

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5306344号
(P5306344)

(45) 発行日 平成25年10月2日 (2013. 10. 2)

(24) 登録日 平成25年7月5日 (2013. 7. 5)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/04 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 1 4 O

A 6 1 K 31/519 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 C S P

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 9/10 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 25/00 (2006. 01)

A 6 1 P 9/10 1 O 1

請求項の数 19 (全 76 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-516274 (P2010-516274)
 (86) (22) 出願日 平成20年7月11日 (2008. 7. 11)
 (65) 公表番号 特表2010-533203 (P2010-533203A)
 (43) 公表日 平成22年10月21日 (2010. 10. 21)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/069813
 (87) 国際公開番号 W02009/009740
 (87) 国際公開日 平成21年1月15日 (2009. 1. 15)
 審査請求日 平成23年7月7日 (2011. 7. 7)
 (31) 優先権主張番号 60/949, 328
 (32) 優先日 平成19年7月12日 (2007. 7. 12)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 502129656
 ケモセントリックス、 インコーポレイテ
 ッド
 アメリカ合衆国カリフォルニア州9404
 3, マウンテンビュー, モード・アベニュー
 850
 (74) 代理人 100140109
 弁理士 小野 新次郎
 (74) 代理人 100089705
 弁理士 社本 一夫
 (74) 代理人 100075270
 弁理士 小林 泰
 (74) 代理人 100080137
 弁理士 千葉 昭男

最終頁に続く

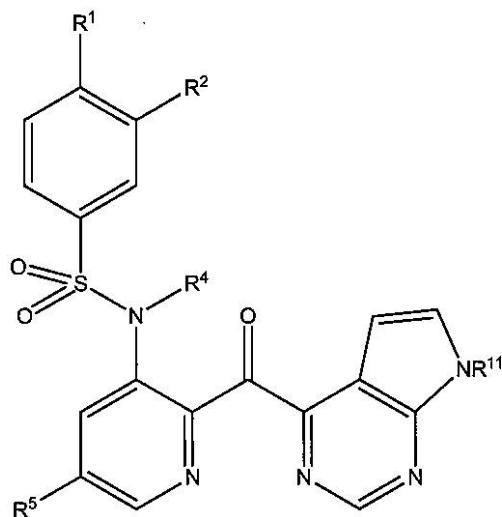
(54) 【発明の名称】 炎症の治療のためのCCR2モジュレーターとしての縮合ヘテロアリアルピリジルおよびフェニ
 ルベンゼンスルホンアミド

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I I) :

【化1】



[式中 :]

R^1 および R^2 は各々独立して、水素、ハロゲン、 C_{1-8} アルキル、 $-CN$ 、または C_{1-8} ハロアルキルであるが、ただし R^1 または R^2 の少なくとも 1 つは水素以外であり；

R^4 は水素であり；

R^5 はハロゲンまたは C_{1-8} アルキルであり；

R^{11} は、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、置換されたまたは置換されていない C_{6-10} アリール、置換されたまたは置換されていない 5 から 10 員ヘテロアリール、および置換されたまたは置換されていない 3 から 10 員ヘテロシクリルから成る群より選択される]

の化合物またはその塩。

10

【請求項 2】

R^1 が C_1 である、請求項 1 に記載の化合物または塩。

【請求項 3】

R^2 が $-CF_3$ である、請求項 2 に記載の化合物または塩。

【請求項 4】

R^5 が C_1 またはメチルである、請求項 3 に記載の化合物または塩。

【請求項 5】

R^5 がメチルである、請求項 4 に記載の化合物または塩。

【請求項 6】

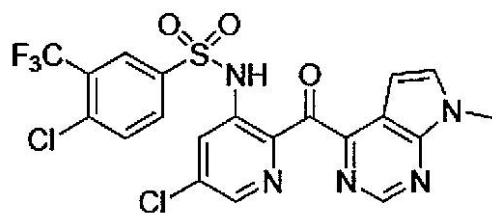
R^1 が C_1 であり、 R^2 が CF_3 であり、 R^5 が C_1 である、請求項 1 に記載の化合物または塩。

20

【請求項 7】

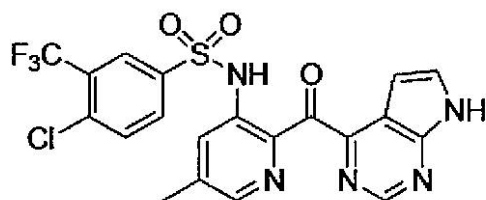
以下から成る群：

【化 2】



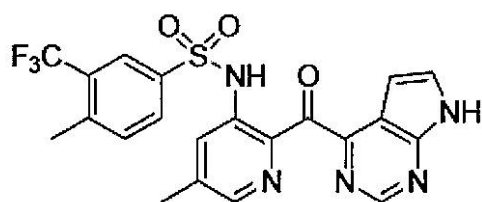
3

10



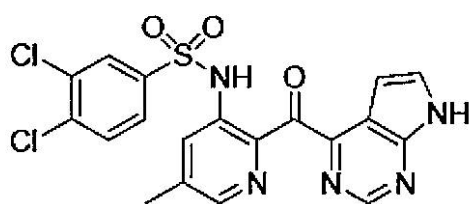
5

20

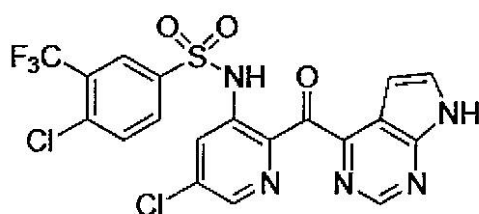


6

30



7



10

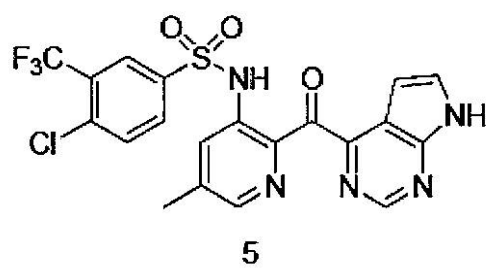
40

より選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

化合物が、

【化 3】



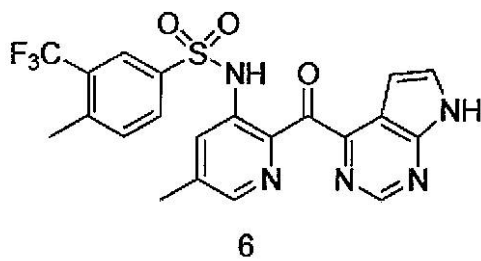
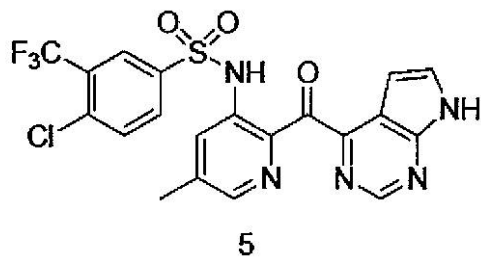
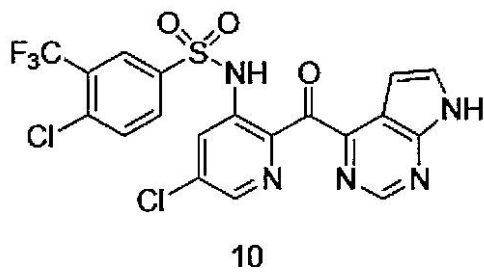
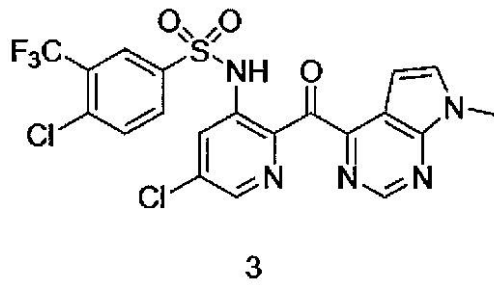
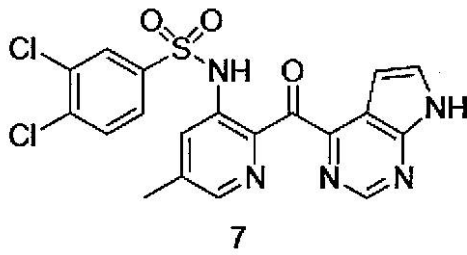
である、請求項 7 に記載の化合物。

10

【請求項 9】

以下からなる群：

【化 4】



より選択される化合物、または医薬的に許容可能なその塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

化合物が、

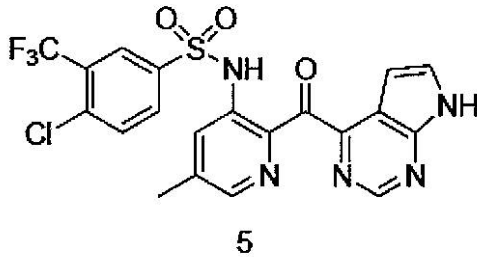
10

20

30

40

【化 5】



または医薬的に許容可能なその塩である、請求項 9 に記載の化合物。

10

【請求項 1 1】

化合物が、4 - クロロ - N - [5 - メチル - 2 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - カルボニル) - ピリジン - 3 - イル] - 3 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミドナトリウム塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

請求項 1 ないし 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩を含む医薬組成物。

【請求項 1 3】

細胞における C C R 2 の機能をインビトロで調節する方法であって、C C R 2 を調節する量の、請求項 1 ないし 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩と、細胞を接触させることを含んでなる、前記方法。

20

【請求項 1 4】

C C R 2 を介した状態または疾患の治療用の請求項 1 2 に記載の医薬組成物であって、当該 C C R 2 を介した状態または疾患が、アテローム性硬化症、再狭窄、腎線維症、2 型糖尿病、および癌から成る群より選択される、前記組成物。

【請求項 1 5】

C C R 2 を介した状態または疾患の治療用の請求項 1 2 に記載の医薬組成物であって、当該 C C R 2 を介した状態または疾患が、炎症性腸疾患、多発性硬化症、非インスリン型糖尿病、肺線維症、移植拒絶、移植片対宿主病、乾癬、アトピー性皮膚炎、および喘息、から成る群より選択される、前記組成物。

【請求項 1 6】

C C R 2 を介した状態または疾患の治療用の請求項 1 2 に記載の医薬組成物であって、当該 C C R 2 を介した状態または疾患が、関節リウマチ、肥満、慢性閉塞性肺疾患、特発性肺線維症、特発性肺炎症候群、およびアレルギー性疾患、から成る群より選択される、前記組成物。

30

【請求項 1 7】

結晶形にある、請求項 1 0 または 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 8】

結晶形が、C u K 線を使用して測定された以下の 2 値 ± 0 . 2 : 6.9, 7.7, 20.0, 24.3, 24.7, および 25.1、を含んでなる X 線粉末回折を有する、請求項 1 7 に記載の化合物。

40

【請求項 1 9】

結晶形が、C u K 線を使用して測定された以下の 2 値 ± 0 . 2 : 6.9, 7.7, 10.6, 11.3, 11.8, 12.5, 13.7, 15.1, 15.3, 16.1, 16.9, 17.3, 18.2, 18.5, 19.5, 20.0, 21.6, 21.8, 22.6, 24.3, 24.7, 25.1, 25.6, 26.3, 27.5, 28.5, 28.8, 29.3, 31.4, および 32.4、を含んでなる X 線粉末回折を有する、請求項 1 8 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

[0001]「関連する出願」

[0002]本出願文書は、2 0 0 7 年 7 月 1 2 日に提出された米国仮特許出願第 6 0 / 9 4

50

9, 328号の35 U.S.C. § 119(e)下での提出日の利益を主張し、同文献を本明細書により参照として援用する。

【0002】

連邦政府による資金提供を受けた研究開発

[0003]本明細書に開示した本発明は、少なくとも部分的にNIH (U19-AI056690-01)により資金提供を受けた。政府は本発明におけるある種の権利を有する。

【0003】

[0004]本発明は、ケモカイン受容体に対する多様なケモカインの結合または機能を阻害する上で有効である化合物、1つもしくはそれより多くのそれら化合物 またはそれらの医薬的に許容可能な塩を含有する医薬組成物を提供する。ケモカイン受容体のアンタゴニストまたはモジュレーターとして、当該化合物および組成物は、多様な免疫障害の状態および疾患を治療する上での有用性を有する。

【背景技術】

【0004】

[0005]走化性サイトカインとしても知られているケモカインは、広範な多様な細胞により放出され、そして様々な生物学的活性を有する、一群の低分子量タンパク質である。ケモカインは免疫系の多様なタイプの細胞、例えばマクロファージ、T細胞、好酸球、好塩基球、および好中球を誘引し、血液から多様なリンパ組織および非リンパ組織へのそれらの遊走を引き起こす。ケモカインは炎症細胞の炎症部位への浸潤を仲介し、多くの炎症性疾患の惹起および永続化の原因となる (Schall, Cytokine, 3:165-183 (1991), Schall et al., Curr. Opin. Immunol., 6:865-873 (1994)にまとめられている)。

【0005】

[0006]走化性の刺激に加えて、ケモカインは、細胞の形の変化、顆粒のエキソサイトーシス、インテグリンのアップレギュレーション、生理活性脂質 (例えばロイコトリエン) の形成、白血球の活性化に関連する呼吸性バースト、細胞の増殖、アポトーシスの誘導に対する抵抗性、および血管新生を含む、応答細胞におけるその他の変化を誘導することができる。このようにケモカインは炎症応答の早期の引き金であり、感染または炎症部位への炎症メディエーターの放出、走化性および血管外遊走を引き起こす。サイトカインはまた、重要な生理学的機能、および病理学的結果を有する、多数の細胞プロセスの刺激物質でもある。

【0006】

[0007]ケモカインは、応答細胞により発現されるケモカイン受容体を活性化することにより、それらの効果を及ぼす。ケモカイン受容体は、7回膜貫通型受容体としても知られているGタンパク質共役受容体の1つのクラスであり、広範な様々な細胞タイプ、例えば白血球、血管内皮細胞、平滑筋細胞および腫瘍細胞の表面上に見出される。

【0007】

[0008]ケモカインおよびケモカイン受容体は、腎炎症の間、内因性の腎細胞および浸潤細胞によって発現される (Segeer et al., J. Am. Soc. Nephrol., 11:152-76 (2000); Morii et al., J. Diabetes Complications, 17:11-5 (2003); Lloyd et al. J. Exp. Med., 185:1371-80 (1997); Gonzalez-Cuadrado et al. Clin. Exp. Immunol., 106:518-22 (1996); Eddy & Giachelli, Kidney Int., 47:1546-57 (1995); Diamond et al., Am. J. Physiol., 266:F926-33 (1994))。ヒトにおいて、CCR2およびリガンドMCP-1は、腎線維症において発現されるタンパク質の中の1つであり、間質内へのマクロファージの浸潤の程度に相関する (Yang et al., Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 81:73-7 (2001); Stephan et al., J. Urol., 167:1497-502 (2002); Amann et al., Diabetes Care, 26:2421-5 (2003); Dai et al., Chin. Med. J. (Engl), 114:864-8 (2001))。腎線維症の動物モデルにおいて、CCR2またはMCP-1の遮断は、腎炎症の重症度の著明な低減をもたらす (Kitagawa et al., Am. J. Pathol., 165:237-46 (2004); Wada et al., Am. J. Pathol., 165:237-46 (2004); Shimizu et al., J. Am. Soc. Nephrol., 14:1496-505 (2003))。

【 0 0 0 8 】

[0009]関節リウマチは、軟骨および骨の破壊をもたらす滑膜の炎症を特徴とする、関節の慢性疾患である。この疾患の基底にある原因は分かっていないが、マクロファージおよび T h - 1 型 T 細胞が、慢性炎症プロセスの惹起および永続化の鍵となる役割を担うと考えられている (Vervoordeldonk et al., Curr. Rheumatol. Rep., 4:208-17 (2002))。

【 0 0 0 9 】

[0010]M C P - 1 は、リウマチの滑液中に同定される M I P - 1 および I L - 8 を含む数種のケモカインの中の 1 つである (Villiger et al., J. Immunol. 149:722-7 (1992); Scaife et al., Rheumatology (Oxford) 43:1346-52 (2004); Shadidi et al., Scand. J. Immunol. 57:192-8 (2003); Taylor et al., Arthritis Rheum. 43:38-47 (2000); Tucci et al., Biomed. Sci. Instrum. 34:169-74 (1997))。ケモカイン受容体である C C R 1、C C R 2、C C R 3 および C C R 5 は、関節炎のマウス由来の関節中でアップレギュレートされる (Plater-Zyberk et al., Immunol. Lett. 57:117-20 (1997))。C C R 2 アンタゴニストまたは M C P - 1 に対する抗体を使用しての M C P - 1 活性の遮断は、関節リウマチの実験モデルにおける関節の炎症を低減する上で効果的であることが示された (Gong et al., J. Exp. Med. 186:131-7 (1997); Ogata et al., J. Pathol. 182:106-14 (1997))。

【 0 0 1 0 】

[0011]脂肪組織におけるケモカイン受容体を介したマクロファージの浸潤もまた、体内の脂肪の過剰な蓄積に起因する状態である、肥満から生じる合併症に寄与すると思われる。肥満は、肥満になった個体に多くの障害、例えばインスリン非依存型糖尿病、高血圧、脳卒中、および冠動脈疾患への素因を作る。肥満において脂肪組織は、脂肪酸、ホルモン、および炎症誘発性分子の増加した放出をもたらす、変化した代謝機能および内分泌機能を有する。脂肪組織のマクロファージは、T N F - アルファ、i N O S および I L - 6 を含む炎症誘発性サイトカインの鍵となる源であると考えられている (Weisberg et al., J. Clin. Invest. 112:1796-808 (2003))。マクロファージの脂肪組織への動員は、脂肪細胞により産生される M C P - 1 により仲介されるようである (Christiansen T, et al., Int J Obes (Lond). 2005 Jan;29(1):146-50; Sartipy et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 100:7265-70 (2003))。

【 0 0 1 1 】

[0012]増加した M C P - 1 は、脂肪細胞の分化およびインスリン抵抗性を誘導し、そして高インスリン血症および肥満に関連する病理に寄与すると思われる。M C P - 1 は、痩せたコントロールマウスと比較して、肥満のマウスにおいて血漿中に過剰発現されており、白脂質が主要な源である。M C P - 1 はまた創傷の治癒を加速することが示されており、上皮細胞における直接的な血管新生効果を有し、そして肥満においては脂肪組織のリモデリングに直接的な役割を担うと思われる (Sartipy P, Loskutoff DJ., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 100:7265 (2003))。

【 0 0 1 2 】

[0013]M C P - 1 の血漿レベルは、食餌に誘発される肥満 (Diet Induce Obesity、D I O) のマウスにおいて実質的に増加しており、血漿 M C P - 1 レベルと体重との間の強い相関が同定された。さらに高脂肪食により誘発される M C P - 1 の上昇は、D I O マウスにおける C D 1 1 b 陽性単球ポピュレーションの変化を引き起こす (Takahashi K, et al., J. Biol. Chem., 46654 (2003))。

【 0 0 1 3 】

[0014]さらに脂肪における慢性的炎症は、肥満に関連するインスリン抵抗性の発症に重大な役割を担うと考えられている (Xu H, et al., J Clin Invest. 2003 Dec; 112(12): 1821-30)。肥満に関連するインスリン抵抗性は、少なくとも部分的には、脂肪組織において惹起される慢性炎症性疾患であると提案された。多くの炎症およびマクロファージに特異的な遺伝子が、遺伝的肥満および高脂肪食に誘発される肥満 (D I O) のマウスモデルの白脂質組織において劇的にアップレギュレートされ、このアップレギュレーションが

血中インスリンの劇的な増加に先行する。

【 0 0 1 4 】

[0015] 糖尿病の患者における、単球の C C R 2 および単球の化学誘引物質プロテイン - 1 の上昇した発現レベル (Biochemical and Biophysical Research Communications, 344 (3): 780-5 (2006)) が、糖尿病患者に關与する研究において発見された。糖尿病患者における血清 M C P - 1 濃度および単球表面上の C C R 2 の発現は、非糖尿病患者より有意に高く、血清 M C P - 1 レベルは、H b A 1 c、トリグリセリド、B M 1、h s - C R P に相関していた。単球表面上の C D 3 6 および C D 6 8 の発現レベルは、糖尿病患者では有意に増加しており、そして糖尿病では M C P - 1 によりさらに制御されなくなり (unregulate)、o x - L D L の取り込みを増強させ、そしてそれ故に泡沫細胞への形質転換を潜在的に増強させることになった。上昇した血清 M C P - 1、および増大した単球の C C R 2、C D 3 6、C D 6 8 の発現は、血中グルコースのコントロールにはそれほど相関せず、血管壁への単球の増大した動員に潜在的に相関する。

10

【 0 0 1 5 】

[0016] M C P - 1 は、脂肪組織および骨格筋との間の負のクロストークにおいて潜在的役割を持つ (Bianco JJ, et al., Endocrinology, 2458 (2006))。M C P - 1 は、インスリンにより刺激されるグルコースの取り込みを有意に低減することができ、ヒト骨格筋細胞におけるインスリン抵抗性の著明な誘導因子である。脂肪組織は、エネルギー代謝およびインスリン感受性を制御する生理活性タンパク質を産生する、主要な分泌活性および内分泌活性のある臓器である。

20

【 0 0 1 6 】

[0017] C C R 2 は、炎症、および高脂肪食の代謝の効果を調節する (Weisberg SP, et al., J. Clin. Invest., 115 (2006))。C C R 2 の遺伝子欠損は、食物摂取を低減させ、高脂肪食負荷したマウスの肥満の発症を減弱させる。脂肪症にマッチさせた肥満マウスにおいて、C C R 2 欠損は、脂肪組織のマクロファージ含有量および炎症プロファイルを低減し、アディポネクチンの発現を増大し、そしてグルコースの恒常性およびインスリン感受性を改善した。痩せた動物では、代謝形質における C C R 2 の遺伝子型の効果は見いだされなかった。高脂肪食マウスにおいては、C C R 2 の遺伝子型は、摂食、肥満の発症、および脂肪組織の炎症を調節した。一度確かめられたことから、短い用語で言えば拮抗作用が、脂肪組織におけるマクロファージの蓄積およびインスリン抵抗性を減弱することが示された。

30

【 0 0 1 7 】

[0018] ケモカインおよびケモカイン受容体は、免疫細胞の輸送の鍵となる制御因子である。M C P - 1 は、単球および T 細胞の強力な化学誘引物質である；その発現は、炎症誘発性サイトカインの刺激および低酸素を含む炎症性の状態の下で誘発される。M C P - 1 および C C R 2 間の相互作用が、単球、マクロファージ、同様に活性化 T 細胞の遊走を仲介し、多くの炎症性疾患の病変形成において鍵となる役割を担う。本発明に記載する低分子アンタゴニストを使用しての C C R 2 機能の阻害は、炎症性障害の治療のための新たなアプローチを提示する。

【 0 0 1 8 】

40

[0019] 乾癬は、ケラチノサイトの過剰増殖および著明な白血球の浸潤を特徴とする、慢性炎症性疾患である。乾癬病変由来のケラチノサイトは、特に炎症誘発性サイトカイン、例えば T N F - により刺激される時に、C C R 2 リガンドである M C P - 1 を大量に発現することが知られている (Vestergaard et al., Acta. Derm. Venereol. 84(5):353-8 (2004); Gillitzer et al., J. Invest. Dermatol. 101(2): 127-31 (1993); Deleuran et al., J. Dermatol. Sci. 13(3):228-36 (1996))。M C P - 1 は、C C R 2 を発現するマクロファージおよび樹状細胞の双方の皮膚への遊走を誘引することができるため、この受容体およびリガンドのペアは、乾癬の発症の間の増殖するケラチノサイトおよび皮膚のマクロファージ間の相互作用を制御する上で、重要であると考えられている。したがって低分子アンタゴニストは、乾癬の治療において有用であると思われる。

50

【 0 0 1 9 】

[0020]炎症性疾患に加えてケモカインおよびケモカイン受容体はまた、癌においても関係づけられた(Broek et al., Br J Cancer. 88(6):855-62 (2003))。腫瘍細胞は、増殖因子、サイトカイン、およびプロテアーゼを含む腫瘍の増殖に中心的な多様なメディエーターを分泌する間質の形成を刺激する。MCP-1のレベルは、腫瘍に関連するマクロファージの蓄積に有意に関連することが知られており、そして予後の分析は、MCP-1の高発現が乳癌の早期再発の有意な指標であることを明らかにしている(Ueno et al., Clin. Cancer Res. 6(8):3282-9 (2001))。したがってケモカインの低分子アンタゴニストは、腫瘍形成部位でのマクロファージの蓄積を遮断することにより、増殖を刺激するサイトカインの放出を低減することができるものと思われる。

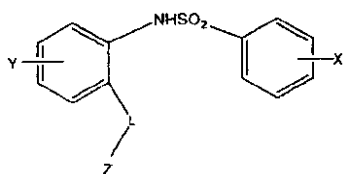
10

【 0 0 2 0 】

[0021]米国特許 6,939,885号(ChemoCentryx, Inc.)は、以下の式

【 0 0 2 1 】

【 化 1 】



【 0 0 2 2 】

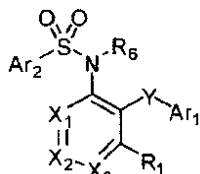
の、CCR9ケモカイン活性を調節する上で有用な化合物を開示している。

20

[0022]PCT公開出願WO 2003/099773(Millennium Pharmaceuticals, Inc.)は、以下の式

【 0 0 2 3 】

【 化 2 】



30

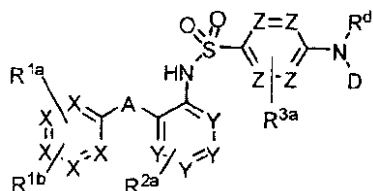
【 0 0 2 4 】

の、CCR9受容体に結合することのできる化合物を開示している。

[0023]PCT公開出願WO 2005/004810(Merck & Co., Inc.)は、以下の式

【 0 0 2 5 】

【 化 3 】



40

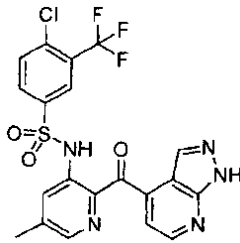
【 0 0 2 6 】

の、ブラジキニンB1アンタゴニストまたはインバースアゴニストを開示している。

[0024]米国公開特許出願2007/0037794 A1(ChemoCentryx, Inc.)は、以下の化合物

【 0 0 2 7 】

【化 4】



【 0 0 2 8 】

を含む C C R 2 モジュレーターを開示している。

10

[0025] 残念ながら上の化合物は *in vivo* で急速に排泄される。そのような薬剤はしばしば、有意な期間にわたり治療上有効な血中レベルに達するように、薬剤の複数回投与を必要とする。徐放性の製剤およびデバイスを含むその他の方法もまた利用可能である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【 0 0 2 9 】

【特許文献 1】 米国公開特許出願 2 0 0 7 / 0 0 3 7 7 9 4 A 1

【発明の概要】

【 0 0 3 0 】

[0026] 本発明は、ケモカインの活性を調節する上で有用な化合物および医薬的に許容可能なその塩、組成物、ならびに方法に向けられる。本明細書に記載する化合物およびその塩、組成物、ならびに方法は、ある種の炎症性および免疫調節性の障害および疾患を含む、ケモカインを介した状態または疾患を治療または予防する上で有用である。

20

【 0 0 3 1 】

[0027] 本発明の化合物は、C C R 2、C C R 3、C C R 4、C C R 5、C C R 6、C C R 7、C C R 8、C C R 9、C C R 10、C X C R 3、C X C R 4、C X C R 5、および C X 3 C R 1 の 1 つまたはそれより多くを調節することが示された。特に本発明の多様な化合物は、実施例に示すように C C R 2 を調節する。

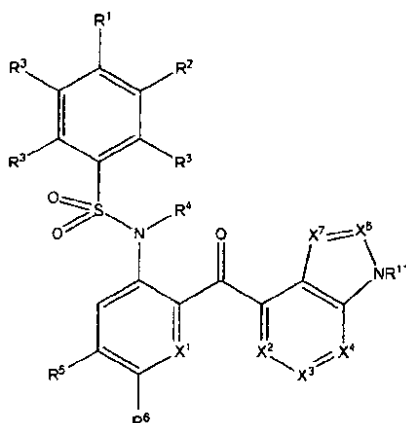
【 0 0 3 2 】

[0028] 1 つの態様において本発明は、式 (I) の化合物：

30

【 0 0 3 3 】

【化 5】



40

【 0 0 3 4 】

またはその塩に関し、

[0029] 式中：

R¹ および R² は各々独立して、水素、ハロゲン、C₁ - 8 アルキル、-CN、または C₁ - 8 ハロアルキルであるが、ただし R¹ または R² の少なくとも 1 つは水素以外であり；

50

[0030] 各 R^3 は独立して水素であり；

[0031] R^4 は水素であり；

[0032] R^5 はハロゲンまたは C_{1-8} アルキルであり；

[0033] R^6 は水素であり；

[0034] X^1 は CR^7 、N、またはNOであり；

[0035] X^2 および X^4 は、NまたはNOであり；

[0036] X^3 は CR^7 であり；

[0037] X^6 および X^7 は各々独立して、 CR^7 、N、およびNOより選択され；

[0038] 各 R^7 は独立して、水素、ハロゲン、置換されたまたは置換されていない C_{1-8} アルキル、置換されたまたは置換されていない C_{2-8} アルケニル、置換されたまたは置換されていない C_{2-8} アルキニル、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)NR^9R^8$ 、 $-OC(O)NR^9R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^9R^8$ 、 $-NR^9R^8$ 、 $-NR^{10}CO_2R^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 $-S(O)_2NR^9R^8$ 、 $-NR^{10}S(O)_2R^8$ 、置換されたまたは置換されていない C_{6-10} アリール、置換されたまたは置換されていない5から10員ヘテロアリール、および置換されたまたは置換されていない3から10員ヘテロシクリルから成る群より選択され；

[0039] R^8 、 R^9 、および R^{10} は各々存在する場合は独立して、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、アリールもしくはヘテロアリールから成る群より選択されるか；または R^9 および R^8 、もしくは R^{10} および R^8 は、それらの結合する原子（1つもしくは複数）と共に、置換されたもしくは置換されていない5、6もしくは7員環を形成し；

