

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6204985号
(P6204985)

(45) 発行日 平成29年9月27日 (2017.9.27)

(24) 登録日 平成29年9月8日 (2017.9.8)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 231/56 (2006.01)

C O 7 D 231/56

F

C O 7 D 401/04 (2006.01)

C O 7 D 401/04

C S P

C O 7 D 403/04 (2006.01)

C O 7 D 403/04

C O 7 D 471/04 (2006.01)

C O 7 D 471/04

1 O 6 Z

C O 7 D 519/00 (2006.01)

C O 7 D 519/00

3 1 1

請求項の数 20 (全 83 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-527570 (P2015-527570)
(86) (22) 出願日 平成25年8月14日 (2013.8.14)
(65) 公表番号 特表2015-526444 (P2015-526444A)
(43) 公表日 平成27年9月10日 (2015.9.10)
(86) 国際出願番号 PCT/US2013/054911
(87) 国際公開番号 W02014/028600
(87) 国際公開日 平成26年2月20日 (2014.2.20)
審査請求日 平成28年8月2日 (2016.8.2)
(31) 優先権主張番号 PCT/CN2012/080139
(32) 優先日 平成24年8月15日 (2012.8.15)
(33) 優先権主張国 中国 (CN)

(73) 特許権者 596129215
メルク・シャープ・アンド・ドーム・コー
ポレーション
Merck Sharp & Dohme
Corp.
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・O
7065-0907 ローウェイ、イース
ト・リンカーン・アベニュー・126
126 East Lincoln Av
enue, Rahway, New Jer
sey 07065-0907 U. S.
A.
(74) 代理人 100114188
弁理士 小野 誠

最終頁に続く

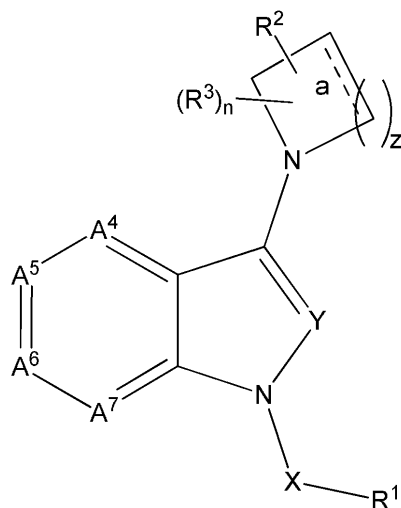
(54) 【発明の名称】 ROR γ T阻害剤としての3-アミノシクロアルキル化合物およびその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I :

【化1】



[式中、

a は、結合であるかまたは結合が存在せず；

z は、1、2 または 3 であり；

X は、 CH_2 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 CHR^b であり；

Y は、 CH または N または CR^a であり；

n = 0、1、2、3 または 4 であり；

A^4 は、 CR^4 または N であり；

A^5 は、 CR^5 または N であり；

A^6 は、 CR^6 または N であり；

A^7 は、 CR^7 または N であり；

ただし、2 個を超える $\text{A}^4 - \text{A}^7$ は、 N とはなり得ず；

R^a は、 (C_{1-4}) アルキルであり；

R^b は、 (C_{1-4}) アルキルであり；

R^1 は、

(i) (C_{3-12}) カルボシクリル；または

(ii) 4 から 12 員ヘテロシクリル、

であって、(i) および (ii) はどちらも 1、2、3、4 または 5 個の R^8 で置換されていてもよく；

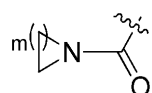
R^2 は、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル (C_{1-10}) アルキル、 (C_{1-10}) アルキルスルホキシアミノカルボニルまたはカルバモイルであり；

R^3 は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 (C_{1-3}) アルキル $\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、フェニル、 (C_{1-4}) アルキル、オキソまたは (C_{1-4}) アルコキシであり、ここで、 (C_{1-4}) アルキルおよび (C_{1-4}) アルコキシは 1 個以上のハロゲンで置換されていてもよく；

但し、z が 3 である場合には、a は結合が存在しないことを表すとともに 2 個の R^3 基は、z が 3 である場合に形成されるピペリジニル環の N 原子に隣接する 2 個の炭素に結合して 2 個の R^3 基が一緒になってピペリジニル環と共に 2 - または 3 - 炭素架橋を形成するようにアザビシクロ [3.2.1] オクタニルまたはアザビシクロ [3.3.1] ノナニル環を形成してもよく；

R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、独立して、H、ハロゲン、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、 (C_{1-3}) アルコキシ、 (C_{1-4}) アルキル、 (C_{0-10}) アルキル) アミノカルボニル、(ジ) (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニルまたはアミノ (C_{1-4}) アルキルであり、ここで、 (C_{1-3}) アルコキシ、 (C_{1-4}) アルキル、 (C_{0-10}) アルキル) アミノカルボニル、(ジ) (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニルおよびアミノ (C_{1-4}) アルキルは、1 個以上のハロゲン、ヒドロキシルもしくは (C_{1-3}) アルコキシで置換されていてもよい；または式：

【化 2】



[式中、m は 1、2、3 もしくは 4 である] を有する、 (C_{1-10}) アルキル、ハロゲン、アミノ、シアノ、ヒドロキシまたは (C_{1-3}) アルコキシの 1 つ以上で置換されていてもよい基、であり；

R^8 は、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、 $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})-$ 、 (C_{1-3}) アルコキシカルボニル、(ジ) (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル、 (C_{1-4}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{3-5}) ヘテロシクロアルキルまたは (C_{1-3}) アルコキシであり、ここで、 (C_{1-3}) アルコキシカルボニル、

10

20

30

40

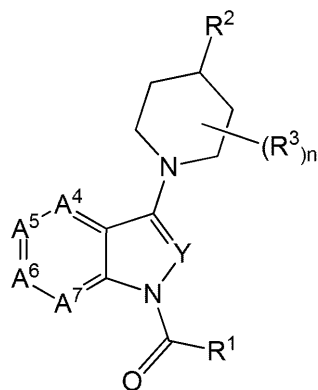
50

〔ジ〕(C₁ - 6)アルキルアミノカルボニル、(C₁ - 4)アルキルおよび(C₁ - 3)アルコキシは、1、2または3個のハロゲンで置換されていてもよい〕
に従う化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項2】

式I a：

【化3】



10

I a

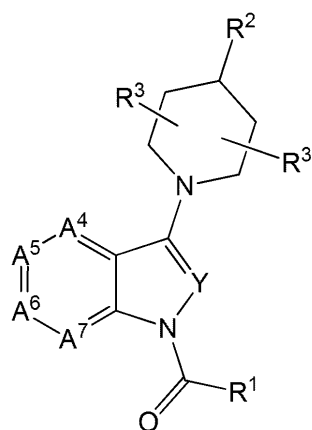
20

を有する請求項1に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項3】

式I b：

【化4】



30

I b

を有する請求項1に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項4】

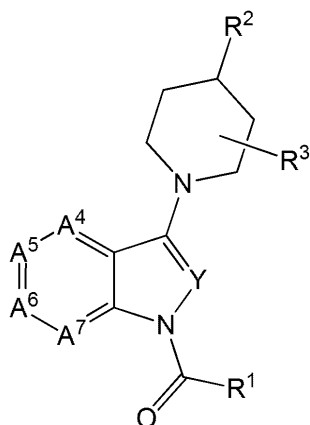
YがNである、請求項3に記載の化合物。

40

【請求項5】

式I c：

【化 5】



10

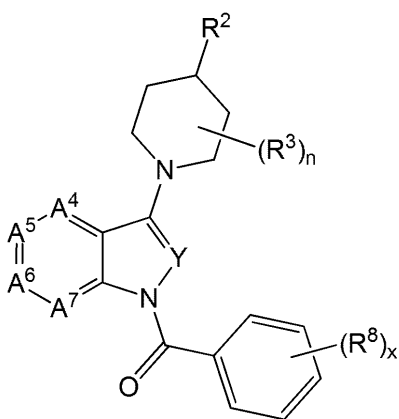
I c

を有する請求項 3 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 6】

式 I d :

【化 6】



20

I d

[式中、x は、1、2、3、4 または 5 である]

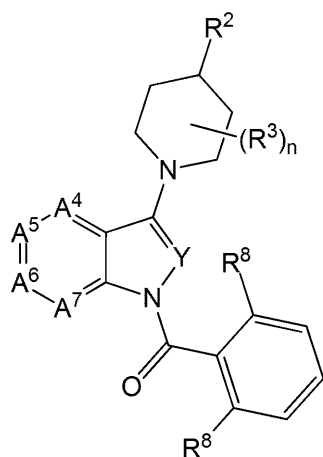
を有する請求項 2 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 7】

式 I e :

30

【化 7】



10

I e

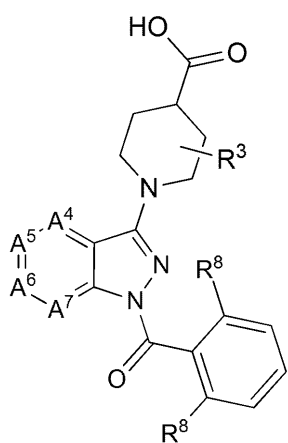
を有する請求項 6 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 8】

式 I f :

20

【化 8】



30

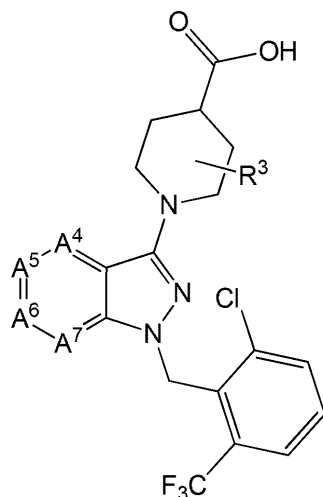
I f

を有する請求項 7 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 9】

式 I g :

【化 9】



10

I g

を有する請求項 8 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 10】

20

A⁴、A⁵、A⁶、A⁷ が、

(i) CR⁴、CR⁵、CR⁶、CR⁷、または

(ii) N、CR⁵、CR⁶、CR⁷ であり；

そして、Y が N である、請求項 1 から 3、または 5 から 7 のいずれかの請求項に記載の化合物。

【請求項 11】

R¹ が、1、2、3、4 または 5 個の R⁸ で置換されていてもよい (C₆₋₁₄) アリールである、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

R¹ が、1、2 または 3 個の R⁸ で置換されていてもよいフェニルである、請求項 11 に記載の化合物。

30

【請求項 13】

R² が C(O)OH である、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 14】

(3R, 4R および 3S, 4S) - 1 - (1 - { [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } - 1H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸；

8 - (1 - { [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } - 1H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - カルボン酸；

40

1 - (1 - { [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } - 4 - フルオロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) ピロリジン - 3 - カルボン酸；

(3R, 4R および 3S, 4S) - 1 - (1 - { [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } - 4 - フルオロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸；

1 - (1 - { [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } - 4 - フルオロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸；

1 - (1 - { [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } - 4 - フルオロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ピペリジン

50

- 4 - オール ;

1 - (1 - { [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 4 - フェニルピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

シス - 4 - [(1 - { [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸 ;

1 - (1 - { [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

[1 - (1 - { [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル] 酢酸 ;

1 - (1 - { [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - (1 - { [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - (1 - { [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - (1 - { [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 4 - フルオロピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - (1 - { [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - (1 - { [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 4 - オール ;

[1 - (1 - { [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) アゼチジン - 3 - イル] 酢酸 ;

1 - [1 - { [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } - 6 - (ジメチルカルバモイル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - [1 - { [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } - 6 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 4 - メチル - 1 H - インダゾール - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - シクロブチルベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

(3 R , 4 S および 3 S , 4 R) - 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

(3 R , 4 R および 3 S , 4 S) - 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

10

20

30

40

50

8 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボン酸 ;

(1 R , 5 S) - 9 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 9 - アザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 3 - カルボン酸 ;

1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 2 - エチルピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

(3 S , 4 R または 3 R , 4 S) - 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

(3 R , 4 S または 3 S , 4 R) - 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

(3 S , 4 R または 3 R , 4 S) - 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

(3 R , 4 S または 3 S , 4 R) - 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

(3 R , 4 R および 3 S , 4 S) - 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

(3 R , 4 R) - 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

(3 S , 4 R または 3 R , 4 S) - 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

(3 R , 4 S または 3 S , 4 R) - 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 2 - オキソピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

(S) - 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 6 - (2 - メチルピロリジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

(S) - 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシピロリジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

(R) - 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシピロリジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸、

10

20

30

40

50

および前記化合物の薬学的に許容されるその塩から選択される、化合物。

【請求項 15】

請求項 1 から 14 のいずれかの請求項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物、および 1 つ以上の医薬的に許容される賦形剤を含有する医薬組成物。

【請求項 16】

少なくとも 1 つの付加的な治療活性薬剤をさらに含有する、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

レチノイン酸受容体関連オーファン受容体 $t(ROR-T)$ によって媒介される疾患または症状の治療用の薬剤の製造における、請求項 1 から 14 のいずれかの請求項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用であって、前記疾患または症状が自己免疫疾患または炎症性疾患である、使用。

10

【請求項 18】

請求項 1 から 14 のいずれかの請求項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む、 $ROR-T$ によって媒介される疾患または症状の治療用の医薬組成物であって、前記疾患または症状が自己免疫疾患または炎症性疾患である、医薬組成物。

【請求項 19】

前記疾患または症状が、多発性硬化症、炎症性腸疾患、クローン病、強直性脊椎炎、乾癬、関節リウマチ、喘息、変形性関節症、川崎病、橋本甲状腺炎または粘膜リーシュマニア症である、請求項 18 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 20】

前記疾患または症状が、強直性脊椎炎または乾癬である、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

抗原提示細胞による活性化後、ナイーブ T ヘルパー細胞はクローン増殖を受け、最終的に Th1 および Th2 サブタイプなどのサイトカイン分泌エフェクター T 細胞に分化する。3 番目の異なるエフェクターサブセットが同定されており、これは、粘膜表面で細菌および真菌に対する免疫を与えるのに重要な役割を果たす (Kastlein et al., Annu. Rev. Immunol. 25: 221-242, 2007)。このエフェクター T ヘルパー細胞サブセットは、大量の IL-17/F、IL-21 および IL-22 を産生するその能力に基づいて区別することができ、Th17 と称される (Miossec et al., New Eng. J. Med. 2361: 888-898, 2009)。

30

【0002】

種々の T ヘルパーサブセットは、系統特異的マスター転写因子の発現を特徴とする。Th1 および Th2 エフェクター細胞は、それぞれ Tbet および GATA3 を発現する。レチノイン酸受容体関連オーファン受容体 (ROR) の胸腺細胞 / T 細胞特異的変異体、ROR-T は、Th17 細胞において高発現される (He et al., Immunity 9: 797-806, 1998)。ROR-T は、核内ホルモン受容体スーパーファミリーに属する (Hirose et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 205: 1976-1983, 1994)。ROR-T は、N 末端の最初の 21 個のアミノ酸を欠く ROR の切断型であり、多くの組織 (心臓、脳、腎臓、肺、肝臓および筋肉) で発現される ROR と異なり、リンパ系の細胞および胚性リンパ組織インデューサ細胞において独占的に発現される (Sun et al., Science 288: 2369-2372, 2000; Eberl et al., Nat Immunol. 5: 64-73, 2004)。

40

50

【0003】

ROR TのオープンリーディングフレームをGFP(緑色蛍光タンパク質)で置き換えたヘテロ接合ノックインマウスを用いた試験では、Th17サイトカインIL-17/FおよびIL-22を共発現している、小腸粘膜固有層(LP)のCD4+T細胞の約10%においてGFPの構成的発現を明らかにした(Ivanov et al., Cell 126:1121-1133, 2006)。ROR T欠損マウスでは、Th17細胞の数がLPにおいて著しく減少しており、Th17極性化条件下でのCD4+T細胞のインビトロ刺激は、IL-17発現の劇的な低減を生じさせた。これらの結果は、IL-17/FおよびIL-22の誘導をもたらした、ナイーブCD4+T細胞でのROR Tの強制発現によってさらに実証された(Ivanov et al., Cell 126:1121-1133, 2006)。前記試験は、Th17系統の分化と安定化におけるROR Tの重要性を明らかに示す。加えて、RORファミリー成員であるRORは、Th17の分化と安定化に關与することが示されている(Yang et al., Immunity 28:29-39, 2008)。

10

【0004】

最近、ROR Tは、非Th17リンパ系細胞において極めて重要な役割を果たすことが示された。これらの試験では、ROR Tは、Thy1、SCA-1およびIL-23Rタンパク質を発現する先天性リンパ系細胞において非常に重要であった。これらの先天性リンパ系細胞に依存するマウス大腸炎モデルでのROR の遺伝子破壊は、大腸炎の発症を予防した(Buonocore et al., Nature 464:1371-1375, 2010)。加えて、ROR Tは、肥満細胞などの他の非Th17細胞においても極めて重要な役割を果たすことが示された(Hueber et al., J. Immunol. 184:3336-3340, 2010)。最後に、ROR Tの発現およびTh17型のサイトカインの分泌が、リンパ組織インデューサ細胞、NK T細胞、NK細胞(Eberl et al., Nat. Immunol. 5:64-73, 2004)およびγ-T細胞(Sutton et al., Nat. Immunol. 31:331-341, 2009; Louten et al., J. Allergy Clin. Immunol. 123:1004-1011, 2009)に関して報告され、これらのサブタイプの細胞におけるROR Tの重要な機能を示唆した。

20

【0005】

IL-17産生細胞(Th17細胞または非Th17細胞のいずれか)の役割に基づき、ROR Tは、いくつかの疾患の病因における重要なメディエータとして同定されている(Louten et al., J. Allergy Clin. Immunol. 123:1004-1011, 2009; Annunziato et al., Nat. Rev. Rheumatol. 5:325-331, 2009)。これは、自己免疫疾患を代表するいくつかの疾患モデルを用いて確認された。マウスにおけるROR 遺伝子の遺伝的除去は、実験的自己免疫疾患、例えば実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)および大腸炎の発症を予防した(Ivanov et al., Cell 126:1121-1133, 2006; Buonocore et al., Nature 464:1371-1375, 2010)。

30

40

【0006】

ROR Tは、Th17細胞および非Th17細胞における重要なメディエータであることから、ROR Tの転写活性の拮抗作用は、関節リウマチ、乾癬、多発性硬化症、炎症性腸疾患、クローン病および喘息などの、しかしこれらに限定されない自己免疫疾患に有益な作用を及ぼすことが期待される(Annunziato et al., Nat. Rev. Immunol. 5:325-331, 2009; Louten et al., J. Allergy Clin. Immunol. 123:1004-1011, 2009)。ROR Tの拮抗作用はまた、Th17細胞のレベル上昇ならびに/またはIL-17、IL-22およびIL-23などのTh17の代表的サイトカインの高レベルを特徴とする他の疾患においても有益であり得る。このような疾患の例は、川崎病(Ji

50

a et al., Clin. Exp. Immunol. 162:131-137, 2010) および橋本甲状腺炎 (Figueroa-Vega et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 95:953-62, 2010) である。別の例には、粘膜リーシュマニア症などの、しかしこれに限定されない感染症が含まれる (Boaventura et al., Eur. J. Immunol. 40:2830-2836, 2010)。上記例の各々において、障害は、ROR の同時障害によって増強され得る。

【0007】

ROR T を調節する化合物が報告されている。アゴニストの例には、T0901317 および SR1078 が含まれる (Wang et al., ACS Chem. Biol. 5:1029-1034, 2010)。加えて、アンタゴニスト、例えば 7-酸素化ステロール (Wang et al., J. Biol. Chem. 285:5013-5025, 2009) および欧州特許出願公開第 2181710 号に記載されている化合物も、報告されている。

【0008】

数多くの免疫障害および炎症性障害が、世界中で何百万人もの患者を悩まし続けている。これらの障害を治療するうえで大きな進歩が為されてきたが、現在の治療は、例えば有害な副作用または不十分な効果のために、すべての患者に満足のいく結果を提供するわけではない。より良好な治療が必要とされる例示的な免疫障害の 1 つは乾癬である。乾癬を治療することを試みて様々な治療法が開発されてきた。しかしながら、乾癬のための従来の療法は、しばしば毒性の有害作用を有する。より良好な治療が必要とされる 1 つの例示的な炎症性障害は、関節リウマチである。この障害を治療するために数多くの治療法が開発されている。しかし、一部の患者は、現在の療法に対して抵抗性を発現する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【特許文献 1】欧州特許出願公開第 2181710 号明細書

【非特許文献】

【0010】

【非特許文献 1】Kastellein et al., Annu. Rev. Immunol. 25:221-242, 2007

【非特許文献 2】Miossec et al., New Eng. J. Med. 2361:888-898, 2009

【非特許文献 3】He et al., Immunity 9:797-806, 1998

【非特許文献 4】Hirose et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 205:1976-1983, 1994

【非特許文献 5】Sun et al., Science 288:2369-2372, 2000

【非特許文献 6】Eberl et al., Nat Immunol. 5:64-73, 2004

【非特許文献 7】Ivanov et al., Cell 126:1121-1133, 2006

【非特許文献 8】Yang et al., Immunity 28:29-39, 2008

【非特許文献 9】Buonocore et al., Nature 464:1371-1375, 2010

【非特許文献 10】Hueber et al., J. Immunol. 184:3336-3340, 2010

【非特許文献 11】Sutton et al., Nat. Immunol. 31:33

10

20

30

40

50

1 - 341, 2009

【非特許文献12】Louten et al., J. Allergy Clin. Immunol. 123:1004-1011, 2009

【非特許文献13】Annunziato et al., Nat. Rev. Rheumatol. 5:325-331, 2009

【非特許文献14】Ivanov et al., Cell 126:1121-1133, 2006

【非特許文献15】Annunziato et al., Nat. Rev. Immunol. 5:325-331, 2009

【非特許文献16】Jia et al., Clin. Exp. Immunol. 162:131-137, 2010 10

【非特許文献17】Figueroa-Vega et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 95:953-62, 2010

【非特許文献18】Boaventura et al., Eur. J. Immunol. 40:2830-2836, 2010

【非特許文献19】Wang et al., ACS Chem. Biol. 5:1029-1034, 2010

【非特許文献20】Wang et al., J. Biol. Chem. 285:5013-5025, 2009

【発明の概要】 20

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

したがって、免疫障害および炎症性障害のための改善された治療の必要性が存在する。本発明は、この必要性に取り組み、他の関連する利点を提供するものである。

【課題を解決するための手段】

【0012】

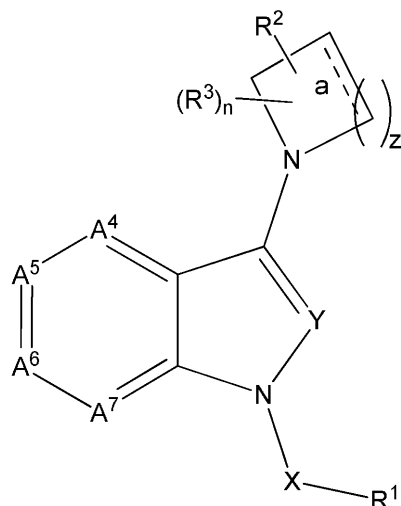
本発明は、ROR Tと共調節タンパク質との相互作用を変化させそれによりROR Tを介した転写活性に拮抗する化合物、ROR T媒介性疾患または症状、特に自己免疫疾患および炎症性疾患の治療のためのその使用、ならびに、このような化合物および医薬担体を含む医薬組成物、を提供する。 30

【発明を実施するための形態】

【0013】

本発明は、式I：

【化1】



【 0 0 1 4 】

[式中、

a は、結合であるかまたは結合が存在せず；

z は、1、2または3であり；

X は、 CH_2 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 CHR^b であり；Y は、 CH または N または CR^a であり；

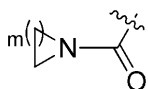
n = 0、1、2、3または4であり；

 A^4 は、 CR^4 または N であり； A^5 は、 CR^5 または N であり； A^6 は、 CR^6 または N であり； A^7 は、 CR^7 または N であり；ただし、1または2個を超える $\text{A}^4 - \text{A}^7$ は、 N とはなり得ず； R^a は、 (C_{1-4}) アルキルであり； R^b は、 (C_{1-4}) アルキルであり； R^1 は、(i) (C_{3-12}) カルボシクリル；または

(ii) 4 から 12 員ヘテロシクリル、

であって、(i) および (ii) は、どちらも 1、2、3、4 または 5 個の R^8 で置換されていてもよく； R^2 は、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシル、ハロ (C_{1-4}) アルキル、ヒドロキシカルボニル (C_{1-10}) アルキル、 (C_{1-10}) アルキルスルホキシアミノカルボニルまたはカルバモイルであり； R^3 は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 (C_{1-3}) アルキル $\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、フェニル、 (C_{1-4}) アルキル、オキソまたは (C_{1-4}) アルコキシであり、ここで、 (C_{1-4}) アルキルおよび (C_{1-4}) アルコキシは 1 個以上のハロゲンで置換されていてもよく；z が 3 である場合、a は結合が存在しないことを表し、そして 2 個の R^3 基は、z が 3 である場合に形成されるピペリジニル環の N 原子に隣接する 2 個の炭素に結合し、2 個の R^3 基が一緒になってピペリジニル環と共に 2 - または 3 - 炭素架橋を形成するように、アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタニルまたはアザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナニル環を形成してもよく； R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、独立して、H、ハロゲン、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、 (C_{1-3}) アルコキシ、 (C_{1-4}) アルキル、 (C_{0-10}) アルキル) アミノカルボニル、(ジ) (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニルまたはアミノ (C_{1-4}) アルキルであり、ここで、 (C_{1-3}) アルコキシ、 (C_{1-4}) アルキル、 (C_{0-10}) アルキル) アミノカルボニル、(ジ) (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニルおよびアミノ (C_{1-4}) アルキルは、1 個以上のハロゲン、ヒドロキシルもしくは (C_{1-3}) アルコキシで置換されていてもよい；または式：

【 化 2 】



【 0 0 1 5 】

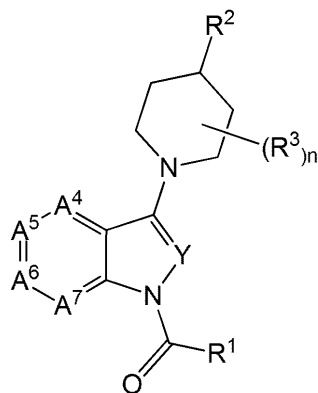
[式中、m は 1、2、3 もしくは 4 である] を有する、 (C_{1-10}) アルキル、ハロゲン、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、 (C_{1-3}) アルコキシの 1 つ以上で置換されていてもよい基、であり； R^8 は、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、 $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})-$ 、 (C_{1-3}) アルコキシカルボニル、(ジ) (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル、 (C_{1-4}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{3-5}) ヘテロシクロアルキ

ルまたは (C_{1-3}) アルコキシであり、ここで、(C_{1-3}) アルコシカルボニル、(ジ) (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル、(C_{1-4}) アルキルおよび (C_{1-3}) アルコキシは、1、2 または 3 個のハロゲンで置換されていてもよい] に従う化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0016】

式 I を有する化合物の 1 番目の実施形態では、式 I a :

【化 3】



10

I a

20

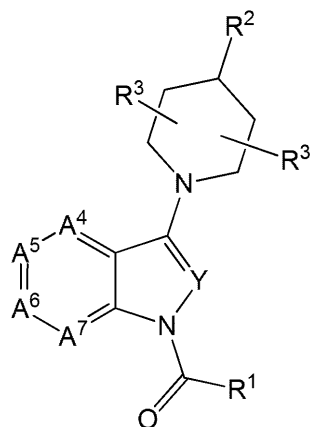
【0017】

を有する化合物およびその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

【0018】

式 I を有する化合物の 2 番目の実施形態では、式 I b :

【化 4】



I b

30

【0019】

を有する化合物およびその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

【0020】

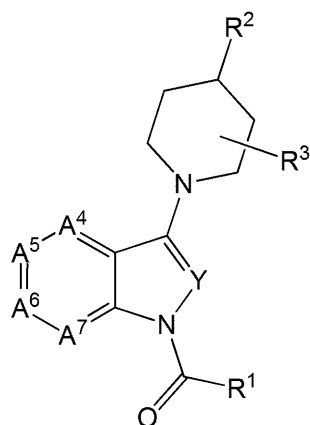
2 番目の実施形態の 1 番目のサブセットでは、Y が N である化合物である。

【0021】

2 番目の実施形態の 2 番目のサブセットでは、式 I c :

40

【化 5】



10

I c

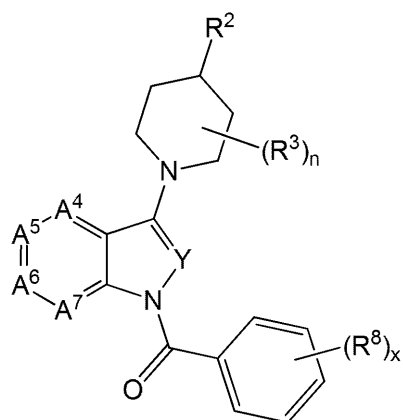
【 0 0 2 2 】

を有する化合物およびその医薬的に許容される塩または溶媒和物である。

【 0 0 2 3 】

1 番目の実施形態の 1 番目のサブセットでは、式 I d :

【化 6】



20

I d

【 0 0 2 4 】

[式中、x は、1、2、3、4 または 5 である]

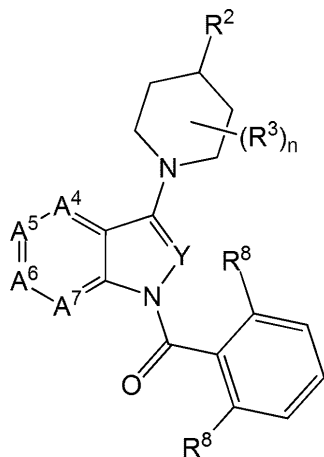
を有する化合物およびその医薬的に許容される塩または溶媒和物である。

【 0 0 2 5 】

式 I d を有する化合物のサブセットでは、式 I e :

30

【化 7】



10

I e

【 0 0 2 6 】

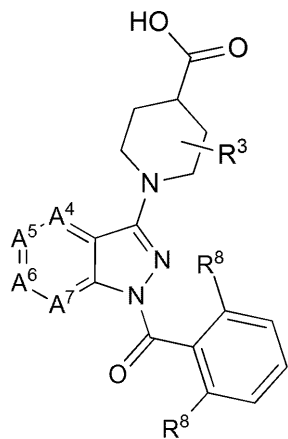
を有する化合物およびその医薬的に許容される塩または溶媒和物である。

【 0 0 2 7 】

式 I e を有する化合物のサブセットでは、式 I f :

【化 8】

20



30

I f

【 0 0 2 8 】

を有する化合物およびその医薬的に許容される塩または溶媒和物である。

【 0 0 2 9 】

式 I f を有する化合物のサブセットでは、式 I g :

Chemical structure of a substituted benzimidazole derivative. The benzimidazole core is substituted at the 2-position with a 4-(carboxymethyl)piperidine-1-yl group (R³) and at the 1-position with a 2-chloro-4-(trifluoromethyl)benzyl group. The benzimidazole ring is labeled with A⁴, A⁵, A⁶, and A⁷.

