

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6026441号
(P6026441)

(45) 発行日 平成28年11月16日 (2016.11.16)

(24) 登録日 平成28年10月21日 (2016.10.21)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 405/14 (2006.01)

C O 7 D 405/14 C S P

A 6 1 K 31/4709 (2006.01)

A 6 1 K 31/4709

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/10

請求項の数 13 (全 90 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-556887 (P2013-556887)
 (86) (22) 出願日 平成24年3月2日 (2012.3.2)
 (65) 公表番号 特表2014-515730 (P2014-515730A)
 (43) 公表日 平成26年7月3日 (2014.7.3)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2012/027439
 (87) 国際公開番号 W02012/122011
 (87) 国際公開日 平成24年9月13日 (2012.9.13)
 審査請求日 平成27年2月16日 (2015.2.16)
 (31) 優先権主張番号 61/449,843
 (32) 優先日 平成23年3月7日 (2011.3.7)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/449,574
 (32) 優先日 平成23年3月4日 (2011.3.4)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 513032275
 グラクソスミスクライン、インテレクチュ
 アル、プロパティー、ディベロップメント
 、リミテッド
 GLAXOSMITHKLINE INT
 ELLECTUAL PROPERTY
 DEVELOPMENT LIMITED
 イギリス国ミドルセックス、ブレントフォ
 ード、グレート、ウエスト、ロード、98
 O
 (74) 代理人 100117787
 弁理士 勝沼 宏仁
 (74) 代理人 100107342
 弁理士 横田 修孝

最終頁に続く

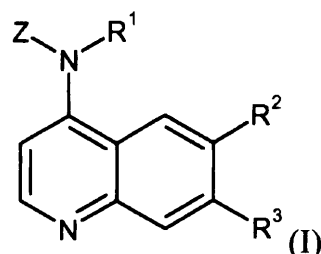
(54) 【発明の名称】 キナーゼ阻害剤としてのアミノキノリン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物またはその塩：

【化 1】



〔式中、

R^1 は、H、 $-SO_2$ (C_1-C_4 アルキル)、 $-CO$ (C_1-C_4 アルキル)、または (C_1-C_4 アルキル) であり；

R^2 は、 $-SOR^a$ または $-SO_2R^a$ であり、ここで、 R^a は、置換されていてもよい (C_1-C_6) アルキル、(C_3-C_7) シクロアルキル、4~7 員ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリール基であり、ここで、

前記 (C_1-C_6) アルキルは、それぞれ独立にシアノ、ヒドロキシル、(C_1-C_6) アルコキシ、(C_1-C_6) アルコキシ (C_2-C_6) アルコキシ、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ (C_1-C_4) アルキル、 $-SO_2$ (C_1-C_4 アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CO$

NH (C₁ - C₄ アルキル) 、CON (C₁ - C₄ アルキル) (C₁ - C₄ アルキル) 、SO₂NH₂、SO₂NH (C₁ - C₄ アルキル) 、SO₂N (C₁ - C₄ アルキル) (C₁ - C₄ アルキル) 、アミノ、(C₁ - C₄ アルキル) アミノ、(C₁ - C₄ アルキル) (C₁ - C₄ アルキル) アミノ、C₃ - C₇ シクロアルキル、フェニル、5～6 員ヘテロアリール、9～10 員ヘテロアリール、4～7 員ヘテロシクロアルキルおよび (フェニル) (C₁ - C₄ アルキル) アミノからなる群から選択される 1 または 2 個の基で置換されていてもよく、前記 C₃ - C₇ シクロアルキル、フェニル、(フェニル) (C₁ - C₄ アルキル) アミノ、5～6 員ヘテロアリール、9～10 員ヘテロアリールまたは 4～7 員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立にハロゲン、-CF₃、(C₁ - C₄) アルキル、ヒドロキシ (C₁ - C₄) アルキルおよび (C₁ - C₄) アルコキシからなる群から選択される 1～3 個の基で置換されていてもよく、

10

前記 (C₃ - C₇) シクロアルキルまたは 4～7 員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立にハロゲン、-CF₃、ヒドロキシル、アミノ、(C₁ - C₄) アルキル、フェニル (C₁ - C₄) アルキル、ヒドロキシ (C₁ - C₄) アルキル、オキソ、および (C₁ - C₄) アルコキシからなる群から選択される 1～3 個の基で置換されていてもよく、かつ、

前記アリールまたはヘテロアリールは、それぞれ独立にハロゲン、-CF₃、ヒドロキシル、アミノ、(C₁ - C₄) アルキル、フェニル (C₁ - C₄) アルキル、ヒドロキシ (C₁ - C₄) アルキルおよび (C₁ - C₄) アルコキシからなる群から選択される 1～3 個の基で置換されていてもよく、

20

かつ、前記ヘテロアリールは、5～6 員ヘテロアリールまたは 9～10 員ヘテロアリールであり、かつ、前記 4～7 員ヘテロシクロアルキルはいずれも、N、O および S からなる群から選択される 1 個のヘテロ原子を含有し、前記 5～6 員ヘテロアリールはいずれも、N、O および S からなる群から選択される 1 個のヘテロ原子を含有し、かつ、1 または 2 個の窒素原子をさらに含有してもよく、かつ、前記 9～10 員ヘテロアリールはいずれも、N、O および S からなる群から選択される 1 個のヘテロ原子を含有し、かつ、1、2 または 3 個の窒素原子をさらに含有してもよく；

R³ は、ハロゲン、ヒドロキシ、(C₁ - C₄) アルキル、(C₁ - C₄) アルコキシ、ハロ (C₁ - C₄) アルキル、ハロ (C₁ - C₄) アルコキシ、(C₁ - C₄) アルコキシ (C₁ - C₆) アルキル、ハロ (C₁ - C₄) アルコキシ (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₄) アルコキシ (C₂ - C₆) アルコキシ、ハロ (C₁ - C₄) アルコキシ (C₂ - C₆) アルコキシ、ヒドロキシ (C₁ - C₄) アルキル、ヒドロキシ (C₂ - C₆) アルコキシ、シアノ (C₁ - C₄) アルキル、シアノ (C₂ - C₆) アルコキシ、または (C₃ - C₆) シクロアルコキシであり、ここで、前記ハロ (C₁ - C₄) アルキル、ハロ (C₁ - C₄) アルコキシ、ハロ (C₁ - C₄) アルコキシ (C₁ - C₆) アルキル、またはハロ (C₁ - C₄) アルコキシ (C₂ - C₆) アルコキシは、2 または 3 個のハロ原子を含有し、かつ、前記 (C₃ - C₆) シクロアルコキシ基の (C₃ - C₆) シクロアルキル部分は、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、(C₁ - C₆) アルコキシおよび (C₁ - C₄) アルコキシ (C₂ - C₆) アルコキシからなる群から選択される基で置換されていてもよく；

30

40

Z は、R⁸、R⁹ および R¹⁰ で置換されたフェニルであり、ここで、R⁸ および R⁹ は、隣接する原子上に位置し、それらが結合している原子と一緒にあって、それぞれ独立に N、O および S からなる群から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する 5 員複素環式基を形成し、この 5 員複素環式基は R¹¹ で置換され；

ここで、R¹⁰ または R¹¹ の一方は、H、ハロゲン、シアノ、(C₁ - C₄) アルキル、ハロ (C₁ - C₄) アルキル、(C₁ - C₄) アルコキシ、フェノキシ、フェニル (C₁ - C₄) アルコキシ、ヒドロキシル、ヒドロキシ (C₁ - C₄) アルキル、またはアミノカルボニルであり、この場合、前記フェノキシまたはフェニル (C₁ - C₄) アルコキシのフェニル部分は、それぞれ独立にハロゲン、-CF₃、(C₁ - C₄) アルキルおよび (C₁ - C₄) アルコキシからなる群から選択される 1～3 個の置換基で置換され

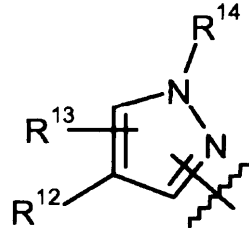
50

ていてもよく；かつ、

R^{10} または R^{11} の他方は、H、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-CF_3$ 、ヒドロキシ (C_1-C_4) アルキル、(C_1-C_4) アルキルまたは (C_1-C_4) アルコキシであるか；あるいは

Z は、式：

【化 2】



10

を有するピラゾリルであり、ここで、

R^{12} は、メチルまたはトリフルオロメチル ($-CH_3$ または $-CF_3$) であり；

R^{13} は、H、メチルまたはトリフルオロメチル ($-CH_3$ または $-CF_3$) であり；

R^{14} は、H または (C_1-C_3) アルキルであるか；あるいは

R^{12} および R^{13} は、それらが結合している原子と一緒に、 R^{15} および R^{16} で置換された 6 員の炭素環または複素環を形成し、ここで、前記複素環は 1 個の窒素原子を含有し；

20

ここで、 R^{15} および R^{16} はそれぞれ独立に、H、ハロゲン、シアノ、(C_1-C_4) アルキル、ハロ (C_1-C_4) アルキル、(C_1-C_4) アルコキシ、フェノキシ、フェニル (C_1-C_4) アルコキシ、ヒドロキシル、ヒドロキシ (C_1-C_4) アルキル、およびアミノカルボニルからなる群から選択され、ここで、前記フェノキシまたはフェニル (C_1-C_4) アルコキシのフェニル部分は、それぞれ独立にハロゲン、 $-CF_3$ 、(C_1-C_4) アルキルおよび (C_1-C_4) アルコキシからなる群から選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい】。

【請求項 2】

Z が、それぞれ独立にハロゲン、(C_1-C_4) アルキル、 $-CF_3$ 、および (C_1-C_4) アルコキシからなる群から選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよいベンゾチアゾリルであるか；

30

Z が、ピラゾリルであり、 R^{12} および R^{13} がメチルおよびトリフルオロメチルからなる群から独立に選択され、かつ、 R^{14} が H またはメチルであるか；若しくは、

Z が、置換されていてもよいインダゾリルまたはピラゾロ [3, 4-b] ピリジニル基であり、ここで、Z 基は、それぞれ独立にクロロ、フルオロ、メチル、およびメトキシからなる群から選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい、請求項 1 に記載の化合物または塩。

【請求項 3】

R^1 が H である、請求項 1 または 2 に記載の化合物または塩。

【請求項 4】

40

R^2 が $-SO_2R^a$ である、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物または塩。

【請求項 5】

R^a が非置換 (C_1-C_4) アルキル、または、ヒドロキシル、(C_1-C_2) アルコキシ、および (C_1-C_2) アルコキシ (C_2-C_3) アルコキシからなる群から選択される 1 個の置換基で置換された (C_1-C_4) アルキルである、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物または塩。

【請求項 6】

R^3 がハロゲン、ヒドロキシ、(C_1-C_4) アルキル、ハロ (C_1-C_2) アルキル、(C_1-C_3) アルコキシ、(C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルキル、(C_1-C_3) アルコキシ (C_2-C_3) アルコキシ、ヒドロキシ (C_1-C_3)

50

アルキル、またはヒドロキシ (C₂ - C₃) アルコキシである、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物または塩。

【請求項 7】

N - (4, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 7 - (メチルオキシ) - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルスルフィニル) - 4 - キノリンアミン;

6 - [(1, 1 - ジメチルエチル) スルフィニル] - N - (4, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 7 - (メチルオキシ) - 4 - キノリンアミン;

N - (4, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 7 - メトキシ - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) スルホニル) キノリン - 4 - アミン;

6 - (tert - ブチルスルホニル) - N - (5 - フルオロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - イル) - 7 - メトキシキノリン - 4 - アミン;

N - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 5 - イル - 7 - (メチルオキシ) - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルスルホニル) - 4 - キノリンアミン;

N - (5 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 7 - (メチルオキシ) - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルスルホニル) - 4 - キノリンアミン;

2 - { [4 - [(4, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] - 7 - (メチルオキシ) - 6 - キノリニル] スルホニル } エタノール;

N - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 5 - イル - 6 - [(1 - メチルエチル) スルホニル] - 7 - (メチルオキシ) - 4 - キノリンアミン;

N - (4, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - [(1 - メチルエチル) スルホニル] - 7 - (メチルオキシ) - 4 - キノリンアミン;

N - (5 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 6 - [(1 - メチルエチル) スルホニル] - 7 - (メチルオキシ) - 4 - キノリンアミン;

2 - { [4 - (1, 3 - ベンゾチアゾール - 5 - イルアミノ) - 7 - (メチルオキシ) - 6 - キノリニル] スルホニル } エタノール;

6 - (イソプロピルスルホニル) - 7 - メトキシ - N - (4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) キノリン - 4 - アミン;

6 - (tert - ブチルスルホニル) - 7 - メトキシ - N - (4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) キノリン - 4 - アミン;

6 - (tert - ブチルスルホニル) - N - (4, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 7 - エトキシキノリン - 4 - アミン;

6 - (tert - ブチルスルホニル) - 7 - エトキシ - N - (5 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) キノリン - 4 - アミン;

7 - クロロ - N - (4, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) スルホニル) キノリン - 4 - アミン;

N - (4, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 7 - メチル - 6 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) スルホニル) キノリン - 4 - アミン;

7 - クロロ - N - (5 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 6 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) スルホニル) キノリン - 4 - アミン;

N - (5 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 7 - メチル - 6 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) スルホニル) キノリン - 4 - アミン;

N - (5 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 6 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) スルホニル) - 7 - (トリフルオロメチル) キノリン - 4 - アミン;

6 - (tert - ブチルスルホニル) - N - (5 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) キノリン - 4 - アミン;

6 - (tert - ブチルスルホニル) - N - (4, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 7 - メチルキノリン - 4 - アミン;

6 - (tert - ブチルスルホニル) - N - (5 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 7 - メチルキノリン - 4 - アミン;

10

20

30

40

50

6-(tert-ブチルスルホニル)-N-(5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-7-メトキシキノリン-4-アミン；

7-ブロモ-6-(tert-ブチルスルホニル)-N-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)キノリン-4-アミン；

7-ブロモ-N-(4-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)キノリン-4-アミン；

N-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル-6-[(1,1-ジメチルエチル)スルホニル]-7-(メチルオキシ)-4-キノリンアミン；もしくは

6-(tert-ブチルスルホニル)-4-((4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)キノリン-7-オール；

である化合物、またはその塩。

【請求項8】

2-((4-((4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-7-メトキシキノリン-6-イル)スルホニル)-2-メチルプロパン-1-オール；

N-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)-7-メトキシキノリン-4-アミン；

N-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-メトキシ-6-((4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)キノリン-4-アミン；

N-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-メトキシ-6-((2-メトキシエチル)スルホニル)キノリン-4-アミン；

N-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-メトキシ-6-((3R,4R)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)キノリン-4-アミン；

N-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-((2R,6S)-2,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)-7-メトキシキノリン-4-アミン；

6-(tert-ブチルスルホニル)-7-クロロ-N-(5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)キノリン-4-アミン；

7-エトキシ-N-(5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-6-(イソプロピルスルホニル)キノリン-4-アミン；

N-(7-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-7-メトキシ-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)キノリン-4-アミン；

6-(tert-ブチルスルホニル)-N-(7-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-7-メトキシキノリン-4-アミン；

6-(tert-ブチルスルホニル)-N-(5,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-7-メトキシキノリン-4-アミン；

6-(tert-ブチルスルホニル)-N-(6,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-7-メトキシキノリン-4-アミン；

6-(tert-ブチルスルホニル)-N-(7-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-7-メトキシキノリン-4-アミン；

6-(tert-ブチルスルホニル)-7-メトキシ-N-(5-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル)キノリン-4-アミン；

7-メトキシ-N-(4-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)キノリン-4-アミン；

N-(5,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-7-メトキシ-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)キノリン-4-アミン；

N-(4-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-7-メトキシ-6-((テトラ

10

20

30

40

50

ヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) スルホニル) キノリン-4-アミン;
 N-(6-クロロ-1 H-インダゾール-3-イル)-7-メトキシ-6-(
 (テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) スルホニル) キノリン-4-アミン;
 N-(6, 7-ジフルオロ-1 H-インダゾール-3-イル)-7-メトキシ-6-(
 (テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) スルホニル) キノリン-4-アミン;
 7-メトキシ-N-(5-メトキシ-1 H-インダゾール-3-イル)-6-(
 (テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) スルホニル) キノリン-4-アミン;
 N-(5-クロロ-1 H-インダゾール-3-イル)-7-メトキシ-6-(
 (テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) スルホニル) キノリン-4-アミン;
 N-(7-クロロ-1 H-インダゾール-3-イル)-7-メトキシ-6-(
 (4-メチルテトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) スルホニル) キノリン-4-アミン;
 7-ブロモ-N-(4, 5-ジメチル-1 H-ピラゾール-3-イル)-6-(
 (テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) スルホニル) キノリン-4-アミン;
 7-ブロモ-N-(4, 5-ジメチル-1 H-ピラゾール-3-イル)-6-(
 イソプロピルスルホニル) キノリン-4-アミン;
 7-ブロモ-N-(5-フルオロ-1 H-インダゾール-3-イル)-6-(
 イソプロピルスルホニル) キノリン-4-アミン;
 7-ブロモ-N-(5-フルオロ-1 H-インダゾール-3-イル)-6-(
 (テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) スルホニル) キノリン-4-アミン;
 2-(
 (6-(tert-ブチルスルホニル)-4-(
 (4, 5-ジメチル-1 H-ピラゾール-3-イル) アミノ) キノリン-7-イル) オキシ) エタノール; もしくは
 2-(
 (4-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イルアミノ)-6-(tert-ブチルスルホニル) キノリン-7-イル) オキシ) エタノール
 である化合物、またはその塩。

10

20

【請求項 9】

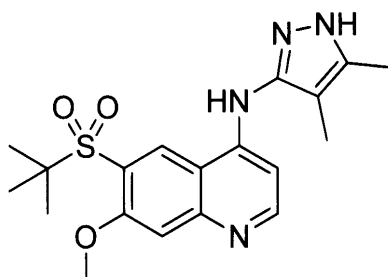
前記塩が、薬学上許容される塩である、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の化合物または塩。

【請求項 10】

式

【化 3】

30



の化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項 11】

40

請求項 9 または 10 に記載の化合物またはその薬学上許容される塩と薬学上許容される賦形剤とを含んでなる、医薬組成物。

【請求項 12】

RIP2 キナーゼにより媒介される疾患の治療において使用するための、請求項 11 記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記疾患が、ブドウ膜炎、インターロイキン-1 変換酵素に関連する発熱症候群、皮膚炎、急性肺傷害、2 型糖尿病、関節炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、若年発症炎症性腸疾患、腸管外炎症性腸疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、アルコール性脂肪性肝炎、自己免疫肝炎、喘息、移植片対宿主病、全身性紅斑性狼瘡、多発性硬化症、サルコイドーシス、

50

ブラウ症候群、若年発症サルコイドーシス、ウェゲナー肉芽腫症、間質性肺疾患、ならびに、心臓手術、臓器移植および敗血症によって誘発される応答性虚血における虚血再灌流傷害の予防からなる群から選択される、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、RIP2 キナーゼを阻害する 4-アミノキノリン、ならびにその製造方法および使用方法に関する。具体的には、本発明は、RIP2 キナーゼ阻害剤としての置 4-アミノキノリンに関する。

【背景技術】

10

【0002】

CARD3、RICK、CARDIAK、またはRIPK2とも称される受容体共役タンパク質-2 (RIP2) キナーゼは、自然免疫シグナル伝達に参与するTKLファミリーセリン/トレオニンタンパク質キナーゼである。RIP2 キナーゼは、中間(IM)領域を介して連結されたN末端キナーゼドメインおよびC末端カスパーゼ動員ドメイン(CARD)から構成される((1998) J. Biol. Chem. 273, 12296-12300; (1998) Current Biology 8, 885-889;および(1998) J. Biol. Chem. 273, 16968-16975)。RIP2 キナーゼのCARDドメインは、NOD1およびNOD2などのその他のCARD含有タンパク質との相互作用を媒介する((2000) J. Biol. Chem. 275, 27823-27831 and (2001) EMBO reports 2, 736-742)。NOD1およびNOD2は、自然免疫サーベイランスにおいて重要な役割を果たす細胞質受容体である。これらは、グラム陽性およびグラム陰性の両細菌病原体を認識し、特定のペプチドグリカンモチーフ、それぞれ、ジアミノピメリン酸(すなわち、DAP)およびムラミルジペプチド(MDP)によって活性化される((2007) J Immunol 178, 2380-2386)。

20

【0003】

活性化後、RIP2 キナーゼは、NOD1またはNOD2と会合し、NF-κBおよびマイトジェン活性化タンパク質キナーゼ活性化に参与する他のキナーゼ(TAK1、IKKα/β/γ)とともに分子足場として主に機能すると考えられる((2006) Nature Reviews Immunology 6, 9-20)。RIP2 キナーゼは、リジン-209でのK63結合ポリユビキチン化を受け、これがTAK1 動員を促進する((2008) EMBO Journal 27, 373-383)。この残基の突然変異がNOD1/2により媒介されるNF-κBの活性化を阻害することから、この翻訳後修飾はシグナル伝達に必要である。RIP2 キナーゼはまた、セリン-176での、および可能性として他の残基でも、自己リン酸化を受ける((2006) Cellular Signalling 18, 2223-2229)。キナーゼデッド突然変異(kinase dead mutants)(K47A)および非選択性小分子阻害剤を用いた研究では、RIP2 キナーゼ活性が、RIP2 キナーゼの発現およびシグナル伝達の安定性の調節に重要であることが示された((2007) Biochem J 404, 179-190および(2009) J. Biol. Chem. 284, 19183-19188)。

30

【0004】

RIP2 依存的シグナル伝達の調節不全は、自己炎症性疾患と関連付けられている。NOD2のNACHTドメインにおける機能獲得型突然変異は、ブドウ膜炎、皮膚炎、および関節炎を特徴とする小児の肉芽腫性疾患であるブラウ症候群/若年発症サルコイドーシスを引き起こす((2001) Nature Genetics 29, 19-20; (2005) Journal of Rheumatology 32, 373-375; (2005) Current Rheumatology Reports 7, 427-433; (2005) Blood 105, 1195-1197; (2005) European Journal of Human Genetics 13, 742-747; (2006) American Journal of Ophthalmology 142, 1089-1092; (2006) Arthritis & Rheumatism 54, 3337-3344; (2009) Arthritis & Rheumatism 60, 1797-1803; and (2010) Rheumatology 49, 194-196)。NOD2のLRRDドメインにおける変異は、クローン病に対する感受性に強く関連付けられている((2002) Am. J. Hum. Genet. 70, 845-857; (2004) European Journal of Human Genetics 12, 206-212; (2008) Mucosal Immunology (2008) 1 (Suppl 1), S5-S9. 1, S5-S9; (2008) Inflammatory Bowel Diseases 14, 295-302; (2008) Experimen

40

50

tal Dermatology 17, 1057-1058; (2008) British Medical Bulletin 87, 17-30; (2009) Inflammatory Bowel Diseases 15, 1145-1154および(2009) Microbes and Infection 11, 912-918)。NOD1の変異は、喘息((2005) Hum. Mol. Genet. 14, 935-941)および若年発症型および腸管外炎症性腸疾患と関連付けられている((2005) Hum. Mol. Genet. 14, 1245-1250)。遺伝子および機能的な研究からも、サルコイドーシス((2009) Journal of Clinical Immunology 29, 78-89および(2006) Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases 23, 23-29)およびウェゲナー肉芽腫症((2009) Diagnostic Pathology 4, 23)などのその他の様々な肉芽腫性障害におけるRIP2依存性のシグナル伝達の役割が示唆されている。

【0005】

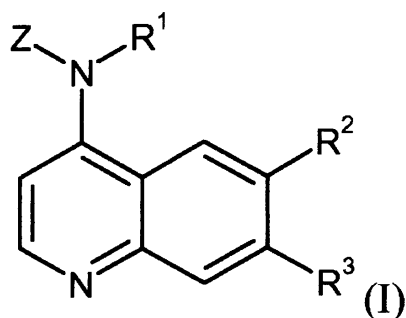
RIP2キナーゼ活性の強力な選択性小分子阻害剤は、RIP2依存性の炎症性シグナル伝達を遮断し、それによって、RIP2キナーゼ活性の増強および／または調節不全を特徴とする自己炎症疾患において治療上の利益をもたらすであろう。

【発明の概要】

【0006】

本発明は、6, 7-二置換-4-アミノキノリンを対象とする。具体的には、本発明は、式(I)の化合物またはその塩、特に、薬学上許容される塩：

【化1】



[式中、

R¹は、H、-SO₂(C₁-C₄アルキル)、-CO(C₁-C₄アルキル)、または(C₁-C₄アルキル)であり；

R²は、-SORᵃまたは-SO₂Rᵃであり、ここで、Rᵃは、置換されていてもよい(C₁-C₆)アルキル、(C₃-C₇)シクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリール基であり、ここで、

前記(C₁-C₆)アルキルは、それぞれ独立にシアノ、ヒドロキシル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)アルコキシ(C₂-C₆)アルコキシ、-CO₂H、-COO₂(C₁-C₄)アルキル、-SO₂(C₁-C₄)アルキル、-CONH₂、-CONH(C₁-C₄)アルキル、-NHC(=O)(C₁-C₄)アルキル、-CON(C₁-C₄)アルキル(C₁-C₄)アルキル、-N(C₁-C₄)アルキル(C(=O)(C₁-C₄)アルキル)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₄)アルキル、-NH₂SO₂(C₁-C₄)アルキル、-SO₂N(C₁-C₄)アルキル(C₁-C₄)アルキル、-N(C₁-C₄)アルキル(SO₂(C₁-C₄)アルキル)、アミノ、(C₁-C₄)アルキルアミノ、(C₁-C₄)アルキル(C₁-C₄)アルキルアミノ、C₃-C₇シクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、9～10員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキルおよび(フェニル)(C₁-C₄)アルキルアミノからなる群から選択される1または2個の基で置換されていてもよく、前記C₃-C₇シクロアルキル、フェニル、(フェニル)(C₁-C₄)アルキルアミノ、5～6員ヘテロアリール、9～10員ヘテロアリールまたは4～7員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立にハロゲン、-CF₃、(C₁-C₄)アルキル、ヒドロキシル(C₁-C₄)アルキルおよび(C₁-C₄)アルコキシからなる群から選択される1～3個の基で置換されていてもよく、

前記 ($C_3 - C_7$) シクロアルキルまたは4～7員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立にハロゲン、 $-CF_3$ 、ヒドロキシル、アミノ、($C_1 - C_4$ アルキル) アミノ、($C_1 - C_4$ アルキル) ($C_1 - C_4$ アルキル) アミノ、($C_1 - C_4$) アルキル、フェニル ($C_1 - C_4$) アルキル、ヒドロキシ ($C_1 - C_4$) アルキル、オキソ、($C_1 - C_4$) アルコキシ、および ($C_1 - C_4$) アルコキシ ($C_2 - C_4$) アルコキシからなる群から選択される1～3個の基で置換されていてもよく、かつ、

前記アリールまたはヘテロアリールは、それぞれ独立にハロゲン、 $-CF_3$ 、ヒドロキシル、アミノ、($C_1 - C_4$) アルキル、フェニル ($C_1 - C_4$) アルキル、ヒドロキシ ($C_1 - C_4$) アルキルおよび ($C_1 - C_4$) アルコキシからなる群から選択される1～3個の基で置換されていてもよく、

10

かつ、前記ヘテロアリールは、5～6員ヘテロアリールまたは9～10員ヘテロアリールであり、かつ、前記4～7員ヘテロシクロアルキルはいずれも、N、OおよびSからなる群から選択される1個のヘテロ原子を含有し、前記5～6員ヘテロアリールはいずれも、N、OおよびSからなる群から選択される1個のヘテロ原子を含有し、かつ、1または2個の窒素原子をさらに含有してもよく、かつ、前記9～10員ヘテロアリールはいずれも、N、OおよびSからなる群から選択される1個のヘテロ原子を含有し、かつ、1、2または3個の窒素原子をさらに含有してもよく；

R^3 は、ハロゲン、ヒドロキシ、($C_1 - C_4$) アルキル、($C_1 - C_4$) アルコキシ、ハロ ($C_1 - C_4$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_4$) アルコキシ、($C_1 - C_4$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_4$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_4$) アルコキシ ($C_2 - C_6$) アルコキシ、ハロ ($C_1 - C_4$) アルコキシ ($C_2 - C_6$) アルコキシ、ヒドロキシ ($C_1 - C_4$) アルキル、ヒドロキシ ($C_2 - C_6$) アルコキシ、シアノ ($C_1 - C_4$) アルキル、シアノ ($C_2 - C_6$) アルコキシ、または ($C_3 - C_6$) シクロアルコキシであり、ここで、前記ハロ ($C_1 - C_4$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_4$) アルコキシ、ハロ ($C_1 - C_4$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、またはハロ ($C_1 - C_4$) アルコキシ ($C_2 - C_6$) アルコキシは、2または3個のハロ原子を含有し、かつ、前記 ($C_3 - C_6$) シクロアルコキシ基の ($C_3 - C_6$) シクロアルキル部分は、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、($C_1 - C_6$) アルコキシおよび ($C_1 - C_4$) アルコキシ ($C_2 - C_6$) アルコキシからなる群から選択される基で置換されていてもよく；

20

30

Zは、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 で置換されたフェニルまたはアリール ($C_1 - C_4$) アルキルであり、ここで、

R^4 は、H、ハロゲン、シアノ、($C_1 - C_4$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_4$) アルキル、($C_1 - C_4$) アルコキシ、フェノキシ、フェニル ($C_1 - C_4$) アルコキシ、ヒドロキシル、ヒドロキシ ($C_1 - C_4$) アルキル、またはアミノカルボニルであり、ここで、前記フェノキシまたはフェニル ($C_1 - C_4$) アルコキシのフェニル部分は、それぞれ独立にハロゲン、 $-CF_3$ 、($C_1 - C_4$) アルキルおよび ($C_1 - C_4$) アルコキシからなる群から選択される1～3個の置換基で置換されていてもよく；かつ、

R^5 、 R^6 および R^7 はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-CF_3$ 、ヒドロキシ ($C_1 - C_4$) アルキル、($C_1 - C_4$) アルキルおよび ($C_1 - C_4$) アルコキシからなる群から選択されるか；あるいは

40

Zは、 R^8 、 R^9 および R^{10} で置換されたフェニルであり、ここで、

R^8 および R^9 は、隣接する原子上に位置し、それらが結合している原子と一緒にあって、それぞれ独立にN、OおよびSからなる群から選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有する5員複素環式基を形成し、この5員複素環式基は R^{11} で置換され；

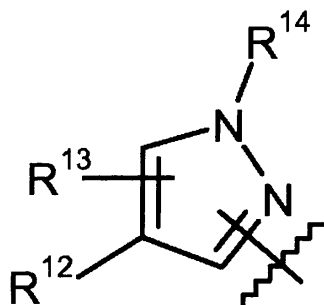
ここで、 R^{10} または R^{11} の一方は、H、ハロゲン、シアノ、($C_1 - C_4$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_4$) アルキル、($C_1 - C_4$) アルコキシ、フェノキシ、フェニル ($C_1 - C_4$) アルコキシ、ヒドロキシル、ヒドロキシ ($C_1 - C_4$) アルキル、またはアミノカルボニルであり、この場合、前記フェノキシまたはフェニル ($C_1 - C_4$) アルコキシのフェニル部分は、それぞれ独立にハロゲン、 $-CF_3$ 、($C_1 - C_4$) アルキル

50

および ($C_1 - C_4$) アルコキシからなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよく；かつ、

R^{10} または R^{11} の他方は、H、ヒドロキシル、ハロゲン、ハロ ($C_1 - C_4$) アルキル、ヒドロキシ ($C_1 - C_4$) アルキル、($C_1 - C_4$) アルキルまたは ($C_1 - C_4$) アルコキシであるか；あるいは

Z は、
【化 2】



10

を有するピラゾリルであり、ここで、

R^{12} は、メチルまたはトリフルオロメチル ($-CH_3$ または $-CF_3$) であり；

R^{13} は、H、メチル、ヒドロキシメチル、またはトリフルオロメチル ($-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ または $-CF_3$) であり；

20

R^{14} は、H または ($C_1 - C_3$) アルキルであるか；あるいは

R^{12} および R^{13} は、それらが結合している原子と一緒に、 R^{15} および R^{16} で置換された 6 員の炭素環または複素環を形成し、ここで、前記複素環は 1 個の窒素原子を含有し；

ここで、 R^{15} および R^{16} はそれぞれ独立に、H、ハロゲン、シアノ、($C_1 - C_4$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_4$) アルキル、($C_1 - C_4$) アルコキシ、フェノキシ、フェニル ($C_1 - C_4$) アルコキシ、ヒドロキシル、ヒドロキシ ($C_1 - C_4$) アルキル、およびアミノカルボニルからなる群から選択され、ここで、前記フェノキシまたはフェニル ($C_1 - C_4$) アルコキシのフェニル部分は、それぞれ独立にハロゲン、 $-CF_3$ 、($C_1 - C_4$) アルキルおよび ($C_1 - C_4$) アルコキシからなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよく、

30

ただし、前記化合物は N - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - メトキシ - 6 - [(2 - メトキシエチル) スルフィニル] - 4 - キノリンアミンまたは 3 - [[7 - ブロモ - 6 - (メチルスルホニル) - 4 - キノリニル] アミノ] - 4 - メチルフェノールではない] を対象とする。

【0007】

式 (I) の化合物、またはその塩、特に、薬学上許容される塩は、RIP2 キナーゼの阻害剤である。

【0008】

よって、本発明はまた RIP2 キナーゼを阻害する方法を対象とし、該方法は、細胞を式 (I) の化合物またはその塩、特に、薬学上許容される塩と接触させることを含んでなる。

40

【0009】

本発明はさらに、RIP2 キナーゼにより媒介される疾患または障害を治療する方法を対象とし、該方法は、治療上有効な量の式 (I) の化合物またはその塩、特に、薬学上許容される塩を、それを必要とする患者 (ヒトまたはその他の哺乳動物、特に、ヒト) に投与することを含んでなる。RIP2 キナーゼにより媒介される疾患または障害の例としては、ブドウ膜炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、若年発症型および腸管外炎症性腸疾患、ならびにサルコイドーシス、ブラウ症候群、若年発症サルコイドーシスおよびウェゲナー肉芽腫症などの肉芽腫性障害が挙げられる。

50

【0010】

本発明はさらに、式（I）の化合物またはその塩、特に、薬学上許容される塩と薬学上許容される賦形剤とを含んでなる医薬組成物を対象とする。特に、本発明は、RIP2キナーゼにより媒介される疾患または障害の治療のための医薬組成物を対象とし、該組成物は、式（I）の化合物またはその塩、特に、薬学上許容される塩と薬学上許容される賦形剤とを含んでなる。

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1】ラットに実施例1の化合物を予め投与し、次いで、L18-MDPを投与した後に得られたラット全血サンプルにおける、複合サイトカイン応答を示す。

10

【図2】ラットに実施例5の化合物を予め投与し、次いで、L18-MDPを投与した後に得られたラット全血サンプルにおける、複合サイトカイン応答を示す。

【図3】ラットに実施例23の化合物を予め投与し、次いで、L18-MDPを投与した後に得られたラット全血サンプルにおける、IL-8サイトカイン応答を示す。

【図4】ラットに実施例31の化合物を予め投与し、次いで、L18-MDPを投与した後に得られたラット全血サンプルにおける、IL-8サイトカイン応答を示す。

【発明の詳細な説明】

【0012】

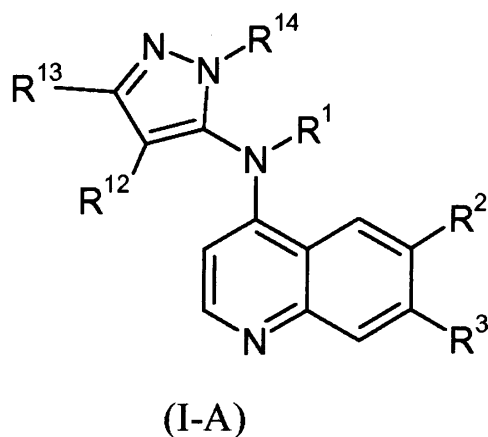
本明細書を通して提供される式（I）の様々な基および置換基に対する選択的定義は、本明細書に開示される各化合物種を個々に、ならびに1以上の化合物種の群を、特に記述することを意図している。本発明の範囲は、これらの基および置換基の定義のいずれの組合せも含む。本発明の化合物は、当業者に理解されるように、「化学的に安定」であることが想定されるもののみである。

20

【0013】

また、当業者には、Zがピラゾリルである場合、本発明の化合物は、式（I-A）および式（I-B）：

【化3】

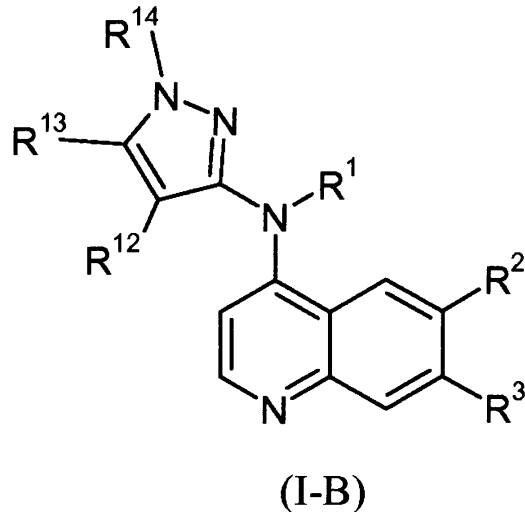


30

(I-A)