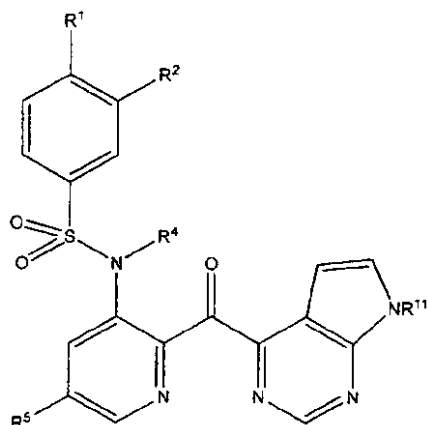
[0040] R^{11} は、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、置換されたまたは置換されていない C_{6-10} アリール、置換されたまたは置換されていない5から10員ヘテロアリール、および置換されたまたは置換されていない3から10員ヘテロシクリルから成る群より選択される。

【0035】

[0041] 式 I の化合物または塩の特定の態様において、式 (II)：

【0036】

【化6】



【0037】

の化合物またはその塩がある。

[0042] ある種の態様において、式 I の化合物に関して、各 R^3 および R^4 および R^6 は水素である。

【0038】

[0043] ある種の態様において、式 I の化合物に関して、 X^1 はNである。

[0044] ある種の態様において、式 I の化合物に関して、 X^2 および X^4 はNであり、そして X^6 および X^7 は CR^7 である。

【 0 0 3 9 】

[0045]ある種の態様において、式 I の化合物に関して、 R^1 は Cl である。

[0046]ある種の態様において、式 I の化合物に関して、 R^2 は $-CF_3$ である。

[0047]ある種の態様において、式 I の化合物に関して、 R^4 は H である。

【 0 0 4 0 】

[0048]ある種の態様において、式 I の化合物に関して、 R^5 は Cl またはメチルである。

[0049]ある種の態様において、式 I の化合物に関して、 R^5 はメチルである。

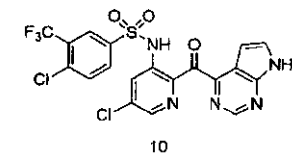
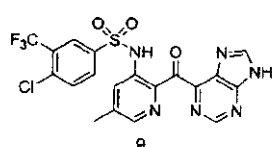
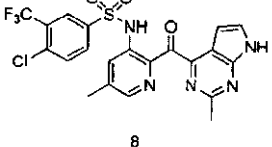
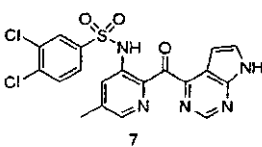
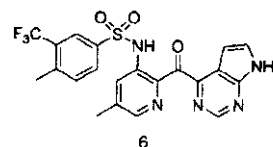
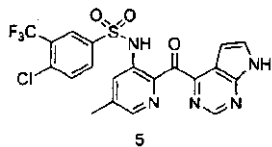
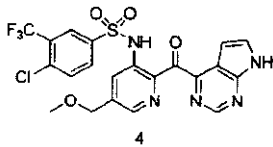
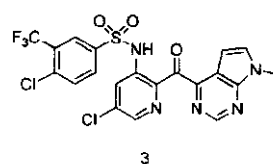
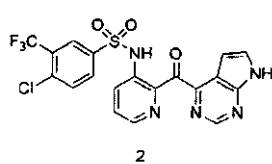
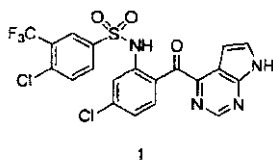
【 0 0 4 1 】

[0050]ある種の態様において、式 I の化合物に関して、 R^1 は Cl であり、 R^2 は CF_3 であり、各 R^3 は H であり、 R^5 は Cl であり、そして R^6 は H である。 10

[0051]1つの特定の側面において、本発明は以下から成る群：

【 0 0 4 2 】

【 化 7 】



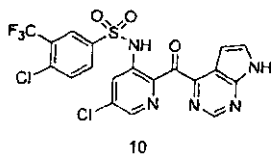
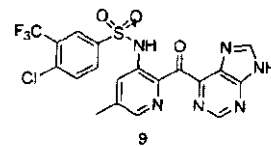
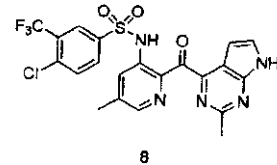
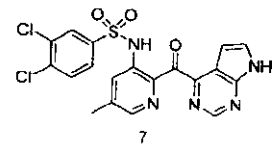
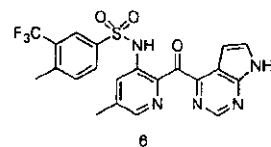
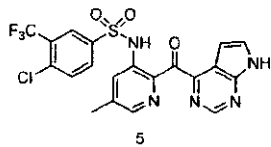
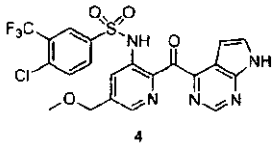
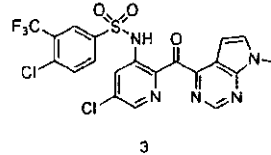
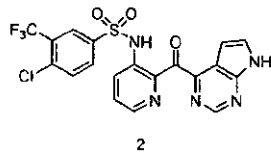
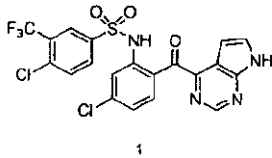
【 0 0 4 3 】

より選択される化合物に関する。

[0052]もう1つの特定の側面において、本発明は以下から成る群：

【 0 0 4 4 】

【化 8】



10

20

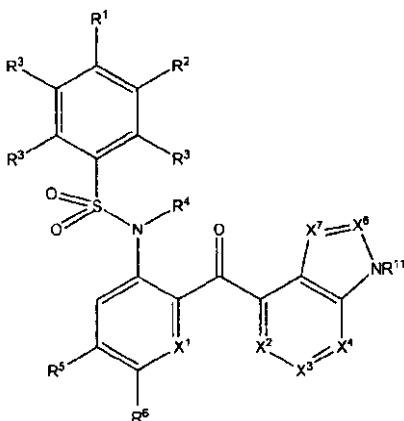
【 0 0 4 5 】

より選択される化合物、または医薬的に許容可能なその塩に関する。

[0053] 1つの態様において、本化合物は式 (I) もしくは (III) :

【 0 0 4 6 】

【化 9】



30

【 0 0 4 7 】

またはその塩により表されてよく、

[0054] 式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{11} 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 および X^6 は、以下に定義する通りである。

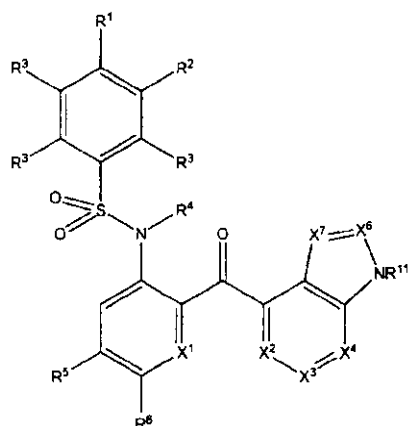
40

【 0 0 4 8 】

[0055] ある種の態様において、本発明は式 (III) の化合物 :

【 0 0 4 9 】

【化 10】



10

【 0 0 5 0 】

またはその塩に関し、

[0056] 式中：

[0057] R^1 および R^2 は各々独立して、水素、ハロゲン、 C_{1-8} アルキル、 $-CN$ 、または C_{1-8} ハロアルキルであるが、ただし R^1 または R^2 の少なくとも1つは水素以外であり；

[0058] 各 R^3 は独立して、水素、ハロゲン、または C_{1-4} アルキルであり；

20

[0059] R^4 は、水素または C_{1-8} アルキルであり；

[0060] R^5 は、ハロゲンまたは C_{1-8} アルキルであり；

[0061] R^6 は、水素または C_{1-4} アルキルであり；

[0062] X^1 は CR^7 、 N 、または NO であり；

[0063] X^3 は、 N または NO であり；

[0064] X^2 、 X^4 、 X^6 および X^7 は各々独立して CR^7 であり、ここで各 R^7 は独立して、水素、ハロゲン、置換されたまたは置換されていない C_{1-8} アルキル、置換されたまたは置換されていない C_{2-8} アルケニル、置換されたまたは置換されていない C_{2-8} アルキニル、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)NR^9R^8$ 、 $-OC(O)NR^9R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^9R^8$ 、 $-NR^9R^8$ 、 $-NR^{10}CO_2R^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 $-S(O)_2NR^9R^8$ 、 $-NR^{10}S(O)_2R^8$ 、置換されたまたは置換されていない C_{6-10} アリール、置換されたまたは置換されていない5から10員ヘテロアリール、および置換されたまたは置換されていない3から10員ヘテロシクリルから成る群より選択され；

30

[0065] R^8 、 R^9 、および R^{10} は各々存在する場合は独立して、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、アリールもしくはヘテロアリールから成る群より選択されるか；または R^9 および R^8 、もしくは R^{10} および R^8 は、それらの結合する原子（1つもしくは複数）と共に、置換されたもしくは置換されていない5、6もしくは7員環を形成し；

40

[0066] X^5 は O 、 S 、または NR^{11} であり、

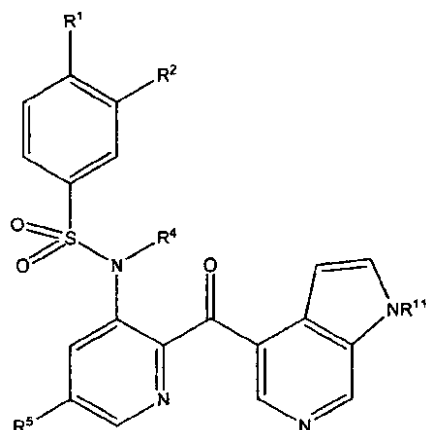
[0067] ここで R^{11} は、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、置換されたまたは置換されていない C_{6-10} アリール、置換されたまたは置換されていない5から10員ヘテロアリール、および置換されたまたは置換されていない3から10員ヘテロシクリルから成る群より選択される。

【 0 0 5 1 】

[0068] 1つの特定の態様において、式 I I I の化合物は式 (I V)：

【 0 0 5 2 】

【化 1 1】



10

【 0 0 5 3 】

を有する。

[0069]もう1つの側面において、本発明はケモカイン活性を調節する上で有用な組成物を提供する。1つの態様において本発明による組成物は、本発明による化合物、および医薬的に許容可能な担体または賦形剤を含んでなる。

【 0 0 5 4 】

[0070]なもう1つの側面において本発明は、治療有効量の本発明による化合物または組成物と、細胞を接触させることを含んでなる、細胞におけるケモカインの機能を調節する方法を提供する。

20

【 0 0 5 5 】

[0071]まだもう1つの側面において本発明は、治療有効量の本発明による化合物または組成物と、ケモカイン受容体を接触させることを含んでなる、ケモカインの機能を調節するための方法を提供する。

【 0 0 5 6 】

[0072]まだもう1つの側面において本発明は、安全なそして有効な量の本発明による化合物または組成物を、対象に投与することを含んでなる、ケモカインを介した状態または疾患を治療するための方法を提供する。

30

【 0 0 5 7 】

[0073]1つの特定の側面において本発明は、治療有効量の式 I の化合物、または式 I の化合物の医薬的に許容可能な塩を、対象に投与することを含んでなる、CCR2を介した状態または疾患を治療する方法に関する。ある種の態様においてCCR2を介した状態または疾患は、アテローム硬化症である。ある種の態様においてCCR2を介した状態または疾患は、再狭窄である。ある種の態様においてCCR2を介した状態または疾患は、多発性硬化症である。ある種の態様においてCCR2を介した状態または疾患は、炎症性腸疾患、腎線維症、関節リウマチ、肥満、および非インスリン型糖尿病から成る群より選択される。ある種の態様においてCCR2を介した状態または疾患は、2型糖尿病である。ある種の態様においてCCR2を介した状態または疾患は、慢性閉塞性肺疾患、特発性肺線維症、および特発性肺炎症候群から成る群より選択される。

40

【 0 0 5 8 】

[0074]本明細書において提供した化合物に加えて、本発明はさらに、1つまたはそれより多くのこれら化合物を含有する医薬組成物、ならびに主にケモカインシグナリング活性に関連する疾患を治療するための治療法における、これら化合物の使用に関する方法を提供する。

【 0 0 5 9 】

[0075]もう1つの側面において、本発明は、4-クロロ-N-[5-メチル-2-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリジン-4-カルボニル)-ピリジン-3-イル]-3-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミドナトリウム塩の結晶形を提供する。ある種

50

の態様において、4 - クロロ - N - [5 - メチル - 2 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - カルボニル) - ピリジン - 3 - イル] - 3 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミドナトリウム塩の結晶形は、Cu K 線を使用して測定した以下の 2 値 ± 0.2 : すなわち 6.9, 7.7, 20.0, 24.3, 24.7, および 25.1、を含んでなる X 線粉末回折を有する。他の態様において請求項 23 の結晶形を提供する。前記結晶形は、Cu K 線を使用して測定した以下の 2 値 ± 0.2 : すなわち 6.9, 7.7, 10.6, 11.3, 11.8, 12.5, 13.7, 15.1, 15.3, 16.1, 16.9, 17.3, 18.2, 18.5, 19.5, 20.0, 21.6, 21.8, 22.6, 24.3, 24.7, 25.1, 25.6, 26.3, 27.5, 28.5, 28.8, 29.3, 31.4, および 32.4、を含んでなる X 線粉末回折を有する。

【図面の簡単な説明】

10

【0060】

[0076]

【図1】図1は、実施例14に記載したような、4 - クロロ - N - [5 - メチル - 2 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - カルボニル) - ピリジン - 3 - イル] - 3 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミドナトリウム塩の、XPRD (X 線粉末回折) スペクトルを示す。

【発明を実施するための形態】

【0061】

[0077] (概略)

[0078]本発明は、ケモカイン受容体の機能、特にCCR2の機能の調節において有用な化合物およびその塩、組成物、ならびに方法に向けられる。ケモカイン受容体の活性の調節は、本明細書においてその多様な形で使用するように、特定のケモカイン受容体、好ましくはCCR2受容体に関連する活性の、アンタゴニズム、アゴニズム、部分アンタゴニズム、インバースアゴニズム、および/または部分アゴニズムを含んでなることを意図する。したがって本発明の化合物は、哺乳類のCCR2、例えばヒトCCR2タンパク質の、少なくとも1つの機能または特徴を調節する化合物である。CCR2の機能を調節する化合物の能力は、結合アッセイ (例えばリガンドの結合もしくはアゴニストの結合)、遊走アッセイ、シグナリングアッセイ (例えば哺乳類のGタンパク質の活性化、細胞質ゾルの遊離カルシウムの濃度の急激なそして一時的な増加の誘発)、および/または細胞の応答アッセイ (例えば走化性、エキソサイトーシスまたは白血球による炎症メディエーターの放出の刺激) において、実証することができる。

20

30

【0062】

[0079] (略語および定義)

[0080]本発明の化合物、組成物、方法、および製法を記載する場合、以下の用語は他に指摘していなければ以下の意味を有する。

【0063】

[0081]“アルキル”は、それ自体によりまたは別の置換基の一部として、示した炭素の数を有する、直鎖、環式、もしくは分枝鎖、またはそれらの組み合わせであってよい炭化水素基をいう (すなわちC₁₋₈は、1から8の炭素原子を意味する)。アルキル基の例として、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、t - ブチル、イソブチル、sec - ブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、(シクロヘキシル) メチル、シクロプロピルメチル、ピシクロ[2 . 2 . 1]ヘプタン、ピシクロ[2 . 2 . 1]オクタン、等を含む。アルキル基は他に指摘していなければ、置換されていることも置換されていないこともできる。置換されたアルキルの例として、ハロアルキル、チオアルキル、アミノアルキル、等を含む。

40

【0064】

[0082]“アルコキシ”は、- O - アルキルをいう。アルコキシ基の例として、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ等を含む。

[0083]“アルケニル”は、直鎖、環式、もしくは分枝鎖、またはそれらの組み合わせであってよい不飽和炭化水素基をいう。2 - 8の炭素原子を有するアルケニル基が好ましい

50

。アルケニル基は、1、2または3の炭素-炭素二重結合を含有してよい。アルケニル基の例として、エテニル、n-プロペニル、イソプロペニル、n-ブト-2-エニル、n-ヘキシ-3-エニル、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、等を含む。アルケニル基は、他に指摘していなければ、置換されていることも置換されていないこともできる。

【0065】

【0084】“アルキニル”は、直鎖、環式、もしくは分枝鎖、またはそれらの組み合わせであってよい不飽和炭化水素基をいう。2-8の炭素原子を有するアルキニル基が好ましい。アルキニル基は、1、2または3の炭素-炭素三重結合を含有してよい。アルキニル基の例として、エチニル、n-プロピニル、n-ブト-2-イニル、n-ヘキシ-3-イニル、等を含む。アルキニル基は、他に指摘していなければ、置換されていることも置換されていないこともできる。

10

【0066】

【0085】“アリール”は、共に融合したり、または共有結合で連結することのできる、単環（単環式）または複数の環（二環式）を有するポリ不飽和、芳香族炭化水素基をいう。6-10の炭素原子を有するアリール基が好ましく、この場合この炭素原子の数は、例えばC₆₋₁₀により示すことができる。アリール基の例として、フェニル、およびナフタレン-1-イル、ナフタレン-2-イル、ビフェニル等を含む。アリール基は他に指摘していなければ、置換されていることも置換されていないこともできる。

【0067】

【0086】“ハロ”または“ハロゲン”は、それ自体によりまたは置換基の一部として、塩素、臭素、ヨウ素、またはフッ素の原子をいう。

20

【0087】“ハロアルキル”は置換されたアルキル基として、最も典型的には1-3のハロゲン原子で置換された、モノハロアルキル基またはポリハロアルキル基をいう。例として、1-クロロエチル、3-ブロモプロピル、トリフルオロメチル、等を含む。

【0068】

【0088】“ヘテロシクリル”は、窒素、酸素またはイオウより選択される少なくとも1つのヘテロ原子（典型的には1から5のヘテロ原子）を含有する、飽和または不飽和の非芳香環をいう。ヘテロシクリル環は単環式であっても、または二環式であってもよい。好ましくはこれらの基は、0-5の窒素原子、0-2のイオウ原子、および0-2の酸素原子を含有する。より好ましくはこれらの基は、0-3の窒素原子、0-1のイオウ原子、および0-1の酸素原子を含有する。ヘテロシクリル基の例として、ピロリジン、ピペリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ブチロラクタム、バレロラクタム、イミダゾリジノン、ヒダントイン、ジオキサラン、フタルイミド、ピペリジン、1,4-ジオキサソ、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン-S-オキシド、チオモルホリン-S, S-ジオキシド、ピペラジン、ピラン、ピリドン、3-ピロリン、チオピラン、ピロン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、キヌクリジン、等を含む。好ましいヘテロシクリル基は単環式である、しかしながらそれらはアリール環系またはヘテロアリール環系と、融合または共有結合により連結してよい。

30

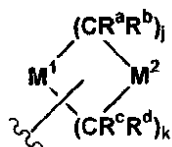
【0069】

【0089】1つの好ましい態様においてヘテロシクリル基は、以下の式(AA)：

40

【0070】

【化12】



AA

【0071】

により表してよく、

50

[0090]ここで式(AA)は、 M^1 上または M^2 上のどちらかの遊離の結合価を介して結合する； M^1 は、O、 NR^e 、または $S(O)_1$ を表す； M^2 は CR^fR^g 、O、 $S(O)_1$ 、または NR^e を表す； l は0、1または2である； j は1、2または3であり、そして k は1、2または3であるが、ただし $j+k$ は3、4、または5である；そして R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、および R^g は独立して、水素、ハロゲン、置換されていないまたは置換された C_{1-8} アルキル、置換されていないまたは置換された C_{2-8} アルケニル、置換されていないまたは置換された C_{2-8} アルキニル、 $-COR^h$ 、 $-CO_2R^h$ 、 $-CONR^hR^i$ 、 $-NR^hCOR^i$ 、 $-SO_2R^h$ 、 $-SO_2NR^hR^i$ 、 $-NSO_2R^hR^i$ 、 $-NR^hR^i$ 、 $-OR^h$ 、 $-Q^1COR^h$ 、 $-Q^1CO_2R^h$ 、 $-Q^1CONR^hR^i$ 、 $-Q^1NR^hCOR^i$ 、 $-Q^1SO_2R^{2,8}$ 、 $-Q^1SO_2NR^hR^i$ 、 $-Q^1NSO_2R^hR^i$ 、 $-Q^1NR^hR^i$ 、 $-Q^1OR^h$ から成る群より選択され、ここで Q^1 は C_{1-4} アルキレン、 C_{2-4} アルケニレン、 C_{2-4} アルキニレンからなる群より選択されるメンバーであり、そして R^h および R^i は独立して、水素および C_{1-8} アルキルからなる群より選択され、そしてここで R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h および R^i の各置換基の脂肪族部分は所望により、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^n$ 、 $-OC(O)NHR^n$ 、 $-OC(O)NR^nR^o$ 、 $-SH$ 、 $-SR^n$ 、 $-S(O)R^n$ 、 $-S(O)_2R^n$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR^n$ 、 $-S(O)_2NR^nR^o$ 、 $-NHS(O)_2R^n$ 、 $-NR^nS(O)_2R^o$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^n$ 、 $-C(O)NR^nR^o$ 、 $-C(O)R^n$ 、 $-NHC(O)R^o$ 、 $-NR^nC(O)R^o$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NR^nC(O)NH_2$ 、 $-NR^nC(O)NHR^o$ 、 $-NHC(O)NHR^n$ 、 $-NR^nC(O)NR^oR^p$ 、 $-NHC(O)NR^nR^o$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^n$ 、 $-NHCO_2R^n$ 、 $-NR^nCO_2R^o$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^n$ 、 $-NR^nR^o$ 、 $-NR^nS(O)NH_2$ 、および $-NR^nS(O)_2NHR^o$ から成る群より選択される1から3のメンバーで置換されており、ここで R^n 、 R^o および R^p は独立して、置換されていない C_{1-8} アルキルである。加えて R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、および R^g のいずれか2つが合同して、架橋されたまたはスピロ環式の環系を形成してもよい。

【0072】

[0091]1つの好ましい態様において、水素以外である $R^a + R^b + R^c + R^d$ 基の数は、0、1または2である。より好ましい態様において、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、および R^g は独立して、水素、ハロゲン、置換されていないまたは置換された C_{1-8} アルキル、 $-COR^h$ 、 $-CO_2R^h$ 、 $-CONR^hR^i$ 、 $-NR^hCOR^h$ 、 $-SO_2R^h$ 、 $-SO_2NR^hR^i$ 、 $-NSO_2R^hR^i$ 、 $-NR^hR^i$ 、および $-OR^h$ から成る群より選択され、ここで R^h および R^i は独立して、水素、および置換されていない C_{1-8} アルキルから成る群より選択され、そしてここで R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、および R^g の各置換基の脂肪族部分は所望により、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^n$ 、 $-OC(O)NHR^n$ 、 $-OC(O)NR^nR^o$ 、 $-SH$ 、 $-SR^n$ 、 $-S(O)R^o$ 、 $-S(O)_2R^n$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR^n$ 、 $-S(O)_2NR^nR^o$ 、 $-NHS(O)_2R^n$ 、 $-NR^nS(O)_2R^o$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^n$ 、 $-C(O)NR^nR^o$ 、 $-C(O)R^n$ 、 $-NHC(O)R^n$ 、 $-NR^nC(O)R^o$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NR^nC(O)NH_2$ 、 $-NR^nC(O)NHR^o$ 、 $-NHC(O)NHR^n$ 、 $-NR^nC(O)NR^oR^p$ 、 $-NHC(O)NR^nR^o$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^n$ 、 $-NHCO_2R^n$ 、 $-NR^nCO_2R^o$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^n$ 、 $-NR^nR^o$ 、 $-NR^nS(O)NH_2$ 、および $-NR^nS(O)_2NHR^o$ から成る群より選択される1から3のメンバーで置換されており、ここで R^n 、 R^o および R^p は独立して、置換されていない C_{1-8} アルキルである。

【0073】

[0092]より好ましい態様において、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、および R^g は独立して、水素または C_{1-4} アルキルである。もう1つの好ましい態様において、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、および R^g の少なくとも3つは水素である。

【 0 0 7 4 】

[0093] “ヘテロアリール”は、少なくとも1つのヘテロ原子を含有する芳香族基をいい、ここでヘテロアリール基は、単環式でも二環式でもよい。例として、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニル、キノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、フタラジニル、ベンゾトリアジニル、プリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンズイソキサゾリル、イソベンゾフリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾトリアジニル、チエノピリジニル、チエノピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、イミダゾピリミジン類、ベンゾチアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、アザインドリル、アザインダゾリル、キノリル、イソキノリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、インダゾリル、プテリジニル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、チアゾリル、フリル、またはチエニルを含む。好ましいヘテロアリール基は、少なくとも1つのアリール環の窒素原子を有するもの、例えばキノリニル、キノキサリニル、プリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、インドリル、キノリル、イソキノリル、等である。好ましい6員環ヘテロアリール系は、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニル、等を含む。好ましい5員環ヘテロアリール系は、イソチアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チエニル、フリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、チアゾリル、等を含む。

10

20

【 0 0 7 5 】

[0094]ヘテロシクリルおよびヘテロアリールは、あらゆる利用可能な環上の炭素またはヘテロ原子で結合することができる。各々のヘテロシクリルおよびヘテロアリールは、1つまたはそれより多くの環を有してよい。複数の環が存在する場合、それらは共に融合したり、共有結合により連結したりすることができる。各々のヘテロシクリルおよびヘテロアリールは、窒素、酸素またはイオウより選択される少なくとも1つのヘテロ原子（典型的には1から5のヘテロ原子）を含有しなければならない。好ましくはこれらの基は、0 - 5の窒素原子、0 - 2のイオウ原子、および0 - 2の酸素原子を含有する。より好ましくは、これらの基は、0 - 3の窒素原子、0 - 1のイオウ原子、および0 - 1の酸素原子を含有する。ヘテロシクリル基およびヘテロアリール基は、他に記載していなければ置換されていることも置換されていないこともできる。置換された基に関して、置換は炭素上でもヘテロ原子上でもよい。例えば置換がオキソ(=Oまたは-O⁻)である場合、得られる基は、カルボニル(-C(O)-)またはN-オキシド(-N⁺-O⁻)のどちらかを有してよい。

30

【 0 0 7 6 】

[0095]置換されたアルキル、置換されたアルケニル、および置換されたアルキニルに関する適切な置換基は、ハロゲン、-CN、-CO₂R[']、-C(O)R[']、-C(O)NR[']R^{''}、オキソ(=Oまたは-O⁻)、-OR[']、-OC(O)R[']、-OC(O)NR[']R^{''}、-NO₂、-NR[']C(O)R^{''}、-NR[']C(O)NR[']R^{''}、-NR[']R^{''}、-NR[']CO₂R^{''}、-NR[']S(O)R^{''}、-NR[']S(O)₂R[']、-NR^{''}S(O)NR[']R^{''}、-NR^{''}S(O)₂NR[']R^{''}、-SR[']、-S(O)R[']、-S(O)₂R[']、-S(O)₂NR[']R^{''}、-NR[']-C(NHR^{''})=NR^{''}、-SiR[']R^{''}R^{'''}、-N₃、置換されたまたは置換されていないC₆₋₁₀アリール、置換されたまたは置換されていない5から10員ヘテロアリール、および置換されたまたは置換されていない3から10員ヘテロシクリルを含む。可能な置換基の数は0から(2m[']+1)までの範囲であり、ここでm[']は、そのようなラジカル炭素原子の総数である。

40

【 0 0 7 7 】

[0096]置換されたアリール、置換されたヘテロアリール、および置換されたヘテロシクリルに関する適切な置換基は、ハロゲン、-CN、-CO₂R[']、-C(O)R[']、-C

50

(O)NR'R", オキソ(=Oまたは-O⁻), -OR', -OC(O)R', -OC(O)NR'R", -NO₂, -NR'C(O)R", -NR'"C(O)NR'R", -NR'R", -NR'CO₂R", -NR'S(O)R", -NR'S(O)₂R", -NR"'S(O)NR'R", -NR"'S(O)₂NR'R", -SR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R", -NR'-C(NHR")=NR"'、-SiR'R"R"', -N₃、置換されたまたは置換されていないC₁-₈アルキル、置換されたまたは置換されていないC₂-₈アルケニル、置換されたまたは置換されていないC₂-₈アルキニル、置換されたまたは置換されていないC₆-₁₀アリール、置換されたまたは置換されていない5から10員ヘテロアリール、および置換されたまたは置換されていない3から10員ヘテロシクリルを含む。可能な置換基の数は、0から芳香族環系上のオープンな結合価の総数までの範囲である。

10

【0078】

[0097]上で使用する場合、R'、R"およびR'"は各々独立して、水素、置換されたまたは置換されていないC₁-₈アルキル、置換されたまたは置換されていないC₂-₈アルケニル、置換されたまたは置換されていないC₂-₈アルキニル、置換されたまたは置換されていないアリール、置換されたまたは置換されていないヘテロアリール、置換されたまたは置換されていないヘテロシクリル、置換されたまたは置換されていないアリールアルキル、置換されたまたは置換されていないアリールオキシアルキルを含む様々な基をいう。R'およびR"が同じ窒素原子に結合する場合、それらは窒素原子と合同して、3、4、5、6、または7員環を形成することができる(例えば-NR'R"は、1-ピロリジニルおよび4-モルホリニルを含む)。さらにR'およびR"、R"およびR"'、またはR'およびR"'は、それらの結合する原子(1つまたは複数)と共に、置換されたまたは置換されていない5、6、または7員環を形成してもよい。

