

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6644792号
(P6644792)

(45) 発行日 令和2年2月12日(2020.2.12)

(24) 登録日 令和2年1月10日(2020.1.10)

(51) Int.Cl.	F I		
C 0 7 D 2 2 3 / 1 6	(2 0 0 6 . 0 1)	C 0 7 D 2 2 3 / 1 6	C S P A
A 6 1 P 4 3 / 0 0	(2 0 0 6 . 0 1)	A 6 1 P 4 3 / 0 0	1 1 1
A 6 1 P 3 5 / 0 0	(2 0 0 6 . 0 1)	A 6 1 P 3 5 / 0 0	
A 6 1 P 3 7 / 0 6	(2 0 0 6 . 0 1)	A 6 1 P 3 7 / 0 6	
A 6 1 P 2 9 / 0 0	(2 0 0 6 . 0 1)	A 6 1 P 2 9 / 0 0	

請求項の数 20 (全 56 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-532712 (P2017-532712)
 (86) (22) 出願日 平成27年12月15日(2015.12.15)
 (65) 公表番号 特表2017-538723 (P2017-538723A)
 (43) 公表日 平成29年12月28日(2017.12.28)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2015/079679
 (87) 国際公開番号 W02016/096778
 (87) 国際公開日 平成28年6月23日(2016.6.23)
 審査請求日 平成30年12月14日(2018.12.14)
 (31) 優先権主張番号 PCT/CN2014/094181
 (32) 優先日 平成26年12月18日(2014.12.18)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 中国 (CN)

(73) 特許権者 306021192
 エフ・ホフマン-ラ・ロシュ・アクチュエン
 ゲゼルシャフト
 スイス、ツェハー-4070バーゼル、グ
 レンツァッハーシュトラセ124番
 (74) 代理人 110002077
 園田・小林特許業務法人
 (72) 発明者 ホーヴス, ザビーネ
 ドイツ国 82392 ハーバッハ, シ
 ュロスベルクシュトラセ 6
 (72) 発明者 ケルナー, マティーアス
 ドイツ国 79639 グレンツァッハー
 ヴィレン, コルピンシュトラセ 10

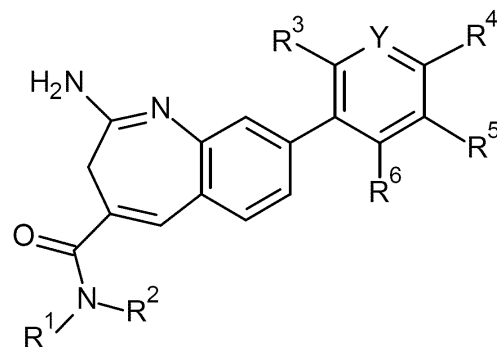
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ベンザゼピンスルホンアミド化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式



I

10

[式中、

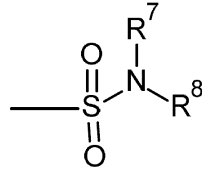
R¹及びR²は、同じであるか又は異なり、C₁₋₇-アルキル、ヒドロキシ-C₂₋₇-アルキル、アミノ-C₂₋₇-アルキル、C₂₋₇-アルケニル及びC₃₋₇-アルキニルからなる群より選択され；

R³は、水素又はC₁₋₇アルキルであり；

R⁶は、水素又はC₁₋₇アルキルであり；

20

R⁴ 及び R⁵ の一方は、水素、C₁₋₇-アルキル、ハロゲン-C₁₋₇-アルキル及び C₁₋₇-アルコキシからなる群より選択され、
R⁴ 及び R⁵ の他方は



10

(ここで、R⁷ 及び R⁸ は、同じであるか又は異なり、水素、C₁₋₇-アルキル、ハロゲン-C₁₋₇-アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₇-アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₇-アルコキシ-C₁₋₇-アルキル、アミノ-C₁₋₇-アルキル、C₁₋₇-アルキル-アミノ-C₁₋₇-アルキル、アミノ-C₁₋₇-アルコキシ-C₁₋₇-アルキル、C₁₋₇-アルキル-アミノ-C₁₋₇-アルコキシ-C₁₋₇-アルキル、アミノ-C₁₋₇-アルキル-カルボニル及び C₁₋₇-アルキル-アミノ-C₁₋₇-アルキル-カルボニルからなる群より選択されるか、又は

R⁷ 及び R⁸ は、それらが結合する窒素原子と共に、置換されていないか又はアミノ、C₁₋₇-アルキル-アミノ、ヒドロキシ及びヒドロキシ-C₁₋₇-アルキルからなる群より選択される一つの基で置換されている4から6員の複素環であって、R¹⁰ が水素、アミノ-C₁₋₇-アルキル及び C₁₋₇-アルキル-アミノ-C₁₋₇-アルキルからなる群より選択される、さらなる N-R¹⁰ 基を含んでもよい4から6員の複素環を形成する) であり；

20

Y は N 又は C R⁹

(ここで R⁹ は水素、C₁₋₇-アルキル及びハロゲン-C₁₋₇-アルキルからなる群より選択される) である]

の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

R¹ が C₁₋₇-アルキルである、請求項1に記載の式Iの化合物。

【請求項3】

R¹ がプロピルである、請求項1又は2に記載の式Iの化合物。

30

【請求項4】

R² が C₁₋₇-アルキルである、請求項1から3のいずれか一項に記載の式Iの化合物。

【請求項5】

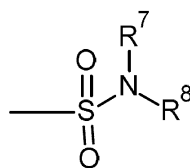
R³ と R⁶ が水素である、請求項1から4のいずれか一項に記載の式Iの化合物。

【請求項6】

R⁴ が、水素、C₁₋₇-アルキル、ハロゲン-C₁₋₇-アルキル及び C₁₋₇-アルコキシからなる群より選択され、

R⁵ が、

40



(ここで、R⁷ 及び R⁸ は、同じであるか又は異なり、水素、C₁₋₇-アルキル、ハロゲン-C₁₋₇-アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₇-アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₇-アルコキシ-C₁₋₇-アルキル、アミノ-C₁₋₇-アルキル、C₁₋₇-アルキル-アミノ-C₁₋₇-アルキル、アミノ-C₁₋₇-アルコキシ-C₁₋₇-アルキル、C₁₋₇-アルキル-アミノ-C₁₋₇-アルコキシ-C₁₋₇-アルキル、アミノ-C₁₋₇-アルキル-カルボニル及び C₁₋₇-アルキル-アミノ-C₁₋₇-アルキル-カルボニルからなる群より選択されるか、又は

50

C_{1-7} -アルキル-アミノ- C_{1-7} -アルコキシ- C_{1-7} -アルキル、アミノ- C_{1-7} -アルキル-カルボニル及び C_{1-7} -アルキル-アミノ- C_{1-7} -アルキル-カルボニルからなる群より選択されるか、又は

R^7 及び R^8 は、それらが結合する窒素原子と共に、置換されていないか又はアミノ、 C_{1-7} -アルキル-アミノ、ヒドロキシ及びヒドロキシ- C_{1-7} -アルキルからなる群より選択される一つの基で置換されている4から6員の複素環であって、 R^{10} が水素、アミノ- C_{1-7} -アルキル及び C_{1-7} -アルキル-アミノ- C_{1-7} -アルキルからなる群より選択される、さらなるN- R^{10} 基を含んでもよい4から6員の複素環を形成する)

である、請求項1から5のいずれか一項に記載の式Iの化合物。

10

【請求項7】

R^7 及び R^8 が、同じであるか又は異なり、水素、 C_{1-7} -アルキル、ハロゲン- C_{1-7} -アルキル、ヒドロキシ- C_{1-7} -アルキル、ヒドロキシ- C_{1-7} -アルコキシ- C_{1-7} -アルキル、アミノ- C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルキル-アミノ- C_{1-7} -アルキル、アミノ- C_{1-7} -アルコキシ- C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルキル-アミノ- C_{1-7} -アルコキシ- C_{1-7} -アルキル、アミノ- C_{1-7} -アルキル-カルボニル及び C_{1-7} -アルキル-アミノ- C_{1-7} -アルキル-カルボニルからなる群より選択される、請求項1から6のいずれか一項に記載の式Iの化合物。

【請求項8】

R^7 及び R^8 が、同じであるか又は異なり、水素、 C_{1-7} -アルキル、ヒドロキシ- C_{1-7} -アルキル及びヒドロキシ- C_{1-7} -アルコキシ- C_{1-7} -アルキルからなる群より選択される、請求項1から7のいずれか一項に記載の式Iの化合物。

20

【請求項9】

R^7 及び R^8 が、それらが結合する窒素原子と共に、置換されていないか又はアミノ、 C_{1-7} -アルキル-アミノ、ヒドロキシ及びヒドロキシ- C_{1-7} -アルキルからなる群より選択される一つの基で置換されている4から6員の複素環であって、 R^{10} が水素、アミノ- C_{1-7} -アルキル及び C_{1-7} -アルキル-アミノ- C_{1-7} -アルキルからなる群より選択される、さらなるN- R^{10} 基を含んでもよい4から6員の複素環を形成する、請求項1から6のいずれか一項に記載の式Iの化合物。

【請求項10】

R^7 及び R^8 が、それらが結合する窒素原子と共に、アミノ、ヒドロキシ及びヒドロキシ- C_{1-7} -アルキルからなる群より選択される一つの基で置換されている4から6員の複素環を形成する、請求項1から6又は9のいずれか一項に記載の式Iの化合物。

30

【請求項11】

YがNである、請求項1から10のいずれか一項に記載の式Iの化合物。

【請求項12】

YがCR⁹であり、ここでR⁹は水素、 C_{1-7} -アルキル及びハロゲン- C_{1-7} -アルキルからなる群より選択される、請求項1から11のいずれか一項に記載の式Iの化合物。

【請求項13】

2-アミノ-N, N-ジプロピル-8-(3-スルファモイルフェニル)-3H-1-ベンザゼピン-4-カルボキサミド、
 2-アミノ-8-[3-(2-ヒドロキシエチルスルファモイル)フェニル]-N, N-ジプロピル-3H-1-ベンザゼピン-4-カルボキサミド、
 2-アミノ-N, N-ジプロピル-8-(3-ピロリジン-1-イルスルホニルフェニル)-3H-1-ベンザゼピン-4-カルボキサミド、
 2-アミノ-N, N-ジプロピル-8-(5-スルファモイル-3-ピリジル)-3H-1-ベンザゼピン-4-カルボキサミド、
 2-アミノ-8-[3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)スルホニルフェニル]-N, N-ジプロピル-3H-1-ベンザゼピン-4-カルボキサミド、

40

50

- 2 - アミノ - 8 - [4 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) スルホニルフェニル]
- N , N - ジブロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド、
- 2 - アミノ - 8 - [3 - [(3 R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル] スルホニル
フェニル] - N , N - ジブロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド、
- 2 - アミノ - 8 - [3 - [(3 S) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル] スルホニル
フェニル] - N , N - ジブロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド、
- 2 - アミノ - 8 - [3 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) スルホニルフェニル]
- N , N - ジブロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド、
- 2 - アミノ - 8 - [3 - [2 - ヒドロキシエチル (メチル) スルファモイル] フェニル]
- N , N - ジブロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド、 10
- 2 - アミノ - 8 - [3 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エチルスルファモイル] フェ
ニル] - N , N - ジブロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド、
- 2 - アミノ - 8 - [3 - (6 - ヒドロキシヘキシルスルファモイル) フェニル] - N , N
- ジブロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド、
- 2 - アミノ - 8 - [3 - [(4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジル) スルホニル] フェニル]
- N , N - ジブロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド、
- 2 - アミノ - 8 - [3 - [(3 R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル] スルホニル
- 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N , N - ジブロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピ
ン - 4 - カルボキサミド、
- 2 - アミノ - 8 - [3 - [(3 R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル] スルホニル 20
- 4 - メトキシ - フェニル] - N , N - ジブロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カル
ボキサミド、
- 2 - アミノ - 8 - [3 - [3 - (ヒドロキシメチル) アゼチジン - 1 - イル] スルホニル
フェニル] - N , N - ジブロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド、
- 2 - アミノ - 8 - [3 - [[(3 R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジル] スルホニル]
フェニル] - N , N - ジブロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド、
- 2 - アミノ - 8 - [3 - [[(3 S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジル] スルホニル]
フェニル] - N , N - ジブロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド、
- 2 - アミノ - 8 - [3 - [(3 R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル] スルホニル
- 2 - メチル - フェニル] - N , N - ジブロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボ 30
キサミド、
- 2 - アミノ - 8 - (5 - ピペラジン - 1 - イルスルホニル - 3 - ピリジル) - N , N - ジ
ブロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド、
- 2 - アミノ - 8 - (3 - ピペラジン - 1 - イルスルホニルフェニル) - N , N - ジブロピ
ル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド、
- 2 - アミノ - 8 - [5 - (3 - アミノピロリジン - 1 - イル) スルホニル - 3 - ピリジル
] - N , N - ジブロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド、
- 2 - アミノ - 8 - [3 - [(3 R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル] スルホニル
- 5 - メチル - フェニル] - N , N - ジブロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボ 40
キサミド、

及びその薬学的に許容される塩

からなる群より選択される、請求項 1 に記載の式 I の化合物。

【請求項 14】

2 - アミノ - N , N - ジブロピル - 8 - (3 - ピロリジン - 1 - イルスルホニルフェニル) - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド、

2 - アミノ - 8 - [3 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) スルホニルフェニル]
- N , N - ジブロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド、

2 - アミノ - 8 - [4 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) スルホニルフェニル]
- N , N - ジブロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド、

2 - アミノ - 8 - [3 - [(3 R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル] スルホニル 50

- 5 - (トリフルオロメチル)フェニル] - N, N - ジプロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド、
 2 - アミノ - 8 - [3 - [[(3 R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジル] スルホニル] フェニル] - N, N - ジプロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド、
 2 - アミノ - 8 - [3 - [[(3 S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジル] スルホニル] フェニル] - N, N - ジプロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド、
 2 - アミノ - 8 - (3 - ピペラジン - 1 - イルスルホニルフェニル) - N, N - ジプロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド、
 及びその薬学的に許容される塩
 からなる群より選択される、請求項 1 に記載の式 I の化合物。