I g

を有する化合物およびその医薬的に許容される塩または溶媒和物である。

1 番目の実施形態の 2 番目のサブセットでは、 A^4 、 A^5 、 A^6 、 A^7 が、(i) CR^4 、 CR^5 、 CR^6 、 CR^7 ；(ii) N 、 CR^5 、 CR^6 、 CR^7 ；(iii) CR^4 、 N 、 CR^6 、 CR^7 ；(iv) CR^4 、 CR^5 、 N 、 CR^7 ；(v) CR^4 、 CR^5 、 CR^6 、 N ；(vi) N 、 N 、 CR^6 、 CR^7 ；(vii) CR^4 、 N 、 N 、 CR^7 ；(viii) CR^4 、 CR^5 、 N 、 N ；(ix) N 、 CR^5 、 N 、 CR^7 ；(x) CR^4 、 N 、 CR^6 、 N ；および (xi) N 、 CR^5 、 CR^6 、 N から成る群より選択される化合物である。

1 番目の実施形態の 3 番目のサブセットでは、 A^4 、 A^5 、 A^6 、 A^7 が、(i) CR^4 、 CR^5 、 CR^6 、 CR^7 、または (i i) N 、 CR^5 、 CR^6 、 CR^7 であり；そして、 Y が N である化合物である。

1 番目の実施形態の 4 番目のサブセットでは、 R^1 が、 $(i)(C_{3-7})$ シクロアルキルまたは (C_{3-5}) ヘテロシクロアルキル [どちらも 1 個以上の R^8 で置換されていてもよく、ここで、 R^8 は、ハロゲン、アミノ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $H_2NC(O)-$ 、 (C_{1-3}) アルコキシカルボニル、 $(ジ)(C_{1-6})$ アルキルアミノカルボニル、 (C_{1-4}) アルキルもしくは (C_{1-3}) アルコキシから選択され、ここで、 (C_{1-3}) アルコキシカルボニル、 $(ジ)(C_{1-6})$ アルキルアミノカルボニル、 (C_{1-4}) アルキルおよび (C_{1-3}) アルコキシは、1 個以上のハロゲンで置換されていてもよい] ; $(ii)(C_{2-9})$ ヘテロアリール [1 個以上の R^8 で置換されていてもよく、ここで、 R^8 は、ハロゲン、アミノ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $H_2NC(O)-$ 、 (C_{1-3}) アルコキシカルボニル、 $(ジ)(C_{1-6})$ アルキルアミノカルボニル、 (C_{1-4}) アルキルもしくは (C_{1-3}) アルコキシから選択され、ここで (C_{1-3}) アルコキシカルボニル、 $(ジ)(C_{1-6})$ アルキルアミノカルボニル、 (C_{1-4}) アルキルおよび (C_{1-3}) アルコキシは、1 個以上のハロゲンで置換されていてもよい] ; または、 $(iii)(C_{6-14})$ アリール [1 個以上の R^8 で置換されていてもよく、ここで R^8 は、ハロゲン、アミノ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $H_2NC(O)-$ 、 (C_{1-3}) アルコキシカルボニル、 $(ジ)(C_{1-6})$ アルキルアミノカルボニル、 (C_{1-4}) アルキルもしくは (C_{1-3}) アルコキシから選択され、ここで、 (C_{1-3}) アルコキシカルボニル、 $(ジ)(C_{1-6})$ アルキルアミノカルボニル、 (C_{1-4}) アルキル

$1 - 4$) アルキルもしくは (C_{1-3}) アルコキシは、1 個以上のハロゲンで置換されていてもよい] である化合物である。

【0034】

1 番目の実施形態の 5 番目のサブセットでは、 R^1 が、 (C_{2-9}) ヘテロアリール、または (ii) (C_{6-14}) アリールであって、1、2、3、4 もしくは 5 個の R^8 で置換されていてもよい、化合物である。さらなるサブセットでは、 R^8 は、ハロゲン、アミノ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 (C_{1-3}) アルコキシカルボニル、 (C_{1-4}) アルキル、 (C_{1-3}) アルコキシから選択され、ここで、 (C_{1-3}) アルコキシカルボニル、 (C_{1-4}) アルキルおよび (C_{1-3}) アルコキシは、1 個以上のハロゲンで置換されていてもよい。

10

【0035】

1 番目の実施形態の 6 番目のサブセットでは、 R^1 は、1、2、3、4 または 5 個の R^8 で置換されていてもよい、 (C_{6-14}) アリールである。さらなるサブセットでは、 R^8 は、ハロゲン、シアノ、 (C_{1-3}) アルコキシカルボニル、 (C_{1-4}) アルキルまたは (C_{1-3}) アルコキシから選択され、ここで (C_{1-3}) アルコキシカルボニル、 (C_{1-4}) アルキルおよび (C_{1-3}) アルコキシは、1、2 または 3 個のハロゲンで置換されていてもよい。

【0036】

1 番目の実施形態の 7 番目のサブセットでは、 R^1 は、各々が 1 個以上の R^8 で置換されていてもよい、フェニル、ナフチル、ピリジニル、キノリニル、ベンゾオキサジアゾリル、チオフェニル、イソオキサゾリルまたはベンゾチオフェニルである。さらなるサブセットでは、 R^8 は、ハロゲン、アミノ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 (C_{1-3}) アルコキシカルボニル、 (C_{1-4}) アルキルまたは (C_{1-3}) アルコキシから選択され、ここで、 (C_{1-3}) アルコキシカルボニル、 (C_{1-4}) アルキルおよび (C_{1-3}) アルコキシは、1 個以上のハロゲンで置換されていてもよい。

20

【0037】

1 番目の実施形態の 8 番目のサブセットでは、 R^1 は、1、2 または 3 個の R^8 で置換されていてもよい、フェニルである。さらなるサブセットでは、 R^8 は、ハロゲン、アミノ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 (C_{1-3}) アルコキシカルボニル、 (C_{1-4}) アルキルまたは (C_{1-3}) アルコキシから選択され、ここで、 (C_{1-3}) アルコキシカルボニル、 (C_{1-4}) アルキルおよび (C_{1-3}) アルコキシは、1 個以上のハロゲンで置換されていてもよい。

30

【0038】

1 番目の実施形態の 9 番目のサブセットでは、 R^2 は $C(O)OH$ である。

【0039】

式 I、I a、I b、I c、I d、I e、I f および I g の化合物のさらなる実施形態は、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 の 1 つが水素以外である化合物である。

【0040】

本発明はまた、 A^1 から A^4 、 R^1 から R^8 、Y、m、n、X および z についてのすべての特定の定義ならびに上記で定義された本発明の様々な態様におけるすべての置換基が、式 I の化合物の定義内の任意の組合せで存在する化合物に関する。

40

【0041】

本発明の化合物の非限定的な例には以下が含まれる：

$(3R, 4R$ および $3S, 4S) - 1 - (1 - \{ [2 - \text{クロロ} - 6 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{フェニル}] \text{カルボニル} \} - 1H - \text{ピラゾロ} [4, 3 - b] \text{ピリジン} - 3 - \text{イル}) - 3 - \text{メチルピペリジン} - 4 - \text{カルボン酸} ;$

$8 - (1 - \{ [2 - \text{クロロ} - 6 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{フェニル}] \text{カルボニル} \} - 1H - \text{ピラゾロ} [4, 3 - b] \text{ピリジン} - 3 - \text{イル}) - 8 - \text{アザビシクロ} [3.2.1] \text{オクタン} - 3 - \text{カルボン酸} ;$

$1 - (1 - \{ [2 - \text{クロロ} - 6 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{フェニル}] \text{カルボニル} \} - 4$

50

- フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) ピロリジン - 3 - カルボン酸 ;
 (3 R , 4 R および 3 S , 4 S) - 1 - (1 - { [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
 1 - (1 - { [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
 ;
 1 - (1 - { [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 4 - オール ;
 1 - (1 - { [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 4 - フェニルピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
 シス - 4 - [(1 - { [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸 ;
 1 - (1 - { [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
 [1 - (1 - { [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル] 酢酸 ;
 1 - (1 - { [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
 1 - (1 - { [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - カルボン酸 ;
 1 - (1 - { [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
 1 - (1 - { [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 4 - フルオロピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
 1 - (1 - { [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
 1 - (1 - { [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 4 - オール ;
 [1 - (1 - { [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) アゼチジン - 3 - イル] 酢酸 ;
 1 - [1 - { [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } - 6 - (ジメチルカルバモイル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
 1 - [1 - { [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } - 6 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
 ;
 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) ピロリジン - 3 - カルボン酸 ;
 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 4 - メチル - 1 H - インダゾール - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1 H - イ

10

20

30

40

50

ンダゾール - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - シクロブチルベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

(3 R , 4 S および 3 S , 4 R) - 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

(3 R , 4 R および 3 S , 4 S) - 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

8 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボン酸 ;

(1 R , 5 S) - 9 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 9 - アザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 3 - カルボン酸 ;

1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 2 - エチルピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

(3 S , 4 R または 3 R , 4 S) - 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

(3 R , 4 S または 3 S , 4 R) - 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

(3 S , 4 R または 3 R , 4 S) - 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

(3 R , 4 S または 3 S , 4 R) - 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

(3 R , 4 R および 3 S , 4 S) - 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

(3 R , 4 R) - 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

(3 S , 4 R または 3 R , 4 S) - 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

(3 R , 4 S または 3 S , 4 R) - 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 2 - オキソピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

10

20

30

40

50

(S) - 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 6 - (2 - メチルピロリジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

(S) - 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシピロリジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ; ならびに

(R) - 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシピロリジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸。

【 0 0 4 2 】

10

本明細書で用いられる用語はその通常の意味を有し、このような用語の意味は、その各々の存在で独立している。それにもかかわらず、別途記載されている場合を除き、以下の定義が、本明細書および特許請求の範囲を通じて適用される。化学名、一般名および化学構造は、同じ構造を表すために交換可能に使用され得る。ある化合物が化学構造と化学名の両方を用いて言及され、化学構造と化学名との間に不明確さが存在する場合は、構造が優先する。これらの定義は、特に指示されない限り、用語が単独で使用されるか他の用語と組み合わせて使用されるかに関わらず適用される。したがって、「アルキル」の定義は、「アルキル」ならびに「ヒドロキシアルキル」、「フルオロアルキル」、「アルコキシ」等の「アルキル」部分に適用される。

【 0 0 4 3 】

20

本明細書で使用される場合および本開示全体を通して、以下の用語は、特に指示されない限り、以下の意味を有すると理解される：

「アルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、その水素原子のうちの 1 個が指定数の炭素原子を有する結合で置き換えられている脂肪族炭化水素基を指す。種々の実施形態において、アルキル基は、例えば 1 から 6 個の炭素原子 (C₁ - C₆ アルキル) または 1 から 3 個の炭素原子 (C₁ - C₃ アルキル) を含む。アルキル基の非限定的な例には、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、sec - ブチル、イソブチル、tert - ブチル、n - ペンチル、ネオペンチル、イソペンチル、n - ヘキシル、イソヘキシルおよびネオヘキシルが含まれる。1 つの実施形態では、アルキル基は直鎖状である。別の実施形態では、アルキル基は分枝状である。

30

【 0 0 4 4 】

特に指定されない限り、「アルキル」は、指定数の炭素原子を有する、すべての異性体を含む分枝鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を包含し；例えば「C₁ - C₆ アルキル」(または「C₁ - C₆ アルキル」) は、ヘキシルアルキルおよびペンチルアルキル異性体、ならびに n - ブチル、イソブチル、sec - ブチルおよび t - ブチル、n - プロピルおよびイソプロピル、エチルおよびメチルのすべてを含む。「アルキレン」は、指定数の炭素を有し、2 つの末端鎖結合部を有する、すべての異性体を含む分枝鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を指し；例えば、「A - C₄ アルキレン - B」という用語は、例えば A - CH₂ - CH₂ - CH₂ - CH₂ - B、A - CH₂ - CH₂ - CH(CH₃) - CH₂ - B、A - CH₂ - CH(CH₂CH₃) - B、A - CH₂ - C(CH₃) (CH₃) - B 等を表す。「アルコキシ」は、酸素架橋によって連結された指示数の炭素原子の直鎖または分枝アルキル基を表し；例えば「C₁ - C₆ アルコキシ」には、- OCH₃、- OCH₂CH₃、- OCH(CH₃)₂、- O(CH₂)₅CH₃ 等が含まれる。

40

【 0 0 4 5 】

単に「置換されていない」とだけまたは「置換されている」とだけで別の具体的な注記がない限り、アルキル基は、置換されていないかまたは各炭素原子上で 1 から 3 個の、ハロ、C₁ - C₂₀ アルキル、CF₃、NH₂、N(C₁ - C₆ アルキル)₂、NO₂、オキソ、CN、N₃、- OH、- O(C₁ - C₆ アルキル)、C₃ - C₁₀ シクロアルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、(C₀ - C₆ アルキル)S(O)₀ .

50

$_2$ -、(C₀ - C₆ アルキル) S(O)₀₋₂ (C₀ - C₆ アルキル) -、(C₀ - C₆ アルキル) C(O) NH -、H₂ N - C(NH) -、H₂ N - C(O) (NH) -、- O (C₁ - C₆ アルキル) CF₃、(C₀ - C₆ アルキル) C(O) -、(C₀ - C₆ アルキル) OC(O) -、(C₀ - C₆ アルキル) O(C₁ - C₆ アルキル) -、(C₀ - C₆ アルキル) C(O)₁₋₂ (C₀ - C₆ アルキル) -、(C₀ - C₆ アルキル) OC(O) NH -、- NH(C₁ - C₆ アルキル) NHC(O) NH(C₁ - C₆ アルキル)、NHC(O) OC₁₋₆ アルキル、- NH(C₁ - C₆ アルキル) NH SO₂ (C₁ - C₆ アルキル)、- (C₀ - C₆ アルキル) NH SO₂ (C₁ - C₆ アルキル)、アリール、アラルキル、複素環、ヘテロシクリルアルキル、ハロ - アリール、ハロ - アラルキル、ハロ複素環、ハロ - ヘテロシクリルアルキル、シアノ - アリール、シアノ - アラルキル、シアノ複素環およびシアノ - ヘテロシクリルアルキルで置換されている。

10

【0046】

「アルケニル」という用語は、少なくとも1つの炭素 - 炭素二重結合を有し、指定数の炭素原子を有する直鎖または分枝炭素鎖を意味する。アルケニルの例には、ビニル、アリル、イソプロペニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、1 - プロペニル、2 - ブテニル、2 - メチル - 2 - ブテニル、2, 4 - ヘキサジエニル等が含まれるが、これらに限定されない。

【0047】

「アルキニル」という用語は、少なくとも1つの炭素 - 炭素三重結合を有し、指定数の炭素原子を有する直鎖または分枝炭素鎖を意味する。アルキニルの例には、エチニル、プロパルギル、1 - プロピニル、2 - ブチニル等が含まれるが、これらに限定されない。

20

【0048】

本明細書で使用される「炭素環」という用語（および「炭素環式」または「カルボシクリル」などのその変化形）は、特に指示されない限り、(i) C₃ から C₈ 単環式飽和もしくは不飽和環、または (ii) C₇ から C₁₂ 二環式飽和もしくは不飽和環系を指す。(ii) における各々の環は、他方の環に、結合によって連結されているかまたは縮合して（スピロ縮合を含む）おり、各環は飽和または不飽和である。炭素環は、安定な化合物をもたらす任意の炭素原子で分子の残りの部分に連結されていてもよい。

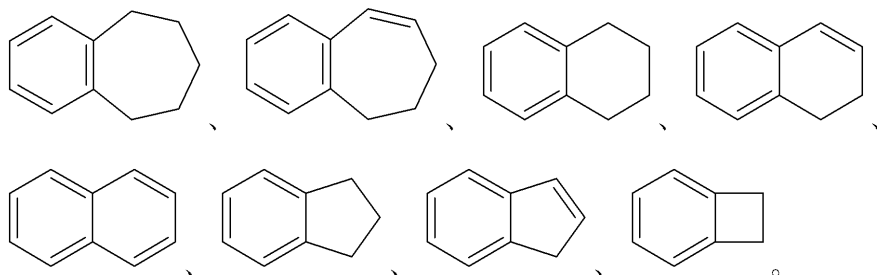
【0049】

飽和炭素環は、環系全体（単環式または多環式）が飽和である炭素環のサブセットを構成する。飽和単環式炭素環は、シクロアルキル環、例えばシクロプロピル、シクロブチル等と称される。縮合二環式炭素環は、C₇ から C₁₀ 二環式環系において各々の環が飽和または不飽和であり、2個の隣接する炭素原子（またはスピロ縮合の場合は1個の炭素原子）が環系内の環の各々によって共有されている、炭素環のさらなるサブセットである。飽和二環式炭素環は、両方の環が飽和であるものである。不飽和二環式炭素環は、一方の環が不飽和であり、他方が不飽和または飽和であるものである。特に注記のない限り、炭素環は、置換されていないか、または、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルケニル、C₁₋₆ アルキニル、アリール、ハロゲン、NH₂ もしくはOHで置換されている。縮合二環式不飽和炭素環の1つのサブセットは、一方の環がベンゼン環であり、他方の環が飽和または不飽和であって、安定な化合物をもたらす任意の炭素原子によって連結されている二環炭素環である。このサブセットの代表的な例には以下が含まれる：

30

40

【化 10】



10

【0050】

芳香族炭素環は、炭素環の別のサブセットを構成する。「アリール」という用語は、芳香族単環式炭素環、および多環系内の個々の炭素環が縮合しているかまたは単結合によって互いに連結されている多環式炭素環系を指す。適切なアリール基には、フェニル、ナフチルおよびビフェニルが含まれる。

【0051】

「シクロアルキル」という用語は、指定された総数の環炭素原子を有する環状アルカン、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルを意味する。

【0052】

「複素環」という用語（および「複素環式」または「ヘテロシクリル」などのその変形）は、広く、(i) 安定な 4 から 8 員飽和もしくは不飽和単環式環、または、(ii) 安定な 7 から 12 員二環式環系を指し、ここで (ii) における各々の環は、他方の環に、結合によって連結されているかまたは縮合して（スピロ縮合を含む）おり、各環は飽和または不飽和であり、単環式環または二環式環系は、N、O および S から選択される 1 個以上のヘテロ原子（例えば 1 から 6 個のヘテロ原子、または 1 から 4 個のヘテロ原子）を含み、残りは炭素原子であり（単環式環は、典型的には少なくとも 1 個の炭素原子を含み、環系は、典型的には少なくとも 2 個の炭素原子を含む）；そしてここで、窒素および硫黄ヘテロ原子の任意の 1 個以上は酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子の任意の 1 個以上は四級化されていてもよい。特に指定されない限り、複素環式環は、任意のヘテロ原子または炭素原子で結合されていてよいが、ただし結合によって安定な構造が生成されることを条件とする。特に指定されない限り、複素環式環が置換基を有する場合、置換基は、ヘテロ原子または炭素原子に関わらず、環内の任意の原子に結合していてよいが、ただし安定な化学構造がもたらされることを条件とすることが理解される。

20

30

【0053】

飽和複素環は、複素環の 1 つのサブセットを構成し；すなわち、「飽和複素環」という用語は、一般に、環系全体（単環式または多環式に関わらず）が飽和である上記で定義された複素環を指す。「飽和複素環式環」という用語は、炭素原子と N、O および S から選択される 1 個以上のヘテロ原子から成る、4 から 8 員飽和単環式環または安定な 7 から 12 員二環式環系を指す。代表的な例には、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼパニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、1,4-ジオキサニル、1,4-チオキサニル、テトラヒドロピラニル、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およびテトラヒドロチオピラニルが含まれる。

40

【0054】

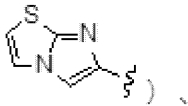
ヘテロ芳香族は複素環の別のサブセットを構成し；すなわち「ヘテロ芳香族」（あるいは「ヘテロアリール」）という用語は、一般に、環系全体（単環式または多環式に関わらず）が芳香族環系である上記で定義された複素環を指す。「ヘテロ芳香環」という用語は、炭素原子と N、O および S から選択される 1 個以上のヘテロ原子から成る、5 もしくは 6 員単環式芳香環または 7 から 12 員二環式芳香環を指す。少なくとも 1 個の窒素原子を

50

含む置換ヘテロアリール環（例えばピリジン）の場合、このような置換はN - オキシド形成をもたらすものであってよい。単環式ヘテロ芳香環の代表的な例には、ピリジル、ピロリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チエニル（またはチオフェニル）、チアゾリル、フラニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリルおよびチアジアゾリルが含まれる。二環式ヘテロ芳香環の例には、ベンゾトリアゾリル、インドリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、イソインドリル、インダゾリル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、キノリニル、イソキノリニル、ナフチリジニル、ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン、イミダゾ[2, 1-b](1, 3)チアゾール（すなわち

10

【化11】

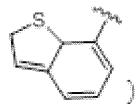


【0055】

6 - (1 - ピロリル) - 3 - ピリジル、4 - (1 - ピロリル)フェニル、4 - (ピリド - 3 - イル)フェニル、4 - (ピリド - 4 - イル)フェニルおよびベンゾチオフェニル（すなわち

【化12】

20



【0056】

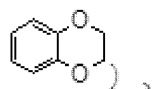
が含まれる。

【0057】

複素環の別のサブセットは、一方または両方の環が不飽和である不飽和複素環（ただし環系全体は芳香族でない）である。不飽和複素環の代表的な例には、ジヒドロフラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロイミダゾリル、インドリニル、イソインドリニル、クロマニル、イソクロマニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロナフチリジニル、2, 3 - ジヒドロベンゾフラニル、1, 4 - ベンゾオキサジニル、1, 3 - ベンゾオキサゾリニル、2, 3 - ジヒドロベンゾ - 1, 4 - ジオキシニル（すなわち

30

【化13】

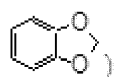


【0058】

およびベンゾ - 1, 3 - ジオキソリル（すなわち

40

【化14】



【0059】

が含まれる。本明細書中、特定の状況では、

【化 15】



【0060】

は、別途、2個の隣接する炭素原子上に連結されたメチレンジオキシを置換基として有するフェニルと称される。また、クロモンおよびクマリンなどの基も含まれる。

【0061】

単に「置換されていない」とだけまたは「置換されている」とだけで別の具体的な注記がない限り、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリール（フェニルを含む）およびヘテロアリール基は、置換されていないかまたは置換されている（「置換されていてよい」とも称される）。置換基が具体的に示されていない限り、置換されているまたは置換されていてよいシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、アリール（フェニルを含み、単独の置換基としてまたはアリールオキシおよびアラルキルなどの置換基の一部として）、ヘテロアリール（単独の置換基としてまたはヘテロアリールオキシおよびヘテロアラルキルなどの置換基の一部として）についての置換基は、ハロゲン（またはハロ）、1から5個のフッ素で置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキル、 NH_2 、 $N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 NO_2 、オキソ、 CN 、 N_3 、 $-OH$ 、1から5個のフッ素で置換されていてよい $-O(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $(C_3 - 7)$ シクロアルキル、 $(C_3 - 5)$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $(C_0 - C_6 \text{ アルキル})S(O)_{0-2}$ 、アリール- $S(O)_{0-2}$ 、 $(C_0 - C_6 \text{ アルキル})S(O)_{0-2}(C_0 - C_6 \text{ アルキレン})$ 、 $(C_0 - C_6 \text{ アルキル})C(O)NH$ 、 $H_2N - C(NH)$ 、 $(C_0 - C_6 \text{ アルキル})C(O)$ 、 $(C_0 - C_6 \text{ アルキル})OC(O)$ 、 $(C_0 - C_6 \text{ アルキル})O(C_1 - C_6 \text{ アルキレン})$ 、 $(C_0 - C_6 \text{ アルキル})C(O)_{1-2}(C_0 - C_6 \text{ アルキレン})$ 、 $(C_0 - C_6 \text{ アルキル})_2NC(O)$ 、 $(C_0 - C_6 \text{ アルキル})OC(O)NH$ 、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ハロ-アリール、ハロ-アラルキル、ハロ-ヘテロアリール、ハロ-ヘテロアラルキル、シアノ-アリール、シアノ-アラルキル、シアノ-ヘテロアリールおよびシアノ-ヘテロアラルキルから独立して選択される1から3個の基である。

