子、2個の窒素原子、および炭素-窒素基を含む。架橋は常に単環式環を三環式環に変換することに留意する。環が架橋している場合、該環に示される置換基はまた架橋上に存在してもよい。

【0031】

「対イオン」なる語は、クロリド、ブロミド、ヒドロキシド、アセテート、およびサルフェートなどの負に帯電した種、あるいはナトリウム(Na⁺)、カリウム(K⁺)、アンモニウム(R_nNH_m⁺ (n=0-4, m=0-4) 等などの正に帯電した種を表すのに使用される。

【0032】

環構造内に点線の環が使用される場合、これはその環構造が飽和、部分飽和または不飽和であってもよいことを示す。

【0033】

本明細書において使用される場合、「アミン保護基」なる語は、エステル還元剤、二置換ヒドラジン、R₄-MおよびR₇-M、求核試薬、ヒドラジン還元剤、アクチベーター

10

20

30

40

50

、強塩基、ヒンダードアミン塩基および環化剤に対して安定である、アミン基の保護について有機合成の分野にて公知であるいずれの基も意味する。これらの基準に合致するかかるアミン保護基は、Wuts, P.G.M.ら、Protecting Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, Wiley (2007) および The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology, Vol. 3, Academic Press, New York (1981) (それらの内容を出典明示により本明細書の一部とする) において列挙される基を包含する。アミン保護基の例として、限定されないが、以下：(1) ホルミル、トリフルオロアセチル、フタリル、および p-トルエンシルホニルなどのアシル型；(2) ベンジルオキシカルボニル (Cbz) および置換ベンジルオキシカルボニル、1-(p-ビフェニル)-1-メチルエトキシカルボニル、および 9-フルオレニルメチルオキシカルボニル (Fmoc) などの芳香族カルバメート型；(3) tert-ブチルオキシカルボニル (Boc)、エトキシカルボニル、ジイソプロピルメトキシカルボニル、およびアリルオキシカルボニルなどの脂肪族カルバメート型；(4) シクロペンチルオキシカルボニルおよびアダマンチルオキシカルボニルなどの環状アルキルカルバメート型；(5) トリフェニルメチルおよびベンジルなどのアルキル型；(6) トリメチルシランなどのトリアルキルシラン；(7) フェニルチオカルボニルおよびジチアスクシノイルなどのチオール含有型；ならびに(8) トリフェニルメチル、メチル、およびベンジルなどのアルキル型；および 2,2,2-トリクロロエチル、2-フェニルエチル、および t-ブチルなどの置換アルキル型；およびトリメチルシランなどのトリアルキルシラン型が挙げられる。

【0034】

本明細書中で言及されるような「置換される」なる語は、少なくとも1個の水素原子が水素以外の基と置き換えられている：ただし、正常な原子価が維持され、置換が安定した化合物をもたらす、ことを意味する。本明細書にて使用される場合の、環二重結合は、2個の隣接する環原子の間で形成される二重結合（例えば、 $C=C$ 、 $C=N$ 、または $N=N$ ）である。

【0035】

本発明の化合物で窒素原子がある場合（例えば、アミンである場合）には、これらの原子は、酸化剤（例えば、mCPBA および／または過酸化水素）で処理することにより N-オキシドに変換され、本発明の他の化合物を得ることができる。かくして、特定される窒素原子はその特定される窒素およびその N-オキシド ($N \rightarrow O$) 誘導体の両方に及ぶものと考えられる。

【0036】

任意の可変基が化合物の構成においてまたは式中で2回以上示される場合、その定義は、各々、他のすべての場合でその定義からは独立している。かくして、例えば、一の基が0～3個のR基で置換されるものとした場合、その場合、該基は3個までのR基で所望により置換されてもよく、Rは、各々、Rの定義から独立して選択される。

【0037】

置換基との結合が環の2つの原子を接続する結合を横切って示される場合、その場合にはかかる置換基は該環のいずれの原子に結合してもよい。置換基が、かかる置換基が所定の式の化合物の残基と結合する原子を示すことなく、列挙される場合、その場合にはかかる置換基はそのような置換基にあるいずれの原子を介して結合してもよい。

【0038】

置換基および／または可変基の組み合わせは、かかる組み合わせが安定した化合物をもたらす場合にのみ許容される。

【0039】

「医薬的に許容される」なる語は、正常な医学的判断の範囲内において、過度の毒性、刺激、アレルギー反応および／または他の問題または合併症がなく、合理的な利点／危険性の割合を考慮して、ヒトおよび動物の組織と接触して使用するのに適する、それらの化合物、材料、組成物および／または剤形をいうのに本明細書中で利用される。

【0040】

本明細書で使用される場合、「医薬的に許容される塩」は開示の化合物の誘導体をいい、ここで親化合物は、その酸または塩基塩を製造することによって修飾される。医薬的に許容される塩の例として、限定されないが、アミンなどの塩基性基の無機または有機酸の塩；およびカルボン酸などの酸性基のアルカリまたは有機塩が挙げられる。医薬的に許容される塩は、例えば、非毒性の無機または有機酸より形成される、親化合物の慣用的な非毒性の塩または四級アンモニウム塩を包含する。医薬的に許容される、非毒性の酸付加塩の例は、塩化水素酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸などの無機酸と、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸またはマロン酸などの有機酸とで形成されるか、あるいはイオン交換などの当該分野にて用いられる他の方法を使用することで形成される、アミノ基の塩である。他の医薬的に許容される塩は、アジペート、アルギネート、アスコルベート、アスパルテート、ベンゼンスルホネート、ベンゾエート、ビスルフェート、ボレート、ブチレート、カンホレート、カンホスルホネート、シトレート、シクロペンタンプロピオネート、ジグルコネート、ドデシルサルフェート、エタンスルホネート、ホルメート、フマレート、グルコヘプトネート、グリセロホスフェート、グルコネート、ヘミサルフェート、ヘプタノエート、ヘキサノエート、ヒドロヨード、2-ヒドロキシエタンスルホネート、ラクチオネート、ラクテート、ラウレート、ラウリルサルフェート、マレート、マレエート、マロネート、メタンスルホネート、2-ナフタレンスルホネート、ニコチネート、ニトレート、オレエート、オキサレート、パルミテート、パモエート、ペクチネート、パーサルフェート、3-フェニルプロピオネート、ホスフェート、ピバレート、プロピオネート、ステアレート、スクシネート、サルフェート、タートレート、チオシアネート、p-トルエンスルホネート、ウンデカノエート、バレレート塩等を包含する。

10

20

【0041】

適切な塩基より誘導される塩は、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウムおよび N^+ (C_{1-4} アルキル)₄ 塩を包含する。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩は、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等を包含する。さらなる医薬的に許容される塩は、適切な場合、ハライド、ヒドロキシド、カルボキシレート、サルフェート、ホスフェート、ニトレート、低級アルキルスルホネートおよびアリアルスルホネートなどの対イオンを用いて形成される、非毒性のアンモニウム、四級アンモニウム、およびアミンカチオンを包含する。

30

【0042】

本発明の医薬的に許容される塩は、従来の化学的方法によって塩基性または酸性部分を含有する親化合物より合成され得る。一般に、かかる塩は、これらの化合物の遊離形態の酸または塩基を、化学量論量の適切な塩基または酸と、水または有機溶媒中、あるいはその2種の溶媒の混合液中で反応させることにより製造することができ；一般に、エーテルのような非水性媒体、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルが好ましい。適切な塩の一覧は、その開示が出典明示によって本明細書に組み込まれる、Allen, Jr., L.V.編、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22th Edition, Pharmaceutical Press, London, UK (2012) にて記載される。

【0043】

加えて、式(I)の化合物は、プロドラッグの形態であってもよい。生物活性な薬剤（すなわち、式(I)の化合物）を提供するのにインビボにて変換されるであろう、いずれの化合物も本発明の範囲および精神の範囲内にあるプロドラッグである。プロドラッグの種々の形態は当該分野にて周知である。かかるプロドラッグの誘導体の例については：

40

a) Bundgaard, H.編、Design of Prodrugs, Elsevier (1985)、およびWidder, K.ら編、Methods in Enzymology, 112: 309-396, Academic Press (1985)；

b) Bundgaard, H., Chapter 5, 「プロドラッグの設計および用途 (Design and Application of Prodrugs)」, Krosgaard-Larsen, P.ら編、A Textbook of Drug Design and Development, pp.113-191, Harwood Academic Publishers (1991)；

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

50

d) Bundgaard, H.ら、J. Pharm. Sci., 77: 285 (1988) ;
e) Kakeya, N.ら、Chem. Pharm. Bull., 32: 692 (1984) ; および
f) Rautio, J.編、Prodrugs and Targeted Delivery (Methods and Principles in Medicinal Chemistry) , Vol. 47, Wiley-VCH (2011)
を参照のこと。

【0044】

カルボキシ基を含有する化合物は、体内で加水分解されることで式(I)の化合物それ自体を提供する、プロドラッグとして供する、生理学的に加水分解可能なエステルを形成し得る。かかるプロドラッグは、多くの場合で、加水分解が主に消化酵素の影響下で生じるため、経口投与されるのが好ましい。エステル自体が活性である場合には、または加水分解が血中にて生じるそのような場合には非経口投与を利用してもよい。式(I)の化合物の生理学的に加水分解可能なエステルの例として、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルベンジル、4-メトキシベンジル、インダニル、フタリル、メトキシメチル、C₁₋₆アルカノイルオキシC₁₋₆アルキル(例えば、アセトキシメチル、ピバロイルオキシメチルまたはプロピオニルオキシメチル)、C₁₋₆アルコキシカルボニルオキシC₁₋₆アルキル(例えば、メトキシカルボニルオキシメチルまたはエトキシカルボニルオキシメチル、グリシルオキシメチル、フェニルグリシルオキシメチル、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチル)、および例えば、ペニシリンおよびセファロsporinの分野にて使用される他の周知な生理学的に加水分解可能なエステルが挙げられる。かかるエステルは当該分野にて既知の慣用的技法によって製造され得る。

【0045】

プロドラッグの製造は、当該分野において周知であり、例えば、King, F.D.編、Medicinal Chemistry: Principles and Practice, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (第2版、再販(2006)) ; Testa, B.ら、Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003) ; Wermuth, C.G.編、The Practice of Medicinal Chemistry, 3rd Edition, Academic Press, San Diego, CA (2008) において記載される。

【0046】

本発明は当該化合物中に存在する原子のすべての同位体を包含するものとする。同位体は原子番号が同じであるが、質量数の異なるそれらの原子を包含する。一般的な例として、限定されないが、水素の同位体は重水素および三重水素を含む。炭素の同位体は¹³Cおよび¹⁴Cを包含する。本発明の同位体標識された化合物は、通常、当業者に公知の一般的な技法により、あるいは、そうでなければ使用される非標識の試薬の代わりに適切に同位体標識された試薬を用いて、本明細書に記載の方法に類似する方法により製造され得る。

【0047】

「溶媒和物」なる語は、本発明の化合物と、有機または無機のいずれかの、1または複数の溶媒分子との物理的会合物を意味する。この物理的会合は水素結合を包含する。特定の場合にて、溶媒和物は、例えば、1または複数の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子に組み込まれている場合、単離能を有するであろう。溶媒和物中にある溶媒分子は規則的配置および／または非秩序配置にて存在し得る。溶媒和物は化学量論量または非化学量論量のいずれかで溶媒分子を含みうる。「溶媒和物」は液相と分離可能な溶媒和物との両方を包含する。溶媒和物の例は、以下に限定されないが、水和物、エタノール和物、メタノール和物、およびイソプロパノール和物を包含する。溶媒和の方法は一般に当該分野で公知である。

【0048】

本明細書で用いられる、「測定可能な親和性」および「測定できるほどに阻害する」なる語は、本発明の化合物またはその組成物、およびPAD4を含むサンプルと、および該化合物またはその組成物のない、PAD4を含む均等なサンプルとの間のPAD4の活動における測定可能な変化を意味する。

【0049】

本明細書で使用される略語は以下のように定義される：「1x」は1回と、「2x」は2回と、「3x」は3回と、「°C」は摂氏温度と、「eq」は当量と、「g」はグラムと、「mg」はミリグラムと、「L」はリットルと、「mL」はミリリットルと、「μL」はマイクロリットルと、「N」は規定度と、「M」はモルと、「mmol」はミリモルと、「min」は分と、「h」は時間と、「rt」は室温と、「RT」は保持時間と、「atm」は大気圧と、「psi」はポンド毎平方インチと、「conc.」は濃縮と、「aq」は「水性」と、「sat」または「sat'd」は飽和と、「MW」は分子量と、「mp」は融点と、「MS」または「Mass Spec」は質量分析と、「ESI」はエレクトロスプレーイオン化質量分析と、「HR」は高分解能と、「HRMS」は高分解能質量分析と、「LCMS」は液体クロマトグラフィー質量分析と、「HPLC」は高圧液体クロマトグラフィーと、「RP HPLC」は逆相HPLCと、「TLC」または「tlc」は薄層クロマトグラフィーと、「NMR」は核磁気共鳴分光法と、「noe」は核オーバーハウザー効果分光法と、「¹H」はプロトンと、「δ」はデルタと、「s」は一重項と、「d」は二重項と、「t」は三重項と、「q」は四重項と、「m」は多重項と、「br」はブロードなと、「Hz」はヘルツと定義され、「α」、「β」、「R」、「S」、「E」、「Z」および「ee」は当業者に周知の立体化学表示である。本明細書にて使用されるように、「医薬的に許容される塩」なる語は、正常な医学的判断の範囲内にあり、過度の毒性、刺激、アレルギー反応等がなく、合理的な利点／危険性の割合を考慮して、ヒトおよび下等動物の組織と接触して使用するのに適する、塩をいう。

【0050】

10

20

30

40

50

【表 1】

A c OHまたはHO A c	酢酸	
A C N	アセトニトリル	
A l k	アルキル	
A l Me ₃	トリメチルアルミニウム	
B B r ₃	三臭化ホウ素	
B n	ベンジル	
B o c	tert-ブチルオキシカルボニル	
B O P試薬	ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート	10
B u	ブチル	
i - B u	イソブチル	
t - B u	tert-ブチル	
t - B u O H	tert-ブタノール	
C b z	カルボベンジルオキシ	
C D C l ₃	重水素クロロホルム	
C D ₃ O D	重水素メタノール	
C H ₂ C l ₂	ジクロロメタン	20
C H ₃ C N	アセトニトリル	
C H C l ₃	クロロホルム	
D C M	ジクロロメタン	
D I E A、D I P E Aまたは ヒューニツヒ塩基 (Hunig) 塩基	ジイソプロピルエチルアミン	
D M F	ジメチルホルムアミド	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
E t	エチル	
E t ₃ NまたはT E A	トリエチルアミン	30
E t ₂ O	ジエチルエーテル	
E t O A c	酢酸エチル	
E t O H	エタノール	
H C l	塩酸	
H P L C	高性能液体クロマトグラフィー	
K ₂ C O ₃	炭酸カリウム	
K ₂ H P O ₄	リン酸水素カリウム	
L C M S	液体クロマトグラフィー質量分析	
L i H M D S	リチウム ビス (トリメチルシリル) アミド	40

【表 2】

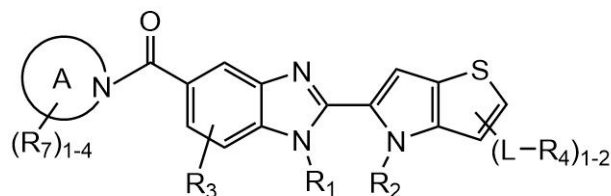
LG	脱離基	
Me	メチル	
MeOH	メタノール	
MgSO ₄	硫酸マグネシウム	
MsOHまたはMSA	メチルスルホン酸	
NaCl	塩化ナトリウム	
Na ₂ CO ₃	炭酸ナトリウム	10
NaHCO ₃	炭酸水素ナトリウム	
NaOH	水酸化ナトリウム	
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム	
NH ₃	アンモニア	
NH ₄ Cl	塩化アンモニウム	
NH ₄ OAc	酢酸アンモニウム	
Pd(OAc) ₂	酢酸パラジウム (II)	
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド	20
Pd(PPh ₃) ₄	テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)	
PG	保護基	
Ph	フェニル	
Pr	プロピル	
i-Pr	イソプロピル	
i-PrOHまたはIPA	イソプロパノール	
Rt	保持時間	
SiO ₂	酸化ケイ素	30
SFC	超臨界液体クロマトグラフィー	
TBAI	ヨウ化テトラブチルアンモニウム	
TEA	トリエチルアミン	
TFA	トリフルオロ酢酸	
TFAA	無水トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	
TiCl ₄	四塩化チタン	
T3P	1-プロパンホスホン酸 環状無水物	40

【0051】

3. 例示的な化合物の記載

第1の態様において、本発明は、式 (I) :

【化 3】



(I)

[式中:]

環 A は、1～4 個の R_7 で置換される 4-ないし 15-員のヘテロシクリルであり；

R_1 は、 CH_3 および CD_3 より選択され；

R_2 は、H、0～5 個の R_e で置換される C_{1-3} アルキル、および $-(CH_2)_r-O$ ～5 個の R_e で置換される C_{3-6} シクロアルキルより選択され；

R_3 は、H、F、Cl、Br、および $-OR_b$ より選択され；

L は、 $-(CR_dR_d)_{0-3}-$ 、 $-NR_a-$ 、 $-S(O)_p-$ 、および $-C(=O)-$ より選択され；

R_4 は、H、F、Cl、Br、 $-CN$ 、 $-OR_b$ 、1～5 個の R_5 で置換される C_{1-6} アルキル、1～5 個の R_5 で置換されるアリール、1～5 個の R_5 で置換される C_{3-12} シクロアルキル、ならびに炭素原子と、N、 NR_6 、O および S からなる 1～3 個のヘテロ原子とを含み、1～5 個の R_5 で置換されるヘテロシクリルより選択され；

R_5 は、各々、H、F、Cl、Br、0～4 個の R_e で置換される C_{1-4} アルキル、0～4 個の R_e で置換される C_{2-4} アルケニル、0～4 個の R_e で置換される C_{2-4} アルキニル、ニトロ、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rCN$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-P(=O)(OC_{1-4}アルキル)_2$ 、 $-P(=O)(C_{1-4}アルキル)_2$ 、0～4 個の R_e で置換される C_{3-6} シクロアルキル、0～4 個の R_e で置換されるアリール、0～4 個の R_e で置換されるヘテロシクリル、および 0～4 個の R_e で置換されるヘテロアリールより独立して選択され；

R_6 は、各々、H、0～5 個の R_e で置換される C_{1-3} アルキル、 $-S(O)_pR_c$ 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-C(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-C(=O)(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-S(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_r-O$ ～4 個の R_e で置換される C_{3-6} シクロアルキル、 $-(CH_2)_r-O$ ～4 個の R_e で置換されるアリール、 $-(CH_2)_r-O$ ～4 個の R_e で置換されるヘテロシクリル、および $-(CH_2)_r-O$ ～4 個の R_e で置換されるヘテロアリールより独立して選択され；

R_7 は、H、F、Cl、CN、 C_{1-3} アルキル、 $=N-OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-NR_aC(=NH)C_{1-3}$ アルキル、 $-NR_aC(=O)OR_b$ 、カルボシクリル、およびヘテロシクリルより選択されるか；あるいはまた、2 個の R_7 基が一緒になってカルボシクリルまたはヘテロシクリルを形成し；

R_a は、各々、H、0～5 個の R_e で置換される C_{1-6} アルキル、0～5 個の R_e で置換される C_{2-6} アルケニル、0～5 個の R_e で置換される C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r-O$ ～5 個の R_e で置換される C_{3-10} カルボシクリル、および $-(CH_2)_r-O$ ～5 個の R_e で置換されるヘテロシクリルより独立して選択されるか；または R_a および R_a の両方が結合する窒素原子とそれらが一緒になって 0～5 個の R_e で置換されるヘテロ環式環を形成し；

R_b は、各々、H、0～5 個の R_e で置換される C_{1-6} アルキル、0～5 個の R_e で置

10

20

30

40

50

換される C_{2-6} アルケニル、0～5 個の R_e で置換される C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r-0 \sim 5$ 個の R_e で置換される C_{3-10} カルボシクリル、および $-(CH_2)_r-0 \sim 5$ 個の R_e で置換されるヘテロシクリルより独立して選択され；

R_c は、各々、0～5 個の R_e で置換される C_{1-6} アルキル、0～5 個の R_e で置換される C_{2-6} アルケニル、0～5 個の R_e で置換される C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r-0 \sim 5$ 個の R_e で置換される C_{3-6} カルボシクリル、および $-(CH_2)_r-0 \sim 5$ 個の R_e で置換されるヘテロシクリルより独立して選択され；

R_d は、各々、H および 0～5 個の R_e で置換される C_{1-6} アルキルより独立して選択され；

R_e は、各々、0～5 個の R_f で置換される C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_r$ -アリール、F、Cl、Br、CN、NO₂、=O、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OC_{1-4}$ アルキル、 $-(CH_2)_rOH$ 、および $-(CH_2)_rOC_{1-4}$ アルキルより独立して選択され；

R_f は、各々、H、F、Cl、Br、CN、OH、OH で所望により置換されてもよい C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、およびフェニルより独立して選択され；

p は、各々、0、1、および 2 より独立して選択され；

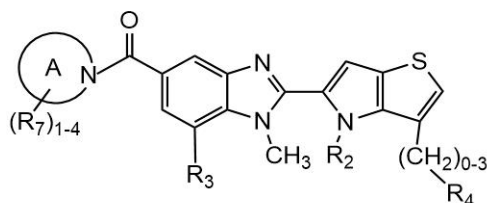
r は、各々、0、1、2、3、および 4 より独立して選択される；

ただし、L が $-NR_a-$ 、 $-S(O)_p-$ 、および $-C(=O)-$ より選択される場合、 R_4 は、1～5 個の R_5 で置換されるアリール、1～5 個の R_5 で置換される C_{3-12} シクロアルキル、ならびに炭素原子と、N、NR₆、O および S からなる 1～3 個のヘテロ原子とを含み、1～5 個の R_5 で置換されるヘテロシクリルより選択される] で示される化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0052】

第 2 の態様において、本発明は、第 1 の態様の範囲内において、式 (II)：

【化 4】

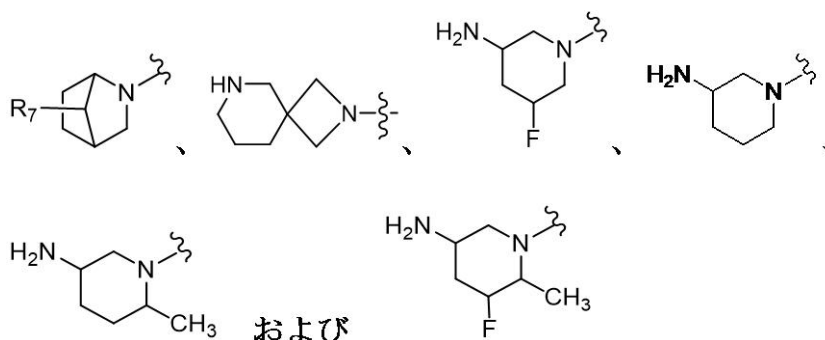


(II)

【式中：

環 A は、

【化 5】



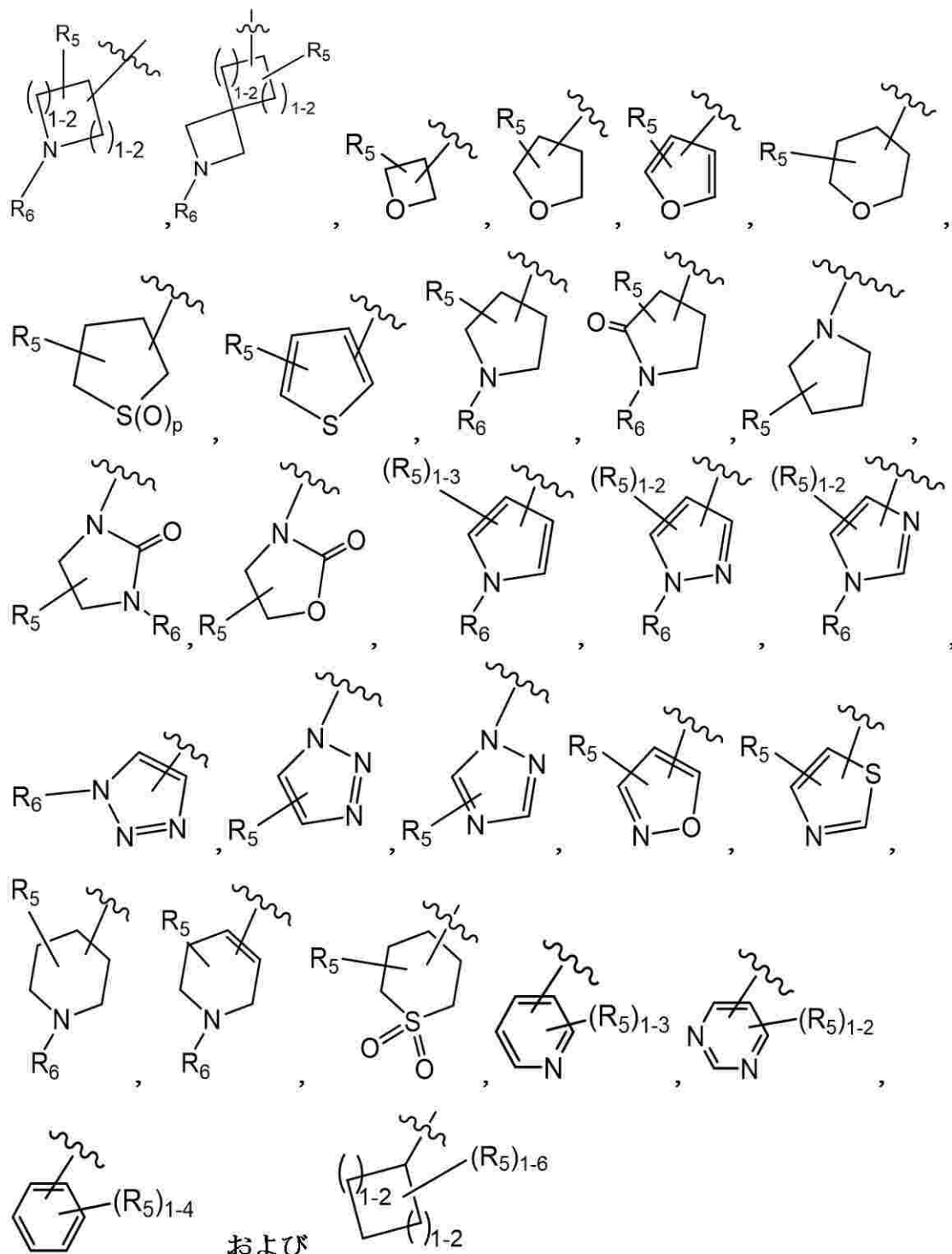
より選択され；

R_2 は、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、および $-\text{CH}_2$ -シクロプロピルより選択され；

R_3 は、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、および $-\text{OC}_{1-4}$ アルキルより選択され；

R_4 は、 F 、 Cl 、 Br 、1～4個の R_5 で置換される C_{1-5} アルキル、

【化6】



より選択され；

R_5 は、各々、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、ニトロ、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、 $-\text{OR}_b$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $\text{P}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})_2$ 、0～4個の R_e で置換される C_{3-6} シクロアルキル、0～4個の R_e で置換されるアリール、0～4個の R_e で置換されるヘテロシ

クリル、および0～4個の R_e で置換されるヘテロアリールより独立して選択され；

R_6 は、各々、H、0～5個の R_e で置換される C_{1-3} アルキル、 $-S(O)_p R_c$ 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-C(=O)NR_a R_a$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r-0\sim 4$ 個の R_e で置換される C_{3-6} シクロアルキル、 $-(CH_2)_r-0\sim 4$ 個の R_e で置換されるアリール、 $-(CH_2)_r-0\sim 4$ 個の R_e で置換されるヘテロシクリル、および $-(CH_2)_r-0\sim 4$ 個の R_e で置換されるヘテロアリールより独立して選択され；

R_a は、各々、H、0～5個の R_e で置換される C_{1-6} アルキル、0～5個の R_e で置換される C_{2-6} アルケニル、0～5個の R_e で置換される C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r-0\sim 5$ 個の R_e で置換される C_{3-10} カルボシクリル、および $-(CH_2)_r-0\sim 5$ 個の R_e で置換されるヘテロシクリルより独立して選択されるか；または R_a および R_a の両方が結合する窒素原子とそれらが一緒になって0～5個の R_e で置換されるヘテロ環式環を形成し；

R_b は、各々、H、0～5個の R_e で置換される C_{1-6} アルキル、0～5個の R_e で置換される C_{2-6} アルケニル、0～5個の R_e で置換される C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r-0\sim 5$ 個の R_e で置換される C_{3-6} カルボシクリル、および $-(CH_2)_r-0\sim 5$ 個の R_e で置換されるヘテロシクリルより独立して選択され；

R_c は、各々、0～5個の R_e で置換される C_{1-6} アルキル、0～5個の R_e で置換される C_{2-6} アルケニル、0～5個の R_e で置換される C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r-0\sim 5$ 個の R_e で置換される C_{3-10} カルボシクリル、および $-(CH_2)_r-0\sim 5$ 個の R_e で置換されるヘテロシクリルより独立して選択され；

R_e は、各々、0～5個の R_f で置換される C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_r$ -アリール、F、Cl、Br、CN、NO₂、=O、 $C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OC_{1-4}$ アルキル、 $-(CH_2)_rOH$ 、および $-(CH_2)_rOC_{1-4}$ アルキルより独立して選択され；