20

【0079】

[0098]アリール環またはヘテロアリール環の隣接する原子上の2つの置換基は、所望により式-T-C(O)-(CH₂)_q-U-の置換基で置き換えられてもよく、ここでTおよびUは独立して-NR"'、-O-、-CH₂-、または単結合であり、そしてqは0から2の整数である。あるいはアリール環またはヘテロアリール環の隣接する原子上の2つの置換基は、所望により式-A'-(CH₂)_r-B'-の置換基でおきかえられてもよく、ここでA'およびB'は独立して、-CH₂-、-O-、-NR"'、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂NR"'、または単結合であり、そしてrは1から3の整数である。そのように形成された新しい環の単結合の1つは、所望により二重結合に置き換えられてもよい。あるいはアリール環またはヘテロアリール環の隣接する原子上の2つの置換基は、所望により式-(CH₂)_s-X-(CH₂)_t-の置換基で置き換えられてもよく、ここでsおよびtは独立して0から3の整数であり、そしてXは、-O-、-NR"'、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、または-S(O)₂NR'-である。R"'は水素、または置換されていないC₁-₈アルキルより選択される。

30

【0080】

[0099]“ヘテロ原子”は、酸素(O)、窒素(N)、イオウ(S)およびケイ素(Si)を含むことを意味する。

40

[00100]“医薬的に許容可能な”担体、希釈剤、または賦形剤は、製剤のその他の成分と適合する、そしてそのレシピエントに有害でない担体、希釈剤、または賦形剤である。

【0081】

[00101]“医薬的に許容可能な塩”は、患者、例えば哺乳動物への投与に許容可能である塩(例えば所定の投与計画に関して許容可能な哺乳類の安全性を有する塩)をいう。そのような塩は、本明細書に記載した化合物に見出される特定の置換基に依存して、医薬的に許容可能な無機または有機の塩基、および医薬的に許容可能な無機または有機の酸から誘導することができる。本発明の化合物が相対的に酸性の官能基を含有する場合、そのような化合物の中性の形を、ニートのまたは適切な不活性溶媒中のどちらかの、十分量の所

50

望の塩基と接触させることにより、塩基付加塩を得ることができる。医薬的に許容可能な無機塩基から誘導される塩は、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、三価鉄、二価鉄、リチウム、マグネシウム、三価マンガン、二価マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛、等の塩を含む。医薬的に許容可能な有機塩基から誘導される塩は、置換されたアミン、環式アミン、天然に生成されるアミン等を含む、第一級、第二級、第三級、第四級のアミン、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、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、ポリアミンレジン類、プロカイン、プリン類、テオプロミン、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、等の塩を含む。本発明の化合物が相対的に塩基性の官能基を含有する場合、そのような化合物の中性の形を、ニートのまたは適切な不活性溶媒中のどちらかの、十分量の所望の酸と接触させることにより、酸付加塩を得ることができる。医薬的に許容可能な酸から誘導される塩は、酢酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンホスルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、ナフタレンスルホン酸、ニコチン酸、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、等の塩を含む。

10

20

【0082】

[00102]また、アミノ酸の塩 例えばアルギネート等、およびグルクロン酸またはガラクトン酸等のような有機酸の塩を含む（例えばBerge, S.M. et al, "Pharmaceutical Salts", J. Pharmaceutical Science, 1977, 66:1-19を参照のこと）。本発明のある種の特定の化合物は、化合物を、塩基付加塩または酸付加塩のどちらかに変換することを可能にする、塩基性および酸性双方の官能基を含有する。

【0083】

[00103]化合物の中性の形は、従来の様式でその塩を塩基または酸と接触させて、親化合物を単離することにより再度生成してよい。親化合物の形は、ある種の生理学的特性、例えば極性溶媒中の溶解度において多様な塩の形とは異なるが、それ以外には本発明の目的に関してこれらの塩は親化合物の形と同等である。

30

【0084】

[00104]“その塩”は、酸の水素がカチオン、例えば金属カチオンまたは有機カチオン等により置き換えられる時に形成される化合物をいう。好ましくは塩は、医薬的に許容可能な塩であるが、このことは、患者に投与する意図のない中間体化合物の塩に関しては必要ではない。

【0085】

[00105]塩の形に加えて、本発明はプロドラッグの形にある化合物を提供する。本明細書に記載する化合物のプロドラッグは、生理学的状態下で容易に化学変化を起こして、本発明の化合物を提供する化合物である。加えてプロドラッグは、ex vivoの環境において化学的または生化学的方法により、本発明の化合物に変換することができる。例えばプロドラッグは、経皮パッチの貯蔵部分に適切な酵素または化学試薬と共に置かれた時に、本発明の化合物に緩やかに変換することができる。

40

【0086】

[00106]プロドラッグは、ルーチンの操作またはin vivo のどちらかで修飾が開裂されて、親化合物になるというような方式で、化合物中に存在する官能基を修飾することにより調製してよい。プロドラッグは、ヒドロキシル基、アミノ基、スルフヒドリル基、またはカルボキシル基がいずれかの基に結合していて、哺乳類の対象に投与された時に開裂して、遊離のヒドロキシル基、アミノ基、スルフヒドリル基、またはカルボキシル基を各々形成する、という化合物を含む。プロドラッグの例として、本発明の化合物中のアルコー

50

ルおよびアミンの官能基の、アセテート、ホルメート、およびベンゾエートの誘導体を含むが、これに限定されない。プロドラッグの調製、選択、および使用は、T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," the A.C.S. Symposium Series の第14巻; "Design of Prodrugs", H. Bundgaard編, Elsevier, 1985; およびBioreversible Carriers in Drug Design, Edward B. Roche編, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987、に考察されており、これらの各文献を本明細書によりそれらの全内容において参照として援用する。

【0087】

[00107]本発明の化合物は、医薬的に許容可能なその代謝物の形で存在してよい。"代謝物"という用語は、本発明の化合物(またはその塩)の代謝誘導体の医薬的に許容可能な形を意味する。いくつかの側面において代謝物は、in vivo で活性な化合物に容易に変換され得る、化合物の官能基の誘導体であってよい。他の側面において、代謝物は活性な化合物であってよい。

10

【0088】

[00108]"治療有効量"は、治療を必要とする患者に投与された時に、治療を達成するための十分な量をいう。

[00109]"治療すること"または"治療"は、本明細書で使用する場合、患者、例えば哺乳類(特にヒトまたは愛玩動物)における疾患または医学的状態(例えばウイルス、細菌もしくは真菌の感染、またはその他の感染性疾患、ならびに自己免疫または炎症性の状態)を治療することまたはそれらの治療をいい、これには、疾患もしくは医学的状態を寛解させること、すなわち患者の疾患もしくは医学的状態を排除するもしくは後退を引き起こすこと; 疾患もしくは医学的状態を抑制すること、すなわち患者の疾患もしくは医学的状態の発症を遅延もしくは抑止すること; または患者の疾患もしくは医学的状態の症状を軽減すること、を含む。

20

【0089】

[00110]本発明のある種の化合物は、溶媒和していない形、並びに水和した形を含む溶媒和した形で存在することができる。一般に、溶媒和した形および溶媒和していない形の双方とも、本発明の範囲内に包含されることを意図する。本発明のある種の化合物は、多重結晶またはアモルファスの形で(すなわち多形として)存在してよい。一般にすべての物理的形は、本発明によって意図された使用に関しては同等であり、本発明の範囲内であることを意図する。

30

【0090】

[00111]本発明のある種の化合物は互変異性の形で存在してよく、その化合物のそのようなすべての互変異性の形は本発明の範囲内であることは、当業者には明らかであろう。本発明のある種の化合物は非対称の炭素原子(光学中心)または二重結合を保有する; ラセミ化合物、ジアステレオマー、幾何異性体、および個々の異性体(例えば分離したエナンチオマー)はすべて、本発明の範囲内に包含されることを意図する。本発明の化合物はまた、そのような化合物を構成する1つまたはそれより多くの原子に、天然には存在しない比率の原子の同位元素を含有してもよい。例えば当該化合物は、放射性同位元素、例えばトリチウム(^3H)、ヨウ素-125(^{125}I)、または炭素-14(^{14}C)で放射性標識してよい。本発明の化合物のすべての同位体のバリエーションは、放射性であるかどうかにかかわらず、本発明の範囲内に包含されることを意図する。

40

【0091】

[00112]本発明の化合物は、検出可能な標識を含んでよい。検出可能な標識は、低濃度で、通常マイクロモル未満、可能であればナノモル未満で検出可能であり、そして分子の特性(例えば分子量、質量対電荷比、放射活性、酸化還元能、発光、蛍光、電磁気学的特性、結合特性、等)の差異によって、他の分子から容易に識別することができる群である。検出可能な標識は、分光學、光化学、生化学、免疫化学、電気、磁気、電磁気、光学、または化学的な手段、等により検出してよい。

【0092】

50

[00113] 広く多様な検出可能な標識は本発明の範囲内であり、これらには、ハプテン標識（例えばビオチン、または検出可能な抗体、例えばホースラディッシュペルオキシダーゼ抗体と結合させて使用する標識）；質量によるタグの標識（例えば安定な同位体の標識）；放射性同位体の標識（ ^3H 、 ^{125}I 、 ^{35}S 、 ^{14}C 、または ^{32}P を含む）；金属キレート標識；発光標識（蛍光標識（例えばフルオレセイン、イソチオシアネート、テキサスレッド、ローダミン、緑色蛍光タンパク質、等）、リン光標識、および化学発光標識を含み、典型的には0.1より高い量子収量を有する）；電子活性および電子伝達の標識；酵素モジュレーターの標識（補酵素、有機金属触媒、ホースラディッシュペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、およびELISAにおいて通常使用されるその他の標識を含む）；光感受性の標識；磁気ビーズの標識（ダイナビーズを含む）；比色分析による標識、例えばコロイド金、銀、セレン、もしくはその他の金属、および金属ゾルの標識（米国特許第5,120,643号を参照のこと。同文献をすべての目的に関するその全内容において本明細書にて参照として援用する）、または着色したガラスもしくはプラスチック（例えばポリスチレン、ポリプロピレン、ラテックス、等）のビーズの標識；ならびにカーボンブラックの標識、を含む。そのような検出可能な標識の使用を教示する特許として、米国特許第3,817,837号；3,850,752号；3,939,350号；3,996,345号；4,277,437号；4,275,149号；4,366,241号；6,312,914号；5,990,479号；6,207,392号；6,423,551号；6,251,303号；6,306,610号；6,322,901号；6,319,426号；6,326,144号；および6,444,143号を含み、これら文献を、すべての目的に関するそれらの全内容において本明細書にて参照として援用する。

【0093】

[00114] 検出可能な標識は、市販により入手可能であり、あるいは当業者に公知のように調製してもよい。検出可能な標識は、反応性の官能基を使用して化合物に共有結合により結合させてよく、あらゆる適当な位置に置くことができる。検出可能な標識を結合させるための方法は、当業者に公知である。反応基を、アルキル鎖、またはアリの核につながれた置換されたアルキル鎖に結合させる場合、反応基はアルキル鎖の末端に置いてよい。

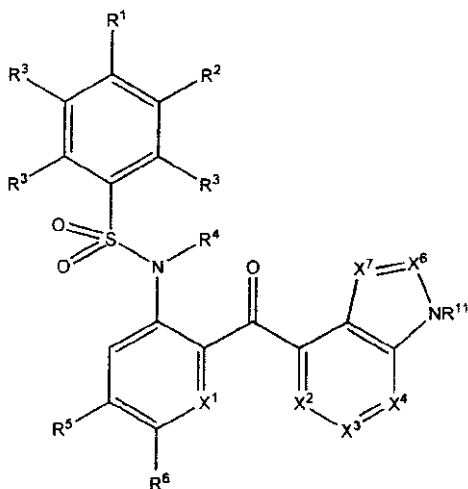
【0094】

[00115]（化合物）

[00116] ある種の態様において本発明の化合物は、式（I）：

【0095】

【化13】



【0096】

により表される化合物またはその塩であり、

[00117] 式中： R^1 および R^2 は各々独立して、水素、ハロゲン、 C_{1-8} アルキル、 $-CN$ 、または C_{1-8} ハロアルキルであるが、ただし R^1 または R^2 の少なくとも 1 つは水素以外であり；

[00118] 各 R^3 は独立して水素、ハロゲン、または C_{1-4} アルキルであり；

[00119] R^4 は水素、または C_{1-8} アルキルであり；

[00120] R^5 はハロゲンまたは C_{1-8} アルキルであり；

[00121] R^6 は水素または C_{1-4} アルキルであり；

[00122] R^{11} は、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、置換されたまたは置換されていない C_{6-10} アリール、置換されたまたは置換されていない 5 から 10 員ヘテロアリール、および置換されたまたは置換されていない 3 から 10 員ヘテロシクリルから成る群より選択され；

[00123] X^1 は CR^7 、 N 、または NO であり；

[00124] X^2 および X^4 は、各々独立して N または NO であり；

[00125] X^3 は CR^7 であり；

[00126] X^6 および X^7 は各々独立して、 CR^7 、 N 、および NO より選択され；

[00127] 各 R^7 は独立して、水素、ハロゲン、置換されたまたは置換されていない C_{1-8} アルキル、置換されたまたは置換されていない C_{2-8} アルケニル、置換されたまたは置換されていない C_{2-8} アルキニル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)NR^9R^8$ 、 $-OC(O)NR^9R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^9R^8$ 、 $-NR^9R^8$ 、 $-NR^{10}CO_2R^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 $-S(O)_2NR^9R^8$ 、 $-NR^{10}S(O)_2R^8$ 、置換されたまたは置換されていない C_{6-10} アリール、置換されたまたは置換されていない 5 から 10 員ヘテロアリール、および置換されたまたは置換されていない 3 から 10 員ヘテロシクリルから成る群より選択され；

[00128] R^8 、 R^9 、および R^{10} は各々存在する場合は独立して、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、アリールもしくはヘテロアリールから成る群より選択されるか；または R^8 および R^9 、もしくは R^8 および R^{10} は、それらの結合する原子（1 つは複数）と共に、置換されたもしくは置換されていない 5、6 もしくは 7 員環を形成する。

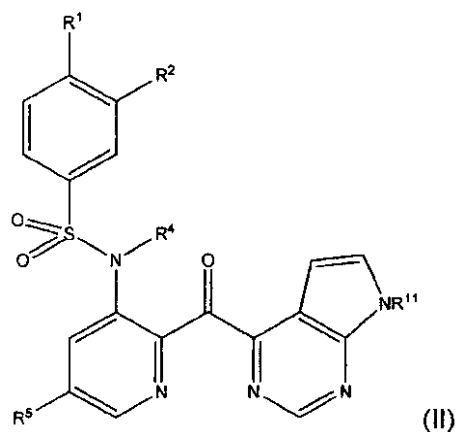
【0097】

[00129] 好ましくは各 R^3 、 R^4 、および R^6 は各々水素である。

[00130] もう 1 つの態様において、本発明の化合物は式 (II)：

【0098】

【化 14】



【0099】

またはその塩により表され、

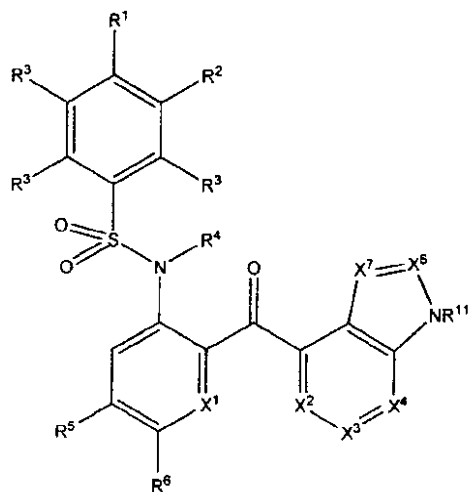
[00131] 式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 および R^{11} は、式 (I) について上に定義したとおりである。

【 0 1 0 0 】

[00132]もう1つの態様において、本発明の化合物は式(III)：

【 0 1 0 1 】

【化15】



(III)

10

【 0 1 0 2 】

またはその塩により表され、

20

[00133]式中、R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁶およびR¹¹は、式(I)について上に定義したとおりであり；そして[00134]X¹はCR⁷、N、またはNOであり；[00135]X³は、NまたはNOであり；

[00136]X²、X⁴、X⁶およびX⁷は各々独立して、CR⁷であり、ここで各R⁷は独立して、水素、ハロゲン、置換されたまたは置換されていないC₁₋₈アルキル、置換されたまたは置換されていないC₂₋₈アルケニル、置換されたまたは置換されていないC₂₋₈アルキニル、-CN、=O、-NO₂、-OR⁸、-OC(O)R⁸、-CO₂R⁸、-C(O)R⁸、-C(O)NR⁹R⁸、-OC(O)NR⁹R⁸、-NR¹⁰C(O)R⁸、-NR¹⁰C(O)NR⁹R⁸、-NR⁹R⁸、-NR¹⁰CO₂R⁸、-SR⁸、-S(O)R⁸、-S(O)₂R⁸、-S(O)₂NR⁹R⁸、-NR¹⁰S(O)₂R⁸、置換されたまたは置換されていないC₆₋₁₀アリール、置換されたまたは置換されていない5から10員ヘテロアリール、および置換されたまたは置換されていない3から10員ヘテロシクリルから成る群より選択され；

30

[00137]R⁸、R⁹、およびR¹⁰は各々存在する場合は独立して、水素、C₁₋₈アルキル、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、アリールもしくはヘテロアリールから成る群より選択されるか；またはR⁹およびR⁸、もしくはR¹⁰およびR⁸は、それらの結合する原子(1つもしくは複数)と共に、置換されたもしくは置換されていない5、6もしくは7員環を形成する。

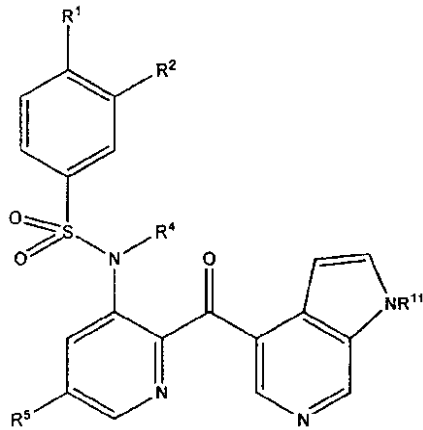
【 0 1 0 3 】

40

[00138]もう1つの態様において、本発明の化合物は式(IV)：

【 0 1 0 4 】

【化 16】



10

【0105】

またはその塩により表され、

[00139]式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 および R^{11} は、式(III)について上に定義したとおりである。

【0106】

[00140](好ましい態様)

[00141]式I、II、III、またはIVのいずれかの式において、 R^1 は水素である

20

【0107】

[00142]式I、II、III、またはIVのいずれかの式において、 R^2 は C_{1-8} ハロアルキルである。

[00143]式I、II、III、またはIVの一部の態様において、 R^1 はClであり、 R^2 は CF_3 である。

【0108】

[00144]式I、II、III、またはIVの一部の態様において、 R^1 はメチルであり、 R^2 は CF_3 である。

[00145]式IまたはIIIのいずれかの式において、 R^3 は水素である。

30

【0109】

[00146]式I、II、III、またはIVのいずれかの式において、 R^5 はハロゲンである。

[00147]式I、II、III、またはIVのいずれかの式において、 R^5 は塩素である。

【0110】

[00148]式I、II、III、またはIVのいずれかの式において、 R^5 は C_{1-8} アルキルである。

[00149]式I、II、III、またはIVのいずれかの式において、 R^5 はメチルである。

40

【0111】

[00150]式IまたはIIIのいずれかの式において、 R^6 はハロゲンである。

[00151]式IまたはIIIのいずれかの式において、 X^1 はNである。

[00152]式IまたはIIIのいずれかの式において、 X^1 はNOである。

【0112】

[00153]式IまたはIIIのいずれかの式において、 X^1 は CR^7 である。

[00154]式IまたはIIIの一部の態様において、 X^1 が CR^7 であるとき、 R^7 はHである。

【0113】

[00155]式Iの一部の態様において、 X^2 はNである。

50

[00156]式 I の一部の態様において、 X^2 は NO である。

[00157]式 I の一部の態様において、 X^3 は CR^7 であり、ここで R^7 は H または C_{1-4} アルキルである。

【0114】

[00158]式 I の一部の態様において、 X^4 は N である。

[00159]式 I の一部の態様において、 X^4 は NO である。

[00160]式 I I I の一部の態様において、 X^2 は CR^7 であり、ここで R^7 は H または C_{1-4} アルコキシである。

【0115】

[00161]式 I I I の一部の態様において、 X^3 は N である。

10

[00162]式 I I I の一部の態様において、 X^3 は NO である。

[00163]式 I の一部の態様において、 X^4 は CR^7 であり、ここで R^7 は H または C_{1-4} アルキルである。

【0116】

[00164]式 I、I I、I I I、または I V の一部の態様において、 R^{11} は H または C_{1-4} アルキル、最も好ましくは H である。

[00165]式 I または I I I の一部の態様において、 X^6 は CR^7 である。

【0117】

[00166]式 I または I I I の一部の態様において、 X^6 は CR^7 であり、ここで R^7 は H または C_{1-4} アルキル、最も好ましくは H である。

20

[00167]式 I または I I I の一部の態様において、 X^6 は N である。

【0118】

[00168]式 I または I I I の一部の態様において、 X^6 は NO である。

[00169]式 I または I I I の一部の態様において、 X^7 は CR^7 である。

[00170]式 I または I I I の一部の態様において、 X^7 は CR^7 であり、ここで R^7 は H または C_{1-4} アルキル、最も好ましくは H である。

【0119】

[00171]式 I または I I I の一部の態様において、 X^7 は N である。

[00172]式 I または I I I の一部の態様において、 X^7 は NO である。

[00173] (CCR2 の活性を調節する化合物)

30

[00174]本発明は、CCR2 の活性の少なくとも 1 つを調節する化合物を提供する。ケモカイン受容体は、細胞外のリガンド、例えばケモカインと相互作用し、そしてリガンドに対する細胞応答、例えば走化性、増加される細胞内カルシウムイオン濃度、等を仲介する内在性膜タンパク質である。それ故ケモカイン受容体の機能の調節、例えばケモカイン受容体とリガンドの相互作用の妨害は、ケモカイン受容体を介した応答を調節し、そしてケモカイン受容体を介した状態または疾患を治療または予防することになる。ケモカイン受容体の機能の調節は、その機能の誘導および阻害の双方を含む。達成される調節のタイプは、化合物の特徴、すなわちアンタゴニスト、または完全アゴニスト、部分アゴニスト、もしくはインバースアゴニストに依存することになる。

【0120】

40

[00175]いかなる特定の理論により拘束されることも意図しないが、本明細書に提供した化合物は、ケモカイン受容体、および 1 つまたはそれより多くの同族のリガンド間の相互作用を妨げると考えられる。特に、当該化合物は CCR2 および CCR2 リガンド、例えば MCP-1 間の相互作用を妨げると考えられる。本発明により意図する化合物は、本明細書に提供した例示的化合物およびその塩を含むが、これに限定されない。

【0121】

[00176]例えば本発明の化合物は、強力な CCR2 アンタゴニストとして作用し、この拮抗的活性を、CCR2 に関する特徴的疾患の 1 つの状態である炎症に関して、動物試験でさらに確認した。よって本明細書に提供した化合物は、CCR2 を介した疾患の治療のための医薬的組成物、方法において、そして競合的 CCR2 アンタゴニストの同定に關

50

るアッセイにおけるコントロールとして有用である。

【 0 1 2 2 】

[00177] (ケモカインの活性を調節する組成物)

[00178] もう 1 つの側面において、本発明はケモカインの活性、具体的には C C R 2 の活性を調節する組成物を提供する。一般にヒトおよび動物におけるケモカイン受容体の活性を調節するための組成物は、医薬的に許容可能な賦形剤または希釈剤、および式 (I) として上に提供した式を有する化合物を含んでなるものとする。

【 0 1 2 3 】

[00179] “ 組成物 ” という用語は本明細書で使用する場合、特定の量の特定の成分を含んでなる製品、並びに特定の量の特定の成分の組み合わせから、直接的または間接的に得られるあらゆる製品を、包含することを意図する。“ 医薬的に許容可能な ” により、担体、希釈剤、または賦形剤は、製剤の他の成分と適合しなければならず、そしてそのレシピエントに有害であってはならないことを意味する。

【 0 1 2 4 】

[00180] 本発明の化合物の投与のための医薬組成物は、便利なようにユニット投与量の形で提示してよく、そして薬学の領域で周知のあらゆる方法により調製してもよい。すべての方法は、活性成分を、1つまたはそれより多くの付属的成分から構成される担体と会合させるステップを含む。一般に医薬組成物は、液体の担体または微細に分割した固体の担体、または双方と、活性成分を一様にそしてしっかりと会合させた後、必要であれば製品を所望の製剤に形作ることにより、調製する。医薬組成物中に、活性な目的の化合物は、疾患の経過または状態に所望の効果をもたらすために十分な量で含まれる。

【 0 1 2 5 】

[00181] 活性成分を含有する医薬組成物は、経口使用に適する形で、例えば錠剤、トローチ、ロゼンジ、水溶性もしくは油性の懸濁液、分散可能な粉末もしくは顆粒、エマルジョン、および米国特許第 6 , 4 5 1 , 3 3 9 号に記載されているような自己乳化剤 (self emulsifications)、ハードもしくはソフトカプセル、またはシロップもしくはエリキシルとしてよい。経口使用として意図した組成物は、医薬組成物の製造に関する技術領域に公知のあらゆる方法に従って調製してよい。そのような組成物は、医薬的に上品で味のよい調製物を提供するために、甘味剤、香味剤、着色剤および保存剤より選択される 1 つまたはそれより多くの物質を含有してよい。錠剤は、錠剤の製造に適するその他の非毒性の医薬的に許容可能な賦形剤と混合して、活性成分を含有する。これらの賦形剤は、例えば不活性の希釈剤、例えばセルロース、二酸化ケイ素、酸化アルミニウム、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、グルコース、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、リン酸カルシウム、またはリン酸ナトリウム；顆粒化剤および崩壊剤、例えばコーンスターチ、またはアルギン酸；結合剤、例えば P V P、セルロース、P E G、スターチ、ゼラチンまたはアカシア、および滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクであってよい。錠剤はコーティングしていなくてもよいし、または腸溶的 (enterically) に、さもなければ胃腸管における崩壊および吸収を遅延させ、それにより長期間にわたる持続的な作用を提供する公知の技術によりコーティングしてもよい。例えば時間を遅延させる材料、例えばモノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルを使用してよい。それらはまた米国特許第 4 , 2 5 6 , 1 0 8 号； 4 , 1 6 6 , 4 5 2 号；および 4 , 2 6 5 , 8 7 4 号に記載された技術によりコーティングし、コントロール放出のための浸透圧性治療用錠剤を形成してもよい。

【 0 1 2 6 】

[00182] 経口使用のための製剤はまた、ハードゼラチンカプセルとして (その場合活性成分は、不活性な固体希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムもしくはカオリンと混合させる) またはソフトゼラチンカプセルとして (その場合活性成分は、水または油性の媒質、例えばピーナッツオイル、流動パラフィン、またはオリーブオイルと混合させる) 提示してよい。加えてエマルジョンは、水混和性でない成分 例えはオイルを用いて調製し、界面活性剤 例えはモノ - ジグリセリド、P E G エステル、等を用いて安定化

10

20

30

40

50

させることができる。

【 0 1 2 7 】

[00183]水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に適する賦形剤との混合物中に、活性成分を含有する。そのような賦形剤は、懸濁剤、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム、アカシアゴムである；分散剤または湿潤剤は天然に生成されるリン脂質、例えばレシチン、またはアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合物、例えばステアリン酸ポリオキシエチレン、またはエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール、またはエチレンオキシドと、脂肪酸およびヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合物、例えばポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート、またはエチレンオキシドと、脂肪酸およびヘキシトール無水物から誘導される部分エステルとの縮合物、例えばポリエチレンソルビタンモノオレエートであってよい。水性懸濁液はまた、1つまたはそれより多くの保存剤、例えばエチルベンゾエート、n - プロピルベンゾエート、p - ヒドロキシベンゾエート、1つまたはそれより多くの着色剤、1つまたはそれより多くの香味剤、および1つまたはそれより多くの甘味剤、例えばスクロースまたはサッカリンを含有してもよい。

10

【 0 1 2 8 】

[00184]油性懸濁液は、ベジタブル油 例えはラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油、もしくはココナツ油、または鉱物油 例えは流動パラフィン中に、活性成分を懸濁することにより製剤化してよい。油性懸濁液は、増粘剤 例えはビーズワックス、固形パラフィンまたはセチルアルコールを含有してよい。甘味剤 例えは上に記載したもの、および香味剤を加えて味のよい経口調製剤を提供してよい。これらの組成物は、抗酸化剤 例えはアスコルビン酸の添加により保存してよい。

20

【 0 1 2 9 】

[00185]水の添加による水性懸濁液の調製に適する、分散可能な粉末および顆粒は、分散剤または湿潤剤、懸濁剤、および1つまたはそれより多くの保存剤との混合物中に、活性成分を提供する。適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤は、既に上に述べたものにより例示される。付加的な賦形剤、例えば甘味剤、香味剤および着色剤もまた存在してよい。

【 0 1 3 0 】

[00186]本発明の医薬組成物はまた、水中油型エマルジョンの形であってよい。油相は、ベジタブル油 例えはオリーブ油もしくはラッカセイ油、または鉱物油 例えは流動パラフィン、またはこれらの混合物であってよい。適切な乳化剤は、天然に生成されるゴム 例えはアカシアゴムまたはトラガカントゴム、天然に生成されるリン脂質 例えは大豆、レシチン、ならびに脂肪酸およびヘキシトール無水物から誘導されるエステルまたは部分エステル 例えはモノオレイン酸ソルビタン、ならびに前記部分エステルとエチレンオキシドとの縮合物 例えはモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンであってよい。エマルジョンはまた、甘味剤および香味剤を含有してよい。

30

【 0 1 3 1 】

[00187]シロップおよびエリキシルは、甘味剤 例えはグリセロール、ポリエチレングリコール、ソルビトールまたはスクロースと共に製剤化してよい。そのような製剤はまた、粘滑剤、保存剤、ならびに香味剤および着色剤を含有してよい。経口用溶液は、例えばシクロデキストリン、PEGおよび界面活性剤と組み合わせて調製することができる。