【0062】

「ハロゲン」（または「ハロ」）という用語は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素（あるいはフルオロ（F）、クロロ（Cl）、ブロモ（Br）およびヨード（I）と称される）を指す。

【0063】

「ハロアルキル」という用語は、指定数の炭素原子を有し、1個から全部の水素原子がハロゲン原子で置き換えられたアルキルを意味する。例えば、 CF_3 である。

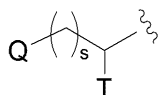
【0064】

「アラルキル」および「ヘテロアラルキル」という用語は、 C_1 から C_4 アルキレンによって分子の残りの部分に連結されたアリール/ヘテロアリールを指す。

【0065】

「 C_0 」という用語は、「 C_{0-6} アルキレン」などの表現において用いられる場合は、直接共有結合を意味し；または「 C_{0-6} アルキル」などの表現において用いられる場合は、水素を意味する。同様に、基内の特定数の原子の存在を定義する整数がゼロである場合、これは、隣接する原子が結合によって直接連結されていること；例えば構造

【化 16】



10

20

30

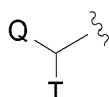
40

50

【 0 0 6 6 】

[式中、 s は、ゼロ、1 または 2 に等しい整数である] において、 s がゼロである場合、構造が

【 化 1 7 】



【 0 0 6 7 】

であることを意味するか；または指示されている原子が存在しないことを意味し、例えば $-S(O)_0-$ は $-S-$ を意味する。

10

【 0 0 6 8 】

反対の明示がない限り、「不飽和」環は、部分不飽和環または完全不飽和環である。例えば、「不飽和単環式 C_6 炭素環」は、シクロヘキセン、シクロヘキサジエンおよびベンゼンを指す。

【 0 0 6 9 】

反対の明示がない限り、本明細書で引用されるすべての範囲は両端を含む。例えば、「1 から 4 個のヘテロ原子」を含むと表される複素環は、複素環が 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含み得ることを意味する。

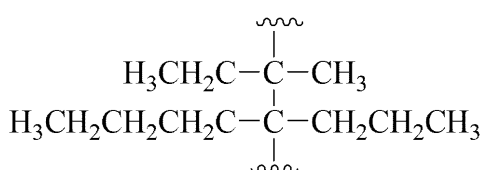
【 0 0 7 0 】

20

任意の可変部分が本発明の化合物を表示するおよび説明する任意の構成要素中または任意の式中に 2 回以上存在する場合、各々の存在時のその定義は他のあらゆる存在時のその定義から独立している。また、置換基および / または可変部分の組合せは、そのような組合せが安定な化合物をもたらす場合にのみ許容される。反復される語を有する用語を含む可変部分、例えば $(CR_iR_j)_r$ の定義に関して、 r が整数 2 であり、 R_i が定義された可変部分であり、および R_j が定義された可変部分である場合、 R_i の値は、これが存在する各々の場合に異なってもよく、 R_j の値は、これが存在する各々の場合に異なってもよい。例えば、 R_i および R_j が、メチル、エチル、プロピルおよびブチルから成る群より独立して選択される場合、 $(CR_iR_j)_2$ は、

【 化 1 8 】

30



【 0 0 7 1 】

であり得る。

【 0 0 7 2 】

上記で使用される (C_{1-6}) アルキルという用語は、1 から 6 個の炭素原子を有する分枝または非分枝アルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチルおよび *n*-ヘキシルを意味する。 (C_{1-4}) アルキルが好ましい。

40

【 0 0 7 3 】

(C_{1-5}) アルキルという用語は、1 から 5 個の炭素原子を有する分枝または非分枝アルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチルおよび *n*-ペンチルを意味する。

【 0 0 7 4 】

本明細書で使用される (C_{1-4}) アルキルという用語は、1 から 4 個の炭素原子を有する分枝または非分枝アルキル基を意味し、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチルおよび *tert*-ブチルである。

50

【 0 0 7 5 】

(C_{1-3}) アルコキシという用語は、1 から 3 個の炭素原子を有するアルコキシ基を意味し、アルキル部分は分枝または非分枝状である。

【 0 0 7 6 】

(C_{1-3}) アルコキシカルボニルという用語は、アルコキシ部分に 1 から 3 個の炭素原子を有するアルコキシカルボニル基を意味し、アルコキシ部分は、先に定義されたのと同じ意味を有する。

【 0 0 7 7 】

(ジ) (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニルという用語は、アミノ基が独立してアルキル基で一置換または二置換されており、アルキル基が、1 から 6 個の炭素原子を含み、先に定義されたのと同じ意味を有する、アルキルアミノカルボニル基を意味する。好ましいアルキル基は(C_{1-4}) アルキルである。

10

【 0 0 7 8 】

(C_{3-7}) シクロアルキルという用語は、3 から 7 個の炭素原子を有するシクロアルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルを意味する。5 から 6 個の炭素原子が好ましい。

【 0 0 7 9 】

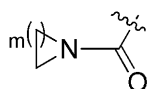
(C_{3-5}) ヘテロシクロアルキルという用語は、3 から 5 個の炭素原子を有し、N、O および / または S から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を含む、実現可能な場合は窒素または炭素原子を介して連結されていてもよいヘテロシクロアルキル基を意味する。好ましいヘテロ原子数は 1 または 2 個である。最も好ましい数は 1 個である。好ましいヘテロ原子は N または O である。ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニルおよびピロリジニルが最も好ましい。

20

【 0 0 8 0 】

式

【 化 1 9 】

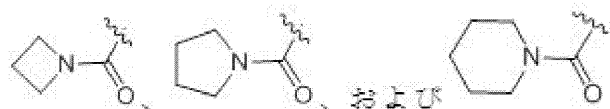


30

【 0 0 8 1 】

を有する基は、

【 化 2 0 】



【 0 0 8 2 】

のようなヘテロシクロカルボニル基を意味し、各々は、1 個以上の(C_{1-10}) アルキル、ハロゲン、アミノ、シアノ、ヒドロキシおよび(C_{1-3}) アルコキシで置換されていてもよい。

40

【 0 0 8 3 】

(C_{2-9}) ヘテロアリールという用語は、イミダゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、チオフェニルまたはフリル、ピラゾリル、イソオキサゾリルまたはキノリルのような、2 から 9 個の炭素原子、および、N、O および S から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する芳香族基を意味する。好ましいヘテロ原子数は 1 または 2 個である。好ましいヘテロアリール基は、ピラゾリル、チオフェニル、イソオキサゾリル、ピリジニルおよびキノリルである。(C_{2-5}) ヘテロアリール基は、実現可能な場合は炭素原子または窒素を介して連結されていてもよい。

【 0 0 8 4 】

50

(C_{6-14}) アリールという用語は、6 から 14 個の炭素原子を有する芳香族炭化水素基、例えばフェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インデニル、アントラシルを意味する。 (C_{6-10}) アリール基がより好ましい。最も好ましい芳香族炭化水素基はフェニルである。

【0085】

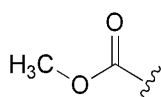
本明細書で使用される場合、「 $X_a - X_b$ 」という用語は、「 X_{a-b} 」という用語と同じ意味を有するものとし、ここで X は任意の原子であり、そして、 a と b は任意の整数である。例えば、「 $C_1 - C_4$ 」は「 C_{1-4} 」と同じ意味を有するものとする。加えて、一般的に官能基に言及する場合、「 A^x 」は「 AX 」と同じ意味を有し、交換可能であるものとし、ここで「 A 」は任意の原子であり、および「 x 」または「 X 」は任意の整数である。例えば、「 R^1 」は「 $R1$ 」と同じ意味を有し、交換可能であるものとする。

10

【0086】

多価官能基に関する上記の定義において、結合点は最後の基である。例えば、(C_{1-3}) アルコキシカルボニルという用語は、例えば

【化21】

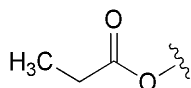


【0087】

を指し、(C_{1-4}) アルキルカルボニルオキシという用語は、例えば

20

【化22】



【0088】

を指す。

【0089】

「置換されている」という用語は、指定された 1 個または複数の原子上の 1 個以上の水素が指示された基から選択されたもので置き換えられていることを意味するが、ただし、存在している状況下での指定原子の通常の原子価を超えないこと、および置換が安定な化合物をもたらすことを条件とする。置換基および / または可変部分の組合せは、そのような組合せが安定な化合物をもたらす場合にのみ許容される。「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度合の純度まで単離に耐えることができ、および有効な治療薬に製剤化できるのに十分なほど堅固である化合物または構造と定義される。したがって、置換基および / または可変部分に言及する場合の「1 つ以上」という用語は、指定された 1 個または複数の原子上の 1 個以上の水素が指示された基から選択されたもので置き換えられていることを意味するが、ただし、存在している状況下での指定原子の通常の原子価を超えないこと、および置換が安定な化合物をもたらすことを条件とする。

30

【0090】

「置換されていてもよい」という用語は、指定された基、ラジカルまたは部分による置換が指定された基上で行われていてもよくまたは行われていなくてもよいことを意味する。

40

【0091】

置換基の定義において、前記置換基の「アルキル基の全部」が置換されていてもよいと指示されている場合、これはアルコキシ基のアルキル部分も包含する。

【0092】

「塩」、「溶媒和物」、「エステル」、「プロドラッグ」等の用語の使用は、本発明の化合物のエナンチオマー、立体異性体、回転異性体、互変異性体、位置異性体、ラセミ化合物またはプロドラッグの塩、溶媒和物、エステルおよびプロドラッグにも等しく適用さ

50

れることが意図されている。

【0093】

本明細書で使用される「有効量」という用語は、R O R T 媒介性疾患または障害に罹患している被験者に投与した場合、所望の治療効果、改善効果、阻害効果または予防効果を生じさせるのに有効な、式(I)の化合物および/または付加的な治療薬、あるいはその組成物の量を指す。本発明の併用療法では、有効量として個々の各薬剤または全体としての組合せに言及することができ、ここで、投与されるすべての薬剤の量が一緒になって有効であるが、組合せの成分薬剤が個別には有効量で存在しないことがあり得る。

【0094】

「被験者」は、ヒトまたは非ヒト哺乳動物である。1つの実施形態では、被験者はヒトである。別の実施形態では、被験者はチンパンジーである。

10

【0095】

本明細書における本文、スキーム、実施例および表中の原子価を満たしていない炭素ならびにヘテロ原子は、原子価を満たすのに十分な数の水素原子を有するものとすることに留意すべきである。

【0096】

本発明の化合物は、化合物のプロドラッグ、水和物または溶媒和物を包含する。

【0097】

光学異性体 - ジアステレオマー - 幾何異性体 - 互変異性体

式Iの化合物は、不斉中心またはキラル中心を含んでよく、したがって種々の立体異性体として存在し得る。式(I)の化合物のすべての立体異性体ならびにラセミ混合物を含むその混合物が、本発明の一部を構成することが意図されている。加えて、本発明は、すべての幾何異性体および位置異性体を包含する。例えば、式(I)の化合物が二重結合または縮合環を組み込んでいる場合、シス型とトランス型の両方ならびに混合物が本発明の範囲内に包含される。

20

【0098】

本明細書で述べる化合物は不斉中心を含んでもよく、したがってエナンチオマーとして存在し得る。本発明による化合物が2つ以上の不斉中心を有する場合、化合物はさらにジアステレオマーとして存在し得る。本発明は、実質的に純粋な分割されたエナンチオマー、そのラセミ混合物ならびにジアステレオマー混合物などのすべての可能な立体異性体を含む。上記式Iは、特定の位置に明確な立体化学を伴わずに示している。本発明は、式Iのすべての立体異性体およびその医薬的に許容される塩を含む。エナンチオマーのジアステレオマー対は、例えば適切な溶媒からの分別結晶によって分離することができ、このようにして得られたエナンチオマーの対は、従来の手段によって、例えば分割剤としての光学活性な酸もしくは塩基の使用によってまたはキラルHPLCカラムで、個々の立体異性体に分離し得る。さらに、一般式Iの化合物の任意のエナンチオマーまたはジアステレオマーは、公知の立体配置の光学的に純粋な出発物質または試薬を用いた立体特異的合成によって入手し得る。

30

【0099】

本明細書で述べる化合物がオレフィン二重結合を含む場合、特に指定されない限り、そのような二重結合はE幾何異性体とZ幾何異性体の両方を含むことが意図されている。

40

【0100】

本明細書で述べる化合物の一部は、水素の結合点が異なって存在し得る。そのような化合物は互変異性体と称される。例えば、カルボニル - $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ - 基(ケト型)を含む化合物は、互変異性を受けて、ヒドロキシル - $\text{CH}=\text{C}(\text{OH})$ - 基(エノール型)を形成し得る。ケト型とエノール型の両方が、個別にならびにその混合物として本発明の範囲内に含まれる。

【0101】

ジアステレオマー混合物は、それらの物理化学的相違に基づき当業者に周知の方法によって、例えばクロマトグラフィおよび/または分別結晶によって個々のジアステレオマー

50

に分離することができる。エナンチオマーは、エナンチオマー混合物を適切な光学活性化化合物（例えばキラルアルコールまたはモッシャー酸塩化物などのキラル補助剤）との反応によってジアステレオマー混合物に変換し、ジアステレオマーを分離して、個々のジアステレオマーを対応する純粋なエナンチオマーに変換（例えば加水分解）することによって分離できる。また、式（I）の化合物の一部はアトロブ異性体（例えば置換ピアリール）であってもよく、本発明の一部とみなされる。エナンチオマーはまた、キラルHPLCカラムの使用によって分離することもできる。

【0102】

式Iの化合物は種々の互変異性体として存在することも可能であり、すべてのそのような形態は本発明の範囲内に包含される。また、例えば、化合物のすべてのケト-エノール型およびイミン-エナミン型が本発明に含まれる。

10

【0103】

本発明の化合物（化合物の塩、溶媒和物、エステルおよびプロドラッグならびにプロドラッグの塩、溶媒和物およびエステルのものを含む）のすべての立体異性体（例えば幾何異性体、光学異性体等）、例えば様々な置換基上の不斉炭素が原因で存在し得るもの、例えばエナンチオマー形態（これは不斉炭素がない場合でも存在し得る）、回転異性体、アトロブ異性体およびジアステレオマー形態は、位置異性体と同様に、本発明の範囲内で企図される。本発明の化合物の個々の立体異性体は、例えば、実質的に他の異性体を含まなくてもよく、または、例えばラセミ化合物としてまたはすべての他の立体異性体もしくはは他の選択された立体異性体と混合されていてもよい。本発明のキラル中心は、IUPAC 1974 Recommendationsによって定義されるSまたはR立体配置を有し得る。

20

【0104】

塩

「医薬的に許容される塩」という用語は、医薬的に許容される非毒性の塩基または酸から調製される塩を指す。本発明の化合物が酸性である場合、その対応する塩は、無機塩基および有機塩基を含む医薬的に許容される非毒性の塩基から好都合に調製することができる。そのような無機塩基から誘導される塩には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅（第二および第一）、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン（第二および第一）、カリウム、ナトリウム、亜鉛等の塩が含まれる。アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウムおよびナトリウム塩が好ましい。医薬的に許容される非毒性の有機塩基から調製される塩は、天然の供給源と合成供給源の両方から誘導される第一級、第二級および第三級アミンの塩を含む。塩が形成され得る医薬的に許容される非毒性の有機塩基には、例えばアルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、ジシクロヘキシルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミン等が含まれる。

30

40

【0105】

本発明の化合物が塩基性である場合、その対応する塩は、医薬的に許容される非毒性の無機酸および有機酸から好都合に調製することができる。そのような酸には、例えば酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムコ酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸等が含まれる。クエン酸、臭化水素酸、塩酸、マレイン酸、リン酸、硫酸および酒石酸が好ましい。

【0106】

式Iの化合物は、同じく本発明の範囲内である塩を形成することができる。本明細書に

50

おける式Ⅰの化合物への言及は、特に指示されない限り、その塩への言及も含むことが理解される。

【0107】

医薬的に許容される塩という用語は、医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応等を伴わずにヒトおよび下等動物の組織と接触して使用するのに適しており、妥当な利益／危険度比に釣り合っている。医薬的に許容される塩は当分野において周知である。これらは、本発明の化合物の最終的な単離および精製の間に入手し得るか、または遊離塩基の官能基を、適切な鉱酸、例えば塩酸、リン酸もしくは硫酸と、または有機酸、例えばアスコルビン酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、マレイン酸、マロン酸、フマル酸、グリコール酸、コハク酸、プロピオン酸、酢酸、メタンスルホン酸等と別々に反応させることによって別途に入手し得る。酸の官能基を、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、炭酸カルシウム、水酸化アンモニウム（例えばジエチルアミン）または水酸化リチウムのような有機または無機塩基と反応させてもよい。

【0108】

溶媒和物

本発明は、式Ⅰの化合物の溶媒和物をその範囲内に含む。本明細書で使用される場合、「溶媒和物」という用語は、溶質（すなわち式Ⅰの化合物）またはその医薬的に許容される塩と、溶質の生物学的活性を妨げない溶媒によって形成される可変的な化学量論の複合体を指す。溶媒の例には、水、エタノールおよび酢酸が含まれるが、これらに限定されない。溶媒が水である場合、その溶媒和物は水和物として公知であり；水和物には、半水和物、一水和物、セスキ水和物、二水和物および三水和物が含まれ、これらに限定されない。

【0109】

本発明の化合物は、水和物または溶媒和物を形成していてもよい。荷電した化合物は、水を用いて凍結乾燥した場合に水和種を形成するか、または適切な有機溶媒との溶液中で濃縮した場合に溶媒和種を形成することが当業者に公知である。本発明の1つ以上の化合物は、溶媒和されていない形態で存在してもよく、及び、水、エタノール等のような医薬的に許容される溶媒との溶媒和形態で存在してもよく、本発明は、溶媒和形態と溶媒和されていない形態の両方を包含することが意図されている。「溶媒和物」はまた、本発明の化合物と1個以上の溶媒分子との物理的会合も意味し得る。この物理的会合は、様々な度合いのイオン結合および水素結合を含む共有結合を伴う。特定の場合には、溶媒和物は、例えば1個以上の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子中に組み込まれている場合、単離が可能である。「溶媒和物」は、溶液相および単離可能な溶媒和物の両方を包含する。適切な溶媒和物の非限定的な例には、エタノラート、メタノラート等が含まれる。「水和物」は、溶媒分子が H_2O である溶媒和物である。

【0110】

プロドラッグ

本発明は、本発明の化合物のプロドラッグの使用をその範囲内に含む。一般に、そのようなプロドラッグは、インビボで必要な化合物に容易に変換可能な本発明の化合物の機能性誘導体である。したがって、本発明の治療の方法において、「投与する」という用語は、記述される様々な症状を式Ⅰの化合物でまたは式Ⅰの化合物でなくてもよいが患者への投与後にインビボで式Ⅰの化合物に変換される化合物で治療することを包含する。適切なプロドラッグ誘導体の選択および調製のための従来の手順は、例えば「Design of Prodrugs」, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985に記載されている。

【0111】

「プロドラッグ」という用語は、インビボで変換されて式Ⅰの化合物または式Ⅰの化合物の医薬的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物を生じる化合物（例えば薬物前駆体）を意味する。変換は、様々な機構によって（例えば代謝または化学的 engineering によって）、例えば血液中での加水分解を介して起こり得る。プロドラッグおよびプロドラッグの使用

についての考察は、T. Higuchi and W. Stella, 「Pro-drugs as Novel Delivery Systems」, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, 1987; および in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987によって提供される。

【0112】

同位体

一般式 I の化合物において、原子はそれらの天然の同位体存在率を示してもよく、または原子の1個以上は、同じ原子番号を有するが、自然界で主として見出される原子質量もしくは質量数とは異なる原子質量もしくは質量数を有する特定の同位体が人工的に富化されていてもよい。本発明は、一般式 I の化合物のすべての適切な同位体変形物を包含することが意図されている。例えば、水素 (H) の種々の同位体には、プロチウム (^1H) および重水素 (^2H) が含まれる。プロチウムは自然界で見出される主たる水素同位体である。重水素への富化は、特定の治療上の利点、例えばインビボ半減期の延長もしくは投薬必要量の減少をもたらす得るか、または生物学的試料の特性付けのための標準物質として有用な化合物を提供し得る。一般式 I の範囲内の同位体富化化合物は、当業者に周知の従来技術によってまたは適切な同位体富化試薬および/もしくは中間体を使用して本明細書中のスキームおよび実施例で述べる工程と同様の工程によって、過度の実験を伴わずに調製することができる。

【0113】

有用性

本発明の化合物は、レチノイン酸受容体関連オーファン受容体 $\text{t}(\text{ROR } \text{T})$ と共調節タンパク質との相互作用を変化させ、それにより $\text{ROR } \text{T}$ を介した転写活性に拮抗し、それ自体、 $\text{ROR } \text{T}$ の阻害が望ましい疾患および症状、例えば自己免疫疾患および障害ならびに炎症性疾患および障害の治療において有用である。

【0114】

したがって、本発明の別の実施形態は、被験者において $\text{ROR } \text{T}$ によって媒介される疾患または症状を治療するための方法であって、被験者において $\text{ROR } \text{T}$ によって媒介される疾患または症状を治療するのに有効な量の、式 I、I a、I b、I c、I d、I e、I f もしくは I g を有する化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を被験者に投与することを含む方法を提供する。

【0115】

本発明による化合物は、治療法において使用することができる。

【0116】

本発明のさらなる態様は、 $\text{ROR } \text{T}$ 媒介性疾患または $\text{ROR } \text{T}$ 媒介性症状の治療のための本発明による化合物またはその医薬的に許容される塩の使用にある。

【0117】

本発明の別の態様は、自己免疫疾患、特に $\text{Th } 17$ 細胞および $\text{Th } 17$ の代表的サイトカインを発現する非 $\text{Th } 17$ 細胞が著明な役割を果たす疾患の治療のための、一般式 I を有する化合物またはその医薬的に許容される塩の使用にある。これらには、関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患、クローン病、強直性脊椎炎および多発性硬化症の治療が含まれるが、これらに限定されない。

【0118】

別の態様では、一般式 I を有する化合物またはその医薬的に許容される塩は、 $\text{Th } 17$ 細胞および/または $\text{Th } 17$ の代表的サイトカインを発現する非 $\text{Th } 17$ 細胞が著明な役割を果たす炎症性疾患、例えば、限定されないが、呼吸器系疾患、変形性関節症および喘息の治療のために使用することができる。また、一般式 I を有する化合物またはその医薬的に許容される塩は、 $\text{Th } 17$ 細胞および/または $\text{Th } 17$ の代表的サイトカインを発現

する非Th17細胞が著明な役割を果たす感染症、例えば、限定されないが、粘膜リーシュマニア症の治療のために使用することができる。

【0119】

一般式Iを有する化合物またはその医薬的に許容される塩は、Th17細胞および/またはTh17の代表的サイトカインを発現する非Th17細胞が著明な役割を果たす他の疾患、例えば、限定されないが、川崎病および橋本甲状腺炎の治療のためにも使用することができる。

【0120】

1つの態様では、疾患または症状は、自己免疫疾患または炎症性疾患である。疾患または症状には、多発性硬化症、炎症性腸疾患、クローン病、乾癬、関節リウマチ、喘息、変形性関節症、川崎病、橋本甲状腺炎または粘膜リーシュマニア症が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0121】

別の態様では、本発明による化合物は、多発性硬化症、炎症性腸疾患、クローン病、乾癬、関節リウマチ、喘息、変形性関節症、川崎病、橋本甲状腺炎および粘膜リーシュマニア症を治療するまたは予防するための療法において使用することができる。

【0122】

別の態様では、本発明による化合物は、乾癬を治療するまたは予防するために使用することができる。

20

【0123】

さらに別の態様では、本発明による化合物は、炎症性腸疾患を治療するために使用することができる。

【0124】

本発明のこの態様は、ROR γ Tによって媒介される疾患または症状の治療のための薬剤の製造における式I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、IfもしくはIgの化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用をさらに含む。

【0125】

投与経路/用量

本発明の化合物は、有効成分化合物と温血動物の体内の作用部位との接触を生じさせる任意の手段によって、本発明による病状、疾患および疾病の治療または予防のために投与することができる。例えば、投与は、経口、経皮を含む局所、経眼、口腔内、鼻内、吸入、腔内、経直腸、槽内および非経口投与であり得る。本明細書で使用される「非経口」は、皮下、静脈内、筋肉内、関節内注射または注入、胸骨内および腹腔内を含む投与形式を指す。本開示の目的では、温血動物は、ホメオスタシス機構を有する動物界の成員であり、哺乳動物および鳥類が含まれる。

30

【0126】

化合物は、個別の治療薬としてまたは治療薬と組み合わせて、医薬品と共に使用するために利用可能な任意の従来の手段によって投与することができる。これらは単独で投与することができるが、一般に、選ばれた投与経路および標準的な医薬慣例に基づいて選択される医薬担体と共に投与される。

40

【0127】

投与される用量は、受容者の年齢、健康状態および体重、疾患の程度、もしあれば併用治療の種類、治療の頻度ならびに所望される効果の性質に依存する。通常、有効成分化合物の1日用量は、約1.0から2000ミリグラム/日である。通常、1回以上の適用で10から500ミリグラム/日が所望の結果を得るために有効である。これらの用量は、上述した病状、疾患および疾病、例えば自己免疫疾患および障害ならびに炎症性疾患および障害の治療および予防のための有効量である。

【0128】

組成物は、例えば、すべて投与のための単位剤形で、経口、舌下、皮下、静脈内、筋肉内、経鼻、局所または経直腸投与等に適するものを含む。

50

【0129】

経口投与に関しては、有効成分は、個別単位、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、液剤、懸濁剤等として提供され得る。非経口投与については、本発明の医薬組成物は、単位用量容器または反復用量容器中で、例えば所定量の注射用液剤が、例えば密封バイアルおよびアンプル中で提供されてもよく、また使用前に滅菌液体担体、例えば水を添加するだけでよい凍結乾燥状態で保存されてもよい。

【0130】

このような医薬的に許容される補助剤と混合して、例えば標準的な参考文献、Gennaro, A. R. et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th Edition., Lippincott Williams & Wilkins, 2000、特にPart 5: Pharmaceutical Manufacturing参照)に記載されているように、活性薬剤を、丸剤、錠剤などの固体剤形に圧縮してもよく、またはカプセル剤もしくは坐剤に加工してもよい。医薬的に許容される液体により、活性薬剤を液剤、懸濁剤、乳剤の形態でまたはスプレー、例えば鼻スプレーとして、流体組成物、例えば注射用調製物として適用することができる。

【0131】

固体剤形を作製するために、従来の添加剤、例えば充填剤、着色剤、高分子結合剤等の使用が意図される。一般に、活性化合物の機能を妨げない任意の医薬的に許容される添加剤が使用できる。本発明の活性薬剤と共に固体組成物として投与することができる適切な担体には、ラクトース、デンプン、セルロース誘導体等またはそれらの混合物が含まれ、適切な量で使用される。非経口投与については、医薬的に許容される分散剤および/または湿潤剤、例えばプロピレングリコールまたはブチレングリコールを含有する、水性懸濁液、等張生理食塩水および滅菌注射用溶液を使用し得る。

【0132】

医薬組成物

本発明の別の態様は、式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物および1つ以上の医薬的に許容される賦形剤を含有する医薬組成物を提供する。「賦形剤」および「担体」という用語は交換可能に使用され得る。医薬組成物におけるような「組成物」という用語は、有効成分(1つまたは複数)および担体を形成する不活性成分(1つまたは複数)(医薬的に許容される賦形剤)を含有する生成物、ならびに成分の任意の2つ以上の組合せ、錯化もしくは凝集から、または成分の1つ以上の解離から、または成分の1つ以上の他の種類の反応もしくは相互作用から、直接または間接的に生じる任意の生成物を包含することが意図されている。したがって、本発明の医薬組成物は、式Iの化合物、付加的な有効成分(1つまたは複数)および医薬的に許容される賦形剤を混合することによって作製される任意の組成物を包含する。