40

【化 4】



10

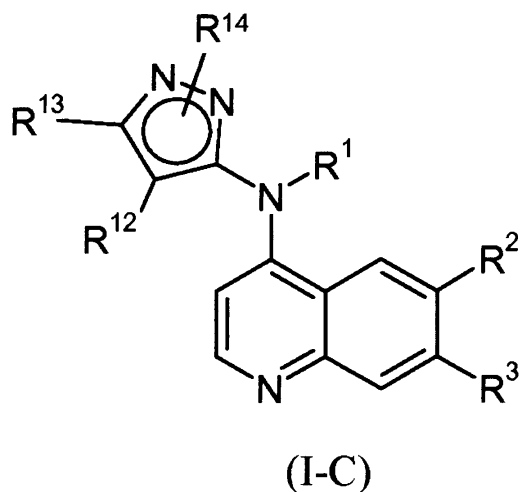
で表されるピラゾール異性体として存在し得ることが認識できるであろう。

【0014】

R^{1-4} がHである場合、本発明の化合物は、互変異性体（I-A）および（I-B）として存在してもよく、式（I-C）：

20

【化 5】



30

として表すことができる。

【0015】

R^{1-4} が（ $C_1 - C_3$ ）アルキルである場合、本発明の化合物は、式（I-A）または式（I-B）で表される位置異性体のいずれか一つとして、またはその混合物として存在し得る。

40

【0016】

さらに、当業者には、本発明の化合物は、さらなる置換に応じて、他の互変異性形でも存在し得ることが認識できるであろう。本明細書に記載の化合物の総ての互変異性形が本発明の範囲に包含されるものとする。本発明のある命名された化合物を指す場合にはいつも、その命名化合物の総ての互変異性体およびその命名化合物の互変異性体の混合物を包含するものとする理解されるべきである。

【0017】

本明細書において、用語「アルキル」は、飽和、直鎖または分岐型炭化水素部分を表す。アルキルの例としては、限定されるものではないが、メチル（Me）、エチル（Et）、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*s*-ブチル、イソブチル、*t*-ブチルおよ

50

びペンチルが挙げられる。用語「 C_1-C_4 アルキル」は、1～4個の炭素原子を含有するアルキル基または部分を意味する。

【0018】

「ハロアルキル」または「ヒドロキシアルキル」または「アリアルアルキル」など、用語「アルキル」が他の置換基と組み合わせて用いられる場合、用語「アルキル」は、二価の直鎖または分岐鎖炭化水素基を包含するものとする。例えば、「アリアルアルキル」は、そのアルキル部分が二価の直鎖または分岐鎖炭素基であり、かつ、そのアリアル部分が本明細書に定義される通りであって、ベンジル基（ $-CH_2-$ フェニル）に存在する結合配置により表される、 $-$ アルキルアリアル基を意味するものとし；「ハロ（ C_1-C_4 ）アルキル」または「（ C_1-C_4 ）ハロアルキル」は、1～4個の炭素原子を含有するアルキル部分の1以上の炭素原子に、同一であっても異なってもよい1以上のハロゲン原子を有する基を意味するものとし、これは直鎖または分岐鎖炭素基であり、トリフルオロメチル基（ $-CF_3$ ）によって表される。

10

【0019】

本明細書において、用語「シクロアルキル」は、非芳香族、飽和、環状炭化水素環を意味する。用語「（ C_3-C_8 ）シクロアルキル」は、3～8個の環炭素を有する非芳香族環状炭化水素環を意味する。本発明において有用な「（ C_3-C_8 ）シクロアルキル」基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルが挙げられる。

20

【0020】

「アルコキシ」は、酸素連結原子を介して結合したアルキル基を含有する基を意味する。用語「（ C_1-C_4 ）アルコキシ」は、酸素連結原子を介して結合した少なくとも1個から最大4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖炭化水素基を意味する。本発明において有用な「（ C_1-C_4 ）アルコキシ」基の例としては、限定されるものではないが、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、 s -ブトキシ、イソブトキシ、および t -ブトキシが挙げられる。

【0021】

「アリアル」は、6～10個の炭素環原子を含有する芳香族、一価単環式または二環式炭化水素基を含んでなる基または部分を表し、これは縮合した1以上のシクロアルキル環であってもよい。

30

【0022】

一般に、本発明の化合物において、アリアルはフェニルである。

【0023】

複素環式基はヘテロアリアルまたはヘテロシクロアルキル基であり得る。

【0024】

「ヘテロシクロアルキル」は、非芳香族、一価単環式または二環式基を含んでなる基または部分を表し、これは飽和または部分不飽和であり、特に断りのない限り、3～10個の環原子を含有し、窒素、酸素および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を含む。ヘテロシクロアルキルの例としては、限定されるものではないが、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル（またはピロリジニル）、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロ-2H-1,4-チアジニル、テトラヒドロフリル（またはテトラヒドロフラニル）、ジヒドロフリル、オキサゾリニル、チアゾリニル、ピラゾリニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、1,3-ジオキサニル、1,3-ジオキサニル、1,4-ジオキサニル、1,3-オキサチオラニル、1,3-オキサチアニル、1,3-ジチアニル、アザビシクロ[3.2.1]オクチル、アザビシクロ[3.3.1]ノニル、アザビシクロ[4.3.0]ノニル、オキサビシクロ[2.2.1]ヘプチルおよび1,5,9-トリアザシクロドデシルが挙げられる。

40

【0025】

本発明の化合物のいくつかでは、ヘテロシクロアルキル基は、1個のヘテロ原子を含有する4員ヘテロシクロアルキル基、例えば、オキセタニル、チエタニルおよびアゼチジニ

50

ルを含む。

【0026】

本発明の他の化合物では、ヘテロシクロアルキル基としては、窒素、酸素および硫黄から選択される1個のヘテロ原子を含有し、かつ、1もしくは2個の更なる窒素原子を含有するか、または1個の更なる酸素もしくは硫黄原子を含有してもよい、5員ヘテロシクロアルキル基が挙げられ、例えば、ピロリジル（またはピロリジニル）、テトラヒドロフリル（またはテトラヒドロフラニル）、テトラヒドロチエニル、ジヒドロフリル、オキサゾリニル、チアゾリニル、イミダゾリニル、ピラゾリニル、1, 3-ジオキサソラニル、および1, 3-オキサチオラン-2-オン-イルが挙げられる。

【0027】

本発明の他の化合物では、ヘテロシクロアルキル基としては、窒素、酸素および硫黄から選択される1個のヘテロ原子を含有し、かつ、1もしくは2個の更なる窒素原子または1個の更なる酸素もしくは硫黄原子を含有してもよい、6員ヘテロシクロアルキル基が挙げられ、例えば、ピペリジル（またはピペリジニル）、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1, 1-ジオキソイド-チオモルホリン-4-イル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロ-2H-1, 4-チアジニル、1, 4-ジオキサニル、1, 3-オキサチアニル、および1, 3-ジチアニルが挙げられる。

【0028】

「ヘテロアリール」は、窒素、酸素および硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を含む5~10個の環原子を含有する芳香族一価単環式または二環式基を含んでなる基または部分を表す。この用語はまた、窒素、酸素および硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を含む5~10個の環原子を含有する、ヘテロシクロアルキル環部分と縮合したアリール環部分を含有する二環式複素環式アリール化合物を包含する。ヘテロアリールの例としては、限定されるものではないが、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、フリル（またはフラニル）、イソチアゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、ピリジル（またはピリジニル）、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、テトラジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、ベンゾ [b] チエニル、イソベンゾフリル、2, 3-ジヒドロベンゾフリル、クロメニル、クロマニル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフトリジニル、キンゾリニル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、テトラヒドロキノリニル、シンノリニル、プテリジニル、およびイソチアゾリルが挙げられる。

【0029】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物中に存在するヘテロアリール基は、5員および/または6員単環式ヘテロアリール基である。選択される5員ヘテロアリール基は、1個の窒素、酸素または硫黄環ヘテロ原子を含有し、かつ、1、2または3個の更なる窒素環原子を含有してもよい。選択される6員ヘテロアリール基は、1、2、3または4個の窒素環ヘテロ原子を含有する。選択される5員または6員ヘテロアリール基としては、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、フリル（フラニル）、イソチアゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、トリアゾリルおよびテトラゾリル、またはピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニルおよびトリアジニルが挙げられる。

【0030】

他の実施形態では、本発明の化合物中に存在するヘテロアリール基は、9員または10員単環式ヘテロアリール基である。選択される9~10員ヘテロアリール基は、1個の窒素、酸素または硫黄環ヘテロ原子を含有し、かつ、1、2、3または4個の更なる窒素環原子を含有してもよい。

【0031】

本発明の化合物のいくつかでは、ヘテロアリール基は9員ヘテロアリール基を含み、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、インドリル、インドリニル、イソインドリル、イソイン

10

20

30

40

50

ドリニル、インダゾリル、インドリジニル、イソベンゾフリル、2, 3-ジヒドロベンゾフリル、ベンゾキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンズチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、1, 3-ベンゾキサチオール-2-オン-イル(2-オキソ-1, 3-ベンゾキサチオリル)、プリニルおよびイミダゾピリジニルが挙げられる。

【0032】

本発明の化合物のいくつかでは、ヘテロアリール基は10員ヘテロアリール基を含み、クロメニル、クロマニル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、ナフトリジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、4H-キノリジニル、テトラヒドロキノリニル、シンノリニル、およびプテリジニルが挙げられる。

10

【0033】

用語 複素環、複素環式、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルは、環窒素ヘテロ原子が酸化されていてもよい(例えば、N-オキシドを含む複素環式基、例えば、ピリジン-N-オキシド)、または環硫黄ヘテロ原子が酸化されていてもよい(例えば、スルホンまたはスルホキシド部分を含む複素環式基、例えば、テトラヒドロチエニル-1-オキシド(テトラヒドロチエニルスルホキシド)またはテトラヒドロチエニル-1, 1-ジオキシド(テトラヒドロチエニルスルホン))、安定な複素環式基を包含することが意図されたと理解すべきである。

【0034】

「オキソ」は、二重結合酸素部分を表し、例えば、炭素原子へ直接結合した場合には、カルボニル部分($C=O$)を形成する。用語「ハロゲン」および「ハロ」は、クロロ、フルオロ、ブロモまたはヨード置換基を表す。「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、 $-OH$ 基を意味するものとする。

20

【0035】

本明細書において、用語「本発明の化合物」は、いずれの形態であれ、すなわち、いずれの塩または非塩形態(例えば、遊離の酸もしくは遊離塩基の形態として、またはその塩、特に、薬学上許容される塩として)、およびそのいずれの物理的形態(例えば、非固体形態(例えば、液体または半固体形態)、および固体形態(例えば、非晶質もしくは結晶形態、特定の多形形態、水和物(例えば、一水和物、二水和物、および半水和物)を含む溶媒和物)の、上記で定義された式(I)の化合物、および種々の形態の混合物を意味する。

30

【0036】

本明細書において、用語「置換されていてもよい(optionally substituted)」とは、非置換基であるか、または環(例えば、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリール環)、および1以上の指定された置換基で置換された基または環を意味する。

【0037】

本発明はさらに、式(I)の化合物、またはその塩、特に、薬学上許容される塩を対象とし、ここで、

R^1 が、 H 、 $-SO_2$ (C_1-C_4 アルキル)、 $-CO$ (C_1-C_4 アルキル)、または(C_1-C_4 アルキル)であり；

40

R^2 が、 $-SOR^a$ または $-SO_2R^a$ であり、ここで、 R^a は、置換されていてもよい(C_1-C_6)アルキル、(C_3-C_7)シクロアルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、

前記(C_1-C_6)アルキルは、それぞれ独立にシアノ、ヒドロキシル、(C_1-C_6)アルコキシ、(C_1-C_6)アルコキシ(C_2-C_6)アルコキシ、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ (C_1-C_4)アルキル、 $-SO_2$ (C_1-C_4 アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ (C_1-C_4 アルキル)、 $-CON$ (C_1-C_4 アルキル)(C_1-C_4 アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH$ (C_1-C_4 アルキル)、 $-SO_2N$ (C_1-C_4 アルキル)(C_1-C_4 アルキル)、アミノ、(C_1-C_4 アルキル)アミノ、(C_1-C

50

4 アルキル) ($C_1 - C_4$ アルキル) アミノ、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、フェニル、5～6 員ヘテロアリール、9～10 員ヘテロアリール、4～7 員ヘテロシクロアルキルおよび (フェニル) ($C_1 - C_4$ アルキル) アミノからなる群から選択される 1 または 2 個の基で置換されていてもよく、ここで、前記 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、フェニル、(フェニル) ($C_1 - C_4$ アルキル) アミノ、5～6 員ヘテロアリール、9～10 員ヘテロアリールまたは 4～7 員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立にハロゲン、 $-CF_3$ 、($C_1 - C_4$) アルキル、ヒドロキシ ($C_1 - C_4$) アルキルおよび ($C_1 - C_4$) アルコキシからなる群から選択される 1～3 個の基で置換されていてもよく、

前記 ($C_3 - C_7$) シクロアルキルまたは 4～7 員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立にハロゲン、 $-CF_3$ 、ヒドロキシル、アミノ、($C_1 - C_4$) アルキル、フェニル ($C_1 - C_4$) アルキル、ヒドロキシ ($C_1 - C_4$) アルキル、オキソおよび ($C_1 - C_4$) アルコキシからなる群から選択される 1～3 個の基で置換されていてもよく、かつ、

10

前記アリールまたはヘテロアリールは、それぞれ独立にハロゲン、 $-CF_3$ 、ヒドロキシル、アミノ、($C_1 - C_4$) アルキル、フェニル ($C_1 - C_4$) アルキル、ヒドロキシ ($C_1 - C_4$) アルキルおよび ($C_1 - C_4$) アルコキシからなる群から選択される 1～3 個の基で置換されていてもよく、

かつ、ここで、前記ヘテロアリールは、5～6 員ヘテロアリールまたは 9～10 員ヘテロアリールであり、かつ、前記 4～7 員ヘテロシクロアルキルはいずれも、N、O および S からなる群から選択される 1 個のヘテロ原子を含有し、前記 5～6 員ヘテロアリールはいずれも、N、O および S からなる群から選択される 1 個のヘテロ原子を含有し、かつ、1 または 2 個の窒素原子をさらに含有してもよく、かつ、前記 9～10 員ヘテロアリールはいずれも、N、O および S からなる群から選択される 1 個のヘテロ原子を含有し、かつ、1、2 または 3 個の窒素原子をさらに含有してもよく；

20

R^3 が、ハロゲン、ヒドロキシ、($C_1 - C_4$) アルキル、($C_1 - C_4$) アルコキシ、ハロ ($C_1 - C_4$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_4$) アルコキシ、($C_1 - C_4$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_4$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_4$) アルコキシ ($C_2 - C_6$) アルコキシ、ハロ ($C_1 - C_4$) アルコキシ ($C_2 - C_6$) アルコキシ、ヒドロキシ ($C_1 - C_4$) アルキル、ヒドロキシ ($C_2 - C_6$) アルコキシ、シアノ ($C_1 - C_4$) アルキル、シアノ ($C_2 - C_6$) アルコキシ、または ($C_3 - C_6$) シクロアルコキシであり、ここで、前記ハロ ($C_1 - C_4$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_4$) アルコキシ、ハロ ($C_1 - C_4$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、またはハロ ($C_1 - C_4$) アルコキシ ($C_2 - C_6$) アルコキシは、2 または 3 個のハロ原子を含有し、かつ、ここで、前記 ($C_3 - C_6$) シクロアルコキシ基の ($C_3 - C_6$) シクロアルキル部分は、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、($C_1 - C_6$) アルコキシおよび ($C_1 - C_4$) アルコキシ ($C_2 - C_6$) アルコキシからなる群から選択される基で置換されていてもよく；

30

Z は、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 で置換されたフェニルまたはアリール ($C_1 - C_4$) アルキルであり、ここで、

R^4 は、H、ハロゲン、シアノ、($C_1 - C_4$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_4$) アルキル、($C_1 - C_4$) アルコキシ、フェノキシ、フェニル ($C_1 - C_4$) アルコキシ、ヒドロキシル、ヒドロキシ ($C_1 - C_4$) アルキル、またはアミノカルボニルであり、ここで、前記フェノキシまたはフェニル ($C_1 - C_4$) アルコキシのフェニル部分は、それぞれ独立にハロゲン、 $-CF_3$ 、($C_1 - C_4$) アルキルおよび ($C_1 - C_4$) アルコキシからなる群から選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよく；かつ、

40

R^5 、 R^6 および R^7 はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-CF_3$ 、ヒドロキシ ($C_1 - C_4$) アルキル、($C_1 - C_4$) アルキルおよび ($C_1 - C_4$) アルコキシからなる群から選択されるか；あるいは

Z は、 R^8 、 R^9 および R^{10} で置換されたフェニルであり、ここで、

R^8 および R^9 は、隣接する原子上に位置し、それらが結合している原子と一緒にな

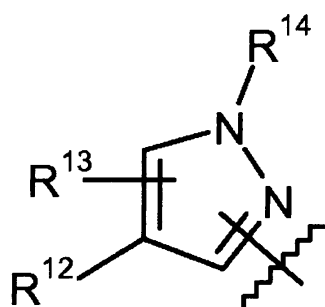
50

て、それぞれ独立にN、OおよびSからなる群から選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有する5員複素環式基を形成し、この5員複素環式基は R^{11} で置換され；

ここで、 R^{10} または R^{11} の一方は、H、ハロゲン、シアノ、 (C_1-C_4) アルキル、ハロ (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) アルコキシ、フェノキシ、フェニル (C_1-C_4) アルコキシ、ヒドロキシル、ヒドロキシ (C_1-C_4) アルキル、またはアミノカルボニルであり、ここで、前記フェノキシまたはフェニル (C_1-C_4) アルコキシのフェニル部分は、それぞれ独立にハロゲン、 $-CF_3$ 、 (C_1-C_4) アルキルおよび (C_1-C_4) アルコキシからなる群から選択される1～3個の置換基で置換されていてもよく；かつ、

R^{10} または R^{11} の他方は、H、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-CF_3$ 、ヒドロキシ (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) アルキルまたは (C_1-C_4) アルコキシであるか；あるいは

Zは、
【化6】



を有するピラゾリルであり、ここで、

R^{12} は、メチルまたはトリフルオロメチル $(-CH_3)$ または $(-CF_3)$ であり；

R^{13} は、H、メチルまたはトリフルオロメチル $(-CH_3)$ または $(-CF_3)$ であり；

R^{14} は、Hまたは (C_1-C_3) アルキルであるか；あるいは

R^{12} および R^{13} は、それらが結合している原子と一緒に、 R^{15} および R^{16} で置換された6員の炭素環または複素環を形成し、ここで、前記複素環は1個の窒素原子を含有し；

ここで、 R^{15} および R^{16} はそれぞれ独立に、H、ハロゲン、シアノ、 (C_1-C_4) アルキル、ハロ (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) アルコキシ、フェノキシ、フェニル (C_1-C_4) アルコキシ、ヒドロキシル、ヒドロキシ (C_1-C_4) アルキル、およびアミノカルボニルからなる群から選択され、ここで、前記フェノキシまたはフェニル (C_1-C_4) アルコキシのフェニル部分は、それぞれ独立にハロゲン、 $-CF_3$ 、 (C_1-C_4) アルキルおよび (C_1-C_4) アルコキシからなる群から選択される1～3個の置換基で置換されていてもよく、ただし、この化合物はN-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-[(2-メトキシエチル)スルフィニル]-4-キノリンアミンまたは3-[[7-ブロモ-6-(メチルスルホニル)-4-キノリニル]アミノ]-4-メチルフェノール(WO 98/13350およびBioorg. Med. Chem. Lett. (2007), 17(21), 5886-5893参照)ではない。

【0038】

本発明の一実施形態では、 R^1 はHである。他の実施形態では、 R^1 は $-SO_2(C_1-C_4)$ アルキルまたは $-CO(C_1-C_4)$ アルキル、具体的には、 $-SO_2CH_3$ または $-COCH_3$ である。他の実施形態では、 R^1 は (C_1-C_2) アルキル、具体的には、 $-CH_3$ である。特定の実施形態では、 R^1 はHまたは $-CH_3$ であり、一般には、 R^1 はHである。

【0039】

別の実施形態では、 R^2 は $-SOR^a$ である。さらに別の実施形態では、 R^2 は $-SO$

$_2 R^a$ である。

【0040】

さらなる実施形態では、 R^a は、(C_1-C_6)アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリールまたはフェニルであり；

ここで、前記(C_1-C_6)アルキルは、それぞれ独立にヒドロキシル、(C_1-C_4)アルコキシ、(C_1-C_4)アルコキシ(C_2-C_4)アルコキシ、アミノ、(C_1-C_4 アルキル)アミノ、(C_1-C_4 アルキル)(C_1-C_4 アルキル)アミノ、(フェニル)(C_1-C_4 アルキル)アミノ、 $-CO_2$ (C_1-C_4)アルキル、 $-CONH_2$ 、 $-SO_2$ (C_1-C_4)アルキル、および C_3-C_6 シクロアルキル、フェニル、4～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、または9～10員ヘテロアリールからなる群から選択される1または2個の置換基で置換されていてもよく、ここで、前記 C_3-C_6 シクロアルキル、フェニル、4～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、または9～10員ヘテロアリールは、それぞれ独立にハロゲン、 $-CF_3$ 、ヒドロキシル、アミノ、(C_1-C_4)アルキル、フェニル(C_1-C_4)アルキル、ヒドロキシ(C_1-C_4)アルキルおよび(C_1-C_4)アルコキシからなる群から選択される1～3個の基で置換されていてもよく；かつ、

ここで、前記 C_3-C_6 シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリールまたはフェニルは、それぞれ独立にハロゲン、 $-CF_3$ 、ヒドロキシル、アミノ、(C_1-C_4)アルキル、フェニル(C_1-C_4)アルキル、ヒドロキシ(C_1-C_4)アルキルおよび(C_1-C_4)アルコキシからなる群から選択される1～3個の基で置換されていてもよい。

【0041】

さらなる実施形態では、 R^a は(C_1-C_6)アルキルであり、ここで、前記(C_1-C_6)アルキルは、それぞれ独立にヒドロキシル、(C_1-C_4)アルコキシ、(C_1-C_4)アルコキシ(C_2-C_4)アルコキシ、アミノ、(C_1-C_4 アルキル)アミノ、(C_1-C_4 アルキル)(C_1-C_4 アルキル)アミノ、(フェニル)(C_1-C_4 アルキル)アミノ、 $-CO_2$ (C_1-C_4)アルキル、 $-CONH_2$ 、 $-SO_2$ (C_1-C_4)アルキル、および C_3-C_6 シクロアルキル、フェニル、4～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、または9～10員ヘテロアリールからなる群から選択される1または2個の置換基で置換されていてもよく、ここで、前記 C_3-C_6 シクロアルキル、フェニル、4～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、または9～10員ヘテロアリールは、それぞれ独立にハロゲン、 $-CF_3$ 、ヒドロキシル、アミノ、(C_1-C_4)アルキル、フェニル(C_1-C_4)アルキル、ヒドロキシ(C_1-C_4)アルキルおよび(C_1-C_4)アルコキシからなる群から選択される1～3個の基で置換されていてもよい。

【0042】

さらなる実施形態では、 R^a は、 C_3-C_6 シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリールまたはフェニルであり、ここで、前記 C_3-C_6 シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリールまたはフェニルは、それぞれ独立にハロゲン、 $-CF_3$ 、ヒドロキシル、アミノ、(C_1-C_4)アルキル、フェニル(C_1-C_4)アルキル、ヒドロキシ(C_1-C_4)アルキルおよび(C_1-C_4)アルコキシからなる群から選択される1～3個の基で置換されていてもよい。

【0043】

R^a がヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール基である場合には、このヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール基は、環炭素原子により $-SOR^a$ または $-SO_2R^a$ 部分の硫黄原子に結合していると理解すべきである。

【0044】

なおさらなる実施形態では、 R^a は(C_1-C_4)アルキルであり、ここで、前記(C_1-C_4)アルキルは、それぞれ独立にヒドロキシル、(C_1-C_2)アルコキシ、(C_1-C_2)アルコキシ(C_2-C_3)アルコキシ、アミノ、(C_1-C_3 アルキル)ア

ミノー、(C₁ - C₃ アルキル) (C₁ - C₂ アルキル) アミノー、C₃ - C₆ シクロアルキル ((C₁ - C₄) アルキルまたはヒドロキシ (C₁ - C₄) アルキルで置換されていてもよい)、4～6 員ヘテロシクロアルキル ((C₁ - C₄) アルキルで置換されていてもよい)、5～6 員ヘテロアリール ((C₁ - C₄) アルキルで置換されていてもよい)、フェニル、または9～10 員ヘテロアリールからなる群から選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい。

【0045】

なおさらなる実施形態では、R^a は、C₃ - C₆ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリールまたはフェニルであり、ここで、

前記 C₃ - C₆ シクロアルキルは、それぞれ独立にヒドロキシル、(C₁ - C₄) アルキル、(C₁ - C₂) アルコキシ、(C₁ - C₂) アルコキシ (C₂ - C₃) アルコキシー、アミノ、(C₁ - C₃ アルキル) アミノー、および (C₁ - C₃ アルキル) (C₁ - C₂ アルキル) アミノーからなる群から選択される1または2個の置換基で置換されていてもよく、

前記 4～6 員ヘテロシクロアルキルは、(C₁ - C₄) アルキルまたはベンジルからなる群から独立に選択される1または2個の基で置換されていてもよく、ここで、前記 4～6 員ヘテロシクロアルキルは、N、O および S からなる群から選択される1個のヘテロ原子を含有し、

前記 5～6 員ヘテロアリールは、(C₁ - C₄) アルキルまたはヒドロキシ (C₁ - C₄) アルキルで置換されていてもよく、ここで、前記 5～6 員ヘテロアリールは、N、O および S からなる群から選択される1個のヘテロ原子を含有するか、または1個の窒素原子と、N、O および S からなる群から選択される第2の1個のヘテロ原子とを含有し、更なるヘテロ原子としての窒素原子を含有してもよく、かつ、

前記フェニルは、アミノで置換されていてもよい。

【0046】

なおさらなる実施形態では、R^a は (C₁ - C₄) アルキルであり、ここで、前記 (C₁ - C₄) アルキルは、それぞれ独立にヒドロキシル、(C₁ - C₂) アルコキシ、(C₁ - C₂) アルコキシ (C₂ - C₃) アルコキシー、アミノ、(C₁ - C₃ アルキル) アミノー、(C₁ - C₃ アルキル) (C₁ - C₂ アルキル) アミノー、C₃ - C₆ シクロアルキル ((C₁ - C₄) アルキルまたはヒドロキシ (C₁ - C₄) アルキルで置換されていてもよい)、4～6 員ヘテロシクロアルキル ((C₁ - C₄) アルキルで置換されていてもよい)、5～6 員ヘテロアリール ((C₁ - C₄) アルキルで置換されていてもよい)、フェニル、および9～10 員ヘテロアリールからなる群から選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい。

【0047】

なおさらなる実施形態では、R^a は (C₁ - C₄) アルキルであり、ここで、前記 (C₁ - C₄) アルキルは、ヒドロキシル、(C₁ - C₂) アルコキシ、(C₁ - C₂) アルコキシ (C₂ - C₃) アルコキシー、アミノ、(C₁ - C₃ アルキル) アミノー、および (C₁ - C₃ アルキル) (C₁ - C₂ アルキル) アミノーからなる群から選択される置換基で置換されていてもよい。

【0048】

なおさらなる実施形態では、R^a は C₃ - C₆ シクロアルキルであり、ここで、前記 C₃ - C₆ シクロアルキルは、それぞれ独立にヒドロキシル、(C₁ - C₄) アルキル、(C₁ - C₂) アルコキシ、(C₁ - C₂) アルコキシ (C₂ - C₃) アルコキシー、アミノ、(C₁ - C₃ アルキル) アミノー、および (C₁ - C₃ アルキル) (C₁ - C₂ アルキル) アミノーからなる群から選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい。

【0049】

なおさらなる実施形態では、R^a は 4～6 員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記 4～6 員ヘテロシクロアルキルは、(C₁ - C₄) アルキルまたはベンジルからなる群

10

20

30

40

50

から選独立に択される1または2個の基で置換されていてもよく、ここで、前記4～6員ヘテロシクロアルキルは、N、OおよびSからなる群から選択される1個のヘテロ原子を含有する。

【0050】

なおさらなる実施形態では、 R^a は、1または2個の独立に選択される(C_1-C_4)アルキル基で置換されていてもよい5～6員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記5～6員ヘテロシクロアルキルは、N、OおよびSからなる群から選択される1個のヘテロ原子を含有する。特定の実施形態では、置換されていてもよい5～6員ヘテロシクロアルキルは、1個の酸素ヘテロ原子を含有する。

【0051】

なおさらなる実施形態では、 R^a は5～6員ヘテロアリールであり、ここで、前記5～6員ヘテロアリールは、(C_1-C_4)アルキルまたはヒドロキシ(C_1-C_4)アルキルで置換されていてもよく、ここで、前記5～6員ヘテロアリールは、N、OおよびSからなる群から選択される1個のヘテロ原子を含有するか、または1個の窒素原子と、N、OおよびSからなる群から選択される第2のヘテロ原子とを含有し、かつ、1個の更なる窒素原子を含有してもよい。なおさらなる実施形態では、 R^a は、(C_1-C_4)アルキルまたはヒドロキシ(C_1-C_4)アルキルで置換されていてもよい6員ヘテロアリールであり、ここで、前記6員ヘテロアリールは1または2個の窒素原子を含有する。

【0052】

なおさらなる実施形態では、 R^a はフェニルであり、ここで、前記フェニルは、アミノで置換されていてもよい。

【0053】

なおさらなる実施形態では、 R^a は5～6員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記5～6員ヘテロシクロアルキルは、1または2個の独立に選択される(C_1-C_4)アルキル基で置換されていてもよく、ここで、前記5～6員ヘテロシクロアルキル基は、N、OおよびSからなる群から選択される1個のヘテロ原子を含有する。

【0054】

なおさらなる実施形態では、 R^a は、(C_1-C_4)アルキル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルまたはピペリジニルであり、ここで、

前記(C_1-C_4)アルキルは、ヒドロキシル、(C_1-C_2)アルコキシ、(C_1-C_2)アルコキシ(C_2-C_3)アルコキシ、アミノ、(C_1-C_3 アルキル)アミノ、(C_1-C_3 アルキル)(C_1-C_2 アルキル)アミノ、および C_3-C_6 シクロアルキル((C_1-C_4)アルキルまたはヒドロキシ(C_1-C_4)アルキルで置換されていてもよい)からなる群から選択される置換基で置換されていてもよく、かつ、

前記テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルまたはピペリジニルは、ハロゲン、 $-CF_3$ 、ヒドロキシル、アミノ、(C_1-C_4)アルキル、フェニル(C_1-C_4)アルキル、ヒドロキシ(C_1-C_4)アルキルおよび(C_1-C_4)アルコキシからなる群から独立に選択される1または2個の基で置換されていてもよい。

【0055】

別の実施形態では、 R^a は、非置換(C_1-C_4)アルキル、またはヒドロキシル、(C_1-C_2)アルコキシ、および(C_1-C_2)アルコキシ(C_2-C_3)アルコキシからなる群から選択される置換基で置換された(C_1-C_4)アルキルである。さらに別の実施形態では、 R^a はテトラヒドロピラニルであり、ここで、前記テトラヒドロピラニル基は、1または2個の独立に選択される(C_1-C_4)アルキル基で置換されていてもよい。さらに別の実施形態では、 R^a はテトラヒドロフラニルであり、ここで、前記テトラヒドロフラニル基は、1または2個の独立に選択される(C_1-C_4)アルキル基で置換されていてもよい。さらに別の実施形態では、 R^a はピペリジニルであり、ここで、前記ピペリジニル基は、1または2個の独立に選択される(C_1-C_4)アルキル基で置換されていてもよい。

【0056】

特定の実施形態では、 R^a は、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、2, 2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、(3R, 4R)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、または(2R, 6S)-2, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルである。

【0057】

選択された実施形態では、 R^a は、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、またはテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルである。他の特定の実施形態では、 R^a は、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、テトラヒドロフラン-3-イル、または1-メチル-ピペリジン-4-イルである。

【0058】

別の実施形態では、 R^3 は、ハロゲン、ヒドロキシ、 (C_1-C_4) アルキル、ハロ (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) アルコキシ、ハロ (C_1-C_4) アルコキシ、 (C_1-C_4) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_4) アルコキシ (C_2-C_6) アルコキシ、ヒドロキシ (C_1-C_4) アルキル、またはヒドロキシ (C_2-C_6) アルコキシである。さらに別の実施形態では、 R^3 は、ハロゲン、ヒドロキシ、 (C_1-C_4) アルキル、ハロ (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) アルコキシ、 (C_1-C_4) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_4) アルコキシ (C_2-C_6) アルコキシ、ヒドロキシ (C_1-C_4) アルキル、またはヒドロキシ (C_2-C_6) アルコキシである。さらなる実施形態では、 R^3 は、ハロゲン、ヒドロキシ、 (C_1-C_3) アルキル、ハロ (C_1-C_2) アルキル、 (C_1-C_3) アルコキシ、ハロ (C_1-C_3) アルコキシ、 (C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルキル、 (C_1-C_3) アルコキシ (C_2-C_3) アルコキシ、ヒドロキシ (C_1-C_3) アルキル、またはヒドロキシ (C_2-C_3) アルコキシである。さらなる実施形態では、 R^3 は、ハロゲン、ヒドロキシ、 (C_1-C_3) アルキル、ハロ (C_1-C_2) アルキル、 (C_1-C_3) アルコキシ、 (C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルキル、 (C_1-C_3) アルコキシ (C_2-C_3) アルコキシ、ヒドロキシ (C_1-C_3) アルキル、またはヒドロキシ (C_2-C_3) アルコキシである。選択された実施形態では、 R^3 は、クロロ、ブロモ、メチル、エチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、ジフルオロメトキシ、エトキシ、または2-ヒドロキシエトキシである。特定の実施形態では、 R^3 は、クロロ、ブロモ、メチル、エチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシまたはヒドロキシエトキシである。

【0059】

別の実施形態では、Zは、フェニルまたはフェニル (C_1-C_4) アルキルであり、ここで、いずれのフェニル(フェニル (C_1-C_4) アルキルのフェニル部分を含む)も、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 で置換され、ここで、

R^4 は、H、ハロゲン、シアノ、 (C_1-C_4) アルキル、ハロ (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) アルコキシ、フェノキシ、フェニル (C_1-C_4) アルコキシ、ヒドロキシル、ヒドロキシ (C_1-C_4) アルキルまたはアミノカルボニルであり、ここで、

前記フェノキシまたはフェニル (C_1-C_4) アルコキシのフェニル部分は、それぞれ独立にハロゲン、 $-CF_3$ 、 (C_1-C_4) アルキルおよび (C_1-C_4) アルコキシからなる群から選択される1~3個の置換基で置換されていてもよく；かつ、

R^5 、 R^6 および R^7 はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、ハロゲン、ヒドロキシ (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) アルキル、ハロ (C_1-C_4) アルキルおよび (C_1-C_4) アルコキシからなる群から選択される。

【0060】

具体的には、Zは、それぞれ独立にヒドロキシル、ハロゲン、 $-CF_3$ 、ヒドロキシ(

10

20

30

40

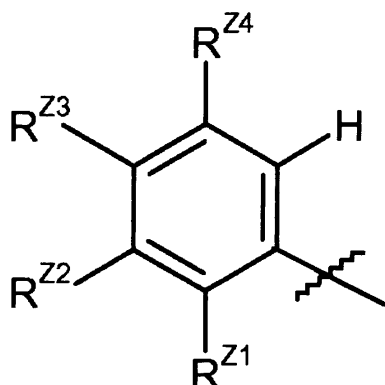
50

C₁－C₄) アルキル、(C₁－C₄) アルキルおよび(C₁－C₄) アルコキシからなる群から選択される1、2または3個の置換基で置換されたフェニルである。

【0061】

より具体的には、Zは、式：

【化7】



10

を有するフェニルであり、ここで、

R^{Z1}は、H、ハロゲン、－CF₃、(C₁－C₄) アルキルまたは(C₁－C₄) アルコキシであり；特に、R^{Z1}はHまたはメチルであり；

R^{Z2}は、H、ハロゲン、－CF₃、(C₁－C₄) アルキルまたは(C₁－C₄) アルコキシであり；

20

R^{Z3}は、H、ハロゲン、シアノ、(C₁－C₄) アルキル、ハロ(C₁－C₄) アルキル、(C₁－C₄) アルコキシ、フェノキシ、フェニル(C₁－C₄) アルコキシ、ヒドロキシル、ヒドロキシ(C₁－C₄) アルキル、またはアミノカルボニルであり、ここで、前記フェノキシまたはフェニル(C₁－C₄) アルコキシのフェニル部分は、それぞれ独立にハロゲン、－CF₃、(C₁－C₄) アルキルおよび(C₁－C₄) アルコキシからなる群から選択される1～3個の置換基で置換されていてもよく；かつ、

R^{Z4}は、ヒドロキシル、ヒドロキシ(C₁－C₄) アルキルまたは(C₁－C₄) アルコキシである。さらに特定の実施形態では、Zは3－メトキシ－4－クロロフェニルまたは2－メチル－5－(ヒドロキシメチル)－フェニルである。

