

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6476205号
(P6476205)

(45) 発行日 平成31年2月27日(2019.2.27)

(24) 登録日 平成31年2月8日(2019.2.8)

(51) Int.Cl.	F 1
C07D 211/54	(2006.01) C07D 211/54
C07D 309/08	(2006.01) C07D 309/08 C S P
A61K 31/351	(2006.01) A61K 31/351
A61P 3/00	(2006.01) A61P 3/00
A61P 11/06	(2006.01) A61P 11/06

請求項の数 10 (全 46 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-562466 (P2016-562466)
(86) (22) 出願日	平成27年1月5日(2015.1.5)
(65) 公表番号	特表2017-501237 (P2017-501237A)
(43) 公表日	平成29年1月12日(2017.1.12)
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/010090
(87) 国際公開番号	W02015/103510
(87) 国際公開日	平成27年7月9日(2015.7.9)
審査請求日	平成29年12月5日(2017.12.5)
(31) 優先権主張番号	61/923,904
(32) 優先日	平成26年1月6日(2014.1.6)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	391015708 ブリストルマイヤーズ スクイブ カンパニー
	B R I S T O L - M Y E R S S Q U I B B C O M P A N Y
	アメリカ合衆国O 8 5 4 3 ニュージャージー州 プリンストン、ルート206アンド ・プロビンス・ライン・ロード
(74) 代理人	100100158 弁理士 鮫島 瞳
(74) 代理人	100126778 弁理士 品川 永敏

最終頁に続く

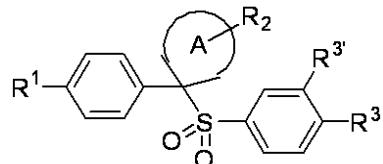
(54) 【発明の名称】 ROR γ 修飾因子としてのヘテロ環式スルホン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の式:

【化1】

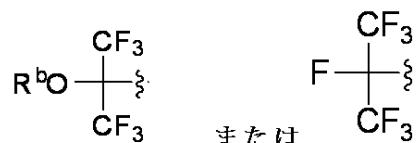


10

[式中、

Aは、3~7員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)_pから選択される1~4個のヘテロ原子を含んでいる)であり;R¹は、

【化2】



20

であり；

R²は、水素、SO₂R^{2c}、0～3つのR^{2a}で置換されたC_{1～6}アルキル、ピリミジニル、CO₂R^{2b}、-C(O)R^{2d}および-C(O)NR¹¹R¹¹から選択され；

R^{2a}は、水素または0～3つのR^aで置換されたC_{1～6}アルキルであり；

R^{2b}は、水素、0～3つのR^aで置換されたC_{1～6}アルキル、0～3つのR^aで置換されたC_{3～6}シクロアルキル、0～3つのR^aで置換された-(CH₂)_r-5～7員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)_pから選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいる)または0～3つのR^aで置換された-(CH₂)_r-フェニルであり；

R^{2c}は、各々独立して、水素、0～3つのR^aで置換されたC_{1～6}アルキル、0～3つのR^aで置換されたC_{2～6}アルケニル、0～3つのR^aで置換されたC_{3～10}シクロアルキル、0～3つのR^aで置換されたC_{6～10}アリール、または0～3つのR^aで置換された-(CH₂)_r5～10員ヘテロ環(N、OおよびS(O)_pから選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；

R^{2d}は、各々独立して、水素、0～3つのR^dで置換されたC_{1～6}アルキル(Me)、C_{1～6}ハロアルキル、C(O)NR¹¹R¹¹、0～2つのR^dで置換されたC_{3～6}シクロアルキル、0～2つのR^aで置換された(CH₂)_r-フェニルまたは0～3つのR^aで置換された5～10員ヘテロ環(N、OおよびS(O)_pから選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；

R³およびR^{3'}は、独立して、水素、ハロ、N₃、CN、OR^{3b}、-NH₂、NH(C_{1～6}アルキル)、N(C_{1～6}アルキル)₂、0～3つのR^{3a}で置換されたC_{1～6}アルキルまたは0～3つのR^{3a}で置換されたC_{3～10}シクロアルキルであり；

R^{3a}は、各々独立して、水素、=O、ハロ、OCF₃、OCHF₂、CF₃、CHF₂、CN、NO₂、-(CH₂)_rO^b、-(CH₂)_rS(O)_pR^b、-(CH₂)_rC(O)R^b、-(CH₂)_rC(O)OR^b、-(CH₂)_rOC(O)R^b、-(CH₂)_rNR¹¹R¹¹、-(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹、-(CH₂)_rNR^bC(O)R^c、-(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c、-NR^bC(O)NR¹¹R¹¹、-S(O)_pNR¹¹R¹¹、-NR^bS(O)_pR^c、0～3つのR^aで置換されたC_{1～6}アルキル、0～3つのR^aで置換されたC_{2～6}アルケニル、0～3つのR^aで置換されたC_{2～6}アルキニル、C_{1～6}ハロアルキル、0～3つのR^aで置換された-(CH₂)_r-3～14員炭素環または0～3つのR^aで置換された-(CH₂)_r-5～10員ヘテロ環(炭素原子と、N、O、およびS(O)_pから選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；

R^{3b}は、各々独立して、水素、0～3つのR^aで置換されたC_{1～6}アルキルまたは0～3つのR^aで置換されたフェニルであり；

R¹¹は、各々独立して、水素、0～3つのR^fで置換されたC_{1～6}アルキル、CF₃、0～3つのR^fで置換されたC_{3～10}シクロアルキル、0～3つのR^dで置換された-(CH₂)_r-フェニルまたは0～3つのR^dで置換された-(CH₂)_r-5～7員ヘテロ環(炭素原子と、N、O、およびS(O)_pから選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいる)であるか；あるいは、

1つのR¹¹は、第2のR¹¹と共にそれらに結合している窒素原子と一緒にになって、0～3つのR^dで置換された4～7員ヘテロ環(炭素原子と、N、O、およびS(O)_pから選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいる)を形成しており；

R^aは、各々独立して、水素、=O、ハロ、OCF₃、CF₃、CHF₂、CN、NO₂、-(CH₂)_rOR^b、-(CH₂)_rS(O)_pR^b、-(CH₂)_rC(O)R^b、-(CH₂)_rC(O)OR^b、-(CH₂)_rOC(O)R^b、-(CH₂)_rNR¹¹R¹¹、-(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹、-(CH₂)_rNR^bC(O)R^c、-(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c、-NR^bC(O)NR¹¹R¹¹、-S(O)_pNR¹¹R¹¹、-NR^bS(O)_pR^c、0～3つのR^fで置換されたC_{1～6}アルキル、C_{1～6}ハロアルキル、0～3つのR^aで置換されたC_{2～6}アルケニル、0～3つのR^aで置換されたC_{2～6}アルキニル、-(CH₂)_r-3～14員炭素環、または0～3つのR^fで置換された-(CH₂)_r-5～7員ヘテロ環(炭素原子と、N、O、およびS(O)_pから選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；

R^bは、各々独立して、水素、0～3つのR^dで置換されたC_{1～6}アルキル、C_{1～6}ハロアルキル、0～3つのR^dで置換されたC_{3～6}シクロアルキル、0～3つのR^fで置換された-(CH₂)_r-5～7員ヘテロ環(炭素原子と、N、O、およびS(O)_pから選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいる)または0～3つのR^dで置換された(CH₂)_r-6～10炭素環であり；

R^cは、各々独立して、0～3つのR^fで置換されたC_{1～6}アルキル、0～3つのR^fで置換された-(CH₂)_r-C_{3～6}シクロアルキル、0～3つのR^fで置換された-(CH₂)_r-フェニルであるか、あるいは

10

20

30

40

50

R^d は、各々独立して、水素、=O、ハロ、 OCF_3 、 CF_3 、CN、 NO_2 、 $-OR^e$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^c$ 、 $-NR^eR^e$ 、 $-NR^eC(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^eR^e$ 、 $-NR^eC(O)R^c$ 、 CO_2R^c 、 $-NR^eSO_2R^c$ 、 SO_2R^c 、0~3つの R^f で置換された C_{1-6} アルキル、0~3つの R^f で置換された C_{3-6} シクロアルキル、0~3つの R^f で置換された $-(CH_2)_r$ -フェニルまたは0~3つの R^f で置換された $-(CH_2)_r$ -5~7員ヘテロ環(炭素原子と、N、O、およびS(O)_pから選択される1~4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；

R^e は、各々独立して、水素、 $C(O)NR^fR^f$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキルおよび0~3つの R^f で置換された $(CH_2)_r$ -フェニルから選択され；および

R^f は、各々独立して、水素、=O、ハロ、CN、 NH_2 、 $NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $N(C_{1-6}$ アルキル)、 $SO_2(C_{1-6}$ アルキル)、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-6}$ アルキル)、OH、 C_{3-6} シクロアルキル、 CF_3 または $O(C_{1-6}$ アルキル)であるか；あるいは

R^f は、各々独立して、所望により置換されていてもよい $-(CH_2)_r$ -5~10員ヘテロアリール(炭素原子と、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含んでいる)、フェニルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり、各基は、所望によりハロ、CN、 CF_3 、 C_{1-6} アルキルまたは $O(C_{1-6}$ アルキル)で置換されていてもよく；

pは0、1、または2であり；

rは0、1、2、3、または4である]

を有する化合物、あるいはその立体異性体または医薬的に許容される塩。

【請求項2】

Aがテトラヒドロピラニルである、請求項1記載の化合物、あるいはその立体異性体または医薬的に許容される塩。

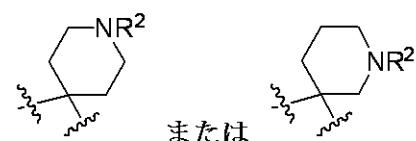
【請求項3】

Aがピペリジニルである、請求項1記載の化合物、あるいはその立体異性体または医薬的に許容される塩。

【請求項4】

Aが、

【化2】



である、請求項1記載の化合物、あるいはその立体異性体または医薬的に許容される塩。

【請求項5】

R^2 が、 CO_2R^{2b} 、 $-C(O)R^{2d}$ または $-C(O)NR^{11}R^{11}$ である、請求項1記載の化合物、あるいはその立体異性体または医薬的に許容される塩。

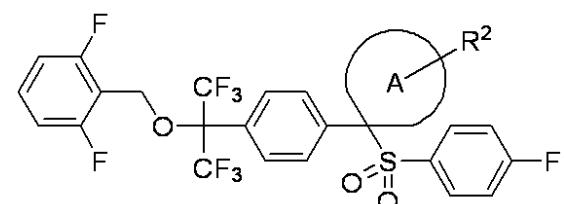
【請求項6】

R^3 および $R^{3'}$ が、独立して、水素、ハロ、 N_3 、CN、-O(フェニル)、 $-NH_2$ 、 $NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $N(C_{1-6}$ アルキル)₂、 C_{1-6} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルである、請求項1記載の化合物、あるいはその立体異性体または医薬的に許容される塩。

【請求項7】

以下の式：

【化4】



10

20

30

40

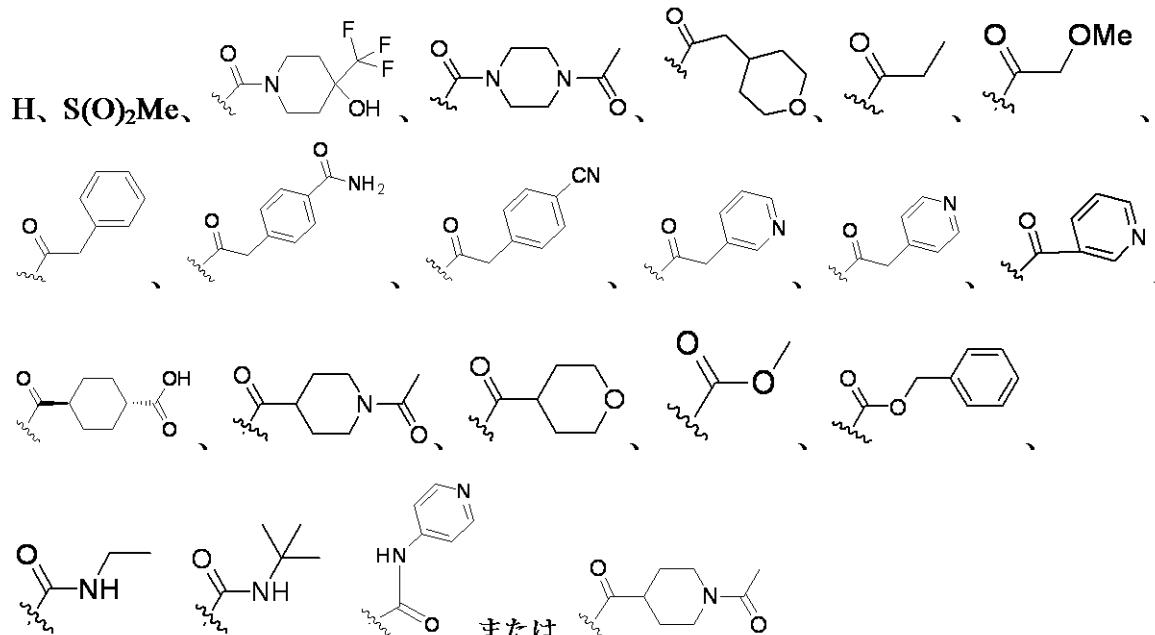
50

から選択される、請求項1記載の化合物、あるいはその立体異性体または医薬的に許容される塩。

【請求項8】

R²が、

【化5】



10

20

30

40

50

である、請求項1記載の化合物、あるいはその立体異性体または医薬的に許容される塩。

【請求項9】

1以上の請求項1記載の化合物、および医薬的に許容される担体または希釈剤を含んでい
る、医薬組成物。

【請求項10】

請求項1～8記載のいずれかの化合物を含む、自己免疫疾患または障害、喘息、アレル
ギー性疾患または不全、代謝性疾患または障害、および癌から選択される疾患または障害
の、診断、予防または治療のための薬剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互関係)

本出願は、2014年1月6日に提出された米国仮出願番号第61/923,904号の優先権の利益を
主張するものであり、出典明示によりその全てを本明細書に組み込む。

【背景技術】

【0002】

(発明の分野)

本発明は、レチノイド関連オーファン受容体ROR の調節因子および該調節因子を使用
する方法に関する。本明細書に記載の化合物は、ヒトおよび動物において様々な疾患およ
び障害を診断、予防または治療するために特に有用であり得る。疾患の例には、乾癬、関
節リウマチ、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、急性移植片対宿主病、乾癬性關
節炎、強直性脊椎炎および多発性硬化症が挙げられるが、これらに限定されるものではな
い。

【0003】

(発明の背景)

レチノイド関連オーファン受容体ROR 、ROR およびROR は、多くの生物学的プロセ
ス、例えば、臓器形成、免疫、代謝および概日リズムにおいて重要な役割を果たす。例え

ば、非特許文献1；非特許文献2；非特許文献3；および非特許文献4を参照されたい。

【0004】

RORは、幾つかの組織、例えば胸腺、腎臓、肝臓および筋肉で発現している。RORの2つのアイソフォーム：ROR1およびROR2(各々、RORおよびRORTとしても知られている)が同定されている。例えば、非特許文献5；非特許文献6；および非特許文献7を参考されたい。RORTの発現は、リンパ系細胞型、例えば、CD4⁺CD8⁺胸腺細胞、IL-17産生Tヘルパー(Th17)細胞、リンパ系組織誘導細胞(LTi)および細胞に限定されている。RORTは、リンパ節およびパイエル板の発達、ならびにTh17、およびLTi細胞の正常な分化にとって必須である。例えば、非特許文献3；非特許文献8；非特許文献9；非特許文献10；および非特許文献11を参考されたい。

10

【0005】

炎症促進サイトカイン類[例えば、Th17細胞および他のROR+リンパ球により產生されるIL-17A(IL-17とも呼ばれる)、IL-17FおよびIL-22]は、細胞外病原体に対する免疫応答を活性化し、統括する。例えば、非特許文献10；および非特許文献12を参考されたい。RORは、IL-17の転写を直接制御しており、マウスにおいてRORを破壊することにより、IL-17の產生が低減する。例えば、非特許文献8を参考されたい。

【0006】

制御されていないIL-17の產生は、いくつかのヒト自己免疫疾患および炎症性疾患、例えば多発性硬化症、関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患(IBD)および喘息と関連がある。例えば、非特許文献13；非特許文献14；非特許文献15；非特許文献16；非特許文献17；非特許文献18；非特許文献19；非特許文献20；非特許文献21；および非特許文献22を参考されたい。これらの疾患のマウスモデルにおいて、中和抗体、IL-17またはIL-17受容体の遺伝子破壊によるIL-17機能阻害によって、疾患の進行または臨床的症状が緩和される。例えば、非特許文献23を参考されたい。

20

【0007】

マウスにおいてRORを破壊すると、自己免疫疾患および炎症疾患(例えば、実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)、イミキモド(imiquimod)誘導性乾癬、大腸炎およびアレルギー性気道疾患)の動物モデルにおける疾患の進行または重症度も軽減する。例えば、非特許文献8；非特許文献24；非特許文献25；非特許文献26；および非特許文献27を参考されたい。

30

【0008】

従来技術の欄に記載された各文献は、あらゆる目的のためにその全てが本明細書に組み込まれる。

【0009】

様々な炎症および自己免疫疾患を治療するために複数の治療薬が存在しているが、これらの治療領域において重大な未解決の医学的要求が依然として存在している。ヒトの疾患におけるIL-17の役割ならびにマウス疾患モデルにおける標的としてのIL-17およびRORの検証が得られれば、RORT活性を調節することができる化合物は、複数の免疫および炎症性疾患の治療における治療的価値を提供することが理解される。

40

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0010】

【非特許文献1】Dussault et al. in Mech. Dev. (1998) vol. 70, 147-153

【非特許文献2】Andre et al. in EMBO J. (1998) vol. 17, 3867-3877

【非特許文献3】Sun et al. in Science (2000) vol. 288, 2369-2373

【非特許文献4】Jetten in Nucl. Recept. Signal. (2009) vol. 7, 1-32

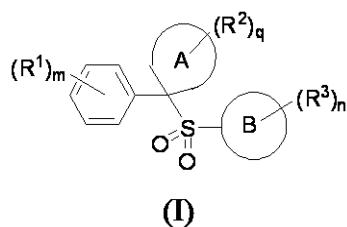
【非特許文献5】Hirose et al. in Biochem. Biophys. Res. Commun. (1994) vol. 205, 1976-1983