R_f は、各々、H、F、Cl、Br、CN、OH、OHで所望により置換されてもよい C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、およびフェニルより独立して選択され；

pは、各々、0、1、および2より独立して選択され；および

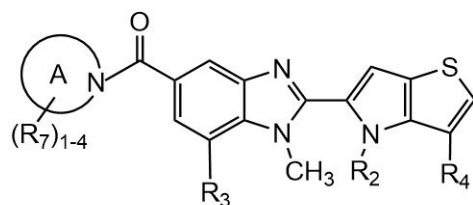
rは、各々、0、1、2、3、および4より独立して選択される]

で示される化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0053】

第3の態様において、本発明は、式(III)：

【化7】

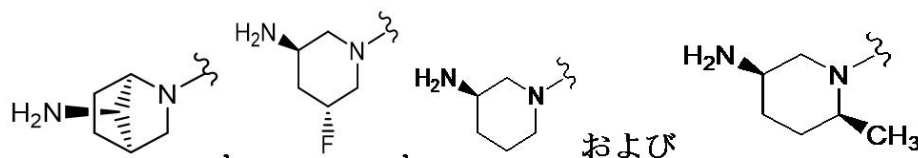


(III)

【式中：

環Aは、

【化8】



10

20

30

40

50

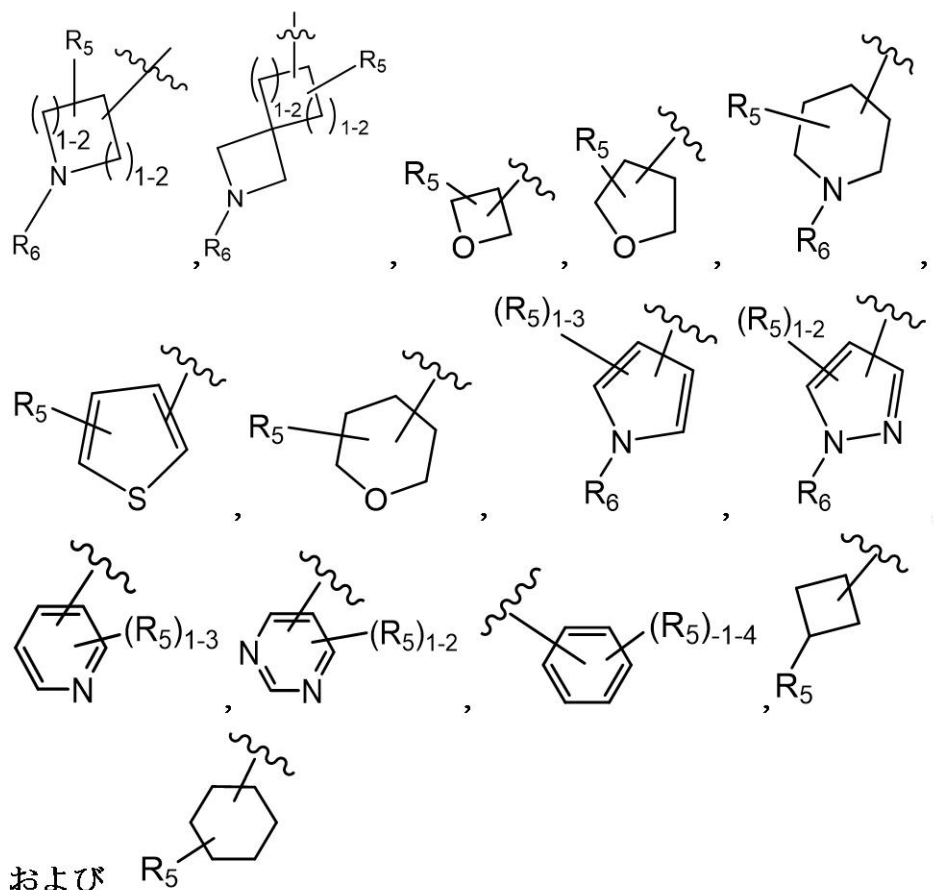
より選択され；

R_2 は、 $-CH_3$ 、および $-CH_2-$ シクロプロピルより選択され；

R_3 は $-OC_{1-4}$ アルキルであり；

R_4 は、

【化 9】



より選択され；

R_5 は、各々、H、F、Cl、Br、 C_{1-4} アルキル、 $-OR_b$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_p R_c$ 、 $-S(O)_p N R_a R_a$ 、 $-N R_a S(O)_p R_c$ 、 $-N R_a C(=O) N R_a R_a$ 、 $-C(=O) O R_b$ 、 $-C(=O) R_b$ 、 $-OC(=O) R_b$ 、 $-C(=O) N R_a R_a$ 、および $NHC(=O) R_b$ より独立して選択され；

R_6 は、各々、H、0～5個の R_e で置換される C_{1-3} アルキル、 $-C(=O) R_b$ 、 $-C(=O) O R_b$ 、

【化 10】

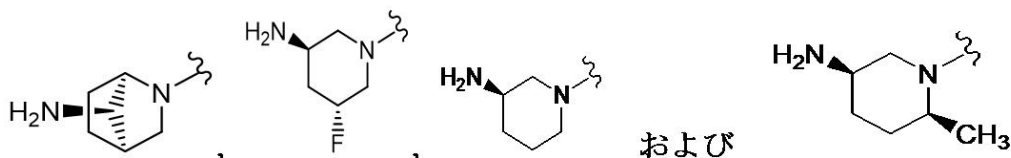


より独立して選択され；

R_a は、各々、H、0～5個の R_e で置換される C_{1-6} アルキル、 $-(CH_2)_r-0$ ～5個の R_e で置換される C_{3-10} カルボシクリル、および $-(CH_2)_r-0$ ～5個の R_e で置換されるヘテロシクリルより独立して選択されるか；または R_a および R_a の両方が結合する窒素原子とそれらが一緒になって0～5個の R_e で置換されるヘテロ環式環を形成し；

R_b は、各々、H、0～5個の R_e で置換される C_{1-6} アルキル、0～5個の R_e で置

[式中：
環 A は、
【化 1 4】



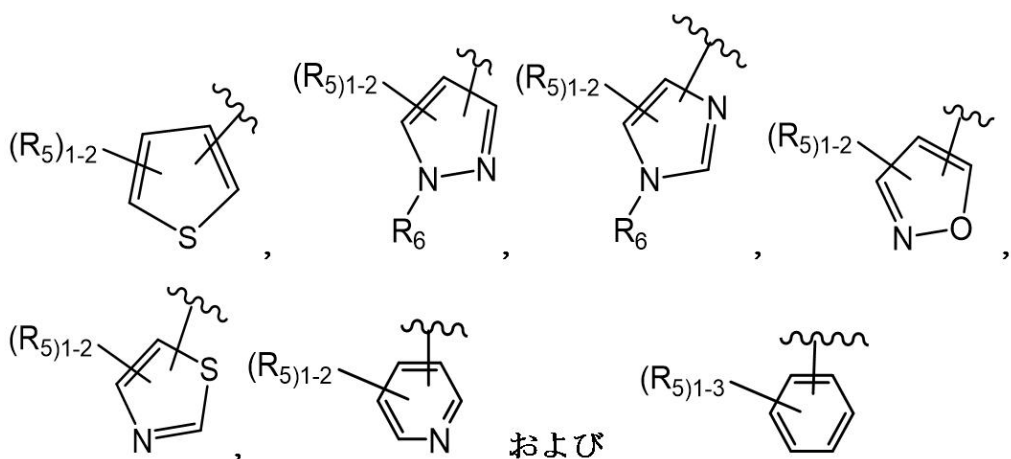
より選択され；

R_2 は、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、および $-\text{CH}_2$ -シクロプロピルより選択され；

R_3 は、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、および $-\text{OC}_{1-4}$ アルキルより選択され；

R_4 は、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、0～4 個の R_e で置換される C_{1-3} アルキル、

【化 1 5】



より選択され；

R_5 は、各々、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 C_{1-4} アルキルより独立して選択され；

R_6 は、各々、 H 、0～5 個の R_e で置換される C_{1-6} アルキル、 $-(\text{CH}_2)_r-\text{O}$ ～4 個の R_e で置換されるアリール、および $-(\text{CH}_2)_r-\text{O}$ ～4 個の R_e で置換されるヘテロシクリルより独立して選択され；

R_e は、各々、0～5 個の R_f で置換される C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(\text{CH}_2)_r$ -アリール、 F 、 Cl 、 Br 、 CN 、 NO_2 、 $=\text{O}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OH}$ 、および $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}_{1-4}$ アルキルより独立して選択され；

R_f は、各々、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 CN 、 OH 、 OH で所望により置換されてもよい C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、およびフェニルより独立して選択され；および

r は、各々、0、1、2、3、および 4 より独立して選択される]

で示される化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0056】

第 6 の態様において、本発明は、第 5 の態様の範囲内において、ここで：

環 A が、

10

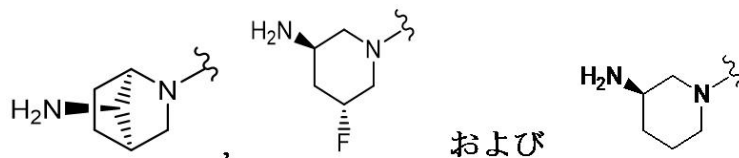
20

30

40

50

【化 1 6】



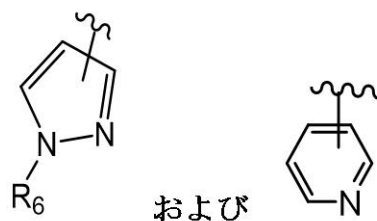
より選択され；

R_2 が $-\text{CH}_2-$ シクロプロピルであり；

R_3 が $-\text{OC}_{1-4}$ アルキルであり；

R_4 が、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 C_{1-3} アルキル、

【化 1 7】



より選択され；および

R_6 が、 H および C_{1-3} アルキルより選択される、
化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0057】

第 7 の態様において、本発明は、第 2 の態様の範囲内において、ここで：

L が $-(\text{CHR}_d)_0-$ であり；

R_4 が 1 ～ 3 個の R_5 で置換される C_{1-5} アルキルであり；

R_5 が、各々、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 C_{1-4} アルキル、 $-\text{OR}_b$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}_a\text{R}_a$ 、
および $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ より独立して選択され；

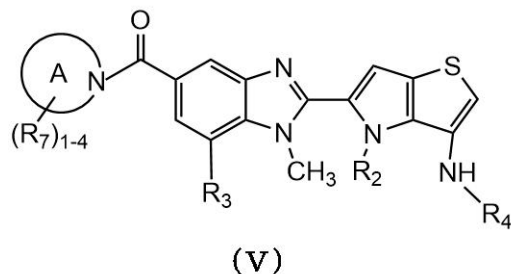
R_a が、各々、 H 、および C_{1-6} アルキルより独立して選択され；および

R_b が、各々、 H および C_{1-6} アルキルより独立して選択される、
化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0058】

第 8 の態様において、本発明は、第 3 の態様の範囲内において、式 (V)：

【化 1 8】



[式中：

環 A は、

10

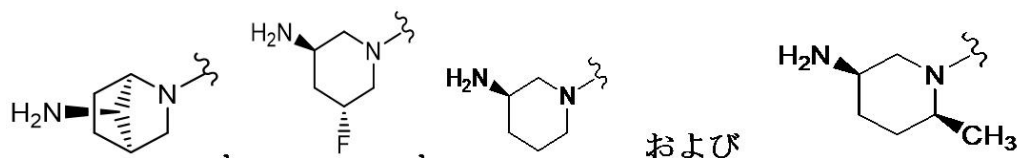
20

30

40

50

【化 19】



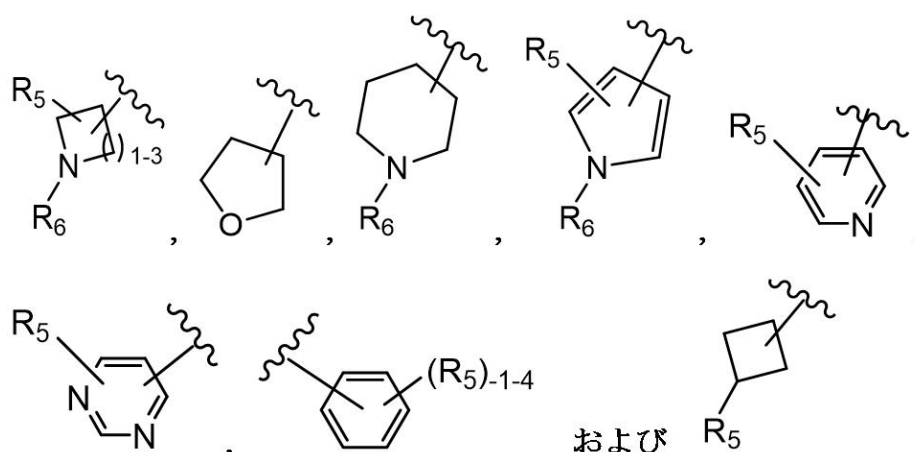
より選択され；

R_2 は、 $-CH_3$ および $-CH_2-$ シクロプロピルより選択され；

R_3 は $-OC_{1-4}$ アルキルであり；

R_4 は、

【化 20】



より選択され；

R_5 は、各々、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 C_{1-4} アルキル、 $-OR_b$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)NR_aR_a$ 、および $NHC(=O)R_b$ より独立して選択され；

R_6 は、各々、 H 、 C_{1-3} アルキル、 $-C(=O)R_b$ 、および $-C(=O)OR_b$ より独立して選択され；

R_a は、各々、 H 、および C_{1-6} アルキルより独立して選択され；および

R_b は、各々、 H および C_{1-6} アルキルより独立して選択される]

で示される化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0059】

第9の態様において、本発明は、式(I)で示される化合物、またはその医薬的に許容される塩であって、ここで：

環Aが1～4個の R_7 で置換される4～ないし15員のヘテロシクリルであり；

R_1 が、 CH_3 および CD_3 より選択され；

R_2 が、 H 、0～5個の R_e で置換される C_{1-3} アルキル、および $-(CH_2)_r-0$ ～5個の R_e で置換される C_{3-6} シクロアルキルより選択され；

R_3 が、 F 、 Cl 、 Br 、および $-OR_b$ より選択され；

L が、 $-(CR_dR_d)_{0-3}-$ 、 $-NR_a-$ 、 $-S(O)_p-$ 、および $-C(=O)-$ より選択され；

R_4 が、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 $-CN$ 、 $-OR_b$ 、1～5個の R_5 で置換される C_{1-6} アルキル、1～5個の R_5 で置換されるアリール、1～5個の R_5 で置換される C_{3-12} シクロアルキル、ならびに炭素原子と、 N 、 NR_6 、 O および S からなる1～3個のヘテロ原子とを含み、1～5個の R_5 で置換されるヘテロシクリルより選択され；

R_5 が、各々、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、ニトロ、 $=O$ 、0～4個の R_e で置換される C_{1-4} アルキル、0～4個の R_e で置換される C_{2-4} アルケニル、0～4個の R_e で置換される C_{2-4} アルキニル、 $-(CH_2)_rCN$ 、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $(CH_2)_rS(O)$

$p R_c$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p N R_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r N R_a S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r N R_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r N R_a C(=O) R_b$ 、 $-(CH_2)_r N R_a C(=O) N R_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O) O R_b$ 、 $-(CH_2)_r C(=O) R_b$ 、 $-(CH_2)_r O C(=O) R_b$ 、 $-(CH_2)_r C(=O) N R_a R_a$ 、 $-P(=O)(OC_{1-4} \text{アルキル})_2$ 、 $-P(=O)(C_{1-4} \text{アルキル})_2$ 、0～4個の R_e で置換される C_{3-6} シクロアルキル、0～4個の R_e で置換されるアリール、0～4個の R_e で置換されるヘテロシクリル、および0～4個の R_e で置換されるヘテロアリールより独立して選択され；

R_6 が、各々、 H 、0～5個の R_e で置換される C_{1-3} アルキル、 $-C(=O) R_b$ 、 $-C(=O)(CH_2)_r N R_a R_a$ 、 $-C(=O)(CH_2)_r N R_a C(=O) R_b$ 、 $-C(=O) O R_b$ 、 $-S(O)_p R_c$ 、 $-S(O)_p N R_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r - 0 \sim 4$ 個の R_e で置換される C_{3-6} シクロアルキル、 $-(CH_2)_r - 0 \sim 4$ 個の R_e で置換されるアリール、 $-(CH_2)_r - 0 \sim 4$ 個の R_e で置換されるヘテロシクリル、および $-(CH_2)_r - 0 \sim 4$ 個の R_e で置換されるヘテロアリールより独立して選択され；

R_7 が、 H 、 F 、 Cl 、 CN 、 C_{1-3} アルキル、 $=N-OR_b$ 、 $-(CH_2)_r O R_b$ 、 $-(CH_2)_r N R_a R_a$ 、 $-N R_a C(=NH) C_{1-3}$ アルキル、 $-N R_a C(=O) O R_b$ 、カルボシクリル、およびヘテロシクリルより選択されるか；あるいはまた、2個の R_7 基が一緒になってカルボシクリルまたはヘテロシクリルを形成し；

R_a が、各々、 H 、0～5個の R_e で置換される C_{1-6} アルキル、0～5個の R_e で置換される C_{2-6} アルケニル、0～5個の R_e で置換される C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r - 0 \sim 5$ 個の R_e で置換される C_{3-10} カルボシクリル、および $-(CH_2)_r - 0 \sim 5$ 個の R_e で置換されるヘテロシクリルより独立して選択されるか；または R_a および R_a の両方が結合する窒素原子とそれらが一緒になって0～5個の R_e で置換されるヘテロ環式環を形成し；

R_b が、各々、 H 、0～5個の R_e で置換される C_{1-6} アルキル、0～5個の R_e で置換される C_{2-6} アルケニル、0～5個の R_e で置換される C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r - 0 \sim 5$ 個の R_e で置換される C_{3-10} カルボシクリル、および $-(CH_2)_r - 0 \sim 5$ 個の R_e で置換されるヘテロシクリルより独立して選択され；

R_c が、各々、0～5個の R_e で置換される C_{1-6} アルキル、0～5個の R_e で置換される C_{2-6} アルケニル、0～5個の R_e で置換される C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r - 0 \sim 5$ 個の R_e で置換される C_{3-6} カルボシクリル、および $-(CH_2)_r - 0 \sim 5$ 個の R_e で置換されるヘテロシクリルより独立して選択され；

R_d が、各々、 H および0～5個の R_e で置換される C_{1-6} アルキルより独立して選択され；

R_e が、各々、0～5個の R_f で置換される C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r - C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_r$ -アリール、 F 、 Cl 、 Br 、 CN 、 NO_2 、 $=O$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OC_{1-4}$ アルキル、 $-(CH_2)_r OH$ 、および $-(CH_2)_r OC_{1-4}$ アルキルより独立して選択され；

R_f が、各々、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 CN 、 OH 、 OH で所望により置換されてもよい C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、およびフェニルより独立して選択され；

p が、各々、0、1、および2より独立して選択され；

r が、各々、0、1、2、3、および4より独立して選択される；

ただし、 L が $-N R_a -$ 、 $-S(O)_p -$ 、および $-C(=O)-$ より選択される場合、 R_4 は、1～5個の R_5 で置換されるアリール、1～5個の R_5 で置換される C_{3-12} シクロアルキル、ならびに炭素原子と、 N 、 $N R_6$ 、 O および S からなる1～3個のヘテロ原子とを含み、1～5個の R_5 で置換されるヘテロシクリルより選択される、で示される化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0060】

第10の態様において、本発明は、式(II)で示される化合物またはその医薬的に許

10

20

30

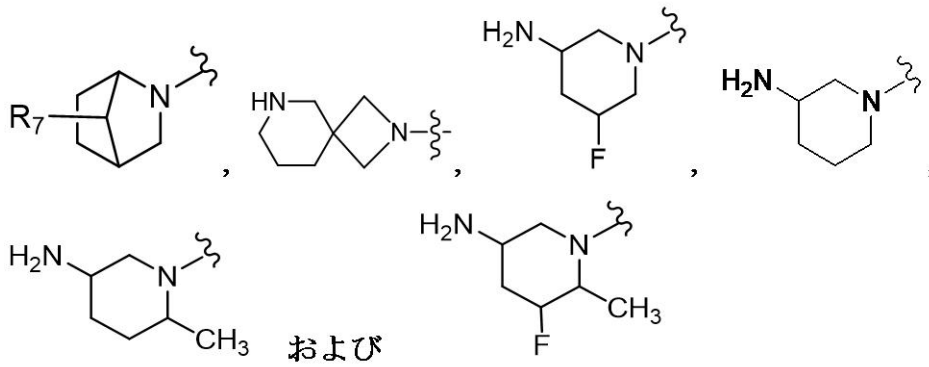
40

50

容される塩であって、ここで：

環 A が、

【化 2 1】



10

より選択され；

R_2 が、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、および $-CH_2$ -シクロプロピルより選択され；

R_3 が、H、F、Cl、Br、および $-OC_{1-4}$ アルキルより選択され；

R_4 が、F、Cl、Br、1～4 個の R_5 で置換される C_{1-5} アルキル、

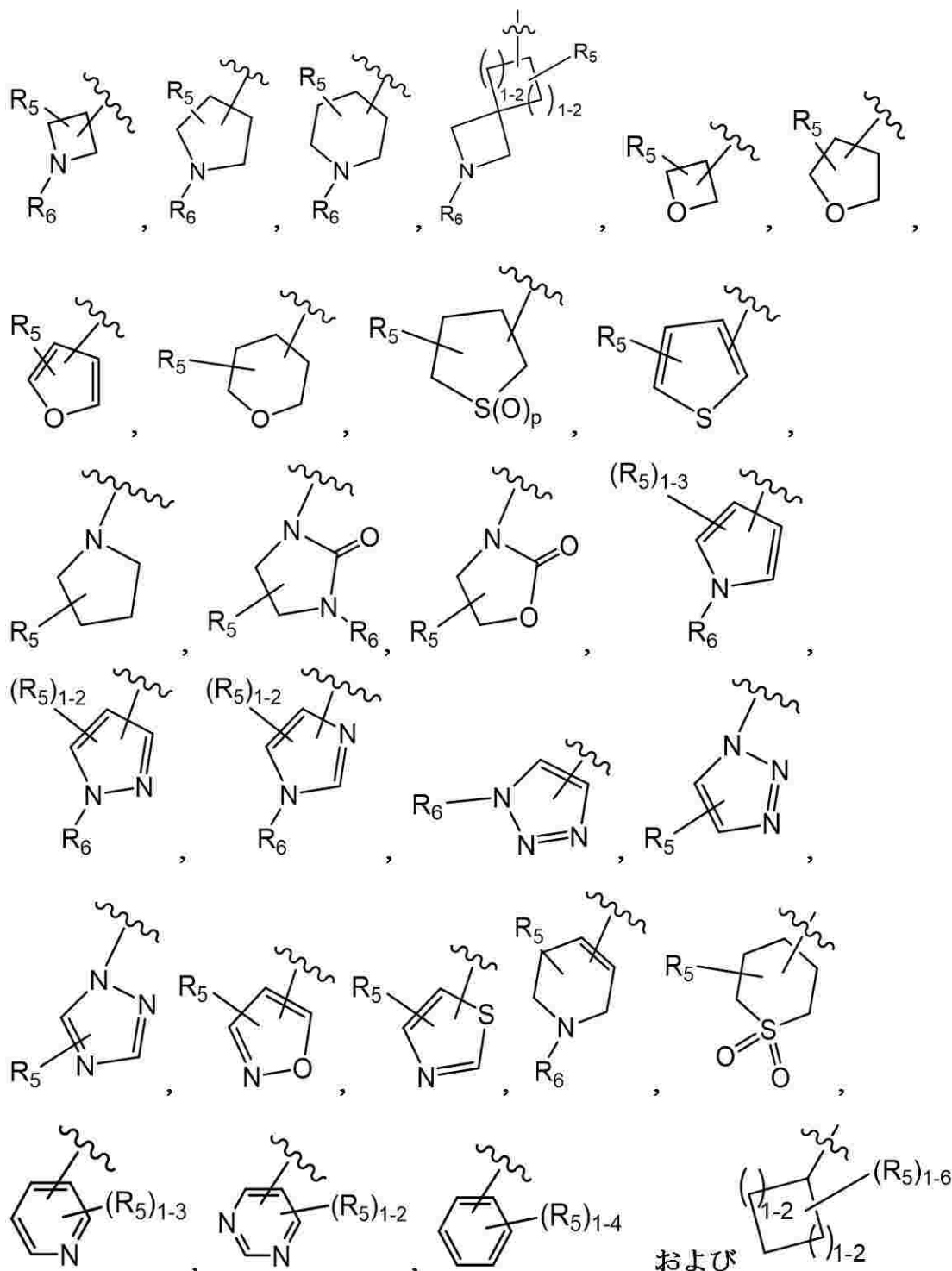
20

30

40

50

【化 2 2】



より選択され；

R_5 が、各々、H、F、Cl、Br、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、ニトロ、 $-CN$ 、 OR_b 、 $-S(O)_pR_c$ 、 $-S(O)_pNR_aR_a$ 、 $-NR_aS(O)_pR_c$ 、 $-NR_aR_a$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-OC(=O)R_b$ 、 $-C(=O)NR_aR_a$ 、 $-P(=O)(C_{1-4}アルキル)_2$ 、0～4個の R_e で置換される C_{3-6} シクロアルキル、0～4個の R_e で置換されるアリール、0～4個の R_e で置換されるヘテロシクリル、および0～4個の R_e で置換されるヘテロアリールより独立して選択され；

R_6 が、各々、H、0～5個の R_e で置換される C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)R_b$ 、 $-C(=O)NR_aR_a$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-S(O)_pR_c$ 、 $-S(O)_pNR_aR_a$

10

20

30

40

50

a、 $-(CH_2)_r-0 \sim 4$ 個の R_e で置換される C_{3-6} シクロアルキル、 $-(CH_2)_r-0 \sim 4$ 個の R_e で置換されるアリール、 $-(CH_2)_r-0 \sim 4$ 個の R_e で置換されるヘテロシクリル、および $-(CH_2)_r-0 \sim 4$ 個の R_e で置換されるヘテロアリールより独立して選択され；

R_a が、各々、H、 $0 \sim 5$ 個の R_e で置換される C_{1-6} アルキル、 $0 \sim 5$ 個の R_e で置換される C_{2-6} アルケニル、 $0 \sim 5$ 個の R_e で置換される C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r-0 \sim 5$ 個の R_e で置換される C_{3-10} カルボシクリル、および $-(CH_2)_r-0 \sim 5$ 個の R_e で置換されるヘテロシクリルより独立して選択されるか；または R_a および R_a の両方が結合する窒素原子とそれらが一緒になって $0 \sim 5$ 個の R_e で置換されるヘテロ環式環を形成し；

10

R_b が、各々、H、 $0 \sim 5$ 個の R_e で置換される C_{1-6} アルキル、 $0 \sim 5$ 個の R_e で置換される C_{2-6} アルケニル、 $0 \sim 5$ 個の R_e で置換される C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r-0 \sim 5$ 個の R_e で置換される C_{3-10} カルボシクリル、および $-(CH_2)_r-0 \sim 5$ 個の R_e で置換されるヘテロシクリルより独立して選択され；

R_c が、各々、 $0 \sim 5$ 個の R_e で置換される C_{1-6} アルキル、 $0 \sim 5$ 個の R_e で置換される C_{2-6} アルケニル、 $0 \sim 5$ 個の R_e で置換される C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r-0 \sim 5$ 個の R_e で置換される C_{3-6} カルボシクリル、および $-(CH_2)_r-0 \sim 5$ 個の R_e で置換されるヘテロシクリルより独立して選択され；

R_e が、各々、 $0 \sim 5$ 個の R_f で置換される C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_r$ アリール、F、Cl、Br、CN、NO₂、=O、C(=O)OH、 $-C(=O)OC_{1-4}$ アルキル、 $-(CH_2)_rOH$ 、および $-(CH_2)_rOC_{1-4}$ アルキルより独立して選択され；

20

R_f が、各々、H、F、Cl、Br、CN、OH、OH で所望により置換されてもよい C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、およびフェニルより独立して選択され；

p が、各々、0、1、および 2 より独立して選択され；および

r が、各々、0、1、2、3、および 4 より独立して選択される、
化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0061】

上記にて定義され、本明細書にて記載されるように、L は、 $-(CR_dR_d)_{0-3}-$ 、 $-NR_a-$ 、 $-S(O)_p-$ 、または $-C(=O)-$ である。いくつかの実施態様において、L が $-(CR_dR_d)_0$ である場合、L は不在である。いくつかの実施態様において、L は $-CH_2-$ である。いくつかの実施態様において、L は $-CH_2CH_2-$ である。いくつかの実施態様において、L は $-CH_2CH_2CH_2-$ である。いくつかの実施態様において、L は $-NR_a-$ であり、 R_a は H または C_{1-3} アルキルである。いくつかの実施態様において、L は $-NH-$ である。ある実施態様において、L はは下記の実施例にて記載されるそれらの官能基より選択される。

30

【0062】

上記にて定義され、本明細書にて記載されるように、 R_1 は CH_3 および CD_3 より選択される。いくつかの実施態様において、 R_1 は CH_3 である。いくつかの実施態様において、 R_1 は CD_3 である。