10

【請求項 15】

請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の式 I の化合物を含む医薬。

【請求項 16】

請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の式 I の化合物を含む、TLR アゴニストにより媒介されうる疾患の治療のための医薬。

【請求項 17】

請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の式 I の化合物と、薬学的に許容される担体及び/又はアジュバントとを含む薬学的組成物。

【請求項 18】

TLR アゴニストにより媒介されうる疾患の治療のための医薬の調製のための、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の式 I の化合物の使用。

20

【請求項 19】

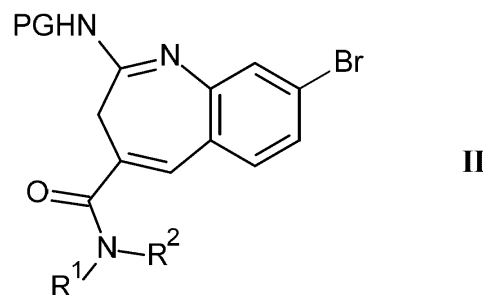
がん、自己免疫疾患、炎症、敗血症、アレルギー、喘息、移植片拒絶、移植片対宿主病、免疫不全、及び感染症からなる群より選択される疾患の治療のための医薬の調製のための、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の式 I の化合物の使用。

【請求項 20】

請求項 1 に定義される式 I の化合物の製造方法であって、

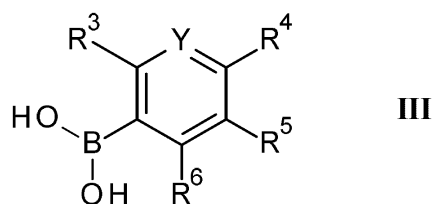
a) 式 I I

30



[式中、R¹ 及び R² は請求項 1 に定義される通りであり、PG は保護基である] の化合物を、式 I I I

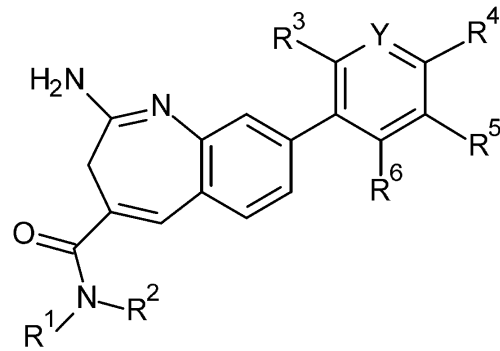
40



[式中、R³ から R⁶ 及び Y は請求項 1 に定義される通りである] の化合物と、塩基性条件下で Pd 触媒の存在下においてカップリングさせ、保護基 PG を酸性条件下で除去して

50

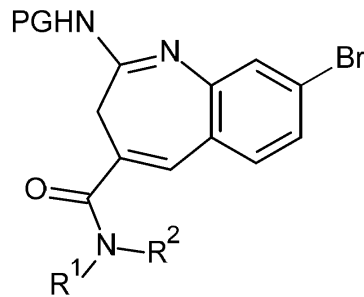
式 I



I

10

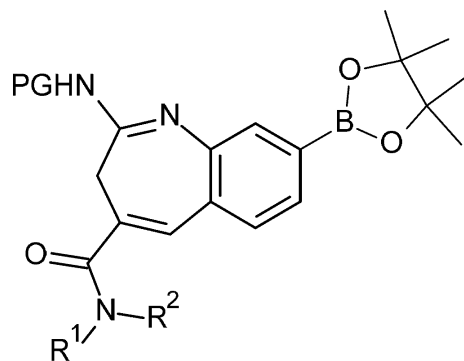
[式中、 R^1 から R^6 及び Y は請求項 1 に定義される通りである] の化合物を得て、望ましい場合には、得られた化合物を、薬学的に許容される塩に変換すること、又は
b) 式 I I



II

20

[式中、 R^1 及び R^2 は請求項 1 に定義される通りであり、PG は保護基である] の化合物を、ビス(ピナコラート)ジボロンと、塩基性条件下で Pd 触媒の存在下において反応させて式 V

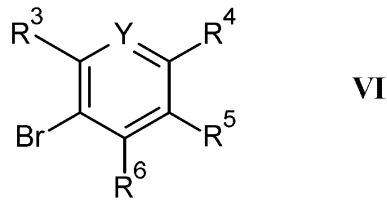


V

30

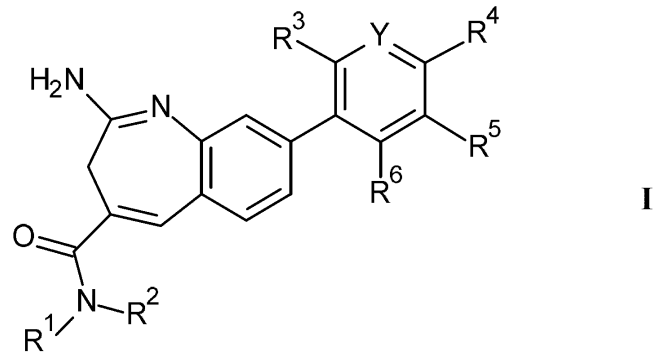
40

[式中、 R^1 及び R^2 は請求項 1 に定義される通りであり、PG は保護基である] のボロン酸エステルを得て、化合物 V を塩基性条件下で Pd 触媒の存在下において式



[式中、 R^3 から R^6 及び Y は請求項 1 に定義される通りである] の臭化物とカップリングさせ、保護基 P G を酸性条件下で除去して式 I

10



20

[式中、 R^1 から R^6 及び Y は請求項 1 に定義される通りである] の化合物を得て、望ましい場合には、得られた化合物を、薬学的に許容される塩に変換することを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

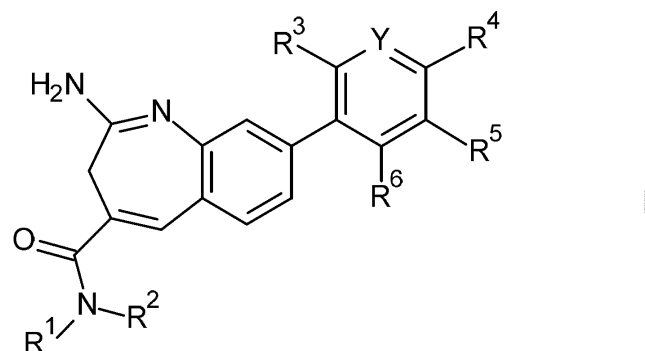
【0001】

本発明は、薬学的活性を有する新規のベンザゼピンスルホンアミド化合物、その製造、それを含有する薬学的組成物及び医薬としてのその使用可能性に関する。

30

【0002】

特に、本発明は、式



40

[式中、 R^1 から R^6 及び Y は後述の通りである] の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関する。

【0003】

化合物は TLR アゴニストである。さらに詳細には、化合物は、TLR 8 アゴニストであり、がん、自己免疫疾患、炎症、敗血症、アレルギー、喘息、移植片拒絶、移植片対宿主病、免疫不全、及び感染症の治療及び予防（例えばワクチン接種）に有用でありうる。

【0004】

50

Toll様受容体(TLR)は、樹状細胞、マクロファージ、単球、T細胞、B細胞、NK細胞及びマスト細胞のような免疫系の細胞上だけでなく、内皮細胞、上皮細胞、及び場合によっては腫瘍細胞といった様々な非免疫細胞上にも発現する膜貫通受容体のファミリーである(Kawai et al., *Immunity*, 2011, 34, 637-650, Kawai et al., *Nat. Immunol.*, 2010, 11, 373-384)。細菌及び真菌成分を認識するTLRは、細胞表面に発現し(即ちTLR1、2、4、5及び6)、一方、TLR3、7、8及び9のようなウイルス又は微生物の核酸を認識するものは、リソソーム内/ファゴソーム区画に局在化し(Hennessy et al. *Nat. Rev. Drug Discovery* 2010, 9, 293-307)、主に骨髄細胞系列の細胞により発現されることが分かっている。TLRのライゲーションは、特異的活性化配列と特異的TLR及び細胞型に対する応答とにより、NF- κ B及びIRF依存性経路を活性化させる。TLR7は、主にすべての樹状細胞のサブタイプに(DC及びここではpDC(形質細胞様DC)に高度に)発現され、IFN α の刺激時にB細胞内に誘導されうる(Beke redjian-Ding et al. *J. Immunology* 2005, 174:4043-4050)。TLR8発現はそれよりも単球、マクロファージ及び骨髄DCに制限される。MyD88を介したTLR8シグナル伝達は、細菌性の一本鎖RNA、小分子アゴニスト及び最近発見されたmicroRNAs(Chen et al. *RNA* 2013, 19:737-739)により活性化されうる。TLR8の活性化により、様々な炎症誘発サイトカイン、例えばIL-6、IL-12及びTNF- α が生成されると共に、共刺激分子、例えばCD80、CD86、及びケモカイン受容体の発現が亢進される(Cros et al. *Immunity* 2010, 33:375-386)。加えて、TLR8活性化は、初代ヒト単球内にI型インターフェロン(IFN α)を誘導することができる(Pang et al. *BMC Immunology* 2011, 12:55)。

【0005】

TLR7及びTLR8受容体両方の小分子アゴニスト、並びにワクチンアジュバント又はコンジュゲートとしての使用のために修飾されたアナログが、多くの特許文献において同定された(即ち国際公開第1992015582号、国際公開第2007024612号、国際公開第2009111337号、国際公開第2010093436号、国際公開第2011017611号、国際公開第2011068233号、国際公開第2011139348号、国際公開第2012066336号、国際公開第2012167081号、国際公開第2013033345号、国際公開第2013166110号、及び米国特許出願公開第2013202629号)。臨床経験が、主にTLR7アゴニストについて得られているが、高度に特異的なTLR8アゴニストの使用に焦点を当てた臨床研究は殆どない。これまで、FDA(米国食品医薬品局)に承認された小分子薬は、性器疣贅、浅在性基底細胞癌及び紫外線角化症の治療用外用剤としてのTLR7アゴニストイミキモド(ALDARATM)しかない。しかしながら、レシキモドのような早期TLR7アゴニストの全身への適用は、治療レベルにおける全般的なケモカインの刺激時に観察される許容不能な心毒性により断念された(Hollack, *Drug Discovery Today*, 2013, 1-4)。TLR8アゴニストに関する知識はあまり進歩しておらず、多くが早期混合TLR7/8アゴニスト様レシキモドに限られている。しかしながら、レシキモドアゴニストの場合、TLR7の刺激能はTLR8の活性化と比較して優れており、レシキモドの効果の大部分よりTLR7活性の効果の方が優れている。最近では、VTX-2337のようなTLR8に特異的な化合物がVentiriX Pharmaceuticalsによって記載され(即ち国際公開第2007024612号)、同時にTLR7を活性化させずにTLR8の特異的役割が初めて分析提供された。現在も、依然として小分子TLR8アゴニスト、特に力価又は選択性が向上したものが必要とされている。

【0006】

本発明は、がん、好ましくは固形腫瘍及びリンパ腫の治療における使用のため、及び特定の皮膚状態又は疾患、例えばアトピー性皮膚炎の治療、感染症、好ましくはウイルス性疾患の治療を含む他の用途のため、及びがん療法における使用のため又は自己免疫疾患の治療における連続刺激による受容体の脱感作により製剤化されたワクチンにおけるアジュバントとしての使用のための、この種の既知のTLR8アゴニストを上回る改善された細

10

20

30

40

50

胞力価を有するベンザゼピンを目的とする。

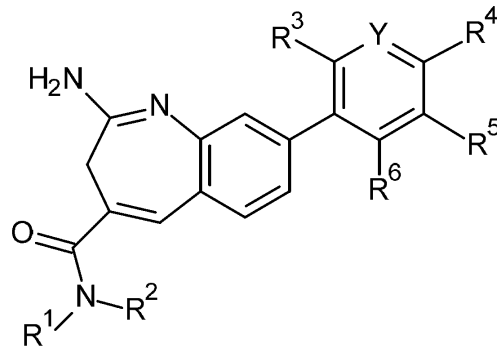
【 0 0 0 7 】

これら新規化合物は、VTX-2337のような既知のTLR8アゴニストと比較してTLR8の細胞力価が向上していることに注目されたい。加えて、これら化合物は、TLR8に対して高度に特異的であり、TLR7には低い活性しか有さないか、又は全く活性を有しない。したがって、これら化合物は、混合TLR7/8アゴニストと比較して、TLR8の発現パターンがより制限されていることにより全身投与の際に副作用が低減することから、有利な特性を有すると予測される。

【 発明の概要 】

【 0 0 0 8 】

本発明は、以下の式



I

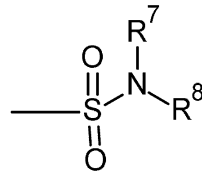
[式中、

R^1 及び R^2 は、同じであるか又は異なり、 C_{1-7} -アルキル、ヒドロキシ- C_{2-7} -アルキル、アミノ- C_{2-7} -アルキル、 C_{2-7} -アルケニル及び C_{3-7} -アルキニルからなる群より選択され；

R^3 は、水素又は C_{1-7} アルキルであり；

R^6 は、水素又は C_{1-7} アルキルであり；

R^4 及び R^5 の一方は、水素、 C_{1-7} -アルキル、ハロゲン- C_{1-7} -アルキル及び C_{1-7} -アルコキシからなる群より選択され、



R^4 及び R^5 の他方は

(ここで、 R^7 及び R^8 は同じであるか又は異なり、水素、 C_{1-7} -アルキル、ハロゲン- C_{1-7} -アルキル、ヒドロキシ- C_{1-7} -アルキル、ヒドロキシ- C_{1-7} -アルコキシ- C_{1-7} -アルキル、アミノ- C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルキル-アミノ- C_{1-7} -アルキル、アミノ- C_{1-7} -アルコキシ- C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルキル-アミノ- C_{1-7} -アルコキシ- C_{1-7} -アルキル、アミノ- C_{1-7} -アルキル-カルボニル及び C_{1-7} -アルキル-アミノ- C_{1-7} -アルキル-カルボニルからなる群より選択されるか、又は