【非特許文献6】Orlitz et al. in Mol. Endocrinol. (1995) vol. 9, 1679-1691

【非特許文献7】He et al. in Immunity (1998) vol. 9, 797-806

50

- 【非特許文献 8】Ivanov et al. in Cell (2006) vol. 126, 1121-1133
 【非特許文献 9】Eberl et al. in Nat. Immunol. (2004) vol. 5, 64-73
 【非特許文献 10】Ivanov et al. in Semin. Immunol. (2007) vol. 19, 409-417
 【非特許文献 11】Cua and Tato in Nat. Rev. Immunol. (2010) vol. 10, 479-489
 【非特許文献 12】Marks and Craft in Semin. Immunol. (2009) vol. 21, 164-171
 【非特許文献 13】Lock et al. in Nat. Med. (2002) vol. 8, 500-508
 【非特許文献 14】Tzartos et al. in Am. J. Pathol. (2008) vol. 172, 146-155
 【非特許文献 15】Kotake et al. in J. Clin. Invest. (1999) vol. 103, 1345-1352
 【非特許文献 16】Kirkham et al. in Arthritis Rheum. (2006) vol. 54, 1122-1131
 【非特許文献 17】Lowes et al. in J. Invest. Dermatol. (2008) vol. 128, 1207-1211 10
 【非特許文献 18】Leonardi et al. in N. Engl. J. Med. (2012) vol. 366, 1190-1199
 【非特許文献 19】Fujino et al. in Gut (2003) vol. 52, 65-70
 【非特許文献 20】Seiderer et al. in Inflamm. Bowel Dis. (2008) vol. 14, 437-445
 【非特許文献 21】Wong et al. in Clin. Exp. Immunol. (2001) vol. 125, 177-183
 【非特許文献 22】Agache et al. in Respir. Med. (2010) 104 : 1131-1137
 【非特許文献 23】Hu et al. in Ann. N.Y. Acad. Sci. (2011) vol. 1217, 60-76
 【非特許文献 24】Yang et al. in Immunity (2008) vol. 28, 29-39
 【非特許文献 25】Pantelyushin et al. in J. Clin. Invest. (2012) vol. 122, 2252-
 2256
 【非特許文献 26】Leppkes et al. in Gastroenterology (2009) vol. 136, 257-267 20
 【非特許文献 27】Tilley et al. in J. Immunol. (2007) vol. 178, 3208-3218
 【発明の概要】
 【課題を解決するための手段】
 【0011】
 (発明の概要)
 一態様において、本発明は、式(I)：
 【化1】



[式中、全ての置換基は本明細書において定義される]
 の化合物、あるいはその医薬的に許容される塩を提供する。本発明は、その立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを含む。

【0012】
 別の態様において、本発明は、本明細書に記載したとおり、式(I)の化合物、立体異性体または医薬的に許容される塩、および医薬的に許容される担体、賦形剤または希釈剤を含む医薬組成物を含む。 40

【0013】
 別の態様において、本発明は、本明細書に記載したとおり、細胞を、有効量の式(I)の化合物、立体異性体または医薬的に許容される塩と接触させることを特徴とする、細胞内のROR α 作用に拮抗するための方法を含む。この態様は、インビトロまたはインビボで行われ得る。

【0014】
 別の態様において、本発明は、ROR α により調節される疾患または障害に罹患している患者を治療するための方法を含んでおり、前記方法は、本明細書に記載したとおり、治療 50

上有効な量の式(I)の化合物、立体異性体、医薬的に許容される塩または医薬組成物を、対象に投与することを特徴とする。

【0015】

別の態様において、本発明は、対象における炎症性疾患または障害、自己免疫疾患または障害、アレルギー性疾患または障害、代謝性疾患または障害および/または癌から選択される疾患または障害を治療するための方法を含んでおり、前記方法は、本明細書に記載したとおり、治療上有効な量の式(I)の化合物または立体異性体、医薬的に許容される塩または医薬組成物を患者に投与することを特徴とする。

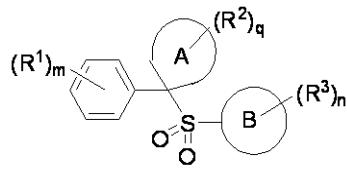
【発明を実施するための形態】

【0016】

(発明の詳細な説明)

一態様において、本発明は、式(I)：

【化2】



I

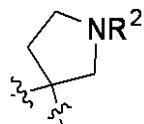
10

20

[式中、

Aは、3~7員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)_pから選択される1~4個のヘテロ原子を含んでいる)であるが、但しBがフェニルであるならば、Aは

【化3】



30

ではない；

Bは、-(CH₂)_r-3~14員炭素環または-(CH₂)_r-5~12員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)_pから選択される1~4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；

R¹は、H、ハロ、0~3つのR^{1a}で置換されたC_{1~6}アルキルおよび0~3つのR^{1a}で置換された-(CH₂)_r-3~14員炭素環から選択され；

R^{1a}は、各々独立して、水素、=O、ハロ、CF₃、OCF₃、CN、NO₂、-(CH₂)_rOR^b、-(CH₂)_rS(0)_pR^b、-(CH₂)_rC(O)R^b、-(CH₂)_rC(O)OR^b、-(CH₂)_rOC(O)R^b、-(CH₂)_rNR¹¹R¹¹、-(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹、-(CH₂)_rNR^bC(O)R^c、-(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c、-NR^bC(O)NR¹¹R¹¹、-S(O)_pNR¹¹R¹¹、-NR^bS(0)_pR^c、0~3つのR^aで置換されたC_{1~6}アルキル、C_{1~6}ハロアルキル、0~3つのR^aで置換されたC_{2~6}アルケニル、0~3つのR^aで置換されたC_{2~6}アルキニル、0~3つのR^aで置換された-(CH₂)_r-3~14員炭素環、または0~3つのR^aで置換された-(CH₂)_r-5~7員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)_pから選択される1~4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；

R²は、水素、-(CH₂)_r-C(O)R^{2d}、-(CH₂)_rC(O)OR^{2b}、-(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹、-(CH₂)_rS(0)₂R^{2c}、-(CH₂)_rS(0)_pNR¹¹R¹¹、0~3つのR^{2a}で置換されたC_{1~6}アルキル、0~3つのR^{2a}で置換されたC_{2~6}アルケニル、0~3つのR^aで置換された-(CH₂)_r-3~10員炭素環、ならびに0~3つのR^aで置換された-(CH₂)_r-4~7員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)_pから選択された1~4個のヘテロ原子を含んでいる)から選択され；

R^{2a}は、各々独立して、水素、=O、ハロ、OCF₃、CN、NO₂、-(CH₂)_rOR^b、-(CH₂)_rS(0)_pR^b、-(CH₂)_rC(O)R^b、-(CH₂)_rC(O)OR^b、-(CH₂)_rOC(O)R^b、-(CH₂)_rNR¹¹R¹¹、-(CH₂)_rC(O)NR¹¹、-(CH₂)_rNR^bC(O)R^c、-(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c、-NR^bC(O)NR¹¹R¹¹、-S(O)_pNR¹¹R¹¹、-NR^bS(0)₂R^c

40

50

$O)_p R^c$ 、0~3つのR^aで置換されたC_{1~6}アルキル、C_{1~6}ハロアルキル、0~3つのR^aで置換されたC_{2~6}アルケニル、0~3つのR^aで置換されたC_{2~6}アルキニル、0~3つのR^aで置換された-(CH₂)_r-3~14員炭素環または0~3つのR^aで置換された-(CH₂)_r-4~7員ヘテ口環(炭素原子と、N、OおよびS(O)_pから選択された1~4個のヘテ口原子を含んでいる)であり;

R^{2b}は、各々独立して、水素、CF₃、-(CH₂)_rOR^b、-(CH₂)_rS(O)_pR^b、-(CH₂)_rC(O)R^{1d}、-(CH₂)_rC(O)OR^b、-(CH₂)_rOC(O)R^b、-(CH₂)_rNR¹¹R¹¹、-(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹、-(CH₂)_rNR^bC(O)R^{1c}、-(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c、-(CH₂)_rNR^bC(O)NR¹¹R¹¹、-(CH₂)_rS(O)₂NR¹¹R¹¹、-(CH₂)_rNR^bS(O)₂R^c、0~2つのR^aで置換されたC_{1~6}アルキル、C_{1~6}ハロアルキル、0~3つのR^aで置換された-(CH₂)_r-3~14員炭素環、または0~2つのR^aで置換された-(CH₂)_r-5~7員ヘテ口環(炭素原子と、N、OおよびS(O)_pから選択された1~4個のヘテ口原子を含んでいる)であり; 10

R^{2c}は、各々独立して、水素、0~3つのR^aで置換されたC_{1~6}アルキル、0~3つのR^aで置換されたC_{2~6}アルケニル、0~3つのR^aで置換されたC_{3~10}シクロアルキル、0~3つのR^aで置換されたC_{6~10}アリールまたは0~3つのR^aで置換された-(CH₂)_r5~10員ヘテ口環(N、OおよびS(O)_pから選択された1~4個のヘテ口原子を含んでいる)から選択され;

R^{2d}は、各々独立して、水素、0~2つのR^dで置換されたC_{1~6}アルキル、C_{1~6}ハロアルキル、-C(O)NR¹¹R¹¹、0~2つのR^dで置換されたC_{3~6}シクロアルキル、0~2つのR^aで置換された-(CH₂)_r-フェニル、あるいは0~3つのR^aで置換された5~10員ヘテ口環(N、OおよびS(O)_pから選択された1~4個のヘテ口原子を含んでいる)であり;

R³は、水素、ハロ、N₃、CN、-(CH₂)_rOR^{3b}、-(CH₂)_rNR¹¹R¹¹、0~3つのR^{3a}で置換されたC_{1~6}アルキルおよび0~3つのR^{3a}で置換されたC_{3~10}シクロアルキルから選択され; 20

R^{3a}は、各々独立して、水素、=O、ハロ、OCF₃、OCHF₂、CF₃、CHF₂、CN、NO₂、-(CH₂)_rO_pR^b、-(CH₂)_rS(O)_pR^b、-(CH₂)_rC(O)R^b、-(CH₂)_rC(O)OR^b、-(CH₂)_rOC(O)R^b、-(CH₂)_rNR¹¹R¹¹、-(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹、-(CH₂)_rNR^bC(O)R^c、-(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c、-NR^bC(O)NR¹¹R¹¹、-S(O)_pNR¹¹R¹¹、-NR^bS(O)_pR^c、0~3つのR^aで置換されたC_{1~6}アルキル、0~3つのR^aで置換されたC_{2~6}アルケニル、0~3つのR^aで置換されたC_{2~6}アルキニル、C_{1~6}ハロアルキル、0~3つのR^aで置換された-(CH₂)_r-3~14員炭素環または0~3つのR^aで置換された-(CH₂)_r-5~10員ヘテ口環(炭素原子と、N、OおよびS(O)_pから選択された1~4個のヘテ口原子を含んでいる)であり;

R^{3b}は、各々独立して、水素、CF₃、-(CH₂)_rOR^b、-(CH₂)_rSR^b、-(CH₂)_rC(O)R^{1d}、-(CH₂)_rC(O)OR^b、-(CH₂)_rROC(O)R^b、-(CH₂)_rNR¹¹R¹¹、-(CH₂)_rRC(O)NR¹¹R¹¹、-(CH₂)_rNR^bC(O)R^{1c}、-(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c、-(CH₂)_rNR^bC(O)NR¹¹R¹¹、-(CH₂)_rS(O)₂NR¹¹R¹¹、-(CH₂)_rNR^bS(O)₂R^c、-(CH₂)_rS(O)R^c、-(CH₂)_rS(O)₂R^c、0~3つのR^aで置換されたC_{1~6}アルキル、C_{1~6}ハロアルキル、0~3つのR^aで置換された-(CH₂)_r-3~14員炭素環あるいは0~3つのR^aで置換された-(CH₂)_r-5~7員ヘテ口環(炭素原子と、N、OおよびS(O)_pから選択された1~4個のヘテ口原子を含んでいる)であり; 30

R¹¹は、各々独立して、水素、0~3つのR^fで置換されたC_{1~6}アルキル、CF₃、0~3つのR^fで置換されたC_{3~10}シクロアルキル、0~3つのR^dで置換された-(CH₂)_r-フェニル、または0~3つのR^dで置換された-(CH₂)_r-5~7員ヘテ口環(炭素原子と、N、OおよびS(O)_pから選択された1~4個のヘテ口原子を含んでいる)であるか; または、1つのR¹¹は、第2のR¹¹と組み合わせて、それらが結合している窒素原子と共に一緒になって、0~3つのR^dで置換された4~7員ヘテ口環(炭素原子と、N、OおよびS(O)_pから選択された1~4個のヘテ口原子を含んでいる)を形成しており; 40

R^aは、各々独立して、水素、=O、ハロ、OCF₃、CF₃、CHF₂、CN、NO₂、-(CH₂)_rOR^b、-(CH₂)_rS(O)_pR^b、-(CH₂)_rC(O)R^b、-(CH₂)_rC(O)OR^b、-(CH₂)_rOC(O)R^b、-(CH₂)_rNR¹¹R¹¹、-(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹、-(CH₂)_rNR^bC(O)R^c、-(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c、-NR^bC(O)NR¹¹R¹¹、-S(O)_pNR¹¹R¹¹、-NR^bS(O)_pR^c、0~3つのR^fで置換されたC_{1~6}アルキル、C_{1~6}ハロアルキル、0~3つのR^aで置換されたC_{2~6}アルケニル、0~3つのR^aで置換されたC_{2~6}アルキニル、-(CH₂)_r-3~14員炭素環、あるいは0~3つのR^fで置換された-(CH₂)_r-5~7員ヘテ口環(炭素原子と、N、OおよびS(O)_pから選択された1~4個のヘテ口原子を含んでいる)であるか; または、1つのR^aが、隣接する炭素原子上に位置するもう1つのR^aと共に一緒になって、3~7員シクロアル 50

キル、3~14員炭素環または5~7員ヘテロ環(炭素原子と、N、O、およびS(O)_pから選択される1~4個のヘテロ原子を含んでいる)から選択される縮合環を形成することができ、各環は0~3つのR^fで置換されており;

R^bは、各々独立して、水素、0~3つのR^dで置換されたC_{1~6}アルキル、C_{1~6}ハロアルキル、0~3つのR^dで置換されたC_{3~6}シクロアルキル、0~3つのR^fで置換された-(CH₂)_r-5~7員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)_pから選択された1~4個のヘテロ原子を含んでいる)または0~3つのR^dで置換された(CH₂)_r-6~10炭素環であり;

R^cは、各々独立して、0~3つのR^fで置換されたC_{1~6}アルキル、0~3つのR^fで置換された-(CH₂)_r-C_{3~6}シクロアルキルまたは0~3つのR^fで置換された-(CH₂)_r-フェニルであり;

R^dは、各々独立して、水素、=O、ハロ、OCF₃、CF₃、CN、NO₂、-OR^e、-(CH₂)_rC(O)R^c、-NR^eR^e、-NR^eC(O)OR^c、-C(O)NR^eR^e、-NR^eC(O)R^c、-CO₂R^c、-NR^eSO₂R^c、-SO₂R^c、0~3つのR^fで置換されたC_{1~6}アルキル、0~3つのR^fで置換されたC_{3~6}シクロアルキル、0~3つのR^fで置換された-(CH₂)_r-フェニルまたは0~3つのR^fで置換された-(CH₂)_r-5~7員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)_pから選択された1~4個のヘテロ原子を含んでいる)であり;

R^eは、各々独立して、水素、-C(O)NR^fR^f、C_{1~6}アルキル、C_{3~6}シクロアルキルまたは0~3つのR^fで置換された-(CH₂)_r-フェニルから選択され;

R^fは、各々独立して、水素、=O、ハロ、CN、NH₂、NH(C_{1~6}アルキル)、N(C_{1~6}アルキル)、SO₂(C_{1~6}アルキル)、CO₂H、CO₂(C_{1~6}アルキル)、OH、C_{3~6}シクロアルキル、CF₃またはO(C_{1~6}アルキル)であるか;あるいは

R^fは、各々独立して、所望により置換されていてもよい-(CH₂)_r-5~10員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)_pから選択された1~4個のヘテロ原子を含んでいる)、フェニルまたはC_{3~6}シクロアルキルであり、各基は、所望によりハロ、CN、CF₃、C_{1~6}アルキルまたはO(C_{1~6}アルキル)で置換されていてもよい;

q、mおよびnは、独立して、0、1、2および3から選択されており;

pは、0、1、または2であり;および

rは、0、1、2、3、または4である]

の化合物、あるいはその立体異性体または医薬的に許容し得る塩が提供される。

【0017】

別の態様において、

R¹が、ハロ、0~3つのR^{1a}で置換されたフェニルまたは0~3つのR^{1a}で置換されたC_{1~6}アルキルであり;

R^{1a}が、各々独立して、水素、CF₃、ハロ、0~3つのR^aで置換されたC_{1~6}アルキル、-(CH₂)_rOR^bおよび0~3つのR^fで置換された-(CH₂)_r-フェニルである、

式(I)の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグが提供される。

【0018】

別の態様において、

R²が、水素、SO₂R^{2c}、0~3つのR^{2a}で置換されたC_{1~6}アルキル、ピリミジニル、CO₂R^{2b}、-C(O)R^{2d}および-C(O)NR¹¹R¹¹から選択され;

R^{2a}が、水素または0~3つのR^aで置換されたC_{1~6}アルキルであり;

R^{2b}が、水素、0~3つのR^aで置換されたC_{1~6}アルキル(Me、Et、tBu)、0~3つのR^aで置換されたC_{3~6}シクロアルキル、0~3つのR^aで置換された-(CH₂)_r-5~7員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)_pから選択された1~4個のヘテロ原子を含んでいる)または0~3つのR^aで置換された-(CH₂)_r-フェニルであり;

R^{2c}が、各々独立して、水素、0~3つのR^aで置換されたC_{1~6}アルキル、0~3つのR^aで置換されたC_{2~6}アルケニル、0~3つのR^aで置換されたC_{3~10}シクロアルキル、0~3つのR^aで置換されたC_{6~10}アリールまたは0~3つのR^aで置換された-(CH₂)_r5~10員ヘテロ環(N、OおよびS(O)_pから選択された1~4個のヘテロ原子を含んでいる)であり;

R^{2d}が、各々独立して、水素、0~3つのR^dで置換されたC_{1~6}アルキル、C_{1~6}ハロアルキル、C(O)NR¹¹R¹¹、0~2つのR^dで置換されたC_{3~6}シクロアルキル(好ましくは、シクロアル

20

10

30

40

50

キルは、0~2つのR^dで置換されたシクロブチル、シクロヘキシルまたはシクロペンチルである)、0~2つのR^aで置換された-(CH₂)_r-フェニルまたは0~3つのR^aで置換された5~10員ヘテロ環(N、OおよびS(O)_pから選択された1~4個のヘテロ原子を含んでいる)(好ましくは、前記ヘテロ環は、フリル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、アジリジニル、ピロリジニル、ピリジルまたはベンゾイソチアゾリルであり、各々は、0~3つのR^aで置換されている)である。

式(I)の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグが提供される。

【0019】

別の態様において、

R³が、水素、ハロ、N₃、CN、OR^{3b}、-NH₂、NH(C_{1~6}アルキル)、N(C_{1~6}アルキル)₂、0~3つのR^{3a}で置換されたC_{1~6}アルキルまたは0~3つのR^{3a}で置換されたC_{3~10}シクロアルキルであり;

R^{3a}が、各々独立して、水素、=O、ハロ、OCF₃、OCHF₂、CF₃、CHF₂、CN、NO₂、-(CH₂)_rO R^b、-(CH₂)_rS(O)_pR^b、-(CH₂)_rC(O)R^b、-(CH₂)_rC(O)OR^b、-(CH₂)_rOC(O)R^b、-(CH₂)_rNR¹¹R¹₁、-(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹、-(CH₂)_rNR^bC(O)R^c、-(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c、-NR^bC(O)NR¹¹R¹¹、-S(O)_pNR¹¹R¹¹、-NR^bS(O)_pR^c、0~3つのR^aで置換されたC_{1~6}アルキル、0~3つのR^aで置換されたC_{2~6}アルケニル、0~3つのR^aで置換されたC_{2~6}アルキニル、C_{1~6}ハロアルキル、0~3つのR^aで置換された-(CH₂)_r-3~14員炭素環または0~3つのR^aで置換された-(CH₂)_r-5~10員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)_pから選択される1~4個のヘテロ原子を含んでいる)であり;そして