30

【0062】

さらに別の実施形態では、Zは、R⁸、R⁹およびR¹⁰で置換されたフェニルであり、ここで、

R⁸およびR⁹は隣接する原子上に位置し、かつ、それらが結合している原子と一緒にあって、それぞれ独立にN、OおよびSからなる群から選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有する5員複素環式基を形成し、この5員複素環式基はR¹¹で置換され；

ここで、R¹⁰またはR¹¹の一方は、H、ハロゲン、シアノ、(C₁－C₄) アルキル、－CF₃、(C₁－C₄) アルコキシ、フェノキシ、フェニル(C₁－C₄) アルコキシ、ヒドロキシル、ヒドロキシ(C₁－C₄) アルキル、またはアミノカルボニルであり、ここで、前記フェノキシまたはフェニル(C₁－C₄) アルコキシのフェニル部分は、それぞれ独立にハロゲン、－CF₃、(C₁－C₄) アルキルおよび(C₁－C₄) アルコキシからなる群から選択される1～3個の置換基で置換されていてもよく、かつ、R¹⁰またはR¹¹の他方は、H、ヒドロキシル、ハロゲン、－CF₃、ヒドロキシ(C₁－C₄) アルキル、(C₁－C₄) アルキルまたは(C₁－C₄) アルコキシである。

40

【0063】

具体的には、Zは、それぞれ独立にハロゲン、(C₁－C₄) アルキル、－CF₃、および(C₁－C₄) アルコキシからなる群から選択される1または2個の置換基で置換されていてもよいベンゾチアゾールである。より具体的には、Zは、クロロ、フルオロ、－CF₃、メチル、またはメトキシで置換されていてもよい、任意置換のベンゾチアゾール－6－イルである。特定の実施形態では、Zはベンゾチアゾール－6－イルである。

50

【0064】

さらに別の実施形態では、Zは、 R^8 、 R^9 および R^{10} で置換されたピリジルであり、ここで、

R^8 および R^9 は、隣接する原子上に位置し、かつ、それらが結合している原子と一緒に、それぞれ独立にN、OおよびSからなる群から選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有する5員複素環式基を形成し、この5員複素環式基は R^{11} で置換され；

ここで、 R^{10} または R^{11} の一方は、H、ハロゲン、シアノ、 (C_1-C_4) アルキル、 $-CF_3$ 、 (C_1-C_4) アルコキシ、フェノキシ、フェニル (C_1-C_4) アルコキシ、ヒドロキシル、ヒドロキシ (C_1-C_4) アルキル、またはアミノカルボニルであり、ここで、前記フェノキシまたはフェニル (C_1-C_4) アルコキシのフェニル部分は、それぞれ独立にハロゲン、 $-CF_3$ 、 (C_1-C_4) アルキルおよび (C_1-C_4) アルコキシからなる群から選択される1～3個の置換基で置換されていてもよく、かつ、 R^{10} または R^{11} の他方は、H、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-CF_3$ 、ヒドロキシ (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) アルキルまたは (C_1-C_4) アルコキシである。

【0065】

別の実施形態では、Zはピラゾリルであり、 R^{12} はメチルまたはトリフルオロメチルであり、 R^{13} はH、メチル、またはトリフルオロメチルであり、かつ、 R^{14} はHまたはメチルである。さらなる実施形態では、Zはピラゾリルであり、 R^{12} および R^{13} は、メチルおよびトリフルオロメチルからなる群から独立に選択され、かつ、 R^{14} はHまたはメチルである。特定の実施形態では、Zはピラゾリルであり、 R^{12} はメチルであり、 R^{13} はメチルまたはトリフルオロメチルであり、かつ、 R^{14} はHである。

【0066】

なおさらなる実施形態では、Zは、 R^{12} および R^{13} で置換されたピラゾリルであり、ここで、

R^{12} および R^{13} は隣接する炭素原子上に位置し、かつ、それらが結合している原子と一緒に、 R^{15} および R^{16} で置換された6員炭素環または複素環を形成し；

ここで、 R^{15} は、H、ハロゲン、シアノ、 (C_1-C_4) アルキル、 $-CF_3$ 、 (C_1-C_4) アルコキシ、フェノキシ、フェニル (C_1-C_4) アルコキシ、ヒドロキシル、ヒドロキシ (C_1-C_4) アルキル、またはアミノカルボニルであり、ここで、前記フェノキシまたはフェニル (C_1-C_4) アルコキシのフェニル部分は、それぞれ独立にハロゲン、 $-CF_3$ 、 (C_1-C_4) アルキルおよび (C_1-C_4) アルコキシからなる群から選択される1～3個の置換基で置換されていてもよく；かつ、

R^{16} は、H、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-CF_3$ 、ヒドロキシ (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) アルキルまたは (C_1-C_4) アルコキシである。

【0067】

別の実施形態では、本発明は、Zが9員二環式ヘテロアリール基であり、ここで、前記9員二環式ヘテロアリール基は、インダゾリルまたはピラゾロ[3, 4-b]ピリジニル基の5員(ピラゾリル)環部分の置換可能な炭素環原子を介してキノリル-アミノ(NR^1)部分に結合した、置換されていてもよいインダゾリルまたはピラゾロ[3, 4-b]ピリジニルであり、ここで、前記インダゾリルまたはピラゾロ[3, 4-b]ピリジニルは、その6員(フェニルまたはピリジル)環部分上で、それぞれ独立にヒドロキシル、ハロゲン、 $-CF_3$ 、ヒドロキシ (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) アルキルおよび (C_1-C_4) アルコキシからなる群から選択される1または2個の置換基で置換されている、式(I)の化合物、またはその塩、特に、薬学上許容される塩を対象とする。

【0068】

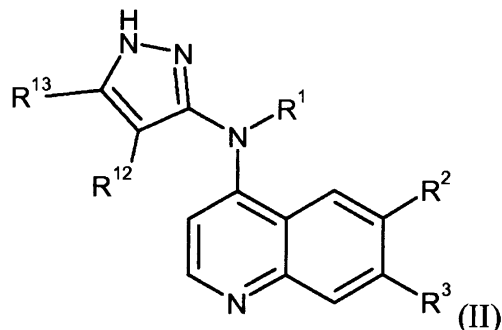
さらなる実施形態では、Zは、置換されていてもよいインダゾリルまたはピラゾロ[3, 4-b]ピリジニル基であり、ここで、前記Z基は、それぞれ独立にクロロ、フルオロ、メチル、およびメトキシからなる群から選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい。特定の実施形態では、Zは、4-クロロ-1H-インダゾール-3-イル、

5-クロロ-1H-インダゾール-3-イル、6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル、7-クロロ-1H-インダゾール-3-イル、5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル、7-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル、5-, 7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル、6-, 7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル、5-メトキシ-1H-インダゾール-3-イルまたは5-フルオロ-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-3-イルである。

【0069】

別の実施形態では、本発明は、式(I I)の化合物、またはその塩、特に、薬学上許容される塩を対象とする：

【化8】

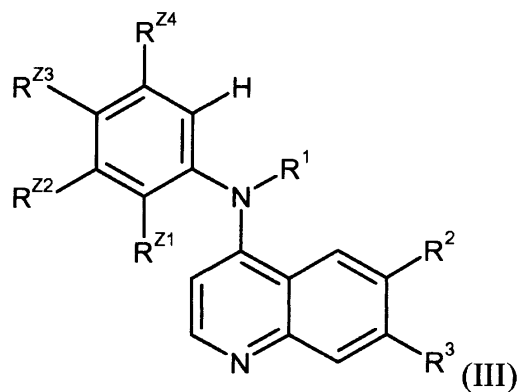


(式中、R¹、R²、R³、R¹²およびR¹³は本明細書に定義される通り)。

【0070】

別の実施形態では、本発明は、RIP2キナーゼを阻害する方法であって、前記キナーゼを式(I I I)の化合物、またはその塩、特に、薬学上許容される塩：

【化9】



[式中、R¹、R²およびR³は本明細書に定義される通りであり、かつ、

R^{Z1}は、H、ハロゲン、-CF₃、(C₁-C₄)アルキルまたは(C₁-C₄)アルコキシであり；特に、R^{Z1}はHであり、

R^{Z2}は、H、ハロゲン、-CF₃、(C₁-C₄)アルキルまたは(C₁-C₄)アルコキシであり；

R^{Z3}は、H、ハロゲン、シアノ、(C₁-C₄)アルキル、ハロ(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、フェノキシ、フェニル(C₁-C₄)アルコキシ、ヒドロキシル、ヒドロキシ(C₁-C₄)アルキル、またはアミノカルボニルであり、ここで、前記フェノキシまたはフェニル(C₁-C₄)アルコキシのフェニル部分は、それぞれ独立にハロゲン、-CF₃、(C₁-C₄)アルキルおよび(C₁-C₄)アルコキシからなる群から選択される1~3個の置換基で置換されていてもよく；かつ、

R^{Z4}は、ヒドロキシル、ヒドロキシ(C₁-C₄)アルキルまたは(C₁-C₄)アルコキシである]

と接触させることを含んでなる方法を対象とする。

【0071】

式 (I)、(II) および (III) の化合物、またはその塩において、

R^1 は、H であり；

R^2 は、 $-SOR^a$ 、または $-SO_2R^a$ であり、かつ、 R^a は、 (C_1-C_4) アルキルまたは 5～6 員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記 (C_1-C_4) アルキルは、ヒドロキシル、 (C_1-C_2) アルコキシ、 (C_1-C_2) アルコキシ (C_2-C_3) アルコキシ、アミノ、 (C_1-C_3) アルキルアミノ、および (C_1-C_3) アルキル (C_1-C_2) アルキルアミノからなる群から選択される置換基で置換されていてもよく、かつ、前記 5～6 員ヘテロシクロアルキルは、1 または 2 個の独立に選択される (C_1-C_4) アルキル基で置換されていてもよく、ここで、前記 5～6 員ヘテロシクロアルキル基は、N、O および S からなる群から選択される 1 個のヘテロ原子を含有し；かつ、

R^3 は、ハロゲン、ヒドロキシ、 (C_1-C_3) アルキル、ハロ (C_1-C_2) アルキル、 (C_1-C_3) アルコキシ、 (C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルキル、 (C_1-C_3) アルコキシ (C_2-C_3) アルコキシ、ヒドロキシ (C_1-C_3) アルキル、またはヒドロキシ (C_2-C_3) アルコキシである。

【0072】

式 (I)、(II) および (III) の化合物、またはその塩において、

R^1 は、H であり；

R^2 は、 $-SOR^a$ 、または $-SO_2R^a$ であり、かつ、 R^a は、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、またはテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルであり；かつ、

R^3 は、クロロ、ブロモ、メチル、エチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシまたはエトキシである。

【0073】

式 (I)、(II) および (III) の化合物、またはその塩において、

R^1 は、H であり；

R^2 は、 $-SOR^a$ 、または $-SO_2R^a$ であり、かつ、 R^a は、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、2, 2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、 $(3R, 4R)$ -3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、または $(2R, 6S)$ -2, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルであり；かつ、

R^3 は、クロロ、ブロモ、メチル、エチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、ジフルオロメトキシ、エトキシ、または 2-ヒドロキシエトキシである。

【0074】

上記で定義される式 (I) の化合物またはその塩の一実施形態では、Z は、3-メトキシ-4-クロロフェニルまたは 2-メチル-5-(ヒドロキシメチル)フェニルである。

【0075】

上記で定義される式 (I) の化合物またはその塩の別の実施形態では、Z はピラゾリルであり、 R^{12} はメチルであり、 R^{13} はメチルまたはトリフルオロメチルであり、かつ、 R^{14} は H である。

【0076】

上記で定義される式 (I) の化合物またはその塩のさらに別の実施形態では、Z はベンゾチアゾール-6-イルである。

【0077】

上記で定義される式 (I) の化合物またはその塩のさらに別の実施形態では、Z は、4-クロロ-1H-インダゾール-3-イル、5-クロロ-1H-インダゾール-3-イル

10

20

30

40

50

、6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル、7-クロロ-1H-インダゾール-3-イル、5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル、7-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル、5-, 7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル、6-, 7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル、5-メトキシ-1H-インダゾール-3-イルまたは5-フルオロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-3-イルである。

【0078】

本発明の具体的化合物は、

6-(tert-ブチルスルホニル)-N-(4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-メトキシキノリン-4-アミン；

N-(4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-(メチルオキシ)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルスルフィニル)-4-キノリンアミン；

6-[(1, 1-ジメチルエチル)スルフィニル]-N-(4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-(メチルオキシ)-4-キノリンアミン；

2-((4-((4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-7-メトキシキノリン-6-イル)スルホニル)-2-メチルプロパン-1-オール；

N-(4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-メトキシ-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)キノリン-4-アミン；

2-((4-((4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-7-メチルキノリン-6-イル)スルホニル)エタノール；

N-(4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-((2, 2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)-7-メトキシキノリン-4-アミン；

N-(4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-メトキシ-6-((4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)キノリン-4-アミン；

N-(4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-メトキシ-6-((2-メトキシエチル)スルホニル)キノリン-4-アミン；

N-(4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-メトキシ-6-(((3R, 4R)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)キノリン-4-アミン；

N-(4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(((2R, 6S)-2, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)-7-メトキシキノリン-4-アミン；

6-(tert-ブチルスルホニル)-N-(5-フルオロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-3-イル)-7-メトキシキノリン-4-アミン；

N-[4-クロロ-3-(メチルオキシ)フェニル]-6-[(1, 1-ジメチルエチル)スルホニル]-7-(メチルオキシ)-4-キノリンアミン；

N-[4-クロロ-3-(メチルオキシ)フェニル]-7-(メチルオキシ)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルスルホニル)-4-キノリンアミン；

N-1, 3-ベンゾチアゾール-5-イル-7-(メチルオキシ)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルスルホニル)-4-キノリンアミン；

2-{[4-{[4-クロロ-3-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}]7-(メチルオキシ)-6-キノリニル]スルホニル}エタノール；

N-(5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-7-(メチルオキシ)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルスルホニル)-4-キノリンアミン；

2-{[4-[(4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-7-(メチルオキシ)-6-キノリニル]スルホニル}エタノール；

N-[4-クロロ-3-(メチルオキシ)フェニル]-6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-7-(メチルオキシ)-4-キノリンアミン；

N-1, 3-ベンゾチアゾール-5-イル-6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-7-(メチルオキシ)-4-キノリンアミン；

N- (4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6- [(1-メチルエチル) スルホニル] -7- (メチルオキシ) -4-キノリンアミン;

N- (5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル) -6- [(1-メチルエチル) スルホニル] -7- (メチルオキシ) -4-キノリンアミン;

2- { [4- (1, 3-ベンゾチアゾール-5-イルアミノ) -7- (メチルオキシ) -6-キノリニル] スルホニル} エタノール;

6- (イソプロピルスルホニル) -7-メトキシ-N- (4-メチル-5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-3-イル) キノリン-4-アミン;

6- (tert-ブチルスルホニル) -7-メトキシ-N- (4-メチル-5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-3-イル) キノリン-4-アミン;

6- (tert-ブチルスルホニル) -N- (4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル) -7-エトキシキノリン-4-アミン;

6- (tert-ブチルスルホニル) -7-エトキシ-N- (5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル) キノリン-4-アミン;

7-クロロ-N- (4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6- ((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) スルホニル) キノリン-4-アミン;

N- (4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル) -7-メチル-6- ((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) スルホニル) キノリン-4-アミン;

7-クロロ-N- (5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル) -6- ((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) スルホニル) キノリン-4-アミン;

N- (5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル) -7-メチル-6- ((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) スルホニル) キノリン-4-アミン;

N- (5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル) -6- ((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) スルホニル) -7- (トリフルオロメチル) キノリン-4-アミン;

6- (tert-ブチルスルホニル) -N- (5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル) -7- (トリフルオロメチル) キノリン-4-アミン;

6- (tert-ブチルスルホニル) -N- (4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル) -7-メチルキノリン-4-アミン;

6- (tert-ブチルスルホニル) -N- (5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル) -7-メチルキノリン-4-アミン;

6- (tert-ブチルスルホニル) -N- (5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル) -7-メトキシキノリン-4-アミン;

6- (tert-ブチルスルホニル) -7-クロロ-N- (5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル) キノリン-4-アミン;

6- (tert-ブチルスルホニル) -7-エチル-N- (5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル) キノリン-4-アミン;

N- (5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル) -6- (イソプロピルスルホニル) -7-メチルキノリン-4-アミン;

N- (4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6- (イソプロピルスルホニル) -7-メチルキノリン-4-アミン;

6- (tert-ブチルスルホニル) -N- (4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル) -7-エチルキノリン-4-アミン;

7-エチル-N- (5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル) -6- ((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) スルホニル) キノリン-4-アミン;

N- (4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル) -7-エチル-6- ((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) スルホニル) キノリン-4-アミン;

(3- ((6- (tert-ブチルスルホニル) -7-メトキシキノリン-4-イル) アミノ) -4-メチルフェニル) メタノール;

7-エトキシ-N- (5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル) -6- (イソブ

10

20

30

40

50

ロピルスルホニル) キノリン-4-アミン;

N-(7-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-7-メトキシ-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)キノリン-4-アミン;

6-(tert-ブチルスルホニル)-N-(7-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-7-メトキシキノリン-4-アミン;

6-(tert-ブチルスルホニル)-N-(5,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-7-メトキシキノリン-4-アミン;

6-(tert-ブチルスルホニル)-N-(6,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-7-メトキシキノリン-4-アミン;

6-(tert-ブチルスルホニル)-N-(7-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-7-メトキシキノリン-4-アミン; 10

6-(tert-ブチルスルホニル)-7-メトキシ-N-(5-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル)キノリン-4-アミン;

6-(tert-ブチルスルホニル)-N-(7-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-7-メチルキノリン-4-アミン;

6-(tert-ブチルスルホニル)-N-(5,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-7-メチルキノリン-4-アミン;

6-(tert-ブチルスルホニル)-N-(5-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル)-7-メチルキノリン-4-アミン;

6-(tert-ブチルスルホニル)-N-(6,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-7-メチルキノリン-4-アミン; 20

6-(tert-ブチルスルホニル)-N-(7-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-7-メチルキノリン-4-アミン;

7-メトキシ-N-(4-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)キノリン-4-アミン;

N-(5,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-7-メトキシ-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)キノリン-4-アミン;

N-(4-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-7-メトキシ-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)キノリン-4-アミン; 30

N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-7-メトキシ-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)キノリン-4-アミン;

N-(6,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-7-メトキシ-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)キノリン-4-アミン;

7-メトキシ-N-(5-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル)-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)キノリン-4-アミン;

N-(5-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-7-メトキシ-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)キノリン-4-アミン;

N-(7-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-7-メトキシ-6-((4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)キノリン-4-アミン; 40

N-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル-6-(メチルスルホニル)-4-キノリンアミン;

7-ブロモ-N-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)キノリン-4-アミン;

7-ブロモ-6-(tert-ブチルスルホニル)-N-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)キノリン-4-アミン;

7-ブロモ-N-(4-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)キノリン-4-アミン;

7-ブロモ-N-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(イソブ 50

ロピルスルホニル) キノリン-4-アミン;

7-プロモ-N-(5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-6-(イソプロピルスルホニル) キノリン-4-アミン;

7-プロモ-N-(5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) スルホニル) キノリン-4-アミン;

N-1, 3-ベンゾチアゾール-5-イル-6-[(1, 1-ジメチルエチル) スルホニル]-7-(メチルオキシ)-4-キノリンアミン;

6-(tert-ブチルスルホニル)-4-((4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ) キノリン-7-オール;

2-((6-(tert-ブチルスルホニル)-4-((4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ) キノリン-7-イル) オキシ) エタノール;

6-(tert-ブチルスルホニル)-7-(ジフルオロメトキシ)-N-(4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル) キノリン-4-アミン;

7-(ジフルオロメトキシ)-N-(4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) スルホニル) キノリン-4-アミン;

2-((4-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イルアミノ)-6-(tert-ブチルスルホニル) キノリン-7-イル) オキシ) エタノール;

(3-((6-(tert-ブチルスルホニル)-7-メトキシキノリン-4-イル) アミノ)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) メタノール;

N-(4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-メチル-6-((4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) スルホニル) キノリン-4-アミン;

N-(5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-7-メチル-6-((4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) スルホニル) キノリン-4-アミン;

N-(4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-エチル-6-((4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) スルホニル) キノリン-4-アミン;

7-エチル-N-(5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-6-((4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) スルホニル) キノリン-4-アミン;

N-(7-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-7-メチル-6-((4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) スルホニル) キノリン-4-アミン;

またはその塩、特に、薬学上許容される塩である。

【0079】

本発明の選択化合物は、

6-(tert-ブチルスルホニル)-N-(4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-メトキシキノリン-4-アミン;

6-[(1, 1-ジメチルエチル) スルフィニル]-N-(4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-(メチルオキシ)-4-キノリンアミン;

N-(4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-メトキシ-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) スルホニル) キノリン-4-アミン;

2-((6-(tert-ブチルスルホニル)-4-((4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ) キノリン-7-イル) オキシ) エタノール;

N-(4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[(1-メチルエチル) スルホニル]-7-(メチルオキシ)-4-キノリンアミン;

N-(4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-メチル-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) スルホニル) キノリン-4-アミン;

またはその塩、特に、薬学上許容される塩である。

【0080】

本発明の特定の化合物は、

6-(tert-ブチルスルホニル)-N-(4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-メトキシキノリン-4-アミン;

N-(4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-メトキシ-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)キノリン-4-アミン;

N-(4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-7-(メチルオキシ)-4-キノリンアミン;

N-(4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-メチル-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)キノリン-4-アミン; 具体的には、6-(tert-ブチルスルホニル)-N-(4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-メトキシキノリン-4-アミン;

またはその塩、特に、薬学上許容される塩である。

【0081】

本発明の代表的化合物は実施例1～83に示されている。

【0082】

よって、本発明の化合物は、式(I)の化合物、特に、式(I)、(II)または(III)の化合物、および本明細書に記載される具体的化合物、またはその塩、特に、その薬学上許容される塩を含む。一実施形態では、本発明は、RIP2キナーゼを阻害する方法であって、細胞を本発明の化合物と接触させることを含んでなる方法を対象とする。別の実施形態では、本発明は、RIP2キナーゼにより媒介される疾患または障害を治療する方法であって、治療上有効な量の本発明の化合物を、それを必要とするヒトに投与することを含んでなる方法を対象とする。本発明はなおさらに、RIP2キナーゼを阻害するため、かつ/またはRIP2キナーゼにより媒介される疾患または障害を治療するための、本発明の化合物または本発明の化合物を含んでなる医薬組成物の使用を対象とする。

【0083】

式(I)の化合物は、1以上の不斉中心(キラル中心とも呼ばれる)を含有していてもよく、従って、個々の鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくはその他の立体異性形として、またはその混合物として存在し得る。本発明の化合物にはまた、キラル炭素原子などのキラル中心、または特にキラル-SO-部分も存在し得る。本発明の化合物中に、または本明細書で示されるいずれかの化学構造中に存在するキラル中心の立体化学が明示されていない場合には、その構造は、総ての個々の立体異性体およびその総ての混合物を包含するものとする。例えば、(R)-6-[(1, 1-ジメチルエチル)スルフィニル]-N-(4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-(メチルオキシ)-4-キノリンアミンおよび(S)-6-[(1, 1-ジメチルエチル)スルフィニル]-N-(4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-(メチルオキシ)-4-キノリンアミンはそれぞれ、6-[(1, 1-ジメチルエチル)スルフィニル]-N-(4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-(メチルオキシ)-4-キノリンアミンに包含される。従って、1以上のキラル中心を含有する式(I)の化合物は、ラセミ混合物、鏡像異性体的に濃縮された混合物、または鏡像異性体的に純粋な個々の立体異性体として用いてもよい。

【0084】

1以上の不斉中心を含有する式(I)の化合物の個々の立体異性体は、当業者に公知の方法によって分離することができる。例えば、このような分離は、(1)ジアステレオ異性体の塩、複合体もしくはその他の誘導体の形成によるか、(2)立体異性体特異的試薬による選択的反応、例えば、酵素的酸化もしくは還元によるか、または(3)キラル環境での、例えば、キラルリガンドが結合したシリカなどのキラル支持体上、もしくはキラル溶媒の存在下での、気体-液体もしくは液体クロマトグラフィーによって、実施することができる。当業者には、所望の立体異性体が、上記の分離手順の1つによって別の化学的存在に変換される場合は、所望の形態を遊離させるためにさらなる工程が必要であることが認識できるであろう。あるいは、特定の立体異性体を、光学的に活性な試薬、基質、触媒または溶媒を用いた不斉合成により、または不斉転換によってある鏡像異性体を他の鏡像異性体に変換することにより、合成することもできる。

【0085】

固体形態の本発明の化合物は、結晶形態、非結晶形態、またはその混合物として存在し得ると理解されるべきである。このような結晶形態はまた、多形性（すなわち、異なる結晶形態で存在する能力）を示す場合もある。これらの異なる結晶形態は、通常、「多形」として知られる。多形は、化学組成は同じであるが、結晶固体状態の充填、幾何学的配置、およびその他の記述的特性が異なる。従って、多形は、形状、密度、硬度、変形性、安定性、および溶解特性などの物理的特性が異なり得る。多形は、通常、異なる融点、I R スペクトル、およびX線粉末回折図形を示し、これらを同定に使用することができる。当業者には、例えば、化合物の結晶化／再結晶化に用いる条件を変更または調節することにより、異なる多形を作製することができることが認識できるであろう。

【0086】

その医療における使用の可能性のために、式（I）の化合物の塩は、薬学上許容される塩であることが好ましい。適切な薬学上許容される塩は、Berge, Bighley and Monkhouse J.Pharm.Sci (1977) 66, pp 1-19に記載されているものが挙げられる。「薬学上許容される塩」の用語に包含される塩は、本発明の化合物の無毒な塩を意味する。

【0087】

本発明の化合物が塩基である（塩基性部分を含有する）場合、所望の塩形態は、当技術分野で公知の好適ないずれの方法で作製してもよく、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸で、または酢酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸などの有機酸で、またはグルクロン酸もしくはガラクトン酸などのピラノシジル酸(pyranosidyl acid)で、またはクエン酸もしくは酒石酸などのαヒドロキシ酸で、またはアスパラギン酸もしくはグルタミン酸などアミノ酸で、または安息香酸もしくはケイ皮酸などの芳香族酸で、またはp-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸などのスルホン酸で遊離塩基を処理することが挙げられる。

【0088】

好適な付加塩は、無毒な塩を形成する酸から形成され、例としては、酢酸塩、p-アミノ安息香酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、炭酸水素塩、ビスメチレンサリチル酸塩、硫酸水素塩、酒石酸水素塩、ホウ酸塩、エデト酸カルシウム塩、カンシル酸塩、炭酸塩、クラブラン酸塩、クエン酸塩、シクロヘキシルスルファミン酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストール酸塩、エシル酸塩、エタンジスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、二塩酸塩、ヒドロフマル酸塩、リン酸水素塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロマレイン酸塩、ヒドロコハク酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、イセチオン酸塩、イタコン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、マレイン酸一カリウム塩、粘液酸塩、ナプシル酸塩、硝酸塩、N-メチルグルカミン、シュウ酸塩、オキサロ酢酸塩、パモ酸塩（エンボン酸塩）、パルメート(palmate)、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩／二リン酸塩、ピルビン酸塩、ポリガラクトン酸塩、プロピオン酸塩、サッカリン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩、トリエチオジド、トリフルオロ酢酸塩、および吉草酸塩が挙げられる。

【0089】

他の酸付加塩の例としては、ピロ硫酸塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、イソ酪酸塩、カプロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、ブチン-1, 4-二酸塩、ヘキシン-1, 6-二酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、乳酸塩、γ-ヒドロキシ酪酸塩、マンデル酸塩、ならびにキシレンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、およ

10

20

30

40

50

びナフタレン-2-スルホン酸塩などのスルホン酸塩が挙げられる。

【0090】

本発明の塩基性化合物が塩として単離される場合、その化合物の対応する遊離塩基の形態は、当技術分野で公知の任意の好適な方法で作製することができ、その塩を無機または有機塩基で処理することを含み、好適には、無機または有機塩基はその化合物の遊離塩基の形態よりも高い pK_a を有する。

【0091】

本発明の化合物が酸である（酸性部分を含有する）場合、所望の塩は、当技術分野で公知の任意の好適な方法で作製することができ、その遊離酸をアミン（第一級、第二級、または第三級）、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属水酸化物などの無機または有機塩基で処理することを含む。好適な塩の例としては、グリシンおよびアルギニンなどのアミノ酸、アンモニア、第一級、第二級、および第三級アミン、ならびにN-メチル-D-グルカミンなどの環状アミン、ジエチルアミン、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、エチレンジアミン、ジシクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ピペリジン、モルホリン、ならびにピペラジンから誘導される有機塩、さらには、ナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウム、およびリチウムから誘導される無機塩が挙げられる。

【0092】

ある特定の本発明の化合物は、1当量以上の酸（化合物が塩基性部分を含有する場合）または塩基（化合物が酸性部分を含有する場合）とともに塩を形成してもよい。本発明は、考え得る総ての化学量論的および非化学量論的塩形態をその範囲内に含む。

【0093】

塩基性部分および酸性部分の両方を有する本発明の化合物は、両性イオンの形態、塩基性部分の酸付加塩、または酸性部分の塩基塩であり得る。

【0094】

本発明はまた、本発明の化合物のある薬学上許容される塩、例えば塩酸塩の、本発明の化合物の別の薬学上許容される塩、例えば硫酸塩への変換も提供する。

【0095】

結晶形態である式（I）の化合物の溶媒和物（式（I）の化合物の塩の溶媒和物を含む）について、当業者には、薬学上許容される溶媒和物を形成することができ、それらの溶媒分子は、結晶化の過程で結晶格子中に組み込まれることが認識できるであろう。溶媒和物は、エタノール、イソプロパノール、DMSO、酢酸、エタノールアミン、およびEtOAcなどの非水性溶媒を含んでもよく、または、それらは、結晶格子中に組み込まれる溶媒として水を含んでもよい。結晶格子中に組み込まれる溶媒が水である溶媒和物は、通常、「水和物」と呼ばれる。水和物は、化学量論的水和物、ならびに種々の量の水を含有する組成物を含む。本発明は、このような溶媒和物の総て、特に水和異物を含む。「塩、特に、その薬学上許容される塩、またはその水和物」の用語は、式（I）の化合物、式（I）の化合物の薬学上許容される塩、式（I）の化合物の水和物、式（I）の化合物の塩の水和物、および式（I）の化合物の薬学上許容される塩の水和物を包含すると理解されるべきである。

【0096】

式（I）の化合物は医薬組成物における使用が意図されるので、それぞれ実質的に純粋な形態、例えば、少なくとも60%の純度、より好適には少なくとも75%の純度、好ましくは、少なくとも85%、特に、少なくとも98%の純度（%は重量/重量に基づく）で提供されることが好ましいことは容易に理解されるであろう。これらの化合物の不純調製物は、医薬組成物で用いるより純粋な形態を調製するために使用することができる。

【0097】

一般合成法

式（I）の化合物は、以下のスキームで示される合成手順を用いることにより、または熟練の有機化学者の知識を利用することによって得ることができる。これらのスキームで

10

20

30

40

50

提供される合成は、本明細書で概説される反応との適合性を達成するために、必要に応じて適宜保護された適当な前駆体を用い、様々な異なる置換基を有する本発明の化合物を製造するために適用することができる。必要に応じ、続いて脱保護を行うことにより、一般的に開示される性質の化合物が得られる。これらのスキームは、式（I）の化合物についてのみ示されるが、それらは本発明の化合物の製造に用いることができるプロセスの例示である。

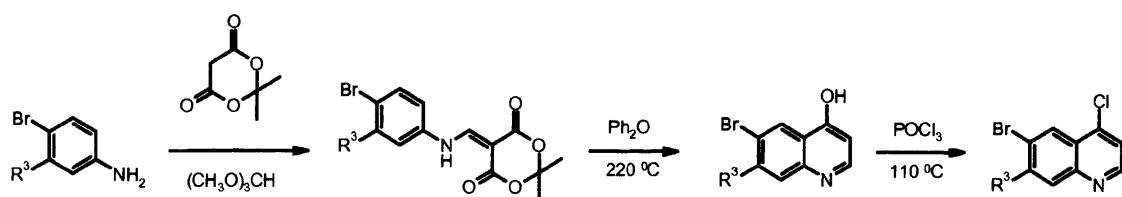
【0098】

中間体（本発明の化合物の製造に用いられる化合物）は、塩として存在してもよい。従って、中間体に関して、「式（番号）の化合物」という語句は、その構造式を有する化合物、またはその薬学上許容される塩を意味する。

【0099】

スキーム1：6-ブロモ-4-クロロ-7-メトキシキノリンは、アニリンとメルドラム酸の縮合と、その後のヒドロキシキノリンへの環化によって合成することができる。ヒドロキシキノリンのクロロキノリンへの変換はPOCl₃を用いて達成することができる。

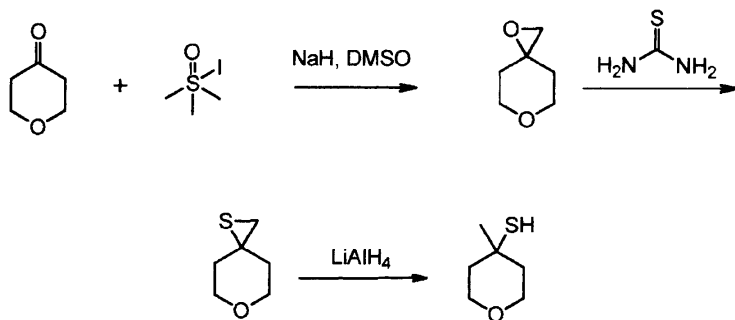
【化10】



【0100】

スキーム2：4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-チオールは、ジヒドロ-2H-ピラン-4（3H）-オンからのエポキシドの形成と、その後のチランへの変換、それに次ぐチオールへの還元によって製造することができる。

【化11】



【0101】

スキーム3：β置換テトラヒドロピラニルチオールは、ジヒドロ-2H-ピラン-4（3H）-オンから合成することができる。β位におけるアルキル化の後に、アルコールに還元することができる。ジアステレオマーの分離の後、シス異性体に対してメシル化およびチオール酸カリウムによる処理を行うことができる。還元条件下で酢酸基を除去すればチオールが得られる。

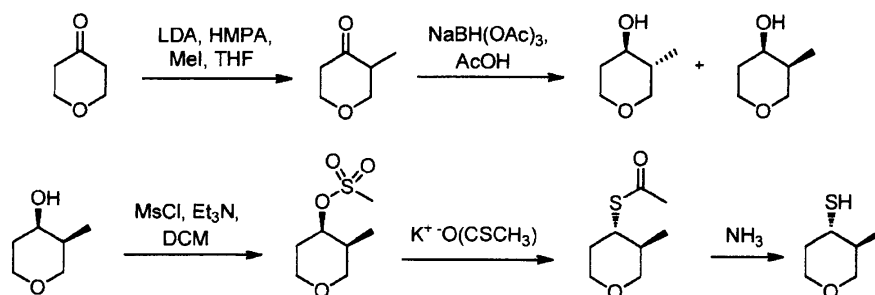
10

20

30

40

【化 1 2】

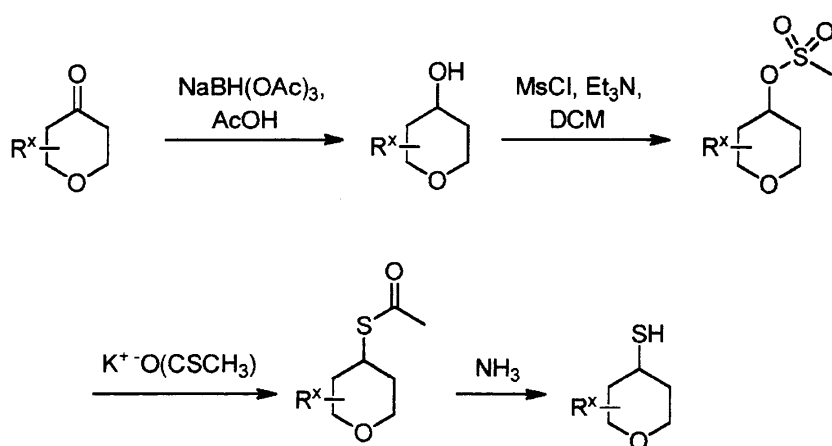


10

【0 1 0 2】

スキーム 4：さらなる置換テトラヒドロピラニルチオールは、市販のピラノンからスキーム 3 と類似の方法に従って合成することができる。

【化 1 3】



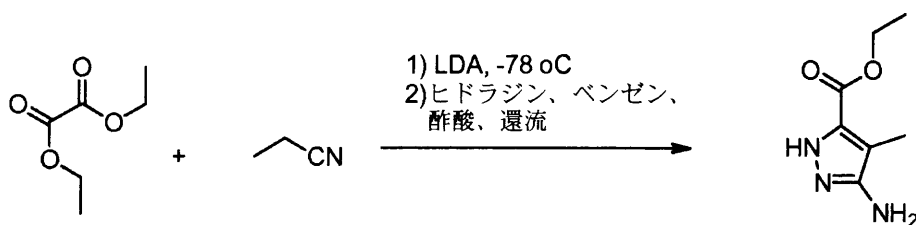
20

【0 1 0 3】

スキーム 5：ニシュウ酸エチルをプロプリオニトリルでアルキル化した後にヒドラジンと縮合させると、3-アミノ-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチルが得られる。