R^7 及び R^8 は、それらが結合する窒素原子と共に、置換されていないか又はアミノ、 C_{1-7} -アルキル-アミノ、ヒドロキシ及びヒドロキシ- C_{1-7} -アルキルからなる群より選択される一つの基で置換されている4から6員の複素環であって、 R^{10} が水素、アミノ- C_{1-7} -アルキル及び C_{1-7} -アルキル-アミノ- C_{1-7} -アルキルからなる群より選択される、さらなる $N-R^{10}$ 基を含んでもよい4から6員の複素環を形成する)であり；

10

20

30

40

50

YはN又はCR⁹

(ここでR⁹は水素、C₁₋₇-アルキル及びハロゲン-C₁₋₇-アルキルからなる群より選択される)である]

のベンザゼピン-4-カルボキサミド化合物又はその薬学的に許容される塩に関する。

【0009】

本発明は、式Iの化合物の製造のための方法にも関する。

【0010】

本発明は、上述の式Iの化合物と薬学的に許容される担体及び/又はアジュバントとを含む薬学的組成物にも関する。

【0011】

本発明のさらなる態様は、TLRアゴニスト、特にTLR8アゴニストによって媒介されうる疾患の治療のための治療的活性物質としての式Iの化合物の使用である。したがって、本発明は、例えばがん及び自己免疫疾患又は感染症といったTLRアゴニストによって媒介されうる疾患の治療のための方法に関する。

【発明を実施するための形態】

【0012】

別途定義のない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるもの同一の意味を持つ。さらに、本発明を記載するために使用される様々な用語の意味及び範囲を説明及び定義するために、以下の定義を規定する。

【0013】

本出願に使用される命名法は、別途指示がない限りIUPACの体系的命名法に基づいている。

【0014】

用語「本発明の化合物」は、式(I)の化合物並びにその溶媒和物又は塩(例えば、薬学的に許容される塩)を指す。

【0015】

用語「置換基」は、親分子上の水素原子を置き換える一の原子又は原子群を意味する。

【0016】

用語「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、プロモ及びヨードを指し、フルオロ、クロロ及びプロモを特に対象とする。さらに詳細には、ハロゲンはフルオロを指す。

【0017】

用語「アルキル」は、単独で又は他の基と組み合わせて、1から20の炭素原子、詳細には1から16の炭素原子、さらに詳細には1から10の炭素原子の分枝又は直鎖の一価の飽和脂肪族炭化水素基を指す。さらに詳細には、用語「アルキル」は、後述するような低級アルキル基も含む。

【0018】

用語「低級アルキル」又は「C₁₋₇-アルキル」は、単独で又は組み合わせて、1から7の炭素原子を含む直鎖又は分枝鎖アルキル基、詳細には1から6の炭素原子を含む直鎖又は分枝鎖アルキル基、及びさらに詳細には1から4の炭素原子を含む直鎖又は分枝鎖アルキル基を意味する。直鎖及び分枝C₁₋₇アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、異性体ペンチル、異性体ヘキシル及び異性体ヘプチル、特にメチル及びエチルである。用語「C₂₋₇-アルキル」は、上記に定義されたような2から7の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルキル基を指すが、メチル又はメチレン基は含まない。

【0019】

用語「低級アルケニル」又は「C₂₋₇-アルケニル」は、オレフィン結合と、2から7、好ましくは3から6、特に好ましくは3から4の炭素原子とを含む、直鎖又は分枝鎖炭化水素残基を意味する。アルケニル基の例は、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル及びイソブテニル

10

20

30

40

50

、特に2-プロピニル(アリル)である。

【0020】

用語「低級アルキニル」又は「 C_{2-7} -アルキニル」は、三重結合と2から7の炭素原子とを含む直鎖又は分枝鎖炭化水素残基を意味する。低級アルキニル基の例は、エチニル及び1-プロピニル($-C \equiv C - CH_2$)である。

【0021】

用語「低級アルコキシ」又は「 C_{1-7} -アルコキシ」は、 R' が低級アルキルである基 $R' - O -$ を指し、用語「低級アルキル」は、前述の意味を有する。低級アルコキシ基の例は、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ及び*tert*-ブトキシ、特にメトキシである。

10

【0022】

用語「低級アルコキシアルキル」又は「 C_{1-7} -アルコキシ- C_{1-7} -アルキル」は、低級アルキル基の水素原子の少なくとも一つが低級アルコキシ基により置き換えられている、上記に定義された低級アルキル基を指す。特に興味深い低級アルコキシアルキル基は、メトキシメチル、2-メトキシエチル及び2-エトキシエチルであり、2-エトキシエチルが最も興味深い。

【0023】

用語ヒドロキシ又はヒドロキシルは、基-OHを意味する。

【0024】

用語「低級ヒドロキシアルキル」又は「ヒドロキシ- C_{1-7} -アルキル」は、低級アルキル基の水素原子の少なくとも一つがヒドロキシ基により置き換えられている、上記に定義された低級アルキル基を指す。特に興味深い低級ヒドロキシアルキル基には、ヒドロキシメチル又はヒドロキシエチルがある。

20

【0025】

用語「低級ヒドロキシアルコキシアルキル」又は「ヒドロキシ C_{1-7} -アルコキシ- C_{1-7} -アルキル」は、低級アルコキシ基の水素原子の少なくとも一つがヒドロキシ基により置き換えられている、上記に定義された低級アルコキシアルキル基を指す。特に興味深い低級ヒドロキシアルコキシアルキル基には2-ヒドロキシエトキシエチルがある。

【0026】

用語「低級ハロゲンアルキル」又は「ハロゲン- C_{1-7} -アルキル」は、低級アルキル基の水素原子の少なくとも一つがハロゲン原子、詳細にはフルオロ又はクロロ、さらに詳細にはフルオロにより置き換えられている、上記に定義された低級アルキル基を指す。特に興味深い低級ハロゲンアルキル基には、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、ジフルオロメチル及びクロロメチルがあり、トリフルオロメチルがより興味深い。

30

【0027】

用語「低級アルキルカルボニル」又は「 C_{1-7} -アルキルカルボニル」は、 R が上記に定義された低級アルキル基である、基- $C(O)-R$ を意味する。特に興味深い低級アルキルカルボニル基には、メチルカルボニル又はアセチルがある。

【0028】

「アミノ」は、基- NH_2 を指す。用語「 C_{1-7} -アルキルアミノ」は、 R が低級アルキルである基- NHR を意味し、用語「低級アルキル」は前述の意味を有する。用語「ジ- C_{1-7} -アルキルアミノ」は、 R 及び R' が上記に定義された低級アルキル基である基- NRR' を意味する。

40

【0029】

用語「低級アミノアルキル」又は「アミノ- C_{1-7} -アルキル」は、低級アルキル基の水素原子の少なくとも一つがアミノ基により置き換えられている、上記に定義された低級アルキル基を指す。特に興味深い低級アミノアルキル基には、アミノメチル又は2-アミノエチルがある。

【0030】

50

用語「低級アルキルアミノアルキル」又は「 C_{1-7} -アルキルアミノ- C_{1-7} -アルキル」は、低級アルキル基の水素原子の少なくとも一つが C_{1-7} -アルキルアミノ基により置き換えられている、上記に定義された低級アルキル基を指す。特に興味深い低級アルキルアミノアルキル基には、エチルアミノメチル又は2-エチルアミノエチルがある。

【0031】

用語「低級アミノアルコキシアルキル」又は「アミノ- C_{1-7} -アルコキシ- C_{1-7} -アルキル」は、低級アルコキシ基の水素原子の少なくとも一つがアミノ基により置き換えられている、上記に定義された低級アルコキシアルキル基を指す。特に興味深いアミノアルコキシアルキル基には、2-アミノエトキシメチル又は2-アミノエトキシエチルがある。

10

【0032】

用語「低級アルキルアミノ-アルコキシ-アルキル」又は「 C_{1-7} -アルキルアミノ- C_{1-7} -アルコキシ- C_{1-7} -アルキル」は、低級アルコキシ基の水素原子の少なくとも一つがアルキルアミノ基により置き換えられている、上記に定義された低級アルコキシアルキル基を指す。特に興味深い低級アルキルアミノアルコキシアルキル基には、2-メチルアミノエトキシメチル又は2-メチルアミノ-エトキシエチルがある。

【0033】

用語「低級アミノアルキルカルボニル」又は「アミノ- C_{1-7} -アルキルカルボニル」は、Rが上記に定義された低級アミノアルキル基である、基- $C(O)-R$ を意味する。特に興味深い低級アミノアルキルカルボニル基は2-アミノアセチルである。

20

【0034】

用語「低級アルキルアミノアルキルカルボニル」又は「 C_{1-7} -アルキル-アミノ- C_{1-7} -アルキルカルボニル」は、Rが上記に定義された低級アルキルアミノアルキル基である基- $C(O)-R$ を意味する。特に興味深い低級アルキルアミノアルキルカルボニル基は2-エチルアミノアセチルである。

【0035】

用語「ヘテロアリアル」は一般に、例えばピリジルといった、窒素、酸素及び/又は硫黄から選択される一つ、二つ、三つ又は四つの原子を含む芳香族5又は6員環を指す。用語「ヘテロアリアル」はさらに、一方又は両方の環が、窒素、酸素又は硫黄から選択される一つ、二つ又は三つの原子を含みうる、5から12の環原子を含む二環式芳香族基を指す。

30

【0036】

用語「薬学的に許容される」は、通常安全且つ非毒性の、生物的にもそれ以外の理由でも望ましくないものでない薬学的組成物であって、獣医並びにヒトの薬学的用途のために許容される薬学的組成物の調製において有用な物質の特性を意味する。

【0037】

式Iの化合物は、薬学的に許容される塩を形成することができる。用語「薬学的に許容される塩」は、生物学的効果と、遊離塩基又は遊離酸の特性とを保持する塩であって、生物学的に又はそれ以外の理由で望ましくないものではないものを指す。薬学的に許容される塩は、酸付加塩及び塩基付加塩の両方を含む。塩は、例えば、生理学的に適合する鉱酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸、亜硫酸又はリン酸；又は有機酸、例えばメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、乳酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、 fumaric acid、マレイン酸、マロン酸、酒石酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、エンボン酸 (embonic acid)、コハク酸又はサリチル酸との式Iの化合物の酸付加塩である。加えて、薬学的に許容される塩は、遊離酸に対する無機塩基又は有機塩基の付加により調製されうる。無機塩基に由来する塩には、限定されないが、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、銅、マンガン及びアルミニウム塩などが含まれる。有機塩基に由来する塩には、限定されないが、一級、二級、及び三

40

50

級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、及び塩基性イオン交換樹脂、例えばイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン (ethylene diamine)、グルコサミン、メチルグルカミン、テオプロミン、ピペラジン、N-エチルピペリジン、ピペリジン及びポリアミン樹脂が含まれる。式 I の化合物は、両性イオンの形態で存在することもできる。特に興味深い式 I の化合物の薬学的に許容される塩は、ナトリウム塩又は四級アミンを含む塩である。

【0038】

式 I の化合物は、溶媒和、例えば水和されてもよい。溶媒和は、製造プロセスの過程で行うことができるか、又は、例えば式 I の初期無水化合物の吸湿性の結果として起こりうる (水和)。用語「薬学的に許容される塩」には、生理的に許容される溶媒和物も含まれる。

10

【0039】

用語「アゴニスト」は、例えば Goodman and Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7th ed." in page 35, Macmillan Publ. Company, Canada, 1985 に定義される別の化合物又は受容体部位の活性を亢進させる化合物を意味する。「完全アゴニスト」は完全応答をもたらすが、「部分アゴニスト」は、受容体集団全体を占めるときでさえ完全活性化をもたらすことはない。「逆アゴニスト」はアゴニストの効果とは逆の効果をもたらすが、同じ受容体結合部位に結合する。

20

【0040】

用語「半数効果濃度」(EC₅₀) は、特定の *in vivo* 効果の最大値の 50% を得るために必要な特定の化合物の血漿濃度を意味する。

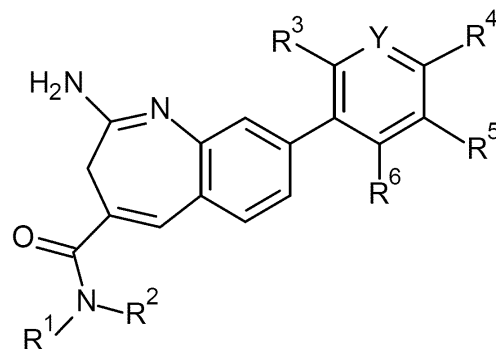
【0041】

「治療的に有効な量 (治療の有効量)」という用語は、対象に投与されたとき、本明細書に記載の (i) 特定の疾患、状態、又は障害を治療又は予防する、(ii) 特定の疾患、状態、又は障害の一又は複数の症候を軽減、改善又は排除する、又は (iii) 特定の疾患、状態、又は障害の一又は複数の症候の開始を防止する又は遅らせる、本発明の化合物の量を意味する。治療の有効量は、化合物、治療される病状、治療される重症度又は疾患、対象の年齢及び相対的健康度、投与の経路及び形態、担当の医師又は獣医師の判断、及び他の要員に応じて変化するだろう。

30

【0042】

詳細には、本発明は、式



I

40

[式中、

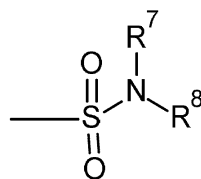
R¹ 及び R² は、同じであるか又は異なり、C₁₋₇-アルキル、ヒドロキシ-C₂₋₇-アルキル、アミノ-C₂₋₇-アルキル、C₂₋₇-アルケニル及び C₃₋₇-アルキニルからなる群より選択され；