40

【 0 1 3 2 】

[00188]医薬組成物は、無菌の注射可能な水性または油性の懸濁液の形であってよい。この懸濁液は、上に述べた適切な分散剤または湿潤剤、および懸濁剤を用いて、公知の技術に従って製剤化してよい。無菌の注射可能な調製剤はまた、毒性のない非経口に許容可能な希釈剤または溶媒中の、無菌の注射可能な溶液または懸濁液、例えば1, 3 - ブタンジオール中の溶液としてよい。使用してよい許容可能なビヒクルおよび溶媒の中に、水、リンガー溶液、および等張の塩化ナトリウム溶液がある。加えて無菌のaxed油が、溶媒ま

50

たは懸濁用媒質として従来より使用されている。この目的のために、合成のモノグリセリドまたはジグリセリドを含むあらゆるブランドの固定油を使用してよい。加えて、脂肪酸例えばオレイン酸は、注射可能な調製剤中での使用が認められる。

【 0 1 3 3 】

[00189]本発明の化合物はまた、薬剤の直腸投与用の座剤の形で投与してよい。これらの組成物は、通常の温度では固体であるが直腸温度では液体であり、それ故直腸内で溶けて薬剤を放出する、適切な非刺激性賦形剤と共に薬剤を混合することにより調製することができる。そのような材料はココアバターおよびポリエチレングリコールである。加えて当該化合物は、溶液または軟膏という手段により目からの送達にて投与することができる。またさらに主題の化合物の経皮送達は、イオントフォレーシスパッチ (iontophoretic patches) 等の手段により達成することができる。

10

【 0 1 3 4 】

[00190]局所的使用のため、本発明の化合物を含有するクリーム、軟膏、ジェル、溶液または懸濁液を使用する。本明細書において使用する場合、局所投与はまた、口腔洗浄液およびうがい薬の使用を含むことを意味する。

【 0 1 3 5 】

[00191]本発明の医薬組成物および方法は、本明細書に示したような治療的に活性なその他の化合物、例えば上述の病理学的状態の治療に適用されるものをさらに含んでよい。

[00192]1つの態様において本発明は、医薬的に許容可能な担体、および本発明の化合物から成る組成物を提供する。

20

【 0 1 3 6 】

[00193] (ケモカインモジュレーターの有効性の測定)

[00194] 「in vitroアッセイ」

[00195]シグナリングアッセイ、遊走アッセイ、リガンド結合アッセイ、および細胞応答のその他のアッセイを含む様々なアッセイを使用して、本明細書において提供した化合物を評価することができる。ケモカイン受容体シグナリングアッセイを使用して、化合物の能力、例えばCCR2リガンド (例えばMCP-1) に誘導されるシグナリングを遮断する潜在的なCCR2アンタゴニストの能力を測定することができる。遊走アッセイを使用して、in vitroにおけるケモカインを介した細胞の遊走を遮断する、興味ある化合物の能力、例えば可能性あるケモカインアンタゴニストの能力を測定することができる。後者は、in vivoにおけるケモカインに誘発される細胞の遊走に類似すると考えられている。リガンド結合アッセイを使用して、MCP-1とその受容体との相互作用を遮断する、化合物の能力、例えば潜在的なCCR2アンタゴニストの能力を測定することができる。

30

【 0 1 3 7 】

[00196]適切なアッセイにおいて、哺乳類のケモカインタンパク質の少なくとも1つの特性、活性、または機能的特徴を有する、ケモカインタンパク質 (単離されたものまたはリコンビナントのいずれにしても) を使用する。特性は、結合特性 (例えばリガンドまたは阻害剤に対する)、シグナリング活性 (例えば哺乳類のGタンパク質の活性化、細胞質ゾルの遊離カルシウムイオンの濃度の急速なおよび一時的な増加の誘発)、細胞応答の機能 (例えば走化性の刺激、または白血球による炎症メディエーターの放出) 等、であることができる。

40

【 0 1 3 8 】

[00197]アッセイは、ケモカイン受容体をコードする核酸配列を有するベクターまたは発現カセットを用いて、安定的にまたは一時的にトランスフェクトされた細胞を利用する、細胞に基づいたアッセイであることができる。天然にケモカインを発現する細胞株もまた使用することができる。細胞は、受容体の発現に適な条件下に維持され、そして結合が起こるための適な条件下で推定上の物質と接触させる。結合は標準的な技術を使用して検出することができる。例えば結合の程度は、適切なコントロールと比較して (例えば推定上の物質の不在時のバックグラウンドと比較して、または公知のリガンドと比較して) 決定することができる。所望により、受容体を含有する細胞の画分、例えば膜画分を、

50

全細胞の代わりに使用することができる。

【0139】

[00198] 結合または複合体の形成の検出は、直接的または間接的に検出することができる。例えば推定上の物質を適切な標識（例えば蛍光標識、化学発光標識、同位体標識、酵素標識、等）を用いて標識することができ、そして標識の検出により結合を決定することができる。特異的および/または競合的な結合は、競合物質として未標識の物質またはリガンド（例えばMCP-1）を使用しての、競合または置き換えの試験により評価することができる。

【0140】

[00199] 結合阻害アッセイを使用して、本化合物を評価することができる。これらのアッセイにおいて化合物は、例えばMCP-1を使用して、リガンドの結合の阻害物質として評価する。1つの態様において、CCR2受容体をリガンド、例えばMCP-1と接触させて、リガンドの結合の測定を行う。次に受容体を、リガンド（例えばMCP-1）の存在下で検査物質と接触させ、第2の結合の測定を行う。リガンドの結合の程度の減少が、検査物質による結合の阻害を示す。結合阻害アッセイは、ケモカインを発現する全細胞、またはケモカインを発現する細胞由来の膜画分を使用して行うことができる。

10

【0141】

[00200] Gタンパク質共役受容体の、例えばアゴニストによる結合は、受容体によるシグナリングイベントを結果として生ずることができる。したがってシグナリングアッセイを使用してもまた、本発明の化合物を評価することができ、ある物質によるシグナリング機能の誘導をあらゆる適切な方法を使用してモニタリングすることができる。例えばGタンパク質の活性、例えばGTPからGDPへの加水分解、または受容体の結合が引き金となる下流のシグナリングイベントを、公知の方法によりアッセイすることができる（例えばPCT/US97/15915; Neote et al., Cell, 72:415425 (1993); Van Riper et al., J. Exp. Med., 177:851-856 (1993) およびDahinden et al., J. Exp. Med., 179:751-756 (1994)を参照のこと）。

20

【0142】

[00201] 走化性アッセイを使用してもまた、受容体の機能を査定し、本明細書に提供した化合物を評価することができる。これらのアッセイは、ある物質により誘導されるin vitro またはin vivoにおける細胞の機能的遊走に基づいており、これらのアッセイを使用して、リガンド、阻害物質、またはアゴニストの結合および/または走化性への効果を評価することができる。様々な走化性アッセイが当該技術領域において知られており、いずれかの適切なアッセイを使用して、本発明の化合物を評価することができる。適切なアッセイの例として、PCT/US97/15915; Springer et al., WO 94/20142; Berman et al., Immunol. Invest., 17:625-677 (1988); および Kavanaugh et al., J. Immunol., 146:4149-4156 (1991)に記載されているものを含む。

30

【0143】

[00202] カルシウムシグナリングアッセイは、一定時間にわたる、好ましくは受容体結合の前後のカルシウム濃度を測定する。これらのアッセイを使用して、受容体-シグナリングメディエーターであるCa⁺⁺の産生、続いての受容体の結合（またはその不在）を定量することができる。これらのアッセイは、興味ある受容体への結合による受容体シグナリングメディエーターを産生する、化合物、例えば本発明の化合物の能力を決定する上で有用である。またこれらのアッセイは、興味ある受容体およびリガンド間の結合を妨げることにより、受容体のシグナリングメディエーターの産生を阻害する、化合物、例えば本発明の化合物の能力を決定する上で有用である。

40

【0144】

[00203] ケモカイン受容体および公知のケモカインリガンド間の結合を妨げる化合物の能力を決定するために使用するカルシウムシグナリングアッセイにおいて、ケモカイン受容体発現細胞（CCR2発現細胞、例えばTHP-1細胞）を最初に、興味ある化合物、例えば潜在的なケモカインアンタゴニストと共に、段階的(increasing)濃度でインキュベ

50

ートする。細胞数は96ウェルマイクロ滴定プレート(1ウェル当たり 10^5 から 5×10^5 細胞であることができる。検査する化合物の濃度は、0から $100 \mu\text{M}$ の範囲であってよい。一定時間のインキュベーション(5から60分の範囲であることができる)後、処理した細胞をFluorometric Imaging Plate Reader (FLIPR (登録商標)) (Molecular Devices Corp., Sunnyvale, CAより入手可能)内に、製造元の使用説明書に従ってセットする。FLIPR (登録商標)システムは、アッセイを行うための標準的な方法として、当業者に周知されている。次に、 $5 - 100 \text{ nM}$ の最終濃度での適当な量のケモカインリガンド(CCR2に関してはMCP-1)で細胞を刺激し、細胞内のカルシウムの増加のシグナル(カルシウム流束とも呼ばれる)を記録する。ケモカインおよびリガンド間の結合の阻害物質としての化合物の有効性を、 IC_{50} (シグナリングにおける50%の阻害を起こすために必要な濃度)または IC_{90} (90%の阻害)として算出することができる。

【0145】

[00204]in vitro の細胞遊走アッセイは、96ウェルマイクロチャンバー(Chemotax (登録商標)と呼ばれる)を使用して行うことができる(が、この型式に限定されない)。Chemotax (登録商標)システムは、典型的な走化性/細胞の遊走の装置として当業者に周知されている。このアッセイにおいて、CCR-2発現細胞(例えばTHP-1)を最初に、各々、興味ある化合物、例えば可能性あるCCR2のアンタゴニストと共に、段階的濃度でインキュベートする。典型的には1ウェル当たり50,000細胞を使用するが、この量は1ウェル当たり $10^3 - 10^6$ 細胞の範囲であることができる。ケモカインリガンド(例えばCCR2リガンドのMCP-1は典型的には 0.1 nM (しかし $5 - 100 \text{ nM}$ の範囲であることができる))を、下のチャンバーに置き、遊走器具を組み立てる。次に20マイクロリットルの検査化合物処理した細胞をメンブレン上に置く。一定時間、典型的にはCCR2に関しては1.5時間、37で遊走を行わせる。インキュベーションの最後に、メンブレンを超えて下のチャンバー内に遊走した細胞の数を次に定量する。ケモカインを介した細胞の遊走の阻害物質としての化合物の有効性は、 IC_{50} (細胞の遊走を50%までに低減するために必要な濃度)、または IC_{90} (90%の阻害に関する)として算出する。

【0146】

「BIRAMアッセイ」

[00205]ケモカインアンタゴニストを同定するための1次スクリーニングの例として、BIRAMアッセイ(WO 02101350、US2004023286)を含む。このアッセイは、阻害性ケモカイン(inhibitory chemokine)濃度下で細胞の遊走を活性化させるそれらの能力により潜在的なヒットを検出する。そのようなアッセイに着手するため、ケモカイン発現細胞(例えばCCR2アッセイに関してはTHP-1細胞)を、GS-6R Beckman遠心機で1000RPMでの細胞懸濁液の遠心により集める。細胞ペレットを走化性バッファー(HBSS/0.1%BSA)中に、CCR2アッセイに関しては 10×10^6 細胞/mLで再懸濁する。25マイクロリットルの細胞を、同じバッファーで $20 \mu\text{M}$ に希釈した等容量の検査化合物と混合する。20マイクロリットルの混合液を、上の走化性チャンバーのフィルター上に移し、ケモカインリガンド(CCR2アッセイに関しては 100 nM ケモカインMCP-1およびMCP-1タンパク質)を含有する $29 \mu\text{L}$ のケモカイン溶液を、下のチャンバーに置く。37でのインキュベーション(CCR2に関しては90分)後、細胞の液滴をフィルターの上から取り除くことにより、アッセイを終了させる。メンブレンを超えて遊走した細胞を定量するため、 $5 \mu\text{L}$ の7XCYQUANT (登録商標)溶液を、下部チャンバーの各ウェルに加え、蛍光シグナルをSpectrafluor Plus蛍光プレートリーダー(TECAN, Durham, NC)にて測定した。

【0147】

[00206]潜在的なヒットを選択するため、遊走活性化のレベルをRAM指数、すなわち特定のウェルのシグナルと、プレート全体のシグナルの中央値との間の比率、として算出した。CCR2アッセイに関しては1.5より高いRAM指数の化合物をRAMポジティ

ブとみなし、従来の機能アッセイにおける IC_{50} による決定として選択した。

【0148】

「カルシウム流束アッセイ」

[00207]カルシウム流束アッセイは、リガンドに誘導される受容体の活性化に続く、細胞内のカルシウムの増加を測定し、1次スクリーニングに続いての2次アッセイとして利用してよい。そのようなアッセイは、例えばFLIPR（登録商標）機械(Molecular Devices, Mountain View, CA)で行ってよい。アッセイに着手するため、ケモカイン発現細胞（例えばCCR2アッセイに関してはTHP-1細胞）を、細胞懸濁液の遠心により集め、 1.5×10^6 細胞/mLでHBSS（1%ウシ胎児血清を含む）に再懸濁する。次に細胞を、カルシウムインジケータ色素のFluo-4 AMにて、45分間37℃で緩やかに振盪して標識する。インキュベーション後細胞をペレットとし、HBSSで1回洗浄し、同じバッファー中に 1.6×10^6 細胞/mLの密度で再懸濁する。100マイクロリットルの標識細胞を、10μLの適当な濃度の検査化合物と、アッセイプレート上で混合する。ケモカインタンパク質（CCR2アッセイに関しては最終濃度0.1nMのMCP-1）を加えて、受容体を活性化させる。阻害の程度は、化合物で処理した細胞および未処理細胞間のカルシウムシグナルを比較することにより決定する。 IC_{50} の算出を、Graphpad Prism (Graphpad Software, San Diego, CA).を用いて、非線形重回帰分析によりさらに行う。

【0149】

「リガンド結合アッセイ」

[00208]リガンド結合アッセイは、CCR2、およびそのリガンドであるMCP-1間の相互作用を遮断する、潜在的なCCR2アンタゴニストの能力を決定するために使用することができる。CCR2発現THP-1細胞を遠心し、アッセイバッファー（20mM HEPES pH7.1、140mM NaCl、1mM $CaCl_2$ 、5mM $MgCl_2$ 、および0.2%ウシ血清アルブミンを含む）中に、 2.2×10^5 細胞/mLの濃度に再懸濁する。結合アッセイは以下のように設定する。最初に、スクリーニング（または化合物の IC_{50} 決定のための用量応答の一部）のため、各化合物の最終濃度が2-10μMとなるようにした化合物を含有するアッセイプレートに、0.09mLの細胞（ 1×10^5 THP-1細胞/ウェル）を加えた。次に各ウェル当たり30,000cpmとなるように、50pMの最終濃度にアッセイバッファー中に希釈した ^{125}I 標識MCP-1（Amersham; Piscataway, NJより入手）の0.09mLを加え、プレートを密封し、およそ3時間4℃で振盪機のプラットフォーム上でインキュベートする。真空細胞ハースター(Packard Instruments; Meriden, CT)上の、0.3%ポリエチレンイミン（PEI）溶液に予め浸しておいたGF/Bガラスフィルター上に、反応液を吸引する。シンチレーション液（50μL；Microscint 20, Packard Instruments）を各ウェルに加え、プレートを密封し、Top Count シンチレーションカウンター(Packard Instruments)で放射能測定する。希釈液のみ（総カウントとして）または過剰なMCP-1（1μg/mL、非特異的結合として）のどちらかを含有するコントロールウェルを使用して、化合物の総阻害パーセントを算出する。GraphPad, Inc. (San Diego, Ca)からのコンピュータープログラムPrismを使用して、 IC_{50} 値を算出する。 IC_{50} 値は、標識MCP-1の受容体への結合を50%までに低減するために必要な濃度である。

【0150】

(治療法)

[00209]治療する疾患、および対象の状態に依存して、本発明の化合物および組成物は、経口、非経口（例えば筋肉内、腹腔内、静脈内、ICV、大槽内への注射もしくは注入、皮下注射、または植込み錠）、吸入、経鼻、経膣、経直腸、舌下、または局所の投与経路により投与してよく、そして各投与経路に適当な、従来の非毒性の医薬的に許容可能な担体、アジュバントおよびビヒクルを含有する、適切な投与量ユニット製剤中に、単独でまたは合わせて製剤化してよい。本発明はまた、デポ製剤における本発明の化合物および組成物の投与を意図する。

【 0 1 5 1 】

[00210]ケモカイン受容体の調節を必要とする状態の治療または予防において、適当な投与量レベルは一般に、患者の体重1 kg 当たり1日当たり約0.001から100 mg とし、この用量は1回または複数回の投与で投与することができる。好ましくは投与量レベルは、1日当たり約0.01から約25 mg / kg ; より好ましくは1日当たり約0.05から約10 mg / kg とする。適切な投与量レベルは、1日当たり約0.01から25 mg / kg 、1日当たり約0.05から10 mg / kg 、または1日当たり約0.1から5 mg / kg であってよい。この範囲内で投与量は、1日当たり0.005から0.05、0.05から0.5、0.5から5.0、または5.0から50 mg / kg であってよい。経口投与用に組成物は好ましくは、治療する患者への投与量の症候に応じた調整として、1.0から1000ミリグラムの活性成分、特に1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0、および1000.0ミリグラムの活性成分を含有する錠剤の形で提供する。当該化合物は、1日当たり1から4回、好ましくは1日当たり1から2回の投与計画で投与してよい。

10

【 0 1 5 2 】

[00211]しかしながらあらゆる特定の患者に対する具体的な用量レベルおよび投与量の頻度は変化させてよく、使用する具体的な化合物の活性、その化合物の代謝的安定性および作用の長さ、年齢、体重、遺伝的特徴、全身の健康状態、性別、食事、投与の様式および時間、排泄速度、薬剤の組み合わせ、特定の状態の重症度、およびホストに行っている治療を含む、様々な因子に依存することになることは、理解されるものとする。

20

【 0 1 5 3 】

(CCR2化合物と組み合わせて使用するための薬理学(pharmacologics))

[00212]本発明のCCR2アンタゴニストと組み合わせて使用することのできる薬理的物質は、アテローム硬化症、再狭窄、多発性硬化症、肺線維症、炎症性腸疾患、関節リウマチ、移植片対宿主病、腎線維症、乾癬、移植拒絶、肥満、糖尿病、高コレステロール血症、および癌の治療用に使用されるものを含む。

【 0 1 5 4 】

[00213]まだその他の態様において、本方法はアレルギー性疾患の治療に向けられ、その場合本発明の化合物または組成物は、単独で、または第二の治療薬と組み合わせてのどちらかで投与し、その場合第二の治療薬は抗ヒスタミン薬である。組み合わせて使用する場合、医師は本発明の化合物または組成物、および第二の治療薬を組み合わせたものを投与することができる。また、当該化合物または組成物、および第二の治療薬は、逐次的にあらゆる順序で投与することもできる。

30

【 0 1 5 5 】

[00214]本発明の化合物および組成物は、興味ある状態または疾患、例えば炎症性腸疾患、アレルギー性皮膚炎、乾癬、アトピー性皮膚炎および喘息を含む炎症性の状態および疾患、ならびに上記の病態を予防および治療するための、関連する有用性を有するその他の化合物および組成物と組み合わせることができる。併用療法に使用するための適当な薬剤の選択は、当業者が行うことができる。治療薬を組み合わせることで相乗的に作用させ、多様な障害の治療または予防を達成してもよい。このアプローチを用いて、各薬剤のより低い投与量で治療の有効性を達成することができ、したがって有害な副作用の可能性を低減する。

40

【 0 1 5 6 】

[00215]炎症のリスクを治療、予防、緩和、コントロール、または低減する上で、本発明の化合物は、抗炎症薬または鎮痛薬 例えばオピエートアゴニスト、リボキシゲナーゼ阻害薬 例えば5-リボキシゲナーゼの阻害薬、シクロオキシゲナーゼ阻害薬 例えばシクロオキシゲナーゼ-2阻害薬、インターロイキン阻害薬 例えばインターロイキン-1阻害薬、NMDAアンタゴニスト、一酸化窒素の阻害薬もしくは一酸化窒素の合成の阻害

50

薬、非ステロイド抗炎症薬、またはサイトカインを抑制する抗炎症薬 例えばアセトアミノフェン、アスピリン、コデイン、生物学的なTNFの捕捉薬、フェンタニル、イブプロフェン、インドメタシン、ケトロラク、モルヒネ、ナプロキセン、フェナセチン、ピロキシカム、ステロイド鎮痛薬、スフェンタニル、スリンダク、テニダップ、等と協同して使用してよい。

【0157】

[00216]同様に本発明の化合物は、痛み止め；増強薬 例えばカフェイン、H₂アンタゴニスト、シメチコン (simethicone) ジン、水酸化アルミニウムまたは水酸化マグネシウム；うっ血除去薬 例えばブソイドエフェドリン；鎮咳薬 例えばコデイン；利尿薬；鎮静作用のあるまたは鎮静作用のない抗ヒスタミン薬；最晩期抗原 (VLA-4) アンタゴニスト；免疫抑制薬 例えばシクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、EDG受容体アゴニスト、またはその他のFK-506タイプの免疫抑制薬；ステロイド；非ステロイド抗喘息薬 例えば2アゴニスト、ロイコトリエンアンタゴニスト、またはロイコトリエン生成阻害薬；IV型ホスホジエステラーゼ (PDE-IV) の阻害薬；コレステロール降下薬 例えばHMG-CoA還元酵素の阻害薬、捕捉薬、またはコレステロールの吸収阻害薬、および抗糖尿病薬 例えばインスリン、 α -グルコシダーゼ阻害薬、またはグリタゾン系、と共に投与してよい。

【0158】

[00217]本発明の化合物の、第二の活性成分に対する重量比は変化させてもよく、各成分の有効な用量に依存するものとする。一般には各々の有効な用量を使用する。したがって例えば本発明の化合物をNSAIDと組み合わせる場合、本発明の化合物の、NSAIDに対する重量比は一般に、約1000:1から約1:1000の範囲、好ましくは約200:1から約1:200の範囲とする。本発明の化合物および他の活性成分の組み合わせはまた一般に上述の範囲内とするが、ケース毎に各活性成分の有効な用量を使用しなければならない。

【0159】

(CCR-2を介した状態または疾患を治療または予防する方法)

[00218]なおもう1つの側面において、本発明は、CCR2を介した状態または疾患を有する対象に、治療有効量の上の式(I)のいずれかの化合物を投与することにより、そのような状態または疾患を治療または予防する方法を提供する。本方法において使用するための化合物は、式(I)による化合物、態様として上に提供した化合物、以下の実施例に具体的に例示した化合物、そして本明細書において具体的な構造で提供した化合物を含む。“対象”は本明細書において、動物、例えば、霊長類(例えばヒト)、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス、等を含むがこれに限定されない哺乳動物を含むことと定義する。好ましい態様において、対象はヒトである。

【0160】

[00219]本明細書において使用する場合、“CCR2を介した状態または疾患”という語句、および関連する語句および用語は、不適当な、すなわち正常より低いまたは高いCCR2機能の活性を特徴とする状態または疾患をいう。不適当なCCR2機能の活性は、正常にはCCR2を発現しない細胞におけるCCR2の発現、増加したCCR2の発現(例えば炎症性および免疫調節性の障害および疾患をもたらす)、または減少したCCR2の発現の結果として起こるかもしれない。不適当なCCR2機能の活性はまた、正常にはMCP-1を分泌しない細胞によるMCP-1の分泌、増加したMCP-1の発現(例えば炎症性および免疫調節性の障害および疾患をもたらす)、または減少したMCP-1の発現の結果として起こるかもしれない。CCR2を介した状態または疾患は、不適当なCCR2機能の活性により完全にまたは部分的に仲介されると思われる。しかし、CCR2を介した状態または疾患は、CCR2を調節することで、根底にある状態または疾患における何らかの効果を結果として得られるものであるといえる(例えばCCR2アンタゴニストは、少なくとも一部の患者において患者の安寧に何らかの改善を結果としてもたらす)。さらにMCP-2、3および4もまたCCR2のリガンドである。

【 0 1 6 1 】

[00220] 1つの態様において、本発明は、安全なそして有効な量の本発明の化合物または組成物を対象に投与することを伴う、CCR2を介した状態または疾患を治療する方法を提供する。

【 0 1 6 2 】

[00221] 1つの態様において、本発明は、安全なそして有効な量の本発明の化合物または組成物を対象に投与することを伴う、CCR2を介した状態または疾患を治療する方法を提供し、その場合CCR2を介した状態または疾患はアテローム硬化症である。

【 0 1 6 3 】

[00222] 1つの態様において、本発明は、安全なそして有効な量の本発明の化合物または組成物を対象に投与することを伴う、CCR2を介した状態または疾患を治療する方法を提供し、その場合CCR2を介した状態または疾患は再狭窄である。

10

【 0 1 6 4 】

[00223] 1つの態様において、本発明は、安全なそして有効な量の本発明の化合物または組成物を対象に投与することを伴う、CCR2を介した状態または疾患を治療する方法を提供し、その場合CCR2を介した状態または疾患は多発性硬化症である。

【 0 1 6 5 】

[00224] 1つの態様において、本発明は、安全なそして有効な量の本発明の化合物または組成物を対象に投与することを伴う、CCR2を介した状態または疾患を治療する方法を提供し、その場合CCR2を介した状態または疾患は、炎症性腸疾患、腎線維症、関節リウマチ、肥満、および非インスリン型糖尿病から成る群より選択される。

20

【 0 1 6 6 】

[00225] 1つの態様において、本発明は、安全なそして有効な量の本発明の化合物または組成物を対象に投与することを伴う、CCR2を介した状態または疾患を治療する方法を提供し、その場合CCR2を介した状態または疾患は2型糖尿病である。

【 0 1 6 7 】

[00226] 1つの態様において、本発明は、安全なそして有効な量の本発明の化合物または組成物を対象に投与することを伴う、CCR2を介した状態または疾患を治療する方法を提供し、その場合CCR2を介した状態または疾患は、慢性閉塞性肺疾患、特発性肺線維症、および特発性肺炎症候群から成る群より選択される。

30

【 0 1 6 8 】

[00227] 1つの態様において、本発明は、安全なそして有効な量の本発明の化合物または組成物を対象に投与することを伴う、CCR2を介した状態または疾患を治療する方法を提供し、その場合投与は、経口、非経口、経直腸、経皮、舌下、経鼻、または局所による。

【 0 1 6 9 】

[00228] 1つの態様において、本発明は、安全なそして有効な量の本発明の化合物または組成物を対象に投与することを伴う、CCR2を介した状態または疾患を治療する方法を提供し、その場合当該化合物は抗炎症薬または鎮痛薬と組み合わせて投与する。

【 0 1 7 0 】

[00229] 1つの態様において、本発明は、安全なそして有効な量の本発明の化合物または組成物を対象に投与することを伴う、CCR2を介した状態または疾患を治療する方法を提供し、その場合抗炎症薬または鎮痛薬もまた投与する。

40

【 0 1 7 1 】

[00230] 1つの態様において、本発明は、細胞におけるCCR2機能を調節する方法を提供し、その場合細胞におけるCCR2機能は、CCR2を調節する量の本発明の化合物と細胞を接触させることにより調節する。

【 0 1 7 2 】

[00231] 1つの態様において、安全なそして有効な量の本発明の化合物または組成物を対象に投与することを伴う、CCR2を介した状態または疾患を治療する方法を提供し、

50

その場合疾患は、肺線維症、移植拒絶、移植片対宿主病、および癌から成る群より選択される。

【 0 1 7 3 】

[00232]なおその他の態様において、本方法は乾癬の治療に向けられ、その場合本発明の化合物または組成物は単独で、または第2の治療薬、例えばコルチコステロイド、潤滑剤、角質溶解薬、ビタミンD₃誘導体、PUVA、およびアントラリンと組み合わせて使用する。

【 0 1 7 4 】

[00233]その他の態様において、本方法は、本発明の化合物または組成物を単独で、または第2の治療薬、例えば潤滑剤およびコルチコステロイドと組み合わせてのどちらかで使用する、アトピー性皮膚炎の治療に向けられる。

10

【 0 1 7 5 】

[00234]さらなる態様において、本方法は、本発明の化合物または組成物を単独で、または第2の治療薬、例えば2-アゴニストおよびコルチコステロイドと組み合わせてのどちらかで使用する、喘息の治療に向けられる。

【 0 1 7 6 】

(モジュレーターの調製)

[00235]以下の実施例は主張した発明を説明するために提供しており、限定するものではない。

【 0 1 7 7 】

20

[00236]加えて当業者は、本特許において主張した分子は、様々な標準的有機化学の変換反応を使用して合成してよいことを認識するだろう。

[00237]本発明の目的の化合物を合成するために広範囲に利用したある種の一般的な反応のタイプを、実施例にまとめる。具体的には、スルホンアミドの形成、ピリジンNオキシドの形成、およびフリーデル・クラフツのタイプのアプローチによる2-アミノフェニル-アリアルメタノンの合成に関する一般的製法を示すが、多数のその他の標準的な化学もその中で記載しており、ルーチンに利用した。

【 0 1 7 8 】

[00238]網羅的であることを意図してはいないが、本発明の化合物を調製するために使用することのできる代表的な合成の有機化学の変換反応として以下を含む。

30

[00239]これらの代表的変換反応には；標準的な官能基の操作；還元、例えばニトロからアミノへ；アルコールおよびピリジンを含む官能基の酸化；ニトリル、メチルおよびハロゲンを含む様々な基の導入のための、IPSOまたはその他のメカニズムによるアリーの置換；保護基の導入および除去；グリニャール形成および求電子試薬を用いての反応；Buckwald, SuzukiおよびSonigashiraの反応を含むがこれに限定されない金属を介したクロスカップリング；ハロゲン化およびその他の求電子試薬の芳香族置換反応；ジアソニウム塩の形成およびこれらの種の反応；エーテル化；ヘテロアリアル基を導く環状構造(cyclative)の縮合、脱水、酸化および還元；アリーのメタル化およびトランスメタル化、およびそれに続くアリール-金属種の求電子試薬 例えば酸塩化物またはワインレブアミドを用いての反応；アミド化；エステル化；求核置換反応；アルキル化；アシル化；スルホンアミド形成；クロロスルホニル化；エステルおよび関連の加水分解、等を含む。