【0133】

本発明の医薬組成物は、有効成分として式Iによって表される化合物(またはその薬学的に許容される塩)、医薬的に許容される担体を含有し、他の治療成分または佐剤を含んでいてもよい。組成物には、経口、経直腸、局所ならびに非経口(例えば皮下、筋肉内および静脈内)投与に適する組成物が含まれるが、所与の症例における最も適切な経路は、特定の宿主、ならびに有効成分が投与される対象の性質および症状の重症度に依存する。医薬組成物は、単位剤形で好都合に提供され得、製薬技術分野で周知の方法のいずれかによって調製され得る。

【0134】

有効成分は、固体剤形、例えばカプセル剤、錠剤、トローチ剤、糖衣錠、顆粒剤および散剤として、または液体剤形、例えばエリキシル剤、シロップ剤、乳剤、分散剤および懸濁剤として経口投与することができる。有効成分はまた、滅菌液体剤形、例えば分散剤、懸濁剤または液剤として非経口投与することもできる。他の剤形も、有効成分を投与するために、局所投与には軟膏、クリーム、液滴剤、経皮パッチもしくは粉末として、眼投与

には眼科用溶液もしくは懸濁液形成、すなわち点眼薬として、吸入もしくは鼻内投与にはエアロゾルスプレーもしくは粉末組成物として、または経直腸もしくは経膈投与にはクリーム、軟膏、スプレーもしくは坐剤として使用することができる。

【 0 1 3 5 】

ゼラチンカプセルは、有効成分および粉末担体、例えば、ラクトース、デンプン、セルロース誘導体、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸等を含有する。同様の希釈剤を、圧縮錠剤を作製するために使用できる。錠剤およびカプセルは、どちらも数時間にわたって薬剤の持続的な放出を提供する持続放出製品として製造することができる。圧縮錠剤は、不快な味を隠し、錠剤を大気から保護するために糖被覆もしくはフィルム被覆することができ、または胃腸管内での選択的崩壊のために腸溶被覆することができる。

10

【 0 1 3 6 】

経口投与用の液体剤形は、患者の受容性を高めるための着色剤および着香剤を含有し得る。

【 0 1 3 7 】

一般に、水、適切な油、生理食塩水、水性デキストロース（グルコース）および関連糖溶液、ならびにグリコール、例えばプロピレングリコールまたはポリエチレングリコールは、非経口液剤のための適切な担体である。非経口投与用の液剤は、好ましくは有効成分の水溶性の塩、適切な安定剤、および必要な場合は緩衝物質を含有する。抗酸化剤、例えば重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムまたはアスコルビン酸は、単独でまたは組み合わせて、適切な安定剤となる。また、クエン酸およびその塩ならびにEDTAナトリウムも使用される。加えて、非経口液剤は、防腐剤、例えば塩化ベンザルコニウム、メチルパラベンまたはプロピルパラベンおよびクロロブタノールを含有し得る。

20

【 0 1 3 8 】

適切な医薬担体は、この分野における標準的な参照テキストである、Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osolに記載されている。

【 0 1 3 9 】

吸入による投与のために、本発明の化合物は、加圧パックまたはネブライザからのエアロゾルスプレーの形態で好都合に送達され得る。化合物はまた、製剤化され得る粉末として送達されてもよく、粉末組成物は吹送粉末吸入装置を用いて吸入され得る。吸入のための好ましい送達システムは、定量吸入（MDI）エアロゾルであり、これは、フルオロカーボンまたは炭化水素などの適切な噴射剤中の式Iの化合物の懸濁剤または液剤として製剤化され得る。

30

【 0 1 4 0 】

眼投与に関しては、眼科用調製物は、適切な眼科用ビヒクル中の式Iの化合物の適切な重量パーセントの溶液または懸濁液を用いて、化合物が角膜および眼の内部領域に浸透することを可能にするのに十分な時間、化合物が眼表面と接触して維持されるように製剤化され得る。

【 0 1 4 1 】

本発明の化合物の投与のための有用な医薬剤形には、硬および軟ゼラチンカプセル剤、錠剤、非経口注射剤ならびに経口懸濁剤が含まれるが、これらに限定されない。

40

【 0 1 4 2 】

多数の単位カプセル剤は、標準的なツーピース硬ゼラチンカプセルに、各々、粉末有効成分100ミリグラム、ラクトース150ミリグラム、セルロース50ミリグラムおよびステアリン酸マグネシウム6ミリグラムを充填することによって調製される。

【 0 1 4 3 】

ダイズ油、綿実油またはオリーブ油などの可消化油中の有効成分の混合物を調製し、容積移送式真空ポンプによってゼラチンに注入して、有効成分100ミリグラムを含有する軟ゼラチンカプセル剤を形成する。このカプセル剤を洗浄し、乾燥する。

【 0 1 4 4 】

50

多数の錠剤は、投薬単位が、有効成分 100 ミリグラム、コロイド状二酸化ケイ素 0.2 ミリグラム、ステアリン酸マグネシウム 5 ミリグラム、微結晶セルロース 275 ミリグラム、デンプン 11 ミリグラムおよびラクトース 98.8 ミリグラムとなるように、従来の手順によって調製される。口当たりのよさを高めるまたは吸収を遅延させるために、適切な被覆を施してもよい。

【0145】

注射による投与に適する非経口組成物は、10 容量%のプロピレングリコール中で 1.5 重量%の有効成分を撹拌することによって調製される。液剤は、注射用蒸留水で定量にし、滅菌する。

【0146】

水性懸濁剤は、各々、5 ミリリットルが微粉化有効成分 100 ミリグラム、カルボキシメチルセルロースナトリウム 100 ミリグラム、安息香酸ナトリウム 5 ミリグラム、ソルビトール溶液 U.S.P.、1.0 グラムおよびバニリン 0.025 ミリリットルを含有するように、経口投与用に調製される。

【0147】

本発明の化合物を段階的にまたは別の治療薬と併用して投与する場合、一般に同じ剤形を使用することができる。薬物を物理的に組み合わせる投与する場合、剤形および投与経路は、組み合わせる薬物の適合性に応じて選択すべきである。したがって、同時投与という用語は、2 つの薬剤の同時または連続的な投与、あるいは 2 つの活性成分の固定用量の組合せとしての投与を包含すると理解される。

【0148】

本発明はまた、一般式 I を有する化合物またはその医薬的に許容される塩を、医薬的に許容される補助剤、及び場合により他の治療薬と混合して含有する医薬組成物に関する。補助剤は、組成物のその他の成分と適合性であり、その受容者に対して有害でないという意味で「許容され」なければならない。

【0149】

本発明は、前述したような医薬組成物に適する包装材料と組み合わせた医薬組成物をさらに含み、前記包装材料は、上述した使用のための組成物の使用に関する指示書を含む。

【0150】

有効成分またはその医薬組成物の正確な用量および投与レジメは、特定の化合物、投与経路ならびに薬剤を投与される個々の被験者の年齢および症状によって異なり得る。

【0151】

一般に、非経口投与は、より吸収に依存する他の投与方法よりも低い用量しか必要としない。しかしながら、ヒトについての用量は、好ましくは 0.0001 から 100 mg/kg 体重を含む。所望用量は、1 回用量としてまたは 1 日を通して適切な間隔で投与される多回分割用量として提供され得る。用量ならびに投与レジメは、雌性受容者と雄性受容者の間で異なり得る。

【0152】

併用療法

本発明の化合物ならびにその塩および溶媒和物、ならびにその生理学的に機能性の誘導体は、不適切な IL-17 経路の活性に関連する疾患および症状の治療のために、単独でまたは他の治療薬と組み合わせ使用し得る。本発明による併用療法は、したがって、少なくとも 1 つの式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその生理学的に機能性の誘導体の投与、および少なくとも 1 つの他の医薬活性薬剤の使用を含む。式 (I) の化合物 (1 つまたは複数) およびその他の医薬活性薬剤 (1 つまたは複数) は、一緒にまたは別々に投与してよく、別々に投与する場合、これは同時にまたは任意の順序で連続的に行い得る。式 (I) の化合物 (1 つまたは複数) および他の医薬活性薬剤 (1 つまたは複数) の量ならびに相対的な投与のタイミングは、所望の併用治療効果が達成されるように選択される。炎症性疾患および自己免疫疾患、関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患、強直性脊椎炎、SLE、ブドウ膜炎、アトピー性皮膚炎、COPD

10

20

30

40

50

、喘息およびアレルギー性鼻炎の治療のために、式(Ⅰ)の化合物を1つ以上の他の活性薬剤、例えば：(1)TNF- 阻害薬；(2)非選択的COX-Ⅰ/COX-2阻害薬；(3)COX-2阻害薬；(4)炎症性疾患および自己免疫疾患の治療のための他の薬剤、例えばグルココルチコイド、メトトレキサート、レフルノミド、スルファサラジン、アザチオプリン、シクロスポリン、タクロリムス、ペニシラミン、ブシラミン、アクタリット、ミゾリピン、ロベンザリット、シクレソニド、ヒドロキシシクロロキン、d-ペニシラミン、アウロチオマレート、オーラノフィンまたは非経口もしくは経口金剤、シクロホスファミド、リンホスタット-B、BAFF/APRIIL阻害薬およびCTLA-4-Igまたはそのミメティック；(5)ロイコトリエン生成阻害薬、5-リポキシゲナーゼ(5-LO)阻害薬または5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質(FLAP)拮抗薬；(6)LT_{D4}受容体拮抗薬；(7)PDE4阻害薬；(8)抗ヒスタミンH₁受容体拮抗薬；(9) 1-および 2-アドレナリン受容体作動薬；(10)抗コリン作動薬；(11) -アドレナリン受容体作動薬；(12)インスリン様増殖因子Ⅰ型(IGF-1)ミメティック；(13)糖質コルチコステロイド；(14)キナーゼ阻害薬、例えばヤヌスキナーゼ阻害薬(JAK1および/またはJAK2および/またはJAK3および/またはTYK2)、p38 MAPKおよびIKK2；(15)B細胞標的化生物学的製剤、例えばリツキシマブ；(16)選択的共刺激調節剤、例えばアバタセプト；(17)インターロイキン阻害薬、例えばIL-1阻害薬アナキンラ、IL-6阻害薬トシリズマブ、およびIL12/IL-23阻害薬ウステキヌマブと併用してもよい。また、炎症性疾患および自己免疫疾患の治療のために、抗IL17抗体と併用して、相加的/相乗的応答を得ることもできる。

10

20

【0153】

適切な場合は、他の治療成分(1つまたは複数)を、治療成分の活性および/または安定性および/または物理的特性、例えば溶解度を最適化するために、塩の形態で、例えばアルカリ金属もしくはアミン塩として、または酸付加塩もしくはプロドラッグとして、またはエステル、例えば低級アルキルエステルとして、または溶媒和物、例えば水和物として使用してもよいことは当業者に明白である。また、適切な場合は、治療成分を光学的に純粋な形態で使用してもよいことも明らかである。

【0154】

上記で言及された組合せは、医薬組成物の形態での使用のために好都合に提供され得、したがって、上記で定義された組合せを医薬的に許容される希釈剤または担体と一緒に含む医薬組成物は、本発明のさらなる態様である。これらの組合せは、呼吸器系疾患において特に興味深く、吸入送達または鼻内送達用に好都合に適合される。

30

【0155】

このような組合せの個々の化合物は、別々の医薬組成物または複合医薬組成物中で連続的にまたは同時に投与され得る。好ましくは、個々の化合物は、複合医薬組成物中で同時に投与される。公知の治療薬の適切な用量は当業者に容易に認識される。

【0156】

したがって、本発明の医薬組成物は、式Ⅰ、Ⅰa、Ⅰb、Ⅰc、Ⅰd、Ⅰe、ⅠfまたはⅠgの化合物に加えて少なくとも1つの付加的な治療活性薬剤も含有するものを包含する。

40

【0157】

本発明は、1つ以上の他の薬物と組み合わせた式Ⅰの化合物をさらに含む。

【0158】

合成方法

本発明の化合物を調製するための方法を、以下のスキームおよび実施例において例示する。他の合成プロトコルは、本開示を考慮して当業者には容易に明らかである。実施例は式Ⅰの化合物の調製を例示するものであり、それ自体、本明細書に添付される特許請求の範囲に明記される本発明を限定するものとみなされるべきではない。特に指示されない限り、すべての可変部分は先に定義されたとおりである。

50

【 0 1 5 9 】

式 I のすべての最終生成物は、NMR および / または LCMS によって分析した。中間体は、NMR および / または TLC および / または LCMS によって分析した。大部分の化合物は、逆相 HPLC、シリカゲルでの MPLC、再結晶化および / またはスイッシュ（溶媒中に懸濁し、次いで固体をろ過する）によって精製した。反応の経過を薄層クロマトグラフィ（TLC）および / または LCMS および / または NMR によって追跡し、反応時間は例示のためにのみ示している。

【 0 1 6 0 】

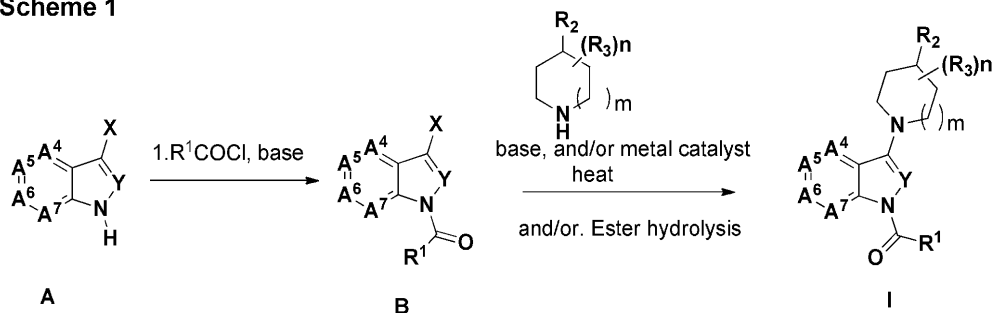
本明細書で用いる略語は以下のとおりである：EtOAc：酢酸エチル；PE：石油エーテル；EA：酢酸エチル；DCM：ジクロロメタン；AcOH：酢酸；DMAC：N，N - ジメチルアセトアミド；DMAP：4 - ジメチルアミノピリジン；TEA：トリエチルアミン；TFA：トリフルオロ酢酸；MeOH：メタノール；bipyphos：5 - （ジ - t - ブチルホスフィノ） - 1'，3'，5' - トリフェニル - 1，4' - ビ - 1 H - ピラゾール；Pd₂（dba）₃：トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）。

【 0 1 6 1 】

スキーム 1 は、式 I の化合物の調製のための一般的方法を例示する。ハロゲン化物 A から出発し、塩基の存在下にカルボン酸または酸塩化物で N - アシル化して、化合物 B を形成した。ハロゲン化物 B を適切な塩基および / または適切な金属触媒の存在下で適切な第一級または第二級アミンと反応させ、所望生成物を直接得た。エステル部分を含む基質に関しては、エステル加水分解の付加的な段階によって最終化合物 I を得た。

【 化 2 3 】

Scheme 1

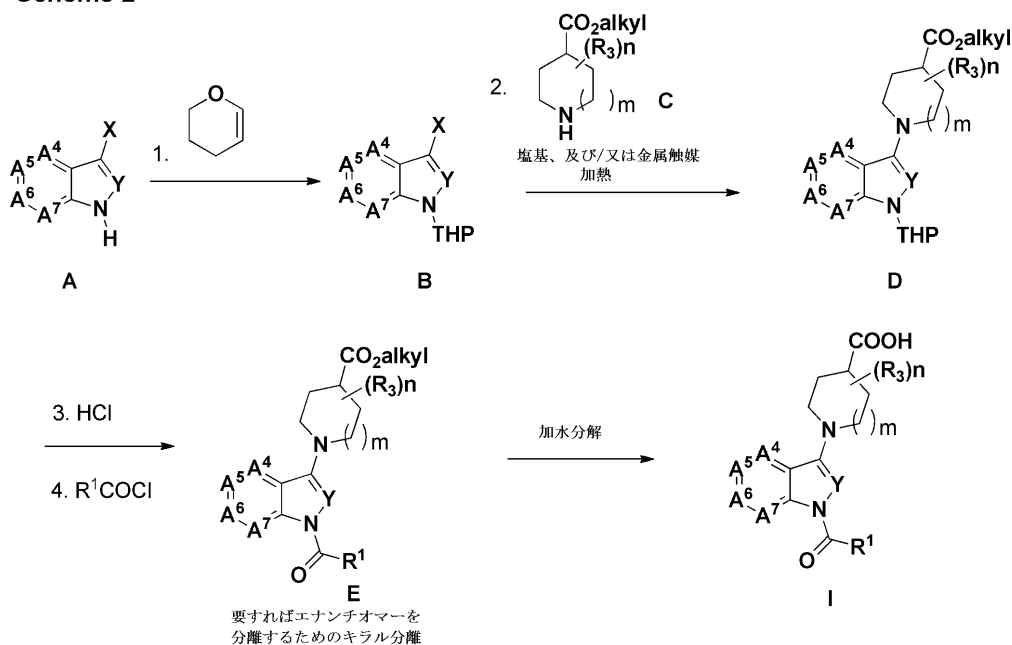


【 0 1 6 2 】

スキーム 2 は、式 I の化合物の調製のための選択的な経路を例示する。ハロゲン化物 A から出発し、最初に THP 保護して、次いで N - アリール化し、中間体 D を形成した。THP を除去し、様々なアシル化基の速やかな導入を可能にする極めて有用な中間体を得た。最終的な加水分解によって最終生成物 I を得た。

【化 2 4】

Scheme 2



10

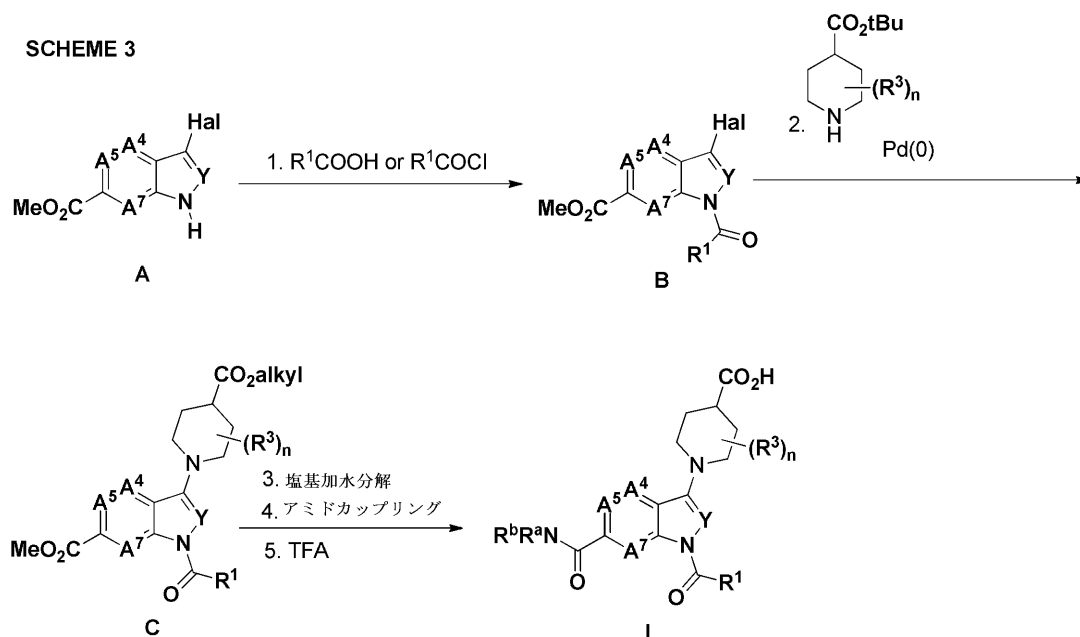
20

【 0 1 6 3】

スキーム 3 は、A⁶ 位置にアミド部分を含む式 I の化合物の調製のための一般的方法を例示する。ハロゲン化物 A から出発し、アシル化、次いで N - アリール化により、中間体 C を得た。その後、加水分解、アミドカップリングおよび脱保護により、最終生成物 I の形成に至った。

【化 2 5】

SCHEME 3




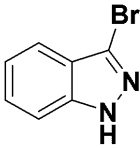
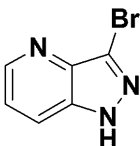
30

40

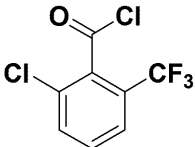
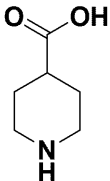
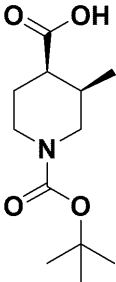
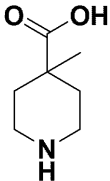
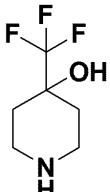
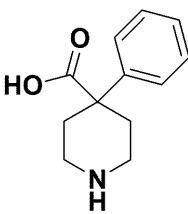
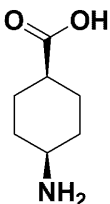
【 0 1 6 4】

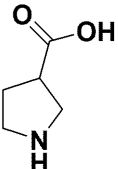
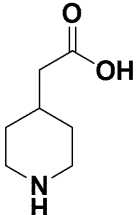
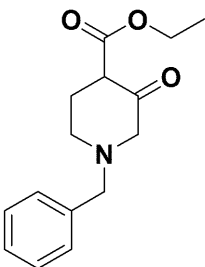
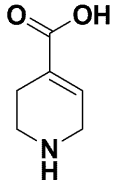
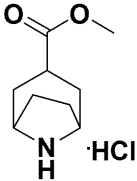
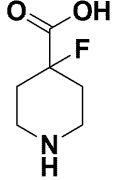
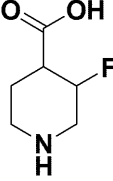
以下の表は、本発明の中間体の合成において用いられる化学材料および本発明の実施例の合成において使用できる化学材料についての商業的供給源および以前に開示された合成経路を列挙する。このリストは、いかなる意味でも網羅的、排他的または限定的であることを意図されない。

【表 1】

構造	供給源
	Oakwood
	Aldrich
	Frontier

【 0 1 6 5 】

	Alfa	
	Alfa	10
	Alfa	
	Bepharm	20
	Astatech	30
	BetaPharma	
	Alfa	40

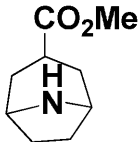
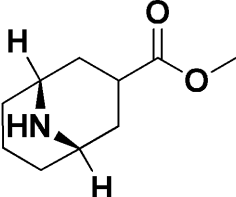
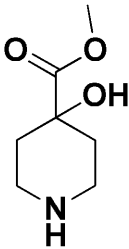
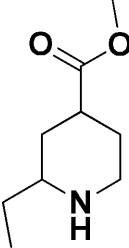
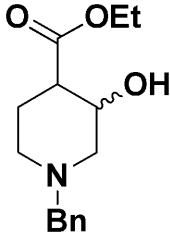
	Bepharm
	BetaPharma
	PharmaBridge
	LabPartner
	Pharmablock
	LabPartner
	LabPartner

10

20

30

40

	Synthonix	10
	Synthonix	
	Princeton	20
	Journal of Medicinal Chemistry, 2010, 53, pp7682-7698	30
	Tetrahedron Asymmetry, 2006, pp. 2015-2020	

【 0 1 6 8 】

中間体

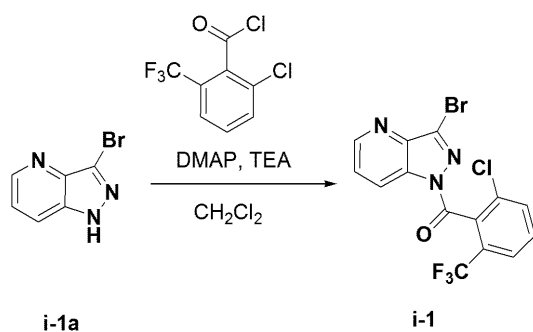
実施例 i - 1

(3 - ブロモ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 1 - イル) (2 - クロロ - 6 -
(トリフルオロメチル) フェニル) メタノンの調製

40

【化 2 6】

Scheme i-1



10

【 0 1 6 9 】

段階 1 . (3 - ブロモ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 1 - イル) (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル) メタノンの調製

フラスコに、3 - ブロモ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン (i - 1 a) (3 . 2 g、16 . 2 mmol)、2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイルクロリド 2 (3 . 9 g、16 . 2 mmol)、DMAP (1 . 97 g、16 . 2 mmol) および DCM (60 mL) を添加し、次いで TEA (3 . 26 g、32 . 4 mmol) を緩やかに添加した。反応混合物を 40℃ で 3 時間撹拌した。混合物を H₂O で希釈し、有機層を分離した。水層を CH₂Cl₂ で抽出した。合わせた有機物を H₂O、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥して、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィ (石油 / EtOAc、5 / 1) によって精製し、表題化合物 3 . 0 g (46%) を得た。LCMS (ESI) C₁₄H₆BrClF₃N₃O [M+H]⁺ の計算値 : 406、実測値 : 406。

20

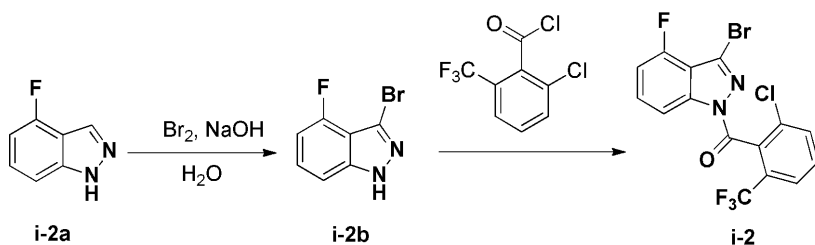
【 0 1 7 0 】

実施例 i - 2

(3 - ブロモ - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル) メタノンの調製

【化 2 7】

Scheme i-2



30

【 0 1 7 1 】

段階 1 . 3 - ブロモ - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール (i - 2 b) の調製。

【 0 1 7 2 】

室温で、4 - フルオロ - 1 H - インダゾール (i - 2 a) (5 g、36 . 8 mmol) の 2 M 水酸化ナトリウム溶液 (100 mL) 中の懸濁液に、臭素 (5 . 8 g、36 . 8 mmol) の 2 M 水酸化ナトリウム溶液 (60 mL) 中の溶液を添加した。反応混合物を室温で 3 時間撹拌した。反応混合物に重亜硫酸ナトリウム水溶液 (10%、100 mL) を添加した。溶液を酢酸エチル (2 × 150 mL) で抽出した。合わせた有機層を、H₂O (3 × 100 mL) およびブライン (2 × 150 mL) で洗浄した。溶液を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、蒸発させた。生成物 5 . 47 g を得た。収率 69%。LCMS (ESI) C₇H₄BrFN₂ [M+H]⁺ の計算値 : 215、実測値 : 215。

40

50

【 0 1 7 3 】

段階 2 . (3 - ブロモ - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル) メタノン (i - 2) の調製。

【 0 1 7 4 】

フラスコに、3 - ブロモ - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール i - 2 b (3 . 2 g、14 . 9 mmol)、2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイルクロリド (5 . 43 g、22 . 35 mmol)、DMA P (1 . 82 g、14 . 9 mmol)、T E A (3 . 02 g、29 . 8 mmol) を添加し、混合物を 40 で 3 時間撹拌した。混合物を H₂O で希釈し、有機層を分離した。水層を CH₂Cl₂ で抽出した。合わせた有機物を、H₂O、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥して、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィ (石油 / E t O A c、5 / 1) によって精製し、表題化合物 2 . 8 g (45 %) を得た。LCMS (ESI) C₁₅H₆BrClF₄N₂O [M + H]⁺ の計算値 : 421、実測値 : 421。