40

【0063】

上記にて定義され、本明細書にて記載されるように、 R_2 は水素であり、 $0 \sim 5$ 個の R_e で置換される C_{1-3} アルキル、または $0 \sim 5$ 個の R_e で置換される C_{3-6} シクロアルキルである。いくつかの実施態様において、 R_2 は水素である。いくつかの実施態様において、 R_2 が C_{3-6} シクロアルキルで置換される C_{1-2} アルキルである。いくつかの実施態様において、 R_2 は C_{3-6} シクロアルキルである。いくつかの実施態様において、 R_2 はメチルである。いくつかの実施態様において、 R_2 はエチルである。いくつかの実施態様において、 R_2 はシクロプロピルである。いくつかの実施態様において、 R_2 はシクロブチルである。いくつかの実施態様において、 R_2 はシクロペンチルである。いくつかの

50

実施態様において、 R_2 はシクロヘキシルである。いくつかの実施態様において、 R_2 はシクロプロピルメチルである。いくつかの実施態様において、 R_2 はシクロブチルメチルである。いくつかの実施態様において、 R_2 はシクロペンチルメチルである。いくつかの実施態様において、 R_2 はシクロヘキシルメチルである。いくつかの実施態様において、 R_2 はシクロプロピルエチルである。いくつかの実施態様において、 R_2 はシクロブチルエチルである。いくつかの実施態様において、 R_2 はシクロペンチルエチルである。いくつかの実施態様において、 R_2 はシクロヘキシルエチルである。いくつかの実施態様において、 R_2 は $-CH_2-$ シクロプロピルまたは $-CH_2-$ シクロブチルである。いくつかの実施態様において、 R_2 は、所望によりメチルおよび $-OH$ で置換されてもよい $-CH_2-$ シクロブチルである。ある実施態様において、 R_2 は下記の実施例にて記載されるそれらの官能基より選択される。

10

【0064】

上記にて定義され、本明細書にて記載されるように、 R_3 は、 F 、 Cl 、 Br 、 $-OR_b$ 、および0～5個の R_e で置換される C_{1-3} アルキルより選択される。いくつかの実施態様において、 R_3 は F 、 Cl 、 Br である。いくつかの実施態様において、 R_3 は F である。いくつかの実施態様において、 R_3 は C_{1-3} アルキルである。いくつかの実施態様において、 R_3 はメチルである。いくつかの実施態様において、 R_3 はエチルである。いくつかの実施態様において、 R_3 はプロピルである。いくつかの実施態様において、 R_3 は OR_b である。いくつかの実施態様において、 R_3 は $-OCH_3$ である。いくつかの実施態様において、 R_3 は $-OCH_2CH_3$ である。いくつかの実施態様において、 R_3 は $-OCH_2CH_2CH_3$ である。ある実施態様において、 R_3 は $-OCH(F)_2$ である。ある実施態様において、 R_3 は下記の実施例にて記載されるそれらの官能基より選択される。

20

【0065】

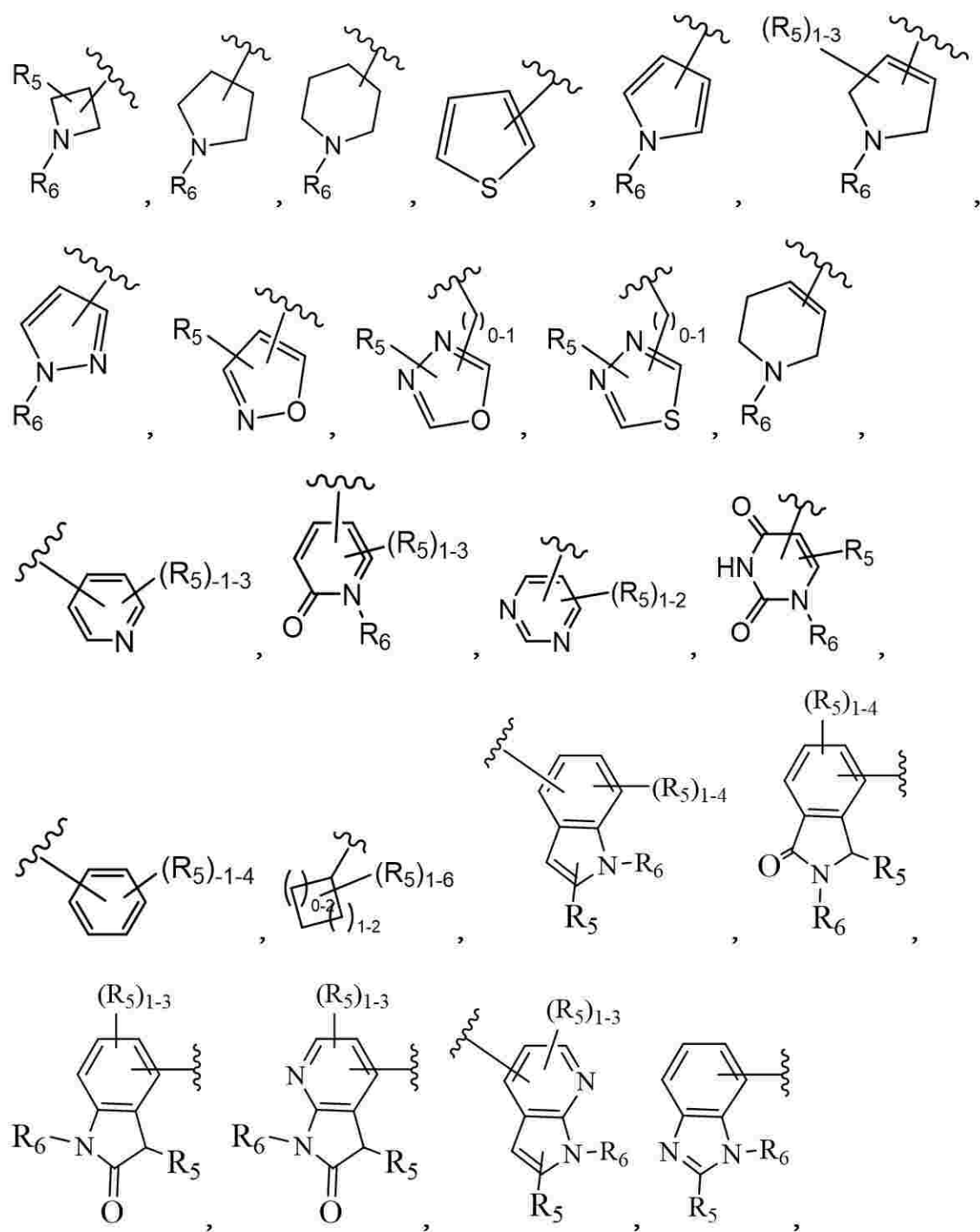
上記にて定義され、本明細書にて記載されるように、 R_4 は、各々、

30

40

50

【化 2 3】



10

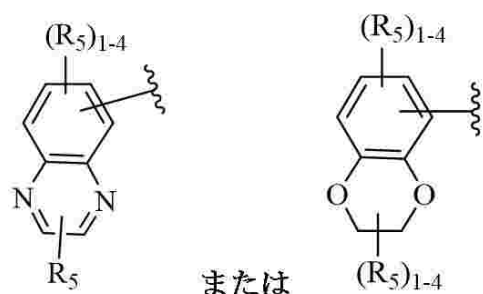
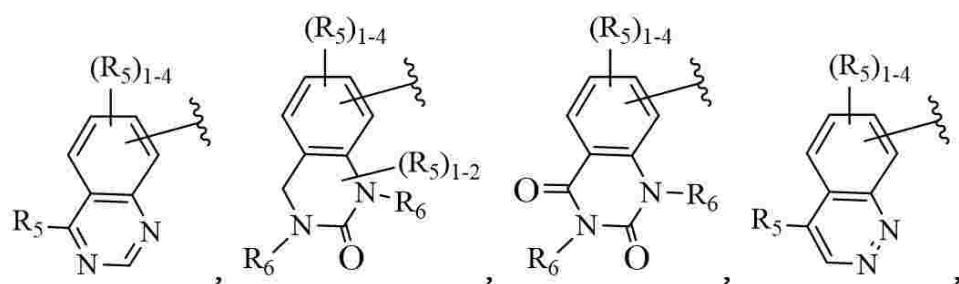
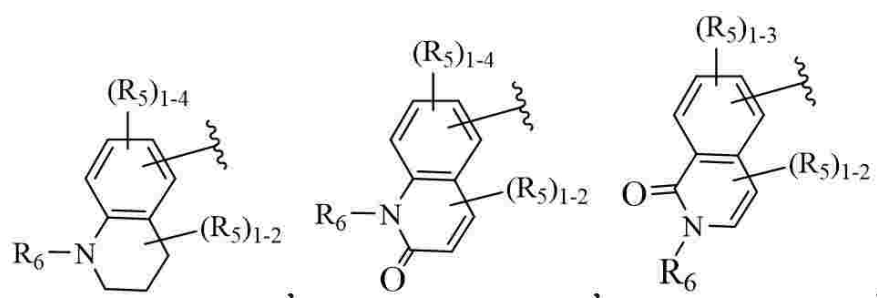
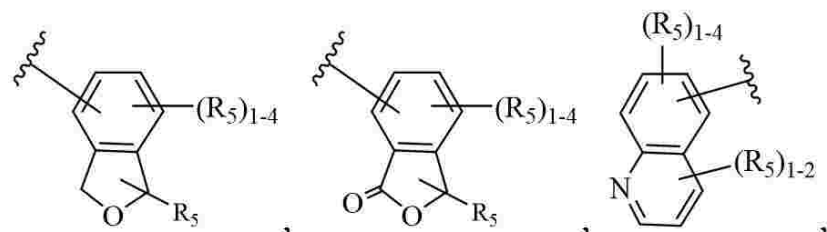
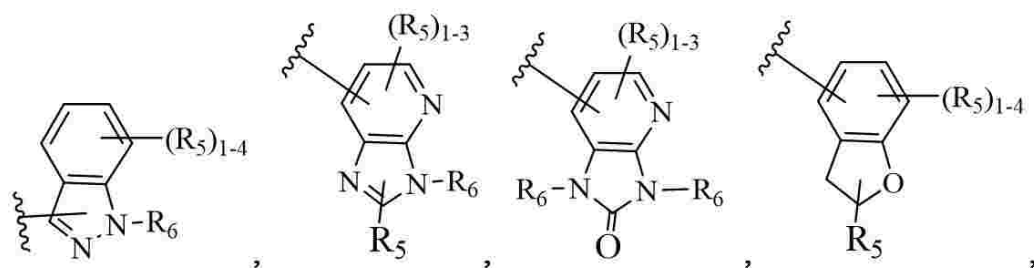
20

30

40

50

【化 2 4】

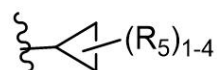


である。

【 0 0 6 6 】

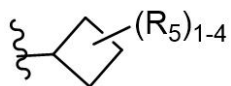
いくつかの実施態様において、 R_4 は

【化 2 5】

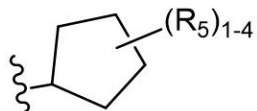


である。いくつかの実施態様において、 R_4 は

【化 2 6】

である。いくつかの実施態様において、 R_4 は

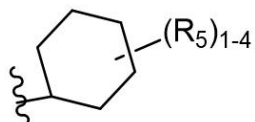
【化 2 7】



10

である。いくつかの実施態様において、 R_4 は

【化 2 8】

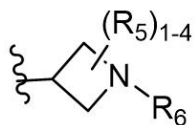


である。

【0 0 6 7】

いくつかの実施態様において、 R_4 は

【化 2 9】



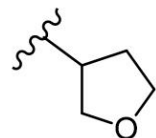
20

である。

【0 0 6 8】

いくつかの実施態様において、 R_4 は

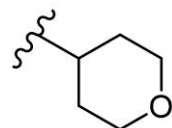
【化 3 0】



30

である。いくつかの実施態様において、 R_4 は

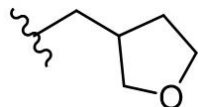
【化 3 1】



40

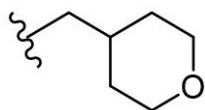
である。いくつかの実施態様において、 R_4 は

【化 3 2】

である。いくつかの実施態様において、 R_4 は

50

【化 3 3】

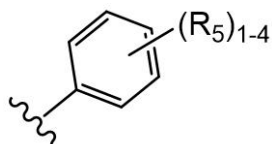


である。

【 0 0 6 9】

いくつかの実施態様において、 R_4 は

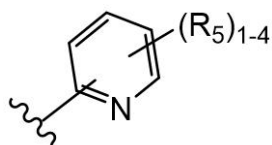
【化 3 4】



10

である。いくつかの実施態様において、 R_4 は

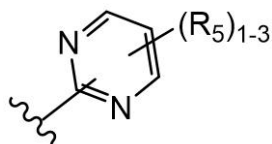
【化 3 5】



20

である。いくつかの実施態様において、 R_4 は

【化 3 6】

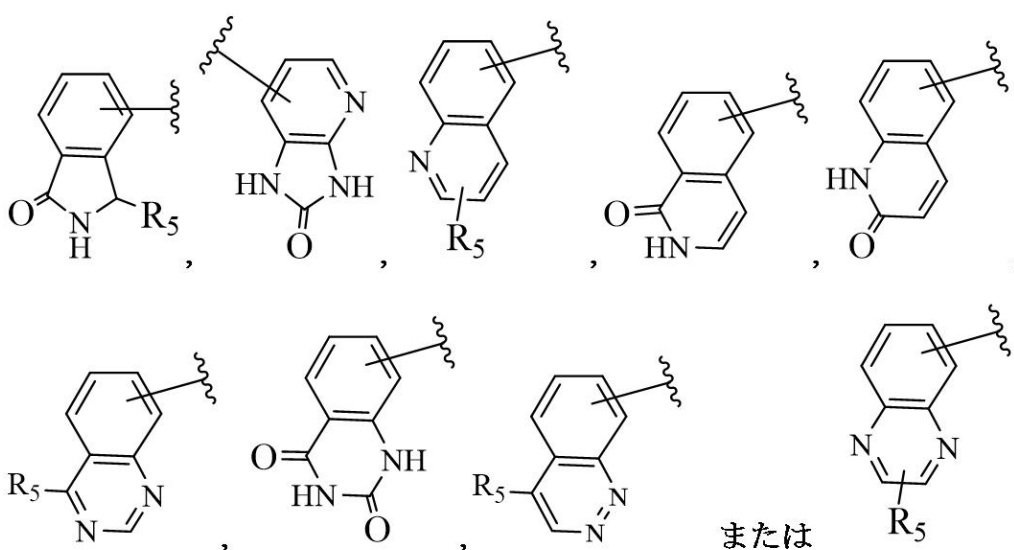


である。

【 0 0 7 0】

いくつかの実施態様において、 R_4 は

【化 3 7】



40

である。ある実施態様において、 R_4 は下記の実施例にて記載されるそれらの官能基より選択される。

50

上記にて定義され、本明細書にて記載されるように、 R_5 はH、F、Cl、Br、CN、0～5個の R_e で置換される C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、ニトロ、 $-S(O)_pR_c$ 、 $-S(O)_pNR_aR_a$ 、 $-NR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $NR_aC(=O)OR_b$ 、 $-NR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、 $C(=O)NR_aR_a$ 、 $-OC(=O)R_b$ 、0～4個の R_e で置換される C_{3-6} シクロアルキル、0～4個の R_e で置換されるアリール、および0～4個の R_e で置換されるヘテロシクリルである。

10

いくつかの実施態様において、R₅はFである。いくつかの実施態様において、R₅はC₁₋₄アルキルである。いくつかの実施態様において、R₅は-OHまたは-OC₁₋₃アルキルである。いくつかの実施態様において、R₅は-NHS(O)₂C₂₋₄アルケニルである。ある実施態様において、R₅は下記の実施例にて記載されるそれらの官能基より選択される。

20

上記にて定義され、本明細書にて記載されるように、 R_6 は、 H 、 $0 \sim 4$ 個の R_e で置換される C_{1-3} アルキル、 $-S(O)_p R_c$ 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r-C(=O)NR_a R_a$ 、 $-C(=O)(CH_2)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-S(O)_p NR_a R_a$ 、 $0 \sim 4$ 個の R_e で置換されるアリール、または $0 \sim 4$ 個の R_e で置換されるヘテロシクリルである。

いくつかの実施態様において、 R_6 はHである。いくつかの実施態様において、 R_6 はメチルまたはイソプロピルである。いくつかの実施態様において、 R_6 は $-(CH_2)_2C(=O)NH_2$ である。いくつかの実施態様において、 R_6 は $-(CH_2)_2OH$ である。いくつかの実施態様において、 R_6 は $-C(=O)C_{1-4}$ アルキルである。ある実施態様において、 R_6 は下記の実施例にて記載されるそれらの官能基より選択される。

30

上記にて定義され、本明細書にて記載されるように、 R_7 は、H、F、Cl、 C_{1-3} アルキル、 $-NR_aR_a$ 、または $-NR_aC(=O)OR_b$ である。いくつかの実施態様において、 R_7 は NH_2 である。いくつかの実施態様において、 R_7 はFである。