30

【化 1 4】

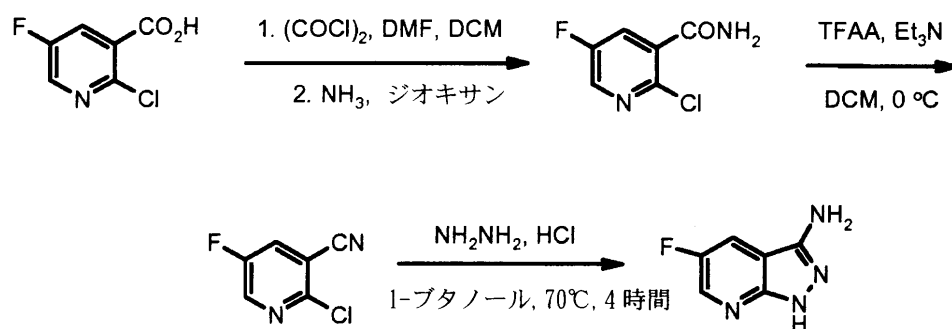


【0 1 0 4】

スキーム 6：5-フルオロ-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-3-アミンの合成は、2-クロロ-5-フルオロ-3-ピリジカルボン酸のアミド化で始めることができる。このアミドをニトリルに還元した後にヒドラゾンと反応させると、アザインダゾールが得られる。

40

【化 1 5】

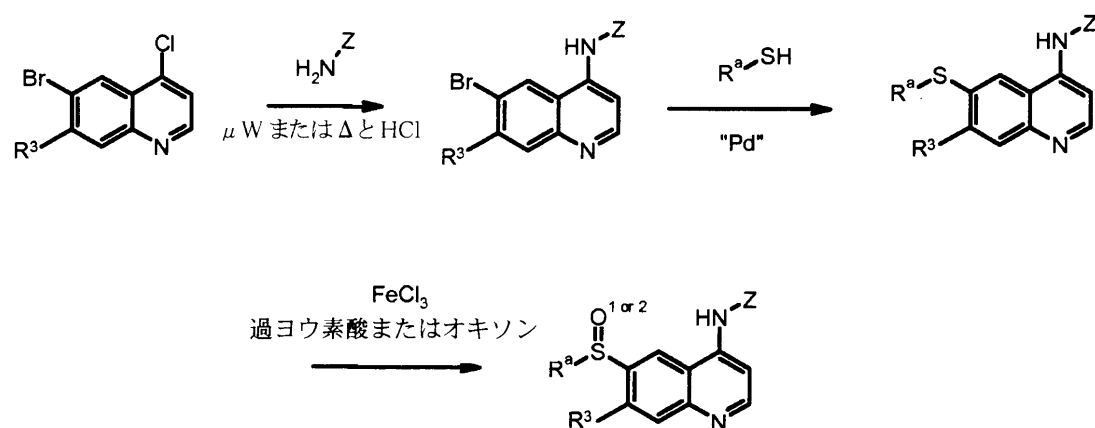


10

【0 1 0 5】

スキーム 7：置換基「Z」基は、マイクロ波条件下で、または酸の存在下で加熱することにより、4-クロロキノリンを適当なアミンで処理することによって、キノリン核と結合させることができる。次に、パラジウム触媒条件下でスルフィドを導入することができる。このスルフィドを $\text{Fe}(\text{III})\text{Cl}$ および 1 当量の過ヨウ素酸で処理するか、または注意深くオキシソンを加えることで、スルホキシドが得られる。さらに過剰量のオキシソンと反応させることでスルホンが得られる。

【化 1 6】

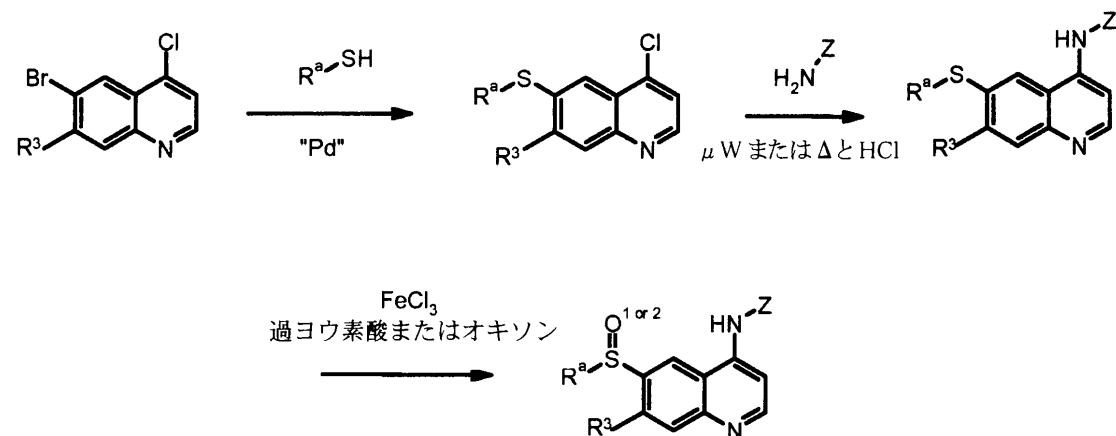


30

【0 1 0 6】

スキーム 8：あるいは、「Z」基は、パラジウムにより触媒されるスルフィドの形成の後でスルフィドの酸化の前に導入することができる。

【化 1 7】



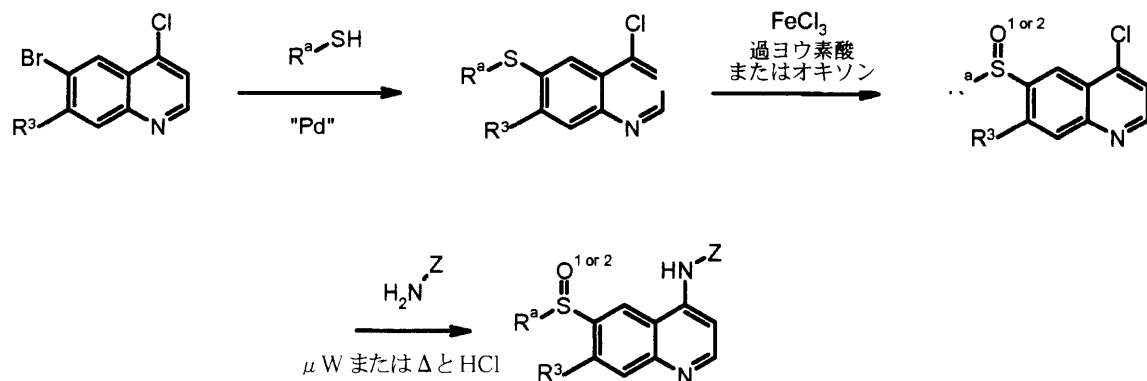
40

50

【0107】

スキーム9：別法として、「Z」基は、パラジウムにより触媒されるスルフィドの形成およびスルフィドの酸化の後に、最終工程として導入してもよい。しかしながら、スキーム3および4のように、「Z」基の導入後に酸化すると、N-オキシド副生成物が少なくなる場合がある。

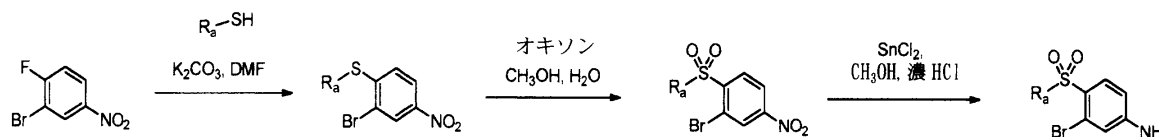
【化18】



【0108】

スキーム10：3-ブロモ-4-スルホンルアニリンは、2-ブロモ-1-フルオロ-4-ニトロベンゼンから合成することができる。アリールフッ素をチオールで置き換えた後、スルホンへと酸化することで、スルホンルニトロベンゼンが得られる。このニトロベンゼンを、このスキームのようにSn(II)Clで、またはスキーム7のように鉄/酢酸で還元してアニリンとすることができる。

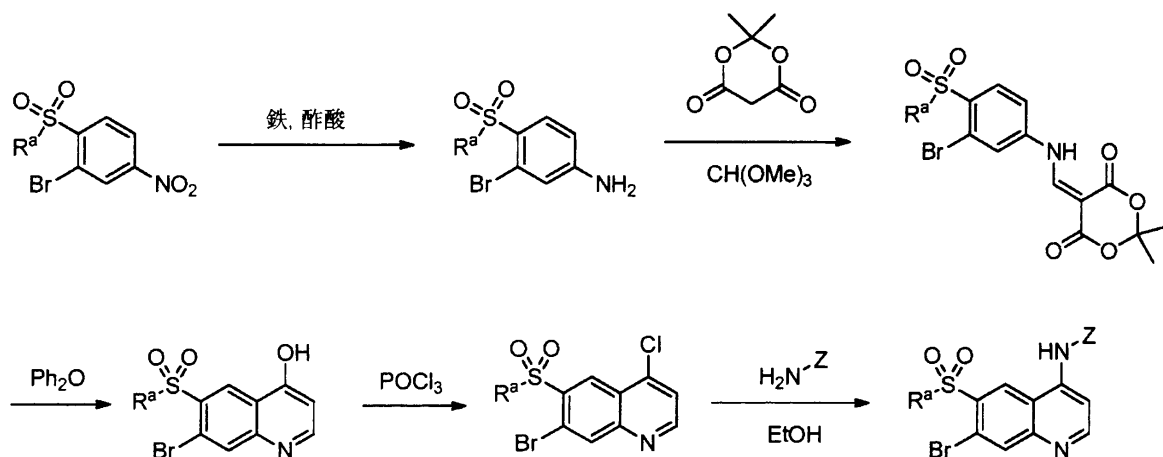
【化19】



【0109】

スキーム11：7-ブロモキノリンは、適当なニトロベンゼンを介して合成することができる。ニトロベンゼンをアニリンに還元した後、メルドラム酸と反応させることでイミンを得、これを環化してヒドロキシキノリン核とすることができる。クロリドへの官能基化は、POCl3と反応させることによって起こり得る。その後、最終工程として「Z」基を導入することができる。

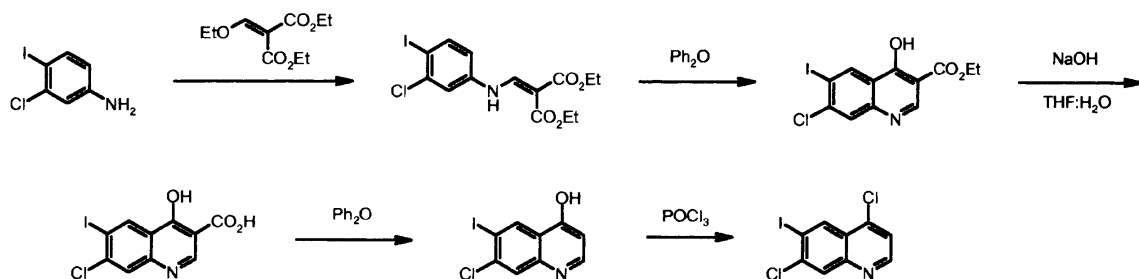
【化20】



【0110】

スキーム12：4, 7-ジクロロ-6-ヨードキノリンは、アニリンをジエチル〔（エチルオキシ）メチリデン〕プロパン二酸と縮合させた後に環化してアリールエステルとすることにより合成することができる。加水分解またはエステルおよび脱炭酸に次いで、ヒドロキシキノリンのクロロキノリンへの変換は POCl_3 を用いて達成することができる。

【化21】

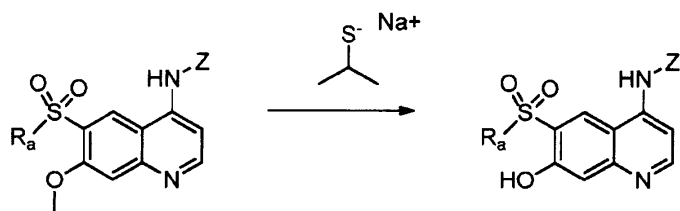


10

【0111】

スキーム13：7-メトキシキノリンの脱メチル化は、キノリンをイソプロピルチオール酸ナトリウムで処理することによって達成することができる。

【化22】



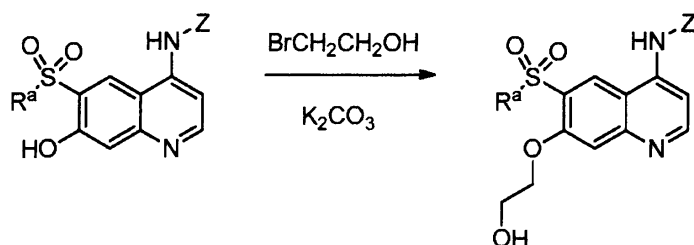
20

【0112】

スキーム14：ヒドロキシエチル置換キノリンは、スキーム13のヒドロキシキノリンをアルキル化することによって合成することができる。

30

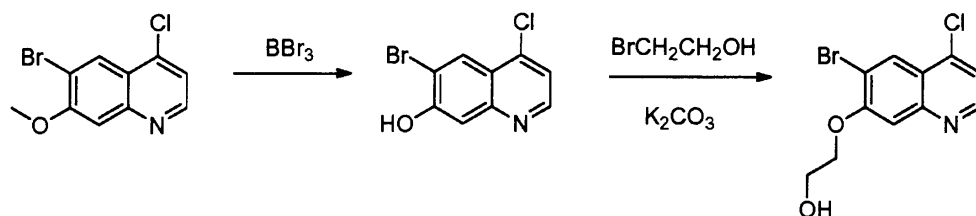
【化23】



【0113】

スキーム15：あるいは、ヒドロキシエチル置換基を導入するためのアルキル化は、「Z」基またはスルホンを導入する前に行うことができる。

【化24】



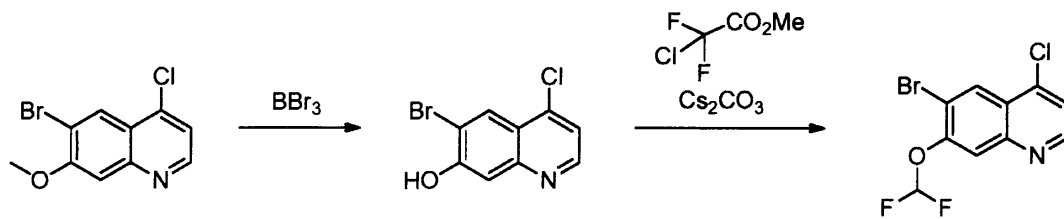
40

50

【0114】

スキーム16：7-ジフルオロメトキシキノリンは、メトキシキノリンを脱メチル化した後に、ワンポットでの一連のアルキル化／脱炭酸によりジフルオロメトキシ基を導入することによって形成することができる。

【化25】

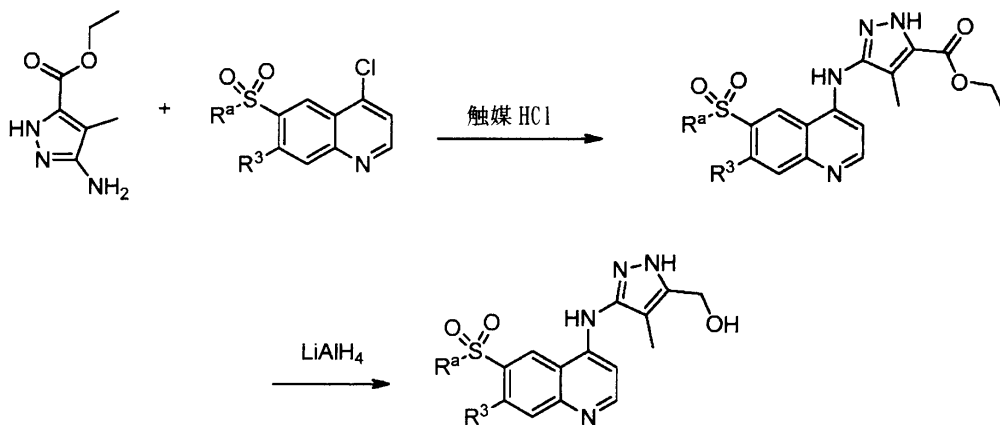


10

【0115】

スキーム17：ヒドロキシメチル置換ピラゾール含有化合物は、まず、キノリン核に3-アミノ-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチルを導入し、次に、アルコールへと還元することによって合成することができる。

【化26】



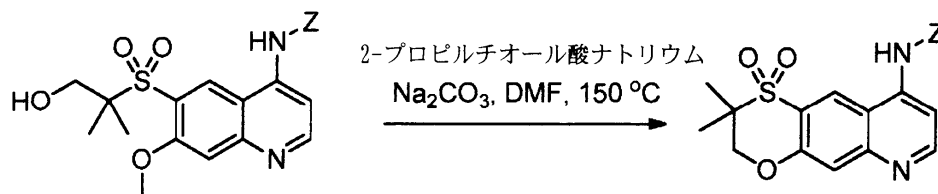
20

30

【0116】

スキーム18：ヒドロキシ化スルホンは、7-メトキシ置換基の脱メチル化の際に、内部環化を受けて環状スルホンを形成することができる。

【化27】

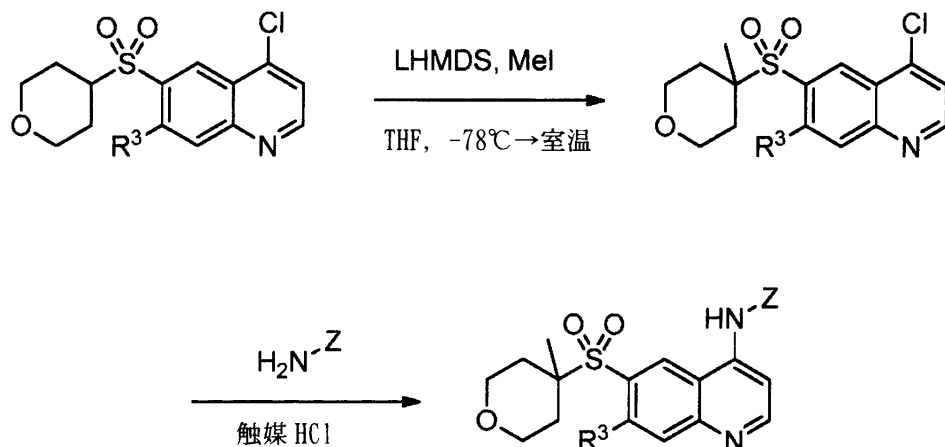


40

【0117】

スキーム19：6-テトラヒドロピラニルスルホニル含有キノリンは、直接アルキル化されて、具体的には、R³基がアルキル基（MeまたはEt）である場合に、α-メチル基を導入することができる。

【化 28】



10

【0118】

本発明の化合物は、RIP2キナーゼにより媒介される疾患または障害、特に、ブドウ膜炎、インターロイキン-1変換酵素（ICE、カスパーゼ-1としても知られる）に関連する発熱症候群、皮膚炎、急性肺傷害、2型糖尿病、関節炎（具体的には、関節リウマチ）、炎症性腸障害（潰瘍性大腸炎およびクローン病など）、若年発症および腸管外炎症性腸疾患の治療、固形器官（具体的には、腎臓）における、また、心臓手術、臓器移植、敗血症および他の発作によって誘発される応答性虚血における虚血再灌流傷害の予防、肝臓疾患（非アルコール性脂肪性肝炎、アルコール性脂肪性肝炎、および自己免疫肝炎）、アレルギー性疾患（喘息など）、移植反応（移植片対宿主病など）、自己免疫疾患（全身性紅斑性狼瘡、および多発性硬化症など）、ならびに肉芽腫性障害（サルコイドーシス、ブラウ症候群、若年発症サルコイドーシス、ウェゲナー肉芽腫症、および間質性肺疾患など）の治療に特に有用であり得る。

20

【0119】

本発明の化合物は、ブドウ膜炎、ICE熱、ブラウ症候群、若年発症サルコイドーシス、潰瘍性大腸炎、クローン病、ウェゲナー肉芽腫症およびサルコイドーシスの治療に特に有用であり得る。

30

【0120】

RIP2キナーゼにより媒介される疾患もしくは障害の治療、またはより広義には、限定されるものではないが、アレルギー性疾患、自己免疫疾患、移植拒絶の予防などを含む免疫媒介疾患の治療は、単剤療法として、または二剤または多剤併用療法で、特に難治性症例の治療の場合には、当技術分野で公知の治療上有効な量で投与してよい抗炎症薬および／または抗TNF薬と組み合わせて、本発明の化合物を用いて達成することができる。

【0121】

例えば、本発明の化合物は、ブラウ症候群、若年発症サルコイドーシスを治療するためにはコルチコステロイドおよび／もしくは抗TNF薬と組み合わせて；クローン病を治療するためには抗TNF生物製剤もしくは他の抗炎症生物製剤と組み合わせて；または潰瘍性大腸炎を治療するためには5-ASA（メサラミン）もしくはスルファサラジンと組み合わせて；またはウェゲナー肉芽腫症もしくはサルコイドーシスもしくは間質性肺疾患を治療するためには低用量コルチコステロイドおよび／もしくはメトトレキサートと組み合わせて；または関節リウマチを治療するためには生物製剤（例えば、抗TNF、抗IL-6など）と組み合わせて；またはICE熱を治療するためには抗IL-6および／もしくはメトトレキサートと組み合わせて投与することができる。

40

【0122】

好適な抗炎症薬の例としては、コルチコステロイド、特に、低用量コルチコステロイド（デルタゾン(Deltasone)（商標）（プレドニゾン）など）および抗炎症生物製剤（アクテルマ(Acterna)（商標）（抗IL-6 R mAb）およびリツキシマブ(Rituximab)（商標

50

）（抗CD20 mAb）などが挙げられる。好適な抗TNF薬の例としては、抗TNF生物製剤（エンブレル(Enbrel)（商標）エタネルセプト(etanercept)、ヒュミラ(Humira)（商標）（アダリムマブ）、レミケード(Remicade)（商標）（インフリキシマブ）およびシンボニー(Simponi)（商標）（ゴリムマブ）など）が挙げられる。

【0123】

本発明はまた、療法において使用するため、具体的には、RIP2キナーゼにより媒介される疾患または障害、例えば、本明細書に列挙されている疾患および障害の治療において使用するための、式(I)の化合物、またはその塩、特に、その薬学上許容される塩を提供する。

【0124】

本発明はまた、RIP2キナーゼにより媒介される疾患または障害、例えば、本明細書に列挙されている疾患および障害の治療において使用するための薬剤の製造における、式(I)の化合物、またはその塩、特にその薬学上許容される塩の使用を提供する。

【0125】

治療上「有効な量」とは、そのような治療を必要とする患者に投与された場合に、本明細書で定義されるように、治療を行うのに十分である化合物の量を意味するものとする。従って、例えば、式(I)の化合物、またはその薬学上許容される塩の治療上有効な量とは、それを必要とするヒトへ投与された場合に、RIP2キナーゼの活性を、その活性によって媒介される病態が軽減、緩和または予防されるように、調節または阻害するのに十分である本発明の薬剤の量である。そのような量に相当するある化合物の量は、特定の化合物（例えば、特定の化合物の効力(pIC₅₀)、有効性(EC₅₀)、および生物学的半減期)、病態およびその重篤度、治療を必要とする患者の特徴（例えば、年齢、大きさおよび体重）などの因子によって異なるが、当業者であれば慣例的に決定することができる。同様に、治療期間および化合物の投与期間（投与間の時間および投与のタイミング、例えば、食前／食中／食後）は、治療を必要とする哺乳動物の特徴（例えば、体重）、特定の化合物およびその特性（例えば、薬理学的特徴）、疾患または障害およびその重篤度、ならびに用いられる具体的な組成および方法によって異なるが、当業者であれば決定することができる。

【0126】

「治療する」または「治療」は、患者の病態の少なくとも緩和を意味するものとする。病態の緩和のための治療方法としては、例えば、媒介される疾患または障害の防止、遅延、予防、治療、または治癒のための、従来から許容されているいずれの方法での本発明の化合物の使用も含む。本発明の化合物を用いる治療に対して特に感受性を示し得る具体的な疾患および障害は、本明細書に記載されている。

【0127】

本発明の化合物は、全身投与および局所投与の両方を含む、好適ないずれの投与経路によって投与してもよい。全身投与としては、経口投与、非経口投与、経皮投与、直腸内投与、および吸入による投与が挙げられる。非経口投与とは、腸内、経皮、または吸入によるもの以外の投与経路を意味し、通常は、注射または注入による。非経口投与としては、静脈内、筋肉内、および皮下注射または注入が挙げられる。吸入は、口腔を介した吸入であれ鼻腔を介した吸入であれ、患者の肺への投与を意味する。局所投与は、皮膚への適用を含む。

【0128】

本発明の化合物は、一回で投与されてもよいし、または複数の用量が一定の期間にわたって種々の時間間隔で投与される投与計画に従って投与されてもよい。例えば、用量は、1日当たり1、2、3、または4回投与されてよい。用量は、所望の治療効果が達成されるまで、または所望の治療効果を維持するために無期限に投与されてよい。本発明の化合物に対する好適な投与計画は、当業者により決定することができる、吸収、分布、および半減期などのその化合物の薬物動態学的特性によって異なる。加えて、本発明の化合物に対する好適な投与計画は、そのような計画が実施される継続期間も含めて、治療される疾

患または障害、治療される疾患または障害の重篤度、治療される患者の年齢および健康状態、治療される患者の病歴、併用療法の性質、所望の治療効果、ならびに当業者の知識および技能の範囲内の同様の因子によって異なる。さらに、そのような当業者であれば、その投与計画に対する個々の患者の応答が得られれば、または個々の患者の要求の変化に応じて経時的に、好適な投与計画を調整することが必要であることが理解されるであろう。

【0129】

療法に用いる場合、本発明の化合物は、必須ではないが通常は、患者に投与する前に医薬組成物へと処方される。従って、本発明はまた、本発明の化合物と薬学上許容される賦形剤とを含んでなる医薬組成物も対象とする。

【0130】

本発明の医薬組成物は、バルク形態で調製および包装されてよく、この場合、本発明の化合物の有効量が抽出され、続いて粉末、シロップ、および注射用溶液などとともに患者に与えることができる。あるいは、本発明の医薬組成物は、単位投与形として調製し、包装されてもよい。例えば、経口適用の場合、1以上の錠剤またはカプセル剤を投与してよい。医薬組成物の用量は、本発明の化合物（すなわち、式（I）の化合物、またはその塩、特に、薬学上許容される塩）の少なくとも治療上有効な量を含有する。単位投与形として調製される場合、医薬組成物は、1 mg ~ 1000 mg の本発明の化合物を含有し得る。

【0131】

本発明の医薬組成物は、通常、本発明の化合物の1つを含有する。しかし、特定の実施形態では、本発明の医薬組成物は、本発明の2以上の化合物を含有する。さらに、本発明の医薬組成物は、1以上の更なる薬理活性化合物をさらに含んでいてもよい。

【0132】

本明細書において、「薬学上許容される賦形剤」とは、組成物への形状または粘稠性の付与に関与する物質、組成物、またはビヒクルを意味する。各賦形剤は、混合された場合に医薬組成物の他の成分と適合しなければならず、それにより、患者に投与された場合に本発明の化合物の有効性を実質的に低下させる相互作用、および薬学上許容されない医薬組成物が得られる結果となる相互作用が回避される。さらに、各賦形剤は、当然、それを薬学上許容されるものとするのに十分高い純度でなければならない。

【0133】

本発明の化合物および1または複数の薬学上許容される賦形剤は、通常、所望の投与経路による患者への投与に適合された投与形へ処方される。従来の投与形としては、（1）錠剤、カプセル剤、カプレット剤、丸剤、トローチ、粉末、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁液、溶液、エマルジョン、サッシェ剤、およびカシェ剤などの経口投与用に適合されたもの、（2）無菌溶液、懸濁液、および再構成用粉末などの非経口投与用に適合されたもの、（3）経皮パッチなどの経皮投与用に適合されたもの、（4）坐剤などの直腸内投与用に適合されたもの、（5）エアゾールおよび溶液などの吸入用に適合されたもの、ならびに（6）クリーム、軟膏、ローション、溶液、ペースト、スプレー、フォーム、およびジェルなどの局所投与用に適合されたものが挙げられる。

【0134】

好適な薬学上許容される賦形剤は、選択された特定の投与形によって異なる。さらに、好適な薬学上許容される賦形剤は、それらが組成物中で働き得る特定の機能について選択してもよい。例えば、特定の薬学上許容される賦形剤は、均一な投与形の作製を助けるその能力に関して選択してもよい。特定の薬学上許容される賦形剤は、安定な投与形の作製を助けるその能力に関して選択してもよい。特定の薬学上許容される賦形剤は、患者に投与された後、本発明の1または複数の化合物を、身体のある器官または部分から、身体の別の器官または部分へ運搬または輸送することを助けるその能力に関して選択してもよい。特定の薬学上許容される賦形剤は、患者のコンプライアンスを向上させるその能力に関して選択してもよい。

【0135】

好適な薬学上許容される賦形剤としては、以下の種類の賦形剤が挙げられる：希釈剤、充填剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、直打用滑沢剤、造粒剤、コーティング剤、湿潤剤、溶媒、補助溶媒、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、着香剤、消香剤、着色剤、固化防止剤、保湿剤、キレート剤、可塑剤、増粘剤、抗酸化剤、保存剤、安定剤、界面活性剤、および緩衝剤。当業者であれば、特定の薬学上許容される賦形剤は、2つ以上の機能を働かせることができ、処方物中に存在する賦形剤の量、および処方物中に存在する他の成分の種類に応じて、別の機能を働かせ得ることを認識するであろう。

【0136】

当業者であれば、本発明において使用するための適当な量で好適な薬学上許容される賦形剤を選択することを可能とする当技術分野の知識および技能を有している。さらに、薬学上許容される賦形剤を記載し、好適な薬学上許容される賦形剤の選択に有用であり得る、当業者が利用可能ないくつかの資料が存在する。例としては、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)、The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited)、およびThe Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)が挙げられる。

10

【0137】

本発明の医薬組成物は、当業者に公知の技術および方法を用いて調製される。当技術分野で一般的に用いられる方法のいくつかは、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)に記載されている。

20

【0138】

一態様において、本発明は、有効量の本発明の化合物と希釈剤または充填剤とを含んでなる錠剤またはカプセル剤などの固体経口剤形を対象とする。好適な希釈剤および充填剤としては、ラクトース、スクロース、デキストロース、マンニトール、ソルビトール、デンプン（例えば、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、およびアルファ化デンプン）、セルロースおよびその誘導体（例えば、微結晶セルロース）、硫酸カルシウム、ならびに二塩基性リン酸水素カルシウムが挙げられる。経口固体投与形は、結合剤をさらに含んでなってもよい。好適な結合剤としては、デンプン（例えば、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、およびアルファ化デンプン）、ゼラチン、アラビアガム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、トラガカントガム、グアーガム、ポビドン、ならびにセルロースおよびその誘導体（例えば、微結晶セルロース）が挙げられる。経口固体投与形は、崩壊剤をさらに含んでなってもよい。好適な崩壊剤としては、クロスポビドン、グリコール酸ナトリウムデンプン、クロスカルメロース、アルギン酸、およびカルボキシメチルセルロースナトリウムが挙げられる。経口固体投与形は、滑沢剤をさらに含んでなってもよい。好適な滑沢剤としては、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、およびタルクが挙げられる。

30

【実施例】

【0139】

以下の実施例は、本発明を例示するものである。これらの実施例は、本発明の範囲を限定するものではなく、当業者に本発明の化合物、組成物、および方法の調製ならびに使用のための指針を提供するものである。本発明の特定の実施形態にを記載するが、当業者であれば、本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく、種々の変更および改変を行うことができることを認識するであろう。

40

【0140】

本明細書に記載される中間体および最終化合物の名称は、ソフトウェア命名プログラムを用いて作成した。当業者であれば、場合によっては、このプログラムは、構造で示された化合物をその化合物の1つの互変異性体として命名することを認識するであろう。命名された化合物または構造で示された化合物を指す場合にはいつも、そのような化合物の総ての互変異性体およびその互変異性体のいずれの混合物も包含することが意図されると理解するべきである。

50

【0141】

以下の実験の記載では、以下の略語を用いる場合がある。

【0142】

【表1】

略語	意味
AcOH	酢酸
aq	水性
ブライン	飽和 NaCl 水溶液
CH ₂ Cl ₂ , DCM	塩化メチレン
CH ₃ CN または MeCN	アセトニトリル
CH ₃ NH ₂	メチルアミン
d	日
DCE	1, 2-ジクロロエタン
DMA	ジメチルアセトアミド
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
EDC	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド
equiv	当量
Et	エチル
Et ₃ N	トリエチルアミン
Et ₂ O または DME	ジエチルエーテル
EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
h, hr	時間
HATU	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1 イル)-N, N, N', N'-テトラメチル イロニウムヘキサフルオロホスフェート
HCl	塩酸
HMPA	ヘキサメチルホスホルアミド
IPA	イソプロピルアルコール
<i>i</i> -Pr ₂ NEt	N', N'-ジイソプロピルエチルアミン
KOt-Bu	カリウム <i>tert</i> -ブトキシド
LDA	リチウムジイソプロピルアミド
LCMS	液体クロマトグラフィー-質量分析
LHDMS	リチウムヘキサメチルジシラザン
Me	メチル

10

20

30

40

MeI	ヨウ化メチル
MeOH または CH ₃ OH	メタノール
MgSO ₄	硫酸マグネシウム
min	分
MP-カーボネート樹脂	ポリマー結合テトラアルキルアンモニウムカーボネート
MS	質量スペクトル
μw	マイクロ波
NaBH ₄	水素化ホウ素ナトリウム
Na ₂ CO ₃	炭酸ナトリウム
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 ₄ Cl	塩化アンモニウム
NiCl ₂ ·6H ₂ O	塩化ニッケル (II) 六水和物
NMP	N-メチル-2-ピロリドン
Ph	フェニル
RBF	丸底フラスコ
rt	室温
satd または sat'd	飽和
SCX	強陽イオン交換
SPE	固相抽出
TLC	薄層クロマトグラフィー
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
t _R	保持時間

10

20

30

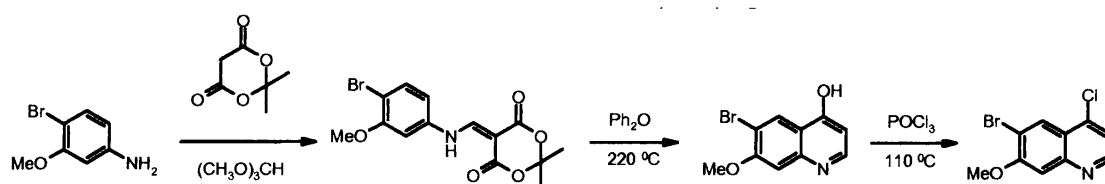
【0143】

調製 1

6-ブロモ-4-クロロ-7-(メチルオキシ)キノリン

40

【化29】



工程 1. 5-({[4-ブロモ-3-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}メチリデン)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン: オルトギ酸トリメチル (50 mL、450 mmol) 中、2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-

50

ジオン (8.5 g、58 mmol) を 105℃ で 1 時間還流した。次に、4-ブロモ-3-メトキシアニリン (10.5 g、50.4 mmol) を加え、還流をさらに 1 時間続けた。この懸濁液を濾過し、固体を MeOH で洗浄し、真空乾燥させて 5- ({ [4-ブロモ-3- (メチルオキシ) フェニル] アミノ } メチリデン) -2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサネ-4, 6-ジオンを得た (17 g、49 mmol、収率 96%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d) δ ppm 1.68 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 7.11 (dd, J = 8.6 Hz, 2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 11.23 (br. s., 1H)。

【0144】

工程 2. 6-ブロモ-7- (メチルオキシ) -4-キノリノール: 230℃ のジフェニルエーテル (68 mL、420 mmol) に 5- ({ [4-ブロモ-3- (メチルオキシ) フェニル] アミノ } メチリデン) -2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサネ-4, 6-ジオン (15 g、42 mmol) を加え、この混合物を 1 時間攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却した後、ヘキサンに注いだ。沈殿を濾過し、ヘキサンで洗浄した。この褐色固体を真空下で一晩乾燥させ、6-ブロモ-7- (メチルオキシ) -4-キノリノールを得た (10 g、33 mmol、収率 79%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d) δ ppm 3.94 (s, 3H), 5.99 (dd, J = 7.4 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 7.4 Hz, 5.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 11.68 (br. s., 1H)。MS (m/z) 254, 256 (M+H⁺)。

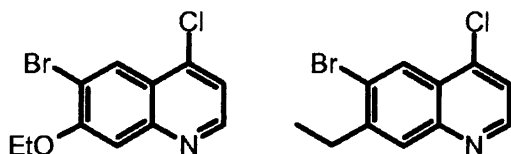
【0145】

工程 3. 6-ブロモ-4-クロロ-7- (メチルオキシ) キノリン: オキシ塩化リン (7.73 mL、82 mmol) 中、6-ブロモ-7- (メチルオキシ) -4-キノリノール (4.17 g、16.41 mmol) を 110℃ で 1 時間攪拌した。この反応混合物を冷却し、攪拌しながら、氷を含む飽和炭酸ナトリウムにゆっくり注いだ。得られた懸濁液を濾過し、固体を水ですすぎ、一晩真空乾燥させて 6-ブロモ-4-クロロ-7- (メチルオキシ) キノリンを得た (4.6 g、16 mmol、収率 97%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d) δ ppm 4.05 (s, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.65 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.81 (d, J = 4.8 Hz, 1H)。MS (m/z) 272, 274 (M+H⁺)。