R³ は、水素又は C₁₋₇ アルキルであり；

R⁶ は、水素又は C₁₋₇ アルキルであり；

50

R⁴ 及び R⁵ の一方は、水素、C₁₋₇-アルキル、ハロゲン-C₁₋₇-アルキル及び C₁₋₇-アルコキシからなる群より選択され、
R⁴ 及び R⁵ の他方は



(ここで、R⁷ 及び R⁸ は、同じであるか又は異なり、水素、C₁₋₇-アルキル、ハロ 10
ゲン-C₁₋₇-アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₇-アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₇-
アルコキシ-C₁₋₇-アルキル、アミノ-C₁₋₇-アルキル、C₁₋₇-アルキル-
アミノ-C₁₋₇-アルキル、アミノ-C₁₋₇-アルコキシ-C₁₋₇-アルキル、C₁₋₇-
アルキル-アミノ-C₁₋₇-アルコキシ-C₁₋₇-アルキル、アミノ-C₁₋₇-
アルキル-カルボニル及び C₁₋₇-アルキル-アミノ-C₁₋₇-アルキル-カ
ルボニルからなる群より選択されるか、又は

R⁷ 及び R⁸ は、それらが結合する窒素原子と共に、置換されていないか又はアミノ、C 20
C₁₋₇-アルキル-アミノ、ヒドロキシ及びヒドロキシ-C₁₋₇-アルキルからなる群
より選択される一つの基で置換されている 4 から 6 員の複素環であって、R¹⁰ が水素、
アミノ-C₁₋₇-アルキル及び C₁₋₇-アルキル-アミノ-C₁₋₇-アルキルから
なる群より選択される、さらなる N-R¹⁰ 基を含んでもよい 4 から 6 員の複素環を形成
する) であり；

Y は N 又は C R⁹

(ここで、R⁹ は、水素、C₁₋₇-アルキル及びハロゲン-C₁₋₇-アルキルからなる 30
群より選択される) である]

の化合物又はその薬学的に許容される塩に関する。

【0043】

一態様では、本発明は、R¹ が C₁₋₇-アルキルである式 I の化合物に関する。

【0044】

特に、本発明は、R¹ がプロピルである式 I の化合物に関する。 30

【0045】

別の態様では、本発明は、R² が C₁₋₇-アルキルである式 I の化合物に関する。

【0046】

一態様では、本発明は、R¹ 及び R² が C₁₋₇-アルキル、特にプロピルである、式 40
I の化合物に関する。

【0047】

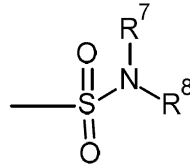
さらなる態様では、本発明は、R³ 及び R⁶ が水素である式 I の化合物に関する。

【0048】

一態様では、本発明は、R⁶ が C₁₋₇-アルキル、特にメチルである、式 I の化合物 40
に関する。

【0049】

別の態様では、本発明は、R⁴ が、水素、C₁₋₇-アルキル、ハロゲン-C₁₋₇-
アルキル及び C₁₋₇-アルコキシからなる群より選択され、
R⁵ が、



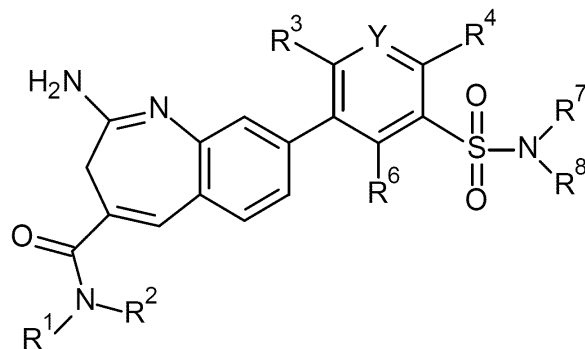
(ここで、 R^7 及び R^8 は、同じであるか又は異なり、水素、 C_{1-7} -アルキル、ハロゲン- C_{1-7} -アルキル、ヒドロキシ- C_{1-7} -アルキル、ヒドロキシ- C_{1-7} -アルコキシ- C_{1-7} -アルキル、アミノ- C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルキル-アミノ- C_{1-7} -アルキル、アミノ- C_{1-7} -アルコキシ- C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルキル-アミノ- C_{1-7} -アルコキシ- C_{1-7} -アルキル、アミノ- C_{1-7} -アルキル-カルボニル及び C_{1-7} -アルキル-アミノ- C_{1-7} -アルキル-カルボニルからなる群より選択されるか、又は

R^7 及び R^8 は、それらが結合する窒素原子と共に、置換されていないか又はアミノ、 C_{1-7} -アルキル-アミノ、ヒドロキシ及びヒドロキシ- C_{1-7} -アルキルからなる群より選択される一つの基で置換されている4から6員の複素環であって、 R^{10} が水素、アミノ- C_{1-7} -アルキル及び C_{1-7} -アルキル-アミノ- C_{1-7} -アルキルからなる群より選択される、さらなる $N-R^{10}$ 基を含んでもよい4から6員の複素環を形成する)

である、式 I の化合物に関する。

【0050】

これらは、式 I a :

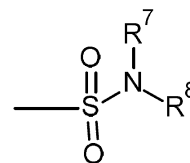


I-a

の化合物である。

【0051】

さらなる態様では、本発明は、 R^5 が、水素、 C_{1-7} -アルキル、ハロゲン- C_{1-7} -アルキル及び C_{1-7} -アルコキシからなる群より選択され、 R^4 が、



(ここで、 R^7 及び R^8 は、同じであるか又は異なり、水素、 C_{1-7} -アルキル、ハロゲン- C_{1-7} -アルキル、ヒドロキシ- C_{1-7} -アルキル、ヒドロキシ- C_{1-7} -アルコキシ- C_{1-7} -アルキル、アミノ- C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルキル-アミノ- C_{1-7} -アルキル、アミノ- C_{1-7} -アルコキシ- C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルキル-アミノ- C_{1-7} -アルコキシ- C_{1-7} -アルキル、アミノ- C_{1-7} -アルキル-カルボニル及び C_{1-7} -アルキル-アミノ- C_{1-7} -アルキル-カルボニルからなる群より選択されるか、又は

10

20

30

40

50

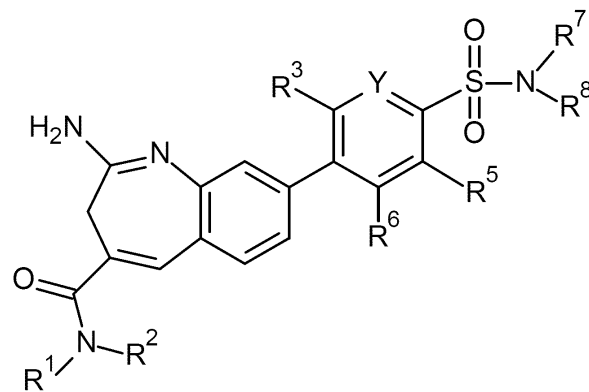
C_{1-7} -アルキル-アミノ- C_{1-7} -アルコキシ- C_{1-7} -アルキル、アミノ- C_{1-7} -アルキル-カルボニル及び C_{1-7} -アルキル-アミノ- C_{1-7} -アルキル-カルボニルからなる群より選択されるか、又は

R^7 及び R^8 は、それらが結合する窒素原子と共に、置換されていないか又はアミノ、 C_{1-7} -アルキル-アミノ、ヒドロキシ及びヒドロキシ- C_{1-7} -アルキルからなる群より選択される一つの基で置換されている4から6員の複素環であって、 R^{10} が水素、アミノ- C_{1-7} -アルキル及び C_{1-7} -アルキル-アミノ- C_{1-7} -アルキルからなる群より選択される、さらなるN- R^{10} 基を含んでもよい4から6員の複素環を形成する)

である、式Iの化合物に関する。

【0052】

これらは、式I b :



I-b

の化合物である。

【0053】

一態様では、本発明は、 R^7 及び R^8 が、同じであるか又は異なり、水素、 C_{1-7} -アルキル、ハロゲン- C_{1-7} -アルキル、ヒドロキシ- C_{1-7} -アルキル、ヒドロキシ- C_{1-7} -アルコキシ- C_{1-7} -アルキル、アミノ- C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルキル-アミノ- C_{1-7} -アルキル、アミノ- C_{1-7} -アルコキシ- C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルキル-アミノ- C_{1-7} -アルコキシ- C_{1-7} -アルキル、アミノ- C_{1-7} -アルキル-カルボニル及び C_{1-7} -アルキル-アミノ- C_{1-7} -アルキル-カルボニルからなる群より選択される、式Iの化合物に関する。

【0054】

特に、本発明は、 R^7 及び R^8 が同じであるか又は異なり、水素、 C_{1-7} -アルキル、ヒドロキシ- C_{1-7} -アルキル及びヒドロキシ- C_{1-7} -アルコキシ- C_{1-7} -アルキルからなる群より選択される、式Iの化合物に言及する。

【0055】

別の態様では、本発明は、 R^7 及び R^8 が、それらが結合する窒素原子と共に、置換されていないか又はアミノ、 C_{1-7} -アルキル-アミノ、ヒドロキシ及びヒドロキシ- C_{1-7} -アルキルからなる群より選択される一つの基で置換されている4から6員の複素環であって、 R^{10} が水素、アミノ- C_{1-7} -アルキル及び C_{1-7} -アルキル-アミノ- C_{1-7} -アルキルからなる群より選択される、さらなるN- R^{10} 基を含んでもよい4から6員の複素環を形成する、式Iの化合物に関する。

【0056】

特定の態様では、本発明は、 R^7 及び R^8 が、それらが結合する窒素原子と共に、アミノ、ヒドロキシ及びヒドロキシ- C_{1-7} -アルキルからなる群より選択される一つの基で置換されている4から6員の複素環を形成する、式Iの化合物に言及する。

【0057】

10

20

30

40

50

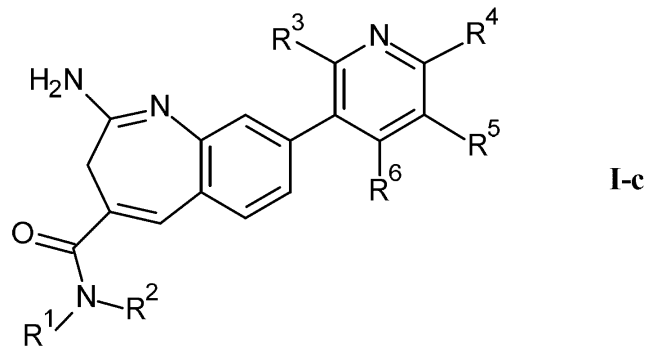
特に、本発明は、 R^7 及び R^8 が、それらが結合する窒素原子と共に、ヒドロキシ及びヒドロキシ - C_{1-7} - アルキルからなる群より選択される一つの基で置換されている4から6員の複素環を形成する、式 I の化合物に関する。

【0058】

別の態様では、本発明は、 R^7 及び R^8 が、それらが結合する窒素原子と共に、置換されていないか又はアミノ、ヒドロキシ及びヒドロキシ - C_{1-7} - アルキルからなる群より選択される基で置換されている5員の複素環を形成する、式 I の化合物に関する。

【0059】

本発明はさらに、 Y が N である式 I の化合物、即ち式 I - c :



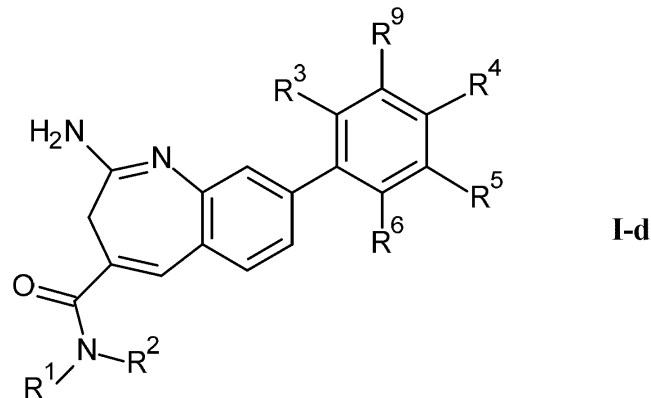
10

20

の化合物に関する。

【0060】

さらなる態様では、本発明は、 Y が CR^9 であり、 R^9 が水素、 C_{1-7} - アルキル及びハロゲン - C_{1-7} - アルキルからなる群より選択される、式 I の化合物に関する。これらは、式 I - d :



30

の化合物である。

【0061】

本発明による式 I の特定の化合物は以下 :

2 - アミノ - N, N - ジプロピル - 8 - (3 - スルファモイルフェニル) - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド、

2 - アミノ - 8 - [3 - (2 - ヒドロキシエチルスルファモイル) フェニル] - N, N - ジプロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド、

2 - アミノ - N, N - ジプロピル - 8 - (3 - ピロリジン - 1 - イルスルホニルフェニル) - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド、

2 - アミノ - N, N - ジプロピル - 8 - (5 - スルファモイル - 3 - ピリジル) - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド、

2 - アミノ - 8 - [3 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) スルホニルフェニル] - N, N - ジプロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド、

40

50

- 2 - アミノ - 8 - [4 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) スルホニルフェニル]
- N , N - ジプロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド、
- 2 - アミノ - 8 - [3 - [(3 R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル] スルホニル
フェニル] - N , N - ジプロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド、
- 2 - アミノ - 8 - [3 - [(3 S) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル] スルホニル
フェニル] - N , N - ジプロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド、
- 2 - アミノ - 8 - [3 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) スルホニルフェニル]
- N , N - ジプロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド、
- 2 - アミノ - 8 - [3 - [2 - ヒドロキシエチル (メチル) スルファモイル] フェニル]
- N , N - ジプロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド、 10
- 2 - アミノ - 8 - [3 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エチルスルファモイル] フェ
ニル] - N , N - ジプロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド、
- 2 - アミノ - 8 - [3 - (6 - ヒドロキシヘキシルスルファモイル) フェニル] - N , N
- ジプロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド、
- 2 - アミノ - 8 - [3 - [(4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジル) スルホニル] フェニル]
- N , N - ジプロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド、
- 2 - アミノ - 8 - [3 - [(3 R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル] スルホニル
- 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N , N - ジプロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピ
ン - 4 - カルボキサミド、
- 2 - アミノ - 8 - [3 - [(3 R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル] スルホニル 20
- 4 - メトキシ - フェニル] - N , N - ジプロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カル
ボキサミド、
- 2 - アミノ - 8 - [3 - [3 - (ヒドロキシメチル) アゼチジン - 1 - イル] スルホニル
フェニル] - N , N - ジプロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド、
- 2 - アミノ - 8 - [3 - [[(3 R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジル] スルホニル]
フェニル] - N , N - ジプロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド、
- 2 - アミノ - 8 - [3 - [[(3 S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジル] スルホニル]
フェニル] - N , N - ジプロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド、
- 2 - アミノ - 8 - [3 - [(3 R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル] スルホニル
- 2 - メチル - フェニル] - N , N - ジプロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボ 30
キサミド、
- 2 - アミノ - 8 - (5 - ピペラジン - 1 - イルスルホニル - 3 - ピリジル) - N , N - ジ
プロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド、
- 2 - アミノ - 8 - (3 - ピペラジン - 1 - イルスルホニルフェニル) - N , N - ジプロピ
ル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド、
- 2 - アミノ - 8 - [5 - (3 - アミノピロリジン - 1 - イル) スルホニル - 3 - ピリジル
] - N , N - ジプロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド、
- 2 - アミノ - 8 - [3 - [(3 R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル] スルホニル
- 5 - メチル - フェニル] - N , N - ジプロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボ 40
キサミド、
- 及びその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 6 2 】