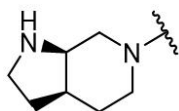
上記にて定義されるように、環 A は

である。

【0077】

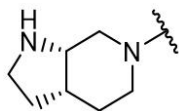
いくつかの実施態様において、環Aは

【化39】



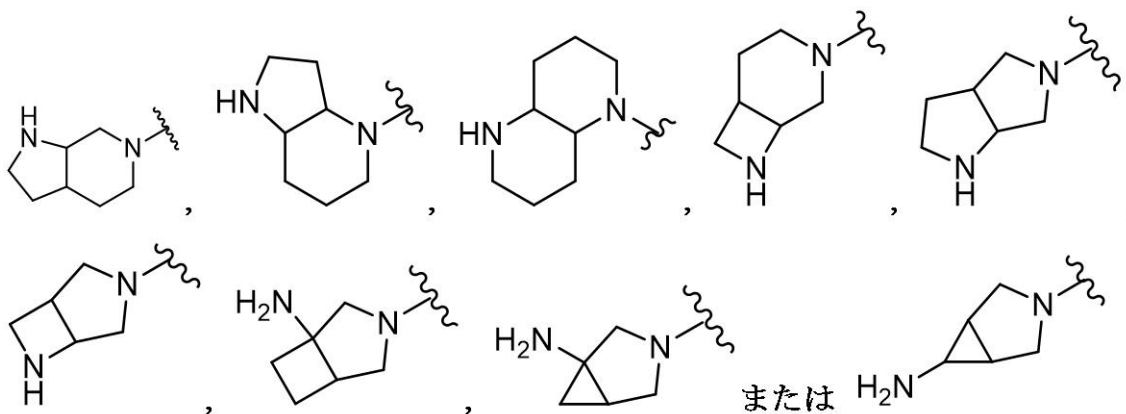
である。いくつかの実施態様において、環Aは

【化40】



である。いくつかの実施態様において、環Aは

【化41】



である。いくつかの実施態様において、環Aは

10

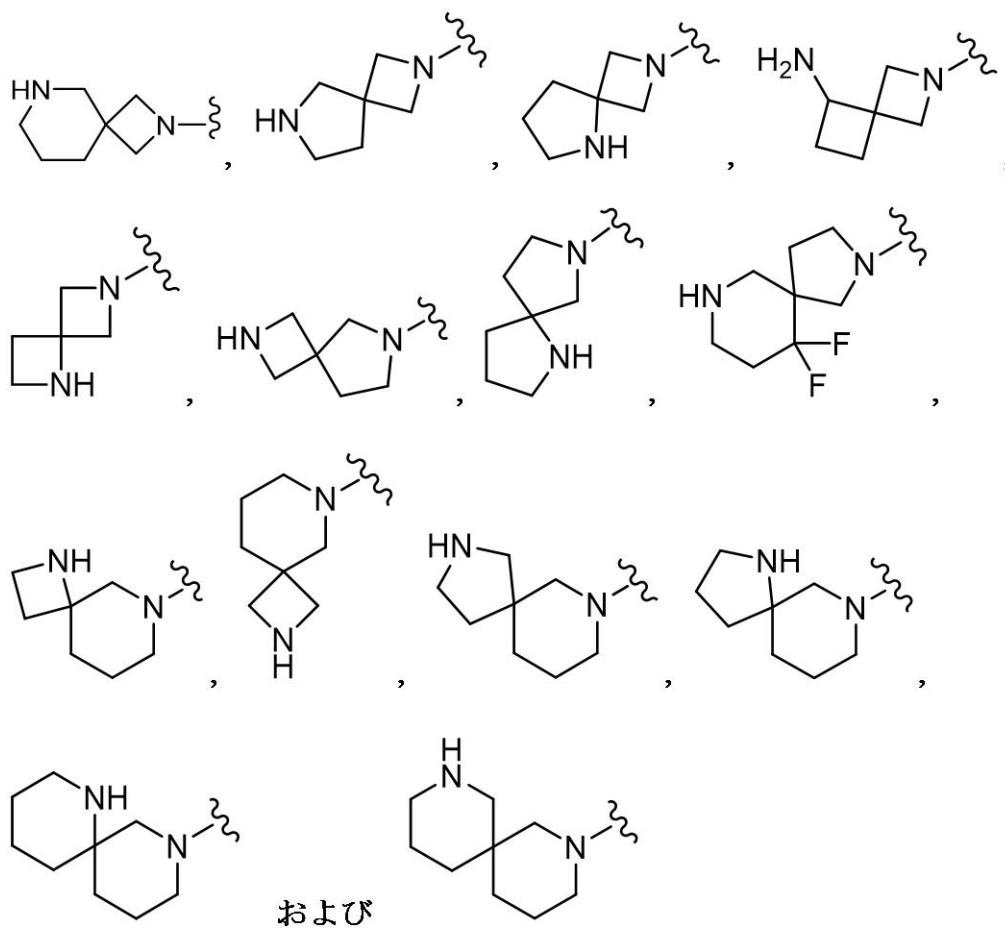
20

30

40

50

【化 4 2】

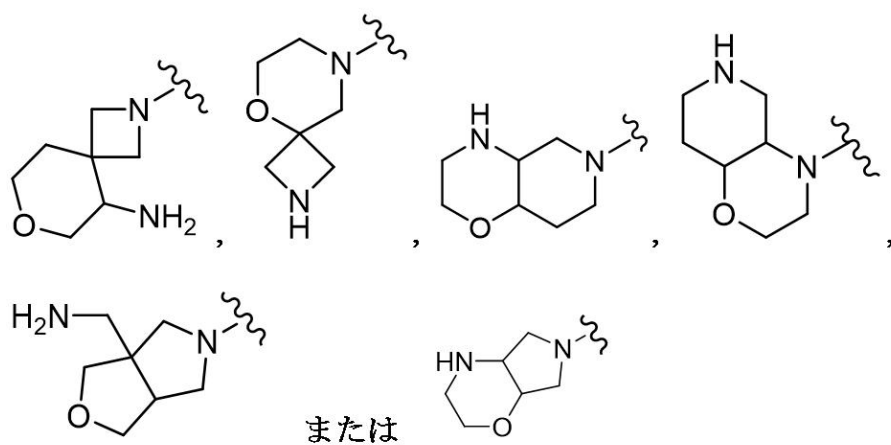


10

20

である。いくつかの実施態様において、環 A は

【化 4 3】



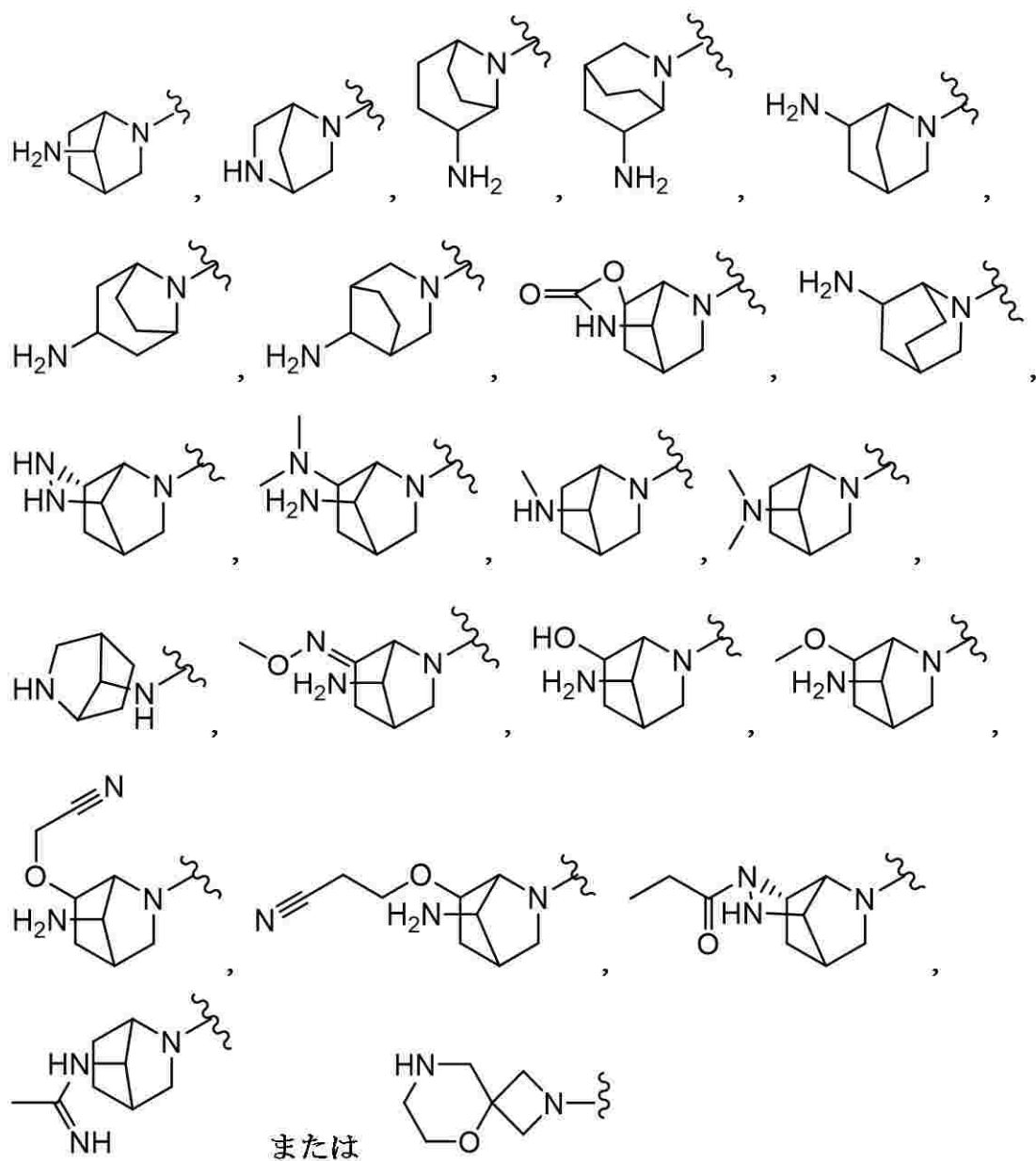
30

40

である。いくつかの実施態様において、環 A は

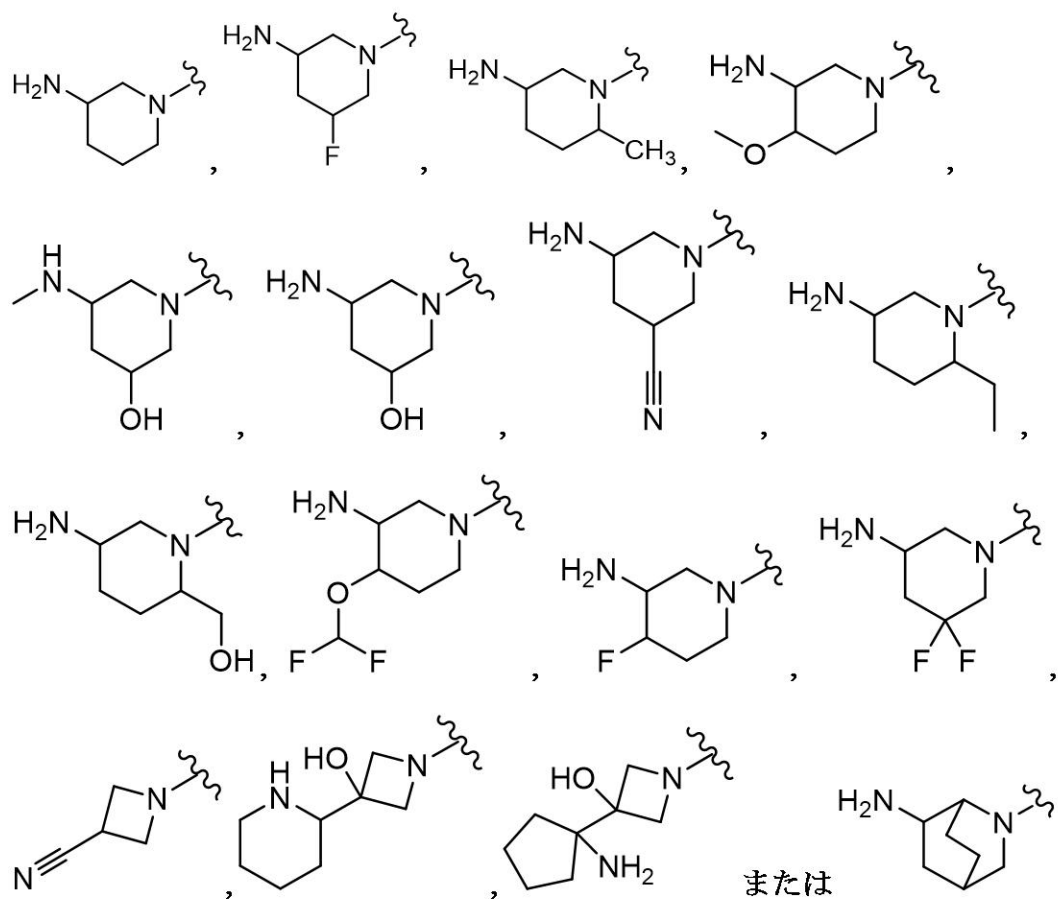
50

【化 4 4】



である。いくつかの実施態様において、環 A は

【化 4 5】

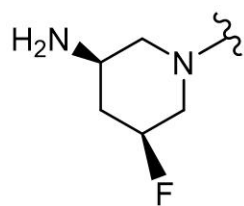


である。

【 0 0 7 8 】

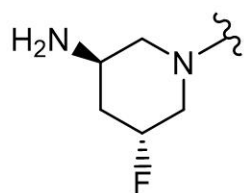
いくつかの実施態様において、環 A は

【化 4 6】



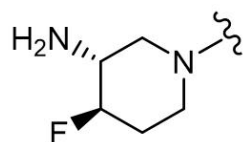
である。いくつかの実施態様において、環 A は

【化 4 7】



である。いくつかの実施態様において、環 A は

【化 4 8】



10

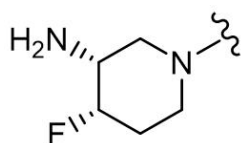
20

30

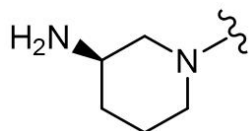
40

50

である。いくつかの実施態様において、環 A は
【化 49】

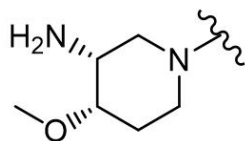


である。いくつかの実施態様において、環 A は
【化 50】



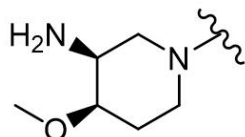
10

である。いくつかの実施態様において、環 A は
【化 51】

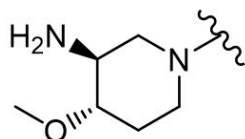


20

である。いくつかの実施態様において、環 A は
【化 52】

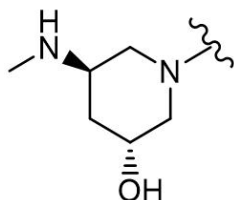


である。いくつかの実施態様において、環 A は
【化 53】



30

である。いくつかの実施態様において、環 A は
【化 54】

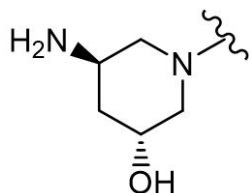


40

である。いくつかの実施態様において、環 A は

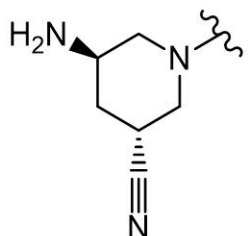
50

【化 5 5】



である。いくつかの実施態様において、環 A は

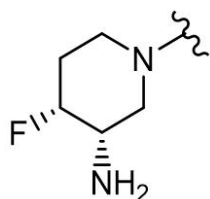
【化 5 6】



10

である。いくつかの実施態様において、環 A は

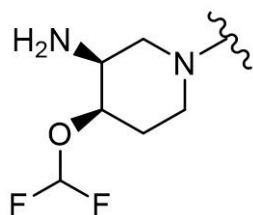
【化 5 7】



20

である。いくつかの実施態様において、環 A は

【化 5 8】



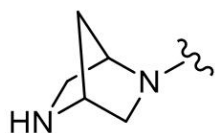
30

である。

【 0 0 7 9】

いくつかの実施態様において、環 A は

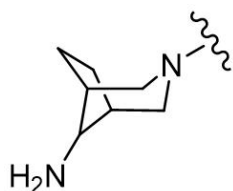
【化 5 9】



40

である。いくつかの実施態様において、環 A は

【化 6 0】

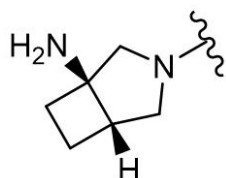


50

である。いくつかの実施態様において、環 A は
【化 6 1】

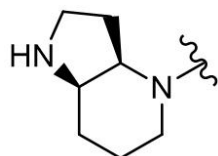


である。いくつかの実施態様において、環 A は
【化 6 2】



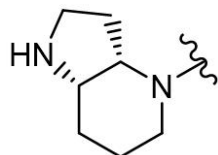
10

である。いくつかの実施態様において、環 A は
【化 6 3】

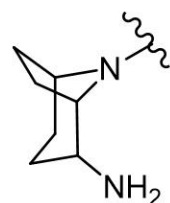


20

である。いくつかの実施態様において、環 A は
【化 6 4】

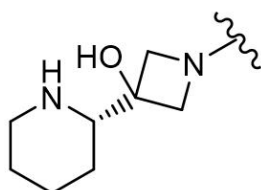


である。いくつかの実施態様において、環 A は
【化 6 5】



30

である。いくつかの実施態様において、環 A は
【化 6 6】

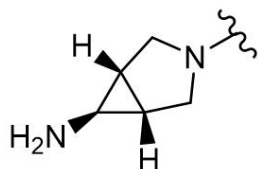


40

である。いくつかの実施態様において、環 A は

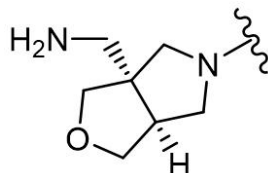
50

【化 6 7】



である。いくつかの実施態様において、環 A は

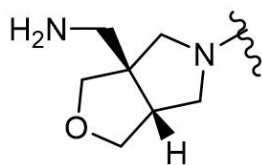
【化 6 8】



10

である。いくつかの実施態様において、環 A は

【化 6 9】



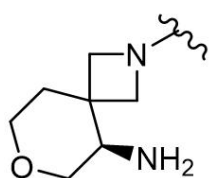
20

である。

【0 0 8 0】

いくつかの実施態様において、環 A は

【化 7 0】



30

である。いくつかの実施態様において、環 A は

【化 7 1】



である。いくつかの実施態様において、環 A は

【化 7 2】

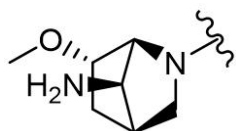


40

である。いくつかの実施態様において、環 A は

50

【化 7 3】



である。いくつかの実施態様において、環 A は

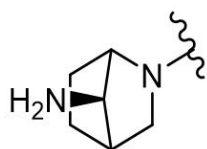
【化 7 4】



10

である。いくつかの実施態様において、環 A は

【化 7 5】



20

である。いくつかの実施態様において、環 A は

【化 7 6】



である。いくつかの実施態様において、環 A は

【化 7 7】



30

である。いくつかの実施態様において、環 A は

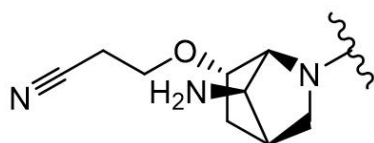
【化 7 8】



40

である。いくつかの実施態様において、環 A は

【化 7 9】

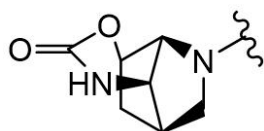


である。

【0 0 8 1】

50

いくつかの実施態様において、環 A は
【化 8 0】

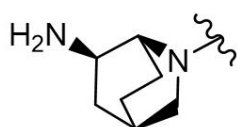


である。いくつかの実施態様において、環 A は
【化 8 1】



10

である。いくつかの実施態様において、環 A は
【化 8 2】

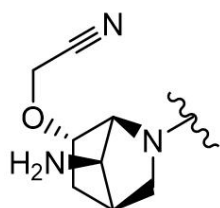


である。いくつかの実施態様において、環 A は
【化 8 3】



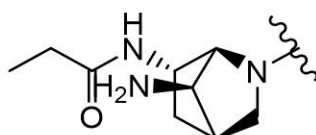
20

である。いくつかの実施態様において、環 A は
【化 8 4】



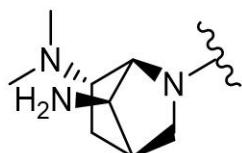
30

である。いくつかの実施態様において、環 A は
【化 8 5】



40

である。いくつかの実施態様において、環 A は
【化 8 6】



である。いくつかの実施態様において、環 A は

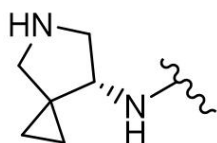
50

【化 8 7】



である。いくつかの実施態様において、環 A は

【化 8 8】



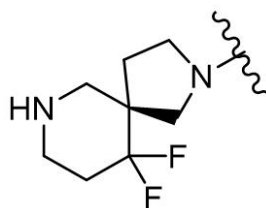
10

である。

【0 0 8 2】

いくつかの実施態様において、環 A は

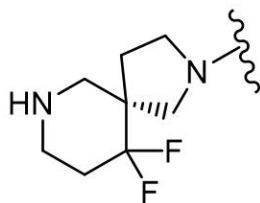
【化 8 9】



20

である。いくつかの実施態様において、環 A は

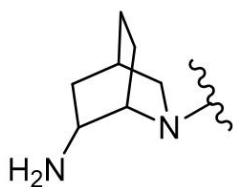
【化 9 0】



30

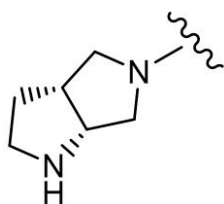
である。いくつかの実施態様において、環 A は

【化 9 1】



である。いくつかの実施態様において、環 A は

【化 9 2】

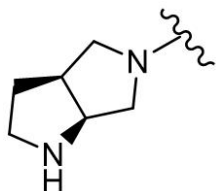


40

である。いくつかの実施態様において、環 A は

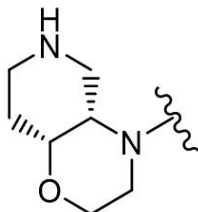
50

【化 9 3】



である。いくつかの実施態様において、環 A は

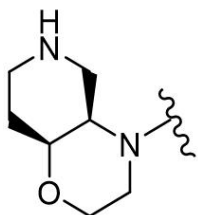
【化 9 4】



10

である。いくつかの実施態様において、環 A は

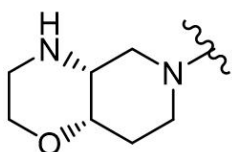
【化 9 5】



20

である。いくつかの実施態様において、環 A は

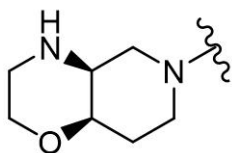
【化 9 6】



30

である。いくつかの実施態様において、環 A は

【化 9 7】



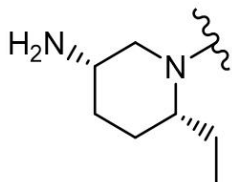
である。

40

【0 0 8 3】

いくつかの実施態様において、環 A は

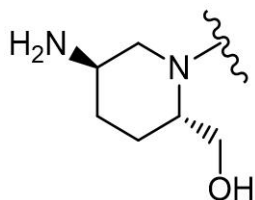
【化 9 8】



である。いくつかの実施態様において、環 A は

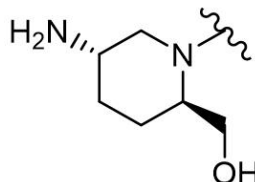
50

【化 9 9】



である。いくつかの実施態様において、環 A は

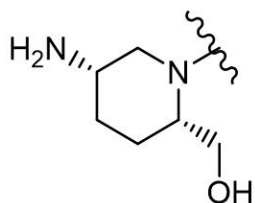
【化 1 0 0】



10

である。いくつかの実施態様において、環 A は

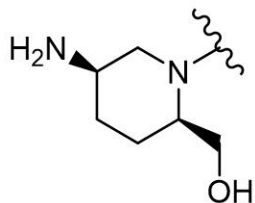
【化 1 0 1】



20

である。いくつかの実施態様において、環 A は

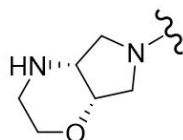
【化 1 0 2】



30

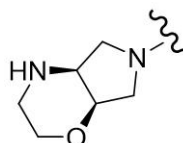
である。いくつかの実施態様において、環 A は

【化 1 0 3】



である。いくつかの実施態様において、環 A は

【化 1 0 4】



40

である。ある実施態様において、環 A は下記の実施例にて記載されるそれらの官能基より選択される。

【0 0 8 4】

上記にて定義され、本明細書にて記載されるように、 r は 0 - 4 である。いくつかの実施態様において、 r は 0 である。いくつかの実施態様において、 r は 1 である。いくつか

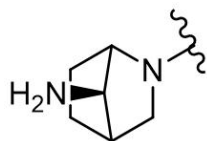
50

の実施態様において、 r は2である。いくつかの実施態様において、 r は3である。いくつかの実施態様において、 r は4である。

【0085】

いくつかの実施態様において、環Aは

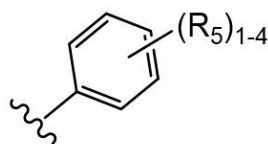
【化105】



10

であり；Lは不在であり； R_2 はシクロプロピルメチルであり； R_3 はH、Fまたは $-OCH_3$ であり； R_4 は

【化106】

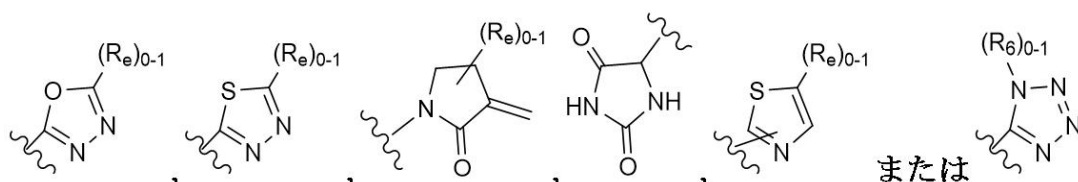


であり；および R_5 は、H、F、Cl、CN、 C_{1-4} アルキル、OH、 NH_2 、および $COOH$ で置換される C_{1-4} アルキル、 SC_{1-4} アルキル、 $S(O)_2C_{1-4}$ アルキル、 $S(O)_2NH$ -シクロプロピル、 $-(CH_2)_{0-1}NHS(O)_2C_{1-4}$ アルキル、 $-N(R_d)S(O)_2C_{2-4}$ アルケニル、 $-(CH_2)_{0-1}OH$ 、 OC_{1-4} アルキル、 $-(CH_2)_{0-1}NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-1}NHC(=O)C_{1-4}$ アルキル、 $-NR_dC(=O)C_{2-4}$ アルケニル、 $-NHC(=O)C_{2-4}$ アルキニル、 $-(CH_2)_{0-1}C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OC_{1-4}$ アルキル、 $-NHC(=O)OC_{1-4}$ アルキル、 $-NHC(=O)O(CH_2)_2OC_{1-4}$ アルキル、 $-NHC(=O)OCH_2$ -シクロプロピル、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $C(=O)NHC_{1-4}$ アルキル、 $CONH(CH_2)_{1-2}C(=O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-1}C(=O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-1}C(=O)NHC_{1-4}$ アルキル、 $C(=O)NH$ -ピリジン、 $-C(=O)NH(CH_2)_2N(C_{1-4}アルキル)_2$ 、 $-C(=O)NH(CH_2)_2OH$ 、 $-C(=O)NH(CH_2)_2S(O)_2C_{1-4}$ アルキル、および $-OC(=O)C_{1-4}$ アルキル、

20

30

【化107】

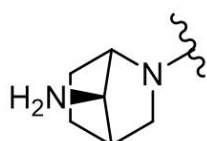


である。

【0086】

いくつかの実施態様において、環Aは

【化108】

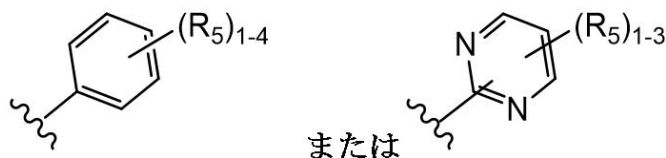


40

であり、Lは $-CH_2-$ であり； R_2 はシクロプロピルメチルであり； R_3 はH、Fまたは $-OCH_3$ であり； R_4 は

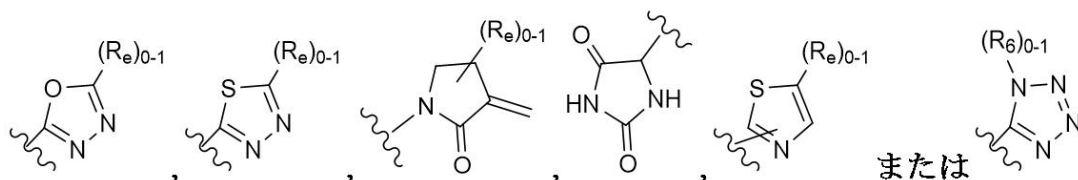
50

【化109】



であり；および R_5 はH、F、Cl、CN、 C_{1-4} アルキル、OH、 NH_2 、およびCOOHで置換される C_{1-4} アルキル、 SC_{1-4} アルキル、 $-S(O)_2C_{1-4}$ アルキル、 $S(O)_2NH$ -シクロプロピル、 $-(CH_2)_{0-1}NHS(O)_2C_{1-4}$ アルキル、 $N(R_d)S(O)_2C_{2-4}$ アルケニル、 $-(CH_2)_{0-1}OH$ 、 OC_{1-4} アルキル、 $-(CH_2)_{0-1}NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-1}NHC(=O)C_{1-4}$ アルキル、 $-NR_dC(=O)C_{2-4}$ アルケニル、 $-NHC(=O)C_{2-4}$ アルキニル、 $-(CH_2)_{0-1}C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OC_{1-4}$ アルキル、 $-NHC(=O)OC_{1-4}$ アルキル、 $-NHC(=O)O(CH_2)_2OC_{1-4}$ アルキル、 $-NHC(=O)OCH_2$ -シクロプロピル、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $C(=O)NHC_{1-4}$ アルキル、 $CONH(CH_2)_{1-2}C(=O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-1}C(=O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-1}C(=O)NHC_{1-4}$ アルキル、 $C(=O)NH$ -ピリジン、 $-C(=O)NH(CH_2)_2N(C_{1-4}アルキル)_2$ 、 $-C(=O)NH(CH_2)_2OH$ 、 $-C(=O)NH(CH_2)_2S(O)_2C_{1-4}$ アルキル、および $-OC(=O)C_{1-4}$ アルキル、

【化110】

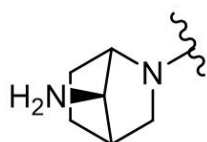


である。

【0087】

いくつかの実施態様において、環Aは

【化111】



であり；Lは不在であり； R_2 はシクロプロピルメチルであり； R_3 はH、Fまたは $-OCH_3$ であり； R_4 は

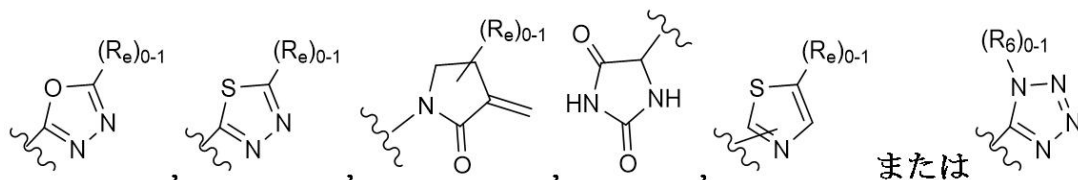
【化112】



であり；および R_5 はH、F、Cl、CN、 C_{1-4} アルキル、OH、 NH_2 、およびCOOHで置換される C_{1-4} アルキル、 SC_{1-4} アルキル、 $-S(O)_2C_{1-4}$ アルキル、 $S(O)_2NH$ -シクロプロピル、 $-(CH_2)_{0-1}NHS(O)_2C_{1-4}$ アルキル、 $N(R_d)S(O)_2C_{2-4}$ アルケニル、 $-(CH_2)_{0-1}OH$ 、 OC_{1-4} アルキル、 $-(CH_2)_{0-1}NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-1}NHC(=O)C_{1-4}$ アルキル、 $-NR$

$dC(=O)C_{2-4}$ アルケニル、 $-NHC(=O)C_{2-4}$ アルキニル、 $-(CH_2)_{0-1}C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OC_{1-4}$ アルキル、 $-NHC(=O)OC_{1-4}$ アルキル、 $-NHC(=O)O(CH_2)_2OC_{1-4}$ アルキル、 $-NHC(=O)OCH_2$ -シクロプロピル、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $C(=O)NHC_{1-4}$ アルキル、 $CONH(CH_2)_{1-2}C(=O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-1}C(=O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-1}C(=O)NHC_{1-4}$ アルキル、 $C(=O)NH$ -ピリジン、 $-C(=O)NH(CH_2)_2N(C_{1-4}アルキル)_2$ 、 $-C(=O)NH(CH_2)_2OH$ 、 $-C(=O)NH(CH_2)_2S(O)_2C_{1-4}$ アルキル、および $-OC(=O)C_{1-4}$ アルキル、

【化113】



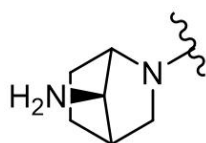
10

である。

【0088】

いくつかの実施態様において、環Aは

【化114】



20

であり；Lは $-CH_2-$ であり； R_2 はシクロプロピルメチルであり； R_3 はH、Fまたは $-OCH_3$ であり； R_4 は

【化115】



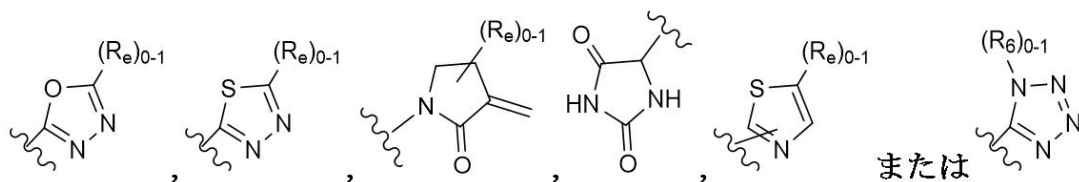
30

であり；および R_5 はH、F、Cl、CN、 C_{1-4} アルキル、OH、 NH_2 、およびCOOHで置換される C_{1-4} アルキル、 SC_{1-4} アルキル、 $-S(O)_2C_{1-4}$ アルキル、 $S(O)_2NH$ -シクロプロピル、 $-(CH_2)_{0-1}NHS(O)_2C_{1-4}$ アルキル、 $N(R_d)S(O)_2C_{2-4}$ アルケニル、 $-(CH_2)_{0-1}OH$ 、 OC_{1-4} アルキル、 $-(CH_2)_{0-1}NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-1}NHC(=O)C_{1-4}$ アルキル、 $-NR_dC(=O)C_{2-4}$ アルケニル、 $-NHC(=O)C_{2-4}$ アルキニル、 $-(CH_2)_{0-1}C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OC_{1-4}$ アルキル、 $-NHC(=O)OC_{1-4}$ アルキル、 $-NHC(=O)O(CH_2)_2OC_{1-4}$ アルキル、 $-NHC(=O)OCH_2$ -シクロプロピル、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $C(=O)NHC_{1-4}$ アルキル、 $CONH(CH_2)_{1-2}C(=O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-1}C(=O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-1}C(=O)NHC_{1-4}$ アルキル、 $C(=O)NH$ -ピリジン、 $-C(=O)NH(CH_2)_2N(C_{1-4}アルキル)_2$ 、 $-C(=O)NH(CH_2)_2OH$ 、 $-C(=O)NH(CH_2)_2S(O)_2C_{1-4}$ アルキル、および $-OC(=O)C_{1-4}$ アルキル、

40

50

【化 1 1 6】



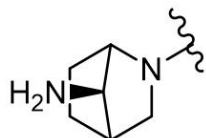
である。

【0 0 8 9】

いくつかの実施態様において、環 A は

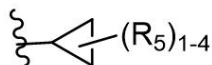
10

【化 1 1 7】



であり；Lは不在または $-CH_2-$ であり； R_2 はシクロプロピルメチルであり； R_3 はH、Fまたは $-OCH_3$ であり； R_4 は

【化 1 1 8】



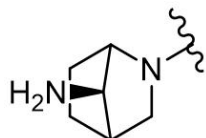
20

である。

【0 0 9 0】

いくつかの実施態様において、環 A は

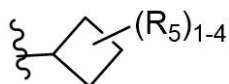
【化 1 1 9】



30

であり；Lは不在または $-CH_2-$ であり； R_2 はシクロプロピルメチルであり； R_3 はH、Fまたは $-OCH_3$ であり； R_4 は

【化 1 2 0】



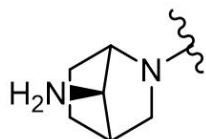
である。

【0 0 9 1】

いくつかの実施態様において、環 A は

40

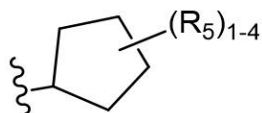
【化 1 2 1】



であり；Lは不在または $-CH_2-$ であり； R_2 はシクロプロピルメチルであり； R_3 はH、Fまたは $-OCH_3$ であり； R_4 は

50

【化 1 2 2】

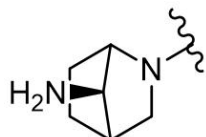


である。

【0 0 9 2】

いくつかの実施態様において、環 A は

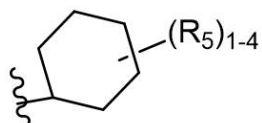
【化 1 2 3】



10

であり；Lは不在または $-CH_2-$ であり； R_2 はシクロプロピルメチルであり； R_3 はH、Fまたは $-OCH_3$ であり； R_4 は

【化 1 2 4】



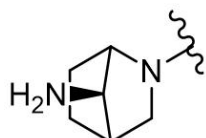
20

である。

【0 0 9 3】

いくつかの実施態様において、環 A は

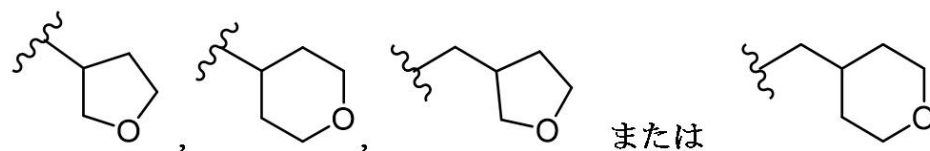
【化 1 2 5】



30

であり；Lは不在または $-CH_2-$ であり； R_2 はシクロプロピルメチルであり； R_3 はH、Fまたは $-OCH_3$ であり； R_4 は

【化 1 2 6】

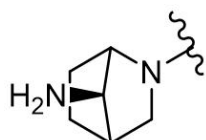


である。

【0 0 9 4】

いくつかの実施態様において、環 A は

【化 1 2 7】

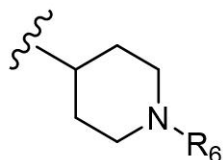


40

であり；Lは不在または $-CH_2-$ であり； R_2 はシクロプロピルメチルであり； R_3 はH、Fまたは $-OCH_3$ であり； R_4 は

50

【化 1 2 8】

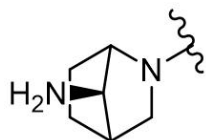


であり； R_6 はH、 C_{1-3} アルキルおよび $-C(=O)R_b$ である。

【0 0 9 5】

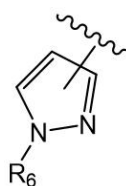
いくつかの実施態様において、環Aは

【化 1 2 9】



であり；Lは不在または $-CH_2-$ であり； R_2 はシクロプロピルメチルであり； R_3 はH、Fまたは $-OCH_3$ であり； R_4 は

【化 1 3 0】



であり； R_6 はH、 C_{1-3} アルキルおよび $-C(=O)R_b$ である。

【0 0 9 6】

いくつかの実施態様において、式(I)の化合物は、下記の実施例より選択される。ある実施態様において、本発明は、上記の、および本明細書に記載のいずれの化合物、あるいはその医薬的に許容されるいずれの塩も提供する。いくつかの実施態様において、本発明は、上記の、および本明細書に記載のいずれの化合物も単離した形態にて提供する。

【0 0 9 7】

4. 使用、製剤および投与

医薬的に許容される組成物

もう一つ別の実施態様によれば、該発明は、本発明の化合物またはその医薬的に許容される誘導体と、医薬的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクルとを含む、組成物を提供する。本発明の組成物に配合される化合物の量は、生物学的サンプルまたは患者において、PAD4を明らかに分かるほど阻害するのに効果的であるような量である。特定の実施態様において、本発明の組成物中の化合物の量は、生物学的サンプルまたは患者において、PAD4を目に見える形で阻害するのに効果的であるような量である。特定の実施態様において、本発明の組成物はかかる組成物を必要とする患者に投与するのに処方される。いくつかの実施態様において、本発明の組成物は患者に経口投与するのに処方される。

【0 0 9 8】

本明細書にて使用される「対象」なる語は、「患者」なる語と互換的に使用され、動物、好ましくは哺乳動物を意味する。いくつかの実施態様において、対象または患者はヒトである。他の実施態様において、対象（または患者）は獣医学の対象（または患者）である。いくつかの実施態様において、獣医学の対象（または患者）はイヌ、ネコまたはウマである。

【0 0 9 9】

「医薬的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクル」なる語は、それが処方さ

10

20

30

40

50

れる化合物の薬理学的活性を破壊しない、非毒性の担体、アジュバント、またはビヒクルをいう。本発明の化合物において使用され得る医薬的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクルは、限定されないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、例えばヒト血清アルブミン、バッファ物質、例えばホスフェート、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース基材物質、ポリエチレングリコール、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロックコポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂を包含する。