【0146】

以下の中間体も類似の方法で製造することができる。

【化30】

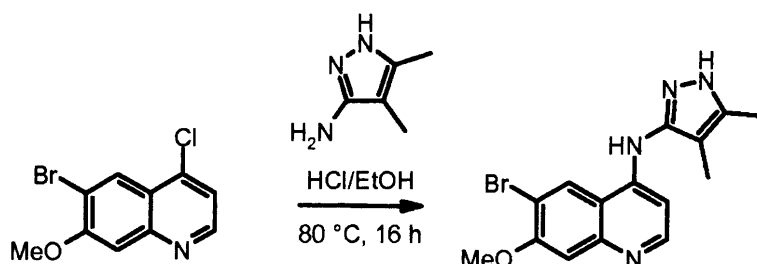


【0147】

調製 2

6-ブロモ-N- (4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル) -7- (メチルオキシ) -4-キノリンアミン

【化31】



6-ブロモ-4-クロロ-7- (メチルオキシ) キノリン (0.42 g、1.5 mmol)

10

20

30

40

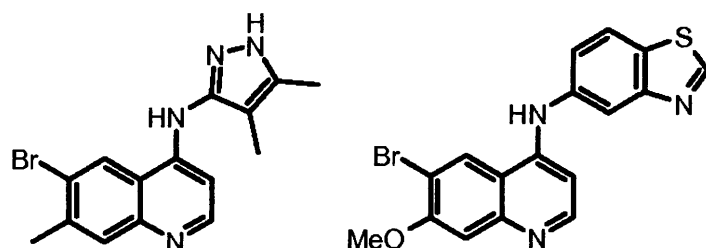
50

1) と 4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-アミン (0.17 g、1.5 mmol) の混合物を、密閉試験管内の EtOH (3 mL) 中、80 °C で 16 時間加熱した。この反応混合物を冷却し、Et₂O (10 mL) を加えた。6-ブロモ-N-(4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-(メチルオキシ)-4-キノリンアミン沈殿を濾過し、乾燥させて褐色固体を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 12.63 (br. s., 1H), 10.42 (br. s., 1H), 9.10 (s, 1H), 8.47 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.71 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.85 (s, 3H); MS (m/z) 347, 349 (M+H⁺)。

【0148】

以下の化合物を類似の方法で製造した。エタノールに加え、イソプロパノールを溶媒として用いてもよい。

【化32】

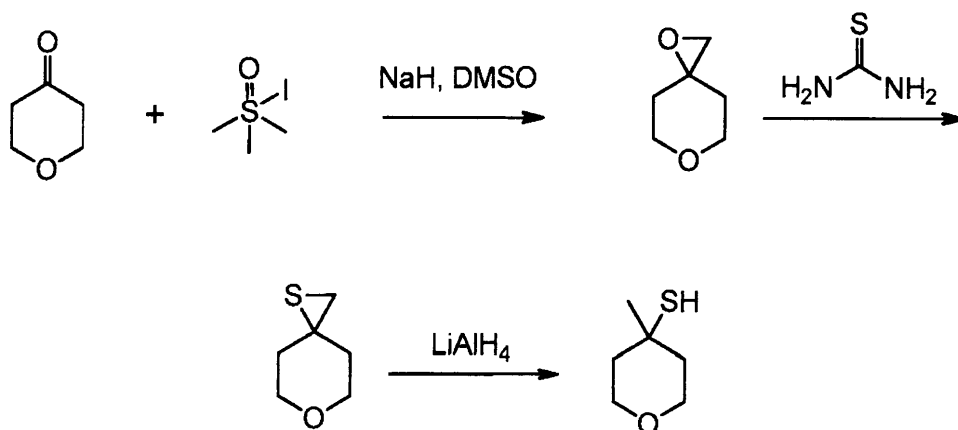


【0149】

調製 3

4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-チオール

【化33】



工程 1: 1, 6-ジオキサスピロ [2. 5] オクタン: 二口 RBF (500 mL) 内の DMSO (200 mL) 中、ヨウ化トリメチルスルホニウム (28.6 g、130 mmol) の懸濁液に、室温、N₂ 雰囲気下で、NaH (5.19 g、130 mmol、鉱油中 60%) を少量ずつ加えた。攪拌を 1 時間続けた後、DMSO (10 mL) 中、ジヒドロ-2H-ピラン-4 (3H)-オン (10 g、100 mmol) の溶液を 5 分かけて滴下した。この反応混合物を室温で 1 時間攪拌した後、氷水 (300 mL) に注ぎ、Et₂O (2 × 200 mL) で抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して 1, 6-ジオキサスピロ [2. 5] オクタン (4.9 g、42.9 mmol、収率 43.0%) を無色の油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ: 1.52 - 1.59 (m, 2 H) 1.89 (ddd, J=13.20, 8.40, 4.67 Hz, 2 H) 2.71 (s, 2 H) 3.79 - 3.95 (m, 4 H)。

【0150】

工程 2: 6-オキサー-1-チアスピロ [2. 5] オクタン: MeOH (5 mL) 中、1, 6-ジオキサスピロ [2. 5] オクタン (200 mg、1.752 mmol) の溶

液に、チオ尿素（133mg、1.75mmol）を加え、この反応混合物を80℃で4時間攪拌および加熱した。反応過程で生じた沈殿を濾過した。濾液をEt₂O（100mL）で希釈し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させて無色の油状物6-オキサー-1-チアスピロ[2.5]オクタンを得た（216mg、1.659mmol、収率95%）。¹H NMR（クロロホルム-d）δ：3.97（dt, J = 11.3, 4.1 Hz, 2H）, 3.76（ddd, J = 11.5, 9.2, 2.8 Hz, 2H）, 2.49（s, 2H）, 2.22（ddd, J = 13.4, 9.5, 3.9 Hz, 2H）, 1.55（d, J = 13.4 Hz, 2H）。

【0151】

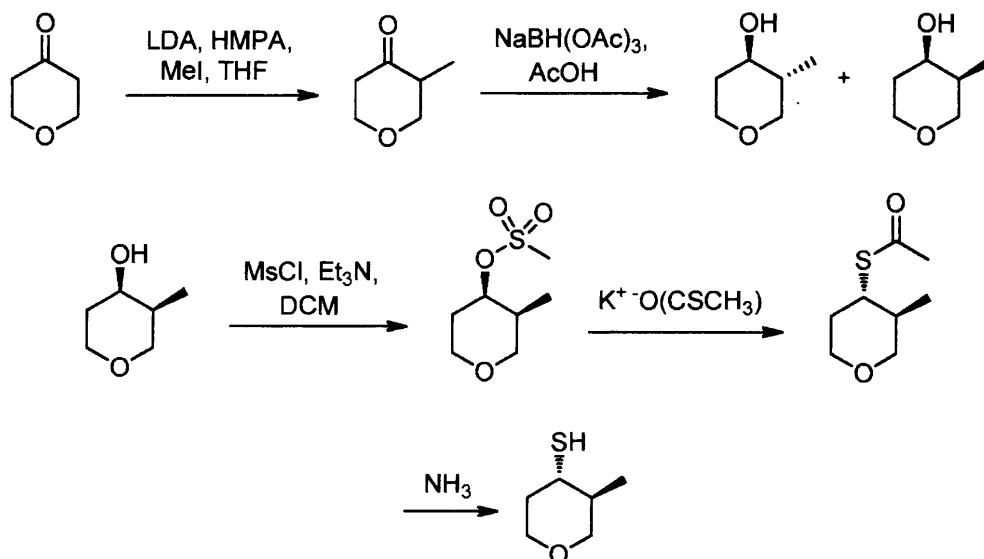
工程3： 4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-チオール： THF（5mL）中、6-オキサー-1-チアスピロ[2.5]オクタン（200mg、1.54mmol）の還流溶液に、THF中のLiAlH₄（0.40mL、0.80mmol）を滴下した。この反応物を1時間攪拌した後、0℃に冷却し、水（1mL）でクエンチした。この混合物を10分間攪拌し、Et₂O（2×10mL）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（10g）で精製し、ヘキサン中10% EtOAcで溶出させて目的生成物（94mg、46%）を無色の油状物として得た。¹H NMR（クロロホルム-d）δ：3.78（dd, J = 6.8, 3.3 Hz, 4H）, 1.73 - 1.84（m, 2H）, 1.64 - 1.73（m, 3H）, 1.51（s, 3H）。

【0152】

調製4

トランス-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-チオール

【化34】



工程1： 3-メチルテトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン： -78℃に冷却したTHF（100mL）中、LDA（ヘプタン／THF／エチルベンゼン中2.0M、12.0mL、24.0mmol）の溶液に、THF（70mL）中、ジヒドロ-2H-ピラン-4（3H）-オン（2g、20.0mmol）およびHMPA（3.5mL、20.0mmol）の溶液を滴下した。5分間攪拌した後、上記の溶液にTHF（30mL）中、MeI（6.25mL、100mmol）を加え、この反応物を0℃に温め、2時間維持した後、10分間室温まで温め、その後、再び0℃に冷却した。この反応混合物をNH₄Cl（飽和）でクエンチし、Et₂O（2×200mL）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗混合物を、DCM中10～20% Et₂Oを用いてシリカゲルカラム（100g）で精製し、橙色の油状物3-メチルジヒドロ-2H-ピラン-4（3H）-オンを得た（2.2g、19.30mmol、収率96%）。¹H NMR（クロロホルム-d）δ：4.12 - 4.32（m, 2H）, 3.67 - 3.81（m, 2H）, 2.60 - 2.74（m, 1H）, 2.54（dt, J = 17.1, 6.1 Hz, 1H）, 2.41（dt, J = 14.1, 2.7

Hz, 1H), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

【0153】

工程2： トランス-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール： DCE (50 mL) 中、3-メチルジヒドロ-2H-ピラン-4 (3H)-オン (2.28 g、20.0 mmol) の溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (8.47 g、40.0 mmol)、次いで酢酸 (3.4 mL、59.9 mmol) を加え、この反応混合物を室温で16時間攪拌した。この反応物を水でクエンチし、Et₂O (3×20 mL) で抽出した。有機抽出液を合わせ、炭酸水素ナトリウム (飽和) およびブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この反応混合物を、ヘキサン中50~60% EtOAc を用いてシリカゲルカラム (100 g) で精製し、2つの生成物を得た (これらの構造をNMR実験によって確認した)。

10

【0154】

トランス-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール (206 mg、収率9%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ: 0.97 (d, J =13.39 Hz, 3 H) 1.63 - 1.87 (m, 3 H) 3.10 (d, J =11.37 Hz, 1 H) 3.43 - 3.58 (m, 3 H) 3.90 - 3.99 (m, 1 H)。

【0155】

シス-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール (790 mg、収率34%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ: 0.96 (d, J =6.57 Hz, 3 H) 1.58 - 1.66 (m, 1 H) 1.92 (m, J =12.66, 4.64, 2.46, 2.46 Hz, 2 H) 2.96 - 3.07 (m, 1 H) 3.35 (td, J =9.85, 4.55 Hz, 1 H) 3.44 (td, J =11.87, 2.27 Hz, 1 H) 3.86 (dd, J =12.25, 3.66 Hz, 1 H) 3.97 - 4.03 (m, 1 H)。

20

【0156】

工程3： メタンスルホン酸シス-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル： DCM (20 mL) 中、シス-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール (780 mg、6.71 mmol) の溶液に、0℃にて、塩化メタンスルホン (0.63 mL、8.06 mmol)、次いでトリメチルアミン (1.87 mL、13.43 mmol) を加えた。この反応混合物を0℃で3時間攪拌した後、水でクエンチし、DCM (2×30 mL) で抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム (飽和) およびブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して無色の油状物メタンスルホン酸シス-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル (1.4 g、7.21 mmol、収率107%) を得、これを精製せずに次の工程に用いた。

30

【0157】

工程4： エタンチオ酸トランス-S-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル： DMA (8 mL) 中、メタンスルホン酸シス-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル (500 mg、2.57 mmol) の溶液に、チオ酢酸カリウム (882 mg、7.72 mmol) を加え、この反応物を80℃で24時間加熱した。この反応物を室温まで冷却し、Et₂O (3×30 mL) で抽出した。抽出液を合わせ、水 (2×20 mL) およびブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して赤色の油状物 (TLCで単一のスポット) を目的生成物エタンチオ酸トランス-S-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル (445 mg、2.55 mmol、収率99%) として得、これを精製せずに次の工程に用いた。

40

【0158】

工程5： トランス-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-チオール： アンモニア (MeOH 10.400 mL、20.80 mmol 中2.0 M) をエタンチオ酸トランス-S-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル (440 mg、2.52 mmol) に加え、この反応混合物を40℃で12時間加熱した。完了したところで、この混合物を真空濃縮して橙色の固体を得た。この固体を、ヘキサン中10~20% EtOAc を用い、ISCOシリカゲルカラム (25 g) で精製して、目的生成物トランス-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-チオールを得た (71 mg、0.54 mmol、収率12%)。

50

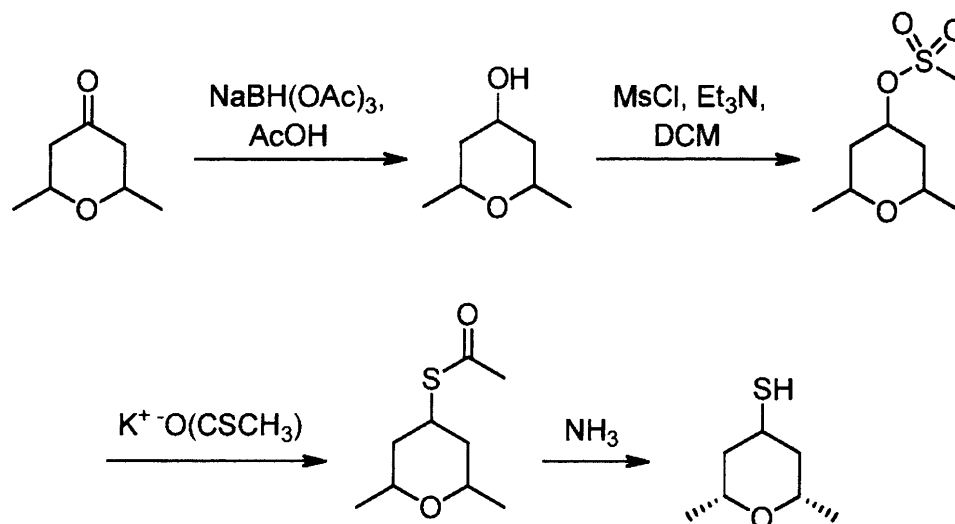
o 1、収率 21.27%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ: 1.02 - 1.08 (m, 3 H) 1.76 - 1.95 (m, 2 H) 2.05 - 2.15 (m, 1 H) 3.13 (m, J = 9.00, 4.28, 4.28, 2.40 Hz, 1 H) 3.42 - 3.58 (m, 2 H) 3.64 (dt, J = 11.49, 4.48 Hz, 1 H) 3.88 - 3.96 (m, 1 H)。

【0159】

調製 5

(2R, 6S) - 2, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-チオール

【化35】



工程 1: 2, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール: DCE (60 mL) 中、2, 6-ジメチルジヒドロ-2H-ピラン-4 (3H) -オン (3 g、23.41 mmol) の溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (14.88 g、70.2 mmol)、次いで酢酸 (8.1 mL、140 mmol) を加え、この反応混合物を室温で 20 時間攪拌した。この反応物を水でクエンチし、Et₂O (3 × 50 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して目的生成物 2, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-オールを無色の油状物として得た (3 g、23.04 mmol、収率 98%)。¹H NMR (クロロホルム-d) δ: 1.19 - 1.26 (m, 6 H) 1.83 (d, J = 12.13 Hz, 2 H) 1.93 (dd, J = 12.00, 4.67 Hz, 2 H) 3.58 - 3.68 (m, 1 H) 3.75 - 3.85 (m, 1 H) 3.93 (m, 1 H)。

【0160】

工程 2: メタンスルホン酸 2, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル: DCM (100 mL) 中、2, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール (3 g、23.04 mmol) の溶液に、塩化メシル (2.16 mL、27.7 mmol)、次いで Et₃N (6.42 mL、46.1 mmol) を加えた。この反応混合物を 0 °C で 1 時間攪拌し、水でクエンチした。この反応混合物を DCM (2 × 50 mL) で抽出し、有機層を炭酸水素ナトリウム (飽和) およびブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗混合物を、ヘキサン中 50% EtOAc を用いて ISCO シリカカラム (40 g) で精製し、白色固体メタンスルホン酸 2, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルを得た (2.17 g、10.42 mmol、収率 45.2%)。¹H NMR (クロロホルム-d) δ: 1.26 (d, J = 6.06 Hz, 6 H) 1.40 - 1.51 (m, 2 H) 2.12 (dd, J = 12.13, 4.80 Hz, 3 H) 3.03 (s, 3 H) 3.42 - 3.59 (m, 2 H) 4.82 (s, 1 H)。

【0161】

工程 3: エタンチオ酸 S- (2, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル): DMA (25 mL) 中、メタンスルホン酸 2, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル (2.17 g、10.42 mmol) の溶液に、チオ酢酸カリウム (

2.380 g、20.84 mmol)を加え、この反応混合物を65℃で20時間攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、Et₂O(100 mL)で希釈し、有機層を水(2×20 mL)およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗混合物を、ヘキサン中10~20% EtOAcを用いてシリカゲル(50 g)で精製し、目的生成物エタンチオ酸S-(2, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)を得た(1.93 g、10.25 mmol、収率98%)。¹H NMR (クロロホルム-d) δ: 4.03 - 4.09 (m, 1H), 3.65 (dd, J = 6.6, 2.3 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.65 - 1.71 (m, 4H), 1.18 (d, J = 6.3 Hz, 6H); MS (m/z) 189 (M+H⁺)。

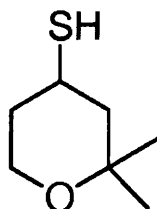
【0162】

工程4: (2R, 6S)-2, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-チオール: アンモニア(MeOH 6.37 mL、12.75 mmol中2.0M)をエタンチオ酸S-(2, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)(500 mg、2.66 mmol)に加え、この反応混合物を23℃で20時間攪拌した。反応はゆっくり進行しており、40℃でさらに4時間加熱した後、真空濃縮し、ヘキサン中0~10% EtOAcを用いてISCO(シリカゲルカラム25 g)で精製し、(2R, 6S)-2, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-チオールを得た(308 mg、収率79%)。この構造をNOe実験によって確認した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ: 1.20 (d, J = 6.32 Hz, 6H) 1.58 - 1.77 (m, 5H) 3.56 - 3.68 (m, 1H) 3.88 - 4.04 (m, 2H)。

【0163】

以下の中間体を、工程2で塩化メタンスルホニルではなく塩化p-トルエンスルホニルを用い、類似の方法で合成した。

【化36】

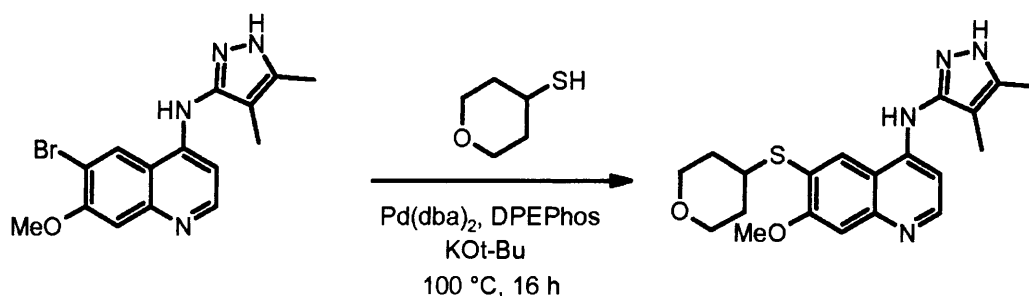


【0164】

調製6

N-(4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-(メチルオキシ)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルチオ)-4-キノリンアミン

【化37】



方法A: 3.9 mLのDMF中、6-ブロモ-N-(4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-(メチルオキシ)-4-キノリンアミン(250 mg、0.60 mmol)、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-チオール(70 mg、0.60 mmol)、カリウムtert-ブトキシド(200 mg、1.8 mmol)、(オキシジ-2, 1-フェニレン)ビス-(ジフェニルホスフィン)(32 mg、0.060 mmol)

およびビス（ジベンジリジンアセトン）パラジウム（55 mg、0.06 mmol）の混合物を、窒素でパージした密閉バイアルに100℃で16時間加熱した。この反応物をEtOAcおよび水で希釈し、層に分けた。有機層を濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（Isco CombiFlash、DCM中0%~10% 2N NH₃/MeOH）により精製して、N-（4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル）-7-（メチルオキシ）-6-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルチオ）-4-キノリンアミンを得た（80 mg、35%）。MS(m/z) 385(M+H⁺)。また、1,4-ジオキサンを溶媒として用いてもよい。最初のキノリンがHCl塩である場合には、等量のトリエチルアミンを加えてもよい。

【0165】

10

方法B： 別法として、カップリング反応を次のように行ってもよい：ジオキサン（0.1 M）中キノリン（1当量）の溶液に、（オキシジベンゼン-2,1-ジイル）ビス（ジフェニルホスファン）（0.1当量）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（0.1当量）、カリウムtert-ブトキシド（1~2当量）、チオール（1.2当量）、およびトリエチルアミン（1~3当量）を加えた。フラスコを窒素でパージし、窒素下、3時間90℃で加熱した後、EtOAcに注いだ。有機層を飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄した。水層を塩化メチレン中、25% EtOH、次いで塩化メチレンで洗浄した。有機層を合わせ、MgSO₄で乾燥させ、濃縮して褐色の油状物を得た。残渣をIsco CombiFlashで精製した。

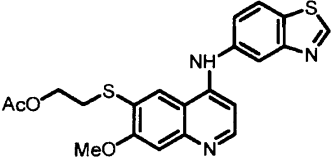
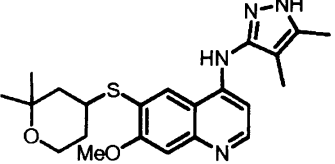
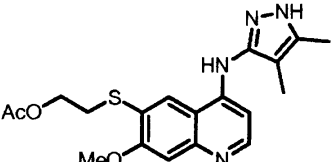
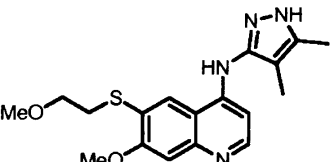
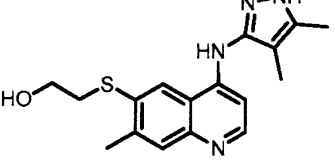
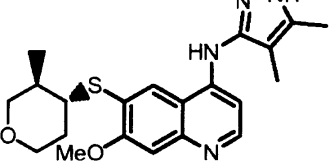
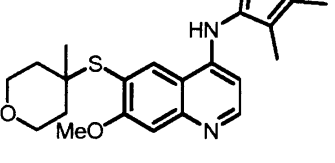
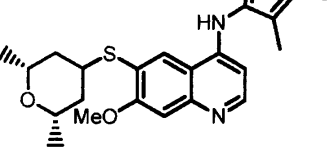
【0166】

20

以下の類似体を類似の方法で製造した。

【0167】

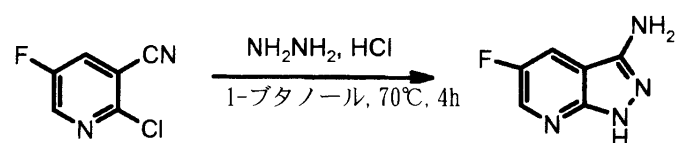
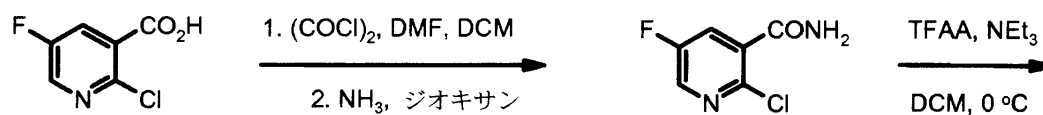
【表 2】

構造	カップ リング法		構造	カップ リング法
	B			B
	B			B
	A			B
	B			B

【 0 1 6 8 】

調製 7

【化 3 8】



工程 1. 2-クロロ-5-フルオロ-3-ピリジンカルボキサミド: 2-クロロ-5-フルオロ-3-ピリジンカルボン酸 (20 g, 110 mmol) を DCM (400 mL) に溶かした後、0 °C で DMF (88 μl, 1.1 mmol) を加えた。DMF を加えた後、塩化オキサリル (26 mL, 300 mmol) を 0 °C で滴下した。この反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、真空濃縮した。得られた黄色の液体を 1, 4-ジオキサン (4

10

20

30

40

50

00 mL) に溶かし、0℃に冷却し、およびこの溶液にNH₃ (ガス) (19.4 g、1140 mmol) を30分間通した。この混合物を室温で16時間攪拌した。得られた白色混合物を濾過し、濾液を濃縮し、目的生成物を白色固体として得た (18 g、収率89%)。MS (m/z) 175 (M+H⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.53 (d, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 8.00 (dd, 1 H), 7.88 (s, 1 H)。

【0169】

工程2. 2-クロロ-5-フルオロ-3-ピリジンカルボニトリル: 2-クロロ-5-フルオロ-3-ピリジンカルボキサミド (18 g、102 mmol) をDCM (500 mL) に懸濁させた後、0℃でトリエチルアミン (31 mL、220 mmol) を加えた。この反応混合物に0℃でトリフルオロ無水酢酸 (TFAA) (16 mL、110 mmol) を滴下した。0℃で20分後に、この白色のカルボキサミド出発材料は消失し、反応の完了を示した。この反応混合物を0℃で1時間攪拌した。この反応混合物をDCMで希釈した後、飽和NaHCO₃ (水溶液) で洗浄した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮して褐色の残渣を得た。この残渣をIsco Combiflash (8%~20% EtOAc/ヘキサン; 330 g カラム) により精製した。採取した画分を合わせ、濃縮して目的生成物を白色固体として得た (15 g、収率96%)。MS (m/z) 157 (M+H⁺)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.68 (dd, 1 H), 8.83 (d, 1 H)。

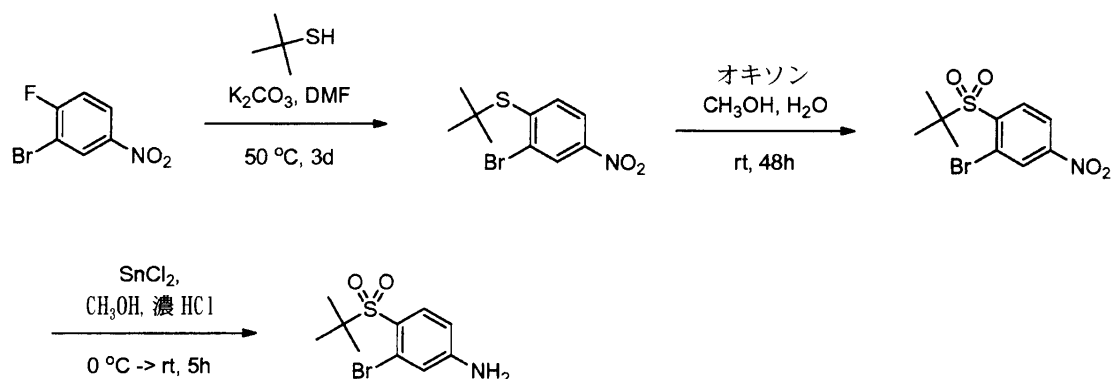
【0170】

工程3. 5-フルオロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-3-アミン: 2-クロロ-5-フルオロ-3-ピリジンカルボニトリル (15.3 g、98 mmol) を1-ブタノール (300 mL) に溶かした後、ヒドラジン-水和物 (16.82 mL、293 mmol)、次いで塩酸 (ジオキサン中4N) (0.244 mL、0.977 mmol) を加えた。この反応混合物を70℃で4時間維持し、得られた黄色の結晶性固体を濾取した (12.5 g、収率84%)。MS (m/z) 153 (M+H⁺)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5.56 (s, 2 H), 7.97 (dd, 1 H), 8.39 (m, 1 H), 12.07 (s, 1 H)。

【0171】

調製8

【化39】



工程1: 2-ブロモ-1-[(1,1-ジメチルエチル)チオ]-4-ニトロベンゼン: DMF (45 mL) 中、2-ブロモ-1-フルオロ-4-ニトロベンゼン (15 g、68 mmol) および2-メチル-2-プロパンチオール (8.4 mL、75 mmol) の入った丸底フラスコに、炭酸カリウム (10.37 g、75 mmol) を加えた。この反応物を3日間50℃に加熱し、EtOAcと水とで分液した。水層をEtOAc (2回) で抽出し、合わせた有機層を水 (3回)、ブライン (1回) で洗浄し、濃縮乾固して2-ブロモ-1-[(1,1-ジメチルエチル)チオ]-4-ニトロベンゼンを得た (19 g、66 mmol、収率98%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.47 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.20 (dd, J=8.6, 2.5 Hz, 1 H), 7.93 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 1.44 (s, 9 H)

。

【0172】

工程2： 2-ブロモ-4-ニトロフェニル1, 1-ジメチルエチルスルホン： MeOH (89 mL) および水 (89 mL) 中、2-ブロモ-4-ニトロフェニル1, 1-ジメチルエチルスルフィド (15 g、53 mmol) の入った丸底フラスコに、オキシソ (49 g、80 mmol) を加えた。この反応物を室温で18時間攪拌した。この時にさらなる量のオキシソ (25 g)、MeOH (30 mL) および水 (30 mL) を追加した。24時間後、オキシソ (25 g) を追加し、反応物を室温で24時間攪拌した。この反応物を1N NaOHで中和し、DCMを加えた。水層をDCM (1回) で抽出し、合わせた有機抽出液をブライン (1回) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、2バッチのカラムクロマトグラフィー (ISCO-Rf、120 g、0~30% EtOAc/ヘキサン) で精製し、2-ブロモ-4-ニトロフェニル1, 1-ジメチルエチルスルホンを得た (9.6 g、30 mmol、収率56%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.61 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.43 (dd, J=8.6, 2.3 Hz, 1 H), 8.27 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 1.35 (s, 9 H)。

10

【0173】

工程3： 3-ブロモ-4-(tert-ブチルスルホニル)アニリン： MeOH (49 mL) 中、塩化スズ (II) 二水和物 (17 g、73 mmol) および濃HCl (24 mL) の溶液を0℃に冷却し、2-ブロモ-1-(tert-ブチルスルホニル)-4-ニトロベンゼン (4.7 g、15 mmol) を一度に加えた。5時間後、この反応物を0℃に冷却し、6N NaOH (約75 mL) で注意深く中和した。酢酸エチル (350 mL) を加え、この混合物を少量ずつ濾過した (白色沈殿が濾紙を詰まらせる)。この濾液を層に分け、水層をEtOAc (2回) で抽出した。合わせた有機抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮乾固して3-ブロモ-4-(tert-ブチルスルホニル)アニリンを得た (3.8 g、13 mmol、収率90%)。MS (m/z) 236, 238 (M-tブチル+H⁺)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.57 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 6.93 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 6.64 (dd, J=8.8, 2.3 Hz, 1 H), 6.41 (s, 2 H), 1.25 (s, 9 H)。

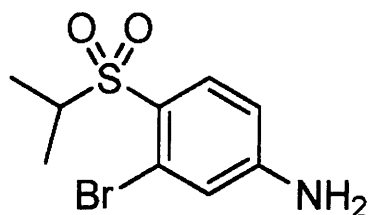
20

【0174】

以下の中間体を類似の方法により合成した。

【化40】

30

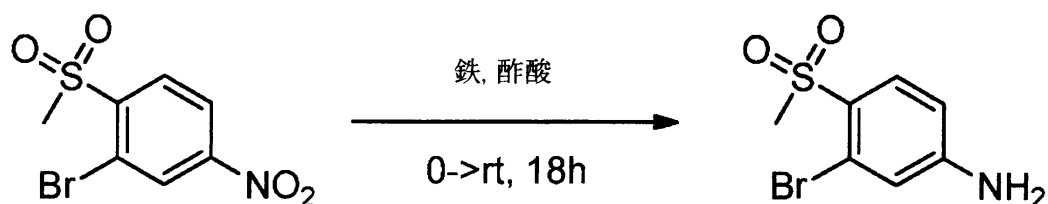


【0175】

調製9

【化41】

40



【0176】

3-ブロモ-4-(メチルスルホニル)アニリン： 酢酸 (221 mL) 中、2-ブロ

50

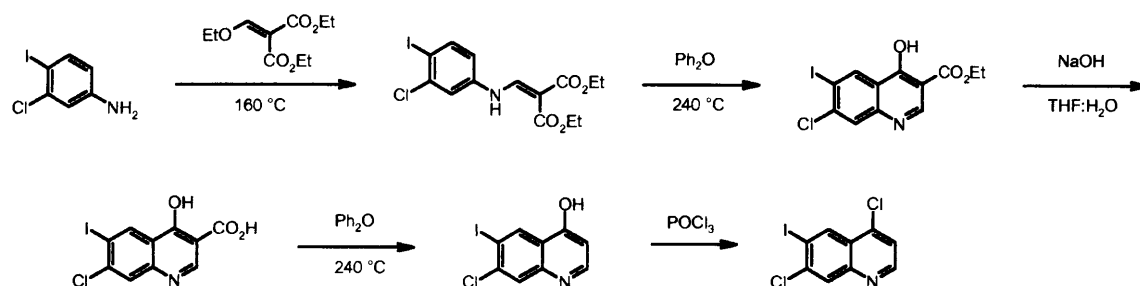
モ－１－（メチルスルホニル）－４－ニトロベンゼン（１８．６ｇ、６６．４ｍｍｏｌ）の懸濁液に、鉄（１１．１３ｇ、１９９ｍｍｏｌ）を０℃で少量ずつ加えた。この反応物を一晩、室温までゆっくり温めた後、攪拌しながら、水（１５０ｍＬ）、ＥｔＯＡｃ（６００ｍＬ）、および２Ｎ ＮａＯＨ（４５０ｍＬ）にゆっくり注いだ。この褐色溶液、発泡が収まり、溶液がｐＨ約１０となるまで固体炭酸ナトリウム（約３００ｇ）をゆっくり加えた。この溶液を分液漏斗に移し、層に分け、水層をＥｔＯＡｃ（１回）で抽出した。合わせた有機抽出液を濃縮乾固して３－ブロモ－４－（メチルスルホニル）アニリンを得た（１０．５ｇ、４２．０ｍｍｏｌ、収率６３．２％）。¹H NMR（４００ MHz, DMSO-d₆）δ ppm 7.66 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 6.94 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 6.62 (dd, J=8.7, 2.1 Hz, 1 H), 6.36 (s, 2 H), 3.19 (s, 3 H)。MS (m/z) 250, 252 (M+H)。

10

【０１７７】

調製１０

【化４２】



20

工程１： { [(3-クロロ－４－ヨードフェニル) アミノ] メチリデン} プロパン二酸ジエチル： ３－クロロ－４－ヨードアニリン（１５ｇ、５９ｍｍｏｌ）を [(エチルオキシ) メチリデン] プロパン二酸ジエチル（１９ｍＬ、９５ｍｍｏｌ）に溶かし、還流冷却器下で１６０℃に４時間加熱した。その後、冷却器を外してＥｔＯＨを沸騰蒸発させた。１時間後、これを室温まで冷却したところ固化したので、これを砕き、その固体をヘキサンに懸濁させた。この混合物を濾過し、濾過ケーキをヘキサンで数回洗浄し、灰色の固体を得た（２３ｇ、９１％）。MS (m/z) 424.0 (M+H)⁺。

【０１７８】

30

工程２： ７－クロロ－４－ヒドロキシ－６－ヨード－３－キノリンカルボン酸エチル： ２４０℃のジフェニルエーテル（１００ｍＬ、６３０ｍｍｏｌ）に、 { [(3-クロロ－４－ヨードフェニル) アミノ] メチリデン} プロパン二酸ジエチル（１８ｇ、４３ｍｍｏｌ）を少量ずつ加えた。この反応物を５時間加熱した後、室温まで冷却した。室温に達した後に、この反応物をヘキサン（１５０ｍＬ）で希釈し、懸濁液を濾過した。この濾過ケーキをヘキサン（２×１００ｍＬ）ですすいだ後、真空下で乾燥させた（６．７ｇ、４１％）。

【０１７９】

工程３： ７－クロロ－４－ヒドロキシ－６－ヨード－３－キノリンカルボン酸： ７－クロロ－４－ヒドロキシ－６－ヨード－３－キノリンカルボン酸エチル（６．７ｇ、１８ｍｍｏｌ）およびＮａＯＨ（３．５ｇ、８９ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（５０ｍＬ）および水（５０ｍＬ）に懸濁させた。その後、この反応物を７０℃に一晩加熱した。この混合物を室温まで冷却し、その間にこれがある程度濃縮し、ＴＨＦを除去した。次に、この水溶液を、濃ＨＣｌを用いて酸性化した。得られた懸濁液を濾過し、この濾過ケーキを水（２×１００ｍＬ）で洗浄した後、一晩真空下で乾燥させて目的生成物を得た（６．４ｇ、９３％）。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 14.78 (s, 1H), 13.47 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.99 (s, 1H)。

40

【０１８０】

工程４： ７－クロロ－６－ヨード－４－キノリノール： ２４０℃のジフェニルエーテル（４４ｍＬ、２７６ｍｍｏｌ）に、 ７－クロロ－４－ヒドロキシ－６－ヨード－３－

50

キノリンカルボン酸 (6.4 g、18 mmol) を少量ずつ加えた。この混合物を3時間加熱した後、一晚室温まで冷却した。この反応物をヘキサン (200 mL) で希釈し、音波処理を施した。この懸濁液を濾過し、濾過ケーキをヘキサン (2 × 100 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させて目的生成物を得た (4.9 g、71%)。MS (m/z) 306.0 (M+H)⁺。