特に、本発明は、以下の式 I の化合物：

- 2 - アミノ - N , N - ジプロピル - 8 - (3 - ピロリジン - 1 - イルスルホニルフェニル)
- 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド、
- 2 - アミノ - 8 - [3 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) スルホニルフェニル]
- N , N - ジプロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド、
- 2 - アミノ - 8 - [4 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) スルホニルフェニル]
- N , N - ジプロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド、
- 2 - アミノ - 8 - [3 - [(3 R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル] スルホニル 50

- 5 - (トリフルオロメチル)フェニル] - N, N - ジプロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド、
 2 - アミノ - 8 - [3 - [[(3 R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジル] スルホニル] フェニル] - N, N - ジプロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド、
 2 - アミノ - 8 - [3 - [[(3 S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジル] スルホニル] フェニル] - N, N - ジプロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド、
 2 - アミノ - 8 - (3 - ピペラジン - 1 - イルスルホニルフェニル) - N, N - ジプロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド、
 及びその薬学的に許容される塩に関する。

【 0 0 6 3 】

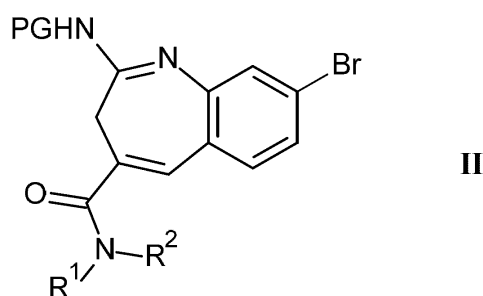
10

本発明における一般式 I の化合物を官能基において誘導体化し、*in vivo* で親化合物に戻るように変換できる誘導体を提供できることを理解されたい。*in vivo* で一般式 I の親化合物を生成することのできる、生理学的に許容され且つ代謝的に信頼性の高い誘導体も、本発明の範囲内に含まれる。

【 0 0 6 4 】

本発明のさらなる態様は、上記に定義される式 I の化合物の製造のための方法であり、この方法は、

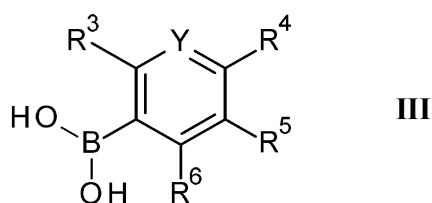
a) 式 (I I)



20

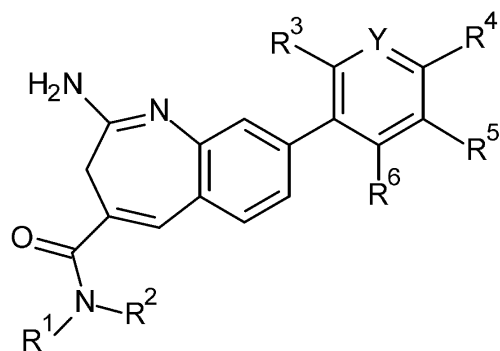
[式中、 R^1 、及び R^2 は上記に定義される通りであり、PG は保護基である] の化合物を、式 I I I

30



[式中、 R^3 から R^6 及び Y は上記に定義される通りである] の化合物と、塩基性条件下で Pd 触媒の存在下においてカップリングさせ、保護基 PG を酸性条件下で除去して式 I

40

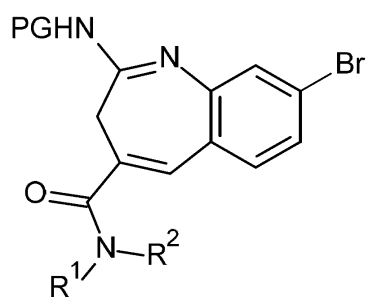


I

10

[式中、 R^1 から R^6 及び Y は上記に定義される通りである] の化合物を得て、望ましい場合には、得られた化合物を薬学的に許容される塩に変換すること、又は

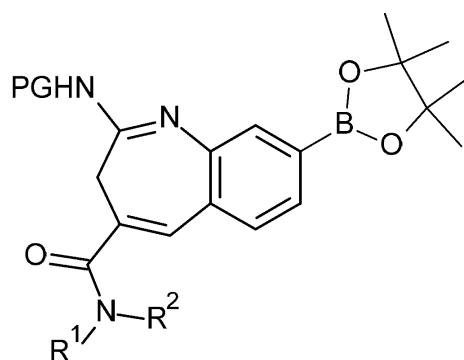
b) 式 I I



II

20

[式中、 R^1 及び R^2 は上記に定義される通りであり、 PG は保護基である] の化合物を、ビス(ピナコラート)ジボロンと、塩基性条件下で Pd 触媒の存在下において反応させて式 V

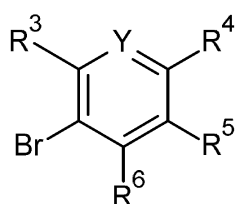


V

30

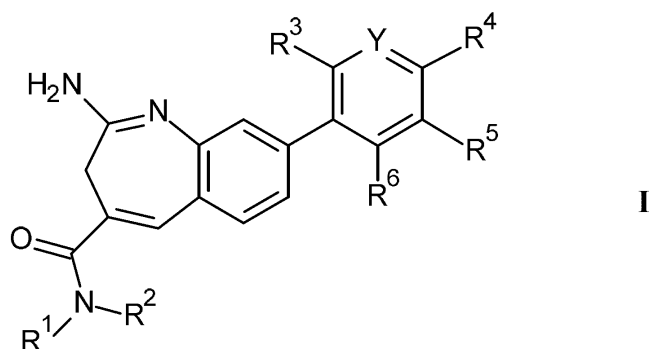
[式中、 R^1 及び R^2 は上記に定義される通りであり、 PG は保護基である] のボロン酸エステルを得て、化合物 V を塩基性条件下で Pd 触媒の存在下において式

40



VI

[式中、 R^3 から R^6 及び Y は上記に定義される通りである] の臭化物とカップリングさせ、保護基 PG を酸性条件下で除去して式 I



I

【式中、 R^1 から R^6 及び Y は上記に定義される通りである】の化合物を得て、望ましい場合には、得られた化合物を薬学的に許容される塩に変換することを含む。

【0065】

特に、適切な保護基 PG は、 Boc (tert-ブトキシカルボニル)、ベンジル (Bz) 及びベンシルオキシカルボニル (Cbz) から選択されるアミノ保護基である。特に、保護基は Boc である。

【0066】

「酸性条件下において保護基 PG を除去すること」とは、被保護化合物を、適切な溶媒中において酸で処理することを意味し、例えばジクロロメタン (DCM) のような溶媒中においてトリフルオロ酢酸 (TFA) を用いることができる。

【0067】

塩基性条件下とは、塩基、特に炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、及び水酸化ナトリウムからなる群より選択される特定の塩基を意味する。典型的な溶媒は、1,4-ジオキサン、トルエン、 THF 、ジメチルホルムアミド及び水と有機溶媒の混合物からなる群より選択される。

【0068】

用語「 Pd 触媒」は、鈴木カップリングに使用するために適切な任意の $Pd(0)$ 触媒を指す。鈴木カップリングに適切な Pd 触媒の例は、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ 及び $Pd(dppf)_2Cl_2$ からなる群より選択される。

【0069】

本発明はさらに、上記に定義される方法により得られる上記に定義される式 I の化合物に関する。

【0070】

本発明の化合物は、任意の一般的な方法によって調製され得る。これらの化合物及びその出発物質を合成するための適切な方法を下記のスキーム並びに実施例において提供する。特に断らない限り、すべての置換基、特に R^1 から R^6 及び Y は、上記で定義した通りである。また、明示的に別段の記載がない限り、すべての反応、反応条件、略語及び記号は、有機化学の当業者によく知られている意味を有する。

【0071】

式 I の化合物を調製するための一般的な合成経路を以下のスキーム 1 に示す。

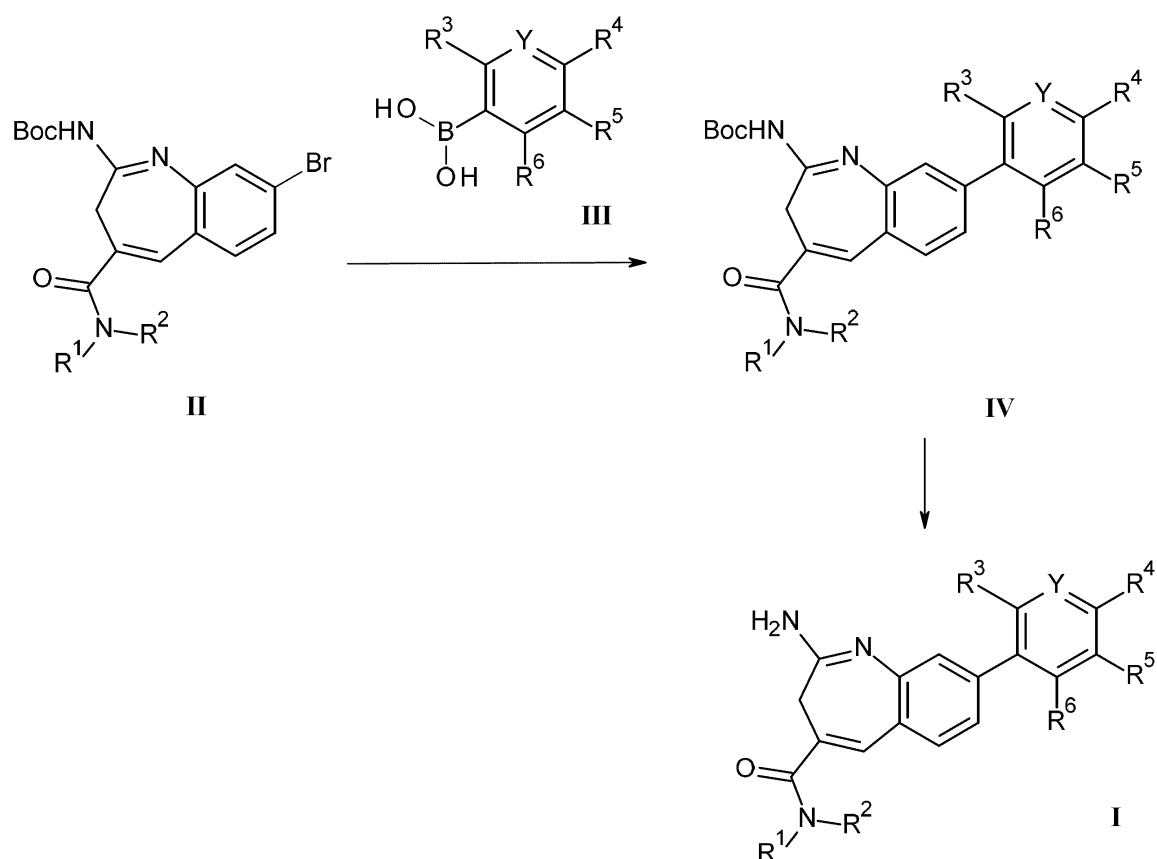
10

20

30

40

スキーム 1



10

20

【0072】

式 I の化合物は、スキーム 1 に従って調製される。臭化物 II とボロン酸 III との鈴木カップリングにより化合物 IV が得られる。化合物 IV の Boc 脱保護により式 I の化合物が得られる。

30

【0073】

スキーム 3 に記載される化合物 G と同様にして調製された臭化物 II と、選択されたアリール又はヘテロアリールボロン酸 III との、例えば 1, 4 - ジオキサンのような溶媒中において $Pd(dppf)_2Cl_2$ を触媒として用いる、炭酸ナトリウムのような塩基の存在下における窒素雰囲気下及び周囲温度以上での Pd を介した鈴木カップリングにより、化合物 IV が得られる。