10

【0100】

本発明の組成物は、経口的に、非経口的に、吸入噴霧により、局所的に、経直腸的に、経鼻的に、バツカル的に、経腔的に、または埋込型リザーバーを介して投与されてもよい。本明細書にて使用される「非経口的」なる語は、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液嚢内、胸骨内、髄腔内、肝内、病変内および頭蓋内の注射または注入技法を包含する。好ましくは、該組成物は経口的、腹腔内または静脈内に投与される。本発明の組成物の滅菌注射形態は水性または油性懸濁液であってもよい。これらの懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤および沈殿防止剤を用い、当該分野にて既知の技法により処方されてもよい。滅菌注射製剤はまた、例えば1,3-ブタンジオールの溶液のような非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射溶液または懸濁液であってもよい。許容されるビヒクルおよび溶媒の中で利用することのできるのは水、リンガー液および等張塩化ナトリウム溶液である。加えて、滅菌固定油が溶媒または懸濁化媒体として一般的に利用される。

20

【0101】

この目的のために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む、任意の無菌性固定油を利用してもよい。オレイン酸およびそのグリセリド誘導体などの脂肪酸が、オリーブ油またはヒマシ油などの天然の医学的に許容される油と同様に、特にそのポリオキシエチル化バージョンにて、注射剤を製造するのに有用である。これらの油性溶液または懸濁液はまた、エマルジョンおよび懸濁液を含む、医薬的に許容される剤形を処方するのに一般的に使用される、カルボキシメチルセルロースまたは同様の分散剤などの、長鎖アルコールの希釈剤または分散剤を含有してもよい。医薬的に許容される固体、液体または他の剤形の製造において一般的に使用される、ツィーン (Tween)、スパン (Span) および他の乳化剤または生物学的利用能のある増強剤などの、他の一般的に使用される界面活性剤もまた、製剤化の目的で使用されてもよい。

30

【0102】

本発明の医薬的に許容される組成物は、カプセル、錠剤、水性懸濁液または溶液を含むが、これらに限定されない、いずれかの経口的に許容される剤形にて経口的に投与され得る。経口用錠剤の場合には、一般的に使用される担体は、ラクトースおよびトウモロコシ澱粉を包含する。ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤も典型的には添加される。カプセル形の経口投与では、有用な希釈剤として、ラクトースおよび乾燥トウモロコシ澱粉が挙げられる。経口使用に水性懸濁液が要求される場合、活性成分は乳化剤および沈殿防止剤と組み合わせられる。必要に応じて、特定の甘味剤、矯味矯臭剤または着色剤がまた、添加されてもよい。

40

【0103】

別法として、本発明の医薬的に許容される組成物は、経直腸投与用の坐剤の形態にて投与されてもよい。これらは、該剤を、室温で固体であるが、直腸温度では液体であり、かくして直腸内で溶融して薬物を放出するであろう、適切な非刺激性賦形剤と混合することにより製造され得る。かかる材料として、カカオバター、蜜蝋、およびポリエチレングリコールが挙げられる。

【0104】

本発明の医薬的に許容される組成物はまた、特に治療の標的が、眼、皮膚または下部腸

50

管の疾患を含め、局所適用によって容易に対処可能な領域または器官を含む場合、局所的に投与されてもよい。適切な局所製剤は、これらの領域または器官のそれぞれについて容易に製造される。

【0105】

下部腸管への局所適用は、直腸用坐剤製剤（上記参照）または適切な浣腸製剤にて行われ得る。局所的経皮パッチも使用され得る。

【0106】

局所適用の場合、提供される医薬的に許容される組成物は、1または複数の担体に活性成分を懸濁または溶解させて含有する適切な軟膏に処方されてもよい。本発明の化合物の局所投与用の担体は、以下に限定されないが、鉱油、流動ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックスおよび水を包含する。あるいはまた、提供される医薬的に許容される組成物は、1または複数の担体に活性成分を懸濁または溶解させて含有する適切なローションまたはクリームに処方され得る。適切な担体は、以下に限定されないが、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリアルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水を包含する。

【0107】

眼科に用いる場合、提供される医薬的に許容される組成物は、塩化ベンジルアルコニウムなどの保存剤と共に、または無しのいずれかで、等張のpH調整された滅菌セイライン中のマイクロ懸濁液として、または好ましくは、等張のpH調整された滅菌セイライン中の溶液として処方されてもよい。あるいはまた、眼科に用いる場合、医薬的に許容される組成物は、ワセリンなどの軟膏に処方されてもよい。

【0108】

本発明の医薬的に許容される組成物はまた、鼻腔アエロゾルまたは吸入によって投与されてもよい。かかる組成物は医薬製剤の分野において周知の技術に従って製造され、ベンジルアルコールまたは他の適切な保存剤、生物学的利用能を向上させるための吸収促進剤、フッ化炭素、および／または他の従来の可溶化剤または分散剤を利用して、セイライン中溶液として製造されてもよい。

【0109】

最も好ましくは、本発明の医薬的に許容される組成物は、経口投与用に処方される。かかる製剤は食べ物と一緒にまたは無しで投与されてもよい。いくつかの実施態様において、本発明の医薬的に許容される組成物は、食べ物無しで投与される。他の実施態様において、本発明の医薬的に許容される組成物は、食べ物と一緒に投与される。

【0110】

本発明の医薬的に許容される組成物は、治療されるべき感染症の重篤度に応じて、ヒトおよび他の動物に、経口的に、経直腸的に、非経口的に、嚢内に、腔内に、腹腔内に、局所的に（散剤、軟膏または滴剤によるなど）、バツカル的に、口腔または鼻腔スプレー等として投与され得る。特定の実施態様において、本発明の化合物は、経口的または非経口的に、一日につき、対象の体重1kg当たり、約0.01mg〜約50mg、好ましくは約1mg〜約25mgの投与量レベルで、1日に1回または数回にわたって投与され、所望する治療効果を得てもよい。

【0111】

経口投与用の液体剤形は、以下に限定されないが、医薬的に許容されるエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシルを包含する。活性化合物に加えて、該液体剤形は、例えば水または他の溶媒などの当該分野にて一般的に使用される不活性な希釈剤、可溶化剤および乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油類（特に、綿実、落花生、トウモロコシ、胚芽、オリーブ、ヒマシ、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エ

ステル、およびそれらの混合液を含有してもよい。不活性な希釈剤の他に、該経口組成物はまた、湿潤剤、乳化および懸濁化剤、甘味剤、矯味矯臭剤、および芳香剤などのアジュバントを含み得る。

【0112】

注射製剤、例えば、滅菌の注射可能な水性または油性懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤、および沈殿防止剤を用い、既知の技法に従って処方されてもよい。滅菌の注射可能な製剤はまた、例えば1,3-ブタンジオール中溶液のような、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌の注射可能な溶液、懸濁液またはエマルジョンであってもよい。許容されるビヒクルおよび溶媒の中で、利用されてもよいのは、水、リンガー液、U.S.P.、および等張塩化ナトリウム溶液である。加えて、滅菌の固定油は、従来通り、溶媒または懸濁化媒体として利用される。この目的のために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む、任意の無菌性固定油が利用され得る。加えて、オレイン酸などの脂肪酸が注射剤の製造に使用される。

【0113】

注射製剤は、例えば、細菌保持フィルターを通して濾過することにより、あるいは使用前に滅菌水または他の滅菌注射媒体に溶解または分散させることのできる滅菌した固体組成物の形態に滅菌剤を配合することにより、滅菌化され得る。

【0114】

本発明の化合物の効果を延ばすために、化合物の皮下注射または筋肉内注射からの吸収を遅らせることが望ましいことも多い。このことは、水溶性の低い結晶性または非晶質性材料の液体懸濁液を用いることで、達成され得る。その場合、化合物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、それは順次、結晶の大きさおよび結晶形態に依存し得る。あるいはまた、非経口的に投与される化合物の形態の遅延吸収は、化合物を油性ビヒクルに溶解または懸濁させることによって達成される。注射可能なデポー形態は、該化合物をポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中でマイクロカプセル型マトリックスを形成することにより製造される。化合物のポリマーに対する割合、および利用される特定のポリマーの特性に応じて、化合物の放出速度は制御され得る。他の生分解性ポリマーの例として、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）が挙げられる。デポー注射製剤はまた、化合物を体組織と適合し得るリポソームまたはマイクロエマルジョンに封入することにより製造される。

【0115】

直腸または膣投与用の組成物は、本発明の化合物を、外界温度で固体であるが、体温では液体であり、従って、直腸または膣の腔内で溶け、活性化合物を放出する、カカオバター、ポリエチレングリコールまたは坐剤用ワックスなどの適切な非刺激性の賦形剤または担体と混合することにより製造され得る、坐剤であることが好ましい。

【0116】

経口投与用の固形剤形は、カプセル、錠剤、ピル、散剤、および顆粒を包含する。かかる固形剤形において、活性化合物は、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムなどの少なくとも1種の不活性で医薬的に許容される賦形剤または担体、および／またはa) 澱粉、ラクトース、シュークロース、グルコース、マンニトール、およびケイ酸などの充填剤または増量剤、b) 例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、シュークロース、およびアカシアなどの結合剤、c) グリセロールなどの吸湿剤、d) 寒天-寒天、炭酸カルシウム、イモまたはタピオカ澱粉、アルギン酸、特定のケイ酸塩、および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、e) パラフィンなどの溶解遅延剤、f) 四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、g) 例えば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤、h) カオリンおよびベントナイト粘土などの吸収剤、i) タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固形ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムなどの滑沢剤、ならびにそれらの混合物と混合される。カプセル、錠剤およびピルの場合には、その剤形はまた緩衝剤を含んでもよい。

【0117】

同様の型の固形組成物はまた、ラクトースまたは乳糖、ならびに高分子量のポリエチレングリコール等などの賦形剤を用いる軟質および硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤として利用されてもよい。錠剤、糖衣錠、カプセル、ピル、および顆粒の固形剤形は、腸溶性コーティング剤、および医薬処方分野において周知の他のコーティング剤などのコーティング剤およびシェルを用いて製造され得る。それらは所望により乳白剤を含有してもよく、それらは活性成分だけを放出するか、あるいは優先的に、腸管の特定の部分にて、所望により遅延方式にて活性成分を放出してもよい組成物とすることもできる。使用され得る埋め込み型の組成物の例として、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。同様の型の固形組成物はまた、ラクトースまたは乳糖、ならびに高分子量のポリエチレングリ

10

【0118】

活性化合物は上記した1または複数の賦形剤とのマイクロカプセル化形態でもあり得る。錠剤、糖衣錠、カプセル、ピル、および顆粒の固形剤形は、腸溶性コーティング剤、放出制御コーティング剤、および医薬処方分野において周知の他のコーティング剤などのコーティング剤およびシェルを用いて製造され得る。そのような固形剤形において、活性化合物は、シュークロース、ラクトースまたは澱粉などの少なくとも1つの不活性な希釈剤と混合されてもよい。かかる剤形はまた、現状の通常の慣行のままで、不活性な希釈剤以外の添加物質、例えば、ステアリン酸マグネシウムおよび微結晶セルロースなどの錠剤用滑沢剤および他の錠剤用助剤を含んでもよい。カプセル、錠剤およびピルの場合には、剤形はまた、緩衝剤を含んでもよい。それらは、所望により、乳白剤を含有してもよく、それらは活性成分だけを放出するか、あるいは優先的に、腸管の特定の部分にて、所望により遅延方式にて活性成分を放出してもよい組成物とすることもできる。使用され得る埋め込み型の組成物の例として、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。

20

【0119】

本発明の化合物の局所または経皮投与用の剤形は、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、散剤、溶液、スプレー、吸入剤またはパッチを包含する。活性成分は、滅菌条件下で、医薬的に許容される担体、および必要に応じて必要とされる保存剤または緩衝剤と混合される。点眼剤、点耳薬、および点眼剤もまた、本発明の範囲内にあると考えられる。加えて、本発明は、化合物の身体への制御された送達を提供する付加的な利点を有する経皮パッチの使用を意図する。かかる剤形は、該化合物を適切な培地に溶解または分配させることによって製造され得る。吸収促進剤を用いて化合物の皮膚を横切る流れを増大させることができる。その速度は速度制御膜を設けるか、または該化合物をポリマーマトリックスまたはゲルに分散させるかのいずれかで制御され得る。

30

【0120】

単一剤形の組成物を生成するのに担体材料と組み合わせることのできる本発明の化合物の量は、治療される宿主、特定の投与方法に応じて変化するであろう。好ましくは、提供される組成物は、これらの組成物を受容する患者に $0.01 - 100 \text{ mg/kg 体重/日}$ の投与量の阻害剤が投与され得るように、処方されるべきである。

40

【0121】

本発明の化合物は、単独で、または1または複数の他の治療用化合物と組み合わせて投与することができ、可能な併用療法は、固定された組み合わせの形態を取るか、あるいは本発明の化合物および1または複数の他の治療用化合物の投与が交互になされるか、または互いに独立して投与されるか、または固定された組み合わせと、1または複数の他の治療用化合物とを合わせた投与の形態を取る。かかる他の治療剤の例として、コルチコステロイド、ロリプラム、カルホスチン、サイトカイン抑制性抗炎症薬 (CSAID)、インターロイキン-10、糖質コルチコイド、サリチレート、一酸化窒素、および他の免疫抑制剤；デオキシスベルグアリン (DSG) などの核移行阻害剤；イブプロフェン、セレコキシブおよびロフェコキシブなどの非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID)；プレドニゾ

50

ンまたはデキサメタゾンなどのステロイド；アバカビルなどの抗ウイルス剤；メトトレキサート、レフルノミド、FK506（タクロリムス、プロGRAF）などの抗増殖性剤；アザチプリンおよびシクロホスファミドなどの細胞毒性薬；テニザップ、抗TNF抗体または可溶性TNF受容体などのTNF- α 阻害剤、およびラパマイシン（シロリムスまたはラパミューン）またはその誘導体が挙げられる。本発明の化合物は、その上に、または加えて、特に腫瘍療法のために、化学療法、放射線療法、免疫療法、光線療法、外科的介入、またはこれらの組み合わせと併用して投与され得る。上記のように、他の治療方法と関連したアジュバント療法と同様に、長期療法も等しく可能である。他に可能性のある治療は、腫瘍が退縮した後の患者の状態を維持するための療法、または例えば、危険な状態にある患者での化学予防療法でさえもある。

10

【0122】

これらの追加の薬剤は、複数回投与の治療方法の一部として、本発明の化合物を含有する組成物とは別に投与されてもよい。あるいはまた、それらの薬剤は単回投与の形態の一部であり、単一の組成物にて本発明の化合物と一緒に混合されてもよい。仮に複数回投与の治療方法の一部として投与されるならば、2種の活性剤は、同時に、連続して、または互いに一定期間内に、通常は互いに5時間以内に投与されてもよい。

【0123】

本明細書にて使用される「組み合わせ」、「組み合わせた」なる語、および関連する用語は、本発明に係る治療剤の同時または連続した投与をいう。例えば、本発明の化合物は、もう一つ別の治療剤と、別個の単位剤形にて同時にまたは連続して、あるいは単一の単位剤形にて一緒に投与されてもよい。従って、本発明は、本発明の化合物、追加の治療剤、および医薬的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクルを含む、単一の単位剤形を提供する。

20

【0124】

担体材料と組み合わせで単一の剤形を生成することのできる、本発明の化合物および追加の治療剤の両方の量（上記のような追加の治療剤を含むそれらの組成物中の量）は、治療される宿主および特定の投与経路に応じて変化するであろう。好ましくは、本発明の組成物は、本発明の化合物が0.01-100mg/kg体重/日の間の投与量で投与されるように処方されるべきである。

【0125】

追加の治療剤を含むそれらの組成物では、その追加の治療剤および本発明の化合物は相乗的に作用する可能性がある。従って、そのような組成物中の追加の治療剤の量は、その治療剤のみを利用する単剤療法にて必要とされる量よりも少ないであろう。

30

【0126】

本発明の組成物に配合する追加の治療剤の量は、その治療剤を単一の活性剤として含む組成物で通常投与されるであろう量を超えないであろう。好ましくは、今ここで開示の組成物中の追加の治療剤の量は、該薬剤を唯一の治療的に活性な薬剤として含む組成物中に一般的に存在する量の約50%~100%の範囲にあるであろう。

【0127】

特定の患者に対する個々の投与量および治療方法は、利用する個々の化合物の活性、年齢、体重、一般的な健康状態、性別、食事、投与期間、排泄率、薬物の組み合わせ、ならびに担当医の判断および治療中の特定疾患の重篤度を含む、種々の要因に依存するであろうことも認識すべきである。組成物中の本発明の化合物の量はまた、組成物中の個々の化合物にも依存するであろう。

40

【0128】

5. 化合物および医薬的に許容される組成物の使用

本明細書に記載の化合物および組成物は、一般に、PAD4の阻害に有用である。

【0129】

本発明において利用される化合物のPAD4の阻害剤としての活性は、インビトロ、インビボまたは細胞株においてアッセイされ得る。インビトロアッセイは、PAD4の阻害

50

を測定するアッセイを包含する。本発明にてPAD4の阻害剤として利用される化合物をアッセイするための詳細な条件は以下の実施例にて記載される。いくつかの実施態様において、提供される化合物はPAD2と比べて選択的にPAD4を阻害する。

【0130】

本明細書にて使用される「治療」、「治療する」および「治療している」なる語は、本明細に記載の疾患または障害、あるいは1または複数のその症状の発症を反転、緩和、遅延させるか、あるいはその進行を阻害することをいう。いくつかの実施態様において、治療は1または複数の症状を発症した後に投与されてもよい。他の実施態様において、治療は症状がなくても投与され得る。例えば、治療は症状を発症する前に（例えば、症状の病歴を考慮して、および／または遺伝的または他の感受性因子を考慮して）感受性の高い個体に投与されてもよい。治療はまた、症状が解消した後も、例えば、その再発を防止または遅延させるために続けられてもよい。

10

【0131】

提供される化合物はPAD4の阻害剤であり、従ってPAD4の活性に付随する1または複数の障害を治療するのに有用である。かくして、特定の実施態様において、本発明はPAD4介在の障害を治療する方法であって、その必要とする患者に本発明の化合物またはその医薬的に許容される組成物を投与する工程を含む、方法を提供する。

【0132】

1の実施態様において、PAD4介在性障害は、不適切なPAD4の活性により媒介される疾患、状態または障害である。いくつかの実施態様において、PAD4介在性障害は、関節リウマチ、血管炎、全身性紅斑性狼瘡、潰瘍性大腸炎、がん、嚢胞性線維症、喘息、皮膚紅斑性狼瘡、および乾癬からなる群より選択される。さらなる実施態様において、不適切なPAD4の活性が介在する障害は関節リウマチである。さらなる実施態様において、不適切なPAD4の活性が介在する障害は全身性紅斑性狼瘡である。さらなる実施態様において、不適切なPAD4の活性が介在する障害は血管炎である。さらなる実施態様において、不適切なPAD4の活性が介在する障害は皮膚紅斑性狼瘡である。さらなる実施態様において、不適切なPAD4の活性が介在する障害は乾癬である。

20

【0133】

1の実施態様において、関節リウマチ、血管炎、全身性紅斑性狼瘡、潰瘍性大腸炎、がん、嚢胞性線維症、喘息、皮膚紅斑性狼瘡、または乾癬を治療する方法であって、その必要とするヒト対象に、治療的に効果的な量の提供される化合物またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む、方法が提供される。

30

【0134】

1の実施態様において、関節リウマチを治療する方法であって、その必要とするヒト対象に、治療的に効果的な量の提供される化合物またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む、方法が提供される。1の実施態様において、全身性紅斑性狼瘡を治療する方法であって、その必要とするヒト対象に、治療的に効果的な量の提供される化合物またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む、方法が提供される。1の実施態様において、血管炎を治療する方法であって、その必要とするヒト対象に、治療的に効果的な量の提供される化合物またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む、方法が提供される。1の実施態様において、皮膚紅斑性狼瘡、または乾癬を治療する方法であって、その必要とするヒト対象に、治療的に効果的な量の提供される化合物またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む、方法が提供される。1の実施態様において、乾癬を治療する方法であって、その必要とするヒト対象に、治療的に効果的な量の提供される化合物またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む、方法が提供される。

40

【0135】

いくつかの実施態様において、PAD4介在性障害は、酸誘発性肺損傷、ニキビ（PAPA）、急性リンパ球性白血球、急性呼吸窮迫性症候群、アディソン病、副腎過形成、副腎皮質機能不全、加齢、AIDS、アルコール性肝炎、アルコール性肝疾患、アレルゲン誘発性喘息、アレルギー性気管支肺、アスペルギルス症、アレルギー性結膜炎、脱毛症、

50

アルツハイマー病、アミロイドーシス、筋委縮性側索硬化症、および体重減少、狭心症、血管浮腫、免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成不全症、強直性脊椎炎、前眼部炎症、抗リン脂質症候群、アフタ性口内炎、虫垂炎、関節炎、喘息、アテローム性動脈硬化症、アトピー性皮膚炎、自己免疫疾患、自己免疫性肺炎、蜂刺傷誘発性炎症、ベーチェット病、ベーチェット症候群、ベル麻痺、ベリリウム中毒、ブラウ症候群、骨の痛み、気管支炎、火傷、囊炎、がん、心臓肥大、手根管症候群、異化障害、白内障、脳動脈瘤、化学刺激物誘発性炎症、脈絡網膜炎、慢性心不全、未熟児の慢性肺疾患、慢性リンパ球性白血球、慢性閉塞性肺疾患、大腸炎、複合性局所疼痛症候群、結合組織疾患、角膜潰瘍、クローン病、クリオピリン関連周期性症候群、クリプトコッカス病、嚢胞性線維症、インターロイキン-1受容体アンタゴニストの欠乏（D I R A）、皮膚炎、皮膚炎内毒素血症、皮膚筋炎、びまん性橋グリオーマ、子宮内膜症、内毒素血症、上顎炎、赤芽球減少症、家族性アミロイド性多発神経障害、家族性寒冷蕁麻疹、家族性地中海熱、胎児成長遅延、緑内障、糸球体疾患、糸球体腎炎、痛風、痛風性関節炎、移植片対宿主疾患、腸疾患、頭部損傷、頭痛、難聴、心臓病、溶血性貧血、ヘノッホ・シェーライン紫斑病、肝炎、遺伝性周期性発熱症候群、帯状疱疹および単純ヘルペス、H I V-1、ホジキン病、ハンチントン病、ヒアリン膜症、高アンモニア血症、高カルシウム血症、高コレステロール血症、再発性発熱を伴う高免疫グロブリン血症D（H I D S）、形成不全および他の貧血、再生不良性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、色素失調症、感染性単核球症、炎症性腸疾患、炎症性肺疾患、炎症性ニューロパチー、炎症性疼痛、昆虫咬傷誘発性炎症、虹彩、刺激物誘発性炎症、虚血／再灌流、若年性関節リウマチ、角膜炎、腎臓病、寄生虫感染によって惹起される腎臓損傷、腎臓移植拒絶予防、レプトスピリオーシス、白血病、レフラー症候群、肺損傷、狼瘡、狼瘡腎炎、リンパ腫、髄膜炎、中皮腫、混合結合組織疾患、マックレーウェル症候群（蕁麻疹難聴アミロイドーシス）、多発性硬化症、筋肉消耗、筋ジストロフィー、重力性筋無力症、心筋症、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、筋炎、鼻副鼻腔炎、壊死性腸炎、新生児期発症多臓器性炎症性疾患（N O M I D）、ネフローゼ症候群、神経炎、神経病理学的疾患、非アレルギー誘発性喘息、肥満、眼アレルギー、視神経炎、臓器移植、骨関節炎、中耳炎、パジェット病、疼痛、脾炎、パーキンソン病、天疱瘡、心膜炎、周期的発熱、歯周炎、腹膜子宮内膜症、百日咳、咽頭炎および腺炎（P F A P A症候群）、植物刺激物誘発性炎症、肺炎、肺臓炎、肺炎感染症、ツタウルシ／ウルシオール油誘発性炎症、結節性多動脈炎、多軟骨炎、多嚢胞性腎臓病、多発性筋炎、乾癬、心理社会的ストレス疾患、肺疾患、肺高血圧症、肺線維症、神経節膿皮症、化膿性無菌関節炎、腎疾患、網膜疾患、リウマチ性心臓炎、リウマチ性疾患、関節リウマチ、サルコイドーシス、脂漏症、敗血症、激痛、鎌状赤血球、鎌状赤血球貧血、シリカ誘発性疾患、シェーグレン症候群、皮膚病、睡眠時無呼吸、充実性腫瘍、脊髄損傷、スティーブンス・ジョンソン症候群、脳卒中、クモ膜下出血、日焼け、側頭動脈炎、腱鞘炎、血小板減少症、甲状腺炎、組織移植、T N F受容体関連周期性症候群（T R A P S）、トキソプラズマ症、移植、外傷性脳損傷、結核、1型糖尿病、2型糖尿病、潰瘍性大腸炎、蕁麻疹、ブドウ膜炎、ウェグナー肉芽腫症、間質性肺疾患、乾癬性関節炎、若年性特発性関節炎、シェーグレン症候群、抗好中球細胞質抗体（A N C A）関連血管炎、抗リン脂質抗体症候群、敗血症、深部静脈血栓症、線維症、アルツハイマー病、強皮症およびクレスト症候群からなる群より選択される。

【0136】

1の実施態様において、本発明は、療法にて用いるために提供される化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。もう一つ別の実施態様において、本発明は、不適切なP A D 4の活性によって媒介される障害の治療に用いるために提供される化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。もう一つ別の実施態様において、本発明は、関節リウマチ、血管炎、全身性紅斑性狼瘡、潰瘍性大腸炎、がん、嚢胞性線維症、喘息、皮膚紅斑性狼瘡、または乾癬の治療に用いるために提供される化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。もう一つ別の実施態様において、本発明は、関節リウマチの治療に用いるために提供される化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。もう一つ別の実施態様において、本発明は、全身性紅斑性狼瘡の治療に用いるために提供され

10

20

30

40

50

る化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。もう一つ別の実施態様において、本発明は、血管炎の治療に用いるために提供される化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。もう一つ別の実施態様において、本発明は、皮膚紅斑性狼瘡の治療に用いるために提供される化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。もう一つ別の実施態様において、本発明は、乾癬の治療に用いるために提供される化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。もう一つ別の実施態様において、本発明は、不適切なPAD4の活性によって媒介される障害の治療に用いるための医薬の製造において、提供される化合物、またはその医薬的に許容される塩の使用を提供する。もう一つ別の実施態様において、本発明は、関節リウマチ、血管炎、全身性紅斑性狼瘡、潰瘍性大腸炎、がん、嚢胞性線維症、喘息、皮膚紅斑性狼瘡、または乾癬の治療に用いるための医薬の製造において、提供される化合物、またはその医薬的に許容される塩の使用を提供する。もう一つ別の実施態様において、本発明は、関節リウマチの治療に用いるための医薬の製造において、提供される化合物、またはその医薬的に許容される塩の使用を提供する。もう一つ別の実施態様において、本発明は、全身性紅斑性狼瘡の治療に用いるための医薬の製造において、提供される化合物、またはその医薬的に許容される塩の使用を提供する。もう一つ別の実施態様において、本発明は、血管炎の治療に用いるための医薬の製造において、提供される化合物、またはその医薬的に許容される塩の使用を提供する。もう一つ別の実施態様において、本発明は、皮膚紅斑性狼瘡の治療に用いるための医薬の製造において、提供される化合物、またはその医薬的に許容される塩の使用を提供する。もう一つ別の実施態様において、本発明は、乾癬の治療に用いるための医薬の製造において、提供される化合物、またはその医薬的に許容される塩の使用を提供する。さらなる実施態様において、本発明は、不適切なPAD4活性により媒介される障害を治療または予防するための医薬組成物であって、提供される化合物、またはその医薬的に許容される塩を含む、医薬組成物を提供する。さらなる実施態様において、本発明は、関節リウマチ、血管炎、全身性紅斑性狼瘡、潰瘍性大腸炎、がん、嚢胞性線維症、喘息、皮膚紅斑性狼瘡、または乾癬を治療または予防するための医薬組成物であって、提供される化合物、またはその医薬的に許容される塩を含む、医薬組成物を提供する。さらなる実施態様において、本発明は、関節リウマチを治療または予防するための医薬組成物であって、提供される化合物、またはその医薬的に許容される塩を含む、医薬組成物を提供する。さらなる実施態様において、本発明は、全身性紅斑性狼瘡を治療または予防するための医薬組成物であって、提供される化合物、またはその医薬的に許容される塩を含む、医薬組成物を提供する。さらなる実施態様において、本発明は、血管炎を治療または予防するための医薬組成物であって、提供される化合物、またはその医薬的に許容される塩を含む、医薬組成物を提供する。さらなる実施態様において、本発明は、皮膚紅斑性狼瘡を治療または予防するための医薬組成物であって、提供される化合物、またはその医薬的に許容される塩を含む、医薬組成物を提供する。さらなる実施態様において、本発明は、乾癬を治療または予防するための医薬組成物であって、提供される化合物、またはその医薬的に許容される塩を含む、医薬組成物を提供する。

【0137】

本発明の各態様のすべての特徴は、変更すべきところは変更して他のすべての態様に準用する。

【0138】

本明細書に記載の発明がより完全に理解され得るように、以下の実施例を用いて本発明を説明する。これらの実施例は例示を目的とするに過ぎず、いかなる方法でも本発明を限定するものとして解釈されるべきではないと理解されたい。