【0181】

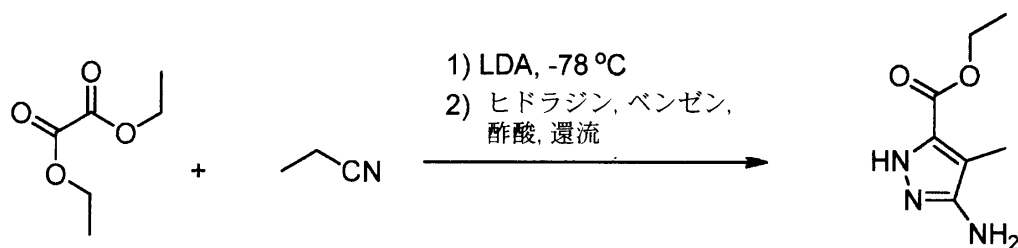
工程5: 4,7-ジクロロ-6-ヨードキノリン: 7-クロロ-6-ヨード-4-キノリノール (4.9 g、16 mmol) を POCl₃ (50 mL、536 mmol) に懸濁させ、室温で72時間攪拌した。次に、この混合物を濃縮し、残渣を0℃に冷却し、飽和 Na₂CO₃ 水溶液を加えることにより、注意深くクエンチした。得られた懸濁液を濾過し、濾過ケーキを水 (2 × 50 mL) ですすいだ。この材料を真空下で乾燥させた後、DCMに溶かし、シリカゲル上で濃縮した。このドライロード材料をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中20→50% EtOAc) により精製した。画分を濃縮して目的生成物を白色固体として得た (3.4 g、63%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.90 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.84 (d, J = 4.8 Hz, 1H); MS (m/z) 323.9 (M+H)⁺。

【0182】

調製11

3-アミノ-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル

【化43】



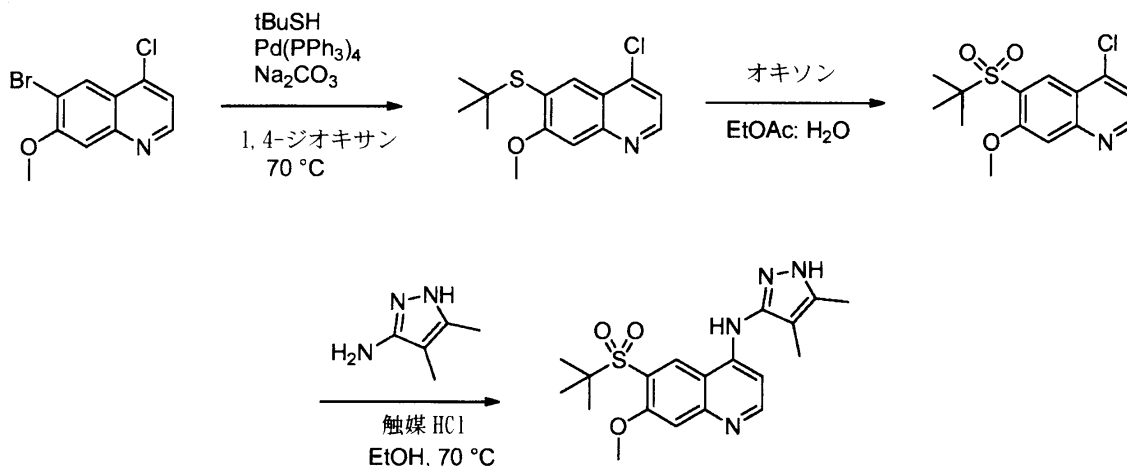
-78℃に冷却したTHF (40 mL) 中、プロピオニトリル (1 g、18.16 mmol) の攪拌溶液に、ヘプタン/THF/エチルベンゼン中LDA (10.89 mL、21.79 mmol) を滴下した。この反応混合物を1時間攪拌した後、-78℃に冷却したTHF (40 mL) 中、シュウ酸ジエチル (2.65 g、18.16 mmol) の溶液に加えた。得られた溶液を-78℃で2時間攪拌し、0℃に温めた後、NH₄Cl水溶液を加えることによりクエンチした。その後、3N HClを加えてpH=5とした。2層に分け、水層をEtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。抽出液を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。ある程度濃縮すると黄色の沈殿が生じ、濾過した。残った溶媒を除去して褐色の油状物を得た。残渣としての油状物およびヒドラジン (1.140 mL、36.3 mmol) を酢酸 (3 mL) およびベンゼン (100 mL) に溶かし、ディーンスタークトラップを用いて16時間還流した。1.5 mLの水が回収された。この反応物を室温まで冷却し、この溶液をデカントして、フラスコの底の沈殿から除去した。溶媒を真空下で除去し、ブライン (20 mL) を加えた後、EtOAc (3 × 70 mL) で抽出した。合わせた抽出液を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して無色の油状物を得た。この反応からの沈殿をEtOAcと飽和炭酸水素ナトリウムとで分液し、層に分けた。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、上記の油状物と合わせ、真空下で溶媒を除去して白色固体の3-アミノ-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル (1.92 g、11.35 mmol、収率62.5%) を目的生成物として得た。¹H NMR (クロロホルム-d) δ: 4.37 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (m/z) 170 (M+H)⁺。

【0183】

実施例1

6-(tert-ブチルスルホニル)-N-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-メトキシキノリン-4-アミン

【化44】



工程1. 6-(tert-ブチルチオ)-4-クロロ-7-メトキシキノリン: 6-ブロモ-4-クロロ-7-メトキシキノリン (50 g, 183 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (5.30 g, 4.59 mmol)、炭酸ナトリウム (48.6 g, 459 mmol) および1,4-ジオキサン (895 mL) の混合物を10分間窒素でパージした。2-メチル-2-プロパンチオール (tBuSH; 22.75 mL, 202 mmol) を加え、この反応物を70℃で4日間加熱した。この反応物を室温まで冷却し、EtOAcで予め湿らせたシリカゲルプラグで、溶出剤として100% EtOAcを用いてフラッシュした。生成物含有画分をMeOHで摩砕し、合わせて6-(tert-ブチルチオ)-4-クロロ-7-メトキシキノリンを得た (37.5 g, 128 mmol、収率69.6%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.79 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.63 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 1.31 (s, 9 H)。MS (m/z) 282。

【0184】

工程2. 6-(tert-ブチルスルホニル)-4-クロロ-7-メトキシキノリン: EtOAc (315 mL) および水 (315 mL) 中、6-(tert-ブチルチオ)-4-クロロ-7-メトキシキノリン (18.5 g, 63.0 mmol) の溶液に、オキシソニ (44.6 g, 72.5 mmol) を加えた。この反応物を室温で18時間攪拌した。層に分け、水層をEtOAc (2回) で抽出した。合わせた有機抽出液を濃縮乾固し、最少量の10% MeOH/DCMに溶かし、Biotage 340 g シリカカラムにロードし、カラムクロマトグラフィー (Biotage SP-1, 340 g, 20分間100% EtOAc、その後0%~20% MeOH/EtOAc) により精製した。最も夾雑物の少ない画分を濃縮乾固し、EtOAcで摩砕して6-(tert-ブチルスルホニル)-4-クロロ-7-メトキシキノリンを得た (15.2 g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.95 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 7.71 - 7.79 (m, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 1.31 (s, 9 H)。MS (m/z) 314。

【0185】

工程3. 6-(tert-ブチルスルホニル)-N-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-メトキシキノリン-4-アミン: EtOH (74.9 mL) 中、6-(tert-ブチルスルホニル)-4-クロロ-7-メトキシキノリン (4.7 g, 14.98 mmol) および4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-アミン (1.998 g, 17.97 mmol) の溶液に、濃HCl (2滴) を加えた。この反応物を70℃で42時間加熱した。この反応物を濃縮乾固し、DCMと飽和炭酸水素ナトリウムとで分液した。水層をDCM (1回) で抽出し、合わせた有機抽出液をブライン (1回

）で洗浄し、濃縮乾固した。この材料を1：1アセトニトリル／水（60 mL）（2回）で摩砕し、真空炉で一晩乾燥させて6-（tert-ブチルスルホニル）-N-（4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル）-7-メトキシキノリン-4-アミンを得た（4.3 g、11.07 mmol、収率73.9%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.26 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.40 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.41 (d, J=5.3 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.24 - 1.38 (m, 9H)。MS (m/z) 389。

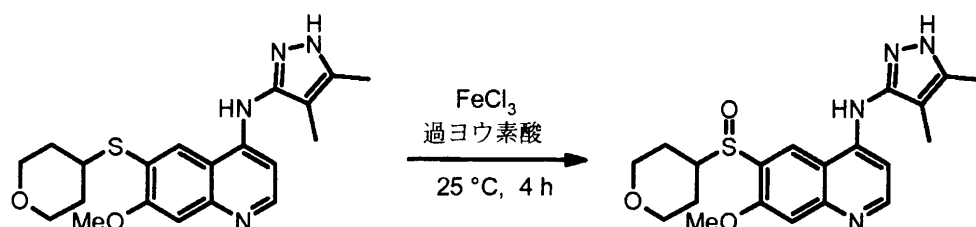
【0186】

実施例 2

N-（4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル）-7-（メチルオキシ）-6-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルスルフィニル）-4-キノリンアミン

10

【化45】



20

5分間攪拌したアセトニトリル（1 mL）中、塩化鉄（III）（1 mg、6 μmol）およびN-（4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル）-7-（メチルオキシ）-6-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルチオ）-4-キノリンアミン（80 mg、0.21 mmol）の溶液に、過ヨウ素酸（52 mg、0.23 mmol）を加えた。4時間後、この反応物を飽和Na₂S₂O₃水溶液でクエンチし、DCMで抽出した。有機層を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（DCM中0%～10% 2N NH₃ / MeOH）により精製した。精製された材料はいくらかの過酸化スルホンを含んでいたため、逆相HPLCにより再精製してN-（4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル）-7-（メチルオキシ）-6-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルスルフィニル）-4-キノリンアミンを得た（10 mg、12%）。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 12.29 (br. s., 1H), 9.43 - 9.62 (br. s., 1H), 8.99 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.93 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.81 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.20 - 3.41 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.63 - 1.73 (m, 4H)。MS (m/z) 401 (M+H⁺)。

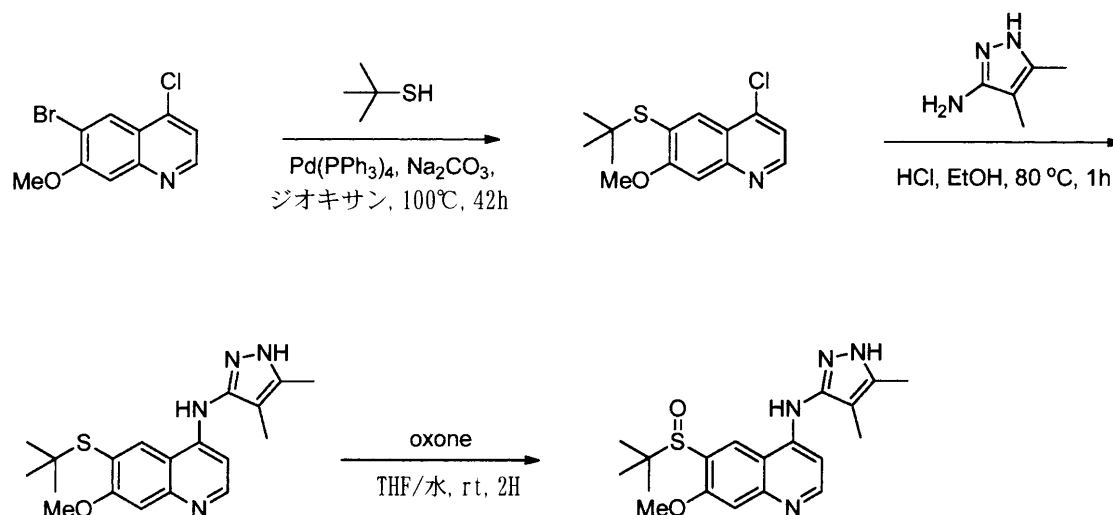
30

【0187】

実施例 3

6-〔（1,1-ジメチルエチル）スルフィニル〕-N-（4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル）-7-（メチルオキシ）-4-キノリンアミン

【化 4 6】



工程 1: 4-クロロ-6-[(1,1-ジメチルエチル)チオ]-7-(メチルオキシ)キノリン: 6-ブロモ-4-クロロ-7-(メチルオキシ)キノリン (700 mg、2.6 mmol)、炭酸ナトリウム (1.1 g、6.4 mmol)、1,4-ジオキサン (25.5 mL)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (300 mg、0.26 mmol)、および t-ブチルチオール (0.29 mL、2.6 mmol) をマイクロ波バイアルに加え、10 分間、窒素でパージした。80 °C で一晩加熱した後、反応は約 50 % が完了したに過ぎず、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (150 mg) を追加した。反応物を 10 分間、窒素でパージし、チオール (290 μL) を加え、反応物を 100 °C で一晩加熱した。この反応物を EtOAc とチオ硫酸ナトリウム/炭酸水素ナトリウム (5:1、2 M) 水溶液とで分液した。水層を EtOAc (1 回) で抽出し、合わせた有機抽出液をシリカにドライロードした。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ISCO-Rf (0~100 % EtOAc/ヘキサン)) により精製し、4-クロロ-6-[(1,1-ジメチルエチル)チオ]-7-(メチルオキシ)キノリンを得た (260 mg、0.91 mmol、収率 36 %)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.79 (d, $J=4.8$ Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.63 (d, $J=4.8$ Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 1.32 (s, 9 H)。MS (m/z) 282 (M+H)。

【0188】

工程 2: 6-[(1,1-ジメチルエチル)チオ]-N-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-(メチルオキシ)-4-キノリンアミン: 4-クロロ-6-[(1,1-ジメチルエチル)チオ]-7-(メチルオキシ)キノリン (250 mg、0.89 mmol)、4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-アミン (99 mg、0.89 mmol) および EtOH (8.9 mL) の混合物を 2 滴の濃 HCl で処理し、80 °C で 1 時間加熱した。この反応物を濃縮乾固し、DCM に懸濁させ、濾過し、6-[(1,1-ジメチルエチル)チオ]-N-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-(メチルオキシ)-4-キノリンアミン (175 mg、0.45 mmol、収率 50 %) を HCl 塩として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 14.05 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 12.67 (s, 1 H), 10.68 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.44 (d, $J=6.8$ Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 6.66 (d, $J=7.1$ Hz, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 1.84 (s, 3 H), 1.30 (s, 9 H)。MS (m/z) 357 (M+H)。

【0189】

工程 3: 6-[(1,1-ジメチルエチル)スルフィニル]-N-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-(メチルオキシ)-4-キノリンアミン: 6-[(1,1-ジメチルエチル)チオ]-N-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-(メチルオキシ)-4-キノリンアミン (184 mg、0.52 mmol) を HCl 塩として得た。

ol)、THF (4.9 mL)、水 (246 μ l) およびオキソン (159 mg、0.258 mmol) の混合物を室温で2時間攪拌した。この反応物を EtOAc と飽和炭酸水素ナトリウムとで分液した。水層を EtOAc (1回) で抽出し、合わせた有機層をシリカゲルにドライロードし、カラムクロマトグラフィー (ISCO-Rf、12 g、0~20% MeOH/DCM) により精製して、96 mg の目的生成物と 65 mg の 1:1 SM/Pdt を得た。この 65 mg の 1:1 SM/Pdt を THF (2 mL)、水 (0.2 mL) およびオキソン (30 mg) で処理した。この反応物を1時間攪拌した。再びこの反応物を EtOAc と飽和炭酸水素ナトリウムで分液した。水層を EtOAc (1回) で抽出し、合わせた有機液を 96 mg の 92% 純度の材料と合わせ、シリカゲルにドライロードし、カラムクロマトグラフィー (ISCO-Rf、4 g、0~20% MeOH/DCM) により精製し、6-[(1,1-ジメチルエチル) スルフィニル]-N-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-(メチルオキシ)-4-キノリンアミンを得た (90 mg、0.24 mmol、収率 47%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.21 (s, 1 H), 9.13 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.34 (d, J=5.6 Hz, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 6.40 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 3.86 - 3.98 (m, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 1.78 (s, 3 H), 1.17 (s, 9 H)。MS (m/z) 373 (M+H)。

【0190】

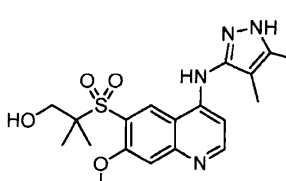
このスルホンは、工程3において全当量のオキソンを加えることにより生成することができる。

【0191】

以下の例を、上記の製法および／または市販の供給源からの適当なキノリンを用いて始め、類似の方法で製造した。

【0192】

【表3】

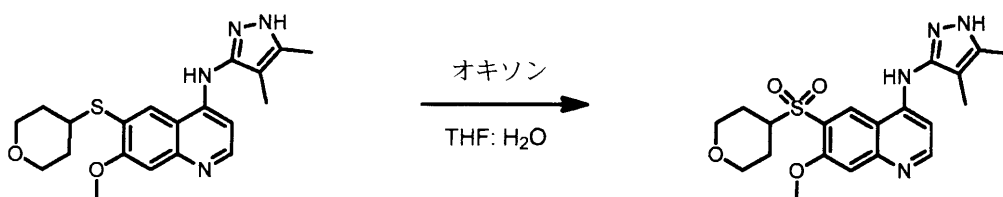
例	構造	名称	MS (M+H) ⁺	NMR
4		2-((4-((4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-7-メトキシキノリン-6-イル)スルホニル)-2-メチルプロパン-1-オール	405	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Shift: 12.27 (s, 1 H), 9.30 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 8.40 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 6.40 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 4.88 (t, J=6.1 Hz, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.59 (d, J=6.1 Hz, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 1.79 (s, 3 H), 1.28 (s, 6 H)

【0193】

実施例5

N-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-メトキシ-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)キノリン-4-アミン

【化47】



N-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-(メチルオキシ)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルチオ)-4-キノリンアミン (150 mg、

0.39 mmol) およびオキソン (240 mg、0.39 mmol) を THF (1 mL) および水 (1 mL) に取り、室温で攪拌した。LCMS により完了が示された際に、反応物を濃縮し、MeOH に溶かし、逆相 HPLC により精製した。所望の画分を、MP-カーボネート樹脂を用いて中和し、これを濾去し、MeOH ですすいだ。濾液を濃縮し、残渣を各 2 mL の水および MeCN に溶かした。この溶液に音波処理を施し、得られた懸濁液を濾過し、真空下で乾燥させて標題の化合物を得た (29 mg、17%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.25 (br. s., 1H), 9.29 (br. s., 1H), 8.96 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.46 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.88 - 3.98 (m, 2H), 3.74 - 3.88 (m, 1H), 3.32 - 3.41 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.69 (m, 4H); MS (m/z) 417 (M+H⁺)。 10

【0194】

別法として、EtOAc または MeOH を、4 : 1 ~ 1 : 1 有機液 : 水性液の様々な割合で溶媒混合物中の有機成分として用いてもよい。

【0195】

以下の例を、上記の製法または市販の供給源からの適当なキノリンを用いて始め、類似の方法で製造した。

【0196】

【表 4】

例	構造	名称	MS (M+H) ⁺	NMR
6		2-((4-((4,5-ジメチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)アミノ)-7-メチルキノリン-6-イル)スルホニル)エタノール	361	¹ H NMR (DMSO-d ₆) Shift: 12.36 (br. s., 1H), 9.62 (br. s., 1H), 9.07 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.56 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.86 (br. s., 1H), 3.77 (m, 2H), 3.58 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.81 (s, 3H)
7		N-(4,5-ジメチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)-6-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-イル)スルホニル)-7-メトキシキノリン-4-アミン	445	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) Shift: 8.95 (s, 1H), 8.39 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.49 (br. s., 1H), 4.13 (s, 3H), 4.02 - 4.09 (m, 1H), 3.67 - 3.88 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.78 - 1.86 (m, 2H), 1.64 - 1.72 (m, 2H), 1.24 (s, 6H)
8		N-(4,5-ジメチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)-7-メトキシ-6-((4-メチルテトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-イル)スルホニル)キノリン-4-アミン	431	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.41 (s, 3H) 1.42 - 1.50 (m, 2H) 1.79 (s, 3H) 2.09 - 2.19 (m, 2H) 2.20 (s, 3H) 3.41 - 3.52 (m, 2H) 3.80 - 3.89 (m, 2H) 3.96 (s, 3H) 6.37 - 6.46 (m, 1H) 7.41 (s, 1H) 8.37 - 8.47 (m, 1H) 8.93 (s, 1H) 9.37 (br.s., 1H) 12.28 (br. s, 1H)
9		N-(4,5-ジメチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)-7-メトキシ-6-((2-メトキシエチル)スルホニル)キノリン-4-アミン	391	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.80 (s, 3H) 2.20 (s, 3H) 3.09 (s, 3H) 3.67 (t, J=5.31 Hz, 2H) 3.74 (t, J=5.56 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 6.47 (d, J=5.31 Hz, 1H) 7.42 (s, 1H) 8.40 (d, J=5.56 Hz, 1H) 8.96 (s, 1H) 9.26 (br. s., 1H) 12.25 (br. s., 1H)

10

20

30

10		N-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-メトキシ-6-((3R,4R)-3-メチルトetraヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニルキノリン-4-アミン	431	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) δ 1.25 (d, J=7.33 Hz, 3 H) 1.59 - 1.68 (m, 1 H) 1.89 (s, 3 H) 2.15 - 2.26 (m, 2 H) 2.29 (s, 3 H) 3.03 (s, 3 H) 3.38 - 3.47 (m, 1 H) 3.55 - 3.62 (m, 1 H) 3.72 - 3.80 (m, 1 H) 3.97 - 4.08 (m, 2 H) 6.48 (d, J=5.81 Hz, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 8.39 (d, J=5.81 Hz, 1 H) 8.96 (s, 1 H)
11		N-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-((2R,6S)-2,6-ジメチルトetraヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル-7-メトキシキノリン-4-アミン	445	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.05 (d, J=6.23 Hz, 6 H) 1.50 - 1.63 (m, 2 H) 1.78 (s, 3 H) 1.98 (d, J=14.62 Hz, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 3.89 - 3.95 (m, 1 H) 3.96 - 4.06 (m, 5 H) 6.42 (br. s., 1 H) 7.43 (s, 1 H) 8.41 (br. s., 1 H) 8.99 (s, 1 H) 9.33 (br. s., 1 H) 12.26 (br. s., 1 H)

10

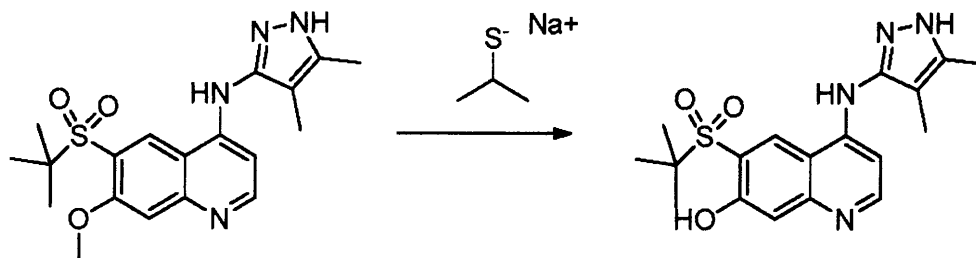
【0197】

実施例 12

6-(tert-ブチルスルホニル)-4-((4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)キノリン-7-オール

20

【化48】



30

6-(tert-ブチルスルホニル)-N-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-メトキシキノリン-4-アミン (170 mg, 0.44 mmol) およびプロパン-2-チオール酸ナトリウム (260 mg, 2.6 mmol) の溶液を、DMF 中、150℃で3時間加熱した。残渣を逆相クロマトグラフィー (6%~75% MeCN 中 0.1% TFA / 水中 0.1% TFA; 5 μm 30×150 mm Waters Sunfire カラム) により精製した。これらの画分を回収し、濃縮して油状物を得た。この粗混合物を分取 TLC (iPrOH 中 10% NH₄OH で溶出) で精製した。所望のスポットを掻き取り、この生成物を MeOH に溶かし、濾過し、溶媒を蒸発させることにより、生成物を黄色固体 6-(tert-ブチルスルホニル)-4-((4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)キノリン-7-オールとして単離した (23 mg, 収率 14%)。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 8.86 (s, 1 H), 8.04 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 6.27 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 1.44 (s, 9 H), 1.93 (s, 3 H)。MS (m/z) 375 (M+H⁺)。

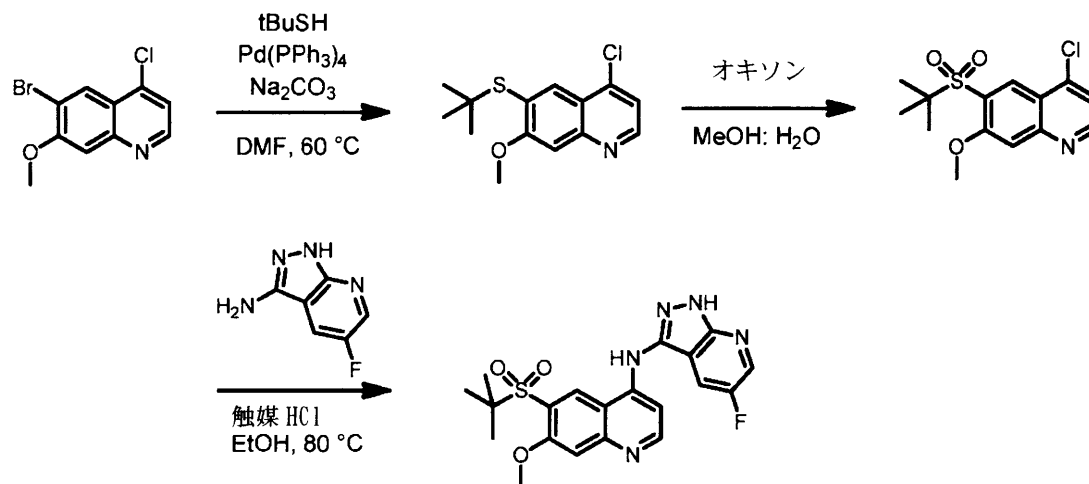
40

【0198】

実施例 13

6-(tert-ブチルスルホニル)-N-(5-フルオロ-1H-ピラゾロ [3,4-b]ピリジン-3-イル)-7-メトキシキノリン-4-アミン

【化 4 9】



工程 1： 4-クロロ-6-[(1,1-ジメチルエチル)チオ]-7-(メチルオキシ)キノリン：

方法 A： DMF (30 mL) 中、6-ブロモ-4-クロロ-7-(メチルオキシ)キノリン (1.87 g、5.42 mmol)、炭酸ナトリウム (1.44 g、13.55 mmol)、および Pd(PPh₃)₄ (0.31 g、0.27 mmol) を密閉試験管内で 10 分間、脱酸素化した。2-メチル-2-プロパンチオール (0.62 mL、5.42 mmol) を加えた。この混合物を 60 °C まで一晩加熱した。この反応混合物を EtOAc とチオ硫酸ナトリウムおよび炭酸水素ナトリウムの飽和溶液 (v/v 5:1) とで分液した。水層を EtOAc で 2 回抽出し、合わせた EtOAc 層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (0~35% EtOAc/ヘキサン) により精製して標題化合物を得た (1.51 g、85%)。MS(m/z) 282(M+H)⁺。別法として、この反応は、塩基として NaHCO₃ を用いるか、または溶媒として 1,4-ジオキサンを用いて行うこともできる。反応温度は基質に基づき 50 °C~100 °C の範囲である。

【0199】

方法 B： 別法として、カップリング反応を次のように行ってもよい： ジオキサン中キノリン (1 当量) (0.1 M) の溶液に、(オキシジベンゼン-2,1-ジイル)ビス(ジフェニルホスファン) (0.1 当量)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) (0.1 当量)、カリウム tert-ブトキシド (1.25 当量)、チオール (1.2 当量)、およびトリエチルアミン (3 当量) を加えた。このフラスコを窒素でパージし、窒素下、90 °C で 3 時間加熱した後、EtOAc に注いだ。有機層を飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄した。水層を塩化メチレン中 25% EtOH、次いで塩化メチレンで洗浄した。有機層を合わせ、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮して褐色の油状物を得た。残渣を Isco CombiFlash により精製した。

【0200】

工程 2： 4-クロロ-6-[(1,1-ジメチルエチル)スルホニル]-7-(メチルオキシ)キノリン： MeOH (10 mL) および水 (10 mL) 中、4-クロロ-6-[(1,1-ジメチルエチル)チオ]-7-(メチルオキシ)キノリン (1.03 g、3.66 mmol) およびオキシソル (3.37 g、5.48 mmol) を室温で攪拌した。反応が完了したところで、これを濾過し、濾過ケーキを MeOH で洗浄した。濾液を濃縮し、EtOAc に溶かし、硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (0~50% EtOAc/ヘキサン) により精製して標題化合物を得た (0.46 g、収率 39%)。MS(m/z) 314(M+H)⁺。別法として、この反応は、THF:水または EtOAc:水の溶媒系 (4:1、2:1、または 1:1) を用いて行うこともできる。

【0201】

工程3： 6-(tert-ブチルスルホニル)-N-(5-フルオロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル)-7-メトキシキノリン-4-アミン： 4-クロロ-6-[(1,1-ジメチルエチル)スルホニル]-7-(メチルオキシ)キノリン(200mg、0.64mmol)、5-フルオロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-アミン(97mg、0.64mmol)、およびEtOH(1.5mL)を2滴の濃HClと合わせ、80℃に一晩加熱した。この混合物をMeOH:Et₂Oで希釈し、濾過した。この濾過ケーキをEt₂Oですすいだ。その後、回収した固体をMeOHに溶かし、MP-カーボネート樹脂を用いて遊離塩基化した。この樹脂を濾去し、MeOHですすいだ。濾液を濃縮して目的生成物を黄色固体として得た(93mg、32%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.54 (br. s., 1H), 10.01 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.62 (br. s., 1H), 8.57 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.28 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.33 (s, 9H); MS (m/z) 430 (M+H)⁺。

10

【0202】

別法として、この反応は、溶媒としてNMPもしくはイソプロピルアルコールを用いて、かつ／またはマイクロ波リアクター内で150℃に加熱することにより行うこともできる。溶媒としてNMPを用いる場合には、反応混合物は精製の逆相HPLCに直接注入した。

【0203】

以下の例を、上記の製法および／または市販の供給源からの適当なキノリンを用いて始め、類似の方法で製造した。

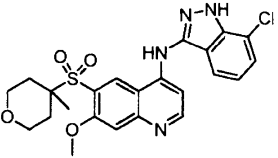
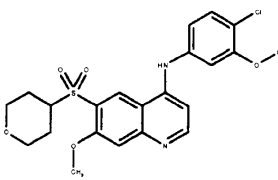
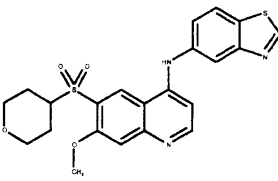
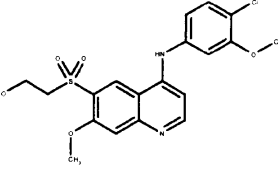
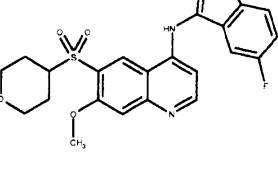
20

【0204】

【表5】

例	構造	名称	MS (M+H) ⁺	NMR	工程1 の方法
14		N-[4-クロロ-3-(メチルオキシ)フェニル]-6-[(1,1-ジメチルエチル)スルホニル]-7-(メチルオキシ)-4-キノリンアミン	435	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d) δ ppm 1.31 (s, 9H), 3.86 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.95 (d, J= 5.3 Hz, 1H), 6.97 (dd, J= 8.7 Hz, 1.9 Hz, 1H), 7.12 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 7.44 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 8.51 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 9.54 (s, 1H).	A

30

15		N-(7-クロロ-1 <i>H</i> -インダゾール-3-イル)-7-メトキシ-6-((4-メチルテトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-イル)スルホニル)キノリン-4-アミン	487	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.42 (s, 3 H) 1.49 (s, 2 H) 2.09 - 2.23 (m, 2 H) 3.47 (s, 2 H) 3.79 - 3.89 (m, 2 H) 3.99 (s, 3 H) 7.07 - 7.20 (m, 2 H) 7.47 - 7.57 (m, 2 H) 7.76 (d, <i>J</i> =8.08 Hz, 1 H) 8.55 (d, <i>J</i> =5.05 Hz, 1 H) 9.07 (s, 1 H) 10.05 (s, 1 H) 13.36 (br. s., 1 H)	B
16		N-[4-クロロ-3-(メチルオキシ)フェニル]-7-(メチルオキシ)-6-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-イル)スルホニル)-4-キノリンアミン	463	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.56 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 8.53 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.43 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1 H), 7.13 (d, <i>J</i> =2.3 Hz, 1 H), 6.95 - 7.02 (m, 2 H), 4.06 (s, 3 H), 3.93 (d, <i>J</i> =10.9 Hz, 2 H), 3.86 (s, 4 H), 3.36 (br. s., 2 H), 1.69 (d, 4 H)	A
17		N-1, 3-ベンゾチアゾール-5-イル-7-(メチルオキシ)-6-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-イル)スルホニル)-4-キノリンアミン	456	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.72 (s, 1 H), 9.44 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.51 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 1 H), 8.21 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1 H), 8.03 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1 H), 7.49 - 7.57 (m, 2 H), 6.94 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 1 H), 4.07 (s, 3 H), 3.94 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 2 H), 3.80 - 3.89 (m, 1 H), 3.35 - 3.41 (m, 2 H), 1.67 - 1.73 (m, 4 H)	A
18		2-[[4-[4-クロロ-3-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]-7-(メチルオキシ)-6-キノリニル]スルホニル]エタノール	423	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.54 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.53 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.43 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1 H), 7.13 (d, <i>J</i> =2.3 Hz, 1 H), 6.95 - 7.03 (m, 2 H), 4.83 (t, <i>J</i> =5.3 Hz, 1 H), 4.06 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 3.62 - 3.75 (m, 4 H)	A
19		N-(5-フルオロ-1 <i>H</i> -インダゾール-3-イル)-7-(メチルオキシ)-6-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-イル)スルホニル)-4-キノリンアミン	457	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.91 (s, 1 H), 9.87 (s, 1 H), 9.08 (s, 1 H), 8.54 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 1 H), 7.54 - 7.65 (m, 2 H), 7.52 (s, 1 H), 7.31 (td, 1 H), 7.21 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 1 H), 4.07 (s, 3 H), 3.94 (d, <i>J</i> =11.1 Hz, 2 H), 3.80 - 3.89 (m, 1 H), 3.37 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 2 H), 1.65 - 1.75 (m, 4 H)	A

10

20

30

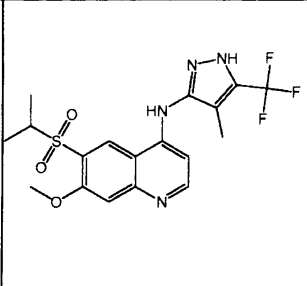
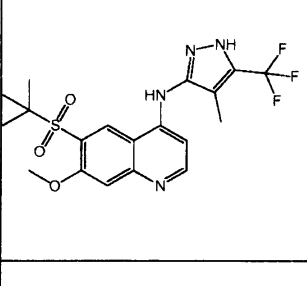
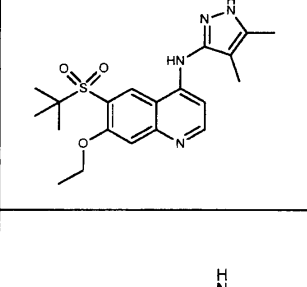
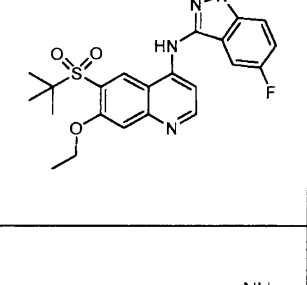
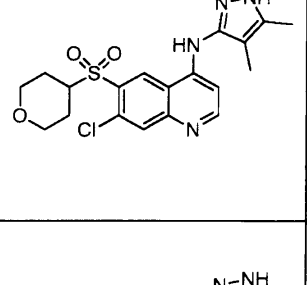
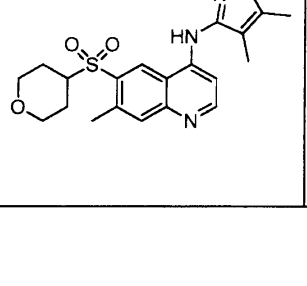
20		2-[4-[(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-7-(メチルオキシ)-6-キノリニル]スルホニル]エタノール	377	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.23 (s, 1 H), 9.24 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.40 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 6.47 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 4.83 (t, J=5.4 Hz, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 3.59 - 3.77 (m, 4 H), 2.20 (s, 3 H), 1.80 (s, 3 H)	A
21		N-[4-クロロ-3-(メチルオキシ)フェニル]-6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-7-(メチルオキシ)-4-キノリンアミン	421	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.55 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 8.53 (d, J=5.6 Hz, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.43 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.13 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 6.94 - 7.03 (m, 2 H), 4.05 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 3.74 - 3.83 (m, 1 H), 1.21 (d, J=6.8 Hz, 6 H)	A
22		N-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル-6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-7-(メチルオキシ)-4-キノリンアミン	414	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.71 (s, 1 H), 9.43 (s, 1 H), 8.96 (s, 1 H), 8.51 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.20 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 8.04 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.46 - 7.61 (m, 2 H), 6.94 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 4.06 (s, 3 H), 3.71 - 3.89 (m, 1 H), 1.23 (d, 6 H)	A
23		N-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-7-(メチルオキシ)-4-キノリンアミン	375	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.23 (s, 1 H), 9.26 (s, 1 H), 8.96 (s, 1 H), 8.40 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 6.47 (d, J=5.6 Hz, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 3.72 - 3.82 (m, 1 H), 2.20 (s, 3 H), 1.80 (s, 3 H), 1.22 (d, J=6.8 Hz, 6 H)	A
24		N-(5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-7-(メチルオキシ)-4-キノリンアミン	415	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.90 (s, 1 H), 9.87 (s, 1 H), 9.09 (s, 1 H), 8.54 (d, J=5.6 Hz, 1 H), 7.55 - 7.63 (m, 2 H), 7.52 (s, 1 H), 7.28 - 7.36 (m, 1 H), 7.22 (d, J=5.6 Hz, 1 H), 4.06 (s, 3 H), 3.76 - 3.85 (m, 1 H), 1.23 (d, J=6.8 Hz, 6 H)	A
25		2-[4-(1,3-ベンゾチアゾール-5-イルアミノ)-7-(メチルオキシ)-6-キノリニル]スルホニル]エタノール	416	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.70 (br. s., 1 H), 9.43 (s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.50 (br. s., 1 H), 8.19 (br. s., 1 H), 8.03 (br. s., 1 H), 7.48 (br. s., 2 H), 6.94 (br. s., 1 H), 4.86 (br. s., 1 H), 4.06 (s, 3 H), 3.61 - 3.78 (m, 4 H)	A