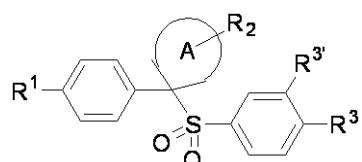
R^{3b}が、各々独立して、水素、0~3つのR^aで置換されたC_{1~6}アルキルまたは0~3つのR^aで置換されたフェニルである、

式(I)の化合物、あるいはその立体異性体、変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグが提供される。

【0020】

別の態様において、以下の式:

【化4】



[式中、

Aは、3~7員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)_pから選択される1~4個のヘテロ原子を含んでいる)であり;

R¹は、ハロ、0~3つのR^{1a}で置換されたフェニルまたは0~3つのR^{1a}で置換されたC_{1~6}アルキルであり;

R^{1a}は、各々独立して、水素、CF₃、ハロ、0~3つのR^aで置換されたC_{1~6}アルキル、-(CH₂)_rOR^bおよび0~3つのR^aで置換された-(CH₂)_r-フェニルであり;

R²は、水素、SO₂R^{2c}、0~3つのR^{2a}で置換されたC_{1~6}アルキル、ピリミジニル、CO₂R^{2b}、-C(O)R^{2d}および-C(O)NR¹¹R¹¹から選択され;

R^{2a}は、水素または0~3つのR^aで置換されたC_{1~6}アルキルであり;

R^{2b}は、水素、0~3つのR^aで置換されたC_{1~6}アルキル、0~3つのR^aで置換されたC_{3~6}シクロアルキル、0~3つのR^aで置換された-(CH₂)_r-5~7員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)_pから選択された1~4個のヘテロ原子を含んでいる)または0~3つのR^aで置換された-(CH₂)_r-フェニルであり;

R^{2c}は、各々独立して、水素、0~3つのR^aで置換されたC_{1~6}アルキル、0~3つのR^aで置換されたC_{2~6}アルケニル、0~3つのR^aで置換されたC_{3~10}シクロアルキル、0~3つのR^aで

10

20

30

40

50

置換されたC₆₋₁₀アリール、または0~3つのR^aで置換された-(CH₂)_r5~10員ヘテロ環(N、OおよびS(O)_pから選択された1~4個のヘテロ原子を含んでいる)であり;

R^{2d}は、各々独立して、水素、0~3つのR^dで置換されたC₁₋₆アルキル(Me)、C₁₋₆ハロアルキル、C(O)NR¹¹R¹¹、0~2つのR^dで置換されたC₃₋₆シクロアルキル、0~2つのR^aで置換された(CH₂)_r-フェニルまたは0~3つのR^aで置換された5~10員ヘテロ環(N、OおよびS(O)_pから選択された1~4個のヘテロ原子を含んでいる)であり;

R³およびR^{3'}は、独立して、水素、ハロ、N₃、CN、OR^{3b}、-NH₂、NH(C₁₋₆アルキル)、N(C₁₋₆アルキル)₂、0~3つのR^{3a}で置換されたC₁₋₆アルキルまたは0~3つのR^{3a}で置換されたC₃₋₁₀シクロアルキルであり;

R^{3a}は、各々独立して、水素、=O、ハロ、OCF₃、OCHF₂、CF₃、CHF₂、CN、NO₂、-(CH₂)_rO^b、-(CH₂)_rS(O)_pR^b、-(CH₂)_rC(O)R^b、-(CH₂)_rC(O)OR^b、-(CH₂)_rOC(O)R^b、-(CH₂)_rNR¹¹R¹¹、-(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹、-(CH₂)_rNR^bC(O)R^c、-(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c、-NR^bC(O)NR¹¹R¹¹、-S(O)_pNR¹¹R¹¹、-NR^bS(O)_pR^c、0~3つのR^aで置換されたC₁₋₆アルキル、0~3つのR^aで置換されたC₂₋₆アルケニル、0~3つのR^aで置換されたC₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、0~3つのR^aで置換された-(CH₂)_r-3~14員炭素環または0~3つのR^aで置換された-(CH₂)_r-5~10員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)_pから選択された1~4個のヘテロ原子を含んでいる)であり;

R^{3b}は、各々独立して、水素、0~3つのR^aで置換されたC₁₋₆アルキルまたは0~3つのR^aで置換されたフェニルであり;

R¹¹は、各々独立して、水素、0~3つのR^fで置換されたC₁₋₆アルキル、CF₃、0~3つのR^fで置換されたC₃₋₁₀シクロアルキル、0~3つのR^dで置換された-(CH₂)_r-フェニルまたは0~3つのR^dで置換された-(CH₂)_r-5~7員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)_pから選択される1~4個のヘテロ原子を含んでいる)であるか;あるいは、

1つのR¹¹は、第2のR¹¹と共に、それらに結合している窒素原子と一緒にになって、0~3つのR^dで置換された4~7員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)_pから選択された1~4個のヘテロ原子を含んでいる)を形成しており;

R^aは、各々独立して、水素、=O、ハロ、OCF₃、CF₃、CHF₂、CN、NO₂、-(CH₂)_rOR^b、-(CH₂)_rS(O)_pR^b、-(CH₂)_rC(O)R^b、-(CH₂)_rC(O)OR^b、-(CH₂)_rOC(O)R^b、-(CH₂)_rNR¹¹R¹¹、-(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹、-(CH₂)_rNR^bC(O)R^c、-(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c、-NR^bC(O)NR¹¹R¹¹、-S(O)_pNR¹¹R¹¹、-NR^bS(O)_pR^c、0~3つのR^fで置換されたC₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、0~3つのR^aで置換されたC₂₋₆アルケニル、0~3つのR^aで置換されたC₂₋₆アルキニル、-(CH₂)_r-3~14員炭素環または0~3つのR^fで置換された-(CH₂)_r-5~7員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)_pから選択される1~4個のヘテロ原子を含んでいる)であるか;あるいは、1つのR^aは、隣接する炭素原子上に位置する別のR^aと共に一緒にになって、3~7員シクロアルキル、3~14員炭素環または5~7員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)_pから選択される1~4個のヘテロ原子を含んでいる)から選択される縮合環を形成することができ、各環は0~3つのR^fで置換されている;

R^bは、各々独立して、水素、0~3つのR^dで置換されたC₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、0~3つのR^dで置換されたC₃₋₆シクロアルキル、0~3つのR^fで置換された-(CH₂)_r-5~7員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)_pから選択された1~4個のヘテロ原子を含んでいる)または0~3つのR^dで置換された-(CH₂)_r-6~10炭素環であり;

R^cは、各々独立して、0~3つのR^fで置換されたC₁₋₆アルキル、0~3つのR^fで置換された-(CH₂)_r-C₃₋₆シクロアルキル、0~3つのR^fで置換された-(CH₂)_r-フェニルであるか、あるいは、

R^dは、各々独立して、水素、=O、ハロ、OCF₃、CF₃、CN、NO₂、-OR^e、-(CH₂)_rC(O)R^c、-NR^eR^e、-NR^eC(O)OR^c、-C(O)NR^eR^e、-NR^eC(O)R^c、CO₂R^c、-NR^eSO₂R^c、SO₂R^c、0~3つのR^fで置換されたC₁₋₆アルキル、0~3つのR^fで置換されたC₃₋₆シクロアルキル、0~3つのR^fで置換された-(CH₂)_r-フェニルまたは0~3つのR^fで置換された-(CH₂)_r-5~7員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)_pから選択される1~4個のヘテロ原子を含んでいる)であり;

R^eは、各々独立して、水素、C(O)NR^fR^f、C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキルおよび0~

3つのR^fで置換された-(CH₂)_r-フェニルから選択され；

R^fは、各々独立して、水素、=O、ハロ、CN、NH₂、NH(C₁-₆アルキル)、N(C₁-₆アルキル)₂、SO₂(C₁-₆アルキル)、CO₂H、CO₂(C₁-₆アルキル)、OH、C₃-₆シクロアルキル、CF₃またはO(C₁-₆アルキル)であるか；あるいは

R^fは、各々独立して、所望により置換された-(CH₂)_r-5~10員ヘテロアリール(炭素原子と、N、OおよびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含んでいる)、フェニルまたはC₃-₆シクロアルキルであり、各基は、所望により、ハロ、CN、CF₃、C₁-₆アルキルまたはO(C₁-₆アルキル)で置換されていてもよい】

を有する化合物、あるいはその立体異性体または医薬的に許容し得る塩。

【0021】

10

別の態様において、本発明は、Aがテトラヒドロピラニルである、式(I)の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグが提供される。

【0022】

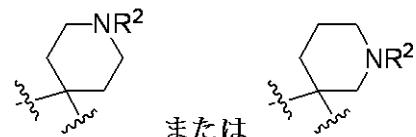
別の態様において、本発明は、Aがピペリジニルである、式(I)の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグが提供される。

【0023】

別の態様において、本発明は、Aが、

【化5】

20



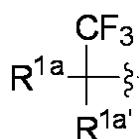
である、式(I)の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグが提供される。

【0024】

別の態様において、本発明は、R¹が、

30

【化6】

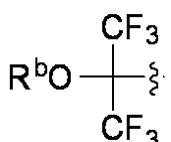


である、

式(I)の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグが提供される。好ましくは、R¹が、

【化7】

40

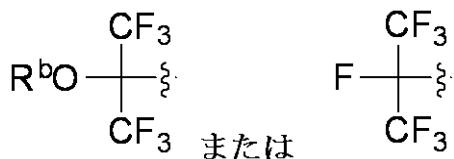


である。

【0025】

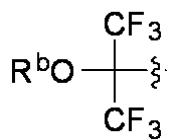
別の態様において、本発明は、R¹が、

【化8】



である、式(I)の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグが提供される。好ましくは、R¹が、

【化9】



である。

【0026】

別の態様において、本発明は、R²が、CO₂R^{2b}、-C(O)R^{2d}またはC(O)NR¹¹R¹¹である、式(I)の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグが提供される。

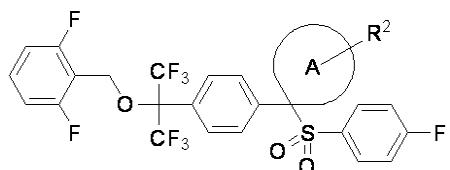
【0027】

別の態様において、本発明は、R³およびR^{3'}が、独立して、水素、ハロ、N₃、CN、-O(フェニル)、-NH₂、NH(C₁₋₆アルキル)、N(C₁₋₆アルキル)₂、C₁₋₆アルキルまたはC₃₋₆シクロアルキルである、式(I)の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグが提供される。好ましくは、R³が、F、H、OMe、NH₂、N₃、CN、OPh、シクロプロピルまたはCH₃であり、かつR^{3'}が水素である。より好ましくは、R³がFであり、かつR^{3'}が水素である。

【0028】

別の態様において、本発明は、式：

【化10】



を有する式(I)の化合物、あるいはその立体異性体または医薬的に許容し得る塩が提供される。

【0029】

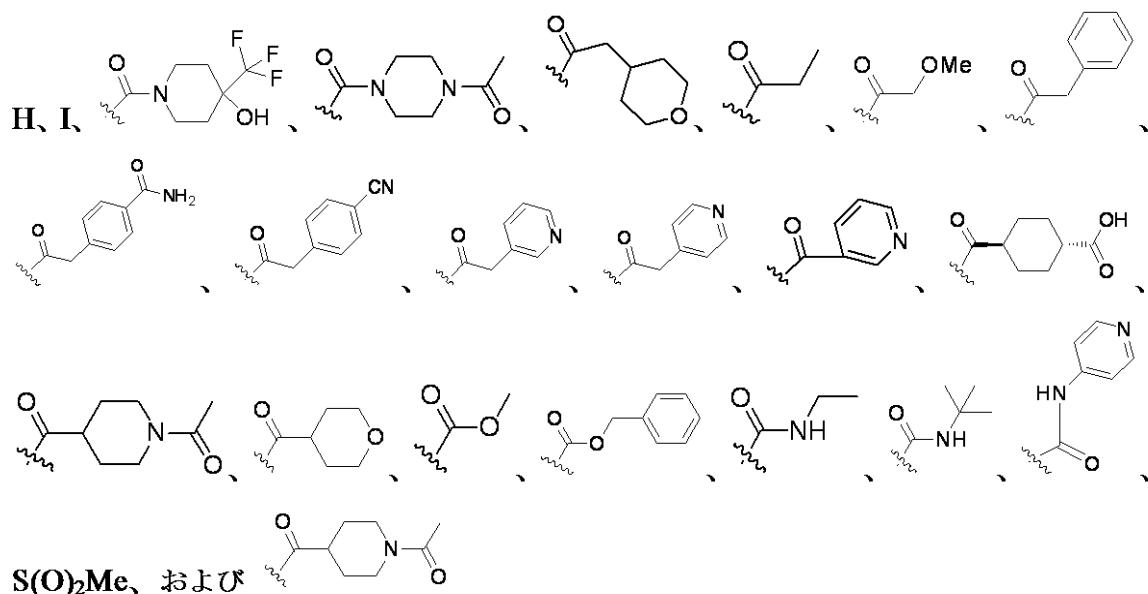
別の態様において、本発明は、R²が、

10

20

30

【化11】



10

20

である、式(I)の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグが提供される。

【0030】

別の態様において、第一態様の範囲内において実施例から選択される化合物、あるいはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体が提供される。

【0031】

別の態様において、上記態様のいずれかの範囲内において、任意の化合物のサブセットリストから選択される化合物が提供される。

【0032】

別の実施形態において、本発明は、医薬上許容し得る担体および治療上の有効量の少なくとも1つの本発明の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩または溶媒和物を含む医薬組成物を提供する。

30

【0033】

別の実施形態において、本発明は、本発明の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩または溶媒和物の製造方法を提供する。

【0034】

別の実施形態において、本発明は、治療に使用するための本発明の化合物を提供する。

【0035】

別の実施形態において、本発明は、治療の際に同時、別々に、または連続的に使用するための、本発明の化合物および別の治療薬(複数可)の組合せ製剤を提供する。

【0036】

別の実施形態において、本発明は、疾患の治療において使用(または疾患を治療するための方法)するための本発明の化合物を提供するものであり、ここで炎症とは、限定しないが、疾患、例えば乾癬、関節リウマチ、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、急性移植片対宿主病、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎および多発性硬化症に関与する要素である。

40

【0037】

以下の記載は本明細書および添付した特許請求の範囲にて使用される用語の定義である。本明細書において一の基または用語に付与される最初の定義は、別段の記載がない限り、明細書および特許請求の範囲を通して、個々の基または他の基の一部として、その基または用語に適用するものとする。

【0038】

50

本発明の化合物は、1または複数の不斉中心を有してもよい。特に断りがなければ、本発明の化合物のキラル体(エナンチオマーおよびジアステレオマー)およびラセミ体はすべて本発明に含まれる。オレフィン、C=Nの二重結合等の多くの幾何異性体も本発明の化合物に含めることができ、あらゆるそのような安定した異性体も本発明の範囲内にあると考えられる。本発明の化合物のシス-およびトランス-幾何異性体は記載されており、それらの異性体の混合物として、あるいは別々の異性体として単離されてもよい。本発明の化合物は、光学活性な形態またはラセミ体にて単離され得る。ラセミ体の分割または光学活性な出発物質からの合成などの、光学活性な形態の製造方法は当該分野にて周知である。特定の立体化学または異性体の形態が特に限定されない限り、全てのキラル体(エナンチオマーおよびジアステレオマー)およびラセミ体ならびに全ての構造の幾何異性体の形態が含まれる。

10

【0039】

任意の可変基(例えば、R³)が、化合物のいずれかの構成成分または式中に1回以上現れる場合、その他の出現毎のその定義とは独立しているものとする。故に、例えば、基が0～2つのR³で置換されることを示す場合、前記基は、所望により2つまでのR³基で置換されてもよく、各々のR³は、R³の定義から独立して選択される。また、あらゆる置換基の組合せおよび／または可変基は、かかる組合せが安定な化合物となる場合にのみ許容される。

【0040】

置換基への結合が、環内の2個の原子を連結する結合を横切るように示される場合、かかる置換基はその環上の任意の原子と結合され得る。その置換基が、所与の式の化合物の残余部分とかかる置換基が結合している原子を指定することなく記載されている場合、かかる置換基は、置換基中のいずれの原子によっても結合され得る。置換基および／または可変基の組合せは、かかる組合せが安定な化合物となる場合にのみ許容される。

20

【0041】

本発明の化合物に窒素原子が存在する場合(例えば、アミン類)、これらは酸化剤(例えば、MCPBAおよび／または過酸化水素)で処理することによりN-オキシド類に変換され、本発明の別の化合物を提供できる。このため、全ての表示される窒素原子および請求の範囲に記載の窒素原子は、この表示された窒素原子およびそのN-オキシド(N-O)誘導体の両方を包含すると見做される。

30

【0042】

当該分野にて使用される慣習によれば、

【化12】



は、反応基または置換基とコアまたは骨格構造との結合点である結合を示すために本明細書の構造式に使用される。

【0043】

40

2つの文字または記号の間には無いダッシュ記号「-」は、ある置換基の結合点を示すのに使用される。例えば、-CONH₂は、炭素原子を介して結合する。

【0044】

式I((例えば、所望により置換されていてもよいヘテロアリール基)の化合物の特定部分に関連して、用語「所望により置換された」は、0、1、2またはそれ以上の置換基を有する部分をいう。例えば、「所望により置換されていてもよいアルキル」は、以下に規定したとおり「アルキル」および「置換されたアルキル」の双方を包含する。それは、当業者には理解されるが、1以上の置換基を含有する任意の基に関して、かかる基は、立体的に実現困難であり、非実用的であり、合成的に実行不可能であり、および／または本質的に不安定である任意の置換または置換タイプを導入することは意図されない。

50

【0045】

本明細書に使用されるとおり、用語「少なくとも1つの化学成分」は、用語「化合物」と互換性がある。

【0046】

本明細書に使用されるとおり、「アルキル」または「アルキレン」なる語は、特定される数の炭素原子を有する分岐鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を包含することを意図とする。例えば、「C₁₋₁₀アルキル」(またはアルキレン)は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉およびC₁₀アルキル基を含むことを意図とする。また、例えば、「C_{1-C6}アルキル」は、1~6個の炭素原子を有するアルキルを意味する。アルキル基は、置換されていないか、あるいはその複数の水素が別の化学基で置き換えられるように置換され得る。アルキル基の例として、以下に限定されないが、メチル(Me)、エチル(Et)、プロピル(例えは、n-プロピルおよびイソプロピル)、ブチル(例えは、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル)、ペンチル(例えは、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル)等が挙げられる。
。

【0047】

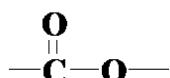
「アルケニル」または「アルケニレン」には、鎖に沿ったあらゆる安定な箇所に起こり得る直鎖または分枝鎖のいずれかの立体配置ならびに1以上の炭素-炭素の二重結合を有する炭化水素を包含することを意図される。例えば、「C₂₋₆アルケニル」(またはアルケニレン)は、C₂、C₃、C₄、C₅、およびC₆アルケニル基を包含することが意図される。アルケニルの例は、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、2-メチル-2-プロペニル、4-メチル-3-ペンテニルなどが包含されるが、これに限定されるものではない。