【0139】

以下の実施例に記載されるように、特定の例示的な実施態様において、化合物は以下の一般的操作に従って製造される。その一般的な方法は本発明の特定の化合物の合成を示すが、以下の一般的な方法、および当業者に公知の他の方法は、本明細書に記載のすべての化合物、および下位群および種のこれらの各化合物に適用され得ることが理解されよう。

【0140】

本発明の特定の化合物は下記のスキームに従って製造された。

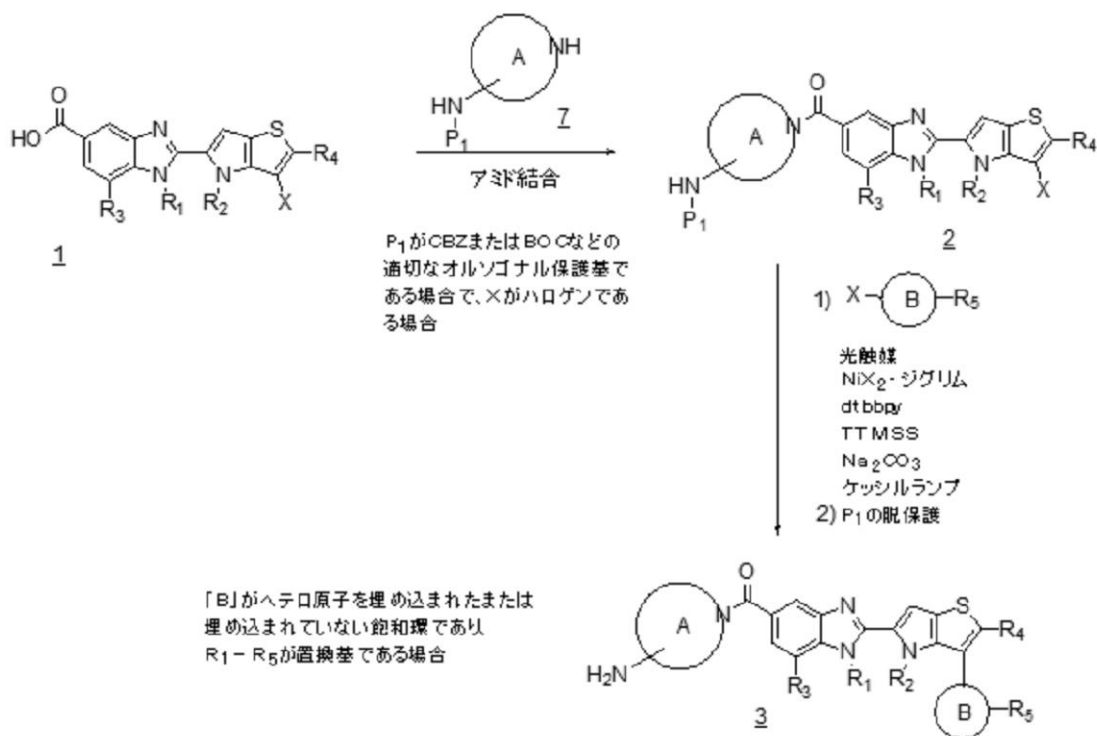
【0141】

光酸化還元反応を要する化合物の合成については、スキーム1を参照のこと。

【0142】

スキーム1

【化131】



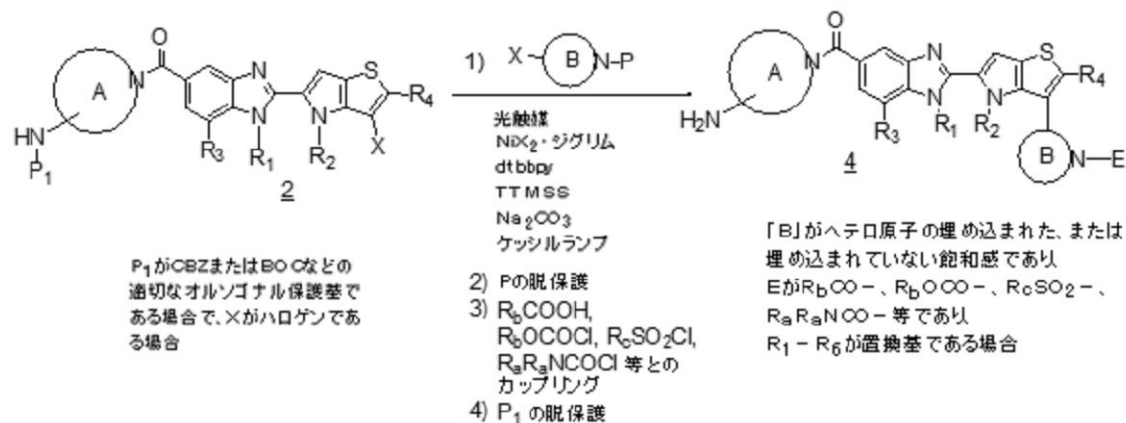
【0143】

環状、二環式または三環式の保護されたアミンを光酸化還元反応に、つづいて脱保護およびその後のカップリングに付す化合物の合成については、スキーム2を参照のこと。光酸化還元工程に使用される環状アミンが、その後の脱保護およびカップリング工程を必要としない、十分に工夫された形態であり得ることに留意すること。

【0144】

スキーム2

【化132】



【0145】

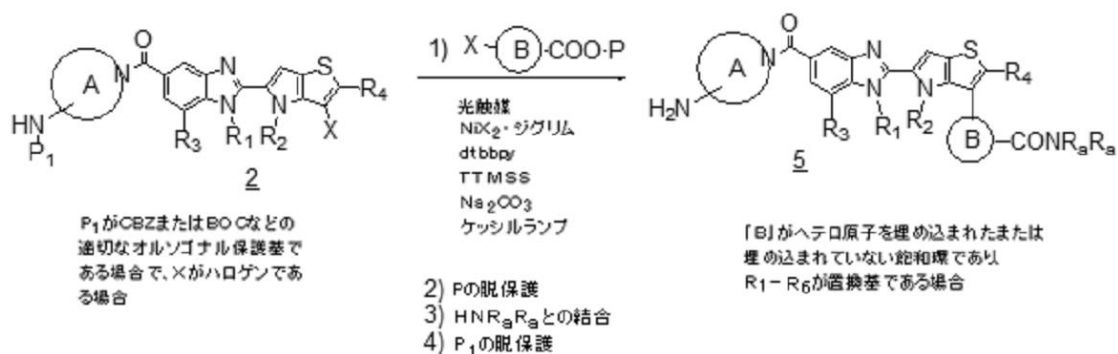
環状、二環式または三環式の保護されたカルボン酸（例えば、エステル）を光酸化還元

反応に、つづいて脱保護およびその後のカップリングに付す化合物の合成については、スキーム3を参照のこと。光酸化還元工程に使用される環状カルボン酸が、その後の脱保護およびカップリング工程を必要としない、十分に誘導された形態であり得ることに留意すること。

【0146】

スキーム3

【化133】



10

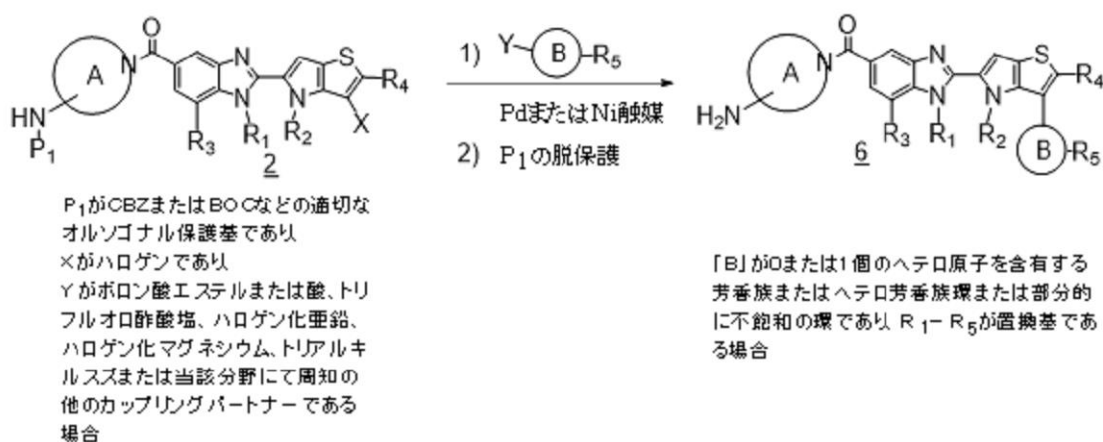
【0147】

鈴木（Suzuki）、スティル（Stille）または他の芳香族クロスカップリング反応に付す化合物の合成については、スキーム4を参照のこと。

【0148】

スキーム4

【化134】



30

ブッフバルト（Buchwald）反応型のカップリング生成物の合成については、スキーム5を参照のこと。

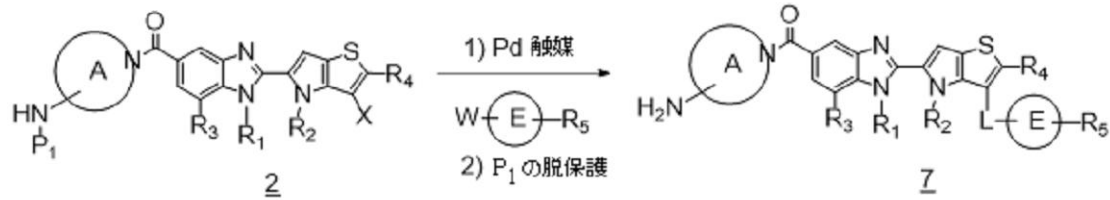
【0149】

スキーム5

40

50

【化 1 3 5】



P_1 が CBZ または BOC などの適切なオルソギナル保護基である場合
 X がハロゲンである場合

R_6 がアルキルまたは芳香族／ヘテロ芳香族の環式または非環式あるいはヘテロ原子またはハロゲンであり;
 E が単環式または二環式の芳香族またはヘテロ芳香族または部分的ヘテロ芳香族環であり、
 $W = -NHR_6$ または $-OH$ または $-SH$

$L = NR_6, O,$ または S
 R_1-R_6 は置換基である

10

分析 LCMS 方法の記載：

【0 1 5 0】

方法 1：カラム：ウォーターズ・エクスブリッジ C18、2.1 mm x 50 mm、1.7 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；温度：50 $^{\circ}$ C；勾配：3 分間にわたって 0 % B から 100 % B とし、次に 100 % B で 0.75 分間保持する；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)

20

【0 1 5 1】

方法 2：カラム：ウォーターズ・エクスブリッジ C18、2.1 mm x 50 mm、1.7 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 0.1 % トリフルオロ酢酸；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 0.1 % トリフルオロ酢酸；温度：50 $^{\circ}$ C；勾配：3 分間にわたって 0 % B から 100 % B とし、次に 100 % B で 0.75 分間保持する；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)

【0 1 5 2】

方法 A：カラム：ウォーターズ・アクイティー (Waters Acquity) UPLC BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μ m 粒子；移動相 A：5：95 ACN：水 + 10 mM NH_4OAc ；移動相 B：95：5 ACN：水 + 10 mM NH_4OAc ；温度：50 $^{\circ}$ C；勾配：3 分間にわたって 0 - 100 % B とし、次に 100 % B で 0.75 分間保持する；流速：1.11 mL / 分；検出：UV (220 nm)

30

【0 1 5 3】

方法 B：カラム：ウォーターズ・アクイティー UPLC BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μ m 粒子；移動相 A：5：95 ACN：水 + 0.1 % TFA；移動相 B：95：5 ACN：水 + 0.1 % TFA；温度：50 $^{\circ}$ C；勾配：3 分間にわたって 0 - 100 % B とし、次に 100 % B で 0.75 分間保持する；流速：1.11 mL / 分；検出：UV (220 nm)

40

【0 1 5 4】

方法 C：カラム：フェノメネクス (PHENOMENEX) (登録商標) ルナ (Luna) 3 μ m C18 (2.0 x 30 mm)；移動相 A：10：90 MeOH：水 + 0.1 % TFA；移動相 B：90：10 MeOH：水 + 0.1 % TFA；勾配：2 分間にわたって 0 - 100 % B とし、次に 100 % B で 1 分間保持する；流速：1 mL / 分；検出：UV (220 nm)

【0 1 5 5】

方法 D：ウォーターズ・アクイティー UPLC BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μ m 粒子；移動相 A：水 + 0.05 % TFA；移動相 B：ACN + 0.05 % TFA；勾配：1 分間にわたって 2 - 98 % B とし、ついで 98 % B で 0.5 分間保持する；流速：0

50

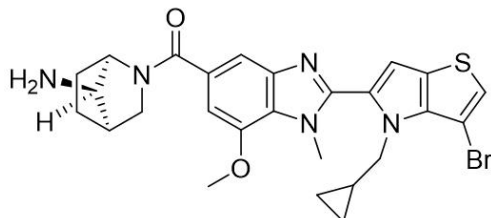
.8 mL / 分 ; 検出 : UV (220 または 254 nm)

【 0156 】

実施例 1

((1 R , 4 R , 7 R) - 7 - アミノ - 2 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル)
(2 - (3 - ブロモ - 4 - (シクロプロピルメチル) - 4 H - チエノ [3,2 - b] ピロー
ル - 5 - イル) - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イ
ル) メタノン

【 化 136 】

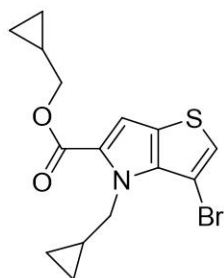


10

【 0157 】

中間体 1 A : シクロプロピルメチル 3 - ブロモ - 4 - (シクロプロピルメチル) - 4 H
- チエノ [3,2 - b] ピロール - 5 - カルボキシレート

【 化 137 】



20

【 0158 】

40 mL のシンチレーションバイアルにおいて、3 - ブロモ - 4 H - チエノ [3,2 - b]
ピロール - 5 - カルボン酸 (1 g 、 4.06 ミリモル) および炭酸カリウム (2.247
g 、 16.26 ミリモル) の DMF (5 mL) 中の攪拌した混合物を (ブロモメチル) シク
ロプロパン (1.577 mL 、 16.26 ミリモル) で処理した。該バイアルを密封し、該
反応物を 70 °C で 3 時間攪拌し、その時点で LCMS は反応が完了していると判断した。
該混合物を酢酸エチル (75 mL) で希釈し、その濁った溶液を水で 1 回、10 % 塩化リ
チウムで 3 x 、およびブラインで 1 回洗浄し、ついで真空下にて硫酸ナトリウムで乾燥さ
せて濃縮した。該残渣を、MPLC を介して、40 g シリカゲルカラム上で、14 カラ
ム容量で 0 % から 30 % 酢酸エチル / ヘキサンへの勾配にて 40 mL / 分で溶出する、ク
ロマトグラフィーに供した。所望の生成物を含むフラクションをプールし、真空下で
濃縮して表記化合物 (1.33 g 、 3.75 ミリモル、収率 92 %) を黄褐色の固体として
得た。¹H NMR (499 MHz 、クロロホルム - d) δ 7.25 (s , 1 H) 、 7.
24 (s , 1 H) 、 4.79 (d , J = 7.2 Hz , 2 H) 、 4.13 (d , J = 7.2 Hz ,
2 H) 、 1.46 - 1.37 (m , 1 H) 、 1.31 - 1.21 (m , 1 H) 、 0.66 - 0.6
0 (m , 2 H) 、 0.52 - 0.46 (m , 4 H) 、 0.41 - 0.36 (m , 2 H) ; MS
ESI m / z = 353.9 (M + H) ; HPLC 保持時間 1.25 分間、方法 D

30

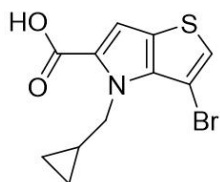
40

【 0159 】

中間体 1 B : 3 - ブロモ - 4 - (シクロプロピルメチル) - 4 H - チエノ [3,2 - b] ピ
ロール - 5 - カルボン酸

50

【化 1 3 8】



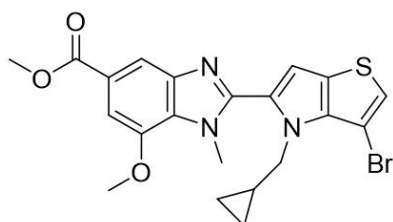
【0 1 6 0】

シクロプロピルメチル 3-ブromo-4-(シクロプロピルメチル)-4H-チエノ [3,2-b] ピロール-5-カルボキシレート (1.27 g、3.58 ミリモル) のメタノール / THF (3 : 1) (20 mL) 中の攪拌した溶液を 1 M 水酸化ナトリウム (11.11 mL、11.11 ミリモル) で処理した。該反応物を 70 °C で 3 時間攪拌し、その時点で LCMS は反応が完了していると判断した。有機溶媒を蒸発させ、残りの水溶液をジエチルエーテルで洗浄し、次に 1 M HCl (14 mL) で処理した。その濁った溶液を酢酸エチルで 4 x 抽出し、次に有機相を合わせ、ブラインで 1 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して表記化合物 (0.99 g、3.30 ミリモル、収率 92%) を無色の固体として得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 12.76 (br s, 1H)、7.71 (s, 1H)、7.23 (s, 1H)、4.70 (d, J = 7.0 Hz, 2H)、1.37–1.26 (m, 1H)、0.48–0.37 (m, 4H)

【0 1 6 1】

中間体 1C : メチル 2-(3-ブromo-4-(シクロプロピルメチル)-4H-チエノ [3,2-b] ピロール-5-イル)-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-カルボキシレート

【化 1 3 9】



【0 1 6 2】

メチル 3-アミノ-5-メトキシ-4-(メチルアミノ)ベンゾエート (0.832 g、3.96 ミリモル)、3-ブromo-4-(シクロプロピルメチル)-4H-チエノ [3,2-b] ピロール-5-カルボン酸 (0.99 g、3.30 ミリモル)、およびヒューニツヒ塩基 (1.440 mL、8.25 ミリモル) の DMF (10 mL) 中の攪拌した溶液を HATU (1.505 g、3.96 ミリモル) で処理した。該反応物を窒素雰囲気下の室温で 60 時間攪拌し、その時点で LCMS により、出発材料の消滅に基づき、反応が完了していると判断された。該反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を酢酸エチル (250 mL) および 10% 塩化リチウム (100 mL) に溶かした。その濁った混合物を濾過し、層を分離し、酢酸エチル相を 10% 塩化リチウムで 2 回およびブラインで 1 回洗浄した。該有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して、残渣を酢酸 (15 mL) に溶かした。該反応物を 75 °C に加熱して 90 分間攪拌し、その時点で LCMS は反応が完了していると判断した。該混合物を真空下で濃縮させ、残渣を酢酸エチル (100 mL) に溶かした。磁気攪拌棒を該フラスコに加え、その攪拌混合物を、気体発生が止むまで半飽和炭酸ナトリウムで注意して処理した。該混合物をもう一回別に 10 分間攪拌し、その間に無色の固体が沈殿した。固体を濾過で集め、水および酢酸エチルで徹底的に濯ぎ、つづいて少量のメタノールで濯ぎ、真空下で乾燥させ、700 mg の淡黄色の固体を得た。NMR および LCMS は考えられる生成物と一致した。濾液と濯ぎ液を合わせて分離漏斗に移し、層を分離した。該有機相を飽和炭酸ナトリウムで 2 回洗浄し、水相を合わせ、酢酸エチル

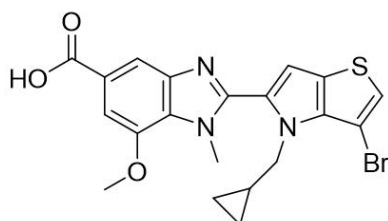
(50 mL) で2回抽出した。有機相を合わせ、ブラインで1回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して0.85 gの粘着性の黄褐色の固体を得た。該材料を煮沸メタノール(15 mL)中で5分間攪拌し、次に該溶液を室温に冷却させた。得られた固体を濾過で集め、メタノールで3 x 濯ぎ、真空下で乾燥させ、525 mgのコハク色の固体を得た。NMRは考えられる生成物と一致した。2つの収穫した固体を集め、表記化合物(1.25 g、2.64ミリモル、収率80%)を得た。¹H NMR(499 MHz、DMSO-d₆) δ 7.94(d, J=1.3 Hz, 1H)、7.61(s, 1H)、7.39(d, J=1.2 Hz, 1H)、7.08(s, 1H)、4.59(d, J=7.0 Hz, 2H)、4.09(s, 3H)、4.02(s, 3H)、3.89(s, 3H)、1.13–1.02(m, 1H)、0.34–0.28(m, 2H)、0.00–0.05(m, 2H); MS ESI m/z = 476.1 (M+H); HPLC保持時間 1.10分間、方法D

10

【0163】

中間体1D: 2-(3-ブromo-4-(シクロプロピルメチル)-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-5-イル)-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸

【化140】



20

【0164】

メチル 2-(7-ブromo-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-2-イル)-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート(1.25 g、2.67ミリモル)のメタノール/THF(2:1)(15 mL)中の攪拌した溶液を1M水酸化ナトリウム(8.01 mL、8.01ミリモル)で処理した。該反応物を50℃で18時間攪拌し、その時点でLCMSは反応が完了していると判断した。有機溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、残りの不均一な水性混合物を1M HClでpH5に調整した。該混合物を30分間激しく攪拌し、次に酢酸エチル(75 mL)で4 x 抽出した。有機相を合わせ、ブラインで1回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して表記化合物(1.12 g、2.433ミリモル、収率91%)を無色の固体として得た。¹H NMR(499 MHz、DMSO-d₆) δ 12.85(br s, 1H)、7.92(d, J=1.2 Hz, 1H)、7.61(s, 1H)、7.39(d, J=1.2 Hz, 1H)、7.07(s, 1H)、4.59(d, J=7.0 Hz, 2H)、4.09(s, 3H)、4.01(s, 3H)、1.12–1.02(m, 1H)、0.35–0.27(m, 2H)、0.00–0.07(m, 2H); MS ESI m/z = 460.1 (M+H); HPLC保持時間 0.93分間、方法D

30

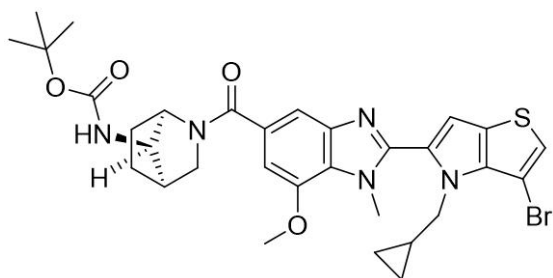
【0165】

中間体1E: tert-ブチル((1R,4R,7R)-2-(2-(3-ブromo-4-(シクロプロピルメチル)-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-5-イル)-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)カルバメート

40

50

【化 1 4 1】



【0 1 6 6】

tert-ブチル ((1R,4R,7R)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)カルバメート(0.568g、2.68ミリモル)、2-(3-ブromo-4-(シクロプロピルメチル)-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-5-イル)-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸(1.12g、2.433ミリモル)、およびトリエチルアミン(1.017mL、7.30ミリモル)のジクロロメタン(20mL)中の攪拌した溶液をBOP(1.130g、2.55ミリモル)で処理した。該反応物を室温で18時間攪拌し、その時点でLCMSは反応が完了していると判断した。該混合物を真空下で濃縮させ、残渣を酢酸エチル(300mL)に溶かした。その濁った溶液を水で3x、1M水酸化ナトリウムで3x、およびブラインで1回洗浄し、ついで真空下にて硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。該残渣を、MPLCを介して、80g シリカゲルカラム上で、15カラム容量で0%から10%メタノール/ジクロロメタンへの勾配にて60mL/分で溶出する、クロマトグラフィーに供した。所望の生成物を含むフラクションをプールし、真空下で濃縮して表記化合物(1.65g、2.52ミリモル、収率104%)を白色の固体として得た。¹H NMR(499MHz、クロロホルム-d) δ 7.48(d, J=1.1Hz, 1H)、7.14(s, 1H)、7.05-6.97(m, 1H)、6.72-6.67(m, 1H)、4.69-4.47(m, 3H)、4.35(brs, 1H)、4.12(s, 3H)、4.03(s, 3H)、3.90-3.71(m, 2H)、3.31-3.18(m, 1H)、2.54(brs, 1H)、2.11-1.81(m, 3H)、1.72(brs, 1H)、1.53-1.36(m, 9H)、1.15-1.05(m, 1H)、0.40-0.27(m, 2H)、0.01--0.16(m, 2H); MS ESI m/z=654.2(M+H); HPLC保持時間 0.97分間、方法D

【0 1 6 7】

実施例1: ((1R,4R,7R)-7-アミノ-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)(2-(3-ブromo-4-(シクロプロピルメチル)-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-5-イル)-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メタノン

tert-ブチル ((1R,4R,7R)-2-(2-(3-ブromo-4-(シクロプロピルメチル)-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-5-イル)-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)カルバメート(20mg、0.031ミリモル)のジクロロメタン(1mL)中の攪拌した溶液をジオキサン中4M HCl(1mL、4.00ミリモル)で処理した。該反応物を室温で1時間攪拌し、その時点でLCMSは反応が完了していると判断した。該混合物を真空下で濃縮させた。該粗材料を分取LC/MSを介して次の条件: カラム: エクスブリッジC18、200mm x 19mm、5μm粒子; 移動相A: 5:95 アセトニトリル:水+10mM酢酸アンモニウム; 移動相B: 95:5 アセトニトリル:水+10mM酢酸アンモニウム; 勾配: 31%Bで0分間保持し、20分間にわたって31-71%Bとし、ついで100%Bで4分間保持する; 流速: 20mL/分; カラム温度: 25℃で精製した。フラクションの収集はMSおよびUVシグナルによってトリガーされた。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発を介して乾燥させた。次に精製した材料をDMFで希釈し、Si-ピリジンで処理し、最低2時間振盪

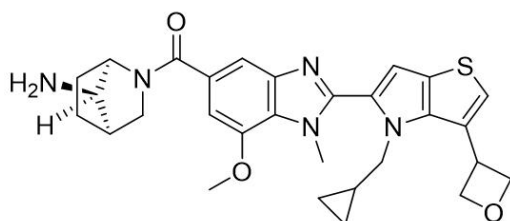
させた。得られた混合物を濾過し、遠心蒸発を介して乾燥させ、表記化合物、(17.1 mg、0.031ミリモル、収率101%)を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 7.58 (d, J=2.3 Hz, 1H)、7.52–7.36 (m, 1H)、7.04 (d, J=1.7 Hz, 1H)、7.02–6.94 (m, 1H)、4.61 (br d, J=5.1 Hz, 2H)、4.11 (s, 3H)、4.04 (s, 3H)、3.77–3.59 (m, 3H)、3.20–3.06 (m, 1H)、2.35–2.20 (m, 1H)、2.13–1.70 (m, 4H)、1.56–1.40 (m, 1H)、1.09 (br d, J=3.2 Hz, 1H)、0.37 (br d, J=7.9 Hz, 2H)、0.02 (br s, 2H); MS ESI m/z = 554.0.2 (M+H); HPLC 保持時間 1.97 分間、方法1

【0168】

10

実施例 2

(1R,4R,7R)–7–アミノ–2–アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン–2–イル)
(2–(4–(シクロプロピルメチル)–3–(オキセタン–3–イル)–4H–チエノ
[3,2–b]ピロール–5–イル)–7–メトキシ–1–メチル–1H–ベンゾ[d]イ
ミダゾール–5–イル)メタノン
【化142】



20

【0169】

2ドラムバイアルにおいて、3–ヨードオキセタン(28.1 mg、0.153ミリモル)、tert–ブチル((1R,4R,7R)–2–(2–(3–ブromo–4–(シクロプロピルメチル)–4H–チエノ[3,2–b]ピロール–5–イル)–7–メトキシ–1–メチル–1H–ベンゾ[d]イミダゾール–5–カルボニル)–2–アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン–7–イル)カルバメート(50 mg、0.076ミリモル)、トリス(トリメチルシリル)シラン(0.035 mL、0.115ミリモル)、Ir(dF(CF₃)ppy)₂(dtbbpy)PF₆(2.57 mg、2.291マイクロモル)、および炭酸ナトリウム(32.4 mg、0.306ミリモル)の1,4–ジオキサン(2 mL)中の攪拌した混合物を窒素を10分間通気することで脱気処理に付した。別のバイアルにおいて、塩化ニッケル(II)・エチレングリコールジメチルエーテル複合体(2.52 mg、0.011ミリモル)、および4,4'–ジ–tert–ブチル–2,2'–ビピリジン(3.49 mg、0.013ミリモル)の1,4–ジオキサン(1 mL)中の攪拌した混合物を窒素を20分間用いて脱気処理に付した。そのニッケル複合体を他の混合物を含有するバイアルに移し、該バイアルを密封し、該反応物をブルーケッシル(Kessil)ランプの下にて室温で18時間攪拌し、その時点でLCMSは反応が完了していると判断した。該混合物をジクロロメタン(2 mL)で希釈し、濾過し、該濾液を真空下で濃縮した。該残渣をジクロロメタン(2 mL)に溶かし、該溶液をTFA(200 μL、2.60ミリモル)で処理した。該反応物を室温で2時間攪拌し、その時点でLCMSは反応が完了していると判断した。該混合物を真空下で濃縮させ、残渣をジクロロメタンから3x濃縮し、残りのTFAを除去した。該粗材料を分取LC/MSを介して次の条件：カラム：エクスブリッジC18、200 mm x 1.9 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水+10 mM酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水+10 mM酢酸アンモニウム；勾配：16% Bで0分間保持し、30分間にわたって16–56% Bとし、ついで100% Bで4分間保持する；流速：20 mL/分；カラム温度：25℃で精製した。フラクションの収集はMSおよびUVシグナルによってトリガーされた。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心蒸発を介して乾燥させた。次に精製した材料をDMF