10

20

30

40

26		6-(イソプロピル-スルホニル)-7-メトキシ-N-(4-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)キノリン-4-アミン	429	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.65 (br. s., 1H), 9.41 - 9.80 (m, 1H), 8.85 - 9.10 (m, 1H), 8.34 - 8.61 (m, 1H), 7.37 - 7.68 (m, 1H), 6.24 (br. s., 1H), 4.05 (s, 3H), 3.81 (m, 1H), 1.87 - 2.05 (m, 3H), 1.22 (d, J = 6.82 Hz, 6H)	A
27		6-(tert-ブチルスルホニル)-7-メトキシ-N-(4-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)キノリン-4-アミン	443	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.97 (br. s., 1H), 9.00 - 9.24 (m, 1H), 8.37 - 8.62 (m, 1H), 7.51 - 7.65 (m, 1H), 6.42 (br. s., 1H), 4.03 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.34 (s, 9H)	A
28		6-(tert-ブチルスルホニル)-N-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-エトキシキノリン-4-アミン	403	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 11.53 (br. s., 1H), 10.71 (br. s., 1H), 9.06 (s, 1H), 8.35 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.50 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.44 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.57 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.42 (s, 9H)	B
29		6-(tert-ブチルスルホニル)-7-エトキシ-N-(5-フルオロ-1H-ピラゾール-3-イル)キノリン-4-アミン	443	¹ H NMR (400 MHz, methanol-d ₄) δ 9.03 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.58 (td, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.28 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.58 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H)	B
30		7-クロロ-N-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)キノリン-4-アミン	421	¹ H NMR (DMSO-d ₆) 12.32 (br s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.62 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.81 - 4.01 (m, 2H), 3.71 - 3.83 (m, 1H), 3.35 - 3.42 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.65 - 1.78 (m, 4H).	A
31		N-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-メチル-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)キノリン-4-アミン	401	¹ H NMR (DMSO-d ₆) 12.52 (br s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.52 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.68 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.63 - 3.77 (m, 1H), 3.26 - 3.43 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.65 - 1.78 (m, 4H).	A

10

20

30

40

32		7-クロロ-N-(5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)キノリン-4-アミン	461	¹ H NMR (DMSO-d ₆) 9.28 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.03 - 8.14 (m, 1H), 7.50 - 7.61 (m, 2H), 7.26 - 7.36 (m, 2H), 3.87 - 4.00 (m, 3H), 3.35 - 3.43 (m, 2H), 1.70 - 1.81 (m, 4H).	A
33		N-(5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-7-メチル-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)キノリン-4-アミン	441	¹ H NMR (DMSO-d ₆) 13.03 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 9.0, 4.3 Hz, 1H), 7.56 (dd, <i>J</i> = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 7.33 (td, <i>J</i> = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.69 (tt, <i>J</i> = 10.2, 5.2 Hz, 1H), 3.29 - 3.43 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.63 - 1.82 (m, 4H).	A
34		N-(5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)-7-(トリフルオロメチル)キノリン-4-アミン	495	¹ H NMR (DMSO-d ₆) 9.33 (s, 1H), 7.47 - 7.58 (m, 2H), 7.38 - 7.45 (m, 4H), 7.31 - 7.36 (m, 1H), 7.20 - 7.29 (m, 1H), 3.88 - 3.99 (m, 2H), 3.51 - 3.64 (m, 1H), 3.26 - 3.32 (m, 2H), 1.69 - 1.84 (m, 4H).	A
35		6-(tert-ブチルスルホニル)-N-(5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-7-(トリフルオロメチル)キノリン-4-アミン	467	¹ H NMR (DMSO-d ₆) 13.43 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.78 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 9.2, 4.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.39 (td, <i>J</i> = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H).	A
36		6-(tert-ブチルスルホニル)-N-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-メチルキノリン-4-アミン	373	¹ H NMR (DMSO-d ₆) 12.27 (br s, 1H), 9.37 (br s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.49 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).	A
397		6-(tert-ブチルスルホニル)-N-(5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-7-メチルキノリン-4-アミン	413	¹ H NMR (DMSO-d ₆) 13.00 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 8.8, 4.0 Hz, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 9.1, 1.8 Hz, 1H), 7.32 (td, <i>J</i> = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 1.34 (s, 9H).	A

10

20

30

40

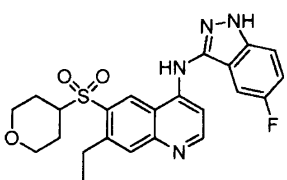
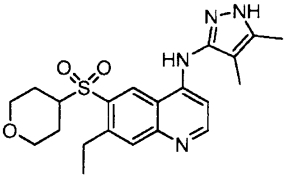
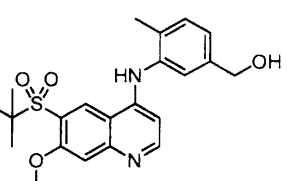
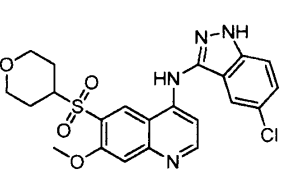
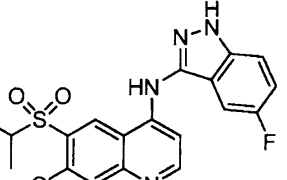
38		6-(tert-ブチルスルホニル)-N-(5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-7-メトキシキノリン-4-アミン	429	¹ H NMR (DMSO-d ₆) 12.96 (br s, 1H), 9.91 (br s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.47 - 8.58 (m, 1H), 7.58 (dd, J = 9.0, 4.2 Hz, 1H), 7.45 - 7.54 (m, 2H), 7.31 (td, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.34 (s, 9H).	A
39		6-(tert-ブチルスルホニル)-7-クロロ-N-(5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)キノリン-4-アミン	433	¹ H NMR (DMSO-d ₆) Shift: 9.28 (s, 1H), 8.54 (br. s., 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.59 (dd, J = 8.5, 4.0 Hz, 1H), 7.41 - 7.51 (m, 1H), 7.27 - 7.36 (m, 1H), 7.17 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H)	A
40		6-(tert-ブチルスルホニル)-7-エチル-N-(5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)キノリン-4-アミン	427	¹ H NMR (DMSO-d ₆) Shift: 12.98 (br. s., 1H), 9.12 (s, 1H), 8.54 (br. s., 1H), 7.91 (br. s., 1H), 7.59 (dd, J = 9.0, 4.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.51 (m, 1H), 7.31 (td, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.19 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.26 - 1.37 (m, 12H)	A
41		N-(5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-6-(イソプロピルスルホニル)-7-メチルキノリン-4-アミン	399	¹ H NMR (DMSO-d ₆) Shift: 9.51 (s, 1H), 9.06 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.91 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.83 - 7.90 (m, 2H), 7.49 (td, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 3.63 (quin, J = 6.8 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 1.21 (d, J = 6.8 Hz, 6H)	A
42		N-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(イソプロピルスルホニル)-7-メチルキノリン-4-アミン	359	¹ H NMR (DMSO-d ₆) Shift: 12.40 (br. s., 1H), 9.09 (s, 1H), 8.49 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.52 - 6.68 (m, 1H), 3.59 (quin, J = 6.8 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 6H)	A
43		6-(tert-ブチルスルホニル)-N-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-エチルキノリン-4-アミン	387	¹ H NMR (DMSO-d ₆) Shift: 12.45 (br. s., 1H), 9.08 (s, 1H), 8.50 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.56 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.18 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.22 - 1.42 (m, 12H)	A

10

20

30

40

44		7-エチル-N-(5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)キノリン-4-アミン	455	¹ H NMR (DMSO-d ₆) Shift: 9.29 (s, 1H), 8.63 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 9.0, 4.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.37 (td, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.89 - 3.99 (m, 2H), 3.64 - 3.77 (m, 1H), 3.30 - 3.40 (m, 2H), 3.24 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.65 - 1.79 (m, 4H), 1.37 (t, 3H)	A
45		N-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-エチル-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)キノリン-4-アミン	415	¹ H NMR (DMSO-d ₆) Shift: 12.29 (br. s., 1H), 9.35 (br. s., 1H), 8.99 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.53 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.86 - 4.01 (m, 2H), 3.54 - 3.68 (m, 1H), 3.28 - 3.34 (m, 2H), 3.15 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.65 - 1.76 (m, 4H), 1.34 (t, 3H)	A
46		(3-(6-(tert-butylsulfonyl)-7-メトキシキノリン-4-イル)アミノ)-4-メチルフェニルメタノール	415	¹ H NMR (DMSO-d ₆) Shift: 9.38 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.18 - 7.23 (m, 2H), 6.00 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.20 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.32 (s, 9H)	A
47		N-(5-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-7-メトキシ-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)キノリン-4-アミン	473	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Shift: 13.04 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.56 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.44 (d, J = 1.77 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 5.81 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.92 - 3.97 (m, 2H), 3.81 - 3.90 (m, 1H), 3.30 - 3.41 (m, 2H), 1.64 - 1.79 (m, 4H)	B
48		7-エトキシ-N-(5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-6-(イソプロピルスルホニル)キノリン-4-アミン	429	¹ H NMR (DMSO-d ₆) Shift: 12.86 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 11.9, 2.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.58 (m, 1H), 7.31 (td, J = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.36 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.83 (m, 1H), 1.45 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 6H)	B

10

20

30

40

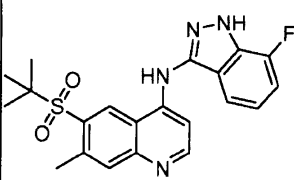
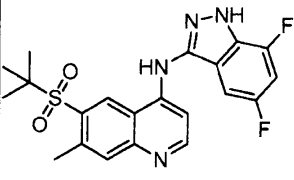
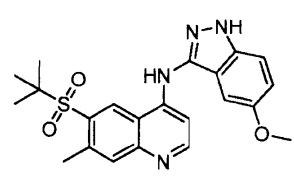
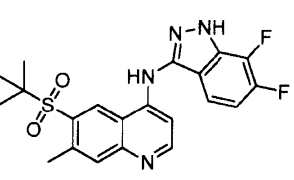
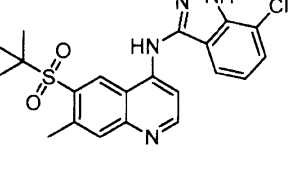
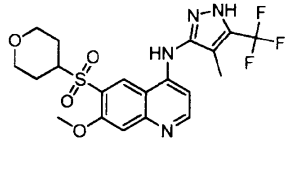
49		N-(7-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-7-メトキシ-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)キノリン-4-アミン	473	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.67 - 1.75 (m, 4 H) 3.34 - 3.42 (m, 2 H) 3.79 - 3.89 (m, 1 H) 3.90 - 3.98 (m, 2 H) 4.07 (s, 3 H) 7.14 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.29 (d, J=5.56 Hz, 1 H) 7.51 (s, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.83 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 8.56 (d, J=5.31 Hz, 1 H) 9.10 (s, 1 H) 10.02 (s, 1 H) 13.30 (s, 1 H)	B
50		6-(tert-ブチルスルホニル)-N-(7-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-7-メトキシキノリン-4-アミン	429	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Shift: 13.47 (br. s., 1H), 10.05 (br. s., 1H), 9.07 (s, 1H), 8.43 - 8.56 (m, 1H), 7.56 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 7.46 (br. s., 1H), 7.25 (dd, J = 7.71, 11.49 Hz, 1H), 7.01 - 7.14 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.33 (s, 9H)	A
51		6-(tert-ブチルスルホニル)-N-(5,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-7-メトキシキノリン-4-アミン	447	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Shift: 13.08 - 13.89 (m, 1H), 9.96 (br. s., 1H), 9.04 (s, 1H), 8.52 (br. s., 1H), 7.47 (br. s., 1H), 7.31 - 7.43 (m, 2H), 7.07 (d, J = 4.55 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.33 (s, 9H)	A
52		6-(tert-ブチルスルホニル)-N-(6,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-7-メトキシキノリン-4-アミン	447	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Shift: 13.50 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.56 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 3.92, 8.72 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.09 - 7.32 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 1.33 (s, 9H)	A
53		6-(tert-ブチルスルホニル)-N-(7-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-7-メトキシキノリン-4-アミン	445	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Shift: 13.35 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.54 (d, J = 5.31 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 7.41 - 7.58 (m, 2H), 7.07 - 7.20 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 1.33 (s, 9H)	A
54		6-(tert-ブチルスルホニル)-N-(5-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル)キノリン-4-アミン	441	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Shift: 12.75 (s, 1H), 9.97 (br. s., 1H), 9.07 (s, 1H), 8.47 (br. s., 1H), 7.42 - 7.50 (m, 2H), 6.99 - 7.11 (m, 2H), 6.83 (d, J = 5.56 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 1.34 (s, 9H)	A

10

20

30

40

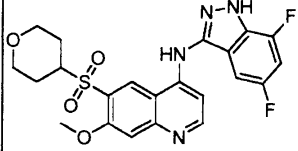
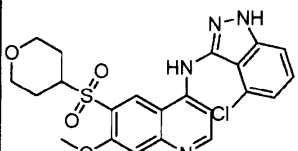
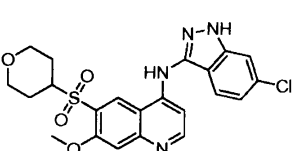
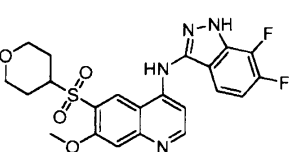
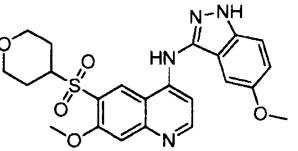
55		6-(tert-ブチルスルホニル)-N-(7-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-7-メチルキノリン-4-アミン	413	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Shift: 13.43 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.59 (d, J = 5.56 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 7.58, 11.37 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 5.56 Hz, 1H), 7.10 (td, J = 4.55, 7.83 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 1.34 (s, 9H)	A
56		6-(tert-ブチルスルホニル)-N-(5,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-7-メチルキノリン-4-アミン	431	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Shift: 13.58 (br. s., 1H), 10.00 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.60 (d, J = 5.31 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.83 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 5.05 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 1.34 (s, 9H)	A
57		6-(tert-ブチルスルホニル)-N-(5-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル)-7-メチルキノリン-4-アミン	425	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Shift: 12.78 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.56 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.48 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 2.40, 8.97 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 5.56 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 1.35 (s, 9H)	A
58		6-(tert-ブチルスルホニル)-N-(6,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-7-メチルキノリン-4-アミン	431	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Shift: 9.12 (s, 1H), 8.52 (br. s., 1H), 7.85 (br. s., 1H), 7.58 (dd, J = 3.92, 8.72 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 5.56 Hz, 1H), 7.16 (ddd, J = 6.69, 8.91, 10.67 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H), 1.33 (s, 9H)	A
59		6-(tert-ブチルスルホニル)-N-(7-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-7-メチルキノリン-4-アミン	429	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Shift: 9.13 (s, 1H), 8.54 (br. s., 1H), 7.87 (br. s., 1H), 7.70 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.07 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.31 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.83 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H), 1.34 (s, 9H)	A
60		7-メトキシ-N-(4-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)キノリン-4-アミン	471	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Shift: 13.70 (br. s., 1H), 8.98 (br. s., 1H), 8.46 (br. s., 1H), 7.39 - 7.57 (m, 1H), 6.19 (br. s., 1H), 4.07 (s, 3H), 3.90 - 3.99 (m, 2H), 3.79 - 3.90 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.61 - 1.77 (m, 4H)	B

10

20

30

40

61		N-(5,7-ジフル オロ-1 <i>H</i> イン ダゾール-3- イル)-7-メト キシ-6-((テト ラヒドロ-2 <i>H</i> ピラン-4-イ ル)スルホニ ル)キノリン -4-アミン	475	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Shift: 13.40 (br. s., 1H), 9.97 (br. s., 1H), 9.07 (s, 1H), 8.52 (br. s., 1H), 7.45 - 7.55 (m, 2H), 7.33 - 7.43 (m, 1H), 7.21 (d, J = 5.31 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.89 - 4.00 (m, 2H), 3.77 - 3.89 (m, 1H), 3.28 - 3.43 (m, 2H), 1.65 - 1.76 (m, 4H)	B
62		N-(4-クロロ -1 <i>H</i> インダゾ ール-3-イル)- 7-メトキシ-6- ((テトラヒド ロ-2 <i>H</i> ピラン- 4-イル)スル ホニル)キノ リン-4-アミン	473	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Shift: 13.26 (br. s., 1H), 9.72 (br. s., 1H), 9.01 (s, 1H), 8.42 (br. s., 1H), 7.55 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 7.49 (br. s., 1H), 7.38 (t, J = 7.96 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.33 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 5.05 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.89 - 3.98 (m, 2H), 3.75 - 3.88 (m, 1H), 3.37 (d, J = 3.03 Hz, 2H), 1.63 - 1.77 (m, 4H)	B
63		N-(6-クロロ -1 <i>H</i> インダゾ ール-3-イル)- 7-メトキシ-6- ((テトラヒド ロ-2 <i>H</i> ピラン- 4-イル)スル ホニル)キノ リン-4-アミン	473	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Shift: 12.89 (br. s., 1H), 10.00 (br. s., 1H), 9.09 (s, 1H), 8.55 (br. s., 1H), 7.88 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 7.59 - 7.61 (m, 1H), 7.52 (br. s., 1H), 7.35 (d, J = 4.80 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 1.64, 8.72 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.90 - 3.97 (m, 2H), 3.79 - 3.88 (m, 1H), 3.33 - 3.41 (m, 2H), 1.62 - 1.75 (m, 4H)	B
64		N-(6,7-ジフル オロ-1 <i>H</i> イン ダゾール-3- イル)-7-メト キシ-6-((テト ラヒドロ-2 <i>H</i> ピラン-4-イ ル)スルホニ ル)キノリン -4-アミン	475	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Shift: 12.79 - 13.69 (m, 1H), 9.92 (br. s., 1H), 9.08 (s, 1H), 8.55 (br. s., 1H), 7.61 - 7.75 (m, 1H), 7.45 - 7.55 (m, 1H), 7.28 - 7.39 (m, 1H), 7.05 - 7.23 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.94 (d, J = 10.86 Hz, 2H), 3.77 - 3.89 (m, 1H), 3.29 - 3.40 (m, 2H), 1.62 - 1.76 (m, 4H)	B
65		7-メトキシ-N- (5-メトキシ- 1 <i>H</i> インダゾ ール-3-イル)- 6-((テトラヒ ドロ-2 <i>H</i> ピラ ン-4-イル)ス ルホニル)キノ リン-4-アミン	469	NA	B

【0205】

実施例 66

N-1, 3-ベンゾチアゾール-5-イル-7-ブロモ-6-(メチルスルホニル)-4-キノリンアミン

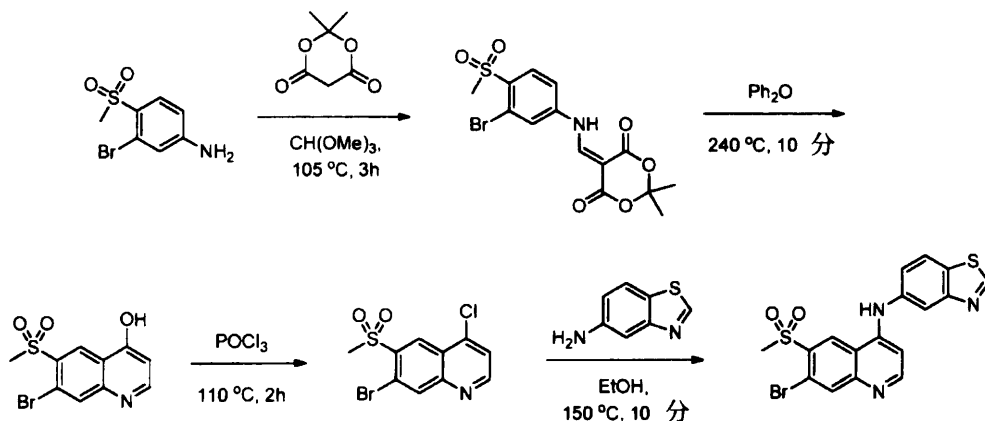
10

20

30

40

【化50】



10

工程1： 5-（{[3-ブロモ-4-（メチルスルホニル）フェニル]アミノ}メチリデン）-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサソ-4, 6-ジオン： 2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサソ-4, 6-ジオン（1.7 g、12 mmol）とオルトギ酸トリメチル（24 mL）の混合物を還流下で2時間還流し、この時に3-ブロモ-4-（メチルスルホニル）アニリン（3 g、12 mmol）を加えた。反応物を105℃で1時間攪拌し、室温まで冷却し、濾過した。この濾過ケーキをMeOHで洗浄し、乾燥させて5-（{[3-ブロモ-4-（メチルスルホニル）フェニル]アミノ}メチリデン）-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサソ-4, 6-ジオンを得た（3.5 g、8.66 mmol、収率72.2%）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 11.31（s, 1 H）, 8.68（s, 1 H）, 8.25（d, J=2.3 Hz, 1 H）, 8.05（d, J=8.8 Hz, 1 H）, 7.85（dd, J=8.8, 2.3 Hz, 1 H）, 3.38（s, 3 H）, 1.69（s, 6 H）。MS（m/z）404, 406（M+H）。

20

【0206】

工程2： 7-ブロモ-6-（メチルスルホニル）-4-キノリノール： 240℃のジフェニルエーテル（17 mL）の入った三口フラスコに、5-（{[3-ブロモ-4-（メチルスルホニル）フェニル]アミノ}メチリデン）-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサソ-4, 6-ジオン（3.5 g、8.66 mmol）を加えた。添加が完了した後、この反応物を室温まで放冷し、ヘキサンで希釈し、濾過した。粗生成物をDCMに溶かし、シリカにドライロードし、カラムクロマトグラフィー（Biotage、0~20% MeOH、EtOAc）により精製した。所望の画分を濃縮して7-ブロモ-6-（メチルスルホニル）-4-キノリノールを得た（800 mg、2.7 mmol、収率31%）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 12.09（br. s., 1 H）, 8.73（s, 1 H）, 7.92 - 8.10（m, 2 H）, 6.18（d, J=7.6 Hz, 1 H）, 3.40（s, 3 H）。MS（m/z）302, 304（M+H）。

30

【0207】

工程3： 7-ブロモ-4-クロロ-6-（メチルスルホニル）キノリン： 7-ブロモ-6-（メチルスルホニル）-4-キノリノール（800 mg、2.65 mmol）とオキシ塩化リン（12.300 mL、132 mmol）の混合物を110℃で加熱した。2時間後、この反応物を室温まで冷却し、濃縮乾固した。残渣を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で、残存するPOCl₃が総て中和されるまで注意深く処理した。この混合物を濾過し、沈殿を乾燥させ、単離して7-ブロモ-4-クロロ-6-（メチルスルホニル）キノリンを得た（690 mg、2.1 mmol、収率81%）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 9.07（d, J=4.8 Hz, 1 H）, 8.91（s, 1 H）, 8.66（s, 1 H）, 8.02（d, J=4.8 Hz, 1 H）, 3.53（s, 3 H）。MS（m/z）320, 322（M+H）。

40

【0208】

工程4： N-1, 3-ベンゾチアゾール-5-イル-7-ブロモ-6-（メチルスルホニル）-4-キノリンアミン： 7-ブロモ-4-クロロ-6-（メチルスルホニル）キノリン（500 mg、1.6 mmol）、1, 3-ベンゾチアゾール-5-アミン（234 mg、1.56 mmol）、およびEtOH（3.1 mL）を合わせ、マイクロ波に

50

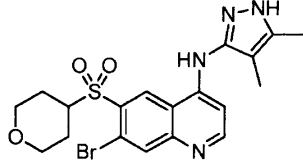
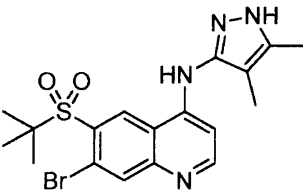
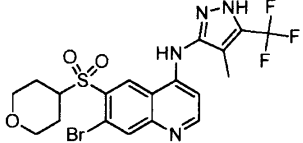
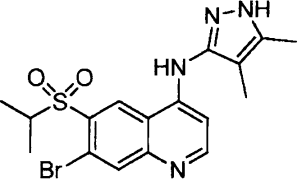
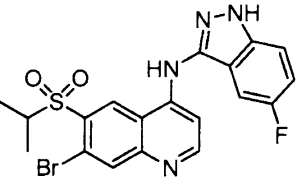
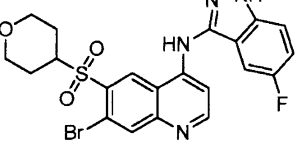
て150℃で10分間加熱した。この反応物を濃縮乾固してN-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル-7-ブロモ-6-(メチルスルホニル)-4-キノリンアミンをHCl塩として定量的収量で得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.69 (br. s., 1 H), 9.55 (s, 1 H), 9.48 (s, 1 H), 8.54 - 8.63 (m, 2 H), 8.40 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 8.21 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.61 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1 H), 6.97 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 3.54 (s, 3 H)。MS (m/z) 434, 436 (M+H)。

【0209】

以下の例を、上記の製法および／または市販の材料からの適当なキノリンを用い、上記の例と同様の方法で合成した。

【0210】

【表 6】

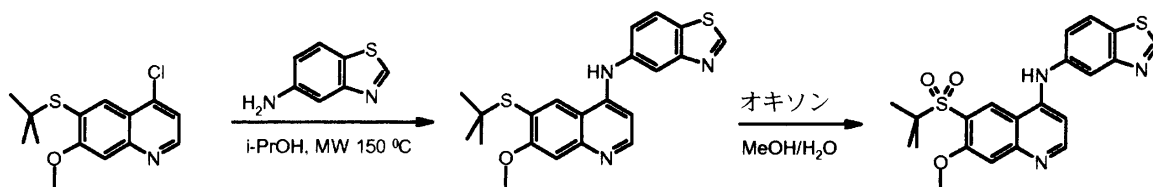
例	構造	名称	MS (M+H) ⁺	NMR
67		7-ブromo-N-(4,5-ジメチル-1Hピラゾール-3-イル)-6-((テトラヒドロ-2Hピラン-4-イル)スルホニル)キノリン-4-アミン, 2 トリフルオロ酢酸塩	465	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.73 (br. s., 1 H), 11.43 (br. s., 1 H), 9.39 (br. s., 1 H), 8.62 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 6.85 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 3.82 - 4.05 (m, 3 H), 3.23 - 3.45 (m, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 1.86 (s, 3 H), 1.67 - 1.81 (m, 4 H)
68		7-ブromo-N-(4,5-ジメチル-1Hピラゾール-3-イル)-6-(tert-ブチルスルホニル)キノリン-4-アミン, (2 トリフルオロ酢酸塩)	437	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.58 - 12.89 (m, 1 H), 11.50 (br. s., 1 H), 9.40 (br. s., 1 H), 8.61 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 6.80 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 1.85 (s, 3 H), 1.40 (s, 9 H)
69		7-ブromo-N-(4-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1Hピラゾール-3-イル)-6-((テトラヒドロ-2Hピラン-4-イル)スルホニル)キノリン-4-アミン	519, 521	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13.75 (br. s., 1H), 9.66 - 10.04 (m, 1H), 8.99 - 9.37 (m, 1H), 8.49 - 8.85 (m, 1H), 8.27 - 8.45 (m, 1H), 6.36 (br. s., 1H), 3.84 - 4.13 (m, 4H),
				3.22 - 3.52 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.74 (d, J = 2.78 Hz, 4H)
70		7-ブromo-N-(4,5-ジメチル-1Hピラゾール-3-イル)-6-(イソプロピルスルホニル)キノリン-4-アミン	423	¹ H NMR (DMSO-d ₆) Shift: 12.25 (br. s., 1H), 9.53 (br. s., 1H), 9.15 (br. s., 1H), 8.41 - 8.62 (m, 1H), 8.15 - 8.37 (m, 1H), 6.50 - 6.77 (m, 1H), 3.81 - 3.97 (m, 1H), 2.18 (br. s., 3H), 1.78 (br. s., 3H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 6H)
71		7-ブromo-N-(5-フルオロ-1Hインダゾール-3-イル)-6-(イソプロピルスルホニル)キノリン-4-アミン	463	¹ H NMR (DMSO-d ₆) Shift: 9.29 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.20 (br. s., 1H), 7.43 - 7.61 (m, 2H), 7.19 - 7.35 (m, 2H), 3.86 - 4.00 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.8 Hz, 6H)
72		7-ブromo-N-(5-フルオロ-1Hインダゾール-3-イル)-6-((テトラヒドロ-2Hピラン-4-イル)スルホニル)キノリン-4-アミン	505	NA

【0211】

実施例 73

N-1, 3-ベンゾチアゾール-5-イル-6-[(1, 1-ジメチルエチル)スルホニル]-7-(メチルオキシ)-4-キノリンアミン

【化 5 1】



工程 1. N-1, 3-ベンゾチアゾール-5-イル-6-[(1, 1-ジメチルエチル)チオ]-7-(メチルオキシ)-4-キノリンアミン: イソプロパノール (2 mL) 中、4-クロロ-6-[(1, 1-ジメチルエチル)チオ]-7-(メチルオキシ)キノリン (0.20 g、0.66 mmol) および 1, 3-ベンゾチアゾール-5-アミン (0.10 g、0.66 mmol) に 150 °C で 15 分間、マイクロ波を照射した。この反応混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (0~50% EtOAc/ヘキサン、0~5% MeOH/DCM) により精製して N-1, 3-ベンゾチアゾール-5-イル-6-[(1, 1-ジメチルエチル)チオ]-7-(メチルオキシ)-4-キノリンアミンを得た (0.26 g、0.67 mmol、収率 94%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d) δ ppm 1.28 (s, 9H), 3.93 (s, 3H), 6.90 (d, J= 5.3 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.54 (dd, J= 8.6 Hz, 2 Hz, 1H), 8.02 (d, J= 2 Hz, 1H), 8.18 (d, J= 8.6 Hz, 1H), 8.42 (d, J= 5.3 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.42 (s, 1H)。MS (m/z) 396 (M+H⁺)。

【0212】

工程 2. N-1, 3-ベンゾチアゾール-5-イル-6-[(1, 1-ジメチルエチル)スルホニル]-7-(メチルオキシ)-4-キノリンアミン: MeOH (2 mL) および水 (2 mL) 中、N-1, 3-ベンゾチアゾール-5-イル-6-[(1, 1-ジメチルエチル)チオ]-7-(メチルオキシ)-4-キノリンアミン (0.14 g、0.34 mmol) および オキシオン (0.32 g、0.52 mmol) を室温で攪拌した。この反応混合物を濾過し、濾過ケーキを MeOH で洗浄した。濾液を濃縮し、ジメチルスルホキシドに溶かし、逆相 HPLC (Waters SunFire Prep C18 OBD 5 μm, 30×100 mm カラム、20~30% アセトニトリル/水 0.1% TFA、40 mL/分、10 分) により精製し、トリフルオロ酢酸塩を得た。この塩を飽和炭酸ナトリウムで塩基性とし、EtOAc で抽出した。EtOAc 層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、真空乾燥させて、N-1, 3-ベンゾチアゾール-5-イル-6-[(1, 1-ジメチルエチル)スルホニル]-7-(メチルオキシ)-4-キノリンアミンを得た (0.040 g、0.091 mmol、収率 26.6%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d) δ ppm 1.32 (s, 9H), 3.98 (s, 3H), 6.90 (d, J= 5.3 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.54 (dd, J= 8.6 Hz, 2 Hz, 1H), 8.03 (d, J= 2 Hz, 1H), 8.20 (d, J= 8.6 Hz, 1H), 8.50 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.69 (s, 1H)。MS (m/z) 428 (M+H⁺)。

【0213】

実施例 74

2-((6-(tert-butylthio)-4-((4, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)キノリン-7-イル)オキシ)エタノール

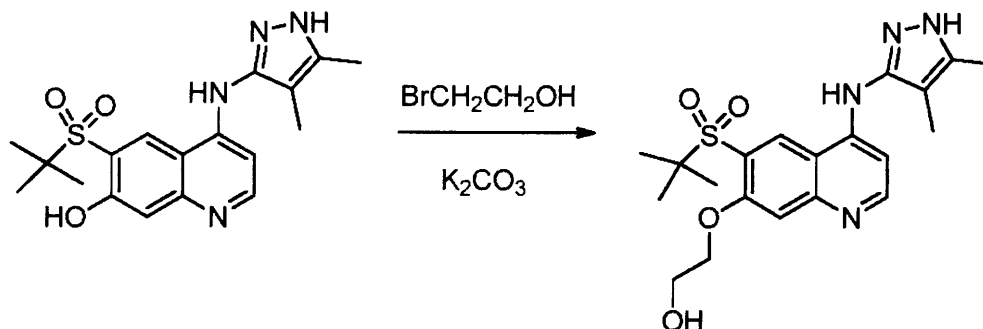
10

20

30

40

【化52】



10

DMF (0.65 mL) 中、6-(tert-ブチルスルホニル)-4-((4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)キノリン-7-オール (50.0 mg、0.134 mmol) および炭酸カリウム (55.4 mg、0.401 mmol) の懸濁液を2分間攪拌した後、2-ブロモエタノール (47.3 μ l、0.668 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で3日間攪拌した。粗反応混合物を濾過し、残渣を Gilson 逆相クロマトグラフィー (6%~75% MeCN 中 0.1% TFA / 水中 0.1% TFA; 5 μ m 30 $\times$ 150 mm Waters Sunfire カラム) により精製した。回収した画分を蒸発乾固して2-((6-(tert-ブチルスルホニル)-4-((4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)キノリン-7-イル)オキシ)エタノール (15.6 mg、収率 22%) を無色の油状物として得た。¹H NMR (メタノール-d₄) δ ppm 9.23 (br. s., 1H), 8.38 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.76 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 4.04 (dd, J = 5.1, 4.3 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.47 (s, 9H)。MS (m/z) 418, 419 (M+H⁺)。 20

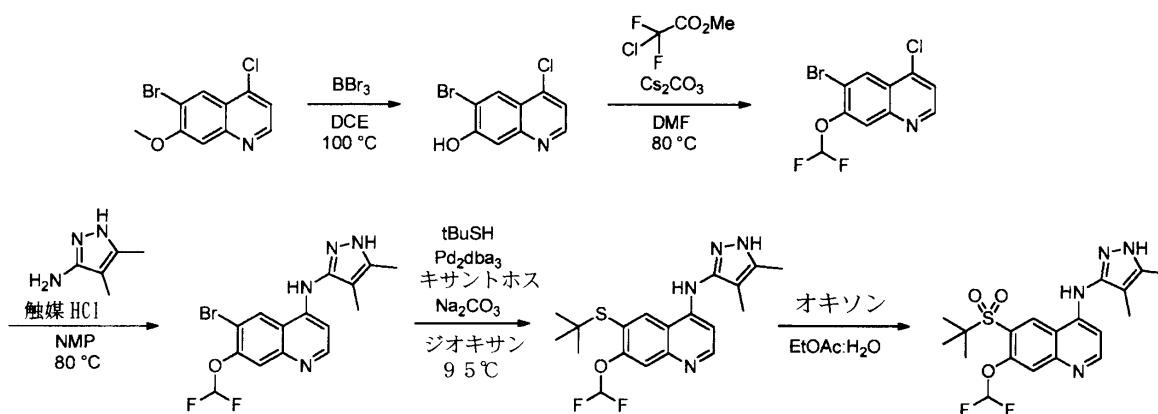
【0214】

実施例 7-5

6-(tert-ブチルスルホニル)-7-(ジフルオロメトキシ)-N-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)キノリン-4-アミン