【0074】

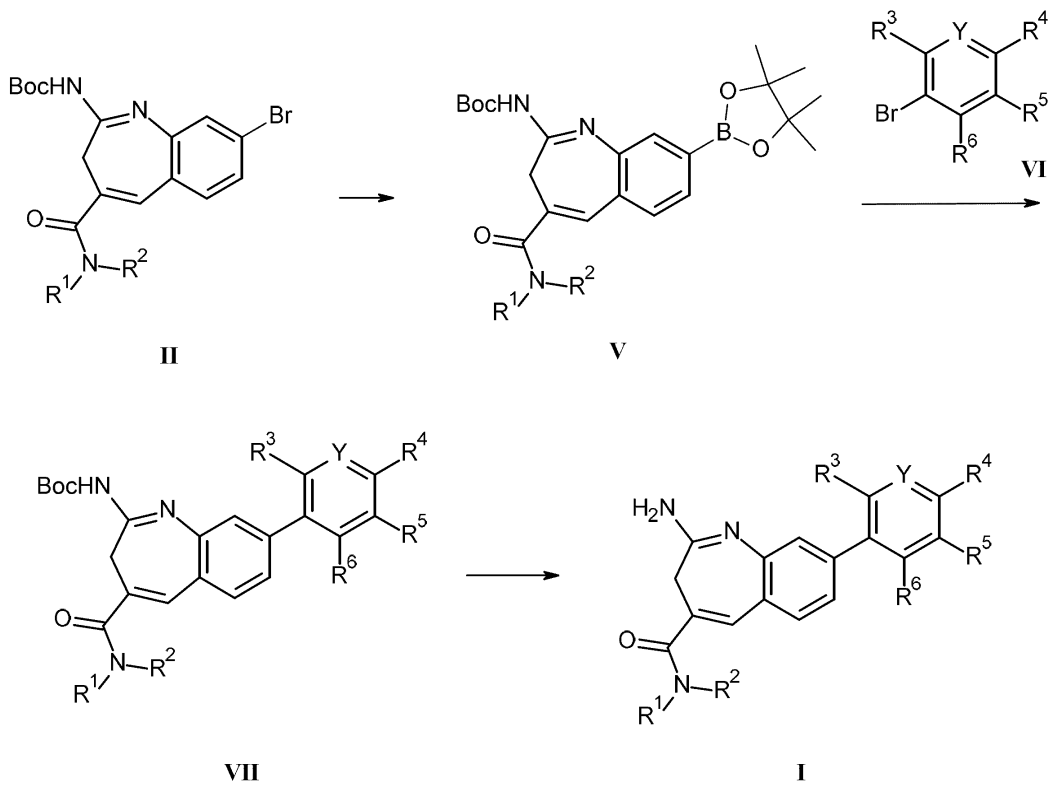
式 I の化合物は、ジクロロメタン中において TFA を用いた化合物 IV の Boc 脱保護とそれに続く分取 HPLC による精製により調製することができる。

【0075】

式 I の化合物 I の調製のための別の一般的な合成経路をスキーム 2 に示す。

40

スキーム 2



10

20

【0076】

式 I の化合物は、スキーム 2 に従って調製することもできる。アリール臭化物 I I のパラジウム触媒性の変換により、アリールボロン酸エステル V が得られる。ボロン酸ピナコールエステル V と選択されたアリール臭化物又はヘテロアリール臭化物 V I との鈴木カップリングにより、化合物 V I I が得られる。化合物 V I I の B o c 脱保護により式 I の化合物が得られる。

30

【0077】

ボロン酸ピナコールエステル V は、ビス(ピナコラート)ジボロンを含む臭化物 I I と $Pd(dppf)_2Cl_2$ とを、窒素雰囲気下において高温で反応させることにより調製することができる。反応は、典型的には数時間にわたり、1,4-ジオキサンのような溶媒中において行われ、溶液としての化合物 V が得られ、得られた化合物は次の工程に直接使用される。

【0078】

ボロン酸ピナコールエステルの上記溶液 V を、別の選択されたアリール臭化物又はヘテロアリール臭化物 V I と、窒素雰囲気下において典型的な鈴木カップリング条件(触媒性 $Pd(dppf)_2Cl_2$ 、炭酸ナトリウム及び高温)を用いて数時間にわたりさらに反応させる。クロマトグラフ精製後に化合物 V I I が得られる。

40

【0079】

式 I の化合物は、ジクロロメタン中において T F A を用いた化合物 V I I の B o c 脱保護とそれに続く分取 H P L C による精製により調製することができる。

【0080】

出発物質の一つが、一又は複数の反応工程の反応条件下において反応性であるか又は安定でない一又は複数の官能基を含有する場合、適切な保護基(PG)(例えば T.W. Greene et al., Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3rd edition に記載)を、当技術分野で周知の方法を適用する重要な工程の前に導入することができる。このような保護基は、合成の後期の工程において、当技術分野

50

で既知の標準的な方法を用いて除去することができる。

【0081】

式の一又は複数の化合物がキラル中心を含有する場合、式Iの化合物は、ジアステレオマー又はエナンチオマーの混合物として得ることができ、これは、当技術分野で周知の方法、例えば(キラルな)HPLC又は結晶化により分離することができる。ラセミ化合物は、例えば、結晶化によって又はキラルな吸着剤又はキラルな溶出剤を用いた特定のクロマトグラフ法による鏡像異性体の分離によって、ジアステレオマー塩を経てその鏡像異性体に分離することができる。

【0082】

上述のように、本発明の式Iの化合物は、TLRアゴニストによって媒介される疾患の治療のための、特にTLR8アゴニストによって媒介される疾患の治療のための医薬として使用することができる。

10

【0083】

本発明において定義される化合物は、*in vitro*での細胞アッセイにおけるTLR8受容体のアゴニストである。したがって、本発明の化合物は、TLR8アゴニストを介した免疫系の活性化から恩恵を受けうる疾患又は医学的状態の治療において、潜在的に有用な薬剤であることが期待される。それらは、がん、自己免疫疾患、炎症、敗血症、アレルギー、喘息、移植片拒絶、移植片対宿主病、免疫不全、及び感染症といった疾患の治療又は予防において有用である。

【0084】

20

さらに詳細には、本発明の式Iの化合物は、腫瘍学において有用であり、即ち膀胱がん、頭部及び頸部のがん、前立腺がん、結腸直腸がん、腎臓がん、乳がん、肺がん、卵巣がん、子宮頸がん、肝臓がん、膵臓がん、腸及び結腸がん、胃がん、甲状腺がん、メラノーマ、皮膚及び脳の腫瘍、並びに骨髄に影響する悪性腫瘍、例えば白血病、及びリンパ増殖性系に影響する悪性腫瘍、例えばホジキン及び非ホジキンリンパ腫を含む、一般的ながんの治療に使用することができ、これには転移性がん及び腫瘍再発、並びにパラネオプラスチック症候群の予防(例えばワクチン接種)及び治療が含まれる。

【0085】

本発明の式Iの化合物は、自己免疫疾患の治療にも有用である。「自己免疫疾患」は、個体自身の組織若しくは器官から生じた疾患又は障害、又はそれらに対する疾患又は障害、又はその同時分離若しくは症状発現、又はそれらから結果として生じた状態である。「自己免疫疾患」は、器官特異的な疾患(即ち、免疫応答が、内分泌系、造血系、皮膚、心肺系、胃腸及び肝系、腎系、甲状腺、耳、神経筋系、中枢神経系などといった器官系に特異的に向けられるもの)、又は多臓器系に影響しうる全身性疾患(例えば、全身性紅斑性狼瘡(SLE)、関節リウマチ、多発筋炎など)でありうる。特定の態様では、自己免疫疾患は、皮膚、筋組織及び/又は結合組織に関連付けられる。

30

【0086】

特定の自己免疫疾患には、自己免疫性リウマチ疾患(例えば、関節リウマチ、シェーグレン症候群、強皮症、狼瘡、例えばSLE及びループス腎炎、多発筋炎/筋炎、低温型グロブリン血症、抗リン脂質抗体症候群及び乾癬性関節炎)、自己免疫胃腸及び肝障害(例えば、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎及びクローン病)、自己免疫胃炎及び悪性貧血、自己免疫肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、及びセリアック病)、脈管炎(例えば、チャージシュトラウス症候群を含むANCA陰性脈管炎及びANCA関連脈管炎、ウェグナー肉芽腫症、及び顕微鏡的多発性動脈炎)、自己免疫性神経障害(例えば、多発性硬化症、眼球クローヌス・ミオクローヌス運動失調、重症筋無力症、視神経脊髄炎、パーキンソン病、アルツハイマー病、及び自己免疫多発ニューロパチー)、腎性障害(例えば、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、及びベルガー病)、自己免疫皮膚病(例えば、乾癬、じんましん(*urticaria*、*hives*)、尋常性天疱瘡、水疱性類天疱瘡、及び皮膚紅斑性狼瘡)、血液障害(例えば、血小板減少性紫斑病、血栓性血小板減少性紫斑病、輸血後紫斑病、及び自己免疫性溶血性貧血)、アテローム性動脈硬化症、プ

40

50

ドウ膜炎、自己免疫聴覚疾患（例えば、内耳疾患及び聴覚損失）、ベーチェット病、レイノー症候群、臓器移植、及び自己免疫内分泌障害（例えば、糖尿病関連自己免疫疾患、例えばインスリン依存性糖尿病（I D D M）、アジソン病、及び自己免疫甲状腺疾患（例えば、グレース病及び甲状腺炎））、アレルギー症状及び応答、食物アレルギー、薬物アレルギー、昆虫アレルギー、希少なアレルギー症状、例えば肥満細胞症、アレルギー反応、アレルギー性若しくはアトピー性湿疹を含む湿疹、喘息、例えば気管支喘息及び自己免疫喘息、骨髄細胞及びT細胞の浸潤を伴う症状及び慢性的炎症応答が含まれる。

【0087】

本発明の式Iの化合物は、感染症の治療にも有用である。したがって、この化合物は、ウイルス性疾患、特にパピローマウイルス、例えばヒトパピローマウイルス（HPV）及び性器疣贅、一般的疣贅及び足底疣贅を引き起こすもの、単純ヘルペスウイルス（HSV）、伝染性軟属腫、B型肝炎ウイルス（HBV）、C型肝炎ウイルス（HCV）、デングウイルス、痘瘡ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、サイトメガロウイルス（CMV）、水痘帯状疱疹ウイルス（VZV）、ライノウイルス、エンテロウイルス、アデノウイルス、コロナウイルス（例えば SARS）、インフルエンザ、おたふくかぜ及びパラインフルエンザからなる群より選択されるウイルスの感染により引き起こされる疾患の治療において有用でありうる。

10

【0088】

この化合物は、細菌性疾患、特にマイコバクテリウム、例えばマイコバクテリウム結核、マイコバクテリウムアビウム及びマイコバクテリウムレプレからなる群より選択される細菌の感染により引き起こされる疾患の治療においても有用でありうる。本発明の式Iの化合物はさらに、他の感染症、例えばクラミジア、真菌性疾患、特にカンジダ症、アスペルギルス症及びクリプトコックス髄膜炎からなる群より選択される真菌性疾患、並びに寄生虫病、例えばニューモシスティスーカリニ、肺炎、クリプトスポリジウム症、ヒストプラズマ症、トキソプラズマ症、トリマノソーマ感染及びリーシュマニア症の治療においても有用でありうる。

20

【0089】

したがって、「TLRアゴニストによって媒介される疾患」という表現は、TLR8アゴニストでの免疫系の活性化により治療されうる疾患、例えばがん、自己免疫疾患、炎症、敗血症、アレルギー、喘息、移植片拒絶、移植片対宿主病、免疫不全、及び感染症を意味する。特に、「TLRアゴニストによって媒介される疾患」という表現は、がん、自己免疫疾患、炎症、敗血症、アレルギー、喘息、移植片拒絶、移植片対宿主病、免疫不全、及び感染症を意味する。特に、「TLRアゴニストによって媒介される疾患」という表現は、がん又は感染症を意味する。

30

【0090】

特定の態様では、「TLRアゴニストにより媒介される」という表現は、膀胱がん、頭部及び頸部のがん、肝臓がん、前立腺がん、結腸直腸がん、腎臓がん、乳がん、肺がん、卵巣がん、子宮頸がん、膵臓がん、腸及び結腸がん、胃がん、甲状腺がん、メラノーマ、皮膚及び脳の腫瘍及び骨髄に影響する悪性腫瘍、例えば白血病、及びリンパ増殖性系に影響する悪性腫瘍、例えばホジキン及び非ホジキンリンパ腫からなる群より選択されるがんに関し、これには転移性がん及び腫瘍再発、並びにパラネオプラスチック症候群の予防（例えばワクチン接種）及び治療が含まれる。

40

【0091】

本発明はまた、上記に定義された式Iの化合物と薬学的に許容される担体及び/又はアジュバントとを含む薬学的組成物に関する。具体的には、本発明は、TLRアゴニストにより媒介される疾患の治療に有用な薬学的組成物に関する。

【0092】

さらに、本発明は、治療的活性物質、特にTLRアゴニストにより媒介される疾患の治療のための治療的活性物質としての使用のための、上述に定義された式Iの化合物に関する。特に、本発明は、がん又は自己免疫疾患又はウイルス性疾患、細菌性疾患、真菌性疾

50

患及び寄生虫病からなる群より選択される感染症の治療における使用のための式 I の化合物に関する。

【 0 0 9 3 】

別の態様では、本発明は、T L R アゴニストにより媒介される疾患の治療のための方法に関し、この方法は、治療的に活性な量の式 I の化合物をヒト又は動物に投与することを含む。特に、本発明は、がん、及びウイルス性疾患、細菌性疾患、真菌性疾患及び寄生虫病からなる群より選択される感染症の治療のための方法に関する。

【 0 0 9 4 】

本発明はさらに、T L R アゴニストにより媒介される疾患の治療のための、上記に定義された式 I の化合物の使用に関する。

10

【 0 0 9 5 】

加えて、本発明は、T L R アゴニストにより媒介される疾患の治療のための医薬の調製のための、上記に定義された式 I の化合物の使用に関する。特に、本発明は、がん又は自己免疫疾患、又はウイルス性疾患、細菌性疾患、真菌性疾患及び寄生虫病からなる群より選択される感染症の治療のための医薬の調製のための、上記に定義された式 I の化合物に関する。

【 0 0 9 6 】

さらなる態様では、式 I の化合物は、がんの治療のレジメンにおいて一又は複数の追加的治療モダリティと組み合わせることができる。

【 0 0 9 7 】

20

併用療法には、本発明の化合物の投与に加えて、がんの治療に有効な一又は複数のモダリティの付随的な使用が含まれる。このようなモダリティには、限定されないが、化学療法剤、免疫療法、抗血管新生剤、サイトカイン、ホルモン、抗体、ポリヌクレオチド、放射線及び光学力治療剤が含まれる。特定の態様では、併用療法は、がんの再発の予防、転移の抑制、又はがん又は転移の増殖及び/又は広がり抑制のために使用することができる。本明細書において使用される「と組み合わせる」とは、式 I の化合物が、上述のような一又は複数の追加的治療モダリティを含む治療レジメンの一部として投与されることを意味する。したがって、本発明は、がんの治療のための方法にも関し、この方法は、治療的に活性な量の式 I の化合物を、一又は複数の他の薬学的に活性な化合物と組み合わせるヒト又は動物に投与することを含む。