30

40

50

で希釈し、S i ーピリジンで処理し、最低2時間振盪させた。得られた混合物を濾過し、遠心蒸発を介して乾燥させ、表記化合物、(14.9mg、0.028ミリモル、収率36.5%)を得た。¹H NMR (500MHz、DMSO-d₆) δ 7.24 (s, 1H)、7.19–7.06 (m, 1H)、6.75–6.64 (m, 2H)、4.80–4.73 (m, 2H)、4.59 (brt, J=6.0Hz, 2H)、4.51–4.41 (m, 1H)、4.04 (brs, 2H)、3.84 (s, 3H)、3.75 (s, 3H)、3.57–3.26 (m, 3H)、3.14–2.92 (m, 1H)、2.87–2.74 (m, 1H)、2.05–1.91 (m, 1H)、1.82–1.62 (m, 2H)、1.59–1.43 (m, 1H)、1.27–1.03 (m, 1H)、0.64–0.53 (m, 1H)、0.01 (brd, J=7.6Hz, 2H)、–0.47––0.62 (m, 2H); MS ESI m/z = 532.2 (M+H); HPLC 保持時間 1.42分間、方法1

10

【0170】

表1にて示される以下の化合物は、実施例2において記載の操作により、3-ブロモ-1-プロパノールの代わりに適切なアルキルハライドを用いて製造され得る。例えば、インドールの7位にある置換基が塩基性アミンを含有する場合、適切なBoc-保護のアミノアルキルハライドを用いて、最終の脱保護工程の間にBoc-基を切断した。

【0171】

表1

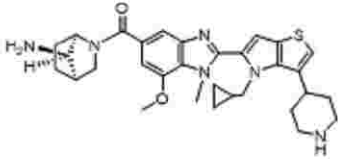
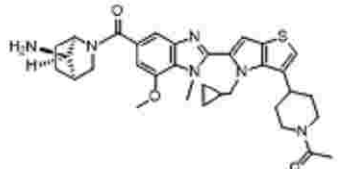
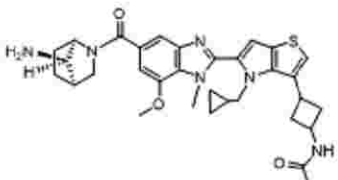
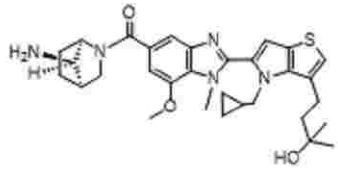
20

30

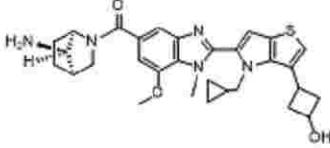
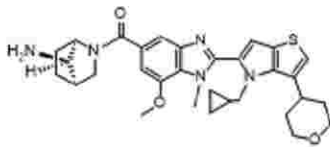
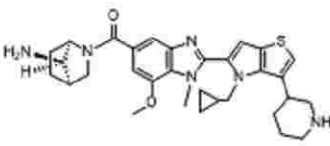
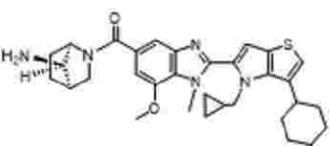
40

50

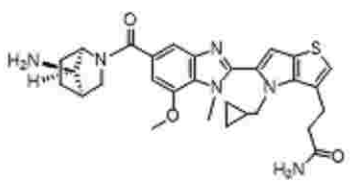
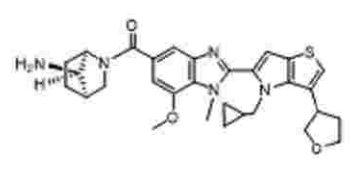
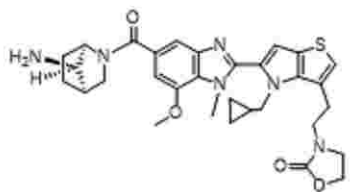
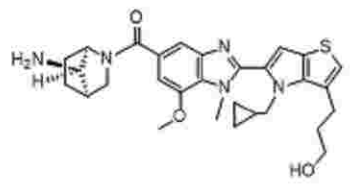
【表 3】

Ex #	構造式	名称	M+H (obs ion)	LC/MS 方法	LC/MS Rt (分)
3		((1R,4R,7R)-7-アミノ-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)(2-(4-(シクロプロピルメチル)-3-(ピペリジン-4-イル)-4H-チエノ[3,2-b]ピロ-ル-5-イル)-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾ-ル-5-イル)メタノン	559.4	2	0.96
4		1-(4-(5-(5-((1R,4R,7R)-7-アミノ-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾ-ル-2-イル)-4-(シクロプロピルメチル)-4H-チエノ[3,2-b]ピロ-ル-3-イル)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン	601.4	1	1.48
5		N-(3-(5-(5-((1R,4R,7R)-7-アミノ-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾ-ル-2-イル)-4-(シクロプロピルメチル)-4H-チエノ[3,2-b]ピロ-ル-3-イル)シクロブチル)アセトアミド	587.4	2	1.16
6		((1R,4R,7R)-7-アミノ-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)(2-(4-(シクロプロピルメチル)-3-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-4H-チエノ[3,2-b]ピロ-ル-5-イル)-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾ-ル-5-イル)メタノン	562.4	2	1.32

【表 4】

7		シス/トランス-((1R,4R,7R)-7-アミノ-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)(2-(4-(シクロプロピルメチル)-3-(3-ヒドロキシシクロブチル)-4H-チエノ[3,2-b]ピロ-ル-5-イル)-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾ-ル-5-イル)メタノン	546.0	2	1.27/1.30
8		((1R,4R,7R)-7-アミノ-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)(2-(4-(シクロプロピルメチル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4H-チエノ[3,2-b]ピロ-ル-5-イル)-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾ-ル-5-イル)メタノン	580.4	2	1.33
9		((1R,4R,7R)-7-アミノ-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)(2-(4-(シクロプロピルメチル)-3-(ピペリジン-3-イル)-4H-チエノ[3,2-b]ピロ-ル-5-イル)-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾ-ル-5-イル)メタノン, 異性体 1	559.4	1	1.18
10		シス/トランス-((1R,4R,7R)-7-アミノ-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)(2-(4-(シクロプロピルメチル)-3-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-4H-チエノ[3,2-b]ピロ-ル-5-イル)-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾ-ル-5-イル)メタノン	574.5	1	1.48/1.51

【表 5】

11		3-(5-(5-((1R,4R,7R)-7-アミノ-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-4-(シクロプロピルメチル)-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-3-イル)プロパンアミド	547.5	1	1.28
12		((1R,4R,7R)-7-アミノ-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)(2-(4-(シクロプロピルメチル)-3-(テトラヒドロフラン-3-イル)-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-5-イル)-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メタノン	545.9	1	1.87
13		3-(2-(5-(5-((1R,4R,7R)-7-アミノ-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-4-(シクロプロピルメチル)-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-3-イル)エチル)オキサゾリジン-2-オン	589.1	1	1.55
14		((1R,4R,7R)-7-アミノ-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)(2-(4-(シクロプロピルメチル)-3-(3-ヒドロキシプロピル)-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-5-イル)-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メタノン	534.4	1	1.51

10

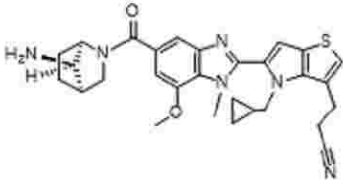
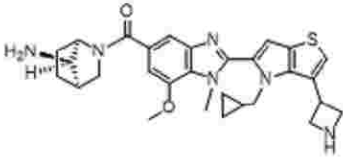
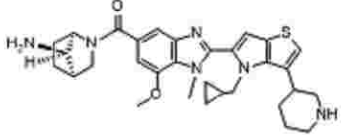
20

30

40

50

【表 6】

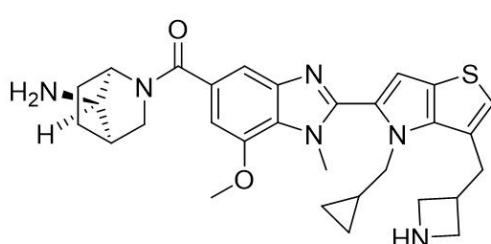
15		3-(5-(5-((1R,4R,7R)-7-アミノ-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-4-(シクロプロピルメチル)-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-3-イル) プロパニトリル	529.2	1	1.43
16		((1R,4R,7R)-7-アミノ-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)(2-(3-(アゼチジン-3-イル)-4-(シクロプロピルメチル)-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-5-イル)-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メタノン	531.4	1	1.12
17		((1R,4R,7R)-7-アミノ-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)(2-(4-(シクロプロピルメチル)-3-(ピペリジン-3-イル)-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-5-イル)-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メタノン, 異性体 2	558.9	2	1.16

【0172】

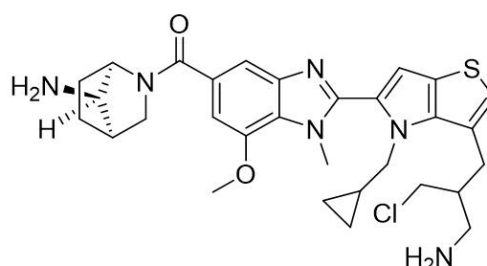
実施例 18 および 19

((1R,4R,7R)-7-アミノ-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)(2-(3-(アゼチジン-3-イルメチル)-4-(シクロプロピルメチル)-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-5-イル)-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メタノンおよび(2-(3-(3-アミノ-2-(クロロメチル)プロピル)-4-(シクロプロピルメチル)-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-5-イル)-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)((1R,4R,7R)-7-アミノ-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)メタノン

【化143】



18

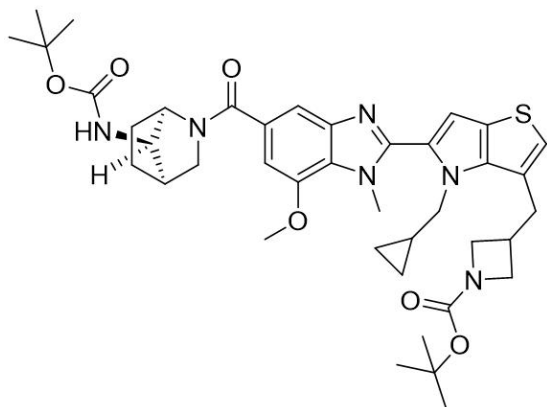


19

【0173】

中間体 18 / 19 A : tert-ブチル 3-((5-(5-((1R,4R,7R)-7-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-4-(シクロプロピルメチル)-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-3-イル)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート

【化 144】



10

【0174】

2 ドラムバイアルにおいて、tert-ブチル 3-(ヨードメチル)アゼチジン-1-カルボキシレート (137 mg、0.463 ミリモル)、tert-ブチル ((1R,4R,7R)-2-(2-(7-ブromo-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-2-イル)-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)カルバメート (150 mg、0.231 ミリモル)、トリス(トリメチルシリル)シラン (0.107 mL、0.347 ミリモル)、Ir(dF(CF₃)ppy)₂(dtbbpy)PF₆ (7.78 mg、6.94 マイクロモル)、および炭酸ナトリウム (98 mg、0.925 ミリモル) の 1,4-ジオキサン (2 mL) 中の攪拌した混合物を窒素を 10 分間通気することで脱気処理に付した。別のバイアルにおいて、塩化ニッケル(II)・エチレングリコールジメチルエーテル複合体 (7.62 mg、0.035 ミリモル)、および 4,4'-ジ-tert-ブチル-2,2'-ビピリジン (10.55 mg、0.039 ミリモル) の 1,4-ジオキサン (1 mL) 中の攪拌した混合物を窒素を 20 分間用いて脱気処理に付した。そのニッケル複合体を他の混合物を含有するバイアルに移し、該バイアルを密封し、該反応物をブルーケッシルランプの下にて室温で 60 時間攪拌し、その時点で LCMS は反応が完了していると判断した。該混合物をジクロロメタン (2 mL) で希釈し、濾過し、該濾液を次の工程にてそのまま用いた。MS ESI m/z = 745.5 (M+H)⁺; HPLC 保持時間 0.97 分間、方法 D

20

30

【0175】

実施例 18 および 19 : ((1R,4R,7R)-7-アミノ-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)(2-(3-(アゼチジン-3-イルメチル)-4-(シクロプロピルメチル)-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-5-イル)-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メタノンおよび (2-(3-(3-アミノ-2-(クロロメチル)プロピル)-4-(シクロプロピルメチル)-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-5-イル)-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)((1R,4R,7R)-7-アミノ-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)メタノン

40

tert-ブチル 3-((5-(5-((1R,4R,7R)-7-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-4-(シクロプロピルメチル)-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-3-イル)メチル)アゼチジン-1

50

ーカルボキシレート (56.6 mg、0.076ミリモル) の1:1 ジクロロメタン/ジオキサン (4 mL) 中の攪拌した溶液をジオキサン中4 M HCl (2 mL、8.00ミリモル) で処理した。該反応物を室温で2時間攪拌し、その時点でLCMSは反応が完了していると判断した。2種類の生成物: 所望のアゼチジン ($m/z = 545$)、およびHCl付加塩/開環生成物 ($m/z = 581$) が検出された。該混合物を真空下で濃縮させた。該粗材料を分取LC/MSを介して次の条件: カラム: エクスブリッジC18、200 mm x 19 mm、5 μ m粒子; 移動相A: 5:95 アセトニトリル: 水+10 mM 酢酸アンモニウム; 移動相B: 95:5 アセトニトリル: 水+10 mM 酢酸アンモニウム; 勾配: 10% Bで0分間保持し、20分間にわたって10-50% Bとし、ついで100% Bで4分間保持する; 流速: 20 mL/分; カラム温度: 25°Cで精製した。フラクションの収集はUVシグナルによってトリガーされた。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心蒸発を介して乾燥させた。次に精製した材料をDMFで希釈し、Si-ピリジンで処理し、最低2時間振盪させた。得られた混合物を濾過し、遠心蒸発を介して乾燥させ、

実施例18: (3.3 mg、5.69マイクロモル、収率7.49%); ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) δ 7.42-7.30 (m, 1H)、7.02-6.88 (m, 3H)、4.45 (brd, $J=6.1$ Hz, 2H)、4.16 (brs, 1H)、4.07 (brs, 3H)、3.98 (brs, 3H)、3.78 (brd, $J=6.4$ Hz, 1H)、3.49-3.16 (m, 4H)、3.06 (brd, $J=11.0$ Hz, 1H)、2.99 (s, 1H)、2.28-2.14 (m, 1H)、2.05-1.83 (m, 2H)、1.82-1.71 (m, 1H)、1.45 (brs, 1H)、1.38 (brs, 1H)、1.23 (brs, 2H)、1.02-0.82 (m, 3H)、0.26 (brs, 2H)、-0.24 (brs, 2H); MS ESI $m/z = 545.5$ (M+H); HPLC保持時間 0.94分間、方法2

実施例19: (11.8 mg、0.020ミリモル、収率26.5%); ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) δ 7.19-7.07 (m, 1H)、6.99-6.85 (m, 1H)、6.76-6.61 (m, 2H)、4.18 (brt, $J=7.2$ Hz, 2H)、3.95 (brt, $J=9.6$ Hz, 1H)、3.83 (brd, $J=4.1$ Hz, 3H)、3.74 (brs, 3H)、3.60 (brs, 3H)、3.40 (brd, $J=10.4$ Hz, 1H)、3.02 (brd, $J=7.1$ Hz, 1H)、2.93-2.83 (m, 1H)、2.74 (brd, $J=5.6$ Hz, 1H)、2.60-2.47 (m, 1H)、2.19-2.07 (m, 1H)、1.78-1.52 (m, 3H)、1.38-1.20 (m, 1H)、1.00 (brs, 1H)、0.79-0.56 (m, 2H)、0.03 (brd, $J=4.4$ Hz, 2H)、-0.49 (brs, 2H); (プロトンカウントはデータプロセッシングの間に使用される水抑制アルゴリズムが原因で低い); MS ESI $m/z = 581.4$ (M+H); HPLC保持時間 1.31分間、方法1

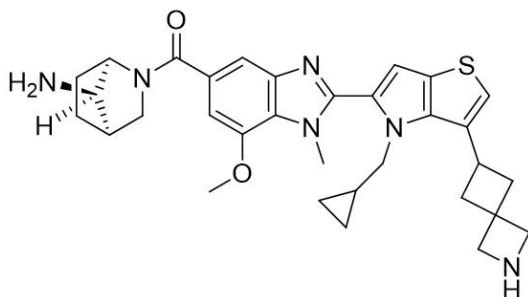
を得た。

【0176】

実施例20

((1R,4R,7R)-7-アミノ-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)(2-(4-(シクロプロピルメチル)-3-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-5-イル)-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メタノン

【化 1 4 5】

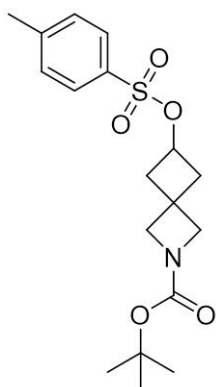


10

【0 1 7 7】

中間体 20A : tert-ブチル 6-(トシロキシ)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

【化 1 4 6】



20

【0 1 7 8】

20 mL のシンチレーションバイアルにおいて、tert-ブチル 6-ヒドロキシ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (291 mg、1.364 ミリモル) およびトリエチルアミン (0.285 mL、2.047 ミリモル) のジクロロメタン (5 mL) 中の攪拌した溶液をトシル-Cl (286 mg、1.501 ミリモル) で、つづいて DMAP (16.67 mg、0.136 ミリモル) で処理した。該バイアルを密封し、該反応物を室温で 18 時間攪拌した。TLC (50% EtOAc/ヘキサン、KMnO₄) は反応が完了していなかったことを示した。該混合物をトリエチルアミン (0.076 mL、0.544 ミリモル) およびトシル-Cl (50 mg、0.262 ミリモル) で処理し、該反応物を室温で 18 時間攪拌し、その時点で TLC は反応が完了していると判断した。該混合物をジクロロメタン (5 mL) で希釈し、水で 2 回、1 M NaOH で 2 回、1 M HCl で 2 回、およびブラインで 1 回洗浄し、ついで真空下にて硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。該残渣を、MPLC を介して、24 g シリカゲルカラム上で、13 カラム容量で 5% から 50% アセトン/ヘキサンへの勾配にて 40 mL/分で溶出する、クロマトグラフィーに供した。所望の生成物を含むフラクションをプールし、真空下で濃縮して表記化合物 (425 mg、1.157 ミリモル、収率 85%) を無色の固体として得た。¹H NMR (499 MHz、クロロホルム-d) δ 7.81-7.75 (m, 2H)、7.37 (d, J=8.0 Hz, 2H)、4.70 (quin, J=7.2 Hz, 1H)、3.86 (d, J=2.1 Hz, 4H)、2.54-2.46 (m, 5H)、2.36-2.28 (m, 2H)、1.42 (s, 9H)

30

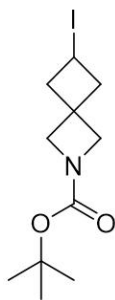
40

【0 1 7 9】

中間体 20B : tert-ブチル 6-ヨード-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

50

【化 1 4 7】



【0 1 8 0】

2 ドラムバイアルにおいて、tert-ブチル 6-(トシロキシ)-2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボキシレート (420 mg、1.143 ミリモル) のメチルエチルケトン (5 mL) 中溶液をヨウ化ナトリウム (685 mg、4.57 ミリモル) で処理した。該バイアルを密封し、該反応物を 100 °C で 3 時間攪拌し、次に冷凍庫で一夜貯蔵した。該反応物を 100 °C で 2 時間攪拌し、その時点で LCMS は反応が完了していると判断した。該混合物をジクロロメタン (10 mL) で希釈し、濾過し、該濾液を真空下で濃縮した。該残渣を、MPLC を介して、12 g シリカゲルカラム上で、12 カラム容量で 50 % から 100 % 酢酸エチル/ヘキサンへの勾配にて、ついで 100 % 酢酸エチルにて 30 mL/分 で溶出する、クロマトグラフィーに供した。所望の生成物を含有するフラクションをプールし、真空下で濃縮して表記化合物 (267 mg、0.826 ミリモル、収率 72.3 %) を得た。¹H NMR (499 MHz、クロロホルム-d) δ 4.31 (q, uin, J=7.8 Hz, 1H)、3.96 (d, J=15.1 Hz, 4H)、2.99-2.89 (m, 2H)、2.77-2.68 (m, 2H)、1.45 (s, 9H)

【0 1 8 1】

実施例 20: ((1R,4R,7R)-7-アミノ-2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) (2-(4-(シクロプロピルメチル)-3-(2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル)-4H-チエノ [3,2-b] ピロール-5-イル)-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) メタノン

表記化合物は、実施例 2 において記載の操作を用い、tert-ブチル ((1R,4R,7R)-2-(2-(3-ブromo-4-(シクロプロピルメチル)-4H-チエノ [3,2-b] ピロール-5-イル)-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-カルボニル)-2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-イル) カルバメート、および tert-ブチル 6-ヨード-2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボキシレートより製造された。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 7.28-7.04 (m, 1H)、6.95 (s, 1H)、6.78-6.64 (m, 2H)、4.14 (brd, J=6.6 Hz, 2H)、3.92 (s, 2H)、3.84 (s, 3H)、3.76 (s, 3H)、3.74 (s, 2H)、3.51-3.33 (m, 2H)、3.32-3.04 (m, 1H)、2.99-2.91 (m, 1H)、2.60-2.49 (m, 2H)、2.27 (brs, 9H)、1.71 (brs, 3H)、0.62 (brs, 1H)、0.01 (brd, J=7.8 Hz, 2H)、-0.48 (brs, 2H); MS ESI m/z = 571.2 (M+H); HPLC 保持時間 1.14 分間、方法 2

【0 1 8 2】

実施例 21 および 22

((1R,4R,7R)-7-アミノ-2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) (2-(4-(シクロプロピルメチル)-3-(3-ヒドロキシシクロブチル)-4H-チエノ [3,2-b] ピロール-5-イル)-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) メタノン、異性体 1 および異性体 2

10

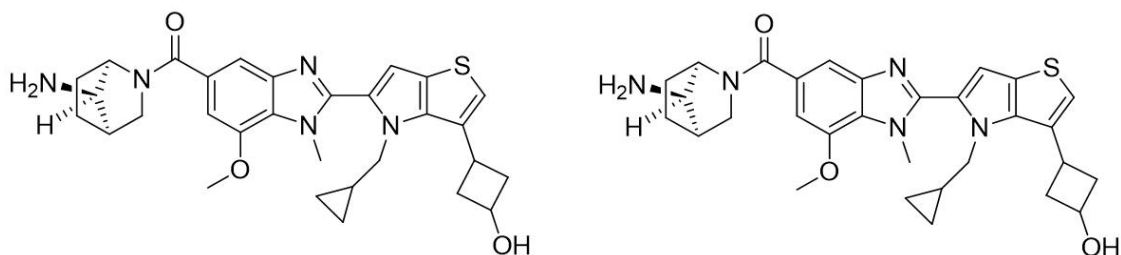
20

30

40

50

【化 1 4 8】



【0 1 8 3】

実施例 7 のシス／トランスー（（1R,4R,7R）-7-アミノ-2-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン-2-イル）（2-（4-（シクロプロピルメチル）-3-（3-ヒドロキシシクロブチル）-4H-チエノ [3,2-b]ピロール-5-イル）-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d]イミダゾール-5-イル）メタノンの異性体の混合物を、分取 LC／MS を介して次の条件：カラム：エクスブリッジ C18、200mm x 19mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水+10mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水+10mM 酢酸アンモニウム；勾配：16% B で 0 分間保持し、20 分間にわたって 16-56% B とし、ついで 100% B で 4 分間保持する；流速：20mL／分；カラム温度：25℃で分離した。フラクションの収集は MS および UV シグナルによってトリガーされた。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心蒸発を介して乾燥させた。該材料を分取 LC／MS を介して次の条件：カラム：エクスブリッジ C18、200mm x 30mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水+0.1%トリフルオロ酢酸；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水+0.1%トリフルオロ酢酸；勾配：3% B で 0 分間保持し、20 分間にわたって 3-43% B とし、次に 100% B で 2 分間保持した；流速：45mL／分；カラム温度：25℃でさらに精製した。フラクションの収集は MS および UV シグナルによってトリガーされた。分割された異性体は残りのプロセスについて別個に処理された。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心蒸発を介して乾燥させた。次に精製した材料を DMF で希釈し、Si-ピリジンで処理し、最低 2 時間振盪させた。得られた混合物を濾過し、遠心蒸発を介して乾燥させた。

【0 1 8 4】

実施例 21（最初に溶出する）：¹H NMR（500MHz、DMSO-d₆） δ 7.43-7.25（m, 1H）、7.09（s, 1H）、6.90（s, 2H）、4.40（br d, J=6.4Hz, 2H）、4.22-4.12（m, 1H）、4.07（s, 3H）、3.98（s, 3H）、3.90-3.71（m, 1H）、3.66-3.43（m, 2H）、3.37（s, 1H）、3.24-3.14（m, 1H）、3.07（br d, J=11.3Hz, 1H）、2.79-2.68（m, 2H）、2.28-2.13（m, 1H）、2.10-1.94（m, 4H）、1.81-1.66（m, 1H）、1.52-1.35（m, 1H）、1.32-1.22（m, 1H）、0.85（br d, J=5.1Hz, 1H）、0.24（br d, J=7.9Hz, 2H）、-0.27（br s, 2H）；MS ESI m/z=546.3（M+H）；HPLC 保持時間 1.13 分間、方法 2

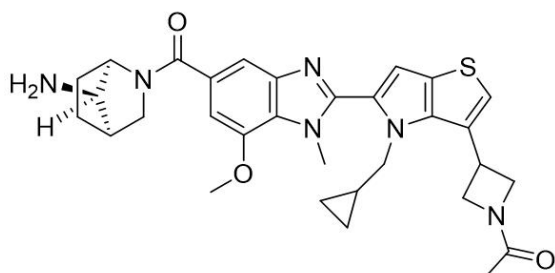
実施例 22（2 番目に溶出する）：¹H NMR（500MHz、DMSO-d₆） δ 7.31-7.11（m, 1H）、7.07-6.96（m, 2H）、6.95-6.64（m, 3H）、4.34-4.04（m, 3H）、4.01-3.83（m, 3H）、3.77（br s, 3H）、3.59-3.35（m, 2H）、3.21（br s, 1H）、3.07-2.89（m, 1H）、2.75-2.45（m, 1H）、2.20-2.05（m, 2H）、1.91-1.61（m, 4H）、1.53-1.30（m, 1H）、1.02（br s, 1H）、0.63（br d, J=6.7Hz, 1H）、0.01（br d, J=7.3Hz, 2H）、-0.54（br d, J=6.4Hz, 2H）；MS ESI m/z=546.1（M+H）；HPLC 保持時間 1.61 分間、方法 1

【0185】

実施例 23

1- (3- (5- (5- ((1R,4R,7R) -7-アミノ-2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-カルボニル) -7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) -4- (シクロプロピルメチル) -4H-チエノ [3,2-b] ピロール-3-イル) アゼチジン-1-イル) エタン-1-オン

【化149】



10

【0186】

((1R,4R,7R) -7-アミノ-2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) (2- (3- (アゼチジン-3-イル) -4- (シクロプロピルメチル) -4H-チエノ [3,2-b] ピロール-5-イル) -7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) メタノン (26mg、0.049ミリモル) (表1、実施例16) およびトリエチルアミン (0.014mL、0.098ミリモル) のジクロロメタン (2mL) 中の攪拌した溶液を0℃に冷却し、無水酢酸 (4.62μL、0.049ミリモル) で処理した。該反応物を室温となるようにし、2時間攪拌し、その時点で、出発材料が不在であるに基づき、LCMSは反応が完了していると判断した。該混合物を真空中で濃縮させた。粗材料は分取LC/MSを介して次の条件：カラム：エクスブリッジC18、200mm x 19mm、5μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水+0.1%トリフルオロ酢酸；移動相B：95：5 アセトニトリル：水+0.1%トリフルオロ酢酸；勾配：6%Bで0分間保持し、20分間にわたって6-46%Bとし、ついで100%Bで4分間保持する；流速：20mL/分；カラム温度：25℃で精製された。フラクションの収集はUVシグナルによってトリガーされた。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心蒸発を介して乾燥させた。次に精製した材料をDMFで希釈し、Si-ピリジンで処理し、最低2時間振盪させた。得られた混合物を濾過し、遠心蒸発を介して乾燥させ、表記化合物 (10.7mg、0.019ミリモル、収率38.1%) を得た。¹H NMR (500MHz、DMSO-d₆) δ 7.27-7.07 (m, 2H)、6.78-6.66 (m, 2H)、4.39-4.25 (m, 1H)、4.14-4.05 (m, 4H)、4.01 (brd, J=7.6Hz, 1H)、3.84 (brs, 3H)、3.80-3.70 (m, 4H)、3.57-3.32 (m, 1H)、3.28-3.11 (m, 2H)、2.94 (brd, J=9.8Hz, 1H)、2.40 (brs, 1H)、1.78-1.63 (m, 3H)、1.58 (s, 3H)、1.48-1.34 (m, 1H)、0.69-0.57 (m, 1H)、0.01 (brd, J=7.3Hz, 2H)、-0.52 (brs, 2H)；MS ESI m/z = 573.3 (M+H)；HPLC保持時間 1.30分間、方法2