40

【 0 1 7 9 】

[00240]本特許に主張したある種の分子は、異なるエナンチオマーおよびジアステレオマーの形で存在することができ、これらの化合物のそのようなバリエーションはすべて、本発明の範囲内である。

【 0 1 8 0 】

[00241]以下に示す合成の記載において、いくつかの前駆物質は市販元より入手した。これらの市販元として、Aldrich Chemical Co., Acros Organics, Ryan Scientific Incorporated, Oakwood Products Incorporated, Lancaster Chemicals, Sigma Chemical Co., Lancaster Chemical Co., TCI-America, Alfa Aesar, Davos Chemicals, および GFS C

50

hemicalsを含む。

【 0 1 8 1 】

[00242] 活性の表に列記したものを含む本発明の化合物は、以下の実施例の項に記載した方法およびアプローチにより、そして当業者に周知されている標準的な有機化学の変換反応の使用により製造することができる。

【 0 1 8 2 】

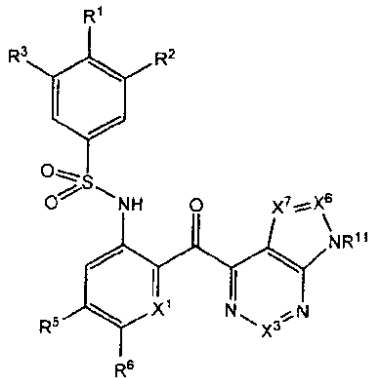
[00243]〔実施例〕

[00244] 以下の化合物は本発明の範囲内である：

[00245] 表 1 . 以下の式：

【 0 1 8 3 】

【表 1 - 1】

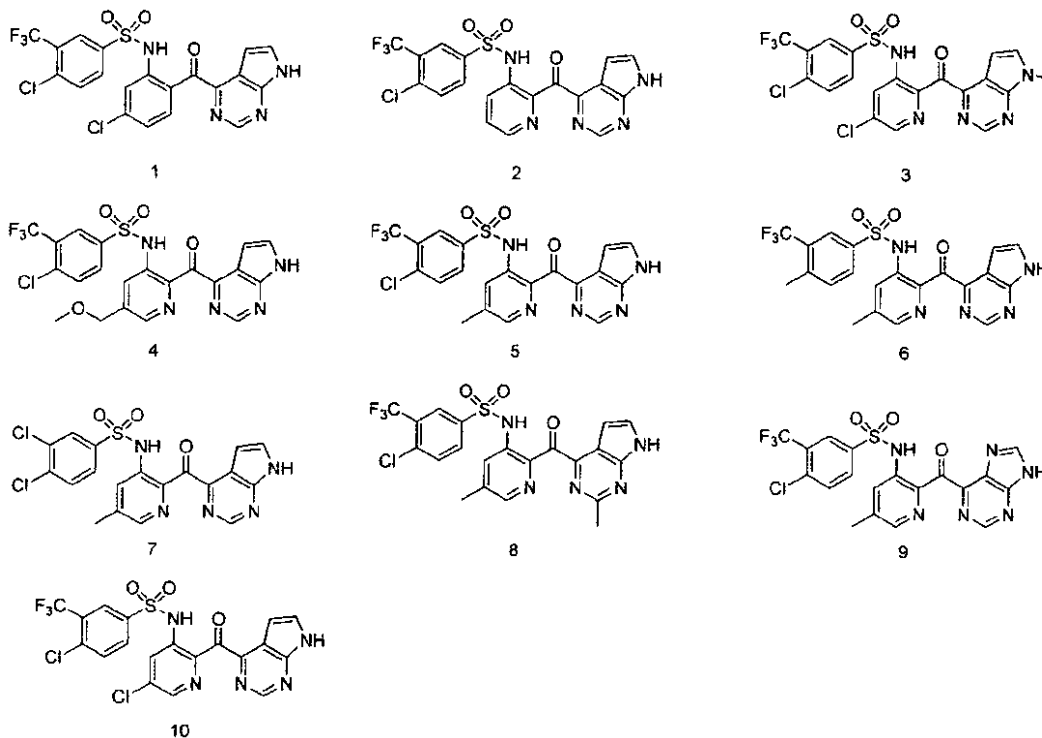


【 0 1 8 4 】

に従っての化合物

【 0 1 8 5 】

【表 1 - 2】



【 0 1 8 6 】

[00246] 化合物 1 - 10 は、CCR2 走化性アッセイにおいて 1000 nM より小さい IC₅₀ を有する。

[00247] 表 2 . 以下の式：

【 0 1 8 7 】

10

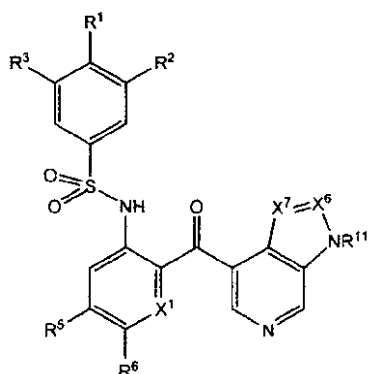
20

30

40

50

【表 2 - 1】



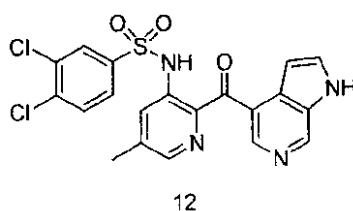
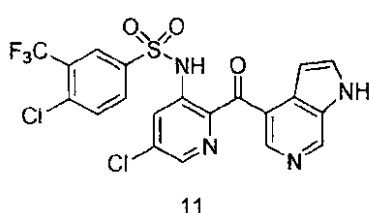
10

【 0 1 8 8 】

に従っての化合物

【 0 1 8 9 】

【表 2 - 2】



20

【 0 1 9 0 】

[00248] 化合物 11 および 12 は、CCR2 走化性アッセイにおいて 1000 nM より小さい IC_{50} を有する。

[00249] 上の化合物および本発明の範囲内のその他の化合物を作成し、以下の手順を使用して活性な CCR2 アンタゴニストであることを発見した。

【 0 1 9 1 】

[00250] 以下に使用する試薬および溶媒は、市販元、例えば Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA) より入手することができる。 1H -NMR は、Varian Mercury 400 MHz NMR 分光計にて記録した。有意なピークは以下の順：多重度 (br、ブロード；s、一重項；d、二重項；t、三重項；q、四重項；m、多重項) およびプロトン数、で表す。マスマスペクトル法の結果は、質量/チャージの比率、続いて各イオンの相対量 (括弧内) として報告する。データ表において、1つの m/e 値は、最も一般的な原子同位体を含有する M+H (または M-H と記す) イオンに関して報告している。同位体のパターンは、すべてのケースにおいて期待される式に対応する。エレクトロスプレーイオン化 (ESI) マスマスペクトル分析は、サンプルの送達のための HP1100 HPLC を用いて、ヒューレットパッカード MSD エレクトロスプレーマスマスペクトロメーターにて行った。通常、分析物はメタノール中に 0.1 mg/mL で溶解し、1 マイクロリットルを送達溶媒と共にマスマスペクトロメーター内に注入し、これを 100 から 1500 ダルトンでスキャンした。すべての化合物は、ESI ポジティブモードで、送達溶媒として 1% 酢酸を含むアセトニトリル/水を用いて分析することができた。下に提供した化合物はまた、ESI ネガティブモードで、送達溶媒としてアセトニトリル/水中の 2 mM NH_4OAc を用いて分析することができた。

30

40

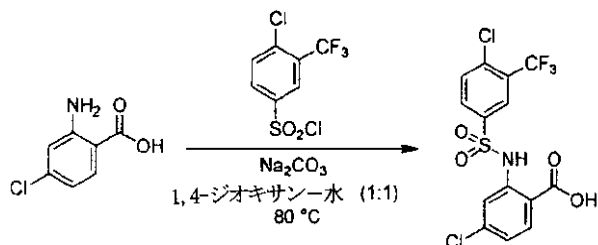
【 0 1 9 2 】

[00251] (中間体の調製)

[00252] 中間体 1 : 4-クロロ-2-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-ベンゼンシルホニルアミノ)-安息香酸

【 0 1 9 3 】

【化 17】



【0194】

[00253] 60 の水 (50 mL) および 1, 4 - ジオキサン (50 mL) 中の Na_2CO_3 (11.7 g、110.7 mmol) の溶液に、2 - アミノ - 4 - クロロ - 安息香酸 (5.0 g、29.14 mmol) を加え、続いて 4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホニルクロリド (20.15 g、72.48 mmol) を 3 回に分けて加え、得られた反応混合物を 80 で 4 時間加熱した。2 N HCl を、反応混合物が酸性 ($\text{pH} = \sim 2$) になるまで加え、得られた白色固体を濾過し、水で洗浄し、高真空下で乾燥させて、表題の化合物 (7.8 g) を 65 % の収率で得た。MS (ES) $\text{M} + \text{Na}$ 期待値 436.0、実測値 435.8。

10

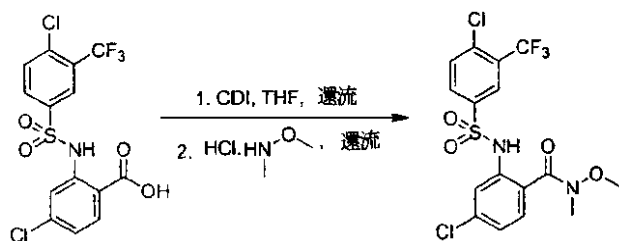
【0195】

[00254] 中間体 2 : 4 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホニルアミノ) - N - メトキシ - N - メチル - ベンズアミド

20

【0196】

【化 18】



【0197】

[00255] THF (20 mL) 中の 4 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホニルアミノ) - 安息香酸 (5.0 g、12.1 mmol) の溶液に、N, N' - カルボニルジイミダゾール (CDI、2.45 g、15.13 mmol) を少しずつ加えた (注意! CO_2)。次に得られた反応混合物を還流加熱した。4 時間後、反応混合物を室温に冷却し、N, O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.3 g、13.31 mmol) を充填し、1 時間還流加熱した。攪拌しながら水 (100 mL) を加え、続いて EtOAc (100 mL) を加えた。EtOAc 層を分離し、水層からさらに EtOAc (2 x 50 mL) で抽出した。合わせた EtOAc 層を、2 N HCl 水溶液 (50 mL)、飽和 NaHCO_3 溶液 (50 mL)、食塩水 (50 mL) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) および蒸発させた。得られた粗生成物を自動順相クロマトグラフィー (ヘキサン中 50 % EtOAc) により精製して、表題の化合物 (4.0 g) を 73 % の収率で得た。MS (ES) $\text{M} + \text{H}$ 期待値 457.0、実測値 456.9。

30

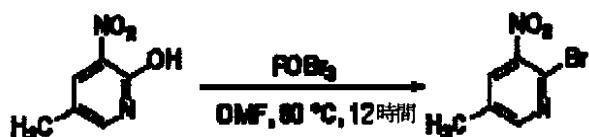
40

【0198】

[00256] 中間体 3 : 2 - ブロモ - 5 - メチル - 3 - ニトロピリジン :

【0199】

【化 19】



50

【 0 2 0 0 】

[00257] POBr_3 (222.8 g、0.78 mol) を、0 - 10 で攪拌している DNF (500 mL) 中の 2 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 3 - ニトロピリジン (100 g、0.65 mol) に少しずつ加えた後、反応混合物を 80、窒素下で 12 時間攪拌した。反応混合物を冷却し、砕いた氷 (1 kg) の中に注ぎ、得られた固体を濾過し、氷冷水 (2 × 500 mL) で完全に洗浄し、高真空下デシケーター中で 1 日乾燥させて、2 - ブロモ - 5 - メチル - 3 - ニトロピリジンを、黄色固体 (121 g) として 86 % の収率で得た。(M + H) 期待値 : 217 ; 実測値 : 216.9。

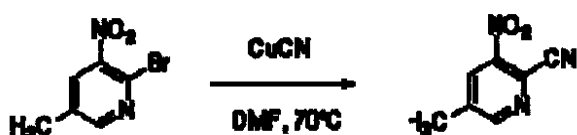
【 0 2 0 1 】

[00258] 中間体 4 : 2 - シアノ - 5 - メチル - 3 - ニトロピリジン :

10

【 0 2 0 2 】

【 化 2 0 】



【 0 2 0 3 】

[00259] 丸底フラスコに、2 - ブロモ - 5 - メチル - 3 - ニトロピリジン (60.53 g、278.9 mmol) および CuCN (27.52 g、307.3 mmol) を充填した。フラスコを脱気し、窒素で満たした。 DMF (150 mL) をカニューレを介して加えた。溶液を 70 に 1.5 時間加熱した。室温に冷却後、反応混合物を EtOAc (500 mL) および水 (250 mL) の中に注いだ。双方の相を 1 cm のセライトベッドを通して濾過した。層分離し、有機相を水 (2 × 100 mL) で、次に 1 : 1 の飽和 NH_4Cl 水溶液 / NH_4OH (2 × 100 mL) で洗浄した。合わせた水層から EtOAc (2 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を MgSO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮して、表題の化合物を得た (36.10 g、収率 79 %)。

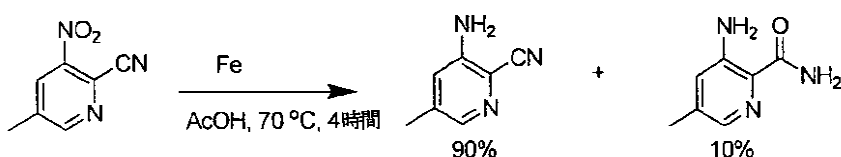
20

【 0 2 0 4 】

[00260] 中間体 5 : 3 - アミノ - 2 - シアノ - 5 - メチルピリジン :

【 0 2 0 5 】

【 化 2 1 】



30

【 0 2 0 6 】

[00261] メカニカルスターラーおよび温度計をセットした 3 口の 2 L 丸底フラスコ中の酢酸 (300 mL) に、鉄粉末 (99.6 g、1.78 mol) を 60 で攪拌しながら加えた。2 - シアノ - 5 - メチル - 3 - ニトロピリジン (97 g、0.59 mol) を、酢酸 (400 mL) 中に緩やかに温めながら溶解させ、上の反応混合物に、3.5 時間にわたり反応温度が 80 以下を維持するように効率的に攪拌しながら滴下させて加えた。反応混合物をさらに 30 分間攪拌し、冷却し、 EtOAc (750 mL) で希釈し、セライトを通して濾過し、 EtOAc (1 × 500 mL、3 × 250 mL) で洗浄した。合わせた EtOAc 層を乾燥するまで蒸発させて、暗褐色固体を得、これを飽和 NaHCO_3 溶液 (850 mL) で中和し、水 (250 mL) を加えて均質な溶液を得た後、この水層から EtOAc (1 × 750 mL、2 × 500 mL) で抽出した。合わせた EtOAc 層をシリカゲルの小さなパッド (砂 - SiO_2 - 砂の焼結式漏斗) を通して濾過し、乾燥 (Na_2SO_4) および蒸発させて、10 % の対応するアミドを含む 3 - アミノ - 2 - シアノ - 5 - メチルピリジン (60 g) を、黄色固体として 76 % の収率で得た。

40

【 0 2 0 7 】

50

[00262]粗 3 - アミノ - 2 - シアノ - 5 - メチルピリジン (~ 10 % カルボキサミドを含有) (49 g) に、EtOAc (441 mL、アニリンに対する容量比 9 : 1) を加え、得られた懸濁液を加熱還流して、透明な溶液を形成した。室温に冷却後、得られた結晶を濾過により集め、少量の冷却 EtOAc (44 mL (最初の容量の 1 / 10) × 2) で洗浄し、真空中で乾燥させて、純粋な 3 - アミノ - 2 - シアノ - 5 - メチルピリジン (35 g) を淡黄色針状結晶として得た。母液を減圧下で濃縮し、得られた黄色固体に EtOAc (136 mL) を加え、上の処置を繰り返して、別に 4 g の純粋な 3 - アミノ - 2 - シアノ - 5 - メチルピリジンを得た ; 合計回収率 79.5 %

【 0 2 0 8 】

【 化 2 2 】

10

¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 7.89 (1H, s), 6.90 (1H, s), 4.39 (2H, br), 2.30 (3H, s). MS (ES)

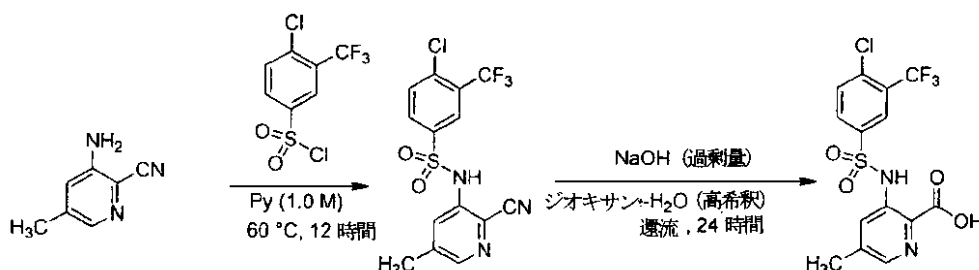
M+H 期待値 134.0, 実測値 134.0.

【 0 2 0 9 】

[00263]中間体 6 : 3 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホニルアミノ) - 5 - メチル - ピリジン - 2 カルボン酸 :

【 0 2 1 0 】

【 化 2 3 】



20

【 0 2 1 1 】

[00264]ピリジン (63 mL) 中の 3 - アミノ - 5 - メチルピコリノニトリル (9.6 g、72 mmol) に、4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホニル - クロリド (19.6 g、80 mmol) を一度に加え、得られた反応混合物を 60 で一晩撹拌した。ピリジンを真空中で除去し、2 N HCl (100 mL) を加え、EtOAc (3 × 300 mL ; 注意 : アミドの存在により、EtOAc 中の溶解度は低い) で抽出した。合わせた EtOAc 層を乾燥 (Na₂SO₄)、蒸発させて、26.3 g の粗生成物を得たが、少量のビス - スルホンアミドを含有しているため、これを THF (200 mL) 中で 2 N NaOH (100 mL) を用いて室温で 2 時間加水分解した。2 N HCl (100 mL) を加え、EtOAc (1 × 700 mL、1 × 250 mL) で抽出し、合わせた EtOAc 層を飽和 NaHCO₃ 溶液 (2 × 250 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) および蒸発させて、22 g のモノスルホンアミドを得た。これにジオキサン (350 mL)、水 (450 mL) (注意 : 速い反応のため高希釈を必要とする) を加え、続いて NaOH (30 g、0.75 mol) を加え、還流下で 24 時間撹拌した。真空中でジオキサンを除去し、濃 HCl (75 mL) を冷却しながらゆっくり加えた。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、真空中で乾燥させて、表題の化合物 (2 回のステップで 22 g、88 %) を淡黄色固体として得た。 (M + H) 期待値 : 395.0 ; 実測値 394.9。

30

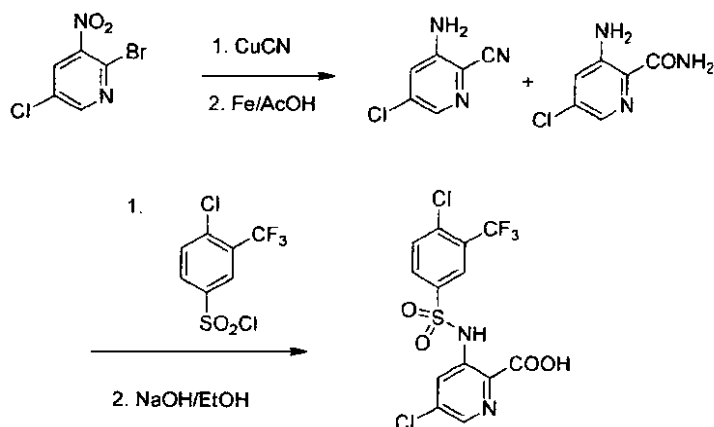
40

【 0 2 1 2 】

[00265]中間体 7 : 5 - クロロ - 3 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル - スルホンアミド) ピコリン酸

【 0 2 1 3 】

【化 2 4】



10

【 0 2 1 4】

[00266]ステップ1：乾燥した250 mL フラスコに、2 - ブロモ - 5 - クロロ - 3 - ニトロピリジン (24 g、101 mmol)、CuCN (19 g、212 mmol) および DMF (100 mL) を充填した。得られた混合物を110 °Cで2時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。水 (100 mL) を加え、EtOAc (3 × 250 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過した。溶媒を真空中で蒸発させて、淡黄色固体 (15 g) を得、これを直接次のステップに使用した。

20

【 0 2 1 5】

[00267]ステップ2：マグネティックスターラーを入れた250 mL 丸底フラスコに、酢酸 (80 mL) 中の鉄粉末 (15.6 g、0.3 mol) を充填し、N₂ 下で80 °C (油浴) に加熱した。この混合物に、酢酸 (80 mL) 中の上のニトロシアノピリジン (10 g、55 mmol) を、15 分間にわたり滴下漏斗からゆっくり加えた。添加後混合物を80 °Cでさらに30分間撹拌した。冷却後、反応混合物をEtOAcで希釈し、セライトを通して濾過し、真空中で溶媒を蒸発させた。残渣をEtOAcに溶解させ、3 N NaOH、食塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮して、3 - アミノ - 2 - シアノ - 5 - クロロピリジン (主生成物) および2 - アミドの4 : 1の混合物 (7.7 g) を得た。この混合物を次のステップに直接使用した：MS (ES) (M + H)⁺ 期待値：154.0；実測値 154.0。

30

【 0 2 1 6】

[00268]ステップ3：100 mL 丸底フラスコに、上の3 - アミノ - 2 - シアノ - 5 - クロロピリジン混合物 (7.7 g、50 mmol)、4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチルベンゼンスルホニルクロリド (28 g、100 mmol)、およびピリジン (50 mL) を充填した。得られた溶液を70 °Cに加熱し、5時間撹拌した。ピリジンを真空中で除去し、80 % EtOH (260 mL) 水溶液を加え、続いてNaOH (30 g、0.75 mol) を加えた。混合物を還流下で12時間撹拌した。その後溶媒を真空中で除去し、氷 (100 g) を加えた。濃HClでpH 2 - 3に調整した。得られた水溶液からEtOAcで抽出し、食塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、そして真空中で濃縮した。得られた淡黄色固体をEtOAc / ヘキサン (1 : 1) から再結晶させて、所望の酸を白色針状結晶として得た (10 g、全体の収率44 %)。

40

【 0 2 1 7】

【化 2 5】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.80 (s, 1H), 8.23 (m, 3H), 8.00 (d, 1H), 7.63 (d, 1H); MS (ES) (M+H)⁺ 期待値 415.0, 実測値 415.0.

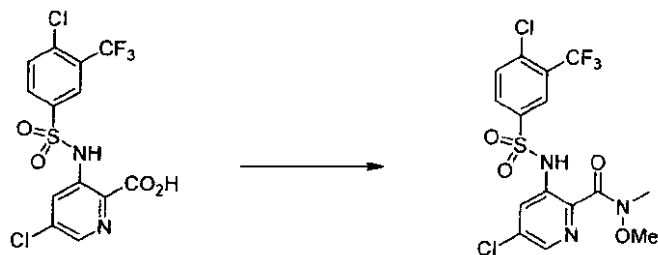
【 0 2 1 8】

[00269]中間体8：5 - クロロ - 3 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホニルアミノ) - ピリジン - 2 - カルボン酸メトキシ - メチル - アミド

50

【 0 2 1 9 】

【 化 2 6 】



【 0 2 2 0 】

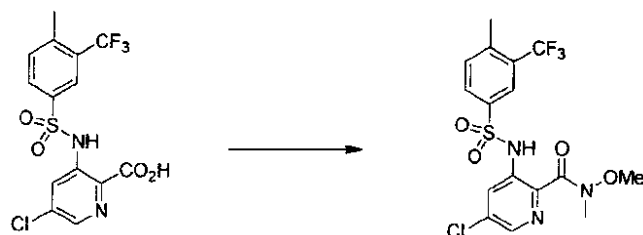
[00270] 5 - クロロ - 3 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホニルアミノ) - ピリジン - 2 - カルボン酸 (15 . 8 g、38 mmol)、N , O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (11 . 1 g、114 mmol)、DIEA (41 mL、228 mmol)、および BOP (69 g、156 mmol) を、80 mL DMF 中に懸濁し、室温で一晩撹拌した。反応混合物を 1 (M) HCl (100 mL) で希釈し、EtOAc で抽出し、有機部分を 1 (M) HCl 水溶液、NaHCO₃、および食塩水で洗浄した。合わせた有機抽出物を乾燥 (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、5 - クロロ - 3 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミノ) - ピリジン - 2 - カルボン酸メトキシ - メチル - アミドを得た：MS m/z : (N + H) 458 . 0。

【 0 2 2 1 】

[00271] 中間体 9 : 5 - クロロ - 3 - (4 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホニルアミノ) - ピリジン - 2 - カルボン酸メトキシ - メチル - アミド

【 0 2 2 2 】

【 化 2 7 】



【 0 2 2 3 】

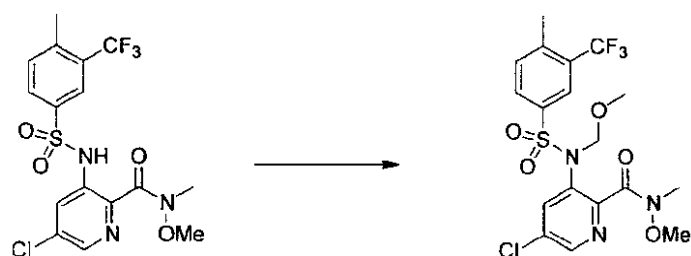
[00272] 中間体 10 : 5 - クロロ - 3 - (4 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホニルアミノ) - ピリジン - 2 - カルボン酸メトキシ - メチル - アミドは、5 - クロロ - 3 - (4 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホニルアミノ) - ピリジン - 2 - カルボン酸より、先の実施例に記載した製法に従って調製した。

【 0 2 2 4 】

[00273] 中間体 11 : 5 - クロロ - 3 - [メトキシメチル - (4 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホニル) - アミノ] - ピリジン - 2 - カルボン酸メトキシ - メチル - アミド

【 0 2 2 5 】

【 化 2 8 】



10

20

30

40

50

【 0 2 2 6 】

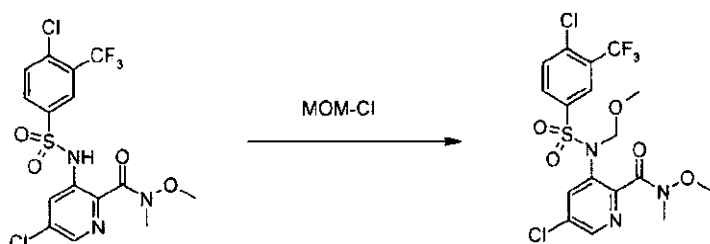
[00274] 5 mL の THF 中の水素化ナトリウム (164 mg、4.10 mmol) の混合物に、5 mL の THF 中の 5 - クロロ - 3 - (4 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホニルアミノ) - ピリジン - 2 - カルボン酸メトキシ - メチル - アミド (1.50 g、3.42 mmol) およびクロロメチルメチルエーテル (0.388 mL、5.13 mmol) の混合物を加えた。この混合物を室温で一晩撹拌した。溶媒を除去した後、残渣をフラッシュカラム (ヘキサン中 20% 酢酸エチル) により精製して、1.50 g の表題の化合物を白色固体として得た：(M⁺ + H) 期待値 482.0、実測値 482.0。

【 0 2 2 7 】

[00275] 中間体 12：5 - クロロ - 3 - [メトキシメチル - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホニル) - アミノ] - ピリジン - 2 - カルボン酸メトキシ - メチル - アミド

【 0 2 2 8 】

【 化 2 9 】



【 0 2 2 9 】

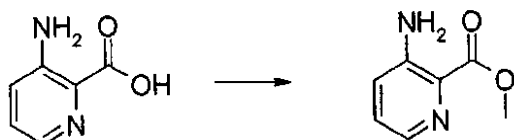
[00276] 8 mL の THF 中の水素化ナトリウム (314 mg、7.86 mmol) の懸濁液に、8 mL の THF 中の 5 - クロロ - 3 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホニルアミノ) - ピリジン - 2 - カルボン酸メトキシ - メチル - アミド (3.0 g、6.55 mmol) およびクロロメチルメチルエーテル (0.741 mL、9.825 mmol) の混合物を加えた。この混合物を室温で一晩撹拌した。溶媒を除去した後、残渣をフラッシュカラム (ヘキサン中 20% 酢酸エチル) により精製して、2.70 g の表題の化合物を白色固体として得た：(M⁺ + H) 期待値 502.0、実測値 502.0。

【 0 2 3 0 】

[00277] 中間体 13：3 - アミノ - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル

【 0 2 3 1 】

【 化 3 0 】



【 0 2 3 2 】

[00278] 400 mg (2.9 mmol) の 3 - アミノ - ピリジン - 2 - カルボン酸を、3 mL のメタノールに溶解させた。この溶液に、1.6 mL のジエチルエーテル中 2 M (トリメチルシリル) ジアゾメタン溶液を、0 で滴下させながら加え、続いて混合物を 2 時間室温で撹拌した。溶液を酢酸エチルで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。フラッシュクロマトグラフィーによりエステル生成物を得た。LC - MSD、C₇H₈N₂O₂ [M + H]⁺ としての m/z = 153.0；HPLC 保持時間：0.2 分。

【 0 2 3 3 】

[00279] 中間体 14：3 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホニルアミノ) - ピリジン - 2 - カルボン酸