【0048】

「アルキニル」または「アルキニレン」は、鎖に沿ったあらゆる安定な箇所に起こり得る直鎖または分枝鎖のいずれかの立体配置ならびに1以上の炭素-炭素の三重結合を有する炭化水素を包含することを意図される。例えば、「C₂₋₆アルキニル」(またはアルキニレン)は、C₂、C₃、C₄、C₅およびC₆アルキニル基；例えは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどを包含することが意図される。

【0049】

当業者は、記号表示「CO₂」が本明細書で使用される場合、これは、基

【化13】

を指すことが意図されることは理解されよう。

【0050】

用語「アルキル」は、別の基と共に使用される場合、例えは「アリールアルキル」、この連語は、置換されたアルキルが含有している少なくとも1つの置換基の高い特性を規定している。例えば、「アリールアルキル」は、上記に定義された置換されたアルキル基を指し、この場合、少なくとも1つの置換基がアリール、例えはベンジルである。このように、用語アリール(C₀₋₄)アルキルは、少なくとも1つのアリール置換基を有する置換された低級アルキルを包含し、また別の基、即ちアリール(C₀)アルキルと直接結合されたアリールを包含する。用語「ヘテロアリールアルキル」とは、少なくとも1つの置換基がヘテロアリールである場合、上記に定義された置換されたアルキル基を指す。

【0051】

置換されたアルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン基として参照が為される場合、これらの基は、置換されたアルキル基について上記に規定されたような1~3つの置換基で置換される。

10

20

30

40

50

【0052】

用語「アルコキシ」は、本明細書に規定されたとおりの、アルキルまたは置換されたアルキルにより、置換された酸素原子を指す。例えば、用語「アルコキシ」には、基-0-C₁-₆アルキル、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペントキシ、2-ペンチルオキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、ヘキソキシ、2-ヘキソキシ、3-ヘキソキシ、3-メチルペントキシなどが含まれる。「低級アルコキシ」は、1~4個の炭素原子を有するアルコキシ基をいう。

【0053】

あらゆる基(例えば、アルコキシ、チオアルキルおよびアミノアルキル)についての選択は、安定な化合物を提供するために当業者により為し得ることは理解されよう。

10

【0054】

本明細書において使用されるように、「置換された」なる語は、指定された原子または基上の1または複数の水素原子が置き換えられることを意味するが、但し提示された原子の正常な価数が超えることはない。置換基がオキソまたはケト(即ち、=O)である場合、前記原子上の2つの水素が置き換えられる。ケト置換基は芳香族の基上には存在しない。特段の記載が無ければ、置換基は、コア構造のなかで名付けられる。例えば、(シクロアルキル)アルキルが、可能な置換基として挙げられる場合、この置換基のコア構造との結合点は、アルキル基部分の内にあると理解されるべきである。本明細書で使用されるように、環二重結合は、2個の隣接する環原子の間で形成される二重結合(例えば、C=C、C=NまたはN=N)である。

20

【0055】

置換基および/または可変基の組み合わせは、かかる組合せが安定な化合物または有用な合成中間体をもたらす場合にのみ、許容され得る。安定な化合物または安定な構造は、反応混合物から有用な程度の純度に単離し、その後有効な治療薬へと製剤するために耐えるのに十分に頑強である化合物を指すことを意味する。ここで引用される化合物は、N-ハロ、S(O)₂HまたはS(O)H基を有することが好ましい。

【0056】

用語「シクロアルキル」とは、環化アルキル基、例えば、単環式、二環式または多環式環系を指す。C₃-₇シクロアルキルは、C₃、C₄、C₅、C₆およびC₇シクロアルキル基を包含することが意図される。シクロアルキル基の例示には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、ノルボルニルなどが挙げられる。本明細書に使用されるとおり、「炭素環」または「炭素環式基」は、任意の安定な3、4、5、6または7員の単環式または二環式、あるいは7-、8-、9-、10-、11-、12-または13員の二環式または三環式の環を意味し、これらのあらゆる環は、飽和、部分不飽和、不飽和または芳香族であってもよいことが意図される。かかる炭素環の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロブチニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシリ、シクロヘプテニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、アダマンチル、シクロオクチル、シクロオクテニル、シクロオクタジエニル、[3.3.0]ビシクロクタン、[4.3.0]ビシクロノナン、[4.4.0]ビシクロデカン、[2.2.2]ビシクロクタン、フルオレニル、フェニル、ナフチル、インダニル、アダマンチル、アンスラセニルおよびテトラヒドロナフチル(テトラリン)が挙げられるが、これに限定するものではない。上記に示したとおり、架橋環は、炭素環(例えば、[2.2.2]ビシクロクタン)の定義に含まれる。好ましい炭素環は、別段の記載がない限り、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリおよびフェニルである。用語「炭素環」が使用される場合、「アリール」を包含することが意図される。架橋環は、2つの隣接しない1以上の炭素原子を連結する場合に起こる。好ましい架橋は、1個または2個の炭素原子である。それは、架橋により、単環式環が二環式環へと常に変換されることに注目されたい。環が架橋である場合、環に引用される置換基は、架橋上にも存在し得る。

30

【0057】

用語「アリール」は、単環式または二環式の芳香族炭化水素基を言い、その環部分に、

40

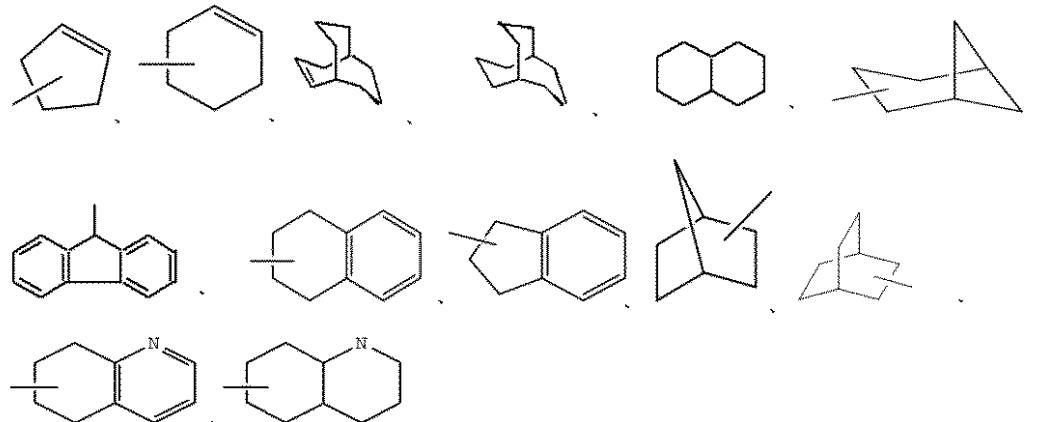
50

例えばフェニルおよびナフチル基に6~12個の炭素原子を有し、これら各々の基は置換されていてもよい。

【0058】

従って、式1の化合物において、用語「シクロアルキル」には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ビシクロオクチルなど、ならびに以下の環系：

【化14】

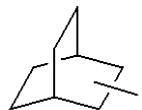


10

20

などが挙げられ、これは所望により環の利用可能な任意の原子で置換されていてもよい。好ましいシクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび

【化15】



である。

【0059】

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

30

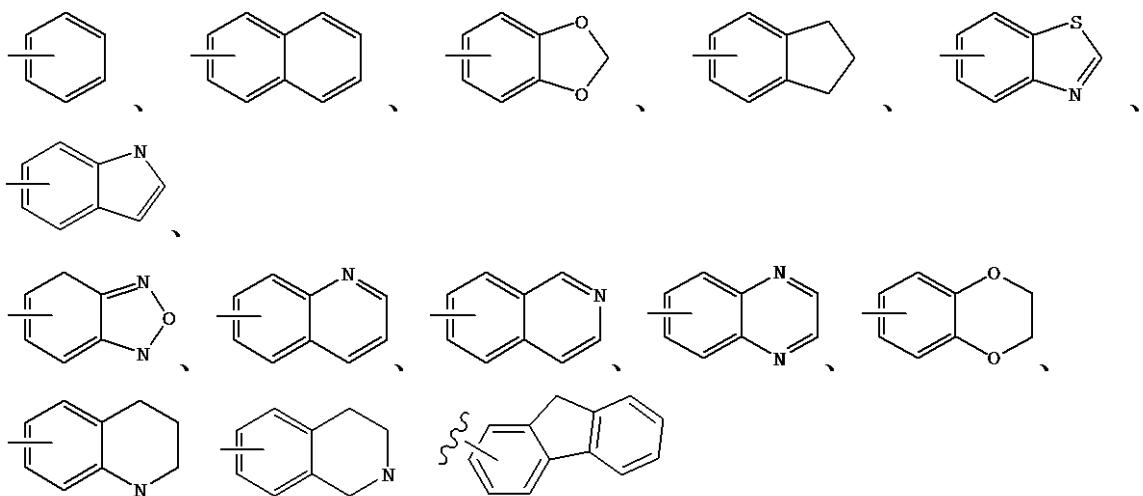
用語「ハロアルキル」は、1以上のハロ置換基を有する置換されたアルキルを意味する。例えば、「ハロアルキル」は、モノ、ジおよびトリフルオロメチルを含む。

用語「ハロアルコキシ」は、1以上のハロ置換基を有するアルコキシ基を意味する。例えば、「ハロアルコキシ」は OCF_3 を包含する。

【0060】

従って、アリール基の例示には、

【化16】



10

(フルオレニル)などが含まれ、これらは、所望により任意の利用可能な炭素または窒素原子で置換されていてもよい。好ましいアリール基は、所望により置換されていてもよいフェニルである。

20

【0061】

用語「ヘテロ環」、「ヘテロシクロアルキル」、「ヘテロシクロ」、「ヘテロ環の」または「ヘテロサイクリル」は、互換的に使用され得て、かつ置換および非置換3~7員单環式基、7~11員二環式基および10~15員三環式基を指し、この少なくとも1つの環は、少なくとも1つのヘテロ原子(O、SまたはN)を有しており、前記ヘテロ原子含有環は、O、SおよびNから選択される1、2または3つのヘテロ原子を有しているのが好ましい。ヘテロ原子を含有するかかる基の各環は、1または2つの酸素または硫黄原子、および/または1~4個の窒素原子を含有し得るが、但し、各環内のヘテロ原子の全数は、4またはそれ以下であって、さらに該環が少なくとも1つの炭素原子を含有するものとする。窒素および硫黄原子は、所望により酸化されてもよく、また窒素原子は、所望により四級化されてもよい。二環式および三環式基を完成させる縮合環は、炭素原子のみを含有し、飽和、部分飽和または完全不飽和であってもよい。ヘテロシクロ基は、任意の利用可能な窒素または炭素原子で結合され得る。本明細書で使用されるとおり、用語「ヘテロ環」、「ヘテロシクロアルキル」、「ヘテロシクロ」、「ヘテロ環」および「ヘテロサイクリル」は、下記に定義されるような「ヘテロアリール」基を包含する。

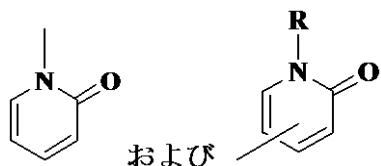
30

【0062】

ヘテロアリール基に加えて、以下に記載されるとおり、单環式ヘテロ環基の例示は、アゼチジニル、ピロリジニル、オキセタニル、イミダゾリニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジル、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジル、2-オキソピロロジニル、2-オキソアゼピニル、アゼピニル、1-ピリドニル、4-ピペリドニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニル スルホキシド、チアモルホリニルスルホン、1,3-ジオキソランおよびテトラヒドロ-1,1-ジオキソチエニルなどが挙げられる。二環式ヘテロシクロ基の例示には、キヌクリジニルが挙げられる。追加の单環式ヘテロサイクリル基には、

40

【化17】



が挙げられる。

【0063】

用語「ヘテロアリール」とは、置換および非置換芳香族5または6員单環式基、9または10員二環式基および11~14員三環式基を指し、これは、少なくとも1つの環において少なくとも1個のヘテロ原子(O、SまたはN)を有し、前記ヘテロ原子含有環は、O、SまたはNより選択される1、2、または3個のヘテロ原子を有するのが好ましい。ヘテロ原子を含有するヘテロアリール基の各環は、1または2個の酸素または硫黄原子および/または1ないし4個の窒素原子を含有することができるが、但し各環のヘテロ原子の総数は4以下であって、各環は少なくとも1個の炭素原子を有するものとする。二環式および三環式基を完成させる縮合環は、炭素原子のみを含有し得て、飽和、部分飽和または不飽和であり得る。窒素および硫黄原子は、所望により酸化されていてもよく、また窒素原子は所望により四級化されていてもよい。二環式または三環式であるヘテロアリール基は、少なくとも1つの完全な芳香族の環を含む必要があるが、他の縮合環または環は、芳香族であっても、または芳香族以外の基であってもよい。ヘテロアリール基は、任意の環のあらゆる利用可能な窒素または炭素原子にて結合されていてもよい。原子価が許されるならば、前記別の環が、シクロアルキルまたはヘテロシクロである場合、それは、所望により更に=O(オキソ)で置換されていてもよい。

【0064】

单環式のヘテロアリール基の例としては、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾリニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、フラニル、チエニル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニルなどが挙げられる。

【0065】

二環式のヘテロアリール基の例としては、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフラニル、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、シンノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、ピロロピリジル、フロピリジル、ジヒドロイソインドリル、テトラヒドロキノリニルなどが挙げられる。

【0066】

三環式のヘテロアリール基の例としては、カルバゾリル、ベンゾインドリル、フェナントロリニル(phenanthrrollinyl)、アクリジニル、フェナントリジニル、キサンテニルなどが挙げられる。

【0067】

式Iの化合物において、好ましいヘテロアリール基には、

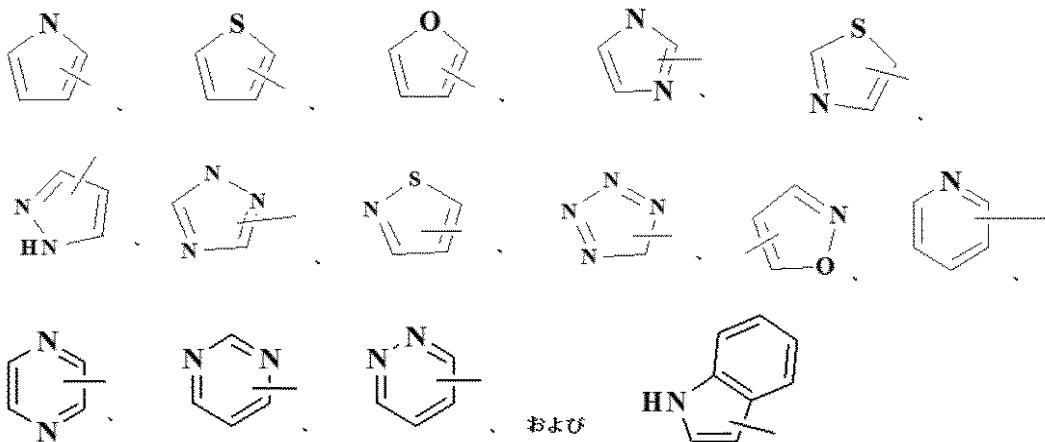
10

20

30

40

【化18】



などが挙げられ、これは所望により任意の利用可能な炭素または窒素原子で置換されてもよい。

【0068】

別段の記載が無ければ、具体的な名前としてアリール(例えば、フェニル)、シクロアルキル(例えば、シクロヘキシル)、ヘテロシクロ(例えば、ピロリジニル、ピペリジニルおよびモルホリニル)またはヘテロアリール(例えば、テトラゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、チアゾリルおよびフリル)が言及される場合、この言及は、0~3つ、好ましくは0~2つの置換基を有する環を包含することが意図され、この置換基は、必要に応じて、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロおよび/またはヘテロアリール基として上記に引用されたものから選択され得る。

【0069】

用語「炭素環」、「カルボサイクリル」または「炭素環の」とは、飽和または不飽和の単環式または二環式環を指し、この全ての環の全ての原子は炭素である。従って、この用語は、シクロアルキルおよびアリール環を包含する。単環式炭素環は、3~6個の環原子を有しており、また更に典型的には5または6個の環原子を有する。二環式炭素環は、7~12個の環原子、例えば、ビシクロ[4,5]、[5,5]、[5,6]または[6,6]系として配置されるか、あるいはビシクロ[5,6]または[6,6]系として配置された9または10個の環原子を有する。単環式および二環式の炭素環の例示は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1-シクロペニタ-1-エニル、1-シクロペニタ-2-エニル、1-シクロペニタ-3-エニル、シクロヘキシル、1-シクロヘキサ-1-エニル、1-シクロヘキサ-2-エニル、1-シクロヘキサ-3-エニル、フェニルおよびナフチルが挙げられる。炭素環式環は、置換されていてもよく、この場合、置換基は、シクロアルキルおよびアリール基として上記に引用されたものから選択される。

【0070】

「ヘテロ原子」なる用語は、酸素、硫黄および窒素を包含する。

【0071】

本明細書に使用される用語「不飽和」は、環または基を言い、前記環または基は、完全に不飽和または部分的に不飽和であり得る。

【0072】

明細書を通して、その基および置換基は、安定な成分および化合物、ならびに医薬上許容し得る化合物として有用な化合物および/または医薬上許容し得る化合物を製造する際に有用な中間体化合物を提供するように当業者により選択され得る。

【0073】

式Iの化合物は、遊離形態において存在し得るか(イオン化がない)、または本発明の範囲内にある塩を形成し得る。別段の記載が無い限り、本願化合物に関する言及は、遊離形

10

20

30

30

40

40

50

態およびその塩に関する参照を包含すると理解される。用語「塩(複数含む)」は、無機および/または有機酸および塩基と形成される酸性塩および/または塩基性塩を意味する。さらに、用語「塩(複数可)」は、例えば、式(I)の化合物が、塩基性部分(例えばアミンまたはピリジンもしくはイミダゾール環)および酸性部分(例えばカルボン酸)の両方を含有する場合には、両性イオン(内塩)を含みうる。医薬的に許容される(すなわち、無毒性で生理学的に許容される)塩は、例えば、カチオンが塩の毒性または生物活性に大きく関与しない許容される金属塩およびアミン塩などが好ましい。しかしながら、他の塩は、例えば、製造中に用いることができる単離または精製工程において有用であり得るので、本発明の範囲であると考えられる。式(I)の化合物の塩は、例えば、媒体(例えば、塩を沈殿させるもの)または水性媒体中で、式(I)の化合物を、ある量の(例えば、同量の)酸または塩基と反応させて、次いで凍結乾燥させることによって、形成されうる。10

【0074】

酸付加塩の例として、酢酸塩(例えば、酢酸またはトリハロ酢酸、例えばトリフルオロ酢酸と形成されるもの)、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、ショウノウ酸塩(camphorate)、カンファースルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩(塩酸と形成される塩)、臭化水素酸塩(臭化水素と形成される塩)、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩(マレイン酸と形成される塩)、メタンスルホン酸塩(メタンスルホン酸と形成される塩)、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩(例えば、硫酸と形成されるもの)、スルホン酸塩(例えば、本明細書に記載のもの)、酒石酸塩、チオシアノ酸塩、トルエンスルホン酸塩、例えばトシリ酸塩、ウンデカン酸塩などが挙げられる。20