30

【 0 0 9 8 】

式 I の化合物は、自己免疫疾患の治療において、単独で又は一又は複数の追加的治療モダリティと組み合わせる使用することができる。

【 0 0 9 9 】

併用療法には、本発明の化合物の投与に加えて、自己免疫疾患の予防又は治療において補助となる一又は複数のモダリティの付随的な使用が含まれる。このようなモダリティには、限定されないが、化学療法剤、免疫療法、抗血管新生剤、サイトカイン、ホルモン、抗体、ポリヌクレオチド、放射線及び光学力治療剤が含まれる。本明細書において使用される「と組み合わせる」とは、式 I の化合物が、上述のような一又は複数の追加的治療モダリティを含む治療レジメンの一部として投与されることを意味する。したがって、本発明は、自己免疫疾患の治療のための方法にも関し、この方法は、治療的に活性な量の式 I の化合物を、一又は複数の他の薬学的に活性な化合物と組み合わせるヒト又は動物に投与することを含む。

40

【 0 1 0 0 】

さらなる態様では、式 I の化合物は、感染症の治療において、単独で又は一又は複数の追加的治療モダリティと組み合わせる使用することができる。

【 0 1 0 1 】

併用療法には、本発明の化合物の投与に加えて、感染症の予防又は治療において補助となる一又は複数のモダリティの付随的な使用が含まれる。このようなモダリティには、限定されないが、抗ウイルス剤、抗生物質、及び抗真菌剤が含まれる。本明細書において使

50

用される「と組み合わせる」とは、式Iの化合物が、上述のような一又は複数の追加的治療モダリティを含む治療レジメンの一部として投与されることを意味する。したがって、本発明は、感染症の治療のための方法にも関し、この方法は、治療的に活性な量の式Iの化合物を、一又は複数の他の薬学的に活性な化合物と組み合わせるヒト又は動物に投与することを含む。

【0102】

薬理試験

以下の試験は、式Iの化合物の活性を決定するために実施された。

【0103】

TLR8及びTLR7の活性試験のために、HEK-BlueヒトTLR8又はTLR7細胞(InvivoGen, San Diego, CA, USA)がそれぞれ使用される。これら細胞は、NF- κ Bの活性化を監視することによりヒトTLR8又はTLR7の刺激を研究するために設計される。SEAP(分泌された胚性アルカリホスファターゼ)レポーター遺伝子を、五つのNF- κ B及びAP-1結合部位に融合したIFN- β 最小プロモーターの制御下に配置する。したがって、レポーター発現は、20時間にわたりヒトTLR8又はTLR7を刺激すると、NF- κ Bプロモーターにより制御される。細胞培養上清のSEAPレポーターの活性を、640nmの波長でQuantitative Blue Kit(InvivoGen, San Diego, CA, USA)(アルカリホスファターゼの存在下で紫/青に変わる検出媒体)を用いて決定した。EC₅₀の値は、Activity Base分析(ID Business Solution, Limited)を用いて決定された。

10

20

【0104】

式Iによる化合物は、ヒトTLR8についての上記アッセイにおいて、0.01nMから0.1 μ M、より詳細には0.01nMから0.04 μ Mの範囲の活性(EC₅₀値)を有し、一方ヒトTLR7についての上記アッセイにおける活性(EC₅₀値)は1 μ Mを上回り、3 μ Mから>100 μ Mの範囲であり、このことは化合物がヒトTLR8に対して高い選択性を示すことを意味する。

【0105】

例えば、以下の化合物は、上記のアッセイにおいて以下のようなEC₅₀値を示した。

実施例	ヒト TLR8 EC ₅₀ [μM]	ヒト TLR7 EC ₅₀ [μM]
1	0.006	3
2	0.006	7
3	0.006	>100
4	0.023	5
5	0.003	103
6	0.01	104
7	0.005	18
8	0.005	24
9	0.005	17
10	0.004	20
11	0.008	12
12	0.008	12
13	0.004	17
14	0.009	>100
15	0.004	17
16	0.002	26
17	0.005	>100
18	0.006	>100
19	0.009	14
20	0.017	5
21	0.018	>100
22	0.031	17
23	0.006	13

10

20

30

【0106】

薬学的組成物

式 I の化合物及びその薬学的に許容される塩は、例えば、経腸、非経口又は局所投与のための薬学的調製物の形態で、医薬として使用することができる。式 I の化合物及びその薬学的に許容される塩は、全身投与（例えば、非経口）又は局所投与（例えば、局所若しくは病巣内注射）されうる。いくつかの例では、薬学的製剤は、局所、非経口、経口、腔内、子宮内、鼻腔内又は吸入投与される。本明細書に記載されるように、特定の組織が TLR アゴニストにとって好ましい標的である。したがって、TLR アゴニストのリンパ節、脾臓、骨髄、血液、並びにウイルスに曝された組織への投与は、好ましい投与の部位である。

40

【0107】

一態様では、式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む薬学的製剤は、非経口

50

投与される。投与の非経口経路には、限定されないが、経皮、経粘膜、鼻咽頭、肺及び直接注射が含まれる。注射による非経口投与は、限定されないが、静脈内（IV）を含む任意の非経口注射経路によるものでよく、これには、ボラス及び点滴（例えば、急速な又は時間をかけた）、腹腔内（IP）、筋肉内（IM）、皮下（SC）及び皮内（ID）経路が含まれる。経皮及び経粘膜投与は、例えば、担体（例えば、ジメチルスルホキシド、DMSO）の介在、電気インパルス（例えば、イオン泳動）の適用又はそれらの組み合わせにより達成される。様々な機器が使用可能な経皮投与に利用可能である。非経口投与に適した式Iの化合物の製剤は、通常USP水又は注射用水中において製剤化され、さらにpHバッファー、塩充填剤、防腐剤、及び他の薬学的に許容される賦形剤を含むことができる。

10

【0108】

経皮投与は、TLRアゴニストが皮膚を通過して血流に入ることを可能にすることができるクリーム、リンス、ゲルなどの適用により達成される。経皮投与に適した組成物には、限定されないが、皮膚に直接適用されるか又は経皮デバイス（いわゆる「パッチ」）のような保護担体に組み込まれる、薬学的に許容される懸濁液、オイル、クリーム及び軟膏が含まれる。適切なクリーム、軟膏などの例は、例えば、医師のデスクリファレンスに見出すことができる。経皮透過は、例えばその製品を無傷の皮膚を通して複数日以上の期間にわたり連続的に送達する市販のパッチを用いたイオン泳動によっても達成される。このような方法の使用により、比較的高い濃度の薬学的組成物の制御された透過、併用薬物の点滴、及び吸収促進剤の同時使用が可能となる。経皮及び経粘膜経路を介した投与は、連続的又は拍動性であってよい。

20

【0109】

肺内投与は、吸入によって達成され、鼻腔内、経気管支性及び経肺胞性経路といった送達経路を含む。限定しないが、エアロゾルを形成するための懸濁液並びに乾燥粉末吸入送達系のための粉末形態を含む、吸入による投与に適した式Iの化合物の製剤が提供される。吸入による投与に適したデバイスには、限定されないが、噴霧器、気化器、ネブライザー、及び乾燥粉末吸入送達装置が含まれる。呼吸粘膜への送達の他の方法には、点鼻などによる液体製剤の送達が含まれる。吸入による投与は、好ましくは、個別の用量（例えば、定量吸入器による）で達成されるが、点滴に類似の送達は、ネブライザーの使用により達成される。

30

【0110】

式Iの化合物及びその薬学的に許容される塩は、例えば、錠剤、コーティング錠、ドラジェ、硬質及び軟質のゼラチンカプセルの形態で、経口投与されてもよい。

【0111】

薬学的調製物の製造は、記載される式Iの化合物及びその薬学的に許容される塩を、任意選択的に他の治療的に有用な物質と組み合わせて、適切な非毒性且つ不活性の治療的に適合性の固体又は液体の担体材料、及び必要に応じて通常の薬学的アジュバントと共に、ガレン製剤投与形態にすることにより、当業者によく知られる方式で実現することができる。

【0112】

適切な担体材料は、無機担体材料だけでなく、有機担体材料でもある。したがって、例えば、ラクトース、コーンスターチ又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩を、錠剤、コーティング錠、ドラジェ及び硬質ゼラチンカプセルの担体材料として使用することができる。軟質ゼラチンカプセルの適切な担体材料は、例えば、植物油、ワックス、油脂及び半固体及び液体のポリオール（しかしながら、軟質ゼラチンカプセルの場合、活性成分の性質によっては、担体は不要でありうる）。溶液及びシロップ剤の製造に適切な担体材料は、例えば、水、ポリオール、ショ糖、転化糖などである。注射溶液に適した担体材料は、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセロール及び植物油である。座薬に適切な担体材料は、例えば、天然油又は硬化油、ワックス、油脂、及び半液体又は液体ポリオールである。局所用調製物に適した担体材料は、グリセリド、半合成及び合成グリ

40

50

セリド、水素添加油、液体ワックス、流動パラフィン、液状脂肪アルコール、ステロール、ポリエチレングリコール及びセルロース誘導体である。

【0113】

通常安定剤、防腐剤、湿潤及び乳化剤、コンシステンシー改善剤、風味改良剤、浸透圧を変更するための塩、バッファー物質、可溶化剤、着色剤及びマスキング剤並びに抗酸化剤が、薬学的アジュバントとして考慮される。

【0114】

式Iの化合物の用量は、制御される疾患、患者の年齢及び個体状態及び投与様式に応じて広い限度内で変動し、言うまでもなく、各特定のケースの個体要件に適合させる。成人患者の場合、一日当たりの用量として約1から1000mg、特に約1から300mgが考慮される。疾患の重症度及び正確な薬物動態プロファイルに応じて、化合物は、一又は複数の一日量単位、例えば、1から3の用量単位で投与される。

10

【0115】

薬学的調製物は、簡便には、約1～500mg、好ましくは1～100mgの式Iの化合物を含有する。

【0116】

以下の実施例C1からC3は、本発明の典型的な組成物を示しているが、単にその代表例であるにすぎない。

【0117】

実施例C1

20

以下の成分を含有するフィルムコーティングされた錠剤は、常套的な方式で製造することができる：

成分	1錠当たり		
核：			
式Iの化合物：	10.0 mg	200.0 mg	
微結晶性セルロース	23.5 mg	43.5 mg	
含水ラクトース	60.0 mg	70.0 mg	30
ポビドンK30	12.5 mg	15.0 mg	
デンプングリコール酸ナトリウム	12.5 mg	17.0 mg	
ステアリン酸マグネシウム	1.5 mg	4.5 mg	
(核の重量)	120.0 mg	350.0 mg	
フィルムコーティング：			
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.5 mg	7.0 mg	
ポリエチレングリコール6000	0.8 mg	1.6 mg	40
タルク	1.3 mg	2.6 mg	
酸化鉄(黄色)	0.8 mg	1.6 mg	
二酸化チタン	0.8 mg	1.6 mg	

【0118】

活性成分はふるいにかけて、微結晶性セルロースと混合され、混合物は水中ポリビニルピロリドンの溶液を用いて顆粒化される。顆粒はデンプングリコール酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムと混合され、圧縮されて、それぞれ120又は350mgの核

50

が得られる。核は、上記フィルムコーティングの水溶液 / 懸濁液でラッカー塗装される。

【0119】

実施例 C 2

以下の成分を含有するカプセルは、常套的な方式で製造することができる：

成分	1カプセル当たり	
式 I の化合物：	25.0 mg	
ラクトース	150.0 mg	
トウモロコシデンプン	20.0 mg	10
タルク	5.0 mg	

【0120】

成分は、ふるいにかけて、混合され、サイズ 2 のカプセル中に充填される。

【0121】

実施例 C 3

注射液は以下の組成物を有することができる：

式 I の化合物：	3.0 mg	20
ポリエチレングリコール 400	150.0 mg	
酢酸	pH 5.0 になるまで適量を付加	
注射用の水	1.0 ml に調整	

【0122】

活性成分を、ポリエチレングリコール 400 と注射用の水（一部）との混合物に溶解する。pH を、酢酸により 5.0 に調整する。残りの量の水を付加することにより、容積を 1.0 ml に調整する。溶液を濾過し、適当な過剰量を用いてバイアルに充填し、滅菌する。 30

【0123】

以下の実施例は、本発明をさらに詳細に説明する。しかしながら、下記実施例は、いかなる意味でも本発明の範囲を限定することを目的としない。

【実施例】

【0124】

使用される略記号：

Boc₂O = ジ - tert - ブチル ジ炭酸、Boc = t - ブチル カルバメート、CD₃OD = 重水素化メタノール、d = 日、DIPEA = N, N - ジイソプロピルエチルアミン、DCM = ジクロロメタン、DMAP : 4 - ジメチルアミノピリジン、DMF - DMA : N, N - ジメチルホルムアミド ジメチル アセタール、EA = エチルアセテート又は EtOAc、EC₅₀ = 最大半量有効濃度、EDCI = 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩、h 又は hr = 時間、HOBT = N - ヒドロキシベンゾトリアゾール、HPLC = 高速液体クロマトグラフィー、HPLC - UV = 紫外線検出器付き高速液体クロマトグラフィー、Hz = hertz、mg = ミリグラム、MHz = メガヘルツ、min = 分、mL = ミリリットル、mm = ミリメートル、mM = mmol / L、mmol = ミリモル、MS = 質量分析、MW = 分子量、NMR = 核磁気共鳴、PE = 石油エーテル、分取 HPLC = 調製用高速液体クロマトグラフィー、rt = 室温、sat. = 飽和した、TEA = トリエチルアミン、TFA = トリフルオロ酢酸、THF = テトラヒドロフラン、μM = マイクロモル、μm = マイクロメートル、UV = 紫外線検出器 40 50

、OD = 光学濃度、Pd(dppf)₂Cl₂ = [1,1'-Bis(ジフェニルホスフィン)-フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、TLR8 = toll様受容体8、TLR7 = toll様受容体7、NF-κB = 活性化B細胞の核内因子カッパ軽鎖エンハンサー、SEAP = 分泌胚性アルカリホスファターゼ、IFN-γ = インターフェロン-γ。