【 0 2 3 4 】

10

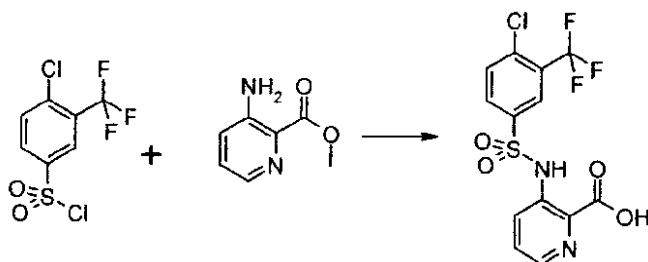
20

30

40

50

【化 3 1】



【 0 2 3 5】

[00280] 3 mL ピリジン中の、0.60 g (2.17 mmol) の 4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホニルクロリド、および 0.30 g (1.97 mmol) の 3 - アミノ - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルエステルより、中間体 6 の調製において 4 - クロロ - N - (2 - シアノ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミドを調製するために使用した製法を使用して、調製した。溶媒を THF に交換し、続いて 1 M LiOH 水溶液を加え、混合物を 1 時間撹拌した。混合物の pH を中性に調整し、酢酸エチルで生成物を抽出した。LC-MSD、 $C_{13}H_8ClF_3N_2O_4S$ $[M+H]^+$ としての $m/z = 380.9$ 、 383.0 ; HPLC 保持時間: 1.8 分。

10

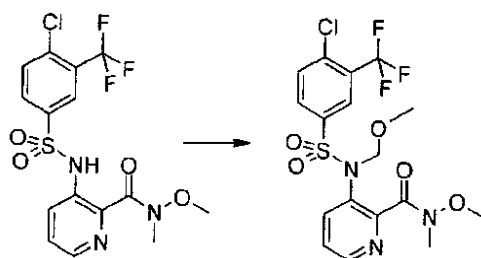
【 0 2 3 6】

[00281] 中間体 15: 3 - [(4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホニル) - メトキシメチル - アミノ] - ピリジン - 2 - カルボン酸メトキシ - メチル - アミド

20

【 0 2 3 7】

【化 3 2】



30

【 0 2 3 8】

[00282] 7 mL THF 中の、1.05 g (2.48 mmol) の 3 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホニルアミノ) - ピリジン - 2 - カルボン酸メトキシ - メチル - アミド、1.71 g の炭酸カリウム、および 566 μ L のメトキシメチルクロリドより、中間体 12 の調製において使用した製法を使用して調製した。収量: 420 mg の白色固体、LC-MSD、 $C_{17}H_{17}ClF_3N_3O_5S$ $[M+Na]^+$ としての $m/z = 490.0$ 、 491.9 ; HPLC 保持時間: 2.5 分。

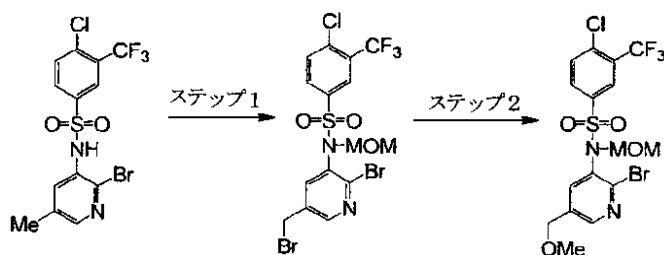
【 0 2 3 9】

[00283] 中間体 16: 4 - クロロ - N - (2 - (5 - メトキシ - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 4 - カルボニル) - 5 - (メトキシメチル)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド

40

【 0 2 4 0】

【化 3 3】



【 0 2 4 1】

[00284]ステップ1：四塩化炭素（4 mL）中のプロモピリジン（132 mg、0.28 mmol）の溶液に、N - プロモスクシンイミド（60 mg、1.2 等量）を加え、続いて2, 2 - アゾビスイソブチロニトリル（AIBN、4.6 mg、0.1 等量）を加えた。反応混合物を60 で一晩加熱した。室温に冷却後、過剰の四塩化炭素を除去し、残渣をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー（33% EtOAc / ヘキサン）により精製した。所望の生成物を、白色固体として得た（107 mg、70%）。MS：(M + H) / z = 551。

【 0 2 4 2】

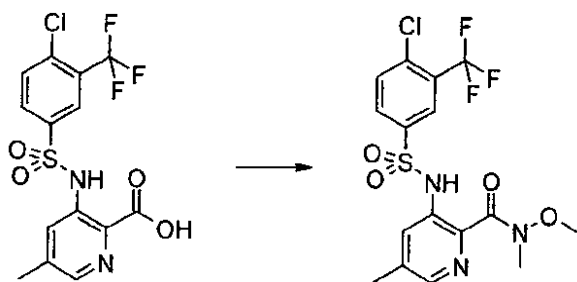
[00285]ステップ2：上のステップ1より得られた生成物（51 mg、0.093 mmol）を3 mLのメタノールに溶解させた。得られた溶液にナトリウムメトキシド（10 mg、2.0 等量）を加えた。反応混合物を50 で一晩加熱した。室温に冷却後、飽和塩化アンモニウム溶液で反応を停止させ、そして混合物から酢酸エチルで抽出した。抽出物を食塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗材料をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー（33% EtOAc / ヘキサン）により精製した。所望の生成物を白色固体として得た（42 mg、90%）。MS：(M + H) / z = 503。

【 0 2 4 3】

[00286]中間体 17：3 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホニルアミノ) - 5 - メチル - ピリジン - 2 - カルボン酸メトキシ - メチル - アミド

【 0 2 4 4】

【化 3 4】



【 0 2 4 5】

[00287]10.49 g（26.6 mmol）の3 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホニルアミノ) - 5 - メチル - ピリジン - 2 - カルボン酸を、5.40 g（33.2 mmol）のN, N' - カルボニルジイミダゾールと、40 mLの還流THF中で3時間反応させた。温度を50 に下げ、2.86 g（29.3 mmol）のO, N - ジメチル - ヒドロキシルアミン塩酸塩を加え、反応液を一晩50 で攪拌した。減圧下で溶媒の半量を除去し、反応混合物を200 mLの冷却水で希釈した。固体を濾過して取り出し、100 mLの水で洗浄し、乾燥させて、9.8 g（84%）の生成物を黄褐色粉末として得た。

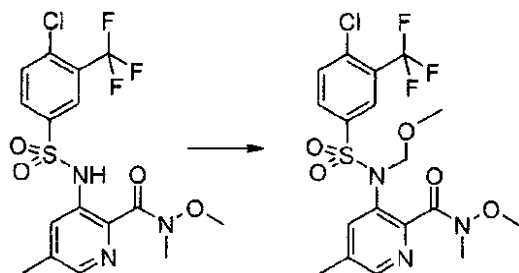
【 0 2 4 6】

[00288]中間体 18：3 - [(4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホニル) - メトキシメチル - アミノ] - 5 - メチル - ピリジン - 2 - カルボン酸メトキシ -

メチル - アミド

【 0 2 4 7 】

【 化 3 5 】



10

【 0 2 4 8 】

[00289] 1 mL THF中の、223 mg (0.51 mmol)の3-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホニルアミノ)-5-メチル-ピリジン-2-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド、352 mgの炭酸カリウム、および116 μ Lのメトキシメチルクロリドより、中間体12の調製に使用した製法を使用して調製した。収量：200 mgの白色固体、LC-MSD、 $C_{18}H_{19}ClF_3N_3O_5S$ $[M+H]^+$ としての $m/z = 482.0$ 、 484.0 ；HPLC保持時間：2.5分。

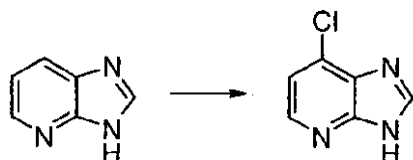
【 0 2 4 9 】

[00290] 中間体19：7-クロロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

20

【 0 2 5 0 】

【 化 3 6 】



【 0 2 5 1 】

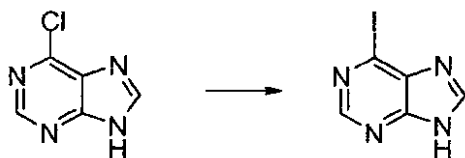
[00291] 生成物は、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 3165-3168の製法に従って調製した。

30

[00292] 中間体20：6-ヨード-9H-プリン

【 0 2 5 2 】

【 化 3 7 】



【 0 2 5 3 】

[00293] 6-クロロ-9H-プリン (684 mg、4.46 mmol) および6 mLの57%ヨウ化水素酸の混合物を、0 で1.5時間攪拌した。この反応から840 mgの生成物を白色粉末として得た。固体を濾過して取り出し、5 mLの水に懸濁し、アンモニア水溶液で $pH = 8$ とした。懸濁液を0 に冷却し、固体を濾過して取り出し、冷水で洗浄し、乾燥させて、生成物を得た。

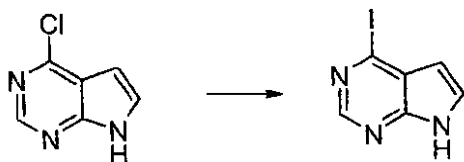
40

【 0 2 5 4 】

[00294] 中間体21：4-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

【 0 2 5 5 】

【化 3 8】



【 0 2 5 6】

[00295] 4 - クロロ - 7 H - ピロロ[2 , 3 - d]ピリミジン (6 7 3 m g 、 4 . 4 1 m m o l) および 7 m L の 5 7 % ヨウ化水素酸の混合物を、室温で 1 6 時間撹拌した。固体を濾過して取り出し、5 m L の水に懸濁し、アンモニア水溶液で p H = 8 とした。懸濁液を 0 に冷却し、固体を濾過して取り出し、冷水で洗浄し、生成物を得るため乾燥させて、9 7 0 m g の生成物を白色粉末として得た。生成物は約 1 0 % の出発材料を含有していた。

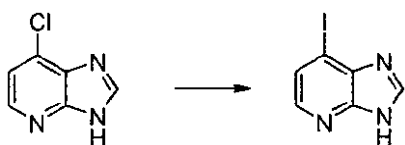
10

【 0 2 5 7】

[00296] 中間体 2 2 : 7 - ヨード - 3 H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン

【 0 2 5 8】

【化 3 9】



20

【 0 2 5 9】

[00297] 7 - クロロ - 3 H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン (1 . 4 7 m g 、 9 . 6 4 m m o l) および 1 5 m L の 5 7 % ヨウ化水素酸の混合物を、8 0 で 4 時間反応させた。固体を濾過して取り出した後、1 0 m L の新たな 5 7 % ヨウ化水素酸と再度反応させた。この反応により 1 . 3 g の生成物を黒色粉末として、9 0 % の純度で得た。

【 0 2 6 0】

(ヨウ化ヘテロ環の N 基保護のための一般的製法)

[00298] 1 . 6 5 m m o l のヨウ化ヘテロ環を、2 m L D M F 中に溶解させ、0 に冷却した。この溶液に、1 . 8 1 m m o l の 6 0 % 水素化ナトリウムを加え、続いて 1 . 8 1 m m o l のトリメチルシリルエトキシメチルクロリドを、5 分間にわたり滴下させながら加えた。溶液を 0 で 0 . 5 時間撹拌し、続いて室温で 0 . 5 時間撹拌した。この溶液に 1 0 m L の水を加え、混合物から 1 0 m L のジエチルエーテルで 2 回抽出した。有機層を 1 0 m L の水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で蒸発させ、シリカ上でヘキサン中の酢酸エチルを使用して精製した。

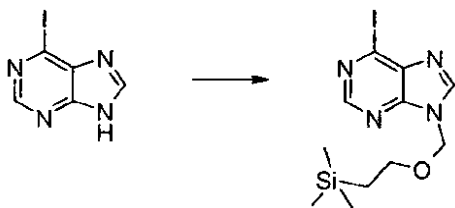
30

【 0 2 6 1】

[00299] 中間体 2 3 : 6 - ヨード - 9 - (2 - トリメチルシリニル - エトキシメチル) - 9 H - プリン

【 0 2 6 2】

【化 4 0】



40

【 0 2 6 3】

[00300] 4 0 5 m g (1 . 6 5 m m o l) の 6 - ヨード - 9 H - プリンを、2 m L D M F 中に溶解させた。7 2 m g (1 . 8 1 m m o l) の 6 0 % 水素化ナトリウムを加え、続いて 3 2 0 μ L (1 . 8 1 m m o l) のトリメチルシリルエトキシメチルクロリドを加

50

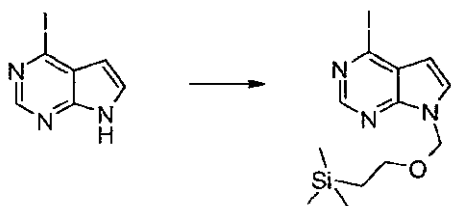
えた。収量：343mgの油状生成物。

【0264】

[00301] 中間体24：4-ヨード-7-(2-トリメチルシリニル-エトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

【0265】

【化41】



10

【0266】

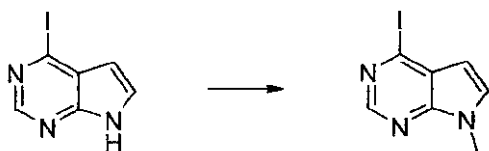
[00302] 610mg (2.49mmol)の4-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンを、2.5mL DMF中に溶解させた。110mg (2.74mmol)の60%水素化ナトリウムを加え、続いて480μL (2.74mmol)のトリメチルシリルエトキシメチルクロリドを加えた。収量：750mgの油状生成物、純度90%。

【0267】

[00303] 中間体25：4-ヨード-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

【0268】

【化42】



20

【0269】

[00304] 206mg (0.84mmol)の4-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンを1mL DMF中に溶解させた。37mg (0.92mmol)の60%水素化ナトリウムを加え、続いて58μL (0.92mmol)のヨードメタンを加えた。10mLの水を加えることにより反応を停止させ、固体を濾過して取り出し、10mLの水、その後10mLのヘキサンで洗浄し、乾燥させた。収量：142mgの黄褐色粉末、純度90%。

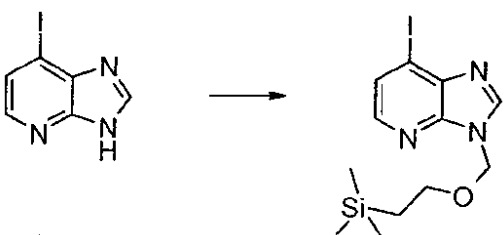
30

【0270】

[00305] 中間体26：7-ヨード-3-(2-トリメチルシリニル-エトキシメチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【0271】

【化43】



40

【0272】

[00306] 850mg (3.47mmol)の7-ヨード-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンを、3.5mL DMF中に溶解させた。153mg (3.82mmol)の60%水素化ナトリウムを加え、続いて670μL (3.82mmol)のトリメチルシリルエトキシメチルクロリドを加えた。収量：424mgの油状生成物、純度90%。

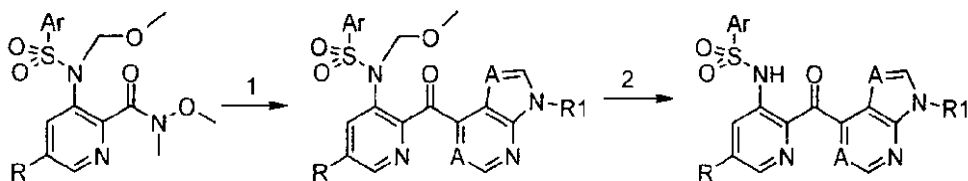
50

【 0 2 7 3 】

[00307] 一般的製法 A : ワインレブアミドよりケトンの調製

【 0 2 7 4 】

【 化 4 4 】



【 0 2 7 5 】

[00308] ステップ 1 : グリニャール試薬の添加

[00309] 1 mmol のヨウ化ヘテロ環を、窒素雰囲気下で 4 mL THF に溶解させ、
 - 30 に冷却した。0.50 mL の THF 中イソプロピルマグネシウムクロリド溶液の
 2 M 溶液を滴下させながら加えた。混合物を - 10 まで温め、10 分間攪拌し、この結
 果完全なヨウ素 - マグネシウムの交換が得られた。次に溶液を - 20 に冷却し、1.0
 mmol の固体のワインレブアミドを加えた。5 分後混合物を放置して室温まで温め、室
 温で 1 時間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を加え、混合物から DCM で抽出した。有
 機層を減圧下で蒸発させた。ヘキサン中酢酸エチルを使用し、シリカ上のフラッシュク
 ロマトグラフィーにより、生成物を得た。

【 0 2 7 6 】

[00310] ステップ 2 : 脱保護

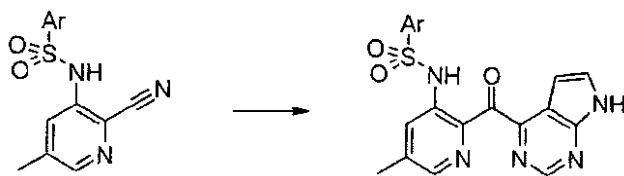
[00311] 1 mmol の保護されたケトン中間体を、20 mL のメタノールおよび 20 mL
 の 6 N 塩酸の混合物中に溶解させた。この溶液を封管中、95 で 8 時間加熱した後
 、冷却し、蒸発させた。残渣をメタノール・アンモニア中に溶解させ、減圧下、シリカゲ
 ル上で蒸発させた。ヘキサン中酢酸エチルを使用し、シリカ上のフラッシュクロマトグ
 ラフィーにより、生成物を黄色固体として得た。一部のケースでは、純粋な生成物を得る
 ために付加的な逆相 HPLC の精製ステップが必要であった。

【 0 2 7 7 】

[00312] 一般的製法 B : ニトリルよりケトン調製するための一般的製法

【 0 2 7 8 】

【 化 4 5 】



【 0 2 7 9 】

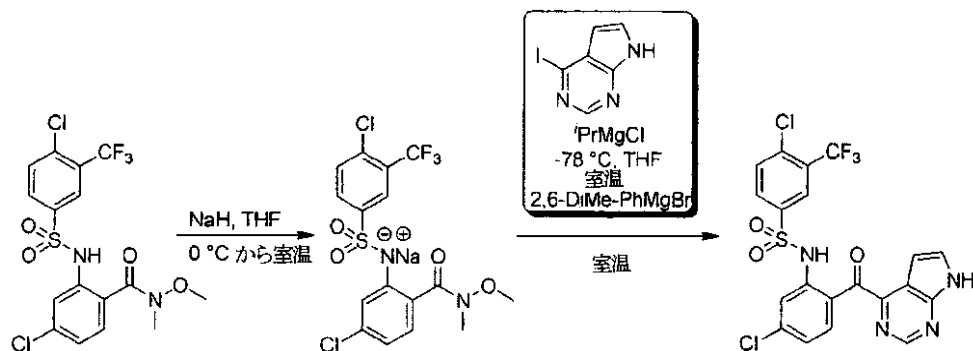
[00313] 1 mmol の 4 - ヨード - 7 H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン、窒素雰
 気下、2.8 mL THF に溶解させ、- 10 に冷却した。THF 中フェニルマグネシ
 ウムクロリド溶液の 2 M 溶液 0.50 mL、続いて THF 中イソプロピルマグネシウムク
 ロリド溶液の 2 M 溶液 0.50 mL を滴下させながら加えた。混合物を室温まで温め、1
 時間攪拌し、この結果完全なヨウ素 - マグネシウムの交換が得られた。1 mL THF 中
 0.77 mmol の対応するニトリルの溶液を別に調製し、これに 0.96 mmol の 6
 0 % 水素化ナトリウムを加えた。これら溶液を合わせ、混合物を 45 で 8 時間攪拌した
 。反応混合物を室温に冷却し、0.52 mL の濃塩酸を加え、混合物を 50 で 0.5 時
 間攪拌した。固体を濾過して取り出し、10 mL の THF で 3 回、続いて 10 mL のジエ
 チルエーテル、そして 1 N 塩酸で 4 回洗浄した。固体を、炭酸水素ナトリウム水溶液お
 よび酢酸エチルの混合物中に溶解させた。有機層をシリカゲルのパッドに通し、減圧下で
 蒸発させて、生成物を得た。

【 0 2 8 0 】

[00314] 実施例 1 : 4 - クロロ - N - [5 - クロロ - 2 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - カルボニル) - フェニル] - 3 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド

【 0 2 8 1 】

【 化 4 6 】



10

【 0 2 8 2 】

[00315] $i\text{-PrMgCl}$ (3 . 8 4 m L 、 7 . 5 6 m m o l ; T H F 中 1 . 9 7 M 溶液) を、 T H F (5 m L) 中のヨード - ピロロピリミジン (0 . 8 8 2 m g 、 3 . 6 m m o l) に - 7 8 ° C で加えた。 1 5 分後室温まで温め、 2 , 6 - ジメチルフェニルマグネシウムブロミド (2 . 4 m L 、 2 . 4 m m o l ; ジエチルエーテル中 1 . 0 M 溶液) を加えた。この室温の反応混合物に、 4 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンイルアミノ) - N - メトキシ - N - メチル - ベンズアミドのナトリウム塩の T H F 溶液 [T H F (5 m L) 中 6 0 % N a H (0 . 1 4 4 g 、 3 . 6 m m o l)] を加えることにより別に調製]を加え、一晩撹拌した。飽和 NH_4Cl 溶液 (5 m L) を加え、 E t O A c (2 × 5 0 m L) で抽出した。 E t O A c 層を食塩水 (2 5 m L) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) および蒸発させた。粗生成物を、カラム精製 (シリカゲル、ヘキサン中 6 0 % E t O A c) により精製し、続いて CH_3CN から再結晶させて、表題の化合物 (1 g) を結晶状の黄色固体として 6 7 % の収率で得た。 M S (E S) $M + H$ 期待値 5 1 5 . 0 、実測値 5 1 4 . 9 。

20

【 0 2 8 3 】

【 化 4 7 】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 10.75 (s, 1H),

9.92 (brs., 1H), 8.92 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.3 (d, 1H), 6.9 (m, 1H).

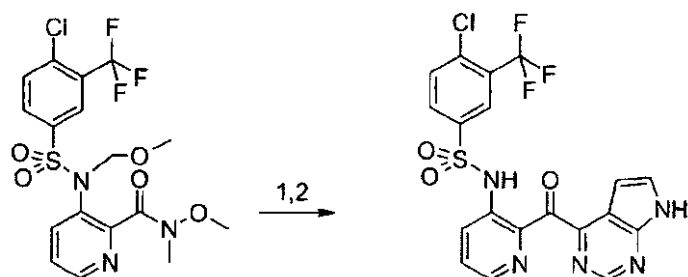
30

【 0 2 8 4 】

[00316] 実施例 2 : 4 - クロロ - N - [2 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - カルボニル) - ピリジン - 3 - イル] - 3 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド

【 0 2 8 5 】

【 化 4 8 】



40

【 0 2 8 6 】

50

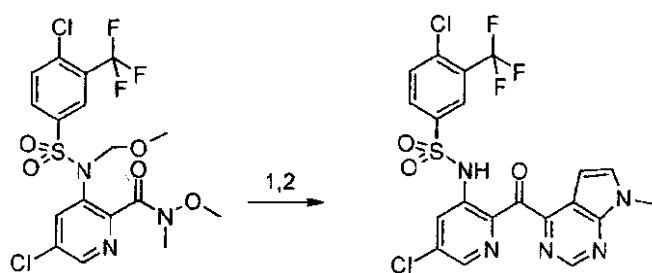
【00317】2 mL THF中に溶解させた248 mg (0.53 mmol)の3-[(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホニル)-メトキシメチル-アミノ]-ピリジン-2-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド、239 mg (0.58 mmol)の90% 4-ヨード-7-(2-トリメチルシリル-エトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンに、0.32 mLのTHF中2 M イソプロピルマグネシウムクロリド溶液を添加して、調製した。得られた中間体のケトンすべてを、4 mL メタノールおよび4 mL 6 N塩酸の混合物と共に、第二のステップで使用して、精製後、29 mgの最終生成物を黄色固体として得た。

【0287】

【00318】実施例3：4-クロロ-N-[5-クロロ-2-(7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-カルボニル)-ピリジン-3-イル]-3-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド

【0288】

【化49】



【0289】

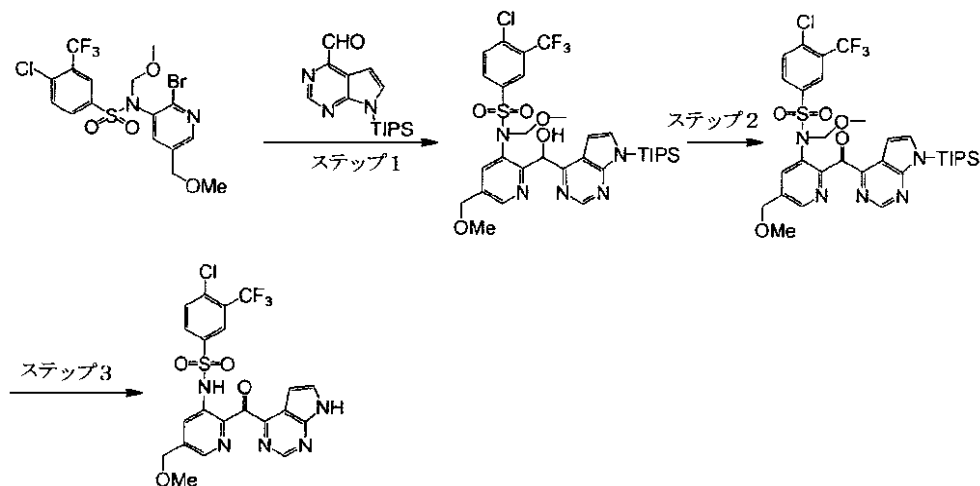
【00319】2 mL THF中に溶解させた227 mg (0.45 mmol)の5-クロロ-3-[(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホニル)-メトキシメチル-アミノ]-ピリジン-2-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド、129 mg (0.45 mmol)の90% 4-ヨード-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンに、0.23 mLのTHF中2 M イソプロピルマグネシウムクロリド溶液を添加して、調製した。得られた中間体のケトン(80 mg)すべてを、2 mL エタノールおよび2 mL 6 N塩酸の混合物と共に、第二のステップで使用して、精製後、45 mgの最終生成物を黄色固体として得た。

【0290】

【00320】実施例4：4-クロロ-N-(5-(メトキシメチル)-2-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-カルボニル)ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【0291】

【化50】



10

20

30

40

50

【 0 2 9 2 】

[00321]ステップ1：0、THF (1 mL) 中の実施例 13 (ステップ 2) より得られたプロモピリジン (74 mg、0.15 mmol) の溶液に、イソプロピルマグネシウムクロリド (147 μ L、THF 中 2.0 M) を滴下させながら加えた。45 分後、THF 中の 7 - (トリイソプロピルシリル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - カルバルデヒド (67 mg、0.22 mmol) の溶液を加えた。反応混合物を室温まで温め、一晚攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液で反応を停止させ、混合物から酢酸エチルで抽出した。抽出物を食塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗材料を、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (33% EtOAc / ヘキサン) により精製した。所望の生成物を泡状黄色固体として得た (45 mg、42%)。MS : (M + H) / z = 728。

10

【 0 2 9 3 】

[00322]ステップ2：上のステップ1より得られた生成物 (45 mg、0.062 mmol) を、3 mL のジクロロメタン中に溶解させた。得られた溶液にデス・マーチン・ペルヨージナン (42 mg、1.6 等量) を加え、室温で一晩攪拌した。10% Na₂S₂O₃ で反応を停止させ、混合物から酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗材料を、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (33% EtOAc / ヘキサン) により精製した。所望の生成物を泡状黄色固体として得た (35 mg、78%)。MS : (M + H) / z = 726。

20

【 0 2 9 4 】

[00323]ステップ3：上のステップ2より得られた生成物 (35 mg、0.048 mmol) を 4 mL の HCl - ジオキサン (4.0 M) および 1 mL の水に溶解させた。混合物を 85 °C で 30 分間加熱し、飽和 NaHCO₃ で反応を停止させた。混合物から酢酸エチルで抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗材料を、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (10% メタノール / DC M) により精製した。所望の生成物を黄色固体として得た (15 mg、60%)。MS : (M + H) / z = 526。

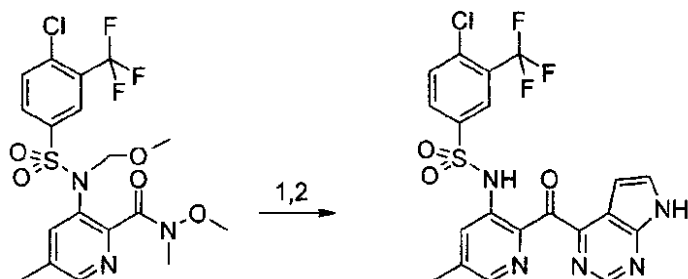
【 0 2 9 5 】

[00324]実施例 5：4 - クロロ - N - [5 - メチル - 2 - (7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - カルボニル) - ピリジン - 3 - イル] - 3 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド

30

【 0 2 9 6 】

【 化 5 1 】



40

【 0 2 9 7 】

[00325] 2 mL THF 中に溶解させた 200 mg (0.42 mmol) の 3 - [(4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホニル) - メトキシメチル - アミノ] - 5 - メチル - ピリジン - 2 - カルボン酸メトキシ - メチル - アミド、202 mg (0.50 mmol) の 90% 4 - ヨード - 7 - (2 - トリメチルシリル - エトキシメチル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジンに、0.25 mL の THF 中 2 M イソプロピルマグネシウムクロリド溶液を添加して、調製した。得られた中間体のケトンすべてを、2 mL メタノールおよび 2 mL 6 N 塩酸の混合物と共に、第二のステップで使用し

50

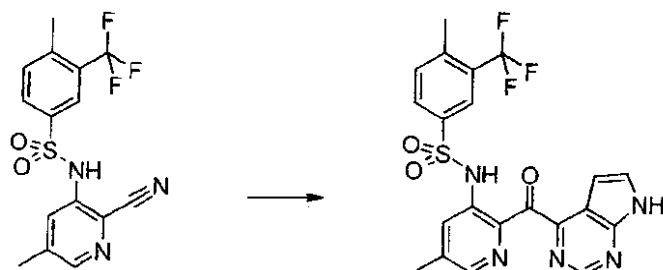
て、精製後、29 mg の最終生成物を黄色固体として得た。

【0298】

[00326] 実施例 6 : 4 - メチル - N - [5 - メチル - 2 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - カルボニル) - ピリジン - 3 - イル] - 3 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド

【0299】

【化 5 2】



10

【0300】

[00327] 2 mL THF 中の、496 mg (1.40 mmol) の N - (2 - シアノ - 5 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 4 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド、および 70 mg (1.75 mmol) の 60 % 水素化ナトリウムより調製した。グリニャール溶液は、5 mL THF 中に溶解させた 467 mg (1.82 mmol) の 95 % 4 - ヨード - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジンに、0.98 mL の THF 中 2 M フェニルマグネシウムクロリド溶液、および 0.98 mL の THF 中 2 M イソプロピルマグネシウムクロリド溶液を添加して、調製した。この反応により 340 mg の最終生成物を黄色固体として得た。