【化53】

30



40

工程 1. 6-ブロモ-4-クロロキノリン-7-オール: 6-ブロモ-4-クロロ-7-メトキシキノリン (5 g、18.4 mmol) を DCE (15 mL) に取り、その後、BBr₃ (5.20 mL、55.0 mmol) を滴下した。次に、この反応物をマイクロ波により2時間、100°Cに加熱した。この反応物を攪拌した MeOH 中に注意深くピペットで移した。その後、この懸濁液を濃縮した。これを 50 mL の MeOH に取り、濾過した。この濾過ケーキを MeOH で1回すすぎ、真空下で乾燥させて標題の化合物を得た (4.82 g、99%)。MS (m/z): 258, 260 (M+H⁺)。 50

【0215】

50

工程 2. 6-ブロモ-4-クロロ-7-(ジフルオロメトキシ)キノリン: 6-ブロモ-4-クロロキノリン-7-オール (3 g, 11.6 mmol) の DMF (15 mL) 溶液に、炭酸セシウム (11.34 g, 34.8 mmol) を加えた。30 分後、2-クロロ-2,2-ジフルオロ酢酸メチル (2.5 mL, 23.2 mmol) を加え、この反応物を一晩 80 °C に加熱した。これを室温まで冷却し、濃縮した。残渣を DCM に懸濁させ、濾過した。濾液を濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して生成物を淡褐色固体として得た (750 mg, 20%)。MS (m/z): 308, 310 (M+H⁺)。

【0216】

工程 3. 6-ブロモ-7-(ジフルオロメトキシ)-N-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)キノリン-4-アミン: 6-ブロモ-4-クロロ-7-(ジフルオロメトキシ)キノリン (750 mg, 2.4 mmol) および 4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-アミン (270 mg, 2.4 mmol) を NMP (5 mL) に取り、その後、2 滴の濃 HCl を加えた。この反応物を一晩 80 °C に加熱した後に濃縮した。その後、残渣を 5 mL の DCM に懸濁させ、音波処理を施し、濾過した。この固体を DCM で洗浄し、目的生成物を黄色固体として得た (820 mg, 84%)。MS (m/z): 383, 385 (M+H⁺)。

【0217】

工程 4. 6-(tert-ブチルチオ)-7-(ジフルオロメトキシ)-N-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)キノリン-4-アミン: バイアルに 6-ブロモ-7-(ジフルオロメトキシ)-N-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)キノリン-4-アミン (410 mg, 1.07 mmol)、Pd₂dba₃ (98 mg, 0.11 mmol)、キサントホス (61.9 mg, 0.11 mmol)、および炭酸ナトリウム (284 mg, 2.67 mmol) を加えた後、バイアルの排気と窒素の再充填を行った。その後、1,4-ジオキサン (5000 μl)、次いで tert-ブチルチオール (133 μl, 1.18 mmol) を加えた。次に、この反応物を一晩 95 °C に加熱した。さらにマイクロ波にて 30 分間 120 °C で加熱し、反応を完全に行わせた。この反応混合物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して生成物を黄褐色固体として得た (430 mg, 97%)。MS (m/z): 393 (M+H⁺)。

【0218】

工程 5. 6-(tert-ブチルスルホニル)-7-(ジフルオロメトキシ)-N-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)キノリン-4-アミン: 6-(tert-ブチルチオ)-7-(ジフルオロメトキシ)-N-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)キノリン-4-アミン (430 mg, 1.10 mmol) を EtOAc (6 mL) および水 (6 mL) に取り、その後、オキソソ (775 mg, 1.26 mmol) を加え、この反応物を室温で週末にわたって攪拌した。この反応物を濃縮した。次に、残渣を DMSO:MeOH (5 mL) に溶かし、シリンジフィルターで濾過し、逆相 HPLC により精製した。精製した材料を MeOH に溶かし、MP-カーボネート樹脂を用いて遊離塩基化した。混合物をこの樹脂上に一晩置き、樹脂を濾去し、MeOH ですすいだ。その後、濾液を濃縮して標題生成物を黄色固体として得た (164 mg, 32%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.51 (br. s., 1H), 10.44 (br. s., 1H), 9.21 (s, 1H), 8.55 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.49 (t, J = 73 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.36 (s, 9H); MS (m/z): 425 (M+H⁺)。

【0219】

以下の例を、上記の例と同様の方法で合成した。

【0220】

【表 7】

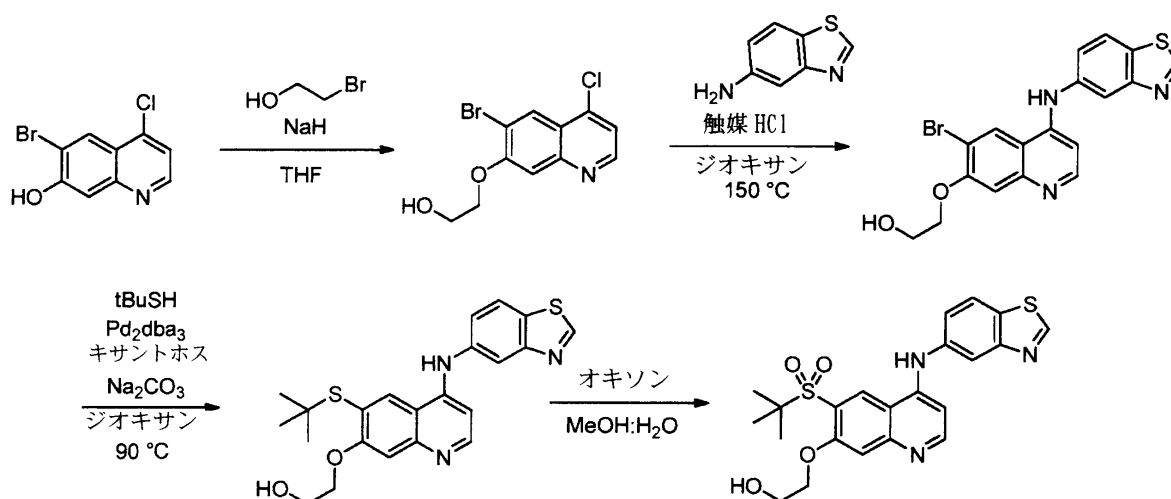
例	構造	名称	MS (M+H) ⁺	NMR
76		7-(ジフルオロメトキシ)-N-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)キノリン-4-アミン	453	¹ H NMR (DMSO-d ₆) Shift: 12.30 (br. s., 1H), 9.53 (br. s., 1H), 9.10 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (t, J = 72.8 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.90 - 4.00 (m, 2H), 3.62 - 3.76 (m, 1H), 3.28 - 3.40 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.66 - 1.78 (m, 4H)

【0221】

実施例 77

2-((4-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イルアミノ)-6-(tert-ブチルスルホニル)キノリン-7-イル)オキシ)エタノール

【化54】



工程 1. 2-((6-ブロモ-4-クロロキノリン-7-イル)オキシ)エタノール : 6-ブロモ-4-クロロキノリン-7-オール (1000 mg、3.87 mmol) の THF (20 mL) 溶液に、室温で NaH (232 mg、5.80 mmol、鉱油中 60%) を加えた。この混合物を 30 分間攪拌した後、2-ブromoエタノール (0.33 mL、4.64 mmol) を加え、この反応物を一晩 80 °C に加熱した。その後、これを室温まで冷却し、濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、生成物を黄色固体として得た (970 mg、83%)。MS (m/z): 302, 304 (M+H⁺)。 40

【0222】

工程 2. 2-((4-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イルアミノ)-6-ブromoキノリン-7-イル)オキシ)エタノール : 2-((6-ブロモ-4-クロロキノリン-7-イル)オキシ)エタノール (0.97 g、3.21 mmol)、ベンゾ[d]チアゾール-5-アミン (0.58 g、3.85 mmol)、1,4-ジオキサン (5 mL)、および 2 滴の濃 HCl を合わせ、マイクロ波により 30 分間 150 °C に加熱した。これをシリカゲル上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。標題化合物を黄色固体として得た (560 mg、40%)。MS (m/z): 416, 418 (M+H⁺)。 50

【0223】

工程 3. 2-((4-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イルアミノ)-6-(tert-ブチルチオ)キノリン-7-イル)オキシ)エタノール: バイアルに2-((4-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イルアミノ)-6-ブロモキノリン-7-イル)オキシ)エタノール(100mg、0.24mmol)、Pd₂dba₃(22mg、0.02mmol)、キサントホス(14mg、0.02mmol)、および炭酸ナトリウム(64mg、0.60mmol)を加えた。このバイアルを排気し、窒素を3回再充填した後、1,4-ジオキサン(1mL)、次いでtert-ブチルチオール(30μl、0.26mmol)を加えた。この反応物を一晚90℃に加熱した。これを室温まで冷却し、2mLの飽和NH₄Cl水溶液で急冷した。この混合物を、EtOAc(3×5mL)を用いて抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。その後、この粗物質をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、生成物を黄色の薄膜として得た(90mg、84)。MS (m/z): 426.1 (M+H⁺)。

【0224】

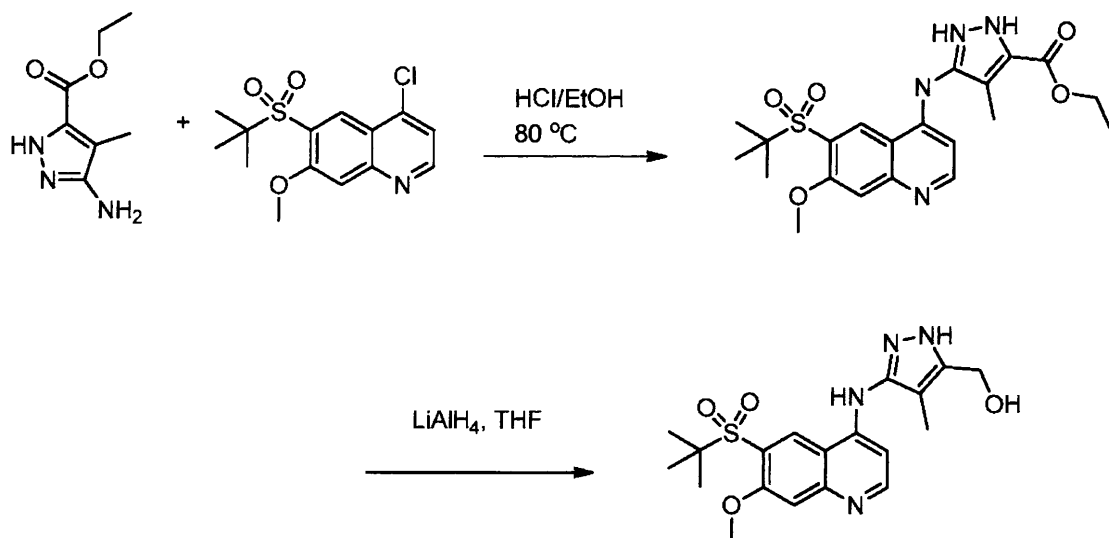
工程 4. 2-((4-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イルアミノ)-6-(tert-ブチルスルホニル)キノリン-7-イル)オキシ)エタノール: 2-((4-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イルアミノ)-6-(tert-ブチルチオ)キノリン-7-イル)オキシ)エタノール(90mg、0.21mmol)をMeOH(3mL)に溶かした後、水(3mL)、次いでオキシソ(130mg、0.21mmol)を加えた。この反応混合物を室温で一晩撹拌した。これを濃縮し、残渣を2mLの1:1 DMSO:MeOHに取り、シリンジフィルターで濾過し、逆相HPLCにより精製し、標題化合物を得た(42mg、43%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.83 (br. s., 1H), 9.45 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.89 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.80 (br. s., 1H), 4.25 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 1.35 (s, 9H); MS (m/z): 458 (M+H⁺)。

【0225】

実施例 78

(3-((6-((1,1-ジメチルエチル)スルホニル)-7-(メチルオキシ)-4-キノリニル)アミノ)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール

【化55】



工程 1: 3-{[6-[(1,1-ジメチルエチル)スルホニル]-7-(メチルオキシ)-4-キノリニル]アミノ}-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル塩酸塩: 6-(tert-ブチルスルホニル)-4-クロロ-7-メトキシキノリン(420mg、1.338mmol)および3-アミノ-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル(249mg、1.472mmol)を、HCl(ジオキサン

中 4 M) 2 滴を加えた E t O H に溶かし、この反応混合物を 8 0 °C で 5 時間加熱した後、室温まで冷却した。沈殿を濾過し、E t O H で洗浄し、風乾し、3 - ((6 - (t e r t - ブチルスルホニル) - 7 - メトキシキノリン - 4 - イル) アミノ) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸エチル塩酸塩 (5 8 6 m g 、 1 . 2 1 3 m m o l 、 収率 9 1 %) を黄色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1.31 - 1.38 (m, 12 H) 2.13 (s, 3 H) 4.04 (s, 3 H) 4.37 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 6.62 (d, J=6.82 Hz, 1 H) 7.71 (s, 1 H) 8.55 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 9.24 (br. s., 1 H) 11.33 (br. s., 1 H) 14.10 (br. s., 1 H) 14.76 (br. s., 1 H); MS (m/z) 447 (M+H⁺)。

【0226】

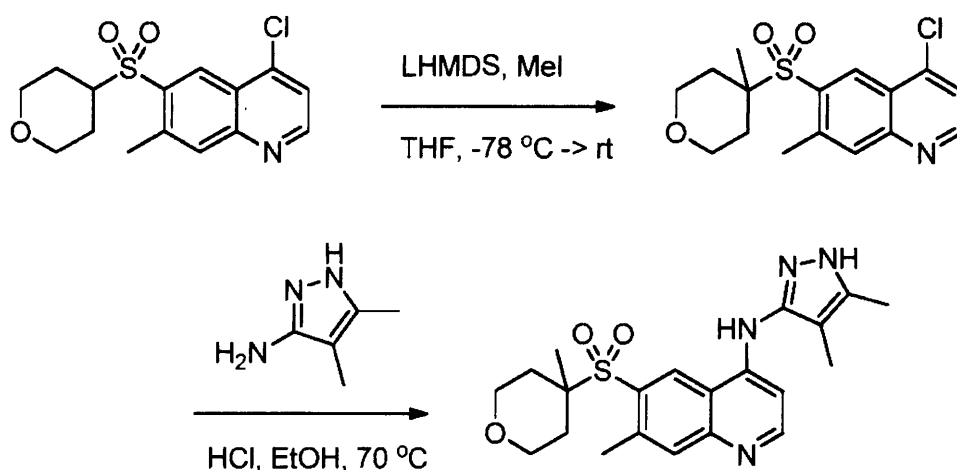
工程 2 : (3 - ((6 - (t e r t - ブチルスルホニル) - 7 - メトキシキノリン - 4 - イル) アミノ) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メタノール : 3 - ((6 - (t e r t - ブチルスルホニル) - 7 - メトキシキノリン - 4 - イル) アミノ) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸エチル塩酸塩 (1 0 0 m g 、 0 . 2 0 7 m m o l) を T H F (2 m L) に懸濁させ、水素化リチウムアルミニウム (T H F 中 1 . 0 M 、 0 . 5 1 8 m L 、 0 . 5 1 8 m m o l) を滴下した。この反応混合物を室温で 4 時間攪拌した後、水 (0 . 1 m L) 、 N a O H (2 N 、 0 . 1 m L) 、 および N H ₄ C l (飽和、 0 . 4 m L) で順次急冷した。この混合物を D C M (2 × 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した後、I S C O (シリカゲルカラム、 1 0 g) で、E t O A c 中 1 0 ~ 2 0 % の (I P A 中 1 0 % 水酸化アンモニウム) を用いて精製し、目的生成物 (3 - ((6 - (t e r t - ブチルスルホニル) - 7 - メトキシキノリン - 4 - イル) アミノ) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メタノールを灰白色固体として得た (1 6 m g 、 0 . 0 4 0 m m o l 、 収率 1 9 . 1 1 %) 。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ 1.32 (s, 9 H) 1.84 (s, 3 H) 3.96 (s, 3 H) 4.48 (d, J = 5.31 Hz, 2 H) 5.21 (t, J = 5.56 Hz, 1 H) 6.41 (d, J = 5.56 Hz, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 8 . 41 (d, J = 5.56 Hz, 1 H) 8.95 (s, 1 H) 9.36 (br. s., 1 H) 12.48 (br. s., 1 H); MS (m/z) 405 (M+H⁺)。

【0227】

実施例 7 9

N - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 7 - メチル - 6 - ((4 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) スルホニル) キノリン - 4 - アミン

【化 5 6】



工程 1 : 4 - クロロ - 7 - メチル - 6 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) スルホニル) キノリン : 炉で乾燥させた R B F に 4 - クロロ - 7 - メチル - 6 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) スルホニル) キノリン (4 5 0 m g 、 1 . 3 8 1 m m o l) および T H F (1 8 m L) を加えた。この溶液を - 7 8 °C に冷却し、L H M D S (4 . 1 4 m L 、 4 . 1 4 m m o l) を加えた。1 5 分後、ヨウ化メチル (0 . 3 4

5 mL、5.52 mmol)を加え、この反応物を2時間かけて室温まで温めた。飽和塩化アンモニウムを加え、この反応物をDCM(2回)で抽出し、ブライン(1回)で洗浄し、シリカゲルにドライロードした。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(Biotage SP-1 0~15% MeOH/EtOAc、50 gカラム)により精製し、4-クロロ-7-メチル-6-((4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)キノリン(125 mg、0.305 mmol、収率22.10%)を得たところ、83%の純度に過ぎなかったが、そのまま次の工程を続行した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.02 (d, J=4.5 Hz, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.91 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 3.72 - 3.86 (m, 2 H), 3.45 (td, J=11.9, 1.8 Hz, 2 H), 2.77 - 2.91 (m, 3 H), 1.90 - 2.11 (m, 2 H), 1.51 (d, J=13.6 Hz, 2 H), 1.43 (s, 3 H)。MS (m/z) 340。

10

【0228】

工程2: N-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-メチル-6-((4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)キノリン-4-アミン: EtOH(1221 μl)中、4-クロロ-7-メチル-6-((4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)キノリン(50 mg、0.122 mmol)と4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-アミン(16.29 mg、0.147 mmol)の混合物を1滴の濃HCl(0.122 mmol)で処理し、3日間70℃に加熱した。この反応物を水およびDMSOで希釈し、濾過し、濾液を濃縮し、逆相HPLC(10~60%アセトニトリル/水 w/ 0.1% TFA)により精製した。生成物含有画分を濃縮乾固し、得られた油状物をEtOAc/ヘキサンで処理し、濃縮乾固し、N-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-メチル-6-((4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)キノリン-4-アミン2トリフルオロ酢酸塩(10 mg、0.016 mmol、収率12.74%)を固体として得た。NMR: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 14.25 (br. s., 1 H), 12.71 (br. s., 1 H), 11.28 (br. s., 1 H), 9.23 (br. s., 1 H), 8.56 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 6.74 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 3.84 (dd, J=11.6, 4.3 Hz, 2 H), 3.44 - 3.53 (m, 2 H), 2.85 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 2.01 - 2.18 (m, 2 H), 1.85 (s, 3 H), 1.36 - 1.56 (m, 5 H)。MS (m/z) 415。

20

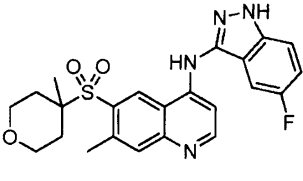
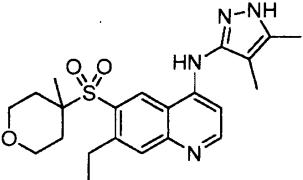
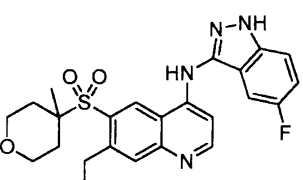
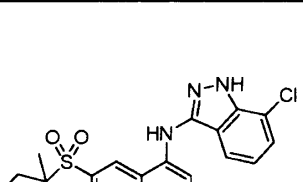
【0229】

以下の例を、上記の例と同様の方法で合成した。

30

【0230】

【表 8】

例	構造	名称	MS (M+H) ⁺	NMR
80		N-(5-フルオロ-1 <i>H</i> -インダゾール-3-イル)-7-メチル-6-((4-メチルテトラヒドロ-2 <i>H</i> ピラン-4-イル)スルホニル)キノリン-4-アミン	455	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Shift: 13.00 (s, 1 H), 9.97 (s, 1 H), 9.09 (s, 1 H), 8.58 (d, J=5.6 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.60 (dd, J=9.2, 4.2 Hz, 1 H), 7.48 (dd, J=9.1, 2.0 Hz, 1 H), 7.32 (td, J=9.1, 2.3 Hz, 1 H), 7.11 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 3.84 (dd, J=11.5, 4.2 Hz, 2 H), 3.39 - 3.53 (m, 2 H), 2.80 (s, 3 H), 2.12 (br. s., 2 H), 1.38 - 1.55 (m, 5 H)
81		N-(4,5-ジメチル-1 <i>H</i> ピラゾール-3-イル)-7-エチル-6-((4-メチルテトラヒドロ-2 <i>H</i> ピラン-4-イル)スルホニル)キノリン-4-アミン	429	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Shift: 12.30 (s, 1 H), 9.41 (s, 1 H), 8.96 (s, 1 H), 8.47 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 6.50 (d, J=5.6 Hz, 1 H), 3.82 (dd, J=11.7, 4.4 Hz, 2 H), 3.44 (t, J=11.4 Hz, 2 H), 3.15 (q, J=7.3 Hz, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 2.08 (td, J=12.7, 4.9 Hz, 2 H), 1.78 (s, 3 H), 1.38 - 1.50 (m, 5 H), 1.30 (t, J=7.3 Hz, 3 H)
82		7-エチル-N-(5-フルオロ-1 <i>H</i> -インダゾール-3-イル)-6-((4-メチルテトラヒドロ-2 <i>H</i> ピラン-4-イル)スルホニル)キノリン-4-アミン	469	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Shift: 13.00 (s, 1 H), 9.98 (s, 1 H), 9.09 (s, 1 H), 8.58 (d, J=5.6 Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.60 (dd, J=9.1, 4.0 Hz, 1 H), 7.48 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 7.28 - 7.37 (m, 1 H), 7.11 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 3.83 (d, J=12.1 Hz, 2 H), 3.39 - 3.51 (m, 2 H), 3.19 (d, J=7.3 Hz, 2 H), 2.08 (br. s., 2 H), 1.43 (s, 5 H), 1.32 (t, J=7.3 Hz, 3 H)
83		N-(7-クロロ-1 <i>H</i> -インダゾール-3-イル)-7-メチル-6-((4-メチルテトラヒドロ-2 <i>H</i> ピラン-4-イル)スルホニル)キノリン-4-アミン	471	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Shift: 13.40 (br. s., 1 H), 10.13 (br. s., 1 H), 9.10 (s, 1 H), 8.60 (br. s., 1 H), 7.92 (br. s., 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.08 - 7.26 (m, 2 H), 3.77 - 3.91 (m, 2 H), 3.40 - 3.53 (m, 2 H), 2.80 (s, 3 H), 2.08 - 2.17 (m, 2 H), 1.39 - 1.53 (m, 5 H)

【0231】

医薬組成物

実施例 A

【0232】

錠剤は従来の方法を用いて作製し、以下のように調剤する。

成分	1錠当たりの量
実施例 1 の化合物	5 mg
微晶質セルロース	100 mg
ラクトース	100 mg
グリコール酸ナトリウムデンプン	30 mg
ステアリン酸マグネシウム	2 mg
合計	237 mg

【0233】

実施例 B

10

20

30

40

50

カプセル剤は従来の方法を用いて作製し、以下のように調剤する。

成分	1錠当たりの量
実施例3の化合物	15mg
乾燥デンプン	178mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg
合計	195mg

【0234】

生物学的アッセイ：

蛍光偏光に基づく結合アッセイを開発し、RIPK2のATP結合ポケットにおける新規な試験化合物の相互作用を、蛍光標識ATP競合リガンドとの競合によって定量した。全長FLAG HisタグRIPK2を、バキュロウイルス発現系から精製し、KD apparentの2倍の最終アッセイ濃度で用いた。WO2011/120025に記載の通りに調製した蛍光標識リガンド（5-（{[2-（{[3-（{4-[(5-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)アミノ]-2-ピリミジニル}アミノ)フェニル]カルボニル}アミノ)エチル]アミノ}カルボニル)-2-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-3H-キサンテン-9-イル)安息香酸を、5nMの最終アッセイ濃度で用いた。酵素およびリガンドはいずれも、50mM HEPES pH7.5、150mM NaCl、10mM MgCl₂、1mM DTT、および1mM CHAPS中の溶液として調製した。試験化合物は、100%DMSO中で調製し、100nLをマルチウェルプレートの各ウェルに分注した。次に、5μLのRIPK2を、最終アッセイ濃度の2倍で試験化合物に加え、室温で10分間インキュベートした。インキュベーション後、5μLの蛍光標識リガンド溶液を、最終アッセイ濃度の2倍で各反応液に加え、室温で少なくとも10分間インキュベートした。最後に、蛍光偏光の測定が可能な装置でサンプルの読み取りを行った。試験化合物の阻害は、内部アッセイ対照の阻害率(%)として表した。

【0235】

濃度/用量応答試験では、正規化したデータの当てはめを行い、従来の技術を用いてpIC₅₀を求めた。最低2回の試験でpIC₅₀の平均をとって平均値を求めた。

【0236】

上記の方法を用いて決定した場合、実施例1～83の化合物は、5.0～9.0の間のpIC₅₀を示し、例えば、実施例1および実施例74の化合物は、上記方法においてRIP2キナーゼを阻害し、平均のpIC₅₀はそれぞれ8.2および8.6であった。

【0237】

FLAG HisタグRIPK2の作製：

全長ヒトRIPK2（受容体共役セリントレオニンキナーゼ2）cDNAをInvitrogenから購入した（Carlsbad, California, USA、クローンID：IOH6368、RIPK2-pENTR 221）。Gateway（商標）LRクロニングを用い、インビトロジェン社により記載されているプロトコールに従って、デスチネーションベクターpDEST8-FLAG-His6内に含まれるN末端FLAG-6Hisの下流でRIPK2の部位特異的組換えを行った。ヨトウガ(Spodoptera frugiperda)（Sf9）昆虫細胞へのトランスフェクションを、Cellfectin（商標）（インビトロジェン社）を用い、製造者のプロトコールに従って行った。

【0238】

Sf9細胞は、振盪フラスコにて、Excell 420（SAFC Biosciences, Lenexa, Kansas, US; Andover, Hampshire UK）増殖培地中、27℃、80rpmで、バイオリアクターへの播種に十分な量となるまで増殖させた。これらの細胞を、有効容量50リットルのバイオリアクター（Applikon, Foster City, California, US; Schiedam, Netherlands）にて、27℃、溶存酸素30%、および攪拌速度60～140rpmで、およそ3.7×10⁶細胞/mLの細胞濃度で必要な量が得られるまで増殖させた。これらの昆虫細胞に、感染多重度(MOI)12.7でバキュロウイルスを感染させ

た。43時間の発現期間、培養を継続した。感染細胞を、流量80リットル／時にてV i a f u g e (C a r r) 連続遠心分離機を用いて2500gで遠心分離することにより増殖培地から取り出した。細胞ペレットを直ちに冷凍し、その後、精製に用いた。

【0239】

精製手順I： 9.83×10^{10} の昆虫細胞を、1.4Lの溶解バッファー (50mM T r i s (pH8.0)、150mM N a C l、0.5mM N a F、0.1% T r i t o n X-100、1mL／リットル プロテアーゼ阻害剤カクテルセットI I I (EMD Group; Cal Biochem/Merck Biosciences、Gibbstown、New Jersey、US; Damstadt、Germany から入手可能) に再懸濁させ、氷上にて、ダウンスホモジナイザーで処理した。次に、この懸濁液を、4℃、47,900gで2時間の遠心分離により明澄化した。この溶解液をデカントして不溶性ペレットから除去し、10カラム容量のバッファーA (50mM T r i s (pH8.0)、150mM N a C l、0.5mM N a F、1mL／リットル プロテアーゼ阻害剤カクテルセットI I I) で予め平衡化した55mLのF L A G-M 2アフィニティーカラム (2.6×10.4cm) 上に、線流速16cm／時でロードした。次に、このカラムを15カラム容量のバッファーAで洗浄し、6カラム容量のバッファーB (バッファーA+150μg／mL 3X F L A Gペプチド) を用い、線流速57cm／時で溶出させた。対象とするタンパク質を含有することがS D S-P A G Eによって確認された画分を、10kDa M W C O Snake Skinブリーツ付き透析チューブを用いて、5LのバッファーA (プロテアーゼ阻害剤カクテルは含まない) に対して一晩透析し、3×F L A Gペプチドをこの調製物から除去した。この精製工程により、合計11.3mgのタンパク質が得られ、R I P K 2は、ゲルデンシトメトリースキャニング (gel densitometry scanning) によれば40%の純度で存在しており、同定はペプチドマスフィンガープリンティングによって行った。この調製物中の主要な混入タンパク質は、R I P K 2の低分子量分解種として同定された。

【0240】

精製手順I I：100gの細胞 (10リットル規模の発酵) を冷凍および解凍し、1Lの溶解バッファー (50mM T r i s H C L pH7.5、250mM N a C l、0.1mM T C E P、3ml プロテアーゼ 阻害剤カクテル) に再懸濁させ、10,000psiで1回の高圧ホモジナイゼーション (A v e s t i n) により溶解させた。次に、この懸濁液を、4℃、35,000gで45分間の遠心分離により明澄化した。上清を遠心分離により回収し、バッファーA (50mM T r i s H C L pH7.5、250mM N a C l、0.1mM T C E P) で予め平衡化した5mlの抗F L A G-M 2樹脂とともにインキュベートした。4℃で1時間、タンパク質を結合させた後、この樹脂を、25mlの使い捨てカラムに充填した。各カラムを25mlのバッファーAで洗浄し、10ml (バッファーA+200μg／ml F l a g ペプチド) で溶出させた。この溶出ブールを濃縮して1mlとし、スーパーデックス200 (16/60) サイズ分画カラムに適用した。S D S-P A G E分析結果に従って、全長R I P K 2を含有する画分を回収した。この精製工程により1.36mg／Lの80%純度R I P K 2タンパク質が得られ、同定はペプチドマスフィンガープリンティングにより行った。

【0241】

生物学的in vivoアッセイ

R I P 2阻害剤の有効性は、齧歯類においてin vivo評価を行うこともできる。マウスへのL18-MDPの腹腔内 (i. p.) または静脈内 (i. v.) 投与は、NOD2シグナル伝達経路の活性化を介して炎症反応を誘発することが示されている (Rosenweig, H. L., et al. 2008. Journal of Leukocyte Biology 84:529-536)。L18-MDP処置マウス／ラットにおける炎症反応のレベルは、血清中および／または腹腔洗浄液中のサイトカインレベル (I L 8、T N F α、I L 6、およびI L-1 β) の増加の測定、ならびに腹腔 (L18-MDPがi. p. 投与された場合) への好中球流入の測定により、従来の技術を用いてモニタリングされる。処置を行った齧歯類でのL18-MDP誘発性炎症反

応の阻害は、本発明の選択された化合物を予め経口投与し、次に、血清中および／または腹腔洗浄液中のサイトカインレベル（IL8、TNF α 、IL6、およびIL-1 β ）、ならびに腹腔（L18-MDPがi. p. 投与された場合）への好中球流入を、従来の技術を用いて測定および比較することによって示すことができる。

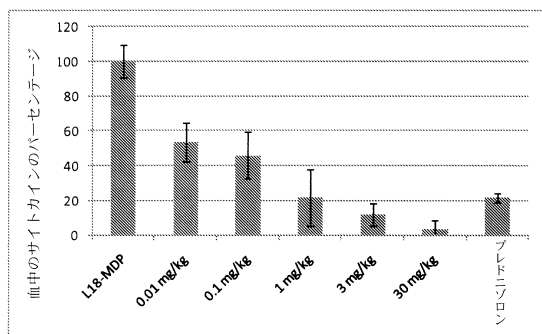
【0242】

例えば、ラット（試験化合物または対照化合物で各8個体／投与群）に、実施例1の化合物0.01～30mg/kg、実施例5の化合物0.01～10mg/kgおよび陽性対照として用いる化合物（実施例1および実施例5ではそれぞれプレドニゾンおよび参照化合物）を予め経口投与した後、前投与の0.25時間後にL18-MDP（50 μ g／個体）を投与した。この試験においてラットから採取した全血サンプル中の、複合サイトカインレベル（IL8、TNF α 、IL6およびIL-1 β ）は、抗体に基づく検出（Meso-Scale Discoveryプラットフォーム）を用いて測定した。複合サイトカイン応答は、ビヒクル（L18-MDP）で処置したマウスにおいて見られた応答に対して相対的に測定される4つのサイトカインの平均応答として計算し、図1および2に平均±平均の標準誤差（n=8個体／群）として表す。

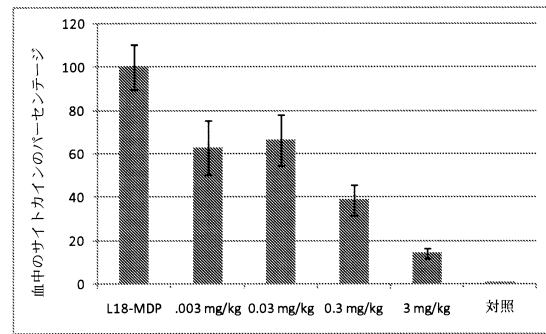
【0243】

さらに、実施例23の化合物0.003～3mg/kg、実施例31の化合物0.03～30mg/kg、および陽性対照として用いる参照化合物をラットに予め経口投与し（試験化合物または対照化合物で各8個体／投与群）、次いで、前投与の0.25時間後にL18-MDP（50 μ g／個体）またはビヒクルを投与した。この試験においてラットから採取した全血サンプル中のサイトカインレベル（IL8）は、抗体に基づく検出（Meso-Scale Discoveryプラットフォーム）を用いて測定した。サイトカイン応答は、ビヒクル処置マウスにおいて見られた応答に対するパーセンテージとして計算し、図3および4に平均±平均の標準誤差（n=8個体／群）として表す。

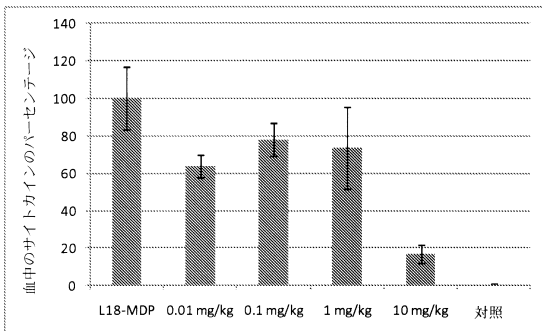
【図1】



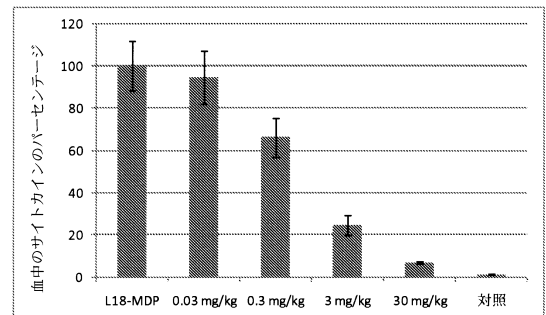
【図3】



【図2】



【図4】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)		A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)		A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)		A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 37/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)		A 6 1 P 37/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 17/00 (2006.01)		A 6 1 P 37/06	
C 0 7 D 417/12 (2006.01)		A 6 1 P 17/00	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)		C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 215/44 (2006.01)		C 0 7 D 401/12	
		C 0 7 D 215/44	

- (74)代理人 100126099
弁理士 反町 洋
- (74)代理人 100137497
弁理士 大森 未知子
- (74)代理人 100173185
弁理士 森田 裕
- (72)発明者 マイケル、ジョナサン、ベリー
アメリカ合衆国ペンシルバニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1 2 5 0
- (72)発明者 リンダ、エヌ、カシジャス
アメリカ合衆国ペンシルバニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1 2 5 0
- (72)発明者 アダム、ケネス、チャーンレイ
アメリカ合衆国ペンシルバニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1 2 5 0
- (72)発明者 パメラ、エイ、ハイル
アメリカ合衆国ペンシルバニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1 2 5 0
- (72)発明者 ロバート、ダブリュ、マーキス、ジュニア
アメリカ合衆国ペンシルバニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1 2 5 0
- (72)発明者 ジョン、エフ、メールマン
アメリカ合衆国ペンシルバニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1 2 5 0
- (72)発明者 ジョセフ、ジェイ、ロマーノ
アメリカ合衆国ペンシルバニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1 2 5 0
- (72)発明者 ロバート、アール、シングハウス、ジュニア
アメリカ合衆国ペンシルバニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1 2 5 0
- (72)発明者 グレン、ゼット、ワン
アメリカ合衆国ペンシルバニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1 2 5 0

審査官 安藤 倫世

- (56)参考文献 特表2001-500890 (JP, A)
特表2011-510058 (JP, A)
特表2007-524637 (JP, A)
特表2013-533316 (JP, A)
特表2013-526484 (JP, A)
特表2014-525937 (JP, A)

国際公開第2009/093049 (WO, A1)

国際公開第2012/021580 (WO, A1)

国際公開第2011/140442 (WO, A1)

国際公開第2013/025958 (WO, A1)

米国特許出願公開第2008/0234267 (US, A1)

特表2008-531600 (JP, A)

R. Graham Robinett, The discovery of substituted 4-(3-hydroxyanilino)-quinolines as potent RET kinase inhibitors, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2007年, 17(21), 5886-5893

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

Caplus/REGISTRY (STN)