【0075】

塩基性付加塩の例として、アンモニウム塩、アルカリ金属塩、例えばナトリウム塩、リチウム塩、およびカリウム塩；アルカリ土類金属塩、例えばカルシウム塩およびマグネシウム塩；バリウム塩、亜鉛塩、およびアルミニウム塩；有機塩基(例えば、有機アミン)、例えばトリアルキルアミン(例えば、トリエチルアミン)、プロカイン、ジベンジルアミン、N-ベンジル- -フェネチルアミン、1-エフェナミン、N,N'-ジベンジルエチレン-ジアミン、デヒドロアビエチルアミン、N-エチルピペリジン、ベンジルアミン、ジシクロヘキシリアミンまたは同様の医薬的に許容されるアミン類との塩ならびにアミノ酸(例えば、アルギニン、リジンなど)との塩が挙げられる。塩基性窒素含有基は、物質、例えば、ハロゲン化低級アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピルおよびブチルの塩化物、臭化物およびヨウ化物)、硫酸ジアルキル(例えば、硫酸ジメチル、硫酸ジエチル、硫酸ブチル、および硫酸ジアミル)、長鎖ハロゲン化物(例えば、デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリルの塩化物、臭化物およびヨウ化物)、ハロゲン化アラルキル(例えば、臭化ベンジルおよびフェネチル)などで四級化されうる。好ましい塩には、一塩酸塩、硫酸水素塩、メタンスルホン酸塩、リン酸塩または硝酸塩が含まれる。3040

【0076】

本明細書で用いる用語「医薬的に許容される」とは、適切な医学的判断の範囲内で、妥当な利益/リスク比に見合って、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応が無いか、または他の問題や合併症を伴わずにヒトおよび動物の組織に接触して用いるのに適している、化合物、物質、組成物および/または剤形を意味する。

【0077】

本明細書で用いる「医薬的に許容される塩」とは、親化合物がその酸性塩もしくは塩基性塩を製造することにより修飾される開示された化合物の誘導体を意味する。医薬的に許容される塩の例としては、限定はされないが、アミンなどの塩基性残基の無機酸塩もしく50

は有機酸塩；カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩もしくは有機塩；などが挙げられる。医薬的に許容される塩には、例えば無毒の無機酸または有機酸から形成された親化合物の、通常の無毒の塩または四級アンモニウム塩が含まれる。例えば、そのような通常の無毒の塩には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸などといった無機酸由来のもの；ならびに、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、バモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオノ酸などといった有機酸から製造された塩が含まれる。

【0078】

10

本発明の医薬的に許容される塩は、通常の化学的方法によって、塩基性または酸性部分を含有する親化合物から合成することができる。一般に、そのような塩は、水中もしくは有機溶媒中またはその2つの混合液中において、遊離酸もしくは塩基の形態のこれらの化合物を、化学量論量の適当な塩基または酸と反応させることによって製造することができ；一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルのような非水性媒体が好ましい。適切な塩のリストは、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, p. 1418 (1985)に記載されており、該開示は引用により本明細書に組み込まれる。

【0079】

20

本発明の化合物のあらゆる立体異性体は、混合物または純粋または実質的に純粋な形態にあるいずれかに含まれる。立体異性体は、1以上のキラル原子を保有することによる光学アイソマーである化合物、ならびに1以上の結合について制限された回転(アトロブ異性体)を理由とする光学アイソマーである化合物を包含し得る。本発明の化合物の定義には、全ての起こり得る立体異性体およびその混合物が包含される。それは特に、特定された活性を有する、ラセミ形態および単離された光学アイソマーが包含される。このラセミ形態は、物理的方法(例えば、分画結晶化、ジアステレオマー誘導体の分離または結晶化またはキラルカラムクロマトグラフィーによる分離など)により分割される。個々の光学アイソマーは、従来方法(例えば、光学活性な酸との塩形成、その後の結晶化など)によるラセミ化合物から得られ得る。

【0080】

30

本発明の化合物とは、本発明の化合物に出現する原子の全ての同位体を含むことを意図する。同位体には、原子番号が同一であるが質量数が異なる原子が含まれる。一般的な例として、限定されることなく、水素の同位体にはジュウテリウム(D)およびトリチウム(T)が含まれる。炭素の同位体としては¹³Cおよび¹⁴Cが挙げられる。同位体で標識された本発明の化合物は、一般に、当業者に公知の通常の技法によるか、または本明細書に記載されたものと類似した方法によって、他で用いられる非標識試薬の代わりに適切な同位体-標識試薬を用いて、製造することができる。

【0081】

本発明の化合物のプロドラッグおよび溶媒和物もまた含まれる。用語「プロドラッグ」とは、患者への投与により、代謝過程または化学過程により化学変換を受けて、式Iの化合物および/またはその塩および/または溶媒和物を提供する化合物を表す。インビポで変換されて、生物学的に活性な剤(即ち、式Iの化合物)を提供するあらゆる化合物は、本発明の範囲内のプロドラッグである。例えば、カルボキシ基を含む化合物は、体内で加水分解されて式Iの化合物それ自体となることによりプロドラッグとしての機能を果たす生理的に加水分解可能なエステルを形成することができる。多くの場合、加水分解は主に消化酵素の影響下において起こるため、かかるプロドラッグは、経口投与されるのが好ましい。非経口投与は、該エステル自体が活性である場合、または加水分解が血中に起こる場合に用いられ得る。式Iの化合物の生理学的に加水分解可能なエステルの例示には、C₁₋₆アルキルベンジル、4-メトキシベンジル、インダニル、フタリル、メトキシメチル、C₁₋₆アルカノイルオキシ-C₁₋₆アルキル、例えばアセトキシメチル、ピバロイルオキシメチル

40

50

またはプロピオニルオキシメチル、C₁₋₆アルコキシカルボニルオキシ-C₁₋₆アルキル、例えばメトキシカルボニル-オキシメチルまたはエトキシカルボニルオキシメチル、グリシリオキシメチル、フェニルグリシリオキシメチル、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)-メチルおよびその他の公知の生理学的に加水分解可能なエステル、例えば、ペニシリンおよびセファロスポリンの分野で用いられる生理学的に加水分解可能なエステルが挙げられる。かかるエステルは、当分野で周知の一般的な技法により製造することができる。

【 0 0 8 2 】

様々な形態のプロドラッグが当分野において周知であり、そのようなプロドラッグ誘導体の例は、以下を参照されたい:

10

- a) Bundgaard, H., ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier(1985)およびWidder, K. et al., eds., *Methods in Enzymology*, 112 : 309-396, Academic Press(1985) ;
- b) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs", Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., *A Textbook of Drug Design and Development*, pp. 113-191, Harwood Academic Publishers(1991) ; および
- c) Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8 : 1-38(1992)、この各々は出典明示により本明細書に組み込まれる。

【 0 0 8 3 】

式Iの化合物およびその塩は、その互変異性型にて存在してもよく、ここで水素原子は分子の他の部分に転置され、そして分子の原子間の化学結合が結果として再編される。それは、全ての互変異性型は、それらが存在する限り、発明の範囲内に含まれることが理解されるべきである。更に、本発明の化合物は、トランスおよびシスアイソマーを有し得る。

20

【 0 0 8 4 】

式Iの化合物の溶媒和物(例えば、水和物)もまた、本発明の範囲内にあるということは更に理解されるであろう。溶媒和方法は、一般的に当分野において知られている。

【 0 0 8 5 】

本発明の別の態様は、本明細書に記載したとおりの化合物、立体異性体、医薬用塩、溶媒和物または水和物を含む医薬組成物である。本明細書に記載した医薬組成物は、一般的に、本明細書に記載した化合物の組み合わせおよび医薬的に許容される担体、希釈剤または賦形剤を含む。かかる組成物は、医薬的に許容し得ない成分を実質的には含まない、すなわち当該出願時の米国の規制要件により許容される医薬的に許容し得ない成分の含有量よりも少ない量を含む。この態様のいくつかの実施態様において、化合物が、水に溶解または懸濁される場合には、この組成物は、所望により、別の医薬的に許容される担体、希釈剤または賦形剤をさらに含み得る。別の実施態様において、本明細書に記載された医薬組成物は、固体医薬組成物(例えば、錠剤、カプセル剤など)である。

30

【 0 0 8 6 】

これらの組成物は、医薬分野において周知の方法で製造され得て、そして局所または全身処置が望まれるかどうか、また治療される部位に依拠して、様々な経路により投与され得る。投与は、局所投与(例えば、鼻腔内、膣および直腸送達を含めた眼および粘膜への投与)、肺投与(例えば、散剤またはエアロゾルの吸入、あるいは送気、例えばネブライザーによる；気管内、鼻腔内、経表皮および経皮)、経眼投与、経口投与または非経腸投与であってもよい。眼送達のための方法には、局所的投与(点眼)、結膜下、眼周囲または硝子体内の注射、バルーンカテーテルあるいは結膜囊内に外科的に留置された眼挿入物による導入が挙げられ得る。非経口投与には、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内または筋肉内の注射または点滴；あるいは脳内、例えば、くも膜下腔内または脳室内投与が挙げられる。非経口投与は、単回ボーラス投与の形態であるか、または例えば連続注入ポンプであってもよい。局所投与のための医薬組成物および製剤には、経皮パッチ、軟膏剤、ローション、クリーム、ゲル、液滴、坐剤、スプレー、液剤および散剤が挙げられ得る。従来の医薬用担体、水性、粉状または油状の基剤、増粘剤および同類のものが、必要とされるか、ま

40

50

たは好ましいかもしれない。

【0087】

また、医薬組成物は、活性成分として本発明に記載の1以上の化合物を、1以上の医薬的に許容される担体と組み合わせて含有し得る。本明細書に記載の組成物を製造する際に、活性成分は、通常、賦形剤と混合され、賦形剤により希釈され、かかる担体の中に、例えばカプセル、サシュ、ペーパーまたはその他の容器の形態で同封される。賦形剤が希釈剤として作用する場合、それは固体、半固体または液体材であってもよく、これは活性成分のためのビヒクル、担体または媒体として機能する。従って、組成物は、錠剤、丸剤、散剤、トローチ剤、小袋、カシュ剤、エリキシル剤、懸濁液、乳濁液、溶液、シロップ、エアロゾル(固体または液体培地として)、軟膏剤(例えば、10重量%まで活性化合物を含有する)、柔および硬ゼラチン、カプセル剤、坐剤、滅菌注射溶液および滅菌梱包された散剤の形態をとり得る。10

【0088】

製剤を製造する際に、活性化合物は、粉碎され、他の成分と共に組み合わせる前に適切な粒子サイズで提供され得る。活性化合物が実質的に不溶性であるならば、活性化合物は200メッシュ以下の粒子サイズに粉碎され得る。活性化合物が実質的に水溶性であるならば、粒子サイズは、製剤内で実質的に均一に分散するように、粉碎により調整され得る(例えば、約40メッシュ)。

【0089】

適切な賦形剤の幾つかの例には、乳糖、デキストロース、ショ糖、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アラビアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップおよびメチルセルロースが挙げられる。製剤には、以下のものが更に含まれ得る:滑沢剤、例えばタルク、ステアリン酸マグネシウムおよび鉱油;湿潤剤;乳化剤および懸濁剤;保存剤、例えばメチルおよびプロピルヒドロキシ-ベンゾエート;甘味剤;および香料。本明細書に記載した組成物は、患者へ投与した後に活性成分の迅速な放出、持続的放出または遅延放出を提供できるように製剤され得る。20

【0090】

活性化合物は、広範囲の用量域にわたって有効であり得、また一般的には医薬上有効量にて投与される。しかし、実際に投与される化合物の量は、例えば治療される症状、選択される投与経路、投与される実際の化合物、個々の対象の年齢、体重および応答、患者の症状の重症度などの関連する条件に従って、通常、医師により決定されるということは理解されよう。30

【0091】

例えば、錠剤などの固体組成物を製造するためには、主要な活性成分は、医薬用賦形剤と共に混合されて、本明細書に記載した化合物の均一な混合物を含有する固体前配合組成物を形成する。これらの前配合組成物を均一なものとして指す場合、前記組成物が、均一で有効な単位剤形(例えば、錠剤、ピルおよびカプセル剤)へと容易に細分割され得るように、活性成分は、組成物全体にわたり均一に分散されている。この固体前配合物は、その後、本明細書に記載した化合物の活性成分を、例えば0.1~約500 mgにて含有する上記タイプの単位剤形へとさらに分割される。40

【0092】

錠剤またはピルは、持続性作用の利点が得られる剤形を提供するように被覆または調合され得る。例えば、錠剤またはピルは、内側の投薬成分および外側の投薬成分を含むことができ、後者は前者を覆う膜の形態をとることができる。これらの2つの成分を、胃内の崩壊に耐えるように作用する腸溶性層により分断して、内側の成分を十二指腸へとそのまま通過させるか、放出を遅らせることができる。様々な材料を、前記腸溶性層または被覆に使用することが可能であって、かかる物質には、多くのポリマー性の酸ならびにポリマー性の酸とセラック、セチルアルコールおよびセルロースアセテートとの混合物が挙げられる。50

【0093】

経口または注射による投与のために化合物および組成物を組み込むことができる液体形態には、水溶液、好適に風味付けされたシロップ、水性または油性懸濁液ならびに食用油（例えば、綿実油、ゴマ油、ココナッツ油または落花生油）で風味付けされた乳濁液、ならびにエリキシル剤および類似の医薬用ビヒクルが挙げられる。

【0094】

吸入または送気用の組成物には、医薬的に許容される水性または有機性溶媒あるいはその混合物中の溶液および懸濁液、ならびに散剤が挙げられる。液体または固体組成物は、上掲した適切な医薬的に許容される賦形剤を含んでもよい。いくつかの実施態様において、組成物は、局所または全身的効果のために、口や鼻の呼吸器経路により投与される。組成物は、不活性ガスを用いて霧状化され得る。霧状化された溶液は、ネブライザー器具から直接吸入されてもよいか、またはネブライザー器具はフェイスマスクテントまたは間欠的陽圧人工呼吸器に取り付けられてもよい。溶液、懸濁液または粉体組成物は、製剤を適切な様式にて送達する装置から、経口または経鼻的に投与され得る。

10

【0095】

患者に投与される化合物または組成物の量は、投与されているもの、投与目的、例えば予防または治療、患者の状態、投与様式などに依って変わる。治療適用において、組成物は、既に疾患に罹患している患者に、治癒または少なくとも部分的には疾患の症状およびその副作用を抑制するに十分な量で投与され得る。有効用量は、治療される疾患の症状、ならびに疾患の重症度、対象の年齢、体重および一般的条件などの要因に拠る主治医の判断に拠っても変化する。

20

【0096】

対象に投与される組成物は、上記した医薬組成物の形態にて存在し得る。これらの組成物は、従来の滅菌技術により滅菌され得るか、または濾過滅菌されてもよい。水溶液を、そのまま使用するために包装されるか、または凍結乾燥されてもよく、この凍結乾燥された調製物は、投与前に滅菌水性担体と混合される。前記化合物調製物のpHは、典型的には、3~11、より好ましくは5~9、最も好ましくは7~8である。ある特定の前記賦形剤、担体または安定化剤を使用することにより、医薬用塩が形成することは理解されよう。

【0097】

化合物の治療用量は、例えば、治療を実施するための特定用途、化合物の投与様式、対象の健康および症状ならびに処方時の医師の判断に依存する。医薬組成物中の本明細書に記載した化合物の割合または濃度は、用量、化学特性（例えば、疎水特性）および投与経路などの多くの要因に拠って変化し得る。例えば、本明細書に記載した化合物は、非経口投与のためには、約0.1~約10% w/vの化合物を含有する生理緩衝水溶液にて提供され得る。幾つかの典型的な用量範囲は、約1 μg/kg ~ 約1g/kg/体重/日である。いくつかの実施態様において、用量範囲は、約0.01 mg/kg ~ 約100 mg/kg/体重/日である。用量は、疾患または障害のタイプおよび進行の程度、特定対象の全般の健康状態、選択された化合物の生理学的相対効力、賦形剤の剤形およびその投与経路のような前記変数に拠り変化する傾向がある。有効用量は、インピトロまたは動物モデルの試験系から得られる用量応答曲線から外挿され得る。

30

【0098】

本発明の化合物は、ヒトまたは動物において様々な医学的障害を予防、診断および治療するために有用である。化合物は、同一化合物の非存在下において、ROR 受容体と比較して、ROR 受容体に関連する1以上の活性を阻害または低下させるために使用される。従って、発明の一態様において、対象における自己免疫疾患または障害、喘息、アレルギー性疾患または障害、代謝性疾患または障害および癌から選択される疾患または障害を治療する方法は、本明細書に記載したような、治療上有効な量の式(I)の化合物、立体異性体、N-オキシド、医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物または医薬組成物を対象に投与することを特徴とする。例えば、L.A. Solt et al., "Action of RORs and their ligands in (patho)physiology," Trends Endocrinol Metab., preprint available online J

40

50

uly 11, 2012 at <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S10432760120000926>; M.S. Maddur et al., "Th17 cells: biology, pathogenesis of autoimmune and inflammatory diseases, and therapeutic strategies," Am. J. Pathol. 2012 Jul;181(1):8-18; および A.M. Jetten, "Retinoid-related orphan receptors (RORs): critical roles in development, immunity, circadian rhythm, and cellular metabolism," Nucl. Recept. Signal. 2009;7:e003を参照されたい; これらは、その全てを従来技術の欄に記述された参考文献と同様に、参照により本明細書に組み込まれる。ある実施態様において、自己免疫疾患または障害は、関節リウマチ、強直性脊椎炎、乾癬および乾癬性関節炎、多発性硬化症、炎症性腸疾患ならびに狼瘡から選択される。ある実施態様において、アレルギー性疾患または障害は、アレルギー性鼻炎および皮膚炎から選択される。ある実施態様において、代謝性疾患または障害は、肥満症、肥満症誘導性インスリン耐性およびII型糖尿病から選択される。

【0099】

ある実施態様において、疾患または障害は、関節リウマチである。例えば、上記に引用されたL.A. Solt et al.ならびに従来技術の項目内で議論された文献を参照されたい。

【0100】

別の実施態様において、疾患または障害は、多発性硬化症である。例えば、L. Codarri et al., "ROR τ drives production of the cytokine GM-CSF in helper T cells, which is essential for the effector phase of autoimmune neuroinflammation," Nat. Immunol., 2011 Jun; 12(6):560-7を参照されたい; これは、その全てを従来技術の欄に記述された参考文献と同様に、参照により本明細書に組み込まれる。

【0101】

別の実施態様において、疾患または障害は、強直性脊椎炎である。例えば、E. Toussirot, "The IL23/Th17 pathway as a therapeutic target in chronic inflammatory diseases," Inflamm. Allergy Drug Targets, 2012 Apr; 11(2):159-68を参照されたい; これは、その全てを従来技術の欄に記述された参考文献と同様に、参照により本明細書に組み込まれる。

【0102】

別の実施態様において、疾患または障害は、炎症性腸疾患である。例えば、M. Leppkes et al., "ROR gamma-expressing Th17 cells induce murine chronic intestinal inflammation via redundant effects of IL-17A and IL-17F," Gastroenterology, 2009 Jan; 136(1):257-67を参照されたい; これは、その全てを従来技術の欄に記述された参考文献と同様に、参照により本明細書に組み込まれる。