10

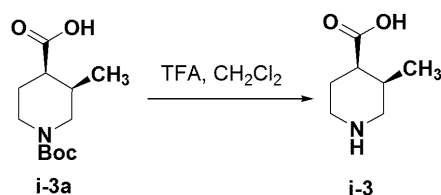
【 0 1 7 5 】

実施例 i - 3

(3 R , 4 R) および (3 S , 4 S) - 3 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸の調製

【 化 2 8 】

Scheme i-3



20

【 0 1 7 6 】

段階 1 . (3 R , 4 R) および (3 S , 4 S) - 3 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸 (i - 3) の調製

(3 R , 4 R) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸 (i - 3 a) (350 mg、1 . 44 mmol) の DCM (5 mL) 中の溶液に TFA (1 mL) を添加し、混合物を室温で 2 時間撹拌した。次に混合物を蒸発させ、化合物 2 の TFA 塩 520 mg を得た。LCMS (ESI) : C₇H₁₃NO₂ [M + H]⁺ の計算値 : 144、実測値 : 144。

30

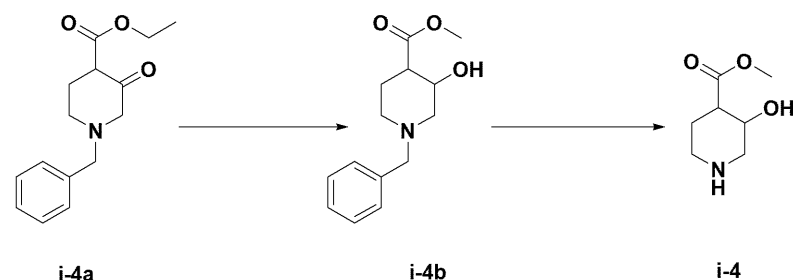
【 0 1 7 7 】

実施例 i - 4

メチル 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - カルボキシレートの調製

【 化 2 9 】

Scheme i-4



40

【 0 1 7 8 】

段階 1 . メチル 1 - ベンジル - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - カルボキシレート (i - 4 b) の調製

50

エチル 1 - ベンジル - 3 - オキシピペリジン - 4 - カルボキシレート (i - 4 a) (1 . 0 g 、 3 . 3 6 m m o l) 、 $ZnCl_2$ (0 . 4 6 g 、 3 . 3 6 m m o l) および $NaBH_4$ (0 . 1 3 g 、 3 . 3 6 m m o l) の $MeOH$ (2 0 m L) 中の混合物を、70 で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を H_2O (5 0 m L) で希釈した。水層を酢酸エチル ($3 \times 5 0 m L$) で抽出した。合わせた有機層をブライン (5 0 m L) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥して、濃縮し、所望生成物を淡黄色の油として得た。LCMS (ESI) $C_{14}H_{19}NO_3$ [M+H]⁺ の計算値 : 250、実測値 : 250。

【0179】

段階 2 . メチル 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - カルボキシレート (i - 4) の調製

メチル 1 - ベンジル - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - カルボキシレート (i - 4 b) (0 . 5 g 、 2 . 0 1 m m o l) 、 Pd/C (1 0 % 、 5 0 m g) の $MeOH$ (2 0 m L) 中の混合物を、 H_2 バルーン圧下に室温で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、所望生成物を淡黄色の油として得た。LCMS (ESI) $C_7H_{13}NO_3$ [M+H]⁺ の計算値 : 160、実測値 : 160。

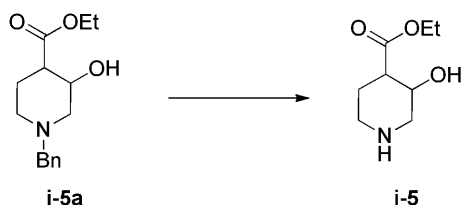
【0180】

実施例 i - 5

エチル 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - カルボキシレートの調製

【化30】

Scheme i-5



【0181】

エチル 1 - ベンジル - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - カルボキシレート (0 . 5 2 g 、 1 . 9 8 m m o l 、 シス異性体とトランス異性体の混合物) のエタノール (1 0 m L) 中の溶液を含むフラスコに、炭素担持水酸化パラジウム (0 . 0 7 g 、 0 . 1 m m o l) を添加した。混合物を、水素バルーンを用いて室温で 1 4 時間撹拌し、セライトでろ過して、 $EtOAc$ で洗浄した。ろ液を濃縮し、NMR は不完全な脱ベンジル化を示した。この物質をさらに精製することなく次の段階に使用した。

【0182】

実施例 i - 6

エチル 2 - ((3 R , 4 R および 3 S , 4 S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 2 - オキソアセテート、およびエチル 2 - ((3 S , 4 R および 3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 2 - オキソアセテートの調製

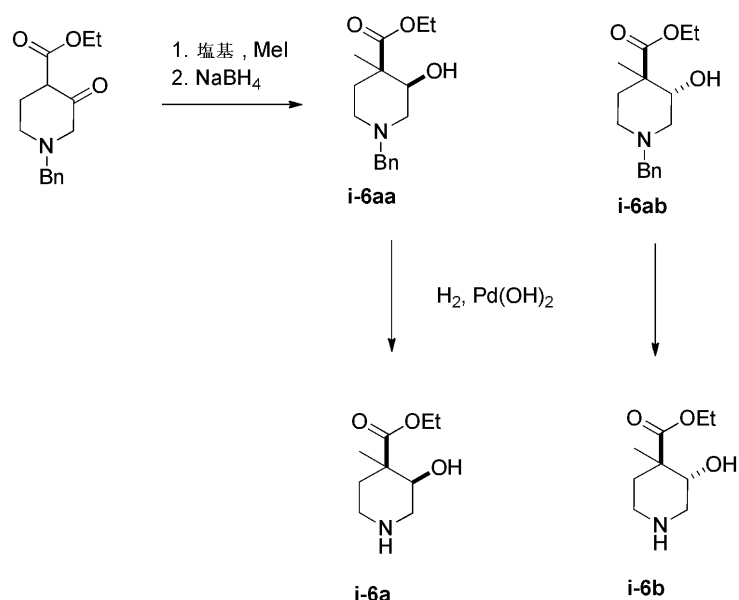
10

20

30

【化 3 1】

Scheme i-6



10

【0183】

20

段階1．(シス) - エチル 1 - ベンジル - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボキシレート (i - 6 a a) および (トランス) - エチル 1 - ベンジル - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボキシレート (i - 6 a b) の調製

0 で、K O t B u (2.49 g、22.2 mmol) の T H F (50 ml) 中の懸濁液に、エチル 1 - ベンジル - 3 - オキソ - 4 - ピペリジンカルボキシレートヒドロクロリド (3.0 g、10.1 mmol) を少しずつ添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、次に 0 に冷却した。Me I を滴下した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を E t O H (25 ml) で希釈し、0 に冷却して、次いで N a B H ₄ (0.42 g、11.1 mmol) を少しずつ添加した。添加後、混合物をさらに 1 時間攪拌し続け、その後飽和 N H ₄ C l を含むビーカーに緩やかに注ぎ入れた。混合物を E t O A c で抽出した。合わせた有機物を分離し、ブラインで洗浄して、M g S O ₄ で乾燥し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィ (10 - 50 % E t O A c / ヘキサン) によって精製し、純粋なシスおよびトランス異性体を得た：i - 6 a a シス異性体、下のスポット、220 mg ; i - 6 a b トランス異性体、上のスポット、540 mg ; L C M S (E S I) C ₁₆ H ₂₃ N O ₃ [M + H] ⁺ の計算値：278、実測値：278。

30

【0184】

段階2．エチル 2 - ((3 R , 4 R および 3 S , 4 S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 2 - オキソアセテート (i - 6 a)、およびエチル 2 - ((3 S , 4 R および 3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 2 - オキソアセテート (i - 6 b) の調製

40

(シス) - エチル 1 - ベンジル - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボキシレート (i - 6 a a) (200 mg、0.72 mmol) を E t O H (2.4 ml) 中に含むフラスコに、炭素担持水酸化パラジウム (50.6 mg、0.072 mmol) を添加した。混合物を、H₂ バルーンを用いて室温で 14 時間水素化した。T L C は出発物質が残っていないことを示した。混合物をセライトでろ過し、濃縮して、粗生成物 (i - 6 a) を得、これをさらに精製することなく次の段階に使用した。

【0185】

対応するトランス異性体 i - 6 b を、本開示を考慮して有機化学の当業者によって達成され得るように、同様に調製して、次の段階に直接使用した。

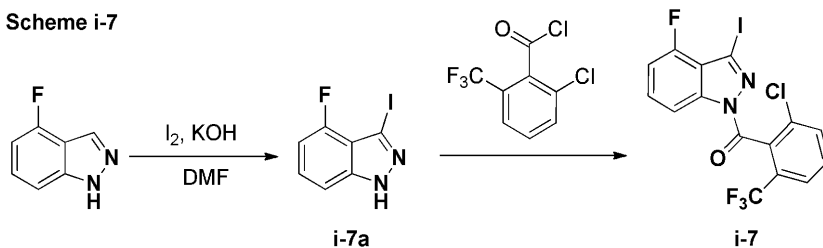
【0186】

50

実施例 i - 7

(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル)(4-フルオロ-3-ヨード-1H-インダゾール-1-イル)メタノンの調製
【化32】

Scheme i-7



10

【0187】

段階1. 4-フルオロ-3-ヨード-1H-インダゾール(i-7a)の調製

4-フルオロ-1H-インダゾール(24g、180mmol)のDMF 300mL中の溶液に、二ヨウ素(56g、216mmol)および水酸化カリウム(40g、720mmol)を0で添加した。生じた混合物を室温に温め、5時間撹拌した。反応混合物を飽和チオ硫酸ナトリウム(200mL)で緩やかにクエンチングし、EA(500mL×3)で抽出して、合わせた有機層を洗浄し、乾燥して、濃縮した。残留物を再結晶化によって精製し、表題化合物(30g、収率:65%)を得た。LCMS(ESI)C₇H₄FIN₂[M+H]⁺の計算値:263、実測値:263。

20

【0188】

段階2.(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル)(4-フルオロ-3-ヨード-1H-インダゾール-1-イル)メタノン(i-7)の調製

0で、NaH(106mg、2.64mmol、無機物中60%)の無水THF(30mL)中の懸濁液に、4-フルオロ-3-ヨード-1H-インダゾール(i-7a)(460mg、1.76mmol)を添加した。これを0で1時間撹拌した後、2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド(510mg、2.11mmol)を滴下した。混合物を15で2時間撹拌した。生じた混合物を水(10mL)でクエンチングし、減圧下で濃縮してTHFを除去した。残留物を酢酸エチル(100mL)と水(100mL)に分配した。水溶液を酢酸エチル(50mL×3)で抽出し、合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥して、減圧下で濃縮し、粗生成物i-7(800mg、粗物質)を黄色固体として得た。LCMS(ESI)C₁₅H₆ClF₄IN₂O[M+H]⁺の計算値:469、実測値:469。

30

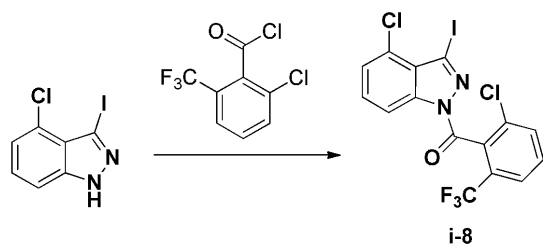
【0189】

実施例 i - 8

(4-クロロ-3-ヨード-1H-インダゾール-1-イル)(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル)メタノン

【化33】

Scheme i-8



40

【0190】

フラスコに、4-クロロ-3-ヨード-1H-インダゾール(1g、3.59mmol)、2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド(1.05g、4.31mmol)、DMA P(0.44g、3.6mmol)、DCM(7.2mL)および

50

Et₃N (0.75 ml、5.4 mmol) を緩やかに添加した。反応物を室温で一晩撹拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で2回およびブラインで1回洗浄した。水層を酢酸エチルで1回逆抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥して、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物をフラッシュクロマトグラフィ (EtOAc / ヘキサン 0 - 50 %) によって精製し、所望生成物を無色固体 (1.5 g、86 %) として得た。LCMS (ESI) C₁₅H₆Cl₂F₃IN₂O [M + H]⁺ の計算値：484.8、実測値：484.8。

【0191】

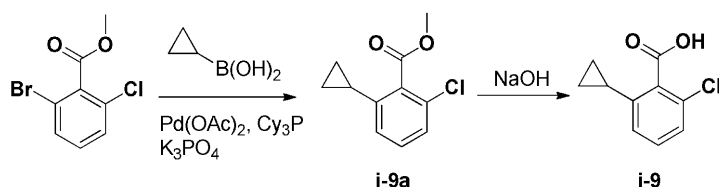
実施例 i - 9

2 - クロロ - 6 - シクロプロピル安息香酸の調製

10

【化34】

Scheme i-9



【0192】

段階1. メチル 2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾエート (i - 9 a) の調製

20

メチル 2 - ブロモ - 6 - クロロベンゾエート (1.0 g、4.0 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (516 mg、6.0 mmol)、Pd(OAc)₂ (90 mg、0.4 mmol)、Cy₃P (224 mg、0.8 mmol) および K₃PO₄ (2.5 g、12.0 mmol) を、トルエン (20 ml) および H₂O (2.5 ml) 中で混合した。混合物を、N₂ 雰囲気下、100 ° で 14 時間撹拌した。混合物を冷却し、水 (50 mL) に注ぎ入れた。混合物を EtOAc (50 mL) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィ (石油 / EtOAc 15 / 1) によって精製し、表題化合物 0.6 g (71 %) を得た。LCMS (ESI) C₁₁H₁₁ClO₂ [M + H]⁺ の計算値：211、実測値：211。

【0193】

30

段階2. 2 - クロロ - 6 - シクロプロピル安息香酸 (i - 9) の調製

NaOH (380 mg、9.5 mmol) を、メチル 2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾエート (i - 9 a) (200 mg、0.95 mmol) の EtOH (15 ml) および H₂O (6 ml) 中の溶液に添加した。生じた溶液を 80 ° で一晩撹拌した。混合物を冷却し、希釈した HCl で pH = 2 - 3 に酸性化した。次に混合物を EtOAc (50 mL) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して、表題化合物 160 mg (86 %) を得た。LCMS (ESI) C₁₀H₉ClO₂ [M + H]⁺ の計算値：197、実測値：197。

【0194】

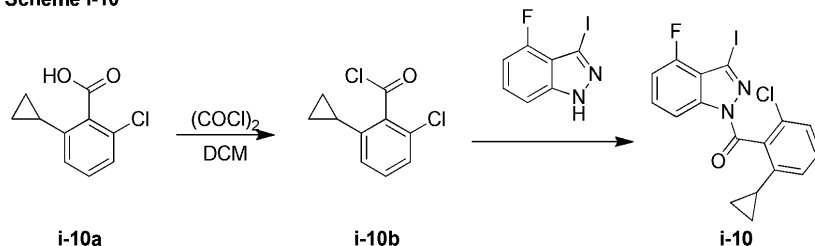
実施例 i - 10

40

(2 - クロロ - 6 - シクロプロピルフェニル) (4 - フルオロ - 3 - ヨード - 1H - インドゾール - 1 - イル) メタノンの調製

【化 3 5】

Scheme i-10



【0195】

段階1．2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイルクロリド (i - 10 b) の調製

2 - クロロ - 6 - シクロプロピル安息香酸 (i - 10 a) (1 g、7.19 mmol) の DCM 50 mL 中の溶液に、二塩化オキサリル (13 mL) を 0 で滴下し、次に混合物を 25 で 12 時間撹拌した。混合物を蒸発乾固させた。次に残留物を減圧下で蒸留し、表題化合物 1.2 g (86%) を黄色の油として得た。LCMS (ESI) $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{O}$ [M + H]⁺ の計算値：215、実測値：215。

【0196】

段階2．(2 - クロロ - 6 - シクロプロピルフェニル) (4 - フルオロ - 3 - ヨード - 1 H - インダゾール - 1 - イル) メタノン (i - 10) の調製

4 - フルオロ - 3 - ヨード - 1 H - インダゾール (1.14 g、4.65 mmol) の THF 20 mL 中の懸濁液に、NaH (279 mg、6.9 mmol) を 0 で滴下した。混合物を 0 で 30 分間撹拌した。2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイルクロリド (i - 10 b) (1 g、4.65 mmol) の無水 THF (20 mL) 中の溶液を、混合物に滴下した。混合物を 25 でさらに 30 分間撹拌した。次に反応混合物を飽和 NH₄Cl 溶液によってクエンチングし、水 (100 mL) で希釈して、EtOAc (150 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥して、蒸発乾固させた。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィ (PE : EtOAc = 5 : 1) によって精製し、表題化合物 1.7 g (86%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClFIn}_2\text{O}$ [M + H]⁺ の計算値：441、実測値：441。

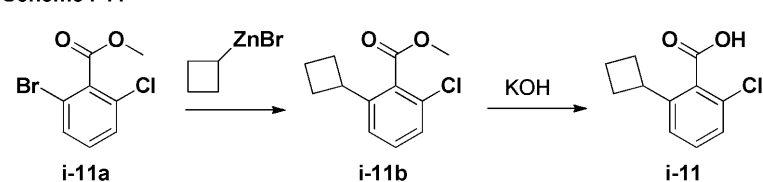
【0197】

実施例 i - 11

2 - クロロ - 6 - シクロブチル安息香酸の調製

【化 3 6】

Scheme i-11



【0198】

段階1．メチル 2 - クロロ - 6 - シクロブチルベンゾエート (i - 11 b) の調製

メチル 2 - ブロモ - 6 - クロロベンゾエート (i - 11 a) (750 mg、3 mmol)、(PPh₃)₄Pd (345 mg、0.3 mmol) およびシクロブチル亜鉛ブロミド (THF 中 12 mL、6 mmol) の混合物を、N₂ 保護下で混合した。混合物を N₂ 下に 70 で 12 時間撹拌した。混合物を EtOAc と水で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥して、ろ過し、濃縮して、クロマトグラフィ (PE : EtOAc = 50 : 1) で精製し、表題化合物 350 mg (LCMS において 61%、多少の PPh₃ を含む) を得た。LCMS (ESI) $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClO}_2$ [M + H]⁺ の計算値：225、実測値：225。

【 0 1 9 9 】

段階 2 . 2 - クロロ - 6 - シクロブチル安息香酸 (i - 1 1) の調製

メチル 2 - クロロ - 6 - シクロブチルベンゾエート (i - 1 1 b) (3 5 0 m g 、 1 m m o l) の E t O H (2 m l) 中の溶液に、K O H (H ₂ O 中 2 M 、 1 . 5 m l 、 3 m m o l) を添加した。混合物を 1 0 0 で 1 2 時間攪拌し、3 N H C l で酸性化して、E t O A c で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥して、ろ過し、濃縮した。分取 H P L C (A C N : H ₂ O) で精製し、表題化合物 1 2 5 m g を得た。L C M S (E S I) C ₁₁ H ₁₁ C l O ₂ [M + H] ⁺ の計算値 : 2 1 1 、実測値 : 2 1 1 。

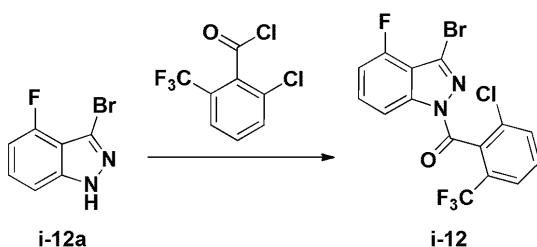
【 0 2 0 0 】

実施例 i - 1 2

(2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル) (4 - フルオロ - 3 - ブロモ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) メタノンの調製

【 化 3 7 】

Scheme i-12



【 0 2 0 1 】

バイアルに、3 - ブロモ - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール (i - 1 2 a) (4 0 0 m g 、 1 . 8 6 0 m m o l) 、T E A (3 8 9 μ l 、 2 . 7 9 m m o l) 、D M A P (4 5 . 5 m g 、 0 . 3 7 2 m m o l) 、D C M (3 . 7 m l) および 2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイルクロリド (5 4 2 m g 、 2 . 2 3 m m o l) を添加し、生じた溶液を室温で一晩攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で 2 回およびブラインで 1 回洗浄した。水層を酢酸エチルで 1 回逆抽出し、合わせた有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥して、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物をフラッシュクロマトグラフィ (E t O A c / ヘキサン 1 0 - 7 5 %) によって精製し、所望生成物を黄色固体 (3 2 6 m g 、 8 8 %) として得た。L C M S (E S I) C ₁₅ H ₆ B r C l F ₄ N ₂ O [M + H] ⁺ の計算値 : 4 2 0 . 9 、実測値 : 4 2 0 . 9 。

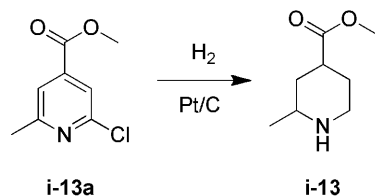
【 0 2 0 2 】

実施例 i - 1 3

メチル 2 - メチルピペリジン - 4 - カルボキシレートの調製

【 化 3 8 】

Scheme i-13



【 0 2 0 3 】

メチル 2 - クロロ - 6 - メチルイソニコチネート (i - 1 3 a) (4 . 4 g 、 2 3 . 7 m m o l) の A c O H (5 0 m L) 中の溶液に、P t / C (4 g 、 P t 5 重量 %) をアルゴン下で添加した。懸濁液を減圧下で脱気し、H ₂ で数回パージした。混合物を H ₂ 雰囲気下に (5 0 p s i) 7 0 で一晩攪拌した。ろ過し、減圧下で濃縮した後、H ₂ O 2 0 m L を混合物に添加し、混合物を N a ₂ C O ₃ 水溶液で p H = 7 に調整して、D C M (3 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機物を減圧下で濃縮し、表題化合物の粗生成物

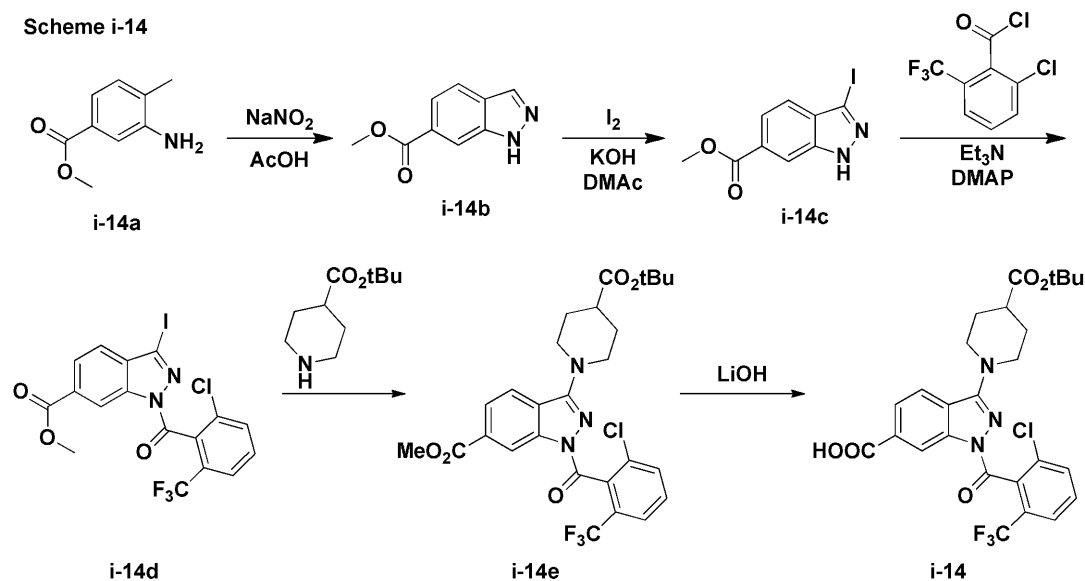
(3 g、収率：80%)を得て、これをさらに精製することなく次の段階に使用した。LCMS(ESI) $C_8H_{15}NO_2$ $[M+H]^+$ の計算値：158、実測値：158。

【0204】

実施例 i - 14

3 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 1H - インダゾール - 6 - カルボン酸
【化39】

Scheme i-14



【0205】

段階1．メチル 1H - インダゾール - 6 - カルボキシレート (i - 14 b) の調製

メチル 3 - アミノ - 4 - メチルベンゾエート (i - 14 a) (5.0 g、30.2 mmol) を AcOH (140 mL) に溶解した。水 (3.5 mL) 中の亜硝酸ナトリウム (2.1 g、30.2 mmol) を、氷冷下、室温で出発物質の溶液に滴下した。氷浴を取り除き、混合物を一晩攪拌した。溶媒の半分を蒸発させ、混合物を水 (80 mL) で希釈して、EtOAc (3 × 30 mL) で抽出した。集めた有機層を水およびブライン (2 × 200 mL) で洗浄し、乾燥して、蒸発させ、表題化合物 (4.4 g)、収率 83% を得た。LCMS(ESI) : $C_9H_8N_2O_2$ $[M+H]^+$ の計算値：177、実測値：177。

【0206】

段階2．メチル 3 - ヨード - 1H - インダゾール - 6 - カルボキシレート (i - 14 c) の調製。

【0207】

メチル 1H - インダゾール - 6 - カルボキシレート (i - 14 b) (5.0 g、28.3 mmol) を無水 DMAc (50 mL) に溶解した。ヨウ素 (14.4 g、56.7 mmol) および水酸化カリウム (6.3 g、113.5 mmol) を氷冷下に室温で少しずつ添加した。氷浴を取り除き、混合物を室温で1時間攪拌し、その後、 $Na_2S_2O_3$ (飽和水溶液、100 mL) で緩やかにクエンチングして、水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。有機層を蒸発させ、n - ヘキサンで粉碎した。沈殿した物質をろ過し、乾燥して、表題化合物を褐色固体 (5.3 g) として収率 62% で得た。LCMS(ESI) : $C_9H_7IN_2O_2$ $[M+H]^+$ の計算値：303、実測値：303。

【0208】

段階3．メチル 1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 3 - ヨード - 1H - インダゾール - 6 - カルボキシレート (i - 14 d) の調製。

【0209】

10

20

30

40

50

250 mL の丸底フラスコに、メチル 3 - ヨード - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキシレート (i - 14 c) (11.7 g、38.7 mmol)、2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイルクロリド (9.1 g、38.7 mmol)、DMA P (4.72 g、38.7 mmol) および CH_2Cl_2 (30 mL) を添加した。室温で3分間撹拌した後、TEA (11.2 mL、77 mmol) を緩やかに添加した。反応混合物を室温で14時間撹拌した。混合物を水30 mL に注ぎ入れ、DCM で抽出した。合わせた有機層を、水およびブラインで連続的に洗浄した。反応によって生じた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して、減圧で濃縮し、黄色固体を得た。残留物を50/1から10/1の石油エーテル/EtOAcで溶出するカラムクロマトグラフィによって精製し、表題化合物 (16.5 g、収率84%) を得た。LCMS (ESI): $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{ClF}_3\text{IN}_2\text{O}_3$ [M+H]⁺ の計算値: 509、実測値: 509。

10

【0210】

段階4. メチル 3 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキシレート (i - 14 e)