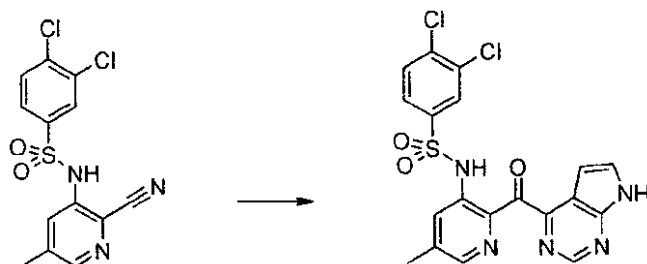
20

【0301】

[00328] 実施例 7 : 3 , 4 - ジクロロ - N - [5 - メチル - 2 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - カルボニル) - ピリジン - 3 - イル] - ベンゼンスルホンアミド

【0302】

【化 5 3】



30

【0303】

[00329] 6 mL THF 中に溶解させた 563 mg (1.55 mmol) の 3 , 4 - ジクロロ - N - (2 - シアノ - 5 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - ベンゼンスルホンアミドナトリウム塩、506 mg (2.01 mmol) の 97 % 4 - ヨード - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジンに、1.16 mL の THF 中 1.8 M フェニルマグネシウムクロリド溶液、および 1.06 mL の THF 中 2 M イソプロピルマグネシウムクロリド溶液を添加して、調製した。この反応により 471 mg の最終生成物を黄色固体として得た。

40

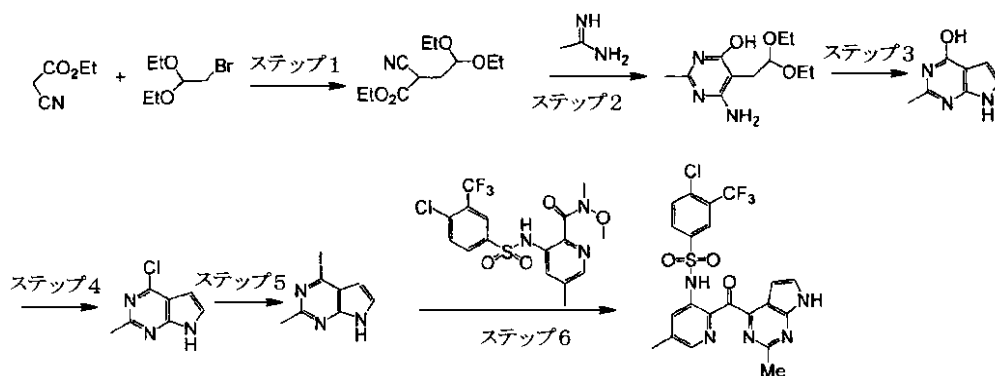
【0304】

[00330] 実施例 8 : 4 - クロロ - N - (5 - メチル - 2 - (2 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - カルボニル) ピリジン - 3 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド

50

【 0 3 0 5 】

【 化 5 4 】



10

【 0 3 0 6 】

[00331]ステップ1：DMF（35 mL）およびベンゼン（12 mL）中のNaH（鉱物油中60%分散、1.62 g、40.5 mmol）の懸濁液に、シアン酢酸エチル（4.7 mL、44.2 mmol）を-10℃で滴下させながら加えた。室温で1時間攪拌後、2-ブロモ-1,1-ジエトキシエタン（5.6 mL、0.82 等量）を加え、反応混合物を100℃で2時間加熱した。次に反応混合物を室温まで冷却し、濾過した。濾液を凝縮させ、水を加えた。混合物からエーテルで抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗材料を、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー（20% EtOAc/ヘキサン）により精製した。所望の生成物を無色油状物質として得た（5 g、60%）。MS：(M+Na)/z = 252。

20

【 0 3 0 7 】

[00332]ステップ2：アセトアミジン塩酸塩（413 mg、4.4 mmol）を、エタノール（8 mL）中ナトリウムエトキシド（594 mg、2.0 等量）の溶液に加えた。室温で30分間攪拌後、得られた塩化ナトリウムを濾過により除去した。濾液を、エチル2-シアノ-4,4-ジエトキシブタノエート（1.0 g、4.4 mmol）に加え、混合物を5時間還流した。溶媒のほとんどを除去し、残ったスラリーを氷水中に溶解させ、酢酸エチルで抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗材料を、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー（100%メタノール）により精製した。所望の生成物を赤色固体として得た（421 mg、40%）。MS：(M+H)/z = 242。

30

【 0 3 0 8 】

[00333]ステップ3：上のピリミジン（2.0 g、8.30 mmol）を50 mLのエタノール中の硫酸（0.9 mL）の溶液に加え、2時間還流した。室温に冷却後、混合物を真空中で濃縮した。粗材料（水溶性）を次のステップに直接使用した。MS：(M+H)/z = 150。

【 0 3 0 9 】

[00334]ステップ4：2 mLのオキシ塩化リン中の、90 mg（0.60 mmol）の上のヒドロキシピロロピリミジンの懸濁液を2時間還流した。過剰のオキシ塩化リンを除去し、残渣の反応を注意しながら氷で停止させた。混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗材料を、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー（10%メタノール/DCM）により精製した。所望の生成物を無色固体として得た（86 mg、85%）。MS：(M+H)/z = 168。

40

【 0 3 1 0 】

[00335]ステップ5：上のクロロピロロピリミジン（40 mg、0.24 mmol）を、ヨウ化水素酸の水溶液（水中57重量%、1.5 mL）に加え、混合物を35℃で一晩加熱した。室温に冷却後、ヒドロキシルアミンの溶液を加え、混合物から酢酸エチルで抽出した。抽出物を食塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。所望の

50

生成物を褐色固体として得た (50 mg、80%)。MS: (M+H)/z = 260。

【0311】

[00336] ステップ6: 0 の THF (1 mL) 中の、3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホンアミド)-N-メトキシ-N,5-ジメチルピコリンアミド (56 mg、0.13 mmol) の溶液に、NaH (鉱物油中60%分散、6 mg、1.2 等量) を加えた。次に反応液を室温まで温め、0.5 時間撹拌した。

【0312】

[00337] 分離フラスコに、0.5 mL の THF 中の、上のヨードピロロピリミジン (40 mg、1.2 等量) を充填した。溶液を -78 に冷却し、THF 中イソプロピルマグネシウムクロリドの溶液 (2.0 M、167 μ L) を滴下させながら加えた。次に反応混合物を室温まで温め、THF 中 2,6-ジメチルフェニルマグネシウムブロミドの溶液 (1.0 M、167 μ L、1.3 等量) を加えた。30 分間撹拌後、混合物を上ワインレブアミド溶液に加え、反応液をさらに1時間撹拌し、飽和塩化アンモニウム溶液で反応を停止させた。混合物から酢酸エチルで抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗材料を、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (33% EtOAc/ヘキサン) により精製した。所望の生成物を黄色固体として得た (31 mg、40%)。MS: (M+H)/z = 510。

10

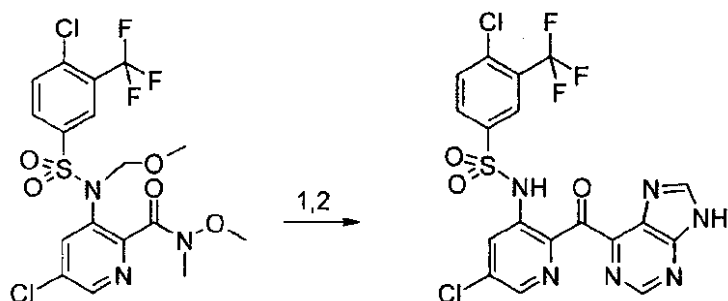
【0313】

[00338] 実施例9: 4-クロロ-N-[5-クロロ-2-(9H-プリン-6-カルボニル)-ピリジン-3-イル]-3-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド

20

【0314】

【化55】



30

【0315】

[00339] 2 mL THF 中に溶解させた 256 mg (0.51 mmol) の 5-クロロ-3-[(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホニル)-メトキシメチル-アミノ]-ピリジン-2-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド、191 mg (0.51 mmol) の 6-ヨード-9-(2-トリメチルシリニル-エトキシメチル)-9H-プリンに、0.25 mL の THF 中 2 M イソプロピルマグネシウムクロリド溶液を添加して、調製した。得られた中間体のケトンすべてを、1 mL メタノールおよび 1 mL 6 N 塩酸の混合物と共に、第2のステップで使用して、精製後、2.05 mg の最終生成物を黄色固体として得た。

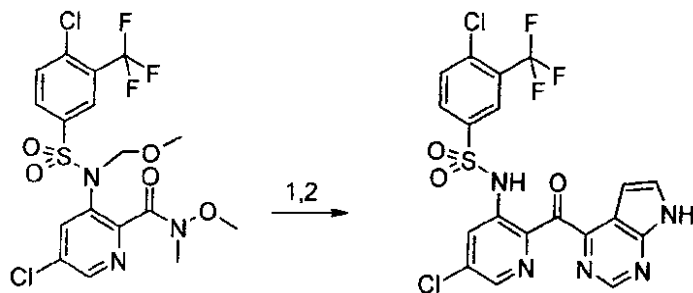
【0316】

40

[00340] 実施例10: 4-クロロ-N-[5-クロロ-2-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-カルボニル)-ピリジン-3-イル]-3-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド

【0317】

【化56】



【0318】

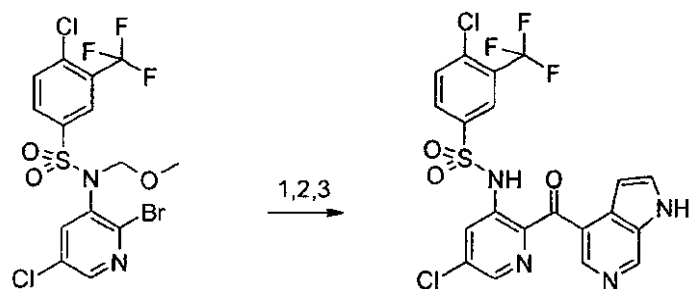
[00341] 2 mL THF中に溶解させた259 mg (0.52 mmol)の5-クロロ-3-[(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホニル)-メトキシメチル-アミノ]-ピリジン-2-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド、213 mg (0.52 mmol)の90%4-ヨード-7-(2-トリメチルシリル-エトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンに、0.26 mLのTHF中2 M イソプロピルマグネシウムクロリド溶液を添加して、調製した。得られた中間体のケトンすべてを、2 mL メタノールおよび2 mL 6 N塩酸の混合物と共に、第2のステップで使用して、精製後、40 mgの最終生成物を黄色固体として得た。

【0319】

[00342] 実施例11：4-クロロ-N-[5-クロロ-2-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボニル)-ピリジン-3-イル]-3-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド

【0320】

【化57】



【0321】

[00343] 2 mL THF中に溶解させた494 mg (1.00 mmol)のN-(2-ブロモ-5-クロロ-ピリジン-3-イル)-4-クロロ-N-メトキシメチル-3-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド、1.05 mLのTHF中2 M イソプロピルマグネシウムクロリド溶液より調製した。146 mg (1.00 mmol)の1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルバルデヒドを1 mL THFに溶解させ、その後室温で44 mg (1.1 mmol)の60%水素化ナトリウム、および177 μ L (1 mmol)のトリメチルシリルエトキシメチルクロリドで処理し、グリニャール試薬の溶液を加えた。収量：40 mgの中間体のアルコール。この中間体のすべてを、1 mLのDCM中に溶解させた74 mgのデス・マーチン・ペルヨー・ジナンと共に、第2のステップで利用した。31 mgの得られた保護されたケトン、2 mL メタノールおよび2 mL 6 N塩酸の混合物中、100 で第3のステップを行い、精製後、17 mgの最終生成物を黄色固体として得た。LC-MSD、 $C_{20}H_{11}Cl_2F_3N_4O_3S[M+H]^+$ としての $m/z = 514.9$ 、 516.9 ；HPLC保持時間：2.3分。

【0322】

[00344] 実施例12：3,4-ジクロロ-N-[5-メチル-2-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボニル)-ピリジン-3-イル]-ベンゼンスルホンアミド

10

20

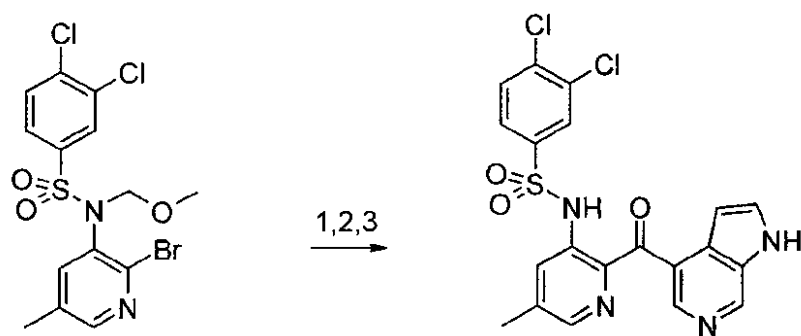
30

40

50

【 0 3 2 3 】

【 化 5 8 】



10

【 0 3 2 4 】

[00345] 1 mL THFに溶解させた204 mg (0.464 mmol)のN-(2-ブロモ-5-メチル-ピリジン-3-イル)-3,4-ジクロロ-N-メトキシメチルベンゼンスルホンアミド、0.49 mLのTHF中2 M イソプロピルマグネシウムクロリド溶液より調製した。75 mg (0.510 mmol)の1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルバルデヒドを1 mL THFに溶解させ、室温で22 mg (0.557 mmol)の60%水素化ナトリウムで処理し、グリニャール試薬の溶液を加えた。中間体のアルコールすべてを、2 mLのDCM中に溶解させた300 mgのデス・マーチン・ベルヨージナンと共に、第2のステップで使用した。得られた保護されたケトン、6 mL メタノールおよび6 mL 6 N 塩酸の混合物中、90 で第3のステップを行い、精製後に、22 mgの最終生成物を黄色固体として得た。LC-MSD、 $C_{20}H_{14}Cl_2N_4O_3S[M+H]^+$ としての $m/z = 460.9$ 、 462.9 ; HPLC保持時間: 2.3分。

20

【 0 3 2 5 】

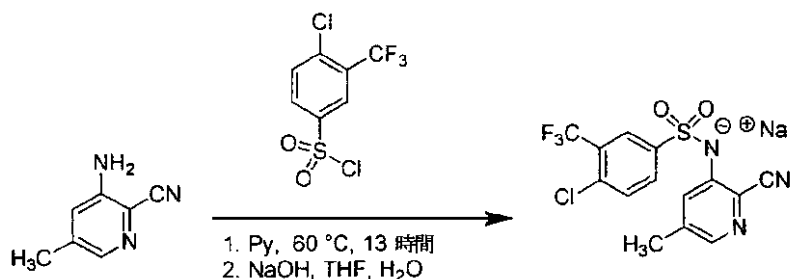
[00346]実施例13: 4-クロロ-N-[5-メチル-2-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-カルボニル)-ピリジン-3-イル]-3-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミドナトリウム塩

(a) 3-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルベンゼンスルホニルアミノ)-5-メチル-ピリジン-2-カルボニトリルナトリウム塩

30

【 0 3 2 6 】

【 化 5 9 】



40

【 0 3 2 7 】

[00347]ピリジン(625 mL)中の3-アミノ-2-シアノ-5-メチルピリジン(83 g、0.619 mol)の溶液に、4-クロロ-3-トリフルオロメチルベンゼンスルホニルクロリド(207 g、0.742 mol)を一度に加え、得られた反応混合物を60で一晩(13時間)撹拌した。ピリジンを真空中で除去した。THF(350 mL)を加え、真空中で除去した。得られた暗褐色固体にTHF(650 mL)、H₂O(550 mL)を加え、続いてNaOH(75 g、1.88 mol)を0で20分にわたりゆっくり(5回に分けて)加えた。得られた溶液を0でさらに30分間撹拌した。真空中でTHFを除去(~650 mL)後、H₂O(50 mL)を加え、懸濁液を加熱してすべての固形物を溶解させた。氷浴中で2時間冷却した後、得られた固体を濾過により集め

50

、氷水（100 mL × 3）で洗浄し、110 の真空オープン内で24時間乾燥させて、表題の化合物（190 g、77%）を白色針状結晶として得た：mp. 287.0 - 288.5。

【0328】

【化60】

¹H

NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.05 (1H, s), 7.96 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 2.12 (s, 3H). MS (ES) M+H 期待値 375.9, 実測値 375.9.

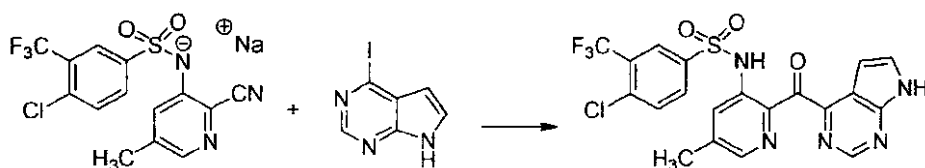
【0329】

母液を真空中で濃縮（～2/3容量）して、洗浄および乾燥後、別に30gの表題の化合物を得た、総収率89%。

[00348] (b) 4-クロロ-N-[5-メチル-2-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-カルボニル)-ピリジン-3-イル]-3-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド

【0330】

【化61】



【0331】

[00349] 窒素雰囲気下で、メカニカルスターラーおよび温度計をセットした3口の2 L 丸底フラスコ内で、4-ヨードピロロ[2,3-d]ピリミジン（2b、50.3 g、純度95.5%、196 mmol）を、0.64 Lの無水THF中に溶解/懸濁させた。溶液をドライアイス-アセトン浴内で-15 に冷却し、206 mLの1.0 M o-トリルマグネシウムクロリド THF溶液（1.05等量）を、内部の温度が-10 を超えないようにゆっくり加えた。添加の間にすべての固形物が溶解した。冷却浴を外し、104 mLの1.95 M イソプロピルマグネシウムクロリド THF溶液（1.03等量）を3分間にわたり加えた。添加中に黄褐色の固体が沈殿した；凝集塊にならないように激しく攪拌しなければならない。得られた溶液を、温水浴を使用して直ちに室温まで温めた。この懸濁液に、120 mL dry THF中の59.9 gのニトリルナトリウム塩（19、0.77等量）を加え、得られた混合物を45 で16時間攪拌した。混合物を氷浴内で冷却し、101 mLの36% HCl水溶液を、内部の温度が30 を超えないように、激しく攪拌しながら滴下させて加えた。黄色固体が沈殿し、濃厚な懸濁液全体を30分間50 で機械的に攪拌し（黄色の固体がオレンジ色になった）、室温に冷却した後、濾過した。固体を、700 mLのTHF、続いて700 mLのジエチルエーテルで洗浄し、続いて1 Lの1 M HCl水溶液で2回洗浄した。得られた湿ったオレンジ色固体を0.9 L 酢酸エチル、0.5 L 水、および50 gの炭酸水素ナトリウムの混合物中に溶かし、完全に溶解するまで攪拌した。溶液をCELTITE（登録商標）のパッドを通して濾過し、層分離した。水層から50 mLの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を200 gのシリカゲルのパッドを通して濾過し、続いてさらに0.8 Lの酢酸エチルでシリカを洗浄した。溶液を真空中で濃縮して、56.5 gの生成物を黄色固体として得た（2重量%の酢酸エチルを含有する、収率74%）。

【0332】

[00350] (c) 4-クロロ-N-[5-メチル-2-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-カルボニル)-ピリジン-3-イル]-3-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミドナトリウム塩

[00351] 4-クロロ-N-[5-メチル-2-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジ

10

20

30

40

50

ン - 4 - カルボニル) - ピリジン - 3 - イル] - 3 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (6.85 g、13.8 mmol) を、103 mL のイソ - プロピルアルコール中に懸濁し、窒素雰囲気下で還流した。懸濁液を撹拌しながら、1.30 mL の 10.6 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1 等量) を滴下させて処理し、この間にすべての固体が溶解した。混合物を室温まで冷却させ、結晶の核を加えた後、さらに氷浴内で冷却した。固体を濾過して取り出し、35 mL のイソ - プロピルアルコールで洗浄し、続いて真空中、80 ° で一晩乾燥させた。収量: 6.12 g (86%)。IPA 含有量は 800 ppm である (¹H NMR により決定)。

【0333】

[00352] 実施例 14 - 実施例 13 の化合物の XPRD。

10

実施例 13 の材料の X 線粉末回折 (XRPD) の解析を行った。解析は Cu K α 線を用いた Shimadzu XRD-6000 X 線粉末回折計を使用して行った。本装置は長い微小焦点 X 線管が搭載されている。X 線管の電圧および電流は各々 40 kV および 40 mA に設定した。発散スリットおよび散乱スリットは 1° に設定し、検出スリットは 0.15 mm に設定した。回折光は NaI シンチレーション検出器により検出した。3°/分 (0.4 秒/0.02° ステップ) で 2.5 から 40° の 2 θ 連続スキャンの 2 θ 値を使用した。ケイ素標準試料を解析し、装置の校正を行った。データは XRD-6100/7000 v.5.0 を使用して集め、解析した。XPRD スキャンを図 1 に示す。2 θ 値を表 3 に示す。実施例 13 の化合物の結晶形を A 型と名付ける。

【0334】

20

[00353] 実施例 13 の結晶化合物の XRPD において観察されたピークのリスト (2 θ °) および強度 (CPS)。ピークの強度は、粒子のサイズおよび形態に依存して変化するものと思われる。

表 3

【0335】

【表 3】

表 3.

角度 $2\theta^\circ$	強度 (CPS)
6.9	635
7.7	1555
10.6	340
11.3	250
11.8	125
12.5	165
13.7	255
15.1	300
15.3	305
16.1	490
16.9	290
17.3	485
18.2	195
18.5	190
19.5	250
20.0	1485
21.6	510
21.8	340
22.6	680
24.3	635
24.7	615
25.1	630
25.6	255
26.3	255
27.5	490
28.5	605
28.8	345
29.3	240
31.4	315
32.4	465

10

20

30

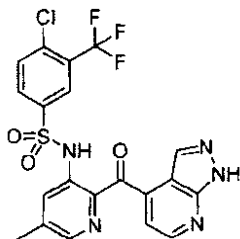
40

【 0 3 3 6 】

[00354]比較例 1 : 4 - クロロ - N - (5 - メチル - 2 - (1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - カルボニル) ピリジン - 3 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド

【 0 3 3 7 】

【化 6 2】



【 0 3 3 8 】

[00355] この化合物は、米国特許出願第 2 0 0 7 - 0 0 3 7 7 9 4 A 1 号に記載されているように調製することができる。 10

[00356] 実施例 1 - 1 2 の化合物は各々、以下の C C R 2 走化性アッセイにおいて 1 0 0 0 n M より低い I C₅₀ を有する。化合物 5 は本アッセイにおいて、およそ 5 n M の平均 I C₅₀ を有する。

【 0 3 3 9 】

[00357] (in vitro アッセイの実施例)

[00358] 「試薬」

[00359] T H P - 1 細胞は、American Type Culture Collection (Manassas, VA) より入手し、1 0 % ウシ胎児血清 (F C S) を補った R P M 1 組織培地において、3 7 °C の加湿した 5 % C O₂ インキュベーター内で培養した。リコンビナントヒトケモカインタンパク質の M C P - 1 は、R&D Systems (Minneapolis, MN) より入手した。^{1 2 5} I 標識 M C P - 1 タンパク質は、Amersham (Piscataway, NJ) より入手した。C h e m o T X (登録商標) 走化性マイクロチャンパーは、Neuro Probe (Gaithersburg, MD) より購入した。C y Q U A N T (登録商標) 細胞増殖キットは、Molecular Probes (Eugene, Oregon) より購入した。カルシウムインジケーター色素の F l u o - 4 A M は、Molecular Devices (Mountain View, CA) より購入した。 20

【 0 3 4 0 】

[00360] 「従来の遊走アッセイ」

[00361] 従来の遊走アッセイを使用して、ケモカイン (例えば C C R 2) を通して仲介される遊走の遮断における、潜在的な受容体アンタゴニストの有効性を決定した。このアッセイは、5 μ m ポアサイズのポリカーボネートメンブレンを備えた、C h e m o T X (登録商標) マイクロチャンパーシステムを使用して、ルーチン的に行った。そのようなアッセイに着手するため、ケモカイン発現細胞 (例えば C C R 2 アッセイに関しては T H P - 1 細胞) を、G S - 6 R Beckman 遠心機で 1 0 0 0 R P M で細胞懸濁液の遠心により集めた。細胞ペレットを走化性バッファー (H B S S 0 . 1 % B S A を含む) 中に、C C R 2 アッセイに関しては 1 0 × 1 0⁶ 細胞 / m L で再懸濁した。所望の濃度の検査化合物は、1 0 m M ストック溶液から、走化性バッファー中での段階希釈により調製した。等容量の細胞および化合物を混合し、室温で 1 5 分間インキュベートした。その後、2 0 μ L の混合液を、遊走マイクロチャンパーの多孔性メンブレン上に移し、2 9 μ L のケモカインリガンド (C C R 2 アッセイに関しては 0 . 1 n M ケモカイン M C P - 1 タンパク質) を、下のチャンパーに置いた。ケモカインの濃度勾配に対して細胞が遊走する 3 7 °C でのインキュベーション (C C R 2 に関しては 9 0 分) 後、細胞の液滴をフィルターの頂上から取り除くことにより、アッセイを終了させた。メンブレンを越えて遊走した細胞を定量するため、5 μ L の 7 X C y Q U A N T (登録商標) 溶液を、下部チャンパーの各ウェルに加え、蛍光シグナルを Spectrafluor Plus 蛍光プレートリーダー (TECAN, Durham, NC) にて測定した。阻害の程度は、化合物で処理した細胞および未処理細胞間の遊走のシグナルを比較することにより決定した。I C₅₀ の算出を、Graphpad Prism (Graphpad Software, San Diego, CA) を用いて、非線形重回帰分析によりさらに行った。 30 40

【 0 3 4 1 】

[00362] (薬物動態)

50

[00363]実施例5の化合物の薬物動態(PK)および経口によるバイオアベイラビリティを、ビーグル犬において決定した。

【0342】

[00364]31.6%N,Nジメチルアセトアミド/36.8%水/31.6%プロピレングリコール中の、1mg/kgの化合物5(遊離塩基)を雄ビーグル犬(n=2)に静脈内ボラス投与した後、以下の時間:投与前、投与後2、5、15、30分、1、2、4、8、12、および24時間に、血液サンプルを採取した。1%メトセル(methocel)中5mg/kgの実施例5の化合物を雄ビーグル犬(n=2)に経口投与した後には、以下の時間:投与前、5、15、30分、ならびに1、2、4、8、12、および24時間に、血液サンプルを採取した。

10

【0343】

[00365]未変化体の実施例5の化合物を、3%ギ酸/アセトニトリルを使用して血漿サンプルより抽出し、LC-MS/MS法を使用して測定した。PKパラメータは、非コンパートメント解析により決定した。動物は不健康および死亡の兆候について観察した。不健康または死亡という肉眼的兆候を示すビーグル犬はなく、実施例5の化合物の十分な耐容性が認められた。

【0344】

[00366]実施例5の化合物の静脈内投与後、未変化体の化合物5の血漿濃度は、4.7時間の平均消失半減期 $t_{1/2}$ で単一指数関数的に低下した。実施例5の化合物は、非常にゆっくり0.2mL/分/kg(イヌ肝血流量の<1%)で血漿からクリアランスされ、0.1L/kgの非常に低い分布容積(V_{ss})を示した。平均滞留時間(MRT_{iv})は7.2時間と見積もられた。経口投与後、実施例5の化合物は急速に吸収され、1.5時間(T_{max})後に44.4 μ g/mL(約59.5 μ M)の平均ピーク血漿濃度(C_{max})に達した。化合物は十分に吸収され、経口のバイオアベイラビリティは約100%であった。

20

【0345】

[00367]実施例5の化合物は、非常に良好な静脈内および経口の薬物動態プロファイルを示した。静脈内投与後この化合物は、ビーグル犬における非常に低いクリアランス(肝血流量の1%未満)、および長い平均滞留時間(約7時間)を示した。化合物5はまた、経口により急速にそして十分に吸収され、バイオアベイラビリティは約100%であった。

30

(CYP2C9およびCYP3A4の阻害アッセイ)

[00368]検査化合物を、プールしたヒト肝ミクロソームと共に、37℃で、NADPH、ならびにCYP2C9および3A4に特異的な適当な濃度の基質の存在下でインキュベートした。ヒト肝ミクロソームおよび基質の最終アッセイ濃度、DMSO中の最初の基質ストック溶液濃度、および多様なアイソザイムのインキュベーションに使用した時間を、表4にまとめる。各アイソザイムアッセイにおけるポジティブインヒビターコントロールの最終アッセイ濃度を、表5に列記する。

【0346】

【表 4】

表 4. インキュベーション濃度

CYP450	タンパク質濃度 [mg/mL]	基質	基質濃度 [μM]	インキュベーション 時間 [分]
2C9	0.05	ジクロフェナク	10	10
3A4	0.05	ミダゾラム	3	10
	0.05	テストステロン	100	30

10

【 0 3 4 7 】

【表 5】

表 5. コントロールの条件

CYP450	基質	コントロール	インキュベーションコントロール最終濃度 [μM]						
			50	17	5.6	1.9	0.62	0.2	0.069
2C9	ジクロフェナク	スルファフェナ ゾール	50	17	5.6	1.9	0.62	0.2	0.069
3A4	ミダゾラム	ケトコナゾール	1	0.33	0.11	0.037	0.012	0.0041	0.0014
	テストステロン	ケトコナゾール	1	0.33	0.11	0.037	0.012	0.0041	0.0014

20

【 0 3 4 8 】

(インキュベーション)

【00369】50 mM リン酸カリウム/5 mM MgCl₂ バッファー中のヒト肝ミクロソーム (HLM) の混合物の120 μLを、96ウェルプレートのア列のすべてのウェルに加えた。ミクロソームタンパク質の濃度は、表4に記した特定のアイソザイムアッセイに関する意図したタンパク質濃度の2倍とした。加えて、1% DMSOを添加したこのヒト肝ミクロソーム調製物の80 μLを、B列からH列までのすべてのウェルに分注した。