【0103】

別の実施態様において、疾患または障害は、狼瘡である。例えば、K. Yoh et al., "Overexpression of ROR τ under control of the CD2 promoter induces polyclonal plasmacytosis and autoantibody production in transgenic mice," Eur. J. Immunol., 2012 Aug; 42(8):1999-2009を参照されたい; これは、その全てを従来技術の欄に記述された参考文献と同様に、参照により本明細書に組み込まれる。

【0104】

別の実施態様において、疾患または障害は、乾癬である。例えば、S. Pantelyushin et al., "ROR τ + innate lymphocytes and T cells initiate psoriasisiform plaque formation in mice," J. Clin. Invest., 2012 Jun 1; 122(6):2252-6; およびS.P. Raychaudhuri, "Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis," Clin. Rev. Allergy Immunol., (2012年2月24日の時点で<http://rd.springer.com/article/10.1007/s12016-012-8307-1>(PubMed PMID: 22362575)にて別刷りがオンラインで入手できる)を参照されたい; これらは、その全てを従来技術の欄に記述された参考文献と同様に、参照により本明細書に組み込まれる。

【0105】

別の実施態様において、疾患または障害は、乾癬性関節炎である。例えば、S.P. Racha

10

20

30

40

50

udhuriを参照されたい；これは、その全てを従来技術の欄に記述された参考文献と同様に、参照により本明細書に組み込まれる。

【0106】

別の実施態様において、疾患または障害は、移植片対宿主病(GVHD)である。例えば、Y. Yu et al., "Prevention of GVHD while sparing GVL effect by targeting Th1 and Th 17 transcription factor T-bet and ROR γ t in mice," Blood, 2011 Nov 3; 118(18):50 11-20を参照されたい；これは、その全てを従来技術の欄に記述された参考文献と同様に、参照により本明細書に組み込まれる。

【0107】

別の実施態様において、疾患または障害は、自己免疫性ブドウ膜炎である。例えば、R. Horai et al., "Cytokines in autoimmune uveitis," J. Interferon Cytokine Res., 2011 Oct; 31(10):733-44を参照されたい；これは、その全てを従来技術の欄に記述された参考文献と同様に、参照により本明細書に組み込まれる。

【0108】

別の実施態様において、疾患または障害は、肥満症および／またはインスリン耐性である。例えば、B. Meissburger et al., "Adipogenesis and insulin sensitivity in obesity are regulated by retinoid-related orphan receptor gamma," EMBO Mol. Med., 2011 Nov; 3(11):637-51を参照されたい；これは、その全てを従来技術の欄に記述された参考文献と同様に、参照により本明細書に組み込まれる。

【0109】

別の実施態様において、疾患または障害は、悪性黒色腫である。例えば、Purwar R, et al. Robust tumor immunity to melanoma mediated by interleukin-9-producing T cells. Nat. Med., 2012 Jul;18:1248-53を参照されたい；これは、その全てを従来技術の欄に記述された参考文献と同様に、参照により本明細書に組み込まれる。

【0110】

ある態様において、本発明で開示された化合物を使用して診断、治療または予防される医学的障害は、例えば自己免疫疾患であり得る。別の実施態様において、本発明で開示された化合物を使用して診断、治療または予防される前記障害は、炎症性障害であり得る。例えば、特定の態様において、前記障害は、関節炎、糖尿病、多発性硬化症、ブドウ膜炎、関節リウマチ、乾癬、喘息、気管支、アレルギー性鼻炎、慢性閉塞性の肺疾患、アテローム性動脈硬化症、ピロリ(*H. pylori*)感染および炎症性腸疾患から選択される。別の実施態様において、障害は、クローン病、潰瘍性大腸炎、スプルーおよび食物アレルギーから選択される。別の実施態様において、疾患は、実験性自己免疫性脊髄炎、イミキモド誘導性乾癬、大腸炎またはアレルギー性気道疾患である。

【0111】

本明細書において使用される場合、用語「治療上有効な量」とは、組織、系、動物、個体またはヒトにおいて、研究者、獣医、医師またはその他の臨床医により求められる生物学的または薬理学的応答を誘起する活性化合物または医薬製剤の量を言う。

【0112】

ある実施態様において、治療上有効な量とは、1)疾患の予防；例えば、疾患、症状または障害に罹患しやすいが疾患の病理または症状を経験または示したことがない個体における疾患、症状または障害の予防；(2)疾患の阻害；例えば、疾患、症状または障害の病理または症状を経験または示している個体における疾患、症状または障害の阻害；または(3)疾患の寛解；例えば、疾患、症状または障害の病理または症状を経験または示している個体における疾患、症状または障害の寛解(即ち、病理および／または症状を好転させる)(例えば、疾患の重症度を低下させる)のために適切な量であり得る。

【0113】

本明細書において用いられる、用語「治療」または「治療する」は、(i)上記疾患状態を緩和すること、例えば疾患、症状または障害の病理または症状を経験または示している個体において、疾患、症状または障害を緩和すること(即ち、その病変および／または症

10

20

30

40

50

状を好転または改善すること)、例えば疾患の重症度を低下させること;(ii)研究者、獣医、医師またはその他の臨床医により求められる組織、体系、動物、個体またはヒトにおける生物学的または薬物応答を誘発すること;または(iii)上記疾患状態を阻害すること;例えば、疾患、症状または障害の病理または症状を経験または示している個体における疾患、症状または障害を阻害することを意味する。

【0114】

製造方法

本発明の化合物は、有機化学における当業者にとって利用可能な多くの方法により合成され得る。本発明の化合物を製造するための一般的な合成スキームは、下記に記述される。これらのスキームは、例示的であって、当業者に利用可能な技術を制限することを意味するものではなく、本明細書に開示された化合物を製造するために使用され得る。本発明の化合物を製造するための種々の方法は、当業者には明らかである。更に、合成中の種々の工程を、別の順序で行い、目的の化合物または化合物を得ることもできる。一般的スキームに記述された方法により製造された本発明の化合物の例は、製造および後記に記載された実施例のセクションに示される。ホモキラルな実施例化合物の製造は、当業者には既知の技術により実施され得る。例えば、ホモキラルな化合物は、キラル相分取HPLCによるラセミ生成物の分離により製造され得る。あるいは、例示化合物は、所定のエナンチオマーを多く含む生成物を得るために知られる方法により製造され得る。

10

【0115】

スキーム1は、ピペリジン10の一般的合成を図示する。適切に官能基化されたベンジルハライド1は、溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、エタノールまたはN,N-ジメチルホルムアミド)中で、塩基(例えば、炭酸カリウムまたは水酸化ナトリウム)を用いて、官能基化されたチオフェノール2と反応して、スルフィド中間体3を提供することができる。3のスルホン4への酸化は、mCPBAまたは他の酸化剤、例えばオキソンおよびタンゲステンナトリウムを用いて達成され得る。別法として、スルホン4は、溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド)中で、1をベンゼンスルフィン酸ナトリウム5で処理することにより、1ステップにて合成され得る。n-ブチルリチウムで処理することにより、4の得られるアニオン誘導体は、エッセンモーザー塩(ジメチルメチリデンアンモニウムヨウ化物)と反応されて、アミン誘導体6を得て、これを無水酢酸およびトルエン中で加熱後にビニルスルホン7に変換できる。ビニルスルホン7は、N,N-ジメチルホルムアミド中でN,N,N',N'-テトラメチルメチレンジアミンおよび無水酢酸と加熱することにより、4から直接合成され得る。ビニルスルホン7への3-アミノプロパノールのマイケル付加により、アルコール8を提供できる。塩化メタンスルホニルおよび塩基(例えば、トリエチルアミン)との反応の後に、得られるメシレート9は、塩基、例えばカリウム t-ブトキシドまたは水素化ナトリウムを用いて、ピペリジン10に変換され得る。10の2つのエナンチオマーは、キラルHPLCを用いて分割され得る。10のラセミまたはエナンチオマー純粋形態は、さらに、以下のスキーム3に記述した条件に従って官能化され得る。

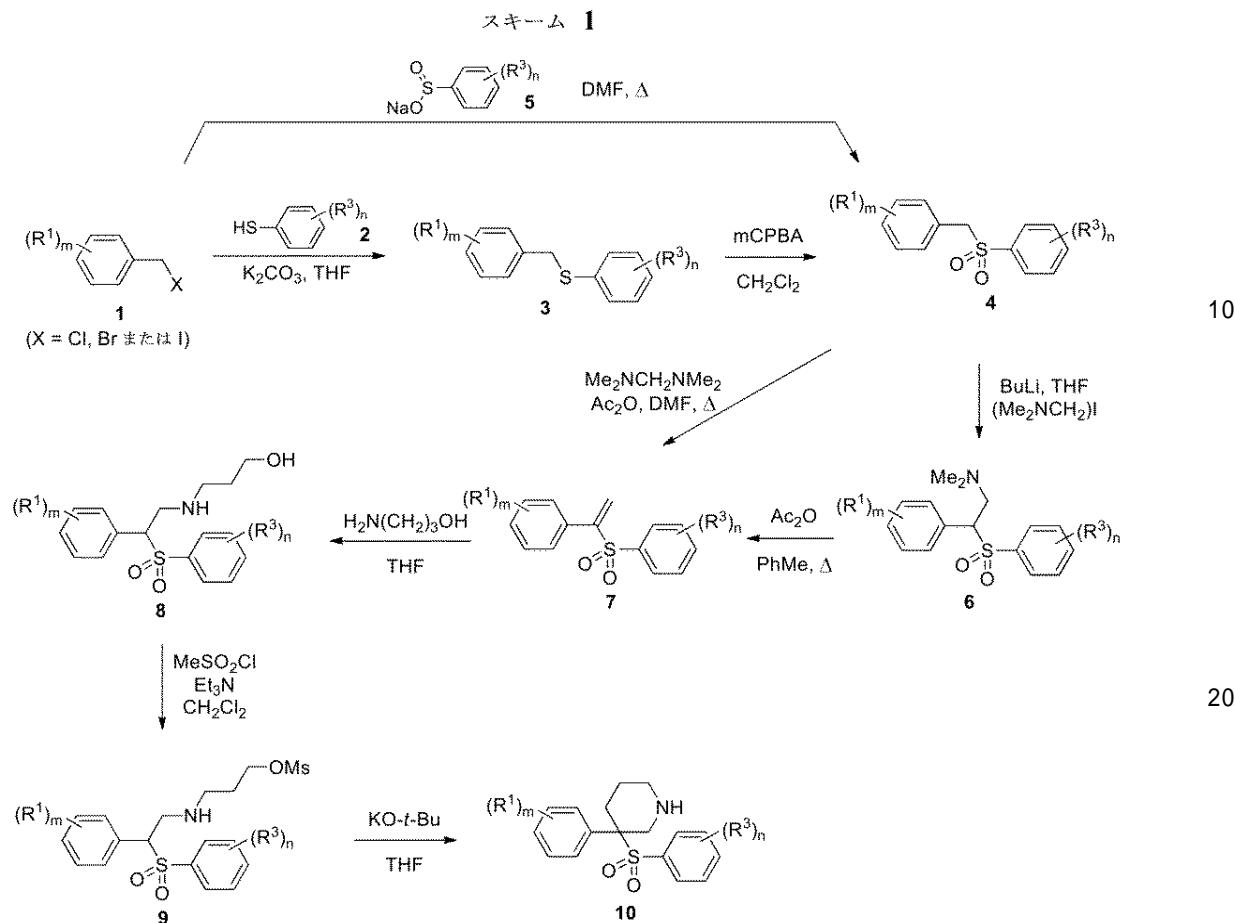
20

【0116】

スキーム1

30

【化19】



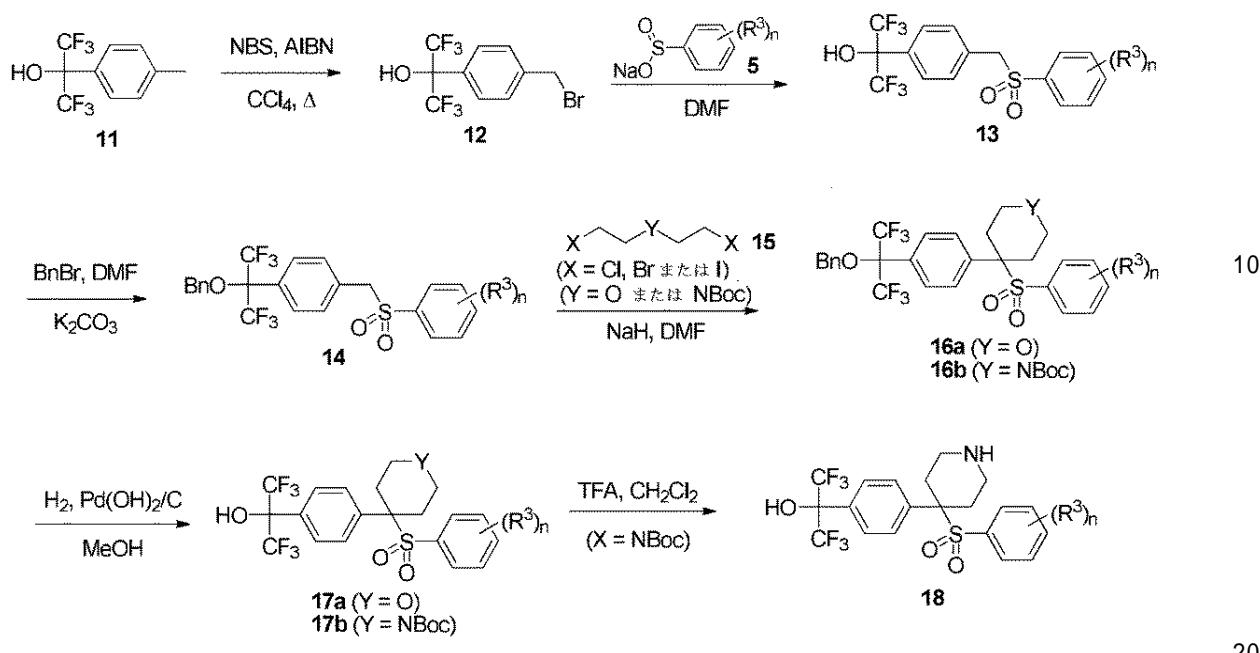
スキーム2は、R¹が、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル基である一連の化合物17および18の合成を図示した。購入可能な1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(p-トリル)プロパン-2-オール(11)は、ラジカル開始剤としてAIBNを用いる四塩化炭素還流の際に、N-ブロモスクシンイミドを用いて選択的に臭素化されて、ブロミド12を提供することができる。溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド)中で、12とベンゼンスルフィン酸ナトリウム5との反応により、スルホン生成物13に至り得る。13中のヒドロキシリル基は、例えばN,N-ジメチルホルムアミド中において臭化ベンジルおよび炭酸カリウムなどの条件を用いて、ベンジルエーテルとして保護され得る。塩基性条件下(例えば、水素化ナトリウム)において、溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド)中で得られるベンジルエーテル14とジハライド15との処理により、テトラヒドロピラン16aおよびピペリジン16bが得られ得る。酸化パラジウム(II)により触媒された16の加水分解により、ベンジルエーテルが解離され、2つのアルコール生成物17aおよび17bを得ることができる。17bにおけるBoc保護基は、トリフルオロ酢酸または塩化水素を用いて保護され、ピペリジン18を提供することができる。これを更に、スキーム3において概説された条件に従って官能化され得る。

【0117】

スキーム2

【化20】

スキーム2



化合物19(例えば、3-ピペリジニルアナログ10および4-ピペリジニルアナログ18)の遊離環状アミン類は、種々の周知の変換を用いて官能化されて、20(スキーム3)を得ることができる。これらの変換の例示には、アルキルハライドおよび塩基(例えば、ヒューニッヒ塩基)とのアルキル化反応、アルデヒド/ケトンと還元試薬(例えば、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム)との還元的アルキル化、活性化剤(例えば、BOPまたはHOBT/EDC)を用いるカルボン酸とのカップリング反応、ならびに酸塩化物、無水物、クロロホルムメート、イソシアネートおよび塩化スルホニルを用いる他のアシル化反応が挙げられるが、これらに限定するものではない。適宜、20のエナンチオマーは、ラセミ体19を反応中に使用する場合、キラルHPLCを用いて分割され得る。

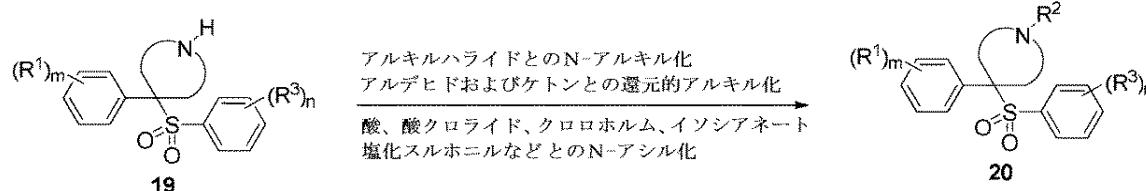
30

【0118】

スキーム3

【化21】

スキーム3



スキーム1~3に従って製造された化合物21は、更なる誘導体化のために有用な中間体でもあり得る(スキーム4)。例えば、それは、塩基性条件下(例えば、炭酸カリウムまたは水素化ナトリウム)にて、R^{1a}-ハライド(クロライド、ブロミドまたはヨージド)を用いてアルキル化して、22を提供することができる。別法として、化合物22は、アゾジカルボキシレート(例えば、ジエチルアゾジカルボキシレート(DEAD))およびホスフィンリガンド(例えば、トリフェニルホスフィンまたはトリブチルホスフィン)が関与するミツノブ条件を用いて、21およびアルコールR^{1a}-OHから合成され得る。21中のヒドロキシリル基は、(ジエチルアミノ)硫黄トリフルオリド(DAST)を用いて、フルオロ基で置換され、パーカルオロ

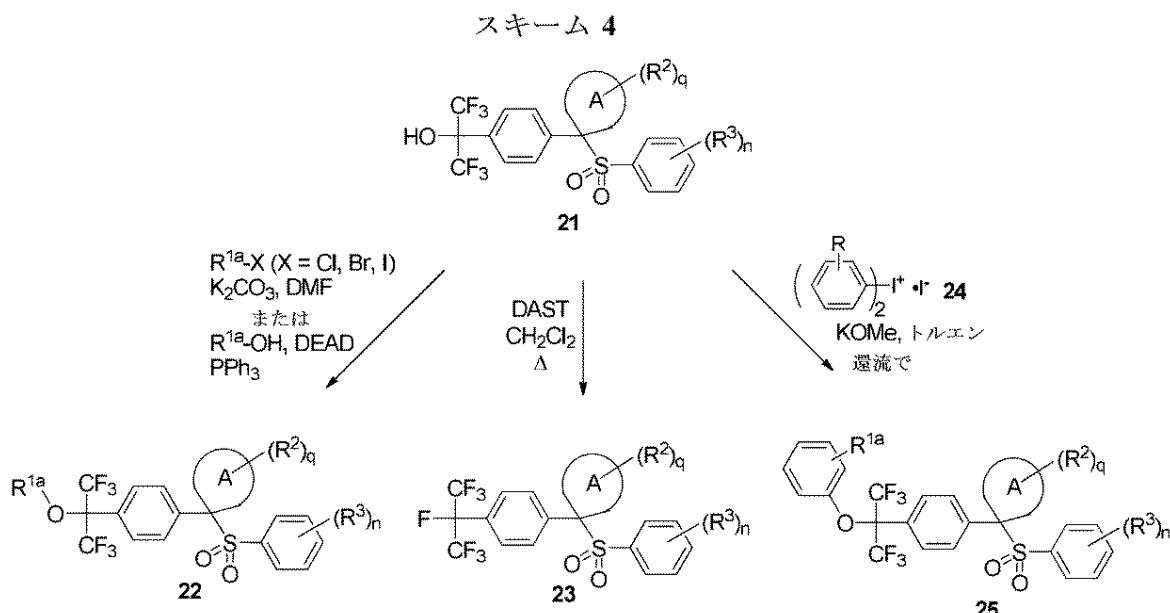
50

イソプロピルアナログ23を得ることができる。さらに、21中のOH基は、塩基(例えば、カリウムメトキシドまたは水素化ナトリウム)を用いる、ジフェニルヨードニウムヨウ化物24でアリール化されて、フェニルエーテル25を得ることができる。スキーム4における全ての変換もまた、適切に保護された環状アミン21(R^2 = 保護基、例えば、Bn、BocまたはCbz)に対しても行われ得る。その後の脱保護および R^2 基を導入するための化学操作により、合成を完了させる。