フラスコに、メチル 1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 3 - ヨード - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキシレート (i - 14 d) (500 mg、0.983 mmol)、tert - ブチルピペリジン - 4 - カルボキシレート (273 mg、1.475 mmol)、クロロ (2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - ジ - I - プロボキシ - 1, 1' - ビフェニル) [2 - (2 - アミノエチルフェニル)] パラジウム (II)、メチル - t - ブチルエーテル (80 mg、0.098 mmol)、炭酸セシウム (641 mg、1.966 mmol) およびジオキサン (4915 μl) を添加した。バイアルに蓋をし、80 で一晩加熱した。混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈して、炭酸水素ナトリウム水溶液で2回およびブラインで1回洗浄した。水層を酢酸エチルで1回逆抽出し、合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥して、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物をフラッシュクロマトグラフィ (EtOAc/ヘキサン10 - 75%) によって精製し、所望生成物を黄色固体 (48 mg、47%) として得た。LCMS (ESI) $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_5$ [M+H]⁺ の計算値: 566、実測値: 566。

20

【0211】

段階5. 3 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 1 H - インダゾール - 6 - カルボン酸 (i - 14)

30

バイアルに、メチル 3 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキシレート (i - 14 e) (175 mg、0.309 mmol)、水酸化リチウム (74.0 mg、3.09 mmol)、THF (1546 μl) および水 (1546 μl) を添加し、この溶液を一晩撹拌した。反応物を2N HClで酸性化し、次に酢酸エチルで2回洗浄した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥して、ろ過し、濃縮して、所望生成物 (171 mg、100%) を得た。LCMS (ESI) $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_5$ [M+H]⁺ の計算値: 552、実測値: 552。

40

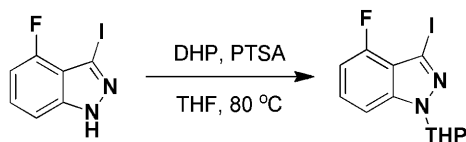
【0212】

実施例 i - 15

4 - フルオロ - 3 - ヨード - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾールの調製

【化 4 0】

Scheme i-15



i-15

【 0 2 1 3 】

4 - フルオロ - 3 - ヨード - 1 H - インダゾール (1 0 g 、 3 8 . 1 m m o l) の T H F 1 5 0 m L 中の溶液に、D H P (1 1 . 5 g 、 1 2 2 . 4 m m o l) および P T S A (7 7 6 m g 、 4 m m o l) を添加した。反応混合物を 6 時間加熱還流し、冷却して、水に緩やかに注ぎ入れた。混合物を E t O A c (3 0 0 m L × 3) で抽出し、抽出物をブラインで洗浄して、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、P E : E A = 5 0 : 1 から 5 : 1 で溶出するシリカゲルクロマトグラフィによって精製し、表題化合物 (7 g 、 5 4 %) を黄色固体として得た。L C M S (E S I) $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{FIN}_2\text{O}$ [M + H] $^+$ の計算値 : 3 4 7 、実測値 : 3 4 7 。

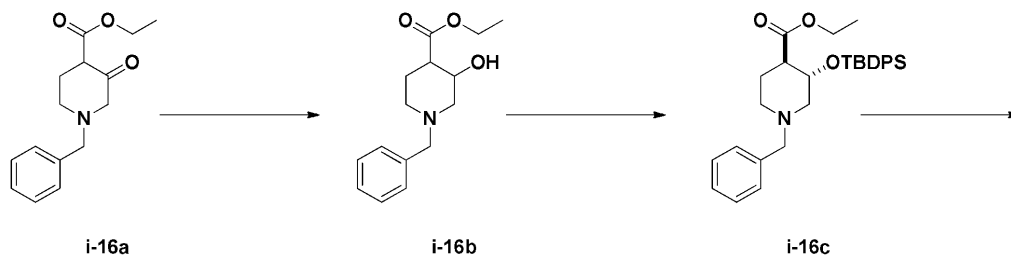
【 0 2 1 4 】

実施例 i - 1 6

エチルトランス - 3 - ((t e r t - ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 1 - (4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキシレートの調製

【化 4 1】

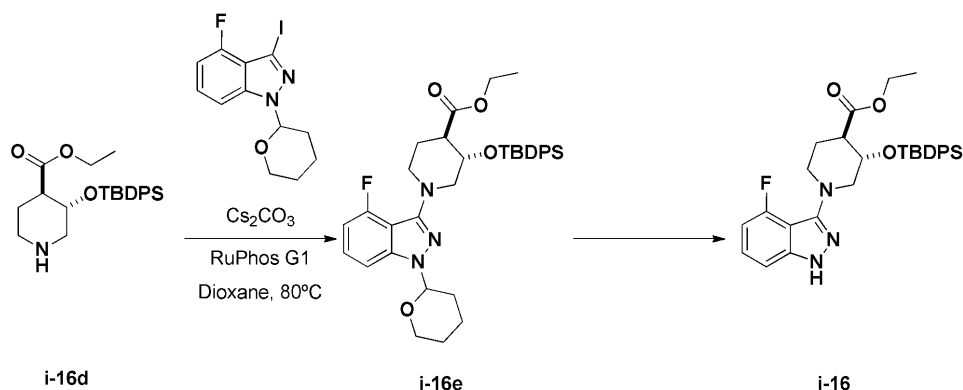
Scheme i-16



i-16a

i-16b

i-16c



i-16d

i-16e

i-16

【 0 2 1 5 】

段階 1 . エチル 1 - ベンジル - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - カルボキシレート (i - 1 6 b) の調製

熱電対を備えた 5 0 0 m l の三口フラスコ中、エチル 1 - ベンジル - 3 - オキシピペリジン - 4 - カルボキシレート H C l 塩 (2 0 . 0 g 、 6 7 . 2 m m o l) の M e O H (2 0 0 m l) 中の溶液を 0 に冷却し、次いで水素化ホウ素ナトリウム (7 . 6 2 g 、 2

10

20

30

40

50

0.1 mmol) を、過剰なガス発生を回避しながら、75 分間にわたって少しずつ添加した。添加後、混合物を室温で2時間半撈拌した。混合物を0 に冷却し、H₂O 200 ml を滴下してクエンチングし、EtOAc で抽出した。合わせた有機物を、水、次いでブラインで洗淨し、Na₂SO₄ で乾燥して、ろ過し、減圧下で濃縮して、エチル1 - ベンジル - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - カルボキシレートを得た。LCMS (ESI) C₁₅H₂₁NO₃ [M+H]⁺ の計算値: 264、実測値: 264。

【0216】

段階2 . エチルトランス - 1 - ベンジル - 3 - ((tert - ブチルジフェニルシリル) オキシ) ピペリジン - 4 - カルボキシレート (i - 16c) の調製

エチル1 - ベンジル - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - カルボキシレート (16.95 g、63.5 mmol) およびイミダゾール (13.15 g、193 mmol) のDMF (85 ml) 中の溶液を0 に冷却し、TBSPS - Cl (15 ml、58.4 mmol) を充填して、室温で64時間半撈拌した。混合物を水100 ml で緩やかにクエンチングし、MTBE (2x) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗淨し、Na₂SO₄ で乾燥して、ろ過し、減圧下でSiO₂ 上に濃縮して、フラッシュクロマトグラフィ (Silicycle 40 g、0 - 15% EtOAc / ヘキサン) によって精製し、エチルトランス - 1 - ベンジル - 3 - ((tert - ブチルジフェニルシリル) オキシ) ピペリジン - 4 - カルボキシレートを得た。LCMS (ESI) C₃₁H₃₉NO₃Si [M+H]⁺ の計算値: 502、実測値: 502。

【0217】

段階3 . エチルトランス - 3 - ((tert - ブチルジフェニルシリル) オキシ) ピペリジン - 4 - カルボキシレート (i - 16d) の調製

エチルトランス - 1 - ベンジル - 3 - ((tert - ブチルジフェニルシリル) オキシ) ピペリジン - 4 - カルボキシレート (10.257 g、20.44 mmol) およびAcOH (5.85 ml、102 mmol) のエタノール (50 ml) 中の溶液を排気し、窒素 (3x) を戻し充填して、Pd - C (2.08 g、1.955 mmol) を充填し、排気して、水素 (3x) を戻し充填し、水素のバルーン下に室温で14時間撈拌した。溶液をセライトでろ過し、DCM で溶出した。ろ液を減圧下で濃縮し、次にEtOAc 100 ml 中に溶解した。飽和NaHCO₃ 水溶液200 ml と共に激しく撈拌し、層を分離した。合わせた有機物を飽和NaHCO₃ 水溶液、水およびブラインで洗淨し、Na₂SO₄ で乾燥して、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、エチルトランス - 3 - ((tert - ブチルジフェニルシリル) オキシ) ピペリジン - 4 - カルボキシレートを得た。LCMS (ESI) C₂₄H₃₃NO₃Si [M+H]⁺ の計算値: 412、実測値: 412。

【0218】

段階4 . エチルトランス - 3 - ((tert - ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 1 - (4 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキシレート (i - 16e) の調製

4 - フルオロ - 3 - ヨード - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 1H - インダゾール (5.00 g、14.45 mmol)、エチルトランス - 3 - ((tert - ブチルジフェニルシリル) オキシ) ピペリジン - 4 - カルボキシレート (7.96 g、17.6 mmol)、Cs₂CO₃ (14.1 g、43 mmol) およびプッフバルトRuPhos 第一世代プレ触媒 (953 mg、1.17 mmol) のジオキサン (35 ml) 中の混合物をN₂ でスパーズし、密封して、80 で20時間加熱した。混合物をセライトでろ過し、EtOAc で溶出した。有機物を減圧下でSiO₂ 上に濃縮し、フラッシュクロマトグラフィ (10 - 40% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、エチルトランス - 3 - ((tert - ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 1 - (4 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキシレートを得た。LCMS (ESI) C₃₆H₄₄FN₃O₄Si [M+H]⁺ の計算値: 630、実測値: 630。

【0219】

段階5．エチルトランス - 3 - ((t e r t - ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 1 - (4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキシレート (i - 16) の調製

添加漏斗および熱電対を備えた250mlの三口RBF中、エチルトランス - 3 - ((t e r t - ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 1 - (4 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキシレート (8 . 0 g、12 . 8 m m o l) の D C M (56 m l) およびメタノール (16 m l) 中の溶液を、 $\sim 5^{\circ}\text{C}$ の内部温度に冷却し、次に濃塩酸 (10 . 5 m l、12 . 8 m m o l) を滴下した。溶液を冷浴から取り出し、室温で51時間攪拌して、次に水で希釈し (温度は $\sim 30^{\circ}\text{C}$ に上昇した)、層分離が起こった。DCMで抽出した後、合わせた有機物を飽和NaHCO₃水溶液、次いでブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥して、ろ過し、減圧下で濃縮して、フラッシュクロマトグラフィ (10 - 50 % EtOAc / ヘキサン) によって精製し、エチルトランス - 3 - ((t e r t - ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 1 - (4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキシレートを得た。LCMS (ESI) C₃₁H₃₆FN₃O₃Si [M+H]⁺ の計算値 : 546、実測値 : 546。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 7 . 63 (4 H, d d, J = 14 . 4, 6 . 8 Hz), 7 . 33 (6 H, m), 7 . 07 (1 H, d, J = 8 . 5 Hz), 6 . 60 (1 H, d d, J = 10 . 8, 7 . 9 Hz), 4 . 27 (1 H, m), 3 . 98 (2 H, m), 3 . 75 (1 H, d d, J = 12 . 0, 3 . 8 Hz), 3 . 69 (1 H, d, J = 12 . 4 Hz), 2 . 99 (1 H, m), 2 . 89 (1 H, m), 2 . 63 (1 H, d t, J = 11 . 8, 4 . 1 Hz), 2 . 04 (1 H, d, J = 10 . 9 Hz), 1 . 91 (1 H, m), 1 . 16 (3 H, m), 0 . 97 (9 H, s)。

【0220】

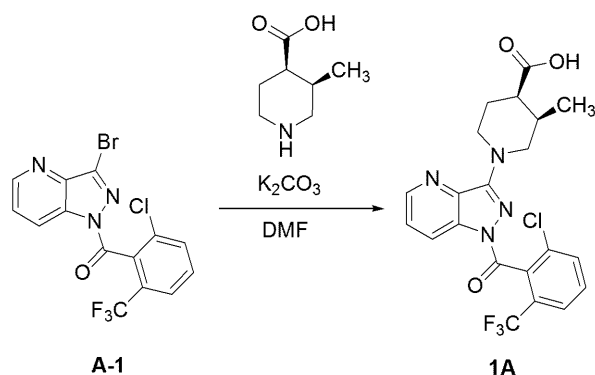
化合物の調製のための方法

実施例 1 A

(3 R, 4 R および 3 S, 4 S) - 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸 (1 A) の調製

【化42】

Scheme A



【0221】

段階1．(3 R, 4 R および 3 S, 4 S) - 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸 (1 A) の調製

(3 - ブロモ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 1 - イル) (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル) メタノン (A - 1) (200 mg、0 . 5 m m o l) および (3 R, 4 R および 3 S, 4 S) - 3 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸 2 (107 mg、0 . 75 m m o l) の D M F (10 m L) 中の溶液に K₂CO₃ (207 m

g、1.5 mmol) を添加し、混合物をマイクロ波によって100℃で2時間撹拌した。次に混合物を水に注ぎ入れ、EA(2×40 mL)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLC(CH₃CN/H₂O)によって精製し、表題化合物60 mg(26%)を得た。LCMS(ESI): C₂₁H₁₈ClF₃N₄O₃ [M+H]⁺の計算値: 467、実測値: 467; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 8.83-8.81(1H, d), 8.68-8.66(1H, d), 7.70-7.67(2H, m), 7.58-7.54(1H, t), 7.52-7.48(1H, m), 4.44-4.40(2H, m), 3.37-3.33(1H, m), 3.18-3.12(1H, m), 2.76-2.71(1H, m), 2.37(1H, s), 2.04-1.97(1H, m), 1.83-1.77(1H, m), 1.01-0.97(3H, m)。

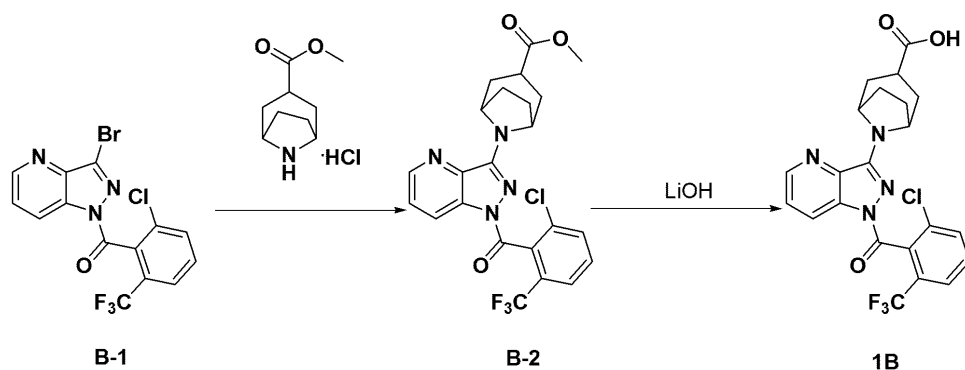
【0222】

実施例1B

8-(1-(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸(1B)の調製

【化43】

Scheme B



【0223】

段階1. メチル 8-(1-(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート(B-2)の調製

(3-ブromo-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-イル)(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル)メタノン(B-1)(200 mg、0.50 mmol)、3-(メトキシカルボニル)-8-アゾニア-ビシクロ[3.2.1]オクタンクロリド2(0.15 g、0.75 mmol)およびCs₂CO₃(0.65 g、2.0 mmol)の混合物を、DMF(5 mL)中に懸濁した。反応混合物をマイクロ波反応器中で150℃にて5時間加熱した。生じた混合物をH₂O(50 mL)で希釈した。2 M HCl溶液を添加してpHを~3に調整し、水層を酢酸エチル(3×20 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥して、濃縮し、粗生成物B-2を黄色の油として得た。LCMS(ESI) C₂₃H₂₀ClF₃N₄O₃ [M+H]⁺の計算値: 493、実測値: 493。

【0224】

段階2. 8-(1-(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸(2B)の調製

メチル 8-(1-(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート(B-2)(100 mg、0.20 mmol)およびLiOH・H₂O(42 mg、1.0 mmol)のTHF(4 mL)およびH₂O(2 mL)中の

混合物を、室温で14時間撹拌した。反応混合物を H_2O (20 mL) で希釈し、2 M HCl で $pH \sim 3$ に酸性化して、酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥して、濃縮した。残留物を分取HPLC (CH_3CN/H_2O) で精製し、所望生成物2Bを白色固体として得た。LCMS (ESI) $C_{22}H_{18}ClF_3N_4O_3$ $[M+H]^+$ の計算値: 479、実測値: 479; 1H NMR (400 MHz, MeOD) 8.77 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.72 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.80 - 7.83 (2H, m), 7.69 - 7.73 (1H, m), 7.63 - 7.67 (1H, m), 4.93 (2H, s), 2.87 - 2.94 (1H, m), 2.05 - 2.08 (2H, m), 1.95 - 2.02 (1H, m), 1.82 - 1.89 (3H, m), 1.66 - 1.69 (2H, m)。

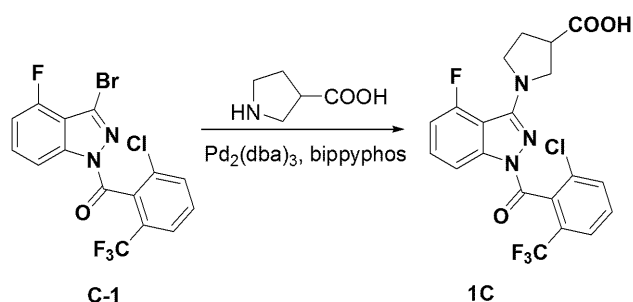
【0225】

実施例1C

1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) ピロリジン - 3 - カルボン酸 (1C) の調製

【化44】

Scheme C



【0226】

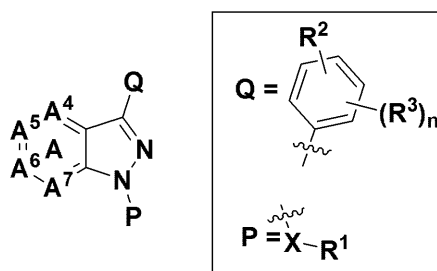
bipyphos (10 mg、0.019 mmol) のtert-アミルアルコール (0.8 mL) 中の溶液に、 $Pd_2(dba)_3$ (10 mg、0.0095 mmol) および水1滴を添加し、均一な反応混合物を維持した。混合物を15分間撹拌し、次いで (3 - ブロモ - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル) メタノン (40 mg、0.095 mmol)、ピロリジン - 3 - カルボン酸 (14 mg、0.117 mmol) および Cs_2CO_3 (93 mg、0.284 mmol) を添加した。混合物を N_2 でバージし、次に100 °で12時間加熱した。混合物を H_2O で希釈し、有機層を分離した。水層をEtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機物を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。残留物を分取TLC (石油/EtOAc、2/1) によって精製し、表題化合物17 mg (40%) を得た。LCMS (ESI) $C_{20}H_{14}ClF_4N_3O_3$ $[M+H]^+$ の計算値: 456、実測値: 456。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.44 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.64 - 7.67 (2H, m), 7.51 - 7.60 (2H, m), 7.04 - 7.09 (1H, m), 3.56 - 3.75 (4H, m), 3.17 - 3.20 (1H, m), 2.24 - 2.30 (2H, m)。

【0227】

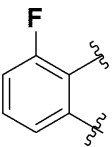
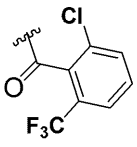
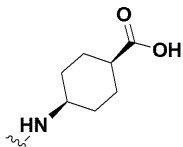
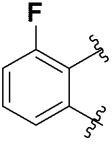
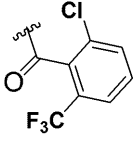
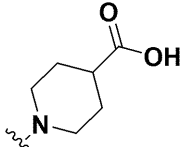
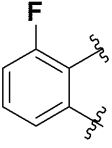
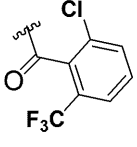
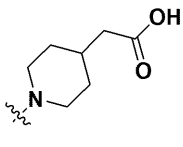
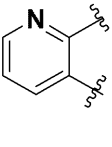
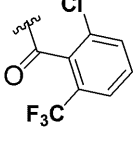
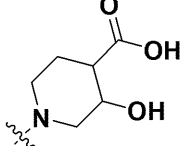
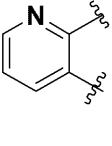
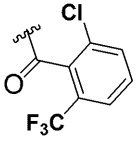
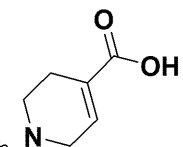
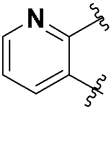
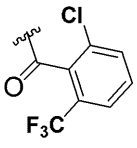
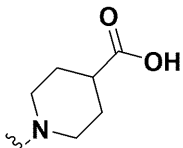
表1に示す以下の実施例は、スキームA、スキームBおよびスキームC中の実施例1A、実施例1Bおよび実施例1Cについて記載したのと同様の手順に従って調製し、前記手順は本開示を考慮して有機合成の当業者によって達成され得る。

【表 2】

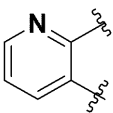

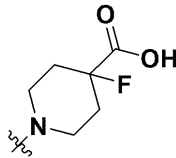
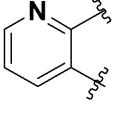
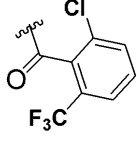
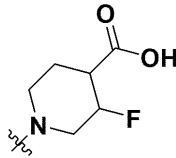
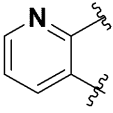
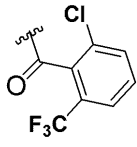
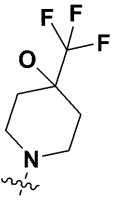
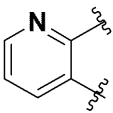

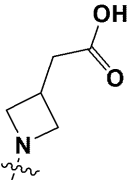
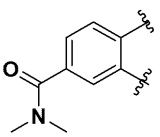
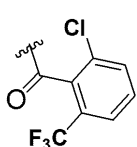
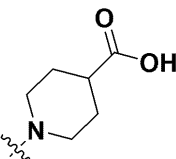
表 1



	化学名	A 環	P	Q	LCMS[M +H] ⁺ 実測値
1D	(3R,4R および 3S,4S)-1-(1-(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)-4-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-3-メチルピペリジン-4-カルボン酸				484
1E	1-(1-(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)-4-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-4-メチルピペリジン-4-カルボン酸				484
1F	(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル)(4-フルオロ-3-(4-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)-1H-インダゾール-1-イル)メタノン				510
1G	1-(1-(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)-4-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸				546

1H	シス-4-(1-(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)-4-フルオロ-1H-インダゾール-3-イルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸				484
1I	1-(1-(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)-4-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸				470
1J	2-(1-(1-(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)-4-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)ピペリジン-4-イル)酢酸				484
1K	1-(1-(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-3-ヒドロキシピペリジン-4-カルボン酸				469
1L	1-(1-(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-カルボン酸				451
1M	1-(1-(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸				453

【 0 2 2 9 】

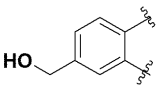
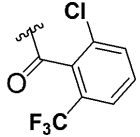
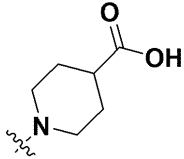
1N	1-(1-(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-4-フルオロピペリジン-4-カルボン酸				471
1O	1-(1-(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-3-フルオロピペリジン-4-カルボン酸				471
1P	(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル)(3-(4-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-イル)メタノン				493
1Q	2-(1-(1-(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)アゼチン-3-イル)酢酸				438
1R	1-(1-(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)-6-(ジメチルカルバモイル)-1H-インダゾール-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸				523

10

20

30

40

1S	1-(1-(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)-6-(ヒドロキシメチル)-1H-インダゾール-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸				482
----	---	---	---	--	-----

【 0 2 3 1 】

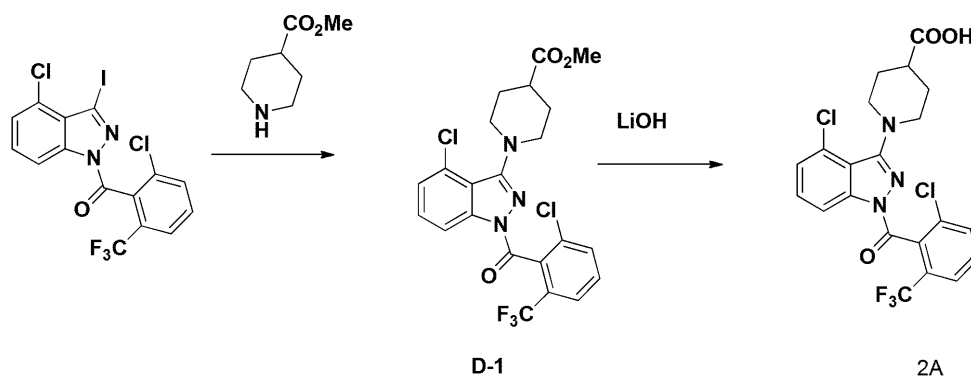
10

実施例 2 A

1 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル)ベンゾイル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (2 A) の調製

【 化 4 5 】

Scheme D



20

【 0 2 3 2 】

段階 1 . メチル 1 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル)ベンゾイル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキシレート (D - 1) の調製

30

フラスコに、(4 - クロロ - 3 - ヨード - 1 H - インダゾール - 1 - イル) (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル)フェニル)メタノン (1 0 0 m g 、 0 . 2 0 6 m m o l)、メチルピペリジン - 4 - カルボキシレート (5 5 . 7 μ l 、 0 . 4 1 2 m m o l)、ヨウ化銅 (I) (7 . 8 5 m g 、 0 . 0 4 1 m m o l)、D L - プロリン (9 . 4 9 m g 、 0 . 0 8 2 m m o l)、炭酸カリウム (8 5 m g 、 0 . 6 1 9 m m o l) および N - メチル - 2 - ピロリジノン (1 0 3 1 μ l) を添加し、バイアルに蓋をして、マイクロ波中、1 4 0 で 3 0 分間加熱した。混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈して、炭酸水素ナトリウム水溶液で 2 回およびブラインで 1 回洗浄した。水層を酢酸エチルで 1 回逆抽出し、合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥して、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物をフラッシュクロマトグラフィ (E t O A c / ヘキサン 1 0 - 7 5 %) によって精製し、

40

【 0 2 3 3 】

段階 2 . 1 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル)ベンゾイル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (2 A) の調製

フラスコに、メチル 1 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル)ベンゾイル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキシレート (D - 1) (9 m g 、 0 . 0 1 8 m m o l)、水酸化リチウム (2 . 1 5 4 m g 、 0 . 0 9 0 m m o l)、水 (1 8 0 μ l)、テトラヒドロフラン (1 8 0 μ l) を添加し、バイアルを室温で 2 時間攪拌した。反応物を 2 N H C l で酸性化し、濃縮した。残留物を分取

50

HPLC (アセトニトリル/水 + 0.10% TFA 50 - 95%) によって精製し、所望生成物を無色の固体 (5 mg、57%) として得た。LCMS (ESI) $C_{21}H_{16}Cl_2F_3N_3O_3$ $[M+H]^+$ の計算値: 486、実測値: 486。 1H NMR (600 MHz, DMSO) 12.20 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.00 - 7.86 (m, 2H), 7.77 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.68 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.41 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 2.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 2.38 (bs, 1H), 1.82 (d, $J = 11.1$ Hz, 2H), 1.72 - 1.56 (m, 2H)。

【0234】

表2に示す以下の実施例は、実施例2Aについて記載したのと同じ手順を用いて作製し、前記手順は本開示を考慮して有機合成の当業者によって達成され得る。

【表3】

表2

	化学名	構造	LCMS[M+H] ⁺ 実測値
2B	1-(1-(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)-4-メチル-1H-インダゾール-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸		466