20

30

40

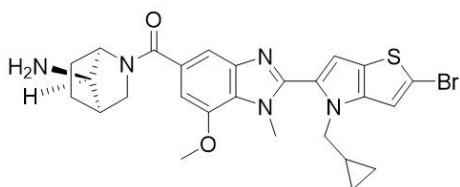
【0187】

実施例 24

((1R,4R,7R) -7-アミノ-2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) (2- (2-ブromo-4- (シクロプロピルメチル) -4H-チエノ [3,2-b] ピロール-5-イル) -7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) メタノン

50

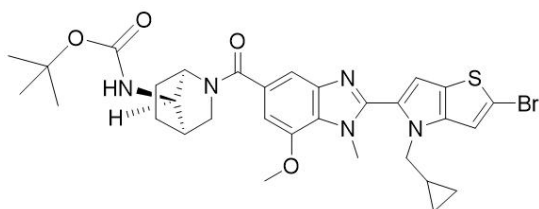
【化 1 5 0】



【0 1 8 8】

中間体 2 4 A : tert-ブチル ((1R,4R,7R)-2-(2-(2-ブromo-4-(シクロプロピルメチル)-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-5-イル)-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)カルバメート

【化 1 5 1】



表記化合物は、実施例 1 での操作により、エチル 2-ブromo-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-5-カルボキシレートより合成された。MS ESI m/z 654/656.3 (M+H) ; 分析 LC/MS 保持時間: 1.00 分間 (方法 D)

【0 1 8 9】

実施例 2 4 : ((1R,4R,7R)-7-アミノ-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)(2-(2-ブromo-4-(シクロプロピルメチル)-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-5-イル)-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メタノン

【0 1 9 0】

tert-ブチル ((1R,4R,7R)-2-(2-(2-ブromo-4-(シクロプロピルメチル)-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-5-イル)-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)カルバメートをジオキサンに溶かし、実施例 1 の工程 6 にて記載されるように、ジオキサン中 4N HCl と反応させた。後処理の後、該粗生成物を分取 LC/MS を介して次の条件: カラム: エクスブリッジ C18、200mm x 19mm、5 μ m 粒子; 移動相 A: 5:95 アセトニトリル:水+10mM 酢酸アンモニウム; 移動相 B: 95:5 アセトニトリル:水+10mM 酢酸アンモニウム; 勾配: 40%B で 0 分間保持し、20 分間にわたって 40-80%B とし、ついで 100%B で 4 分間保持する; 流速: 2.0 mL/分; カラム温度: 25°C で精製した。フラクションの収集は UV シグナルによってトリガーされた。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心蒸発を介して乾燥させた。次に精製した材料を DMF で希釈し、Si-ピリジンで処理し、最低 2 時間振盪させた。得られた混合物を濾過し、遠心蒸発を介して乾燥させた。最終工程からの生成物の収量は 14.2mg であり、LC/MS 解析によるその推定純度は 100.0% (方法 1) および 99.2% (方法 2) であった。MS ESI m/z 554.09 (M+H) ; ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.51 (s, 1H)、7.36-7.28 (m, 1H)、7.28 (brs, 1H)、6.86 (s, 2H)、4.25 (brs, 2H)、4.02 (s, 3H)、3.99-3.88 (m, 3H)、3.71 (brs, 1H)、3.47 (brd, J=8.8Hz, 1H)、3.02 (brd, J=10.9Hz, 1H)、2.21-2.06 (m, 1H)、1.98-1.88 (m, 2H)、1.68 (brs, 1H)、1.39 (brs, 1H)、1.30-1.11 (m, 1H)、1.0

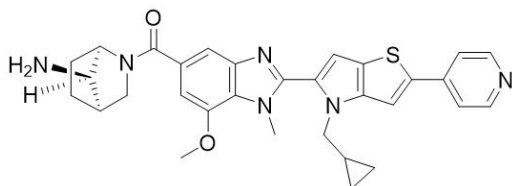
4 (b r s, 2 H)、0.30 (b r d, J=7.7 Hz, 2 H)、0.07 (b r s, 2 H) ; 分析 L C / M S 保持時間: 1.50 分間 (方法 2)

【0191】

実施例 25

((1 R, 4 R, 7 R) - 7 - アミノ - 2 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル) (2 - (4 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4 H - チエノ [3, 2 - b] ピロール - 5 - イル) - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) メタノン

【化152】



10

【0192】

tert-ブチル (2 - (2 - (2-ブromo-4 - (シクロプロピルメチル) - 4 H - チエノ [3, 2 - b] ピロール - 5 - イル) - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボニル) - 2 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - イル) カルバメート (25 mg、0.038 ミリモル)、ピリジン - 4 - イルボロン酸 (4.69 mg、0.038 ミリモル)、PdCl₂ (dppf) (2.79 mg、3.82 マイクロモル)、およびジオキサン (2 mL) を混合し、アルゴン を 5 分間 注入 した。2 M K₂HPO₄ (0.050 mL、0.099 ミリモル) を 加 え、該 バイアル に 栓 を し、85 °C ま で 4 時 間 に わ た っ て 加 温 した。L C / M S は (M + H)⁺ = 653.40 の 所 望 の 中 間 体 の 形 成 を 検 出 した。該 反 応 物 を 濾 過 し、濃 縮 さ せ た。該 残 渣 を ジオキサン (2 mL) に 溶 か し、ジオキサン 中 4 N HCl (0.116 mL、0.463 ミリモル) を そ こ に 加 え、L C / M S が、出 発 材 料 を 検 出 せ ず、(M + H)⁺ = 553.30 の 生 成 物 だ け を 検 出 す る ま で、室 温 で 2 時 間 攪 拌 した。該 反 応 物 を 塩 化 メチレン から 5 回 濃 縮 し、微 量 の HCl を 除 去 し、コハク 色 の 油 を 得 た。該 粗 材 料 を 分 取 L C / M S を 介 し て 次 の 条 件: カラム: エックスブリッジ C18、200 mm x 19 mm、5 μm 粒 子; 移 動 相 A: 5:95 アセトニトリル: 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 移 動 相 B: 95:5 アセトニトリル: 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 勾 配: 21% B で 0 分 間 保 持 し、20 分 間 に わ た っ て 21-61% B と し、つ い で 100% B で 4 分 間 保 持 す る; 流 速: 20 mL / 分; カラム 温 度: 25 °C で 精 製 した。フ ラク ショ ンの 収 集 は M S シグナル に よ っ て トリガー さ れ た。所 望 の 生 成 物 を 含 有 す る フラクション を 合 わ せ、遠 心 蒸 発 を 介 し て 乾 燥 さ せ た。次 に 精 製 した 材 料 を D M F で 希 釈 し、S i - ピリジン で 処 理 し、最 低 2 時 間 振 盪 さ せ た。得 ら れ た 混 合 物 を 濾 過 し、遠 心 蒸 発 を 介 し て 乾 燥 さ せ た。生 成 物 の 収 量 は 6.8 mg で あ り、L C M S 解 析 を 用 い る そ の 推 定 純 度 は 92.8% (方 法 1) お よ び 92.1% (方 法 2) で あ っ た。M S E S I m / z 553.14 (M + H); ¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 7.96-7.79 (m, 2 H)、7.36-7.27 (m, 2 H)、7.20-6.94 (m, 2 H)、6.84 (s, 2 H)、4.26 (b r s, 2 H)、4.09-3.95 (m, 3 H)、3.95-3.83 (m, 3 H)、3.11-3.02 (m, 1 H)、2.85-2.64 (m, 2 H)、1.96-1.72 (m, 3 H)、1.50-1.36 (m, 1 H)、1.32-1.20 (m, 1 H)、1.06-0.74 (m, 4 H)、0.30 (b r d, J=7.9 Hz, 2 H)、0.08-0.02 (m, 2 H); 分析 L C / M S 保 持 時 間: 1.10 分 間 (方 法 2)

20

30

40

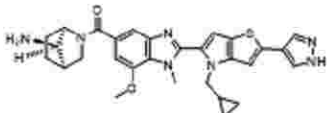
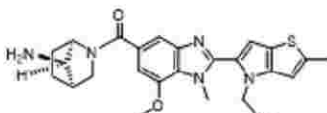
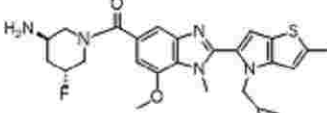
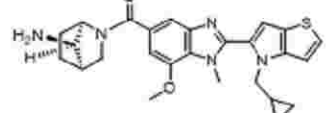
【0193】

表 2 に て 示 さ れ る 以 下 の 化 合 物 は、実 施 例 1、24 お よ び 25 で の 操 作 に よ り、適 切 な 出 発 材 料 を 利 用 し 合 成 さ れ た。

【0194】

50

表 2
【表 7】

Ex #	構造式	名称	LC/MS Rt (分)	LC/MS 方法	M+H (obs ion)
26		((1R,4R,7R)-7-アミノ-2-アザ ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル) (2-(4-(シクロプロピルメチ ル)-2-(1H-ピラゾール-4-イ ル)-4H-チエノ[3,2-b]ピロ-ル- 5-イル)-7-メトキシ-1-メチル- 1H-ベンゾ[d]イミダゾ-ル-5-イ ル)メタノン	1.49	1	541.88
27		((1R,4R,7R)-7-アミノ-2-アザ ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル) (2-(4-(シクロプロピルメチ ル)-2-メチル-4H-チエノ[3,2- b]ピロ-ル-5-イル)-7-メトキシ -1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダ ゾ-ル-5-イル)メタノン	1.83	1	490.03
28		((3R,5R)-3-アミノ-5-フルオロ ピペリジン-1-イル)(2-(4-(シ クロプロピルメチル)-2-メチル -4H-チエノ[3,2-b]ピロ-ル-5- イル)-7-メトキシ-1-メチル- 1H-ベンゾ[d]イミダゾ-ル-5-イ ル)メタノン	1.77	1	496.24
29		((1R,4R,7R)-7-アミノ-2-アザ ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル) (2-(4-(シクロプロピルメチ ル)-4H-チエノ[3,2-b]ピロ-ル- 5-イル)-7-メトキシ-1-メチル- 1H-ベンゾ[d]イミダゾ-ル-5-イ ル)メタノン	1.82	1	476.37

【表 8】

30		((3R, 5R)-3-アミノ-5-フルオロ ピペリジン-1-イル)(2-(4-(シ クロプロピルメチル)-4H-チエ ノ[3,2-b]ピロ-ル-5-イル)-7- メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d]イミダゾ-ル-5-イル)メタノ ン	1.61	1	482.38
31		((3R, 5R)-3-アミノ-5-フルオロ ピペリジン-1-イル)(2-(3-ブロ モ-4-(シクロプロピルメチル)- 4H-チエノ[3,2-b]ピロ-ル-5-イ ル)-7-メトキシ-1-メチル-1H- ベンゾ[d]イミダゾ-ル-5-イル) メタノン	1.75	1	560.28
32		((1R, 4R, 7R)-7-アミノ-2-アザ ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イ ル)(2-(4-(シクロプロピルメチ ル)-3-(1-メチル-1H-ピラゾ- ル-4-イル)-4H-チエノ[3,2-b] ピロ-ル-5-イル)-7-メトキシ- 1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダ ゾ-ル-5-イル)メタノン	1.62	1	556.32
33		((3R, 5R)-3-アミノ-5-フルオロ ピペリジン-1-イル)(2-(4-(シ クロプロピルメチル)-3-(1-メ チル-1H-ピラゾ-ル-4-イル)- 4H-チエノ[3,2-b]ピロ-ル-5-イ ル)-7-メトキシ-1-メチル-1H- ベンゾ[d]イミダゾ-ル-5-イル) メタノン	1.60	1	562.33

10

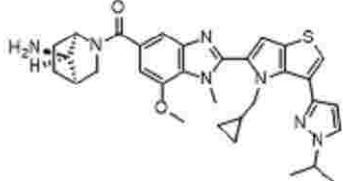
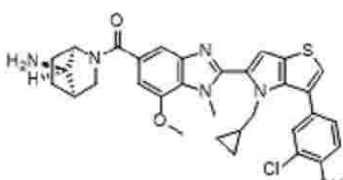
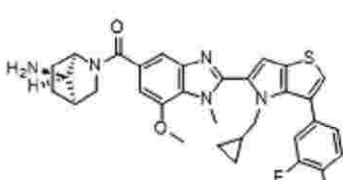
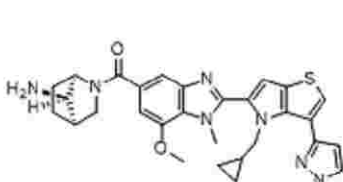
20

30

40

50

【表 9】

34		((1R,4R,7R)-7-アミノ-2-アザ ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル) (2-(4-(シクロプロピルメチル)-3-(1-イソプロピル-1H-ピ ラゾール-3-イル)-4H-チエノ [3,2-b]ピロ-ル-5-イル)-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d] イミダゾール-5-イル)メタノン	1.88	1	584.21
35		((1R,4R,7R)-7-アミノ-2-アザ ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル) (2-(3-(3-クロロ-4-ヒドロ キシフェニル)-4-(シクロプロ ピルメチル)-4H-チエノ[3,2-b] ピロ-ル-5-イル)-7-メトキシ- 1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダ ゾール-5-イル)メタノン	2.07	1	601.98
36		((1R,4R,7R)-7-アミノ-2-アザ ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル) (2-(4-(シクロプロピルメチル)-3-(3-フルオロ-4-ヒドロ キシフェニル)-4H-チエノ[3,2-b] ピロ-ル-5-イル)-7-メトキシ- 1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダ ゾール-5-イル)メタノン	1.95	1	586.24
37		((1R,4R,7R)-7-アミノ-2-アザ ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル) (2-(4-(シクロプロピルメチル)-3-(1-メチル-1H-ピラゾ ール-3-イル)-4H-チエノ[3,2-b] ピロ-ル-5-イル)-7-メトキシ- 1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダ ゾール-5-イル)メタノン	1.73	1	556.19

【0195】

10

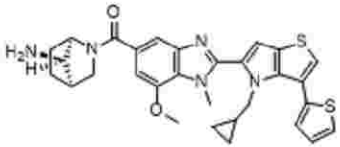
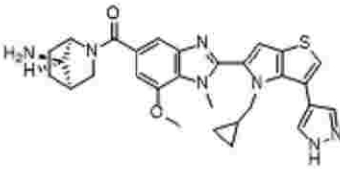
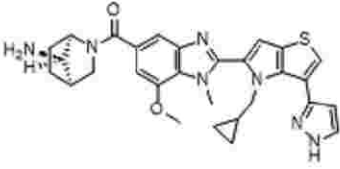
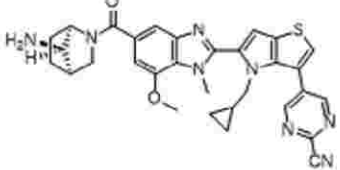
20

30

40

50

【表 10】

38		((1R,4R,7R)-7-アミノ-2-アザ ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イ ル)(2-(4-(シクロプロピルメチ ル)-3-(チオフェン-2-イル)- 4H-チエノ[3,2-b]ピロ-ル-5-イ ル)-7-メトキシ-1-メチル-1H- ベンゾ[d]イミダゾ-ル-5-イル) メタノン	2.10	1	558.15
39		((1R,4R,7R)-7-アミノ-2-アザ ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イ ル)(2-(4-(シクロプロピルメチ ル)-3-(1H-ピラゾ-ル-4-イ ル)-4H-チエノ[3,2-b]ピロ-ル- 5-イル)-7-メトキシ-1-メチル- 1H-ベンゾ[d]イミダゾ-ル-5-イ ル)メタノン	1.49	1	548.38
40		((1R,4R,7R)-7-アミノ-2-アザ ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イ ル)(2-(4-(シクロプロピルメチ ル)-3-(1H-ピラゾ-ル-3-イ ル)-4H-チエノ[3,2-b]ピロ-ル- 5-イル)-7-メトキシ-1-メチル- 1H-ベンゾ[d]イミダゾ-ル-5-イ ル)メタノン	1.59	1	542.06
41		5-(5-(5-((1R,4R,7R)-7-アミノ -2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ ン-2-カルボニル)-7-メトキシ -1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダ ゾ-ル-2-イル)-4-(シクロプロ ピルメチル)-4H-チエノ[3,2-b] ピロ-ル-3-イル)ピリミジン-2- カルボニトリル	1.62	1	579.35

10

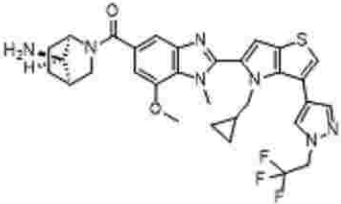
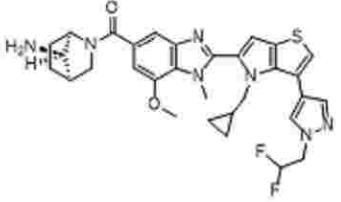
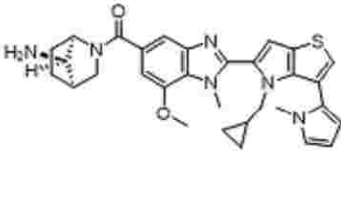
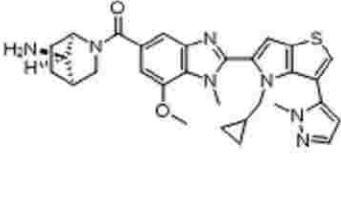
20

30

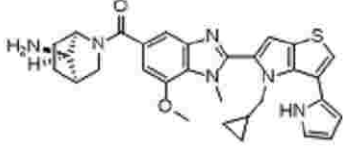
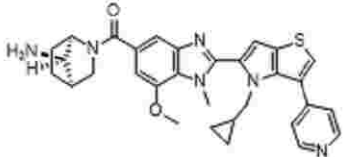
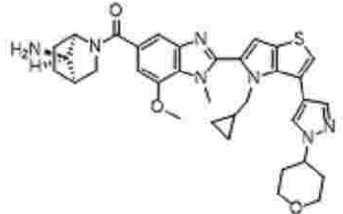
40

50

【表 1 1】

42		((1R,4R,7R)-7-アミノ-2-アザ ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イ ル)(2-(4-(シクロプロピルメチ ル)-3-(1-(2,2,2-トリフルオロ エチル)-1H-ピラゾール-4-イ ル)-4H-チエノ[3,2-b]ピロ-ル- 5-イル)-7-メトキシ-1-メチル- 1H-ベンゾ[d]イミダゾ-ル-5-イ ル)メタノン	1.80	1	624.16
43		((1R,4R,7R)-7-アミノ-2-アザ ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イ ル)(2-(4-(シクロプロピルメチ ル)-3-(1-(2,2-ジフルオロエチ ル)-1H-ピラゾール-4-イル)- 4H-チエノ[3,2-b]ピロ-ル-5-イ ル)-7-メトキシ-1-メチル-1H- ベンゾ[d]イミダゾ-ル-5-イル) メタノン	1.61	1	606.37
44		((1R,4R,7R)-7-アミノ-2-アザ ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イ ル)(2-(4-(シクロプロピルメチ ル)-3-(1-メチル-1H-ピロ-ル- 2-イル)-4H-チエノ[3,2-b]ピロ -ル-5-イル)-7-メトキシ-1-メ チル-1H-ベンゾ[d]イミダゾ-ル -5-イル)メタノン	1.93	1	555.36
45		((1R,4R,7R)-7-アミノ-2-アザ ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イ ル)(2-(4-(シクロプロピルメチ ル)-3-(1-メチル-1H-ピラゾ- ル-5-イル)-4H-チエノ[3,2-b] ピロ-ル-5-イル)-7-メトキシ- 1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダ ゾ-ル-5-イル)メタノン	1.62	1	556.12

【表 1 2】

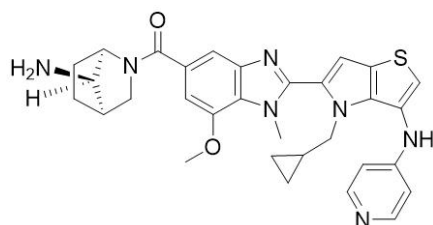
46		((1R,4R,7R)-7-アミノ-2-アザ ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル) (2-(4-(シクロプロピルメチ ル)-3-(1H-ピロ-ル-2-イル)- 4H-チエノ[3,2-b]ピロ-ル-5-イ ル)-7-メトキシ-1-メチル-1H- ベンゾ[d]イミダゾ-ル-5-イル) メタノン	1.80	1	541.08
47		((1R,4R,7R)-7-アミノ-2-アザ ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル) (2-(4-(シクロプロピルメチ ル)-3-(ピリジン-4-イル)-4H- チエノ[3,2-b]ピロ-ル-5-イ ル)-7-メトキシ-1-メチル-1H- ベンゾ[d]イミダゾ-ル-5-イル) メタノン	1.53	1	553.39
48		((1R,4R,7R)-7-アミノ-2-アザ ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル) (2-(4-(シクロプロピルメチ ル)-3-(1-(テトラヒドロ-2H-ピ ラン-4-イル)-1H-ピラゾ-ル- 4-イル)-4H-チエノ[3,2-b]ピロ -ル-5-イル)-7-メトキシ-1-メ チル-1H-ベンゾ[d]イミダゾ-ル -5-イル)メタノン	1.70	1	626.10

【0196】

実施例 4 9

((1R,4R,7R)-7-アミノ-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)
(2-(4-(シクロプロピルメチル)-3-(ピリジン-4-イルアミノ)-4H-チ
エノ[3,2-b]ピロ-ル-5-イル)-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d
]イミダゾ-ル-5-イル)メタノン

【化 1 5 3】



【0197】

tert-ブチル ((1R,4R,7R)-2-(2-(3-ブromo-4-(シクロプロピル
メチル)-4H-チエノ[3,2-b]ピロ-ル-5-イル)-7-メトキシ-1-メチル
-1H-ベンゾ[d]イミダゾ-ル-5-カルボニル)-2-アザビシクロ[2.2.1]
ヘプタン-7-イル)カルバメート(25mg、0.038ミリモル)、ピリジン-4-ア
ミン(5.03mg、0.053ミリモル)、Cs₂CO₃(37.3mg、0.115ミリモ
ル)の1,4-ジオキサン中混合物を窒素を10分間通気することで脱気処理に付した。つ

いでキサントホス（4.42 mg、7.64 マイクロモル）を、つづいて $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （3.50 mg、3.82 マイクロモル）を添加し、該反応混合物を 110°C で16時間攪拌した。LC/MSは、反応が本質的に完了していることを示す、中間体の生成物について $(\text{M}+\text{H})^+ = 668.40$ を示す。該反応物を濾過し、濃縮させてコハク色の油を得た。この中間体を次に1,4-ジオキサン（2 mL）に溶かし、ジオキサン中4 N HCl（0.018 mL、0.073 ミリモル）をそれに添加した。中身を室温で2時間攪拌し、その後でLC/MSは生成物を検出した。反応物を塩化メチレンから5回濃縮することを伴う後処理に供し、コハク色の油を得た。該粗材料を分取LC/MSを介して次の条件：カラム：エクスブリッジC18、200 mm x 19 mm、5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水+0.1%トリフルオロ酢酸；移動相B：95：5 アセトニトリル：水+0.1%トリフルオロ酢酸；勾配：0%Bで0分間保持し、20分間にわたって0-35%Bとし、ついで100%Bで4分間保持する；流速：20 mL/分；カラム温度：25°Cで精製した。フラクションの収集はMSシグナルによってトリガーされた。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心蒸発を介して乾燥させた。次に精製した材料をDMFで希釈し、Si-ピリジンで処理し、最低2時間振盪させた。得られた混合物を濾過し、遠心蒸発を介して乾燥させた。生成物の収量は7.9 mgであり、LCMS解析を用いるその推定純度は100.0%（方法1）；観察される質量：568.16；保持時間：1.42分間、および97.0%（方法2）であった。MS ESI m/z 568.16 ($\text{M}+\text{H}$)。 ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) δ 8.24 (br d, $J=6.7\text{ Hz}$, 2H)、7.48 (s, 1H)、7.29 (s, 1H)、7.04-6.81 (m, 4H)、4.20-4.07 (m, 2H)、4.05-3.97 (m, 2H)、3.94-3.85 (m, 2H)、3.65 (br d, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H)、3.16-3.04 (m, 1H)、2.92-2.80 (m, 2H)、2.00-1.87 (m, 1H)、1.86-1.76 (m, 2H)、1.67-1.50 (m, 1H)、1.22-1.05 (m, 4H)、1.01-0.80 (m, 1H)、0.72 (br d, $J=5.2\text{ Hz}$, 1H)、0.15-0.01 (m, 2H)、-0.30--0.44 (m, 2H)；分析LC/MS保持時間：1.42分間（方法1）

【0198】

生物学的アッセイ

本発明の化合物をPAD4の阻害剤として以下に記載のアッセイプロトコルを用いてアッセイした。

【0199】

RFMSヒトPAD4機能アッセイ：

化合物を100% DMSOに可溶化させ、化合物の濃度を10 mMとした。化合物のストック溶液を室温で貯蔵した。一連の希釈液をDMSO中にて調製し、20 μL の混合容量で8回混合した。該アッセイにおける化合物の最終の最高濃度は50 μM である。最終のアッセイ条件は次のとおり：

反応容量：26 μL

アッセイ緩衝液：25 mM HEPES、pH 7.5、5 mM NaCl、1 mM DTT、0.2 mg/mL BSA、0.01% CHAPS、50 μM カルシウム、および5 mM TPEN

最終濃度：5 nM hPAD4酵素、250 μM BAEE、および0.5% DMSO

総インキュベーション時間：37°Cで30分間の化合物および酵素のプレインキュベーションに、37°Cで90分間の酵素/基質反応に、および30分間のフェニルグリオキサールとの反応に付す

停止溶液：40 μL のACN中5% TCA
であった。

【0200】

化合物の溶液（0.13 μL ）を、10 nMのアッセイ緩衝液中PAD4（13 μL ）に添加した。30分後、500 μM のBAEE（13 μL ）を、25 mM hepes、p

10

20

30

40

50

H 7.5、5 mM NaCl、1 mM DTT、0.2 mg/ml BSA、0.01% CHAPS、50 μ Mカルシウム、5 μ M TPENに添加し、反応物を37℃で90分間インキュベートした。6.1 N TCA (15 μ l) を添加して酵素反応をクエンチさせ、100%最終濃度 (100% Final Concentration) は20%であり、次に35 μ lの8.5 mM フェニルグリオキサル (最終濃度4 mM) を添加し、反応物を37℃で30分間インキュベートする。

【0201】

30分後、プレートをスピンドウンに付し、すべての沈殿物を除去する。内部標体 (修飾シトルリン) を含有する等容量のメタノールで酵素反応をクエンチさせた。サンプルをRapid Fire RF300システム (Agilent) にロードし、ここでそれらをまず1000ミリ秒間浸し、次に脱塩するのに3000ミリ秒間、0.01%ギ酸を含有するアセトニトリルの混合物を用いてC18分離カートリッジに直接ロードした。移動相の流速は1.5 ml/分であった。サンプルが該カートリッジから溶出したならば、0.01%ギ酸を含有するアセトニトリルの移動相を用い、1.25 ml/分の流速で4000ミリ秒間にて該サンプルを質量分析器に移した。ESIを装着したSciex API5500トリプル四重極質量分光器 (Applied Biosystems) を用いてペプチジルシトルリンおよび内部標体イオンを分析した。

【0202】

生成物と内部標体のMRM遷移を、各々、 m/z 424.5~350.4、および m/z 293~247でモニター観察した。各遷移の滞留時間を200ミリ秒に設定し、ESI電圧は400℃のソース温度で5500で使用された。各遷移について抽出されたイオンピークをRapid Fire Integratorソフトウェアを用いて積分した。分析対象のピーク面積は内部標体を用いて正規化した。

【0203】

所定の実施例の化合物について、下記の表はラピッドファイア質量スペクトル (RFMS) アッセイにおけるヒトPAD4 (hPAD4) のIC₅₀を示す。

表3. PAD4 活量

10

20

30

40

50

【表 1 3】

EX NO	hPAD4 RFMS IC ₅₀ μM
1	0.035
2	0.063
3	0.012
4	0.014
5	0.019
6	0.032
7	0.034
8	0.040
9	0.040
10	0.046
11	0.047
12	0.049
13	0.054
14	0.056
15	0.059
16	0.127
17	0.079
18	0.165
19	0.070
20	0.036
21	0.038
22	0.082
23	0.055
24	0.041
25	0.179
26	0.107
27	0.062
28	0.067
29	0.084
30	0.086
31	0.060
32	0.017
33	0.050
34	0.048

10

20

30

40

50

【表 1 4】

35	0.150
36	0.059
37	0.054
38	0.100
39	0.035
40	0.024
41	0.140
42	0.059
43	0.051
44	0.113
45	0.053
46	0.173
47	0.147
48	0.029
49	0.062

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
			A 6 1 P	17/00	

弁理士 水原 正弘

(74)代理人 100162684

弁理士 呉 英燦

(72)発明者 ダニエル・エス・ガードナー

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

(72)発明者 ジョン・バイ・ダンシア

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

(72)発明者 ジョゼフ・ビー・サンテラ

アメリカ合衆国 1 9 0 6 4 ペンシルベニア州スプリングフィールド、ルイス・ロード 2 5 0 番

審査官 吉森 晃

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 9 / 1 6 1 8 0 3 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 1 7 / 1 4 7 1 0 2 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 1 7 / 1 0 0 5 9 4 (WO, A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 D

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