【0119】

スキーム4

【化22】



スキーム1に概説された手順から製造されたヨウ化物26は、28、30および31(スキーム5)を製造するための更なる誘導体化のために有用な中間体でもある。それは、触媒(例えば、パラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)またはPd(dppf)Cl₂)を用いる周知の鈴木カップリング条件下にて、アリール/ヘテロアリールボロン酸(またはエステル)27と反応させて、化合物28を得ることができる。化合物28はまた、スティルカップリング条件下において、ボロン酸27の代わりにアリール/ヘテロアリールスズを用いて得ることができる。ヨウ化物26は、tert-ブチルリチウムまたは臭化エチルマグネシウムで処理され、対応するアリールリチウムまたはアリールマグネシウム種を得て、これをケトン29と反応させて、アルコール30を得ることもできる。化合物30は、順に、前記条件を用いて、エーテル31へと変換され得る。スキーム5における全ての変換は、適切に保護された環状アミン26(R^2 =保護基、例えば、Bn、BocまたはCbz)に対して実施され得る。その後の脱保護および R^2 基を導入するための化学操作により、合成が完了する。

【0120】

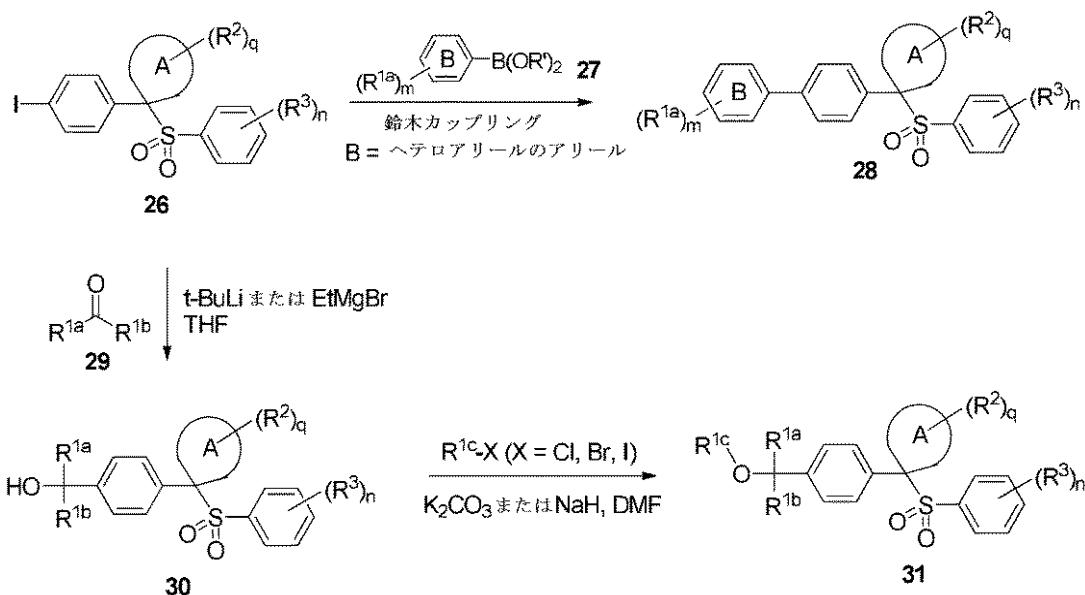
スキーム5

30

40

【化23】

スキーム 5



【実施例】

【0121】

実施例

以下の実施例は、本発明の特定の実施態様および好ましい実施態様を説明するが、本発明の範囲を限定するものではない。化学物質の略語および記号、ならびに科学関連の略語および記号は、別段特定されていなければ、その通常の意味および慣習的意味を有する。本願の実施例およびそれ以外で用いられる別の略語は上記に規定されている。共通する中間体は、1つ以上の実施例の製造のために一般的に有用であり、逐次同定され(例えば、中間体1、中間体2など)、Int.1、Int.2などとして略される。実施例の化合物は、それらが製造された実施例および工程により規定されるか(例えば、「1-A」は、実施例1、工程Aを表す)、または化合物が実施例の表題化合物である場合にのみ実施例により規定される(例えば、「1」は、実施例1の表題化合物を表す)。場合により、中間体または実施例の別の製造法が記述される。化学合成分野の技術者は、1以上の検討事項、例えば、反応時間の短縮、安価な出発物質、操作容易性、触媒の適合性、毒性試薬の回避、特殊機器の利用可能性および工程数の減少に基づいて、好ましい別の製造物を考案することができる。別の製造法を記載する意図は、本発明の実施例の製造を更に可能とすることである。場合により、概説された実施例および請求の範囲において、幾つかの官能基は、当分野では既知の生物学的等価性置換(例えば、カルボン酸基とテトラゾールまたはリン酸基の置換)により置き換えられてもよい。

【0122】

HPLC条件

条件A:

カラム: YMC Combiscreen ODS-A 4.6 x 50 mm(4 min.) ; 4分かけて0~100%溶媒Bの直線グラジエント(100%Bで1分保持する); 220 nmでUV可視化; 溶媒A = 10%MeOH, 90% H₂O, 0.2% H₃PO₄; 溶媒B = 90% MeOH, 10% H₂O, 0.2% H₃PO₄; 流速: 4 mL/min.

条件B:

カラム: Waters Acuity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 粒子; 移動相A: 5 : 95 アセトニトリル:水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む); 移動相B: 95 : 5 アセトニトリル:水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む); 温度: 50 ; グラジエント: 3分かけて0~100%B、次いで100%Bにて0.75分保持; 流速: 1.11 mL/min.

10

20

30

40

50

条件C：

カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 粒子；移動相A：5 : 95 アセトニトリル：水(0.05% TFAを含む)；移動相B：95 : 5 アセトニトリル：水(0.05% TFAを含む)；温度：50 ；グラジエント：3分かけて0~100%B、次いで100%Bにて0.75分保持；流速：1.11 mL/min.

条件D：

カラム：XBridge Phenyl, 4.6 x 150 mm, 3.5 micron；移動相A：5 : 95 アセトニトリル：水(0.05% TFAを含む)；移動相B：95 : 5 アセトニトリル：水(0.05% TFAを含む)；グラジエント：25分かけて10~100%B、次いで100%Bにて5分保持；流速：1 mL/min.

条件E：

カラム：ZORBAX CN, 4.6 x 150 mm, 5 micron；移動相A：5 : 95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95 : 5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25分かけて10~100%B、次いで100%Bにて5分保持；流速：1 mL/min.

条件F：

カラム：SUNFIRE C18, 4.6 x 150 mm, 3.5 micron；移動相A：5 : 95 アセトニトリル：水(0.05% TFAを含む)；移動相B：95 : 5 アセトニトリル：水(0.05% TFAを含む)；グラジエント：25分かけて10~100%B、次いで100%Bにて5分保持；流速：1 mL/min.

条件G：

カラム：Ascentis Express C18(4.6X50)mm, 2.7 μ m；移動相A：5 : 95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95 : 5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；温度：45 ；グラジエント：4分かけて0~100%；流速：4.00 mL/min.

条件H：

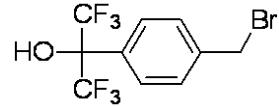
カラム：Ascentis Express C18(2.1X50)mm, 2.7 μ m；移動相A：5 : 95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95 : 5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：3.4分かけて0~100%；流速：1.11 mL/min.

【0123】

実施例1

4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)テトラヒドロ-2H-ピラン

工程A：2-(4-(ブロモメチル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール
【化24】



N-ブロモスクシンイミド(13.79 g, 77 mmol)および2,2'-アゾビス(2-メチルプロピオニトリル)(0.025 g, 0.155 mmol)を、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(p-トリル)プロパン-2-オール(20.00 g, 77 mmol)/四塩化炭素(80 mL)の溶液に加えた。得られる懸濁液を、窒素下にて4時間還流加熱して、室温に冷却して、セライトを通して濾過した。フィルターケーキを、エーテルで濯いだ。濾液を減圧濃縮した。残留物を、エーテル(100 mL)およびヘキサン(50 mL)で処理して、15分間攪拌して、濾過した。濾液を、減圧濃縮して、真空乾燥させて、粗生成物(27.07 g)を褐色液体として得た。¹H NMR分析により、2-(4-(ブロモメチル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール、未反応1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(p-トリル)プロパン-2-オールおよび2-(4-(ジブロモメチル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オールの69 : 15 : 16モル比が示された。混合物を、更なる精製をせずに使用して、目的とする2-(4-(ブロモメチル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オールが~70%純度であると推定した。

【0124】

10

20

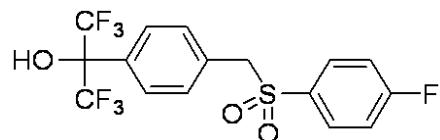
30

40

50

工程B : 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(4-((フェニルスルホニル)メチル)フェニル)プロパン-2-オール

【化25】

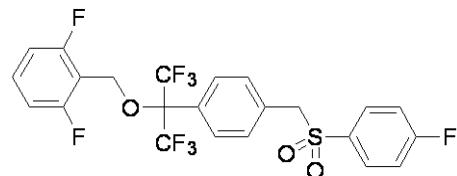


ナトリウム 4-フルオロベンゼンスルフィネート(12.62 g, 69.3 mmol)を、少量ずつ2-(4-(プロモメチル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール(20.00 g, 工程Aからの~70%純度)/N,N-ジメチルホルムアミド(80 mL)の攪拌溶液に加えた。混合物は、添加中にわずかに上昇した。周囲温度で6時間後に、混合物を、酢酸エチル(1 L)で希釈して、水(3x200 mL)、塩水(100 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。残留物を、ジクロロメタン(40 mL)に溶解して、ヘキサン(400 mL)で磨碎し、30分間攪拌して、濾過した。フィルターを、ヘキサン(100 mL)で洗い、真空下で乾燥させて、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(4-((フェニルスルホニル)メチル)フェニル)プロパン-2-オール(14.84 g, 82%収率)を白色固体として得た。LC/MS (M+23) : 439.2 ; 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 7.64 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.20 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.15 - 7.06 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.59 (s, 1H).

【0125】

工程C : 1,3-ジフルオロ-2-(((1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(4-(((4-フルオロフェニル)スルホニル)メチル)フェニル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)ベンゼン

【化26】



N,N-ジメチルホルムアミド(120 mL)中の、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(4-(((4-フルオロフェニル)スルホニル)メチル)フェニル)プロパン-2-オール(12.625 g, 30.3 mmol)、2-(プロモメチル)-1,3-ジフルオロベンゼン(6.59 g, 31.8 mmol)および炭酸カリウム(12.57 g, 91 mmol)の混合物を、窒素下にて、室温で22時間攪拌した。混合物を、飽和塩化アンモニウム(100 mL)を用いてクエンチして、酢酸エチル(800 mL)で希釈して、水(3x100 mL)、塩水(50 mL)で洗い、乾燥して(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧濃縮した。残留物を、ジクロロメタン(20 mL)およびトルエン(40 mL)で処理して、超音波処理して、ヘキサン(500 mL)で磨碎して、15分間攪拌して、濾過した。フィルターを、ヘキサン(100 mL)で洗い、真空乾燥させて、第一バッチの1,3-ジフルオロ-2-(((1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)メチル)フェニル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)ベンゼン(14.881 g)を白色固体として得た。濾液を濃縮した。5~30%酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、第2バッチの目的とする生成物(0.735 g)を白色固体として得た。生成物の合わせた量は15.616 g(95%収率)であった。LC/MS (M+18) : 560.2 ; LC 保持時間 : 4.460分(HPLC分析の方法A) ; 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 7.68 - 7.57 (m, 4H), 7.37 (tt, J=8.4, 6.4 Hz, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 7.15 - 7.07 (m, 2H), 7.01 - 6.91 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.36 (s, 2H).

【0126】

工程D : 4-(4-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)テトラヒドロ-2H-ピラン

10

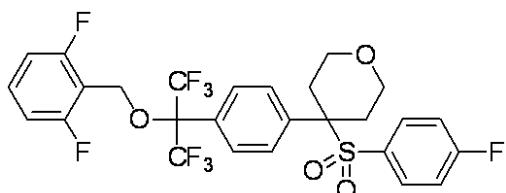
20

30

40

50

【化27】



水素化ナトリウム(13.27 mg, 0.332 mmol, 鉛油中で60% 懸濁液)を、N,N - ジメチルホルムアミド(1 mL)中で、1,3-ジフルオロ-2-(((1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-((4-フルオロフェニル)スルホニル)メチル)フェニル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)ベンゼン(18 mg, 0.033 mmol)および1-ヨード-2-(2-ヨードエトキシ)エタン(32.4 mg, 0.100 mmol)の溶液に加えた。室温で1時間後に、LCMS分析により、反応の完了を判定した。混合物を、飽和塩化アンモニウム(1 mL)でクエンチして、酢酸エチル(20 mL)で希釈して、水(2x5 mL)、塩水(5 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧濃縮した。5~40% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、実施例1(17.4 mg, 81%収率)を白色固体として得た。LC/MS (M+18) : 630.1 ; LC 保持時間 : 4.54 1分(HPLC分析の方法A) ; 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 7.63 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.44 - 7.31 (m, 3H), 7.28 - 7.19 (m, 2H), 7.03 - 6.89 (m, 4H), 4.73 (s, 2H), 4.07 - 3.96 (m, J=11.8, 1.7 Hz, 2H), 3.37 (t, J=11.2 Hz, 2H), 2.77 - 2.62 (m, 2H), 2.45 (d, J=12.3 Hz, 2H). 10

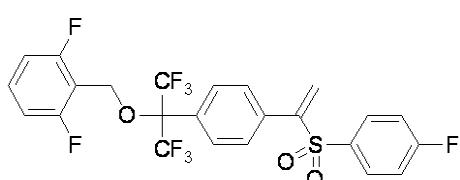
【0127】

実施例2

(3-(4-(2-(2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピペリジン-1-イル)(4-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)メタノン

工程A : 1,3-ジフルオロ-2-(((1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-((4-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ビニル)フェニル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)ベンゼン

【化28】

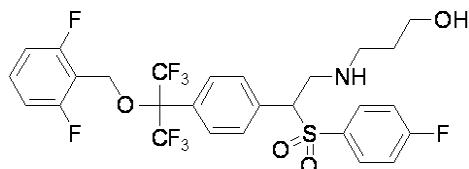


無水酢酸(10.35 mL, 110 mmol)を、室温で、N,N - ジメチルホルムアミド(140 mL)中で、1,3-ジフルオロ-2-(((1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-((4-フルオロフェニル)スルホニル)メチル)フェニル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)ベンゼン(14.88 g, 27.4 mmol, 実施例1の工程Cから)およびN,N,N',N'-テトラメチルメタンジアミン(14.97 mL, 110 mmol)の溶液に加えた。反応フラスコを、コンデンサーに備え付けて、60 の油浴中に置いて、窒素下にて5時間攪拌した。追加のN,N,N',N'-テトラメチルメタンジアミン(14.97 mL, 110 mmol)および無水酢酸(10.35 mL, 110 mmol)を滴加して、混合物を、60 で15時間攪拌した。追加の無水酢酸(5 mL)を加えた。60 で1時間後に、混合物を、酢酸エチル(1.2 L)で希釈して、飽和重炭酸ナトリウム(3x200 mL)、水(200 mL)、塩水(200 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。5~25% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、純粋でない1,3-ジフルオロ-2-((1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ビニル)フェニル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)ベンゼンを褐色固体(8.834 g)として得た。この物質を、さらなる精製をせずに次反応に用いた。 40

【0128】

工程B：3-((2-(4-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロブロパン-2-イル)フェニル)-2-((4-フルオロフェニル)スルホニル)エチル)アミノ)プロパン-1-オール

【化29】



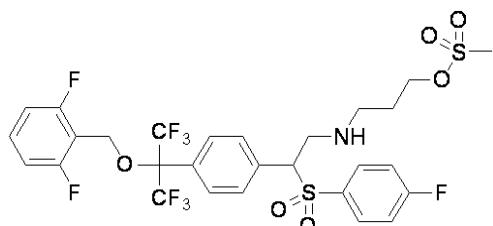
10

窒素雰囲気下にて、25 mL 乾燥丸底フラスコ内で、無水テトラヒドロフラン(2 mL)中の、1,3-ジフルオロ-2-(((1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-((4-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ビニル)フェニル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)ベンゼン(20 mg, 0.036 mmol)および3-アミノプロパン-1-オール(3.25 mg, 0.043 mmol)の溶液を、25 で12時間攪拌した。テトラヒドロフランを減圧蒸発した後に、残留物を、Prep-HPLCにより精製して、3-((2-(4-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロブロパン-2-イル)フェニル)-2-((4-フルオロフェニル)スルホニル)エチル)アミノ)プロパン-1-オール(9.23 mg, 41%収率)を白色固体として得た。LC/MS (M+1) : 630.7 ; LC 保持時間 : 1 3.30 min (HPLC分析の方法F) ; 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) : ppm 7.65-7.50(m, 5H), 7.46 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.87 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 4.61 (q, J = 10 Hz, 2H), 4.30-4.28 (m, 1H), 3.43 - 3.19 (m, 3H), 2.60-2.45 (m, 2H), 1.65 (br-S, 1H), 1.43 (t, J = 6.4 Hz, 2H) ; 19F NMR (376 MHz) : -70.01, -104.69, -115.03.

【0129】

工程C：3-((2-(4-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロブロパン-2-イル)フェニル)-2-((4-フルオロフェニル)スルホニル)エチル)アミノ)プロピルメタンスルホネート

【化30】



30

100 mL丸底フラスコ内において、3-((2-(4-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロブロパン-2-イル)フェニル)-2-((4-フルオロフェニル)スルホニル)エチル)アミノ)プロパン-1-オール(200 mg, 0.318 mmol)/乾燥ジクロロメタン(10 mL)の溶液を、不活性雰囲気において、0 に冷却した。これに、塩化メタンスルホニル(0.030 mL, 0.381 mmol)、続いてトリエチルアミン(0.053 mL, 0.381 mmol)を加えた。反応混合物を、25 で3時間攪拌して、次いで減圧下にて濃縮した。残留物を、ヘキサン(10 mL)で処理して、10分間激しく攪拌した。透明なヘキサン層を静注した。ヘキサンを用いる同様の洗いを、3回繰り返した。固体残留物を、真空乾燥させて、粗製3-((2-(4-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロブロパン-2-イル)フェニル)-2-((4-フルオロフェニル)スルホニル)エチル)アミノ)プロピルメタンスルホネート(218 mg)を黄色の固体として得た。粗製物質を、精製せずに次工程に用いた。LC/MS (M+1) : 70 8.3.