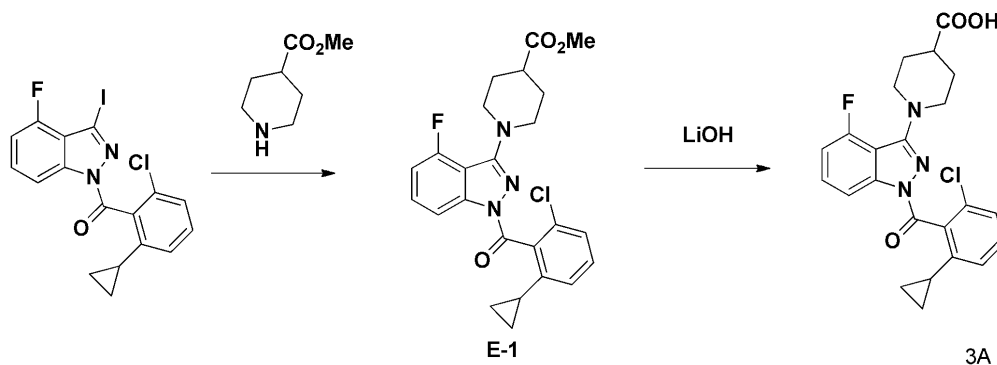
【0235】

実施例3A

1-(1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-4-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸(3A)の調製

【化46】

Scheme E



【0236】

段階1. メチル1-(1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-4-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート(E-1)の調製

バイアルに、(2-クロロ-6-シクロプロピルフェニル)(4-フルオロ-3-ヨード-1H-インダゾール-1-イル)メタノン(98 mg、0.222 mmol)、メチ

ルピペリジン - 4 - カルボキシレート (60.1 μ l、0.445 mmol)、クロロ (2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - ジ - I - プロポキシ - 1, 1' - ビフェニル) [2 - (2 - アミノエチルフェニル)] パラジウム (II)、メチル - t - ブチルエーテル付加物 (18.17 mg、0.022 mmol)、炭酸セシウム (145 mg、0.445 mmol) およびジオキサン (1112 μ l) を添加した。バイアルに蓋をし、80 で一晩加熱した。混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈して、炭酸水素ナトリウム水溶液で2回およびブラインで1回洗浄した。水層を酢酸エチルで1回逆抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥して、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物をフラッシュクロマトグラフィ (EtOAc / ヘキサン 10 - 75 %) によって精製し、所望生成物を無色の固体 (48 mg、47 %) として得た。LCMS (ESI) C₂₄H₂₃ClFN₃O₃ [M + H]⁺ の計算値: 456、実測値: 456。

10

【0237】

段階 2. 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (3A) の調製

バイアルに、メチル 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキシレート (E - 1) (45 mg、0.099 mmol)、水酸化リチウム (11.82 mg、0.494 mmol)、THF (494 μ l) および水 (494 μ l) を添加し、反応物を室温で2時間撹拌した。反応物を2N HClで酸性化し、濃縮した。残留物を分取HPLC (アセトニトリル / 水 + 0.10% TFA 50 - 95 %) によって精製し、所望生成物を無色の固体 (16 mg、37 %) として得た。LCMS (ESI) C₂₃H₂₁ClFN₃O₃ [M + H]⁺ の計算値: 442、実測値: 442。1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.31 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.46 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 7.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.6 - 3.4 (m, 2H), 2.85 - 2.75 (m, 2H), 2.4 - 2.3 (m, 1H), 1.81 (bs, 2H), 1.71 - 1.47 (m, 3H), 0.85 - 0.75 (m, 1H), 0.75 - 0.62 (m, 2H), 0.57 (bs, 1H)。

20

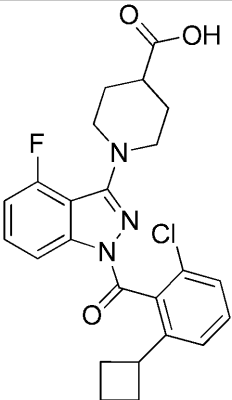
【0238】

表3に示す以下の実施例は、実施例3Aについて記載したのと同じ手順を用いて作製し、前記手順は本開示を考慮して有機合成の当業者によって達成され得る。

30

【表4】

表 3

	化学名	構造	LCMS[M + H] ⁺ 実測値
3B	1-(1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-4-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸		456

40

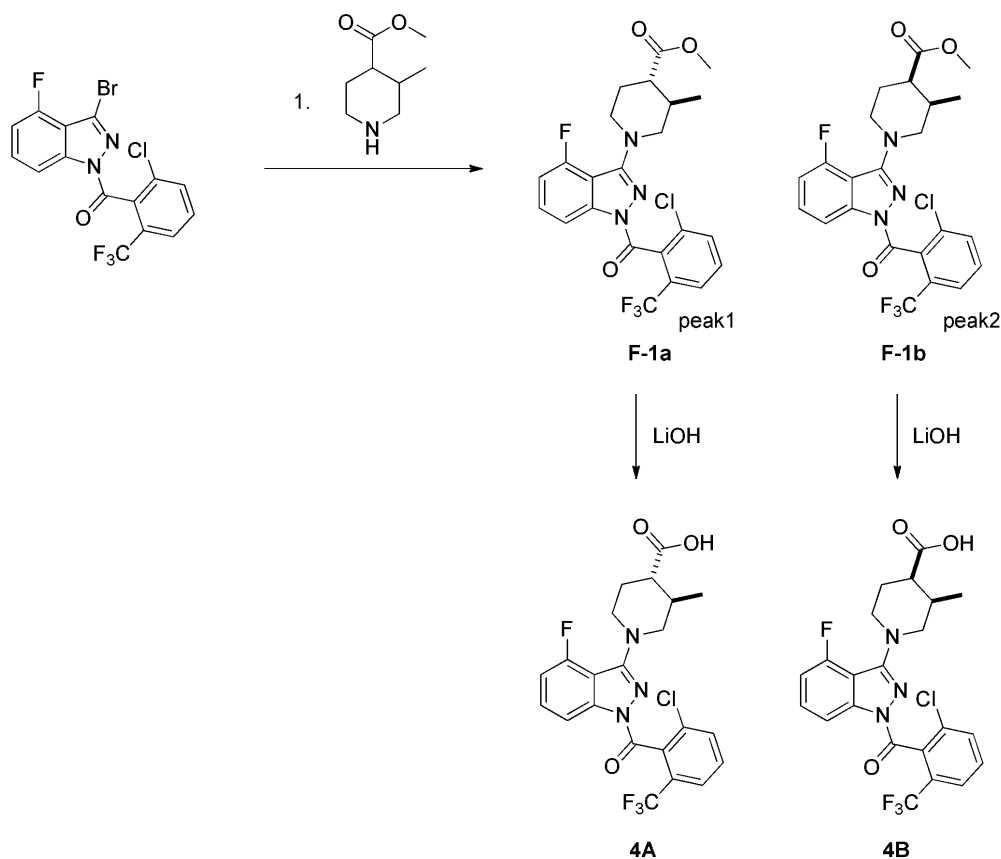
【0239】

実施例 4A および 4B

50

(3R, 4S および 3S, 4R) - 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル)ベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸 4A (ラセミ体、トランス)、および (3R, 4R および 3S, 4S) - 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル)ベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸 4B (ラセミ体、シス) の調製
【化 47】

Scheme F



【0240】

段階 1 . (3R, 4S および 3S, 4R) - メチル 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル)ベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - カルボキシレート (F - 1 a、ラセミ体、トランス)、および (3R, 4R および 3S, 4S) - メチル 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル)ベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - カルボキシレート (F - 1 b、ラセミ体、シス) の調製

バイアルに、(3 - ブロモ - 4 - フルオロ - 1H - インダゾール - 1 - イル)(2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル)フェニル)メタノン (227 mg、0.54 mmol)、メチル 3 - メチルピペリジン - 4 - カルボキシレート (127 mg、0.81 mmol)、クロロ (2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - ジ - I - プロポキシ - 1, 1' - ビフェニル) [2 - (2 - アミノエチルフェニル)]パラジウム (II)、メチル - t - ブチルエーテル (88 mg、0.11 mmol) およびジオキサン (1.8 ml) を添加し、溶液をアルゴンで 5 分間パージした。次に炭酸セシウム (525 mg、1.61 mmol) を反応物に添加し、生じた溶液に蓋をして、80 で一晩撹拌した。混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈して、炭酸水素ナトリウム水溶液で 2 回およびブラインで 1 回洗浄した。水層を酢酸エチルで 1 回逆抽出し、合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥して、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物をフラッシュクロマトグラフィ (EtOAc / ヘキサン 10 - 75 %) によって精製し、異性体のシス / トランス混合物を無色

40

50

の固体として得た。さらに精製して、2つの所望生成物（ピーク1、トランス、21mg）（ピーク2、シス、34mg）を得た。LCMS(ESI) $C_{23}H_{20}ClF_4N_3O_3$ [M+H]⁺の計算値：498、実測値：498。

【0241】

段階2．(3R, 4Sおよび3S, 4R) - 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル)ベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸(4A、ラセミ体、トランス)の調製

バイアルに、(3R, 4Sおよび3S, 4R) - メチル1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル)ベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - カルボキシレート(F-1a) (21mg、ラセミ体、トランス、0.042mmol)、THF (422μl)、水 (422μl) および水酸化リチウム (5.05mg、0.211mmol) を添加し、生じた混合物を室温で2日間にわたって撹拌した。残留物をメタノールで希釈し、分取HPLC (アセトニトリル/水 + 0.10% TFA 60 - 95%) によって精製して、所望生成物を無色の固体 (10.5mg、51%) として得た。LCMS(ESI) $C_{22}H_{18}ClF_4N_3O_3$ [M+H]⁺の計算値：484、実測値：484。1H NMR (600MHz, DMSO) 8.25 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.8 - 7.75 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 8.2, 11.0Hz, 1H), 3.59 - 3.45 (m, 2H), 2.74 (t, J = 12.4Hz, 1H), 2.45 - 2.4 (m, 1H), 2.09 - 1.95 (m, 1H), 1.87 - 1.72 (m, 2H), 1.63 - 1.51 (m, 1H), 0.8 - 0.7 (m, 3H)。

【0242】

段階3．(3R, 4Rおよび3S, 4S) - 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル)ベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸(4B、ラセミ体、シス)の調製

シス異性体を、同様に対応するエステル(F-1b)から加水分解によって調製し、これは、本開示を考慮して有機合成の当業者によって達成され得る。LCMS(ESI) $C_{22}H_{18}ClF_4N_3O_3$ [M+H]⁺の計算値：484、実測値：484。1H NMR (600MHz, DMSO) 8.25 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.79 - 7.69 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 8.1, 11.1Hz, 1H), 3.54 - 3.48 (m, 1H), 3.48 - 3.40 (m, 1H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 2.79 - 2.64 (m, 1H), 2.60 - 2.51 (m, 1H), 2.27 - 2.15 (m, 1H), 1.79 - 1.68 (m, 1H), 1.63 - 1.52 (m, 1H), 0.87 - 0.8 (m, 3H)。

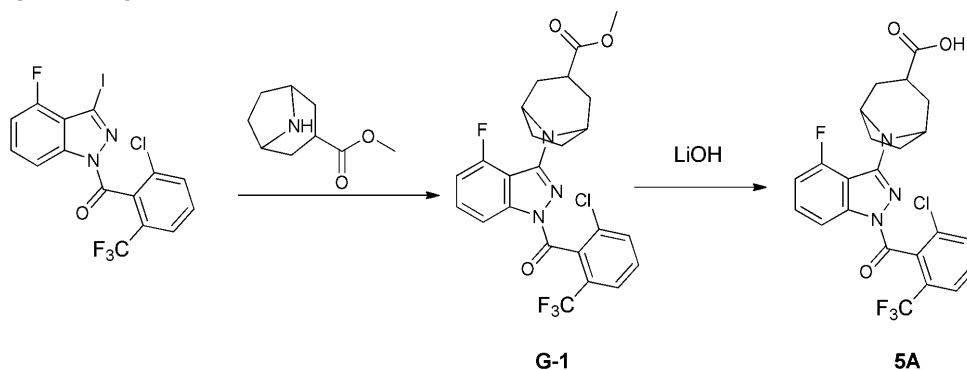
【0243】

実施例5A

8 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル)ベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 8 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 3 - カルボン酸(5A)

【化 4 8】

Scheme G



10

【0244】

段階1．メチル8 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル)ベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 8 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 3 - カルボキシレート

ジオキサン(1.0 mL)に溶解した(2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル)フェニル)(4 - フルオロ - 3 - ヨード - 1 H - インダゾール - 1 - イル)メタノン(35 mg、0.075 mmol)を含むバイアルに、(メチル8 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 3 - カルボキシレート(25.3 mg、0.149 mmol)、プッフバルト RuPhos インドリンプレ触媒(5.44 mg、0.0075 mmol)および炭酸セシウム(75 mg、0.224 mmol)を添加した。反応混合物を90 に加熱しながら一晩撹拌した。反応物を室温に冷却し、THF(1 mL)で希釈して、ろ過し、黄色の溶液を収集して、これをさらに精製することなく段階2に進めた。LCMS(ESI) $C_{24}H_{21}ClF_4N_3O_3$ [M+H]⁺の計算値：510、実測値：510。

20

【0245】

段階2．8 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル)ベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 8 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 3 - カルボン酸の調製

段階1からの溶液としてメチル8 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル)ベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 8 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 3 - カルボキシレート(G-1)を含むバイアルに、1 N水酸化リチウム溶液を添加した。反応物を室温で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で蒸発させた。DM SO(1.0 mL)を添加して粗試料を溶解し、この物質をマストリガー分取HPLC(CH_3CN/H_2O)によって精製して、表題化合物13.2 mg(35%)を得た。LCMS(ESI) $C_{23}H_{19}ClF_4N_3O_3$ [M+H]⁺の計算値：496、実測値：496。¹H NMR(600 MHz, DMSO) δ 8.23(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.92(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.87(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74(m, 2H), 7.31(m, 1H), 4.10(s, 2H), 2.58(m, 1H), 1.68(m, 8H)。

30

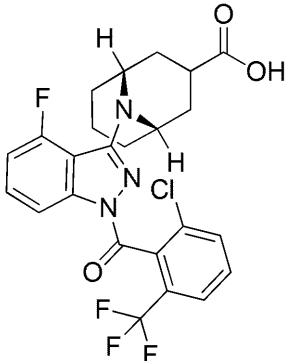
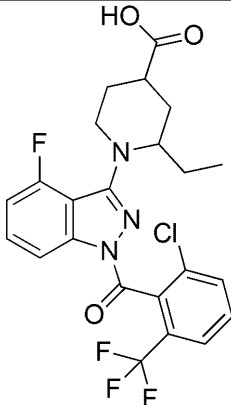
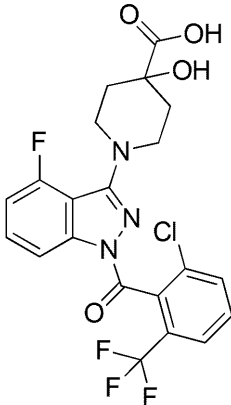
40

【0246】

表4に示す以下の実施例は、実施例5Aについて記載したのと同じ手順を用いて作製し、前記手順は本開示を考慮して有機合成の当業者によって達成され得る。

【表 5】

表 4

	化学名	構造	LCMS [M+H] ⁺ 実測値
5B	(1R,5S)-9-(1-(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)-4-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸		510
5C	1-(1-(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)-4-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-2-エチルピペリジン-4-カルボン酸		498
5D	1-(1-(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)-4-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-カルボン酸		486

【0247】

実施例 6 A および 6 B

(3S, 4R または 3R, 4S) - 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - カルボン酸 (6A)、および (3R, 4S または 3S, 4R) - 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - カルボン酸 (6B) の調製

10

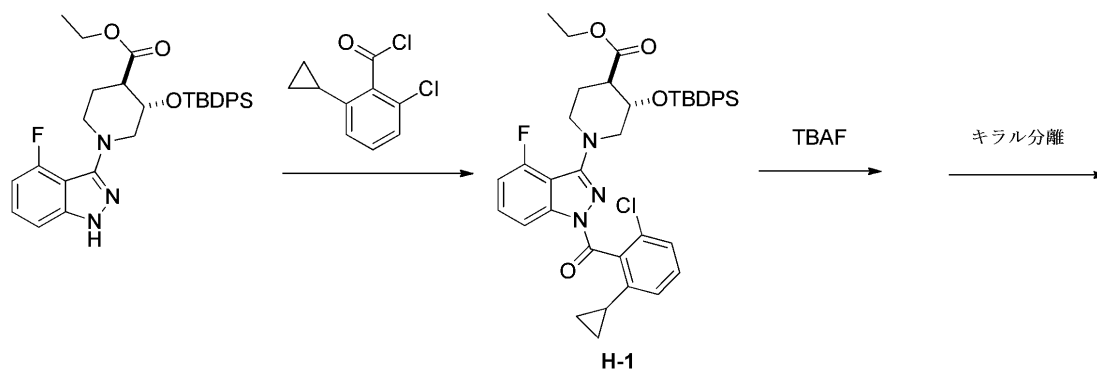
20

30

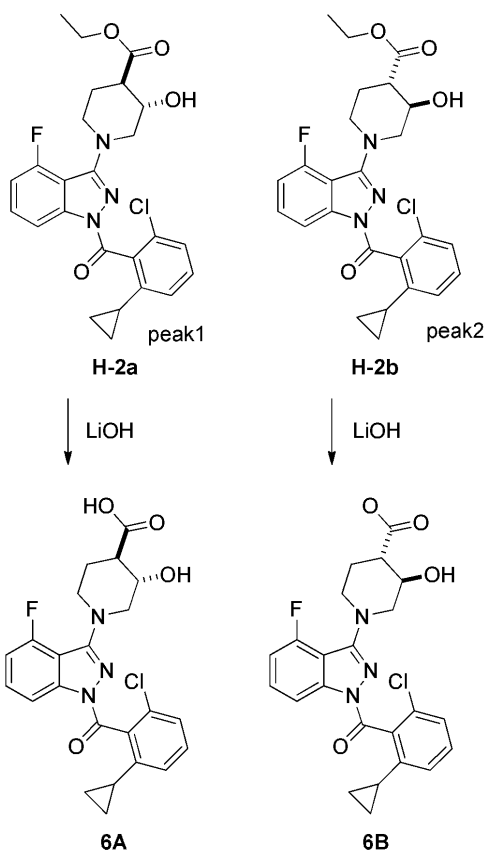
40

【化 4 9】

Scheme H



10



20

30

【 0 2 4 8】

段階 1 . (3 S , 4 R および 3 R , 4 S) - エチル 3 - ((tert - ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキシレート (H - 1) の調製

40

フラスコに、(3 S , 4 R および 3 R , 4 S) - エチル 3 - ((tert - ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 1 - (4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキシレート (200 mg、0.366 mmol)、DIPEA (256 μ l、1.466 mmol)、DMAP (22.39 mg、0.183 mmol)、DCM (1222 μ l)、および 2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイルクロリド (158 mg、0.733 mmol) を添加し、生じた溶液を室温で一晩撹拌した。次に反応物を濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィ (EtOAc / ヘキサン 0 - 65 %) によって精製して、所望生成物を無色の固体 (167 mg、62 %) として得た。LCMS (ESI) $C_{41}H_{43}ClFN_3O_4Si$ [M+H]⁺ の計算値：724、実測値：724。

50

【0249】

段階2：(3S, 4Rまたは3R, 4S) - エチル 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - カルボキシレート (H - 2a)、および(3R, 4Sまたは3S, 4R) - エチル 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - カルボキシレート (H - 2b) の調製

バイアルに、(3S, 4Rおよび3R, 4S) - エチル 3 - ((tert - ブチルジフェニルシリル)オキシ) - 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキシレート (H - 1) (165 mg, 0.228 mmol)、THF (2278 μ l) および TBAF (456 μ l, 0.456 mmol) を添加し、溶液を、50 で2時間加熱した。反応物を冷却し、飽和塩化アンモニウムで希釈した。混合物を酢酸エチルで希釈し、塩化アンモニウム水溶液で1回およびブラインで1回洗浄した。水層を酢酸エチルで1回逆抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥して、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物をフラッシュクロマトグラフィ (EtOAc / ヘキサン 10 - 75%) によって精製し、所望生成物を得て、これをキラル分離によって分離し、2つの別々のエナンチオマーを得た。ピーク1 - (19.6 mg, 17%)、ピーク2 - (19 mg, 17%)。LCMS (ESI) C₂₅H₂₅ClFN₃O₄ [M+H]⁺ の計算値：486、実測値：486。

10

20

【0250】

段階3：(3S, 4Rまたは3R, 4S) - 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - カルボン酸 (6A) の調製

フラスコに、(3S, 4Rまたは3R, 4S) - エチル 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - カルボキシレート (H - 2a) (19.6 mg, 0.040 mmol)、水酸化リチウム (9.7 mg, 0.40 mmol)、THF (538 μ l) および水 (269 μ l) を添加し、溶液を室温で2時間撹拌した。反応物を2N HClで酸性化し、次に酢酸エチルで2回洗浄した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過して、溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物を分取HPLC (アセトニトリル / 水 + 0.10% TFA 50 - 95%) によって精製し、所望生成物を無色の固体 (10.7 mg, 57%) として得た。LCMS (ESI) C₂₃H₂₁ClFN₃O₄ [M+H]⁺ の計算値：458、実測値：458。¹H NMR (600 MHz, DMSO) 8.31 (d, J = 8.3, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.37 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.7 - 3.6 (m, 2H), 3.58 - 3.45 (m, 1H), 2.67 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 2.6 - 2.5 (m, 1H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 1.87 - 1.76 (m, 1H), 1.7 - 1.5 (m, 2H), 0.84 - 0.74 (m, 1H), 0.72 - 0.63 (m, 2H), 0.62 - 0.52 (m, 1H)。

30

40

【0251】

段階4：3R, 4Sまたは(3S, 4R) - 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - カルボン酸 (6B) の調製：

他のエナンチオマーエステル (H - 2b) を、本開示を考慮して有機合成の当業者によって達成され得るように、加水分解し、精製して、所望の最終生成物を得た。LCMS (ESI) C₂₃H₂₁ClFN₃O₄ [M+H]⁺ の計算値：458、実測値：458。

【0252】

表5に示す以下の実施例は、スキームH中の実施例6Aおよび6Bについて記載したの

50

【表 6】

表 5

20

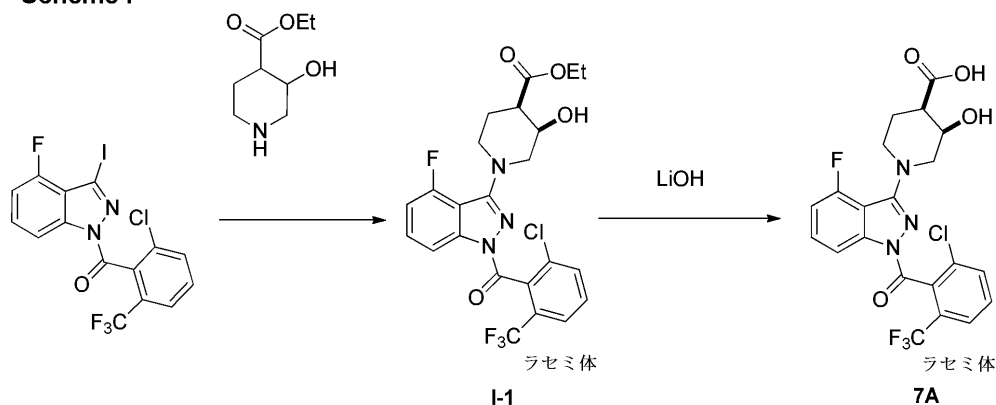
【 0 2 5 3 】

实施例 7 A

(3 R , 4 R および 3 S , 4 S) - 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - カルボン酸 (7 A) の調製

【化 5 0】

Scheme 1



40

【 0 2 5 4 】

段階 1 . (3 R , 4 R および 3 S , 4 S) - エチル 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - カルボキシレート (I - 1) の調製

フラスコに、(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル)(4-フルオロ-3-ヨード-1H-インダゾール-1-イル)メタノン(500mg、1.1mmol)

50

、エチル 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - カルボキシレート (3 1 4 m g 、 1 . 8 m m o l 、シス/トランス異性体の混合物、比率 ~ 1 . 5 : 1) 、 D M F (5 . 3 m l) 、ヨウ化銅 (I) (3 1 m g 、 0 . 1 6 m m o l) 、 Cs_2CO_3 (8 6 9 m g 、 2 . 6 7 m m o l) および 2 - イソブチリルシクロヘキサノン (5 4 m g 、 0 . 3 2 m m o l) を添加した。混合物を 5 分間脱気し、密封して、90 で 1 2 時間加熱した。混合物を冷却し、E t O A c と H_2O で希釈した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィ (1 0 - 7 0 % E t O A c / ヘキサン) によって精製し、シス異性体とトランス異性体の混合物を得て、これを分取 T L C (5 % E t O A c / D C M) によって再精製し、所望のシス異性体 (より極性が低い) を主生成物として、少量のトランス異性体 (より極性が高い) 副生成物と共に得た。L C M S (E S I) $C_{23}H_{19}ClF_4N_3O_4$ [M + H] ⁺ の計算値 : 5 1 4 、実測値 : 5 1 4 。 N M R (6 0 0 M H z , C D C l 3) 8 . 3 9 (d , J = 8 . 4 , 1 H) , 7 . 6 7 (t , J = 7 . 2 H z , 2 H) , 7 . 5 3 - 7 . 6 1 (m , 4 H) , 7 . 0 6 - 7 . 0 9 (d d , J = 1 0 . 2 , 8 . 4 H z , 1 H) , 4 . 2 8 (b r s , 1 H) , 4 . 1 8 (q , J = 7 . 2 H z , 2 H) , 3 . 7 4 - 3 . 8 7 (m , 2 H) , 2 . 9 9 - 3 . 1 0 (m , 2 H) , 2 . 8 7 (t , J = 1 2 . 6 H z , 1 H) , 2 . 5 3 - 2 . 5 7 (m , 1 H) , 2 . 1 7 - 2 . 2 3 (m , 1 H) , 1 . 8 3 - 1 . 8 6 (m , 1 H) , 1 . 2 8 (t , J = 1 2 . 6 H z , 3 H) 。

【 0 2 5 5 】

段階 2 . (3 R , 4 R および 3 S , 4 S) - 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - カルボン酸 (7 A) の調製

(3 R , 4 R および 3 S , 4 S) - エチル 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - カルボキシレート (I - 1) (1 8 m g 、 0 . 0 3 5 m m o l 、シス異性体、ラセミ体) の T H F (1 m l) / M e O H (0 . 5 m l) 中の溶液に、水酸化リチウム (0 . 1 7 5 m l 、 0 . 1 7 5 m m o l) を添加した。混合物を室温で 2 時間撹拌した。T L C は完了を示した。混合物を 2 N H C l で p H = 3 ~ 4 に酸性化し、抽出した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、濃縮して、分取 H P L C によって精製し、所望生成物を得た。L C M S (E S I) $C_{21}H_{16}ClF_4N_3O_4$ [M + H] ⁺ の計算値 : 4 8 6 、実測値 : 4 8 6 。 N M R (6 0 0 M H z , D M S O) 1 2 . 0 7 (b r s , 1 H) , 8 . 2 5 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 9 2 (t , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 7 . 8 7 (t , J = 7 . 2 H z , 1 H) , 7 . 6 9 - 7 . 7 7 (m , 2 H) , 7 . 2 9 (d d , J = 1 0 . 8 , 8 . 4 H z , 1 H) , 4 . 7 4 (b r s , 1 H) , 4 . 0 5 (s , 1 H) , 3 . 5 7 - 3 . 6 2 (m , 2 H) , 2 . 9 3 (d , J = 1 2 . 6 H z , 1 H) , 2 . 7 1 (t , J = 1 2 . 0 H z , 1 2 H) , 1 . 9 4 - 1 . 9 9 (m , 1 H) , 1 . 4 8 - 1 . 5 1 (m , 1 H) 。