30

【 0 3 4 9 】

【00370】DMSO中の個々の検査化合物(10 mM)の1.2 μLを、A列の最初の10ウェルに加えた(5つの異なる検査化合物を各々デュープリケートとした)。加えて、本試験のアイソザイム用のコントロールインヒビターのDMSOストックの1.2 μLを、上の最も高い最終濃度の約2倍の濃度となるように、A列の最後の2つのウェル内に加えた。(コントロールインヒビター最終濃度に関しては表5を参照のこと)

【00371】A列のウェル(ウェル1-12、化合物およびコントロールの双方)内の各溶液から40 μLを取り、B列のウェル内で希釈することにより、3倍の段階希釈を行った。完全に混合した後、B列のウェル内の各溶液から40 μLをマルチチャネルピペット(12チャンネル)でC列のウェル内に分注し、これによりコントロールおよび検査化合物をさらに希釈した。この作業をD列からG列まで繰り返した。混合した後、G列のウェルから40 μLを取り、捨てた。

40

【 0 3 5 0 】

【00372】この手順の結果、AからHのすべての列のすべてのウェル内に80 μLの溶液が存在し、タンパク質濃度は列のすべてのウェルにおいて意図した最終濃度の2倍であり、そして検査化合物およびコントロールの濃度は、AからGの列において最終的に意図した濃度の2倍となった。H列には、検査化合物またはポジティブコントロールは添加しな

50

かった。

【 0 3 5 1 】

[00373]プレートを覆い、37 のインキュベーターで10分間プレ - インキュベートした。4 mM N A D P Hを含む50 mM リン酸カリウム/5 mM M g C l ₂ バッファー溶液中の、検討するアイソザイムに関する基質の溶液の80 μ Lを、意図した最終基質濃度の2倍の基質濃度で、マルチチャネルピペットを使用して加えることにより、反応を開始した。基質溶液は、ウェル95および96（マイクロソームブランク）を除くA列からH列のすべてのウェルに加えた。基質溶液は、これもまた表4に記した濃度で調製した多様なDMSO基質ストック溶液より調製した。

【 0 3 5 2 】

[00374]この手順により、表4に列記したタンパク質および基質の最終濃度、表5に列記したコントロールの最終濃度、そして個々の各検査化合物に関しては、50 μ M、16 . 7 μ M、5 . 6 μ M、1 . 9 μ M、618 nM、206 μ M、および69 nMという検査化合物の濃度を得た。

【 0 3 5 3 】

[00375]プレートを覆い、検討するアイソフォームについて表4に列記した時間の間、37 でインキュベートした。120 μ Lのアセトニトリル中の内部標準（200 ng / mL C C X 915 - 6A）を、すべてのウェルに分注することにより、反応を停止させた。ウェル95および96内には反応停止後に、上に記載した80 μ Lの特異的基質/N A D P H溶液を加えて、ブランクとした。プレートを10分間ボルテックスにかけ、4 , 450 r p m、4 で10分間遠心した。セクションEおよびFに記載するように、L C - M S / M Sの分析のため、マルチチャネルピペットで80 μ Lの上清を、80 μ Lの0 . 1 %ギ酸/水を含むサンプルプレートウェル内に移し、ウェルを十分に混合した。

【 0 3 5 4 】

「分析法」

[00376]サンプルはL C - M S / M S法により分析した。C Y P 450の異なる各アイソフォームに関する特定の基質に由来する各代謝物（表6）をモニタリングした。

【 0 3 5 5 】

「基質に関するH P L Cの条件」

[00377]装置：Shimadzu、液体クロマトグラフィーシステムL C - 10 A D V Pを搭載。

【 0 3 5 6 】

C Y P 2 C 9およびC Y P 3 A 4（ミダゾラム）の阻害

[00378]カラム：Waters、Sunfire C18、3 μ、2 . 1 x 50 mm

[00379]移動相：A：水中0 . 1 %ギ酸、B：アセトニトリル中0 . 1 %ギ酸

【 0 3 5 7 】

【表6】

濃度勾配プログラム：C Y P 2 C 9およびC Y P 3 A 4（ミダゾラム）に関する

時間[分]	溶媒 A	溶媒 B
0.0 - 0.2	95	5
0.3 - 1.0	5	95
1.0 - 3.0	95	5

【 0 3 5 8 】

[00380]流速：300 μ L / 分

[00381]注入容積：10 μ L

[00382]通過時間：C Y P 2 C 9、3 A 4（ミダゾラム）に関しては3分。分析物の保

10

20

30

40

50

持時間は、2 C 9 (4 ' - ヒドロキシ - ジクロフェナク) に関しては 1 . 0 3 分、3 A 4 (1 ' - ヒドロキシ - ミダゾラム) に関しては 0 . 8 7 分である

[00383] C Y P 3 A 4 の阻害 (テストステロン)

[00384] カラム : Waters、Sunfire C 1 8、3 u、2 . 1 x 5 0 mm

[00385] 移動相 : A : 水中 0 . 1 % ギ酸、

[00386] B : アセトニトリル中 0 . 1 % ギ酸

[00387]

【 0 3 5 9 】

【表 7】

濃度勾配プログラム : CYP3A4 (テストステロン) に関する

10

時間[分]	溶媒 A	溶媒 B
0.0 – 1.5	95	5
1.5 – 3.0	5	95
3.0 – 4.0	95	5

【 0 3 6 0 】

[00388] 流速 : 3 0 0 μ L / 分

20

[00389] 注入容積 : 1 0 μ L

[00390] 通過時間 : C Y P 3 A 4 (テストステロン) に関しては 4 . 0 分。分析物 (6 - - ヒドロキシテストステロン) の保持時間は、3 A 4 (テストステロン) に関しては 1 . 3 5 分である

「質量分析計の条件」

[00391] 装置 : Applied Biosystems (Foster City, CA) A P I 3 0 0 0 および 4 0 0 0 Q - T R A P 質量分析計

[00392] インターフェース : エレクトロスプレー (“ Turbo Ion Spray ”)、陽イオン化

[00393] モード : 多重反応モニタリング (Multiple Reaction Monitoring、M R M)

【 0 3 6 1 】

30

【表 8】

表 6 . 代謝物の質量の転移および H P L C の保持時間

CYP450 アイソ フォーム	基質	代謝物	質量の転移	基質の 保持時間 [分]
2C9	ジクロフェナク	4'-ヒドロキシ ジクロフェナク	312.10/230.97	2.2
3A4	ミダゾラム	1'-ヒドロキシ ミダゾラム	341.98/323.92	2.23
	テストステロン	6-β-ヒドロキシ テストステロン	305.13/269.28	2.1

40

*API 4000 QTRAP 質量分析計で分析した

【 0 3 6 2 】

「 I C ₅₀ の計算値」

[00394] 代謝物のピーク面積は、Analyst (登録商標) 1 . 4 . 1 ソフトウェア (Applied Biosystems, Foster City, CA) を使用しての、クロマトグラムの自動積分により得た。

50

阻害 = $100 - \left(\frac{AUC_{\text{検査化合物}} - AUC_{\text{ブランク}}}{AUC_{\text{コントロール}} - AUC_{\text{ブランク}}} \right) \times 100$ 方程式 1

【00395】AUC_{検査物質}、AUC_{コントロール}およびAUC_{ブランク}は各々、検査物質またはポジティブインヒビターの存在下でのコントロールの代謝物に関するピーク面積数値、検査物質を含まないコントロールの代謝物のピーク面積数値、およびマイクロソームブランクにおいて観察されたピーク面積数値である。阻害のパーセントは、Excel (Microsoft)を使用して検査物質の濃度に対してプロットした。IC₅₀値は、XLFit (商標) (IDBS Ltd, Guildford, UK)の4パラメータフィットを使用して算出した。選択された化合物のIC₅₀値を以下に示す。

【0363】

10

(スプラグドローリーラットにおける選択された化合物の薬物動態評価)

【00396】選択された化合物を用いての静脈内/経口の薬物動態試験を、体重0.24 - 0.36 kg間の雄スプラグドローリーラットにおいて行った。血液サンプルは予め決定しておいた時間ポイントに採取し、動物由来の対応する血漿サンプルを、LC-MS/MS法を使用して検査化合物の濃度に関して分析した。薬物動態のパラメータは、血漿濃度対時間曲線より導いた。

【0364】

【00397】LC-MS/MS分析に関しては、アセトニトリル中の検査化合物の1 mg/mLストック溶液を調製し、50%メタノール/水中に調製したワーキング(working)ストック溶液を使用して、分析用スタンダードおよびQCサンプルを調製した。

20

【0365】

【00398】抗凝固剤としてEDTAナトリウムを含む、乏血小板雄スプラグドローリーラットの血漿をBioreclamation, Inc. (East Meadow, NY)より入手し、分析のスタンダードならびに選択されたサンプルの段階希釈の調製に使用した。

【0366】

「動物」

【00399】体重0.24および0.36 kgの間の8頭の動物をこの試験に使用した。2頭の動物を静脈内投与に、残りの6頭を経口投与に使用した。

【0367】

「投与および血液採取」

30

【00400】静脈内投与用に、検査化合物の溶液製剤は、プロピレングリコール/N,N-ジメチルアセトアミド/EtOH(31.6/31.6/36.8)中に、1 mg/mLで調製し、各動物に1 mL/kg投与した。経口投与用には、検査化合物は、1%HPMC中に0.5 mg/mLで懸濁し、各動物に10 mL/kg投与した。

【0368】

【00401】動物は一晩絶食とし、投与前および試験終了時に調べた。静脈内投与に関して、血液(0.2 mL)は投与前、ならびに投与後2、5、10、15、および30分、1、2、4、6、および8時間に採取した。経口投与に関しては、血液(0.2 mL)は投与前、ならびに投与後5、15、および30分、1、1.5、2、4、6、8および24時間に採取した。血液は、カニューレ挿入した動物からサンプル採取した後、抗凝固剤としてEDTAナトリウムを含有する冷却したポリプロピレン試験管内に入れ、遠心まで氷上に保持した。12000 rpm、4、6分間の遠心(Eppendorf Centrifuge 5417R)により血漿を集め、分析まで-20℃で保存した。

40

【0369】

「分析法」

【00402】血漿サンプル(50 μL)から、150 μLの内部標準含有アセトニトリルで、往復式振盪機(linear shaker)上で10分間抽出した。サンプルを、4450 RPM、10分間、4℃で遠心(Allegra X-15R遠心機、Beckman Coulter, Inc., Fullerton, CA)した。得られた上清の80 μLを、80 μLの水中0.1%ギ酸を含有する新しいプレートウェル内に移し、完全に混合した。

50

【 0 3 7 0 】

[00403] 上の手順を使用して調製した抽出サンプルを、高速液体クロマトグラフィーにより分離した。高速液体クロマトグラフィーには、LC-10 ADポンプおよびC-18カラム(Waters Sunfire, 2 x 30 mm, 3.5 μ m; 10 μ l注入)を搭載したShimadzu (Kyoto, Japan)のシステムを使用し、0.35 mL/分の流速で、(A)水中0.1%ギ酸、および(B)アセトニトリル中0.1%ギ酸から成る移動相を使用した。濃度勾配は、0 - 1.5分 5% B、1.5 - 2.5分 5 - 95% B、2.5 - 2.7分 95%から5% B、そして2.7 - 4.0分 5% Bとした。HPLC溶出液は分析のため、ターボイオンプレー陽イオン化MS/MSモードで作動する、Applied Biosystems (Foster City, CA) Sciex API 3000三連四重極型質量分析計内に送られた。データ取得およびピークの積分はApplied Biosystems-Sciex Analyst ソフトウェア(バージョン1.4.1)を用いて行った。検量線は、二次回帰(静脈内)または一次回帰(経口)により得、校正範囲は、静脈内および経口の試験について、各々4 - 5000 ng/mLおよび2 - 5000 ng/mLとした。

10

【 0 3 7 1 】

「LC-MS/MS校正用スタンダードの調製」

[00404] ラット血漿サンプル中の検査化合物の濃度を決定するため、5000、1000、500、100、50、20、10、4、2および1 ng/mLの化合物を含有するスタンダードを、Bioreclamation Inc. (Lot #RATBREC.47491M)より入手したラット血漿を用いて調製した。血漿スタンダードは、同じ様式で血漿サンプルを用いて並行して調製した。3つのレベルのスタンダードストック溶液(1000、100および10 ng/mL)を、雄スプラグドーリーラット血漿に別々に添加し、QCサンプルとして使用した。

20

【 0 3 7 2 】

[00405] 「薬物動態分析」

[00406] 11のタイムポイントのすべてで、各投与経路について採血時間の間にサンプルを得た。記述する薬物動態パラメータは、各動物および投与経路からの標準的な非コンパートメント分析(Wagner, 1993)による血漿濃度-時間曲線より決定した。

【 0 3 7 3 】

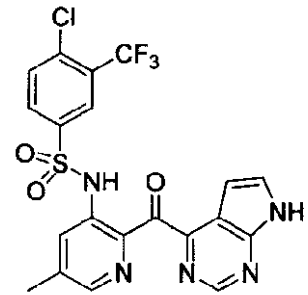
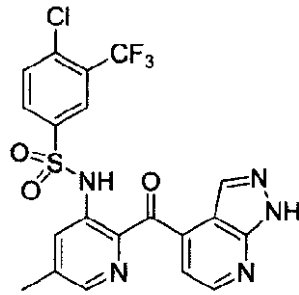
- ・半減期($T_{1/2}$): 消失半減期
- ・ C_{max} : 最高血漿濃度
- ・ AUC_0 : 無限大まで外挿した、投与時間からの血漿濃度-時間曲線下面積
- ・CL: 全身クリアランス
- ・ MRT_0 : 無限大まで外挿した、投与時間からの平均滞留時間
- ・ V_{ss} : 定常状態での分布容積
- ・F: バイオアベイラビリティ

30

[00407] 薬物動態分析は、XLFit(登録商標)v.4.1(ID Business Solutions Inc., Alameda, CA)を使用して行った。

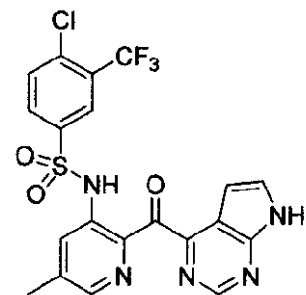
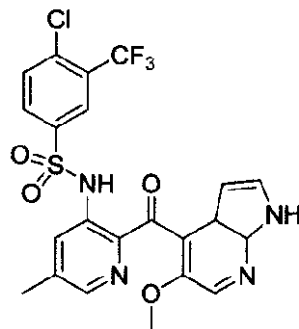
【 0 3 7 4 】

【表 9 - 1】



ラット PK MRT	35 分	135 分
CYP 3A4 阻害 IC ₅₀	3 μM	20 μM

10



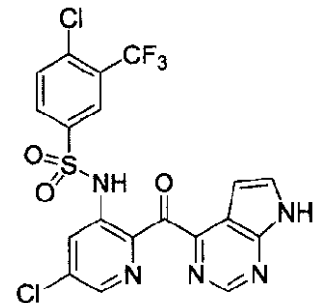
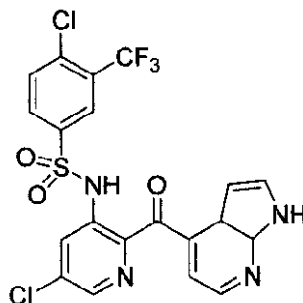
20

ラット PK MRT	22 分	135 分
ラット PK T _{1/2}	19 分	161 分
CYP 3A4 阻害 IC ₅₀	3 μM	20 μM

30

【 0 3 7 5 】

【表 9 - 2】



40

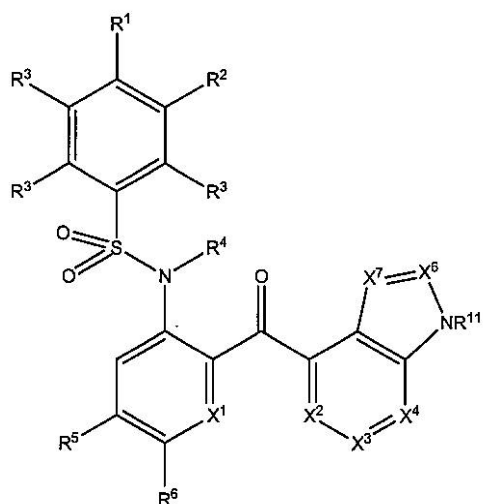
ラット PK MRT	21 分	68 分
ラット PK T _{1/2}	42 分	127 分
CYP 2C9 阻害 IC ₅₀	3 μM	15 μM

【 0 3 7 6 】

[00408] 本願発明の他の態様は、以下の通りである；

50

【態様 1】 式 (I) :
【化 6 3】



10

[式中 :

R^1 および R^2 は各々独立して、水素、ハロゲン、 C_{1-8} アルキル、 $-CN$ 、または C_{1-8} ハロアルキルであるが、ただし R^1 または R^2 の少なくとも 1 つは水素以外であり ;

20

各 R^3 は独立して水素であり ;

R^4 は水素であり ;

R^5 はハロゲンまたは C_{1-8} アルキルであり ;

R^6 は水素であり ;

X^1 は CR^7 、 N 、または NO であり ;

X^2 および X^4 は、 N または NO であり ;

X^3 は CR^7 であり ;

X^6 および X^7 は各々独立して、 CR^7 、 N 、および NO より選択され ;

各 R^7 は独立して、水素、ハロゲン、置換されたまたは置換されていない C_{1-8} アルキル、置換されたまたは置換されていない C_{2-8} アルケニル、置換されたまたは置換されていない C_{2-8} アルキニル、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)NR^9R^8$ 、 $-OC(O)NR^9R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^9R^8$ 、 $-NR^9R^8$ 、 $-NR^{10}CO_2R^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 $-S(O)_2NR^9R^8$ 、 $-NR^{10}S(O)_2R^8$ 、置換されたまたは置換されていない C_{6-10} アリール、置換されたまたは置換されていない 5 から 10 員ヘテロアリール、および置換されたまたは置換されていない 3 から 10 員ヘテロシクリルから成る群より選択され ;

30

R^8 、 R^9 、および R^{10} は各々存在する場合は独立して、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、アリールもしくはヘテロアリールから成る群より選択されるか ; または R^9 および R^8 、もしくは R^{10} および R^8 は、それらの結合する原子 (1 つもしくは複数) と共に、置換されたもしくは置換されていない 5、6 もしくは 7 員環を形成し ;

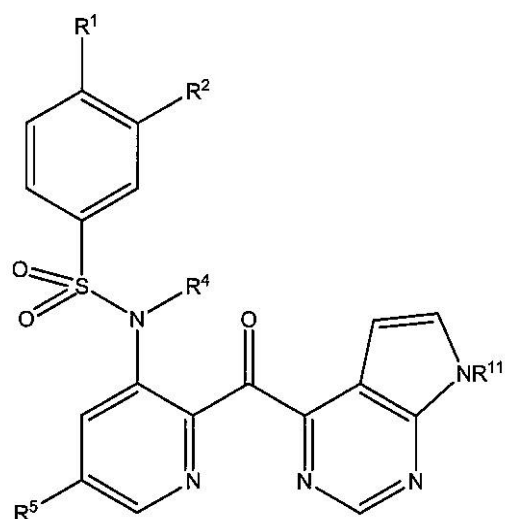
40

R^{11} は、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、置換されたまたは置換されていない C_{6-10} アリール、置換されたまたは置換されていない 5 から 10 員ヘテロアリール、および置換されたまたは置換されていない 3 から 10 員ヘテロシクリルから成る群より選択される]

の化合物またはその塩。

【態様 2】 式 (II) :
【化 6 4】

50



10

である、態様 1 に記載の化合物または塩。

【態様 3】 X^1 が N である、態様 1 に記載の化合物または塩。

【態様 4】 X^2 および X^4 が N であり、そして X^6 および X^7 が C R⁷ である、態様 3 に記載の化合物またはその塩。

20

【態様 5】 R^1 が Cl である、態様 4 に記載の化合物または塩。

【態様 6】 R^2 が -CF₃ である、態様 5 に記載の化合物または塩。

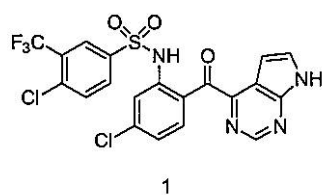
【態様 7】 R^5 が Cl またはメチルである、態様 6 に記載の化合物または塩。

【態様 8】 R^5 がメチルである、態様 7 に記載の化合物または塩。

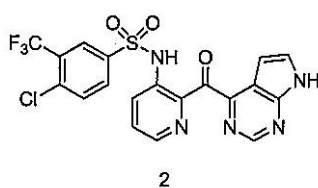
【態様 9】 R^1 が Cl であり、 R^2 が CF₃ であり、 R^5 が Cl である、態様 4 に記載の化合物または塩。

【態様 10】 以下から成る群：

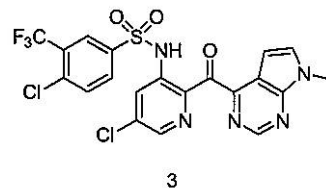
【化 65】



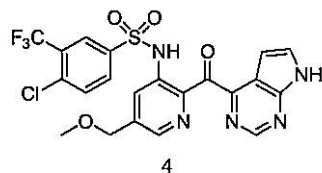
1



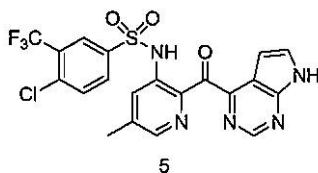
2



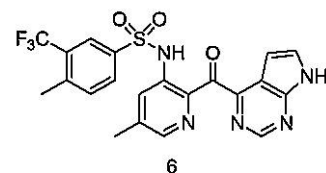
3



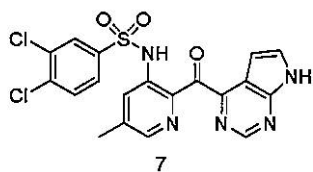
4



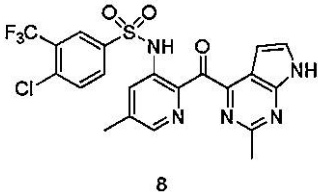
5



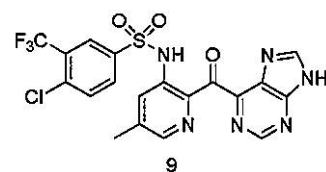
6



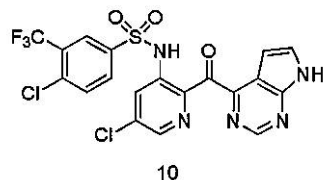
7



8



9



10

30

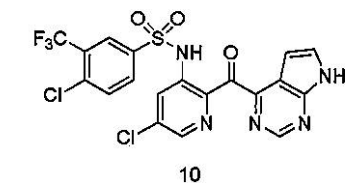
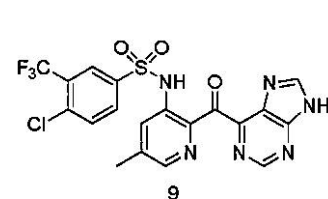
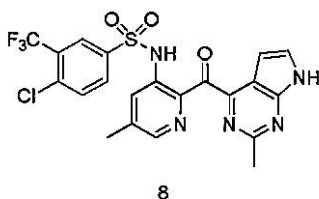
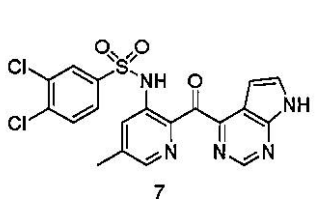
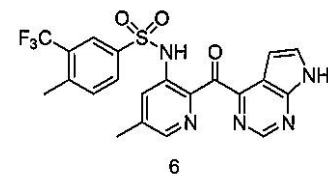
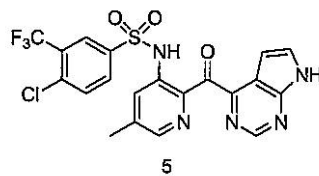
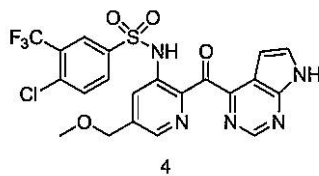
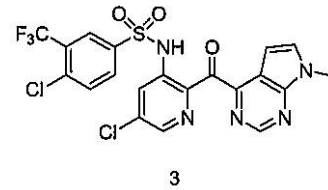
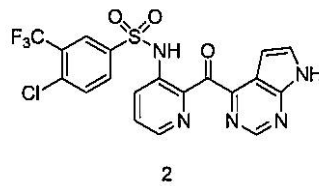
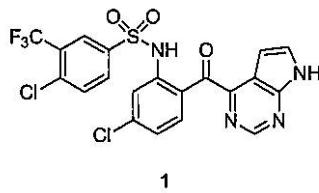
40

50

より選択される化合物。

【態様 1 1】 以下から成る群：

【化 6 6】



より選択される化合物、または医薬的に許容可能なその塩。

【態様 1 2】 医薬的に許容可能な担体、および先の態様のいずれかに記載の化合物または塩を含んでなる組成物。

【態様 1 3】 C C R 2 を調節する量の、態様 1 - 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩と、細胞を接触させることを含んでなる、細胞における C C R 2 の機能を調節する方法。

【態様 1 4】 治療有効量の、態様 1 に記載の化合物または医薬的に許容可能な塩を、対象に投与することを含んでなる、C C R 2 を介した状態または疾患を治療する方法。

【態様 1 5】 C C R 2 を介した状態または疾患がアテローム硬化症である、態様 1 4 に記載の方法。

【態様 1 6】 C C R 2 を介した状態または疾患が再狭窄である、態様 1 4 に記載の方法。

【態様 1 7】 C C R 2 を介した状態または疾患が多発性硬化症である、態様 1 4 に記載の方法。

【態様 1 8】 C C R 2 を介した状態または疾患が、炎症性腸疾患、腎線維症、関節リウマチ、肥満、および非インスリン型糖尿病から成る群より選択される、態様 1 4 に記載の方法。

【態様 1 9】 C C R 2 を介した状態または疾患が 2 型糖尿病である、態様 1 4 に記載の方法。

【態様 2 0】 C C R 2 を介した状態または疾患が、慢性閉塞性肺疾患、特発性肺線維症、および特発性肺炎症候群から成る群より選択される、態様 1 4 に記載の方法。

【態様 2 1】 4 - クロロ - N - [5 - メチル - 2 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - カルボニル) - ピリジン - 3 - イル] - 3 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミドナトリウム塩の結晶形。

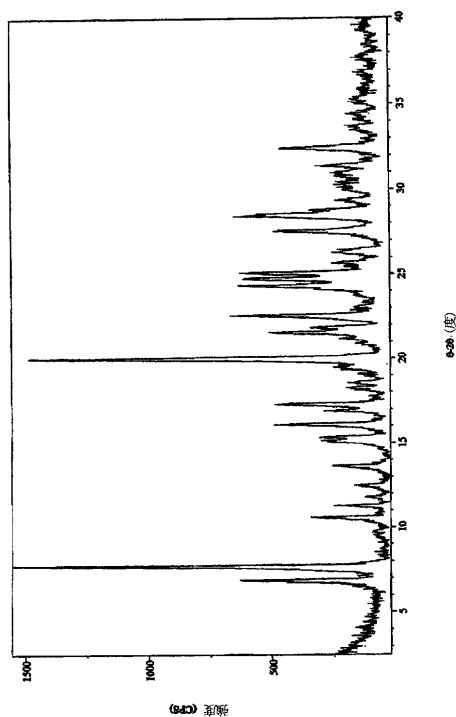
【態様 2 2】 前記結晶形が、C u K 線を使用して測定された以下の 2θ 値 ± 0.2 : 6.9, 7.7, 20.0, 24.3, 24.7, および 25.1、を含んでなる X 線粉末回折を有する、態様 2 1 に記載の結晶形。

【態様 2 3】 前記結晶形が、C u K 線を使用して測定された以下の 2θ 値 ± 0.2 : 6.9, 7.7, 10.6, 11.3, 11.8, 12.5, 13.7, 15.1, 15.3, 16.1, 16.9, 17.3, 18.2, 18.5, 19.5, 20.0, 21.6, 21.8, 22.6, 24.3, 24.7, 25.1, 25.6, 26.3, 27.5, 28.5, 28.8, 29.3, 31.4, および 32.4、を含んでなる X 線粉末回折を有する、態様 2 2 に記載の結晶形。

それ故、前述の詳細な記載は限定よりむしろ説明としてみなされること、そして本発明の精神および範囲を定義することを意図しているのは、すべての均等物を含む以下の請求項である、と理解されることを意図する。

10

【図 1】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
	A 6 1 P 37/08	
	A 6 1 P 11/06	

(74)代理人 100096013

弁理士 富田 博行

(74)代理人 100128750

弁理士 廣瀬 しのぶ

(72)発明者 クラシンスキ, アントニ

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 0 4 3, マウンテン・ビュー, ウェスト・ミドルフィールド・ロード 7 7 7, ナンバー 1 9 2

(72)発明者 パンナ, スリーニヴァス

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 0 8 6, サニーヴェール, ヴィセント・ドライブ 1 2 4 0, アpartment イー

(72)発明者 アンガシェ, ソロモン

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 5 3 6, フレモント, レイノルズ・ドライブ 3 6 6 4 1

(72)発明者 ウォン, チャン

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 0 8 6, サニーヴェール, プエナ・ヴィスタ・アベニュー 2 4 3, アpartment 1 9 0 3

(72)発明者 ゼン, イピン

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 4 0 3, サン・マテオ, マクレラン・アベニュー 1 4 4

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 4 / 0 4 6 0 9 2 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 0 8 / 0 0 8 3 7 4 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 0 6 / 0 7 6 6 4 4 (WO, A 1)

国際公開第 0 3 / 0 9 9 7 7 3 (WO, A 1)

米国特許出願公開第 2 0 0 7 / 0 0 3 7 7 9 4 (US, A 1)

米国特許出願公開第 2 0 0 4 / 0 1 7 1 6 5 4 (US, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

CAPLUS / REGISTRY / MEDLINE / BIOSIS / EMBASE (STN)