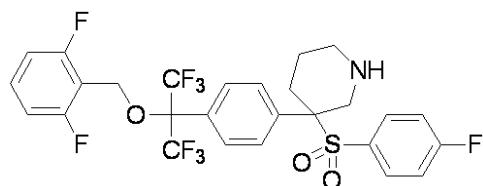
【0130】

工程D：3-(4-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロブロパ

50

ン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピペリジン

【化31】



粗製3-((2-(4-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)エチル)アミノ)プロピルメタンスルホネート(218 mg, 工程Cから)/乾燥テトラヒドロフラン(10 mL)の溶液に、0

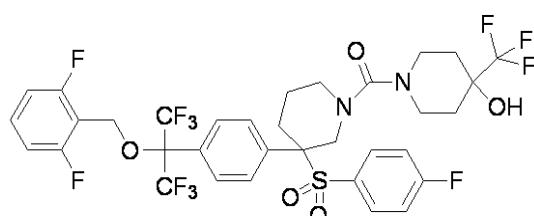
で、不活性雰囲気下にて、カリウム *tert*-ブトキシド(34.6 mg, 0.308 mmol)を加えた。室温で3時間攪拌した後に、テトラヒドロフランを、減圧下でエバポレートした。残留物を、水(25 mL)で希釈して、酢酸エチル(3x25 mL)で抽出した。有機相を合わせて、水(2 x20 mL)、塩水(40 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸ナトリウム)、濾過して、減圧濃縮した。

粗製物質を、Prep-HPLC精製(TFA方法)に付して、3-((2-(4-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピペリジンTFA塩(129.4 mg, 2工程にわたり58%収率)をオフホワイトの固体として得た。LC/MS (M+1) : 612.5 ; LC 保持時間 : 9.59 min (HPLC分析の方法D) ; 1H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) : ppm 9.18 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.63-7.53 (m, 5H), 7.34-7.19 (m, 6H), 4.66 (dd, J = 15.6, 10 Hz, 2H), 4.36 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.20-3.00 (m, 2H), 2.74 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.53-2.51 (m, 1H), 1.98 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 13.6 Hz, 1H).

【0131】

工程E : (3-((2-(4-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピペリジン-1-イル)(4-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)メタノン

【化32】



ヒューニッヒ塩基(0.015 mL, 0.085 mmol)を、ジクロロメタン(1 mL)中の3-((2-(4-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピペリジンTFA塩(14 mg, 0.017 mmol, 88%純度)および4-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-カルボニルクロリド(11.80 mg, 0.051 mmol)の懸濁液に加えた。室温で1時間後に、混合物を、水酸化アンモニウム(1滴)を用いてクエンチして、5分間攪拌して、減圧下にて濃縮した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した : Column : Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5-μm 粒子 ; 移動相A : 5 : 95 アセトニトリル : 水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む) ; 移動相B : 95 : 5 アセトニトリル : 水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む) ; グラジエント : 15分かけて35 ~ 100% B、次いで100% Bで5分保持 ; 流速 : 20 mL/min. 目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させて、実施例2(11.7 mg, 81% 収率)を得た。LC/MS (M+1) : 807.2 ; LC 保持時間 : 2.38 min(HPLC分析の方法B) ; 1H NMR (500 MHz, 1 : 1 の CDCl₃-CD₃ODの混合物) ppm 7.68 - 7.51 (m, 2H), 7.49 - 7.23 (m, 5H), 7.03 (dt, J=11.4, 8.3 Hz, 4H), 4.76 - 4.63 (m, 3H), 3.68 - 3.42 (m, 3H), 3.22 - 2.79 (m, 5H), 2.62 - 2.44 (m, 1H), 1.96 - 1.76 (m, 2H), 1.68 - 1.54 (m, 2H), 1.50 - 1.27

10

20

30

40

50

(m, 2H).

【0132】

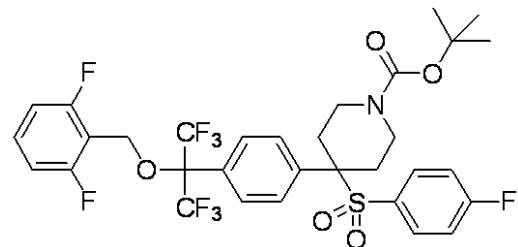
実施例3

1-(4-(4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピペリジン-1-カルボニル)ピペラジン-1-イル)エタノン

工程A: tert - ブチル 4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化33】

10



1,3-ジフルオロ-2-(((1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)オキシ)メチル)ベンゼン(2.00 g, 3.69 mmol), 実施例1の工程Cから)/乾燥N,N - ジメチルホルムアミド(20 mL)の溶液を、不活性雰囲気において、0 に冷却した。これに、水素化ナトリウム(0.195 g, 8.11 mmol)、次いでtert - ブチル ビス(2-クロロエチル)カルバメート(0.893 g, 3.69 mmol)を加えた。反応混合物を、25 に到達させて、さらに3時間攪拌した。出発物質はそのまま残っていた(TLC分析により裏づけられる)。反応混合物を、60 で12時間加熱した。室温まで冷却して、水(20 mL)でクエンチした後に、混合物を、酢酸エチル(3x25 mL)で抽出した。有機相を合わせて、次に水(2x50 mL)、塩水(30 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸ナトリウム)、減圧濃縮して、粗生成物(2.39 g)を得た。LCMS分析により、tert - ブチル 4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピペリジン-1-カルボキシレートが30%形成したことが示された。粗製物質は、この時点では精製されず、次工程に直接用いられた。LC/MS (M-55) : 656.

20

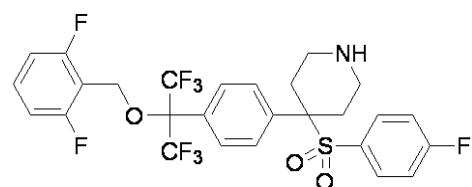
【0133】

30

工程B: 4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピペリジン

【化34】

6.



40

塩化水素(20.20 mL, 81 mmol)の4M ジオキサン溶液中の、粗製tert - ブチル 4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(2.39 g, 工程Aから)の溶液を、室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧蒸発させた後に、残留物を、最小量のメタノールで溶解して、ジエチルエーテルで磨碎した。得られるオフホワイトの沈殿物を、濾過により回収して、Prep-HPLC(TFA 方法)によりさらに精製して、4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピペリジンTFA塩(440 mg, 2工程に対して17% 収率

50

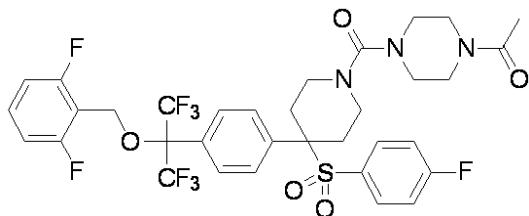
)を白色固体として得た。LC/MS (M+1) : 612 ; LC保持時間 : 24.77分(HPLC分析の方法E) ; ^1H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) : ppm 8.58 (br-S, 1H), 8.39 (br-S, 1H), 7.63-7.56 (m, 5H), 7.32 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 7.23 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.40 (d, J = 12 Hz, 2H), 2.82 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 2.70-2.49 (m, 4H) ; ^{19}F NMR (376 MHz) : -69.97, -74.03, -103.5, -114.9.

【0134】

工程C : 1-(4-(4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピペリジン-1-カルボニル)ピペラジン-1-イル)エタノン

【化35】

10



ヒューニッヒ塩基(0.015 mL, 0.087 mmol)を、ジクロロメタン(1 mL)中の4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピペリジンTFA塩(15 mg, 0.017 mmol, 84%純粋)および4-アセチルピペラジン-1-カルボニルクロリド(9.93 mg, 0.052 mmol)の懸濁液に加えた。室温で1時間後に、混合物を水酸化アンモニウム(1滴)でクエンチして、5分攪拌して、減圧濃縮した。粗製物質を、以下の条件に従って、分取LC/MSにより精製した：Column : Waters XBridge Shield RP18, 19 x 250 mm, 5 μm 粒子；移動相A : 5 : 95 アセトニトリル : 水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B : 95 : 5 アセトニトリル : 水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント : 25分かけて25 ~ 65% B、次いで65% Bで10分間保持；流速 : 20 mL/min. 目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させて、実施例3(10.5 mg, 79%収率)を得た。LC/MS (M+1) : 766.0 ; LC 保持時間 : 2.08 min(HPLC分析の方法B) ; ^1H NMR (500 MHz, 1 : 1 CDCl₃-CD₃ODの混合物) ppm 7.66 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.51 - 7.37 (m, 4H), 7.09 - 6.96 (m, 5H), 4.73 (s, 2H), 3.83 (d, J=13.6 Hz, 2H), 3.65 - 3.58 (m, 2H), 3.57 - 3.50 (m, 2H), 3.33 - 3.29 (m, 2H), 3.28 - 3.22 (m, 2H), 2.92 - 2.80 (m, 2H), 2.70 - 2.61 (m, 2H), 2.60 - 2.51 (m, 2H), 2.13 (s, 3H).

20

【0135】

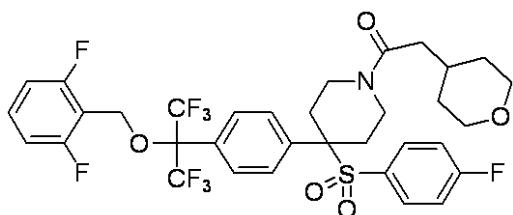
実施例4

30

1-(4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピペリジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エタノン

【化36】

40



ヒューニッヒ塩基(8.57 μl , 0.049 mmol)を、室温で、アセトニトリル(0.5 mL)中の4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピペリジン(10 mg, 0.016 mmol)、2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)酢酸(2.83 mg, 0.020 mmol)および(ベンゾトリアゾー

50

ル-1-イルオキシ)トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩(8.68 mg, 0.020 mmol)の混合物に加えた。室温で1時間後に、LCMS分析により、反応が完了したことが示された。粗製物質を、以下の条件に従って分取LC/MSにより精製した：Column： Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μ m 粒子；移動相A：5 : 95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95 : 5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20分かけて30～100%B、次いで100%Bで5分保持；流速：20 mL/min. 目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させて、実施例4(7.7 mg, 62% 収率)を得た。LC/MS (M+1) : 738.2 ; LC 保持時間 : 2.30 min (HPLC分析の方法B) ; ^1H NMR (500MHz, 1 : 1の CDCl_3 - CD_3OD 混合物) ppm 7.64 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.47 - 7.39 (m, 3H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 7.06 - 6.96 (m, 4H), 4.71 (s, 2H), 4.25 (s, 1H), 4.05 (d, $J=13.9$ Hz, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 2H), 3.46 - 3.37 (m, 2H), 3.04 (t, $J=12.1$ Hz, 1H), 2.73 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 2.67 - 2.55 (m, 2H), 2.52 - 2.24 (m, 4H), 2.06 - 1.93 (m, 1H), 1.72 - 1.59 (m, 2H), 1.39 - 1.24 (m, 2H). 10

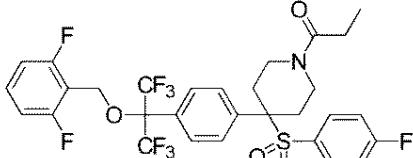
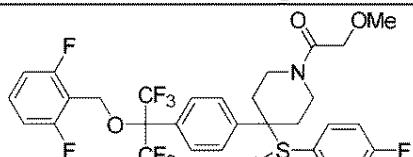
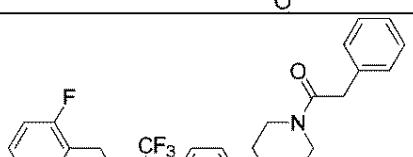
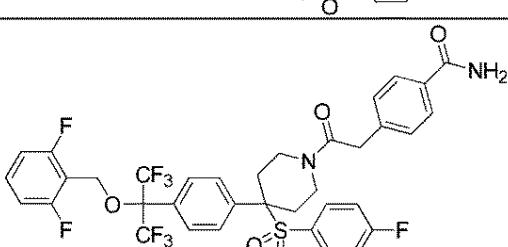
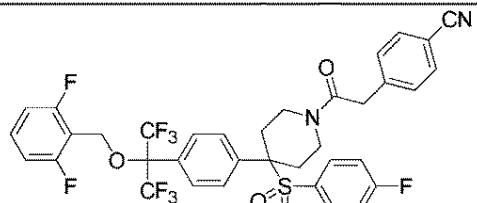
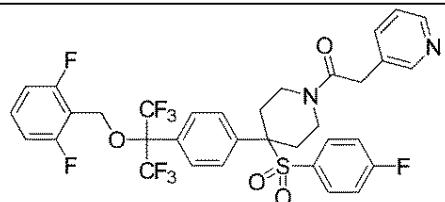
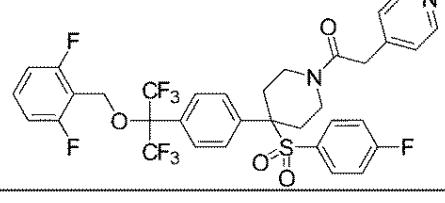
【0136】

以下の表1における実施例を、適切なアミン中間体を置き換えて、上記実施例に概説された手法と同じ手法で製造した。

表1

【表 1 - 1】

表 1

実施例番号	構造	MS 観測値(M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 法
5		668.10	2.13	B
6		684.10	2.14	B
7		730.20	2.37	A
8		773.3	2.14	B
9		741.2	2.28	B
10		731.3	2.13	B
11		731.3	2.12	B

10

20

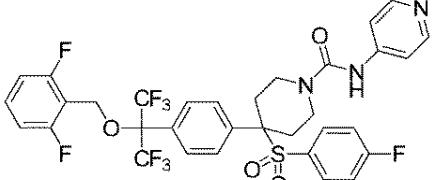
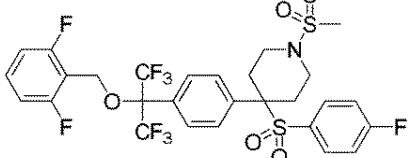
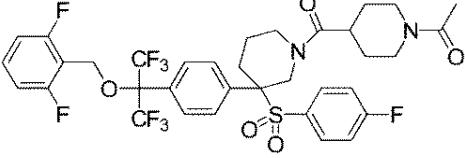
30

40

【表 1 - 2】

実施例番号	構造	MS 観測値(M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 法
12		717.2	2.14	C
13		766.3	1.99	B
14		765.2	2.22	B
15		724.3	2.19	B
16		670.2	2.32	C
17		746.1	2.55	B
18		683.2	2.15	B
19		711.2	2.35	B

【表1-3】

実施例番号	構造	MS観測値(M+1)	HPLC保持時間(分)	HPLC法
20		732.2	2.14	B
21		690.1	2.38	C
22		765.2	2.23	B

【0137】

一般的なROR SPA結合アッセイ

リガンド候補とRORとの結合は、シンチレーションプロキシミティアッセイ(SPA)の結合アッセイを用いて、 $[^3\text{H}]$ 25-ヒドロキシコレステロール(Perkin Elmer NET674250UC)との競合により計測した。N末端Hisタグを付けたヒトRORのリガンド結合ドメイン(A262-S507)は、E. coliで発現され、ニッケルアフィニティクロマトグラフィーを用いて精製された。15ug/ウェルのROR(A262-S507)は、室温で10分間、PBS緩衝溶液(0.5% 脂肪酸不含BSA(Gemini Bio-Products, Cat. #700-107P)および0.1% グリセロール(Sigma Cat# G5516)を含有)(Invitrogen # 14190-144)中で、3倍の連続希釈物中で種々の濃度の試験化合物と共に、16.6 μM~0.28 nMの範囲の最終濃度にてインキュベーションされた。その後、10nMの $[^3\text{H}]$ 25-ヒドロキシコレステロールを添加して、この反応を10分間インキュベートした。銅 His-TAG SPA Beads(Perkin Elmer-Cat # RPNQ0095)(10mg/mL)を加えて、混合物を60分間インキュベートした。この反応を、TopCount Microplate scintillation plate reader(Perkin Elmer)にて読み取った。濃度範囲にわたる試験化合物の競合データは、試験化合物の非存在にて特異的に結合した放射性リガンドの%阻害として(全シグナルの%)プロットした。非特異的結合について校正した後に、IC₅₀値を決定した。IC₅₀値を、 $[^3\text{H}]$ 25-ヒドロキシコレステロールの特異的結合を50%まで低下させるために必要な試験化合物の濃度として定義して、4パラメータロジスティック方程式を用いて計算して、正規化データを適合させた。ROR結合アッセイにおける本発明の幾つかの化合物のIC₅₀値は以下に示される。

【0138】

【表 2 - 1】

実施例#	ROR γ 結合 IC ₅₀ , uM
1	0.170
2	2.630
3	0.219
4	0.057
5	0.093
6	0.062
7	0.166
8	0.167
9	1.387
10	0.148
11	0.195
12	0.191
13	0.340
14	0.314
15	0.056
16	0.140
17	0.488
18	0.063
19	0.128
20	0.093
21	0.118

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P	37/08	(2006.01) A 6 1 P 37/08
A 6 1 P	35/00	(2006.01) A 6 1 P 35/00
A 6 1 P	43/00	(2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P	37/02	(2006.01) A 6 1 P 37/02
C 0 7 D	401/06	(2006.01) C 0 7 D 401/06
A 6 1 K	31/497	(2006.01) A 6 1 K 31/497
A 6 1 K	31/4523	(2006.01) A 6 1 K 31/4523
A 6 1 K	31/453	(2006.01) A 6 1 K 31/453
A 6 1 K	31/445	(2006.01) A 6 1 K 31/445
C 0 7 D	405/06	(2006.01) C 0 7 D 405/06
A 6 1 K	31/451	(2006.01) A 6 1 K 31/451

(72)発明者 ジンウー・ドワン

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

(72)発明者 ティ・ジー・ムラリ・ダール

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

(72)発明者 ピン・ジアン

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

(72)発明者 アナンタ・カルマカル

インド 5 6 0 0 9 9 カルナタカ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・フォース・フェイズ、ビオコン・パーク、プロット・ナンバーズ 2 アンド 3、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内

(72)発明者 アルン・クマール・グプタ

インド 5 6 0 0 9 9 カルナタカ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・フォース・フェイズ、ビオコン・パーク、プロット・ナンバーズ 2 アンド 3、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内

(72)発明者 ジョンホイ・ルー

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

審査官 佐溝 茂良

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 3 / 0 5 5 8 5 0 (WO , A 1)

特表 2 0 0 4 - 5 3 3 4 2 8 (JP , A)

国際公開第 2 0 1 0 / 0 1 9 3 9 2 (WO , A 1)

Sisko, Joseph 他, An investigation of imidazole and oxazole syntheses using aryl-substituted TosMIC reagents, Journal of Organic Chemistry, 2 0 0 0 年, 65(5), 1516-1524

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 0 7 D 2 0 1 / 0 0 - 5 2 1 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

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