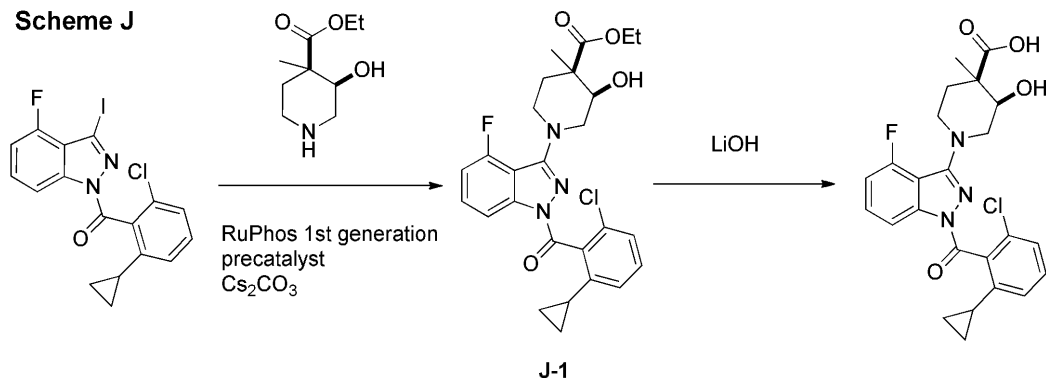
【 0 2 5 6 】

実施例 8 A

(3 R , 4 R) - 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸 (8 A) の調製

【化 5 1】

Scheme J



10

【 0 2 5 7 】

段階 1 . (3 R , 4 R および 3 S , 4 S) - エチル 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボキシレート (J - 1) の調製

(2 - クロロ - 6 - シクロプロピルフェニル) (4 - フルオロ - 3 - ヨード - 1 H - インダゾール - 1 - イル) メタノン (200 mg、0.454 mmol)、(3 R , 4 R および 3 S , 4 S) - エチル 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボキシレート (110 mg、0.590 mmol)、Cs₂CO₃ (444 mg、1.362 mmol) および ブッフバルト RuPhos プレ触媒 (55.6 mg、0.068 mmol) のジオキサン (2.2 ml) 中の混合物を 5 分間脱気し、80 ° で 14 時間加熱した。LCMS は、多少の未反応ヨウ化物と共に、生成物の形成を示した。混合物を室温に冷却し、EtOAc と H₂O で希釈した。有機層を分離し、ブラインで洗浄して、MgSO₄ で乾燥し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィ (10 - 70 % EtOAc / ヘキサン) によって精製し、所望生成物を得た。LCMS (ESI) C₂₆H₂₇ClFN₃O₄ [M+H]⁺ の計算値 : 500、実測値 : 500。NMR (600 MHz, CD₃OD) 8.36 (d, J = 8.4, 1H), 7.61 - 7.65 (m, 1H), 7.33 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 7.11 - 7.15 (m, 1H), 7.02 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 4.09 - 4.16 (m, 2H), 3.70 - 3.72 (m, 1H), 3.35 - 3.50 (m, 3H), 3.15 - 3.21 (m, 3H), 2.25 - 2.30 (m, 1H), 1.73 - 1.79 (m, 1H), 1.50 - 1.56 (m, 1H), 1.19 - 1.25 (m, 6H), 0.79 - 0.84 (m, 1H), 0.66 - 0.75 (m, 2H), 0.55 - 0.61 (m, 1H)。

20

30

【 0 2 5 8 】

段階 2 . (3 R , 4 R および 3 S , 4 S) - 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸 (8 A) の調製

(3 R , 4 R および 3 S , 4 S) - エチル 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボキシレート (32 mg、0.064 mmol) のジオキサン (2 ml) 中の溶液に、1 M LiOH (1.28 ml、1.280 mmol) を添加した。混合物を 80 ° で 4 時間加熱し、冷却して、1 N HCl で pH = 3 - 4 に酸性化し、EtOAc で抽出して、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥して、濃縮し、最終生成物を得た。LCMS (ESI) C₂₄H₂₃ClFN₃O₄ [M+H]⁺ の計算値 : 472、実測値 : 472。NMR (600 MHz, CD₃OD) 8.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 12.6 Hz, 7.8 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.56 - 3.

40

50

6.0 (m, 1H), 3.38 - 3.41 (m, 1H), 2.90 - 3.16 (m, 2H), 2.19 - 2.24 (m, 1H), 1.74 - 1.77 (m, 1H), 1.39 - 1.47 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 0.78 - 0.87 (m, 1H), 0.65 - 0.72 (m, 2H), 0.54 - 0.57 (m, 1H)。

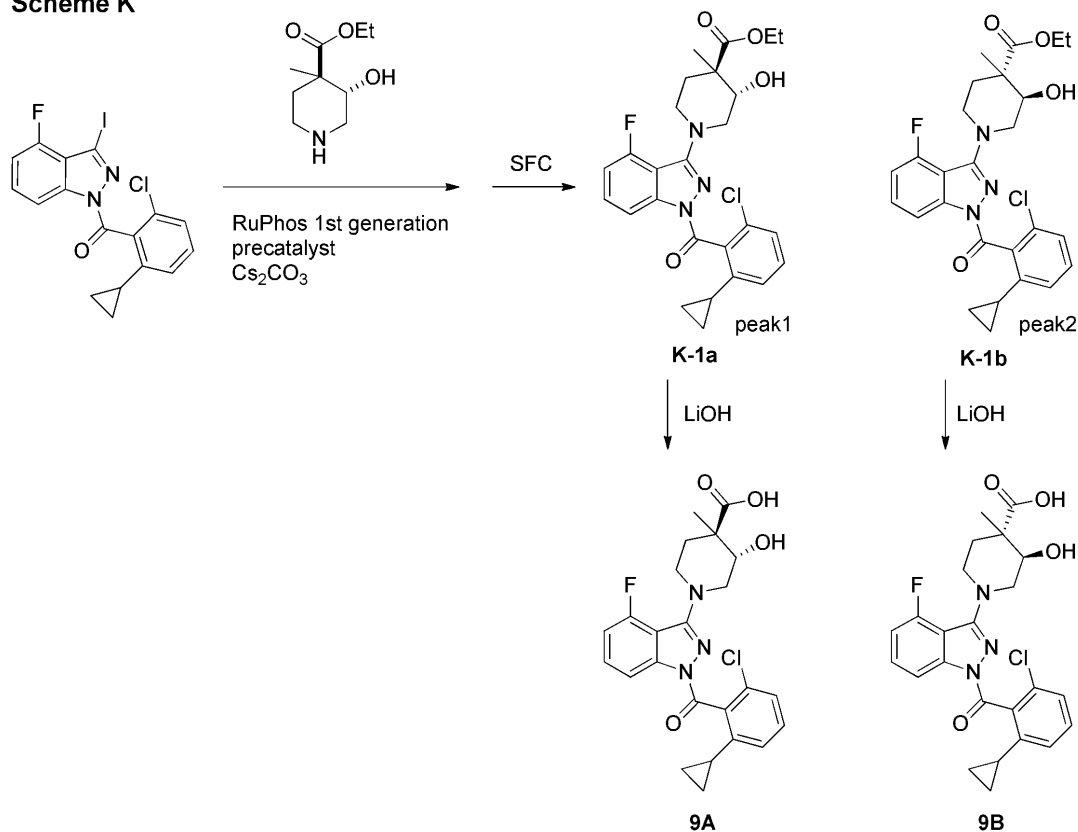
【0259】

実施例 9 A および 9 B

(3S, 4R または 3R, 4S) - 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸 (9A)、および (3R, 4S または 3S, 4R) - 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸 (9B) の調製

【化 5 2】

Scheme K



【0260】

段階 1. (3S, 4R または 3R, 4S) - エチル 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボキシレート (K-1a)、および (3R, 4S または 3S, 4R) - エチル 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボキシレート (K-1b) の調製

(2 - クロロ - 6 - シクロプロピルフェニル) (4 - フルオロ - 3 - ヨード - 1H - インダゾール - 1 - イル) メタノン (400 mg、0.908 mmol)、(3S, 4R および 3R, 4S) - エチル 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボキシレート (221 mg、1.180 mmol)、Cs₂CO₃ (887 mg、2.72 mmol) ならびにブッフバルト RuPhos プレ触媒 (111 mg、0.136 mmol) のジオキサン (4.5 ml) 中の混合物を、5 分間脱気し、80 で 14 時間加熱した。LCMS は、多少の未反応ヨウ化物と共に、生成物の形成を示した。混合物を室温に冷却し、

EtOAcとH₂Oで希釈した。有機層を分離し、ブラインで洗浄して、MgSO₄で乾燥し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィ(10-70%EtOAc/ヘキサン)によって精製し、ラセミ生成物26mgを得た。この物質をキラル分離(カラム: Chiralcel OJ-H、21×250mm、CO₂中10%MeOH)によって分離し、2つのエナンチオマー: ピーク1(K-1a、5.24分)6mgおよびピーク2(K-1b、7.05分)7mgを得た。LCMS(ESI)C₂₆H₂₇ClFN₃O₄[M+H]⁺の計算値: 500、実測値: 500。NMR(600MHz, CD₃OD) 8.36(d, J=8.4Hz, 1H), 7.61-7.65(m, 1H), 7.34(t, J=8.4Hz, 1H), 7.25-7.28(m, 1H), 7.14(t, J=9.6Hz, 1H), 7.02(dd, J=8.4, 3.6Hz)1H), 4.10-4.16(m, 2H), 3.70-3.73(m, 1H), 3.36-3.50(m, 3H), 3.15-3.22(m, 1H), 2.24-2.30(m, 1H), 1.74-1.80(m, 1H), 1.49-1.57(m, 1H), 0.81-0.89(m, 1H), 0.67-0.77(m, 2H), 0.54-0.60(m, 1H)。

【0261】

段階2. (3S, 4Rまたは3R, 4S)-1-(1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-4-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-3-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-4-カルボン酸(9A)の調製

(3S, 4Rまたは3R, 4S)-エチル1-(1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-4-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-3-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-4-カルボキシレート(K-1a)(6mg、0.012mmol)のTHF(1ml)/MeOH(1.000ml)中の溶液に、LiOH(0.360ml、0.360mmol)を添加した。混合物を80℃で2時間加熱した。TLCは完了を示した。混合物を冷却し、1N HClでpH=3-4に酸性化して、EtOAcで抽出し、ブラインで洗浄して、MgSO₄で乾燥し、濃縮して、表題化合物の最終生成物を得た。LCMS(ESI)C₂₄H₂₃ClFN₃O₄[M+H]⁺の計算値: 472、実測値: 472。

【0262】

段階3. (3R, 4Sまたは3S, 4R)-1-(1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-4-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-3-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-4-カルボン酸(9B)。

【0263】

他方のエナンチオマーを、本開示を考慮して有機合成の当業者によって達成され得るように、エナンチオマーエステル(K-1b)から同様に調製した。LCMS(ESI)C₂₄H₂₃ClFN₃O₄[M+H]⁺の計算値: 472、実測値: 472。

【0264】

実施例10A

1-(1-(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)-4-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-2-オキソピペリジン-4-カルボン酸(10A)の調製

10

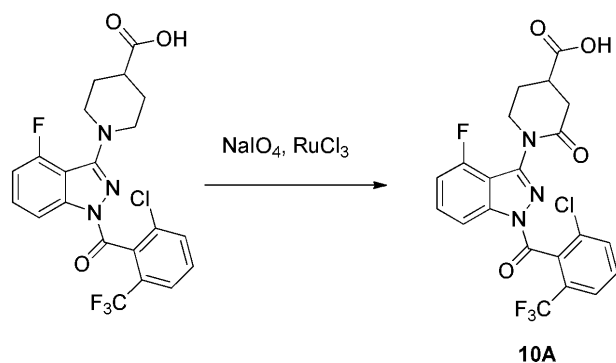
20

30

40

【化 5 3】

Scheme L



10

【0265】

1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル)ベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (75 mg、0.156 mmol) および NaIO_4 (60 mg、0.309 mmol) の MeCN (30 mL) 中の溶液に、 N_2 下、 RuCl_3 (66 mg、0.39 mmol) を添加し、混合物を 20

で 3 時間撹拌した。懸濁液をセライトのパッドでろ過し、 EtOH で洗浄した。合わせた有機物を Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。粗生成物を分取 TLC ($\text{PE} : \text{EA} = 5 : 1$) によって精製し、表題生成物 (15 mg、収率 : 20%) を得た。LCMS (ESI) $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{O}_4$ [$\text{M} + \text{H}$]⁺ の計算値 : 484、実測値 : 484。 ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.29 (1 H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.50 - 7.64 (4 H, m), 7.01 (1 H, t, $J = 9.2 \text{ Hz}$), 3.60 - 3.75 (2 H, m), 2.95 (1 H, d, $J = 5.2 \text{ Hz}$), 2.74 - 2.85 (2 H, m), 2.24 (1 H, d, $J = 13.2 \text{ Hz}$), 2.00 - 2.14 (1 H, m)。

20

【0266】

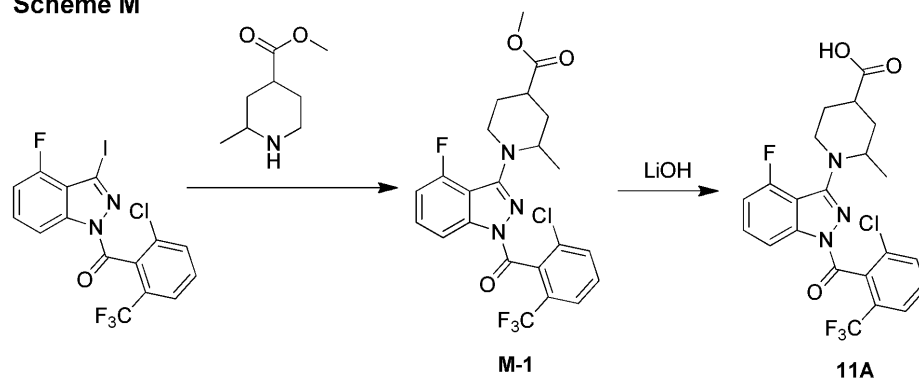
実施例 11A

1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル)ベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸 (11A) の調製

30

【化 5 4】

Scheme M



40

【0267】

段階 1 . メチル 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル)ベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピペリジン - 4 - カルボキシレート (M - 1) の調製

メチル 2 - メチルピペリジン - 4 - カルボキシレート (67 mg、0.4 mmol、シス/トランス異性体の混合物、ラセミ体)、(2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル)フェニル) (4 - フルオロ - 3 - ヨード - 1 H - インダゾール - 1 - イル) メタノン (1

50

0.0 mg、0.2 mmol)、 Cs_2CO_3 (209 mg、0.6 mmol) のジオキサン (1 mL) 中の溶液に、 N_2 下、Pd-Rhphos プレ触媒 (20 mg) を添加した。混合物を 90 - 100 で一晩撹拌した。残留物を分取 TLC (PE : EA = 5 : 1) によって精製し、表題化合物 (20 mg、収率 : 19%、シス/トランス異性体の混合物、ラセミ体) を得た。LCMS (ESI) $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ の計算値 : 498、実測値 : 498。

【0268】

段階 2. 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸 (11A) の調製

メチル 1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 4 - フルオロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピペリジン - 4 - カルボキシレート (M-1) (40 mg、80 μmol) のジオキサン (1 mL) および H_2O (0.5 mL) 中の溶液に、 LiOH (8 mg、0.3 mmol) を添加し、混合物を室温で 2 時間撹拌した。 H_2O (2 mL) を添加した後、混合物を HCl (水溶液) で $\text{pH} = 1 - 2$ に調整し、 EtOAc (10 mL \times 3) で抽出した。有機層を減圧下で除去し、残留物を分取 HPLC (水中アセトニトリル + 0.75% トリフルオロ酢酸) によって精製して、表題化合物 (30 mg、収率 : 77%、シス/トランス異性体の混合物、ラセミ体) を白色固体として得た。LCMS (ESI) $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ の計算値 : 484、実測値 : 484。 ^1H -NMR (400 MHz, MeOD) 8.24 - 8.35 (1H, m), 7.76 - 7.84 (2H, m), 7.65 - 7.73 (2H, m), 7.18 (1H, dd, $J = 8.8, 10.0$ Hz), 3.74 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 3.23 (1H, dd, $J = 3.52, 6.26$ Hz), 2.81 - 2.94 (1H, m), 2.45 - 2.50 (1H, m), 1.89 - 1.90 (2H, m), 1.61 - 1.82 (2H, m), 1.05 - 1.10 (3H, m)。

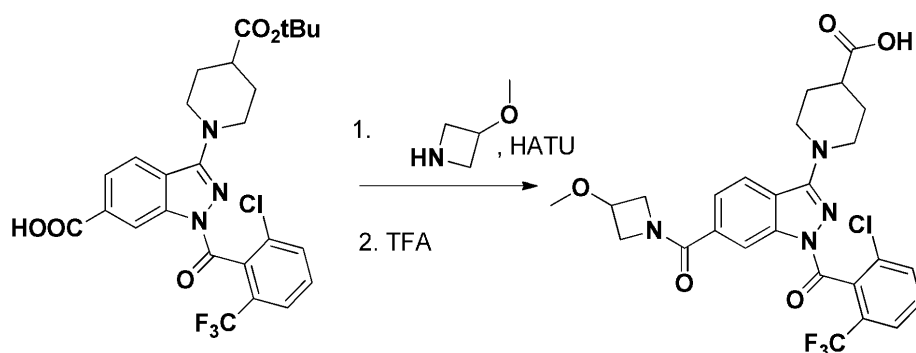
【0269】

実施例 12A

1 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 1H - インダゾール - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (12A) の調製

【化55】

Scheme N



【0270】

バイアルに、3 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 1H - インダゾール - 6 - カルボン酸 (50 mg、0.091 mmol)、3 - メトキシアゼチジンヒドロクロリド (16.79 mg、0.136 mmol)、HATU (51.7 mg、0.136 mmol)、DMF (906 μl) および DIPEA (63.3 μl 、0.362 mmol) を添加し、反応物を室温で 2 時間撹拌した。次に TFA (174 μl 、2.265 mmol) を溶液に滴下し、生じた溶液をさらに 2 時間撹拌した。次に反応物を濃縮し、残留物

を分取 HPLC (アセトニトリル / 水 + 0.10% TFA 50 - 100%) によって精製して、所望生成物を無色の固体 (19 mg、37%) として得た。LCMS (ESI) $C_{26}H_{24}ClF_3N_4O_5$ $[M+H]^+$ の計算値: 565、実測値: 565。 1H NMR (600 MHz, DMSO) 8.61 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.75 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.45 (bs, 1H), 4.30 - 4.19 (m, 2H), 4.13 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.92 (t, $J = 12.2$ Hz, 2H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 1.81 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 1.6 - 1.5 (m, 2H)。

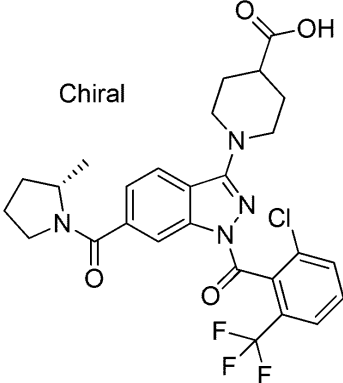
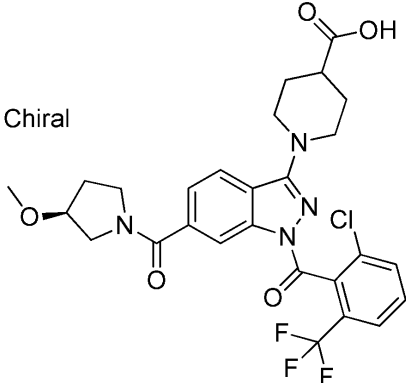
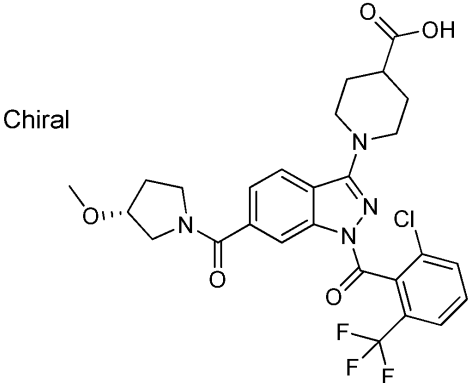
10

【0271】

表 6 に示す以下の実施例は、スキーム N 中の実施例 12A について記載したのと同様の手順に従って調製し、前記手順は本開示を考慮して有機合成の当業者によって達成され得る。

【表 7】

表 6

実施例	化学名	構造	LCMS [M+H] ⁺ 実測値
12B	(S)-1-(1-(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)-6-(2-メチルピロリジン-1-カルボニル)-1H-インダゾール-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸		563
12C	(S)-1-(1-(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)-6-(3-メトキシピロリジン-1-カルボニル)-1H-インダゾール-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸		579
12D	(R)-1-(1-(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)-6-(3-メトキシピロリジン-1-カルボニル)-1H-インダゾール-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸		579

【0272】

生物学的アッセイ

本発明の化合物は ROR T 活性を阻害する。ROR T 活性の活性化は、例えば生化学的 TR - FRET アッセイを用いて測定することができる。そのようなアッセイでは、補因子由来ペプチドとヒト ROR T - リガンド結合ドメイン (LBD) との相互作用を測定することができる。TR - FRET 技術は、補因子由来ペプチドの存在下で、リガンドと LBD との相互作用に関する情報を与える高感度生化学的近接アッセイである (Zhou et al., Methods 25:54-61, 2001)。

【0273】

ROR T の新規アンタゴニストを同定するため、ROR T とそのコアクチベータペプチド SRC1_2 との相互作用を用いるアッセイを開発した。このペプチドは、LXXLL (配列番号: 1) (例えば NR ボックス) モチーフとのその相互作用を通して ROR T へのコアクチベータの動員を模倣する (Xie et al., J. Immunol. 175:3800-09, 2005; Kurebayashi et al., Bio

10

20

30

40

50

chem. Biophys. Res. Commun. 315: 919-27, 2004; Jin et al., Mol. Endocrinology 24: 923-29, 2010)。ROR - リガンド結合ドメインTR - FRETアッセイを、以下のプロトコルに従って実施した。

【0274】

HIS標識ROR - LBDタンパク質を、バキュロウイルス発現系を使用してSF9細胞において発現させた。ROR - LBDタンパク質をグルタチオンセファロースクロマトグラフィによって精製した。別途に、いかなる組換えタンパク質も発現しないSF9細胞を溶解し、溶解物を精製したROR - LBDに溶解物0.25 μ l (10,000 SF9細胞から) / nM精製タンパク質で添加した。次に混合物をアッセイ緩衝液 (50 mM トリス pH 7.0、50 mM KCl、1 mM EDTA、0.1 mM DTT) に希釈し、384ウェルのアッセイプレートにおいて3 nMのROR - LBD最終濃度を得た。

10

【0275】

試験する化合物を、Echo 550液体ハンドラー (Labcyte, CA) により、Acoustic Droplet Ejection技術を用いてアッセイプレートに注入した。

【0276】

コアクチベータSRC1 (ビオチン - CPSSHSSLTERHKILHRL LQEGSPS) (配列番号: 2) 由来のビオチニル化LXLLペプチドの原液をアッセイ緩衝液中で調製し、各々のウェルに添加した (最終濃度100 nM)。ユウロピウム標識抗HIS抗体 (最終濃度1.25 nM) およびAPC結合ストレプトアビジン (最終濃度8 nM) の溶液も各ウェルに添加した。

20

【0277】

最終的なアッセイ混合物を4 で一晩インキュベートし、蛍光シグナルをEnvisionプレートリーダーで測定した: (励起フィルター = 340 nm; APC発光 = 665 nm; ユウロピウム発光 = 615 nm; ダイクロイックミラー = D400 / D630; 遅延時間 = 100 μ s、積分時間 = 200 μ s)。試験化合物についてのIC50値を、665 nmでの蛍光シグナルを615 nmでの蛍光シグナルで除した商から算出した。

【0278】

30

生物学的データ

以下の表は、本発明に関して開示された生物学的データを一覧で示す:

【表 8】

実施例	Fret IC ₅₀ (nM)
1A	791
1B	886
1C	6699
1D	24
1E	269
1F	2469
1g	3841
1H	6174
1I	23
1J	7759
1K	164
1L	306
1M	461
1N	1259
1O	1669
1P	5573
1Q	7443
1R	261
1S	317
2A	10
2B	20
3A	4
3B	3
4A	611
4B	15
5A	1713
5B	6589
5C	1421
5D	411
6A	2
6B	29
6C	2
6D	51

10

20

30

【 0 2 7 9 】

7A	39
8A	197
9A	2
9B	78
10A	92
11A	30
12A	24
12B	139
12C	30
12D	107

40

【配列表】

0006204985000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 451/02	(2006.01)	C 0 7 D 451/02	
C 0 7 D 451/14	(2006.01)	C 0 7 D 451/14	
C 0 7 D 401/14	(2006.01)	C 0 7 D 401/14	
A 6 1 K 31/454	(2006.01)	A 6 1 K 31/454	Z N A
A 6 1 K 31/4545	(2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/439	(2006.01)	A 6 1 K 31/439	
A 6 1 K 31/416	(2006.01)	A 6 1 K 31/416	
A 6 1 K 31/444	(2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 19/04	(2006.01)	A 6 1 P 19/04	
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 7/02	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 5/14	(2006.01)	A 6 1 P 7/02	
		A 6 1 P 5/14	

(74)代理人 100119253

弁理士 金山 賢教

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(74)代理人 100129713

弁理士 重森 一輝

(74)代理人 100137213

弁理士 安藤 健司

(74)代理人 100146318

弁理士 岩瀬 吉和

(74)代理人 100127812

弁理士 城山 康文

(72)発明者 バー, ケネス, ジエイ

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 2 1 1 6、ボストン、コモンウェルス・アベニュー・2 6
1、ナンバー・7

(72)発明者 マクリーン, ジョン

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 2 4 4 6、ブルックライン、ワシントン・ストリート・4
3 1、ユニット・4

(72)発明者 ジャーン, ホーンジュイン

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 2 4 6 0、ニュートン、タウン・ハウス・ドライブ・8

(72)発明者 ベレシス, リチャード, トーマス

中華人民共和国、シヤンハイ・2 0 0 0 4 0、シメン・セカンド・ロード・2 5 0 4、ビルディン
グ・1、アパートメント・2 5 0 4

(72)発明者 アンソニー, ネビル

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 1 5 3 2、ノースバラ、ローレンス・ストリート・5 2

- (72)発明者 ダニエルズ, マシユー・エイチ
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・02145、サマービル、マイナー・ストリート・10
- (72)発明者 ラポインテ, プレア
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・02115、ボストン、アベニュー・ルイス・パスツール・33
- (72)発明者 サイアメツタ, ヌンジオ
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・02115、ボストン、アベニュー・ルイス・パスツール・33

審査官 三上 晶子

- (56)参考文献 特表2010-524955(JP, A)
特開2006-030037(JP, A)
国際公開第2011/113798(WO, A2)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D201/00-521/00
A61K 31/33-33/44
A61P 1/00-43/00
A61K 45/00
CAplus/REGISTRY(STN)