【0125】

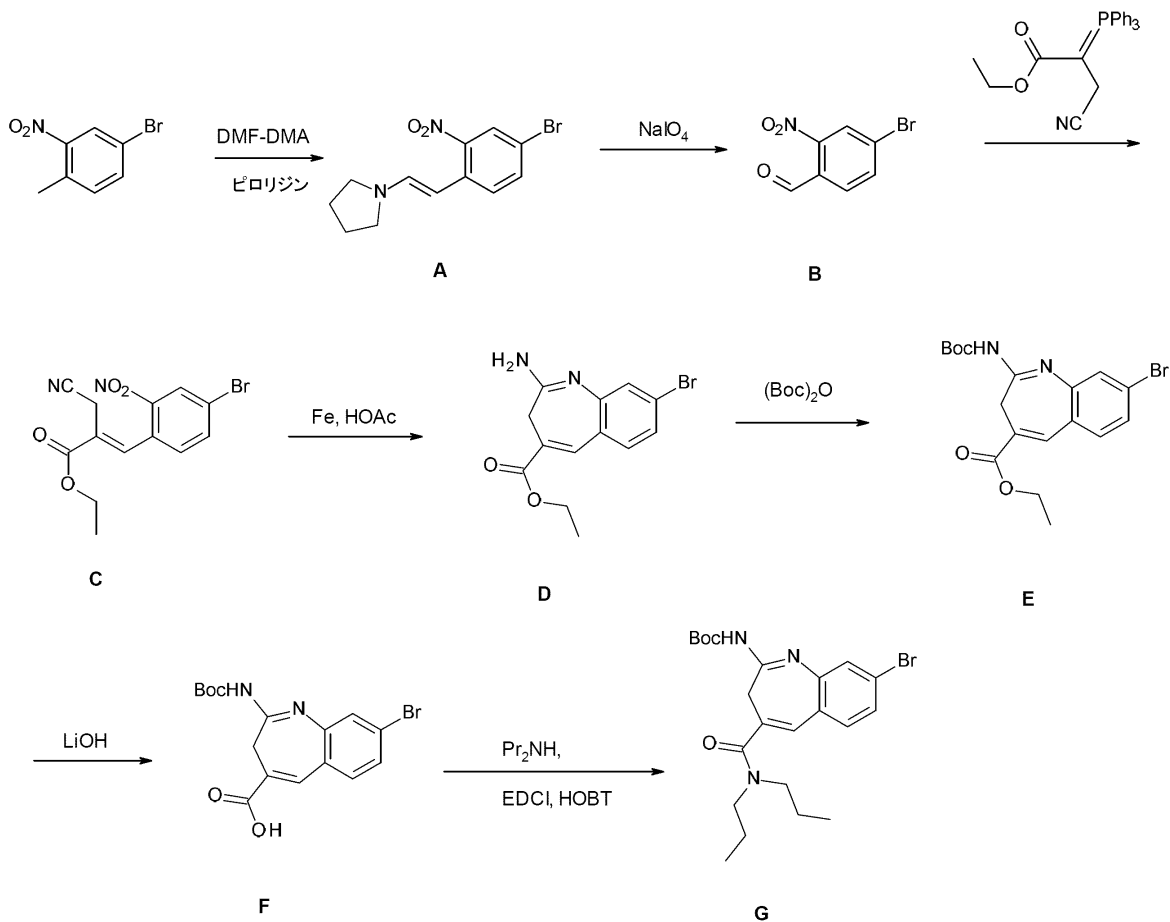
実施例A - 重要中間体Gの調製

tert-ブチル N-[8-ブロモ-4-(ジプロピルカルバモイル)-3H-1-ベンザゼピン-2-イル]カルバメート

詳細な合成経路をスキーム3に示す。

10

スキーム3



20

30

【0126】

a) 化合物Aの調製:

DMF (1 L) 中、4-ブロモ-1-メチル-2-ニトロ-ベンゼン (100 g、0.46 mol) の溶液に対し、ピロリジン (39.6 g、0.59 mol) 及びDMF-DMA (70 g、0.59 mol) を連続して加えた。反応混合物を100℃で4時間攪拌した後、溶媒を減圧下で濃縮し、褐色のオイルとして1-[(E)-2-(4-ブロモ-2-ニトロ-フェニル)ビニル]ピロリジン (化合物A、137 g、粗製) を得て、これを次の工程に直接使用した。MS: m/z = 297 (M+H)⁺。

【0127】

b) 化合物Bの調製:

THF (1.7 L) と水 (2.0 L) の混合物中、1-[(E)-2-(4-ブロモ-2-ニトロ-フェニル)ビニル]ピロリジン (化合物A、137 g、0.47 mol) の

40

50

溶液に対し、 NaIO_4 (298 g、1.40 mol) を複数回に分けて10 で加えた。反応混合物を25 で20時間攪拌した後濾過し、濾液をEA (3 L) を用いて抽出した。分離した有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。この粗生成物を、PE中5%の酢酸エチルを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色の固体として4-ブロモ-2-ニトロ-ベンズアルデヒド(化合物B、66 g、61%)を得た。MS: $m/z = 230 (M+H)^+$.

【0128】

c) 化合物Cの調製:

トルエン(700 mL)中、4-ブロモ-2-ニトロ-ベンズアルデヒド(化合物B、65 g、0.28 mol)の溶液に対し、エチル 3-シアノ-2-(トリフェニルホスホラニリデン)プロピオナート(120 g、0.31 mol)を25 で加えた。反応物を25 で18時間攪拌した後、反応混合物を濃縮した。次いでメタノール(500 mL)を加えた。溶液を冷蔵庫で4時間保管した後濾過し、白色の固体として2-[1-(4-ブロモ-2-ニトロ-フェニル)-(E)-メチリデン]-3-シアノ-プロピオン酸エチルエステル(化合物C、75 g、78%)を得た。MS: $m/z = 298 (M+H)^+$.

【0129】

d) 化合物Dの調製:

AcOH(1.1 L)中、2-[1-(4-ブロモ-2-ニトロ-フェニル)-メタ-(E)-イリデン]-3-シアノ-プロピオン酸エチルエステル(化合物C、75 g、0.22 mol)の攪拌された溶液に対し、Fe(74 g、1.33 mol)を80 で加えた。反応混合物を80 で3時間加熱した後、反応混合物をセライトパッドを通して濾別した。セライトパッドを酢酸で洗浄した。混合濾液を真空中で濃縮し、飽和した NaHCO_3 溶液(300 mL)で塩基性にした。次いで酢酸エチル(1 L)を加え、混合物を攪拌した。溶解しない物質をセライトパッドを通してさらに濾別した。セライトパッドを酢酸エチル(800 mL)で洗浄した。相分離後、有機層を収集し、水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をジエチルエーテル(1000 mL)でさらにすすぎ、明黄色の固体としてエチル 2-アミノ-8-ブロモ-3H-1-ベンザゼピン-4-カルボキシレート(化合物D、50 g、73%)を得た。MS: $m/z = 309 (M+H)^+$.

【0130】

e) 化合物Eの調製:

DCM(500 mL)中、エチル 2-アミノ-8-ブロモ-3H-1-ベンザゼピン-4-カルボキシレート(化合物D、50 g、0.16 mol)及びTEA(26.1 g、0.26 mol)の溶液に対し、DCM(100 mL)中、 Boc_2O (56.6 g、0.26 mol)の溶液を0~5 で加えた。反応物を25 で42時間攪拌した後、水(200 mL)を加えた。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をEA及びPE中でスラリー化し、濾過して黄色の固体としてエチル 8-ブロモ-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3H-1-ベンザゼピン-4-カルボキシレート(化合物E、57 g、86%)を得た。MS: $m/z = 409 (M+H)^+$.

【0131】

f) 化合物Fの調製:

THF(60 mL)中、エチル 8-ブロモ-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3H-1-ベンザゼピン-4-カルボキシレート(化合物E、10 g、24.5 mmol)の溶液に対し、EtOH(18 mL)と水(18 mL)の溶媒混合物中、水性LiOH(37 mL、1 M)を加えた。反応物を25 で18時間攪拌した。EtOH(5 mL)及び水(5 mL)中、LiOH(10 mL、1 M)の溶液を加え、反応混合物を25 で5時間さらに攪拌した。10%のクエン酸を用いて反応物をpH=5に酸性化した後、EAを用いて水層を抽出した。有機層を、混合し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、

10

20

30

40

50

濾過し、濃縮して、黄色の固体として 8 - ブロモ - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボン酸 (化合物 F、9.6 g、粗製) を得た。MS : $m/z = 380 (M+H)^+$.

【 0 1 3 2 】

g) 化合物 G の調製 :

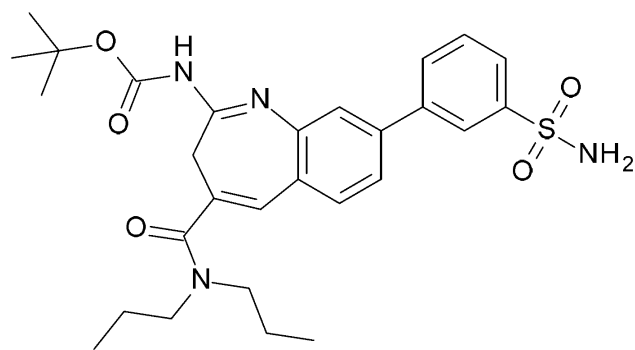
DCM (360 mL) 中、8 - ブロモ - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボン酸 (化合物 F、9.6 g、25.3 mmol) の溶液に対し、EDCI (12 g、63.1 mmol)、HOBT (4.1 g、30.3 mmol)、DIPEA (13 g、101 mmol) 及び DMA P (770 mg、6.3 mmol) を 10 で連続して加えた。反応混合物を 30 分間 25 で攪拌した後、N - プロピルプロパン - 1 - アミン (3.8 g、37.9 mmol) を加えた。反応混合物を 25 で 3 時間攪拌した。次いで水を加え、DCM を用いて混合物を抽出した。溶媒を、減圧下で濃縮し、残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー (PE : EA = 5 : 1) により精製して、黄色の固体として tert - ブチル N - [8 - ブロモ - 4 - (ジプロピルカルバモイル) - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 2 - イル] カルバメート (化合物 G、8.6 g、73%) を得た。1H - NMR (300 MHz, DMSO - d₆) : ppm = 10.25 - 10.07 (m, 1H), 7.44 - 7.24 (m, 3H), 6.86 - 6.79 (m, 1H), 3.28 - 3.14 (m, 4H), 3.13 - 3.01 (m, 2H), 1.62 - 1.45 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.00 - 0.62 (m, 6H) . MS : $m/z = 64 (M+H)^+$.

【 0 1 3 3 】

実施例 1

2 - アミノ - N、N - ジプロピル - 8 - (3 - スルファモイルフェニル) - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド

工程 1 : tert - ブチル N - [4 - (ジプロピルカルバモイル) - 8 - (3 - スルファモイルフェニル) - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 2 - イル] カルバメート

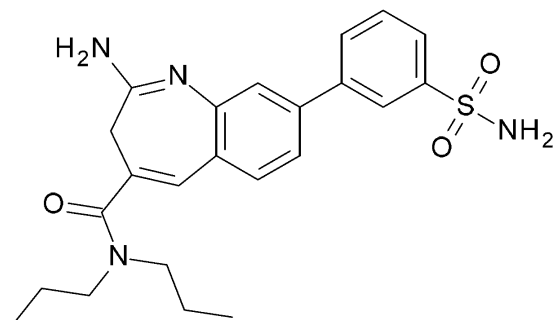


マイクロ波管内において、tert - ブチル N - [8 - ブロモ - 4 - (ジプロピルカルバモイル) - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 2 - イル] カルバメート (化合物 G、0.1 g、215 μmol)、3 - スルファモイルフェニルボロン酸 (86.6 mg、431 μmol) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (4.98 mg、4.31 μmol) を、アルゴン雰囲気下において 1, 2 - ジメトキシエタン (1.4 mL) 中に溶解した。Na₂CO₃ (2 N の水溶液、323 μL、646 μmol) を加え、反応混合物を 80 に加熱し、4 時間攪拌した。水を加え、粗生成物の懸濁液を、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。溶媒を真空中でエバポレートした。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカラム及び酢酸エチル / ヘプタン勾配を用いる) による精製後、生成物が、明黄色のワックス状固体 (70 mg、60%) として得られた。1H - NMR (DMSO - d₆, 300 MHz) : ppm = 10.08 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.44 - 7.74 (m, 4H)

, 7.42 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 3.20 - 3.34 (m, 4H), 3.12 (s, 2H), 1.45 - 1.63 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 0.70 - 0.94 (m, 6H). MS: m/z = 541.3 (M+H)⁺.

【0134】

工程2: 2-アミノ-N,N-ジプロピル-8-(3-スルファモイルフェニル)-3H-1-ベンザゼピン-4-カルボキサミド



10

ジクロロメタン(2.3ml)中、tert-ブチル N-[4-(ジプロピルカルバモイル)-8-(3-スルファモイルフェニル)-3H-1-ベンザゼピン-2-イル]カルバメート(69mg、126μmol)の溶液に対し、TFA(860mg、581μl、7.55mmol)を加えた。明黄色の溶液を室温で1時間攪拌した。すべての揮発物はエバポレートし、分取HPLC後に生成物がオフホワイトの固体として(34mg、61%)得られた。¹H NMR(DMSO-d₆、300MHz): ppm = 8.15(dd, J = 1.7、1.7 Hz, 1H), 7.91(m, 1H), 7.78(m, 1H), 7.64(dd, J = 8.1 Hz, 1H), 7.35 - 7.45(m, 4H), 7.27(dd, J = 8.1、2.0 Hz, 1H), 6.82(br s, 2H), 6.76(s, 1H), 3.25 - 3.35(m, 4H), 2.74(s, 2H), 1.50 - 1.65(m, 4H), 0.75 - 0.90(m, 6H). MS: m/z = 441.2 (M+H)⁺.

20

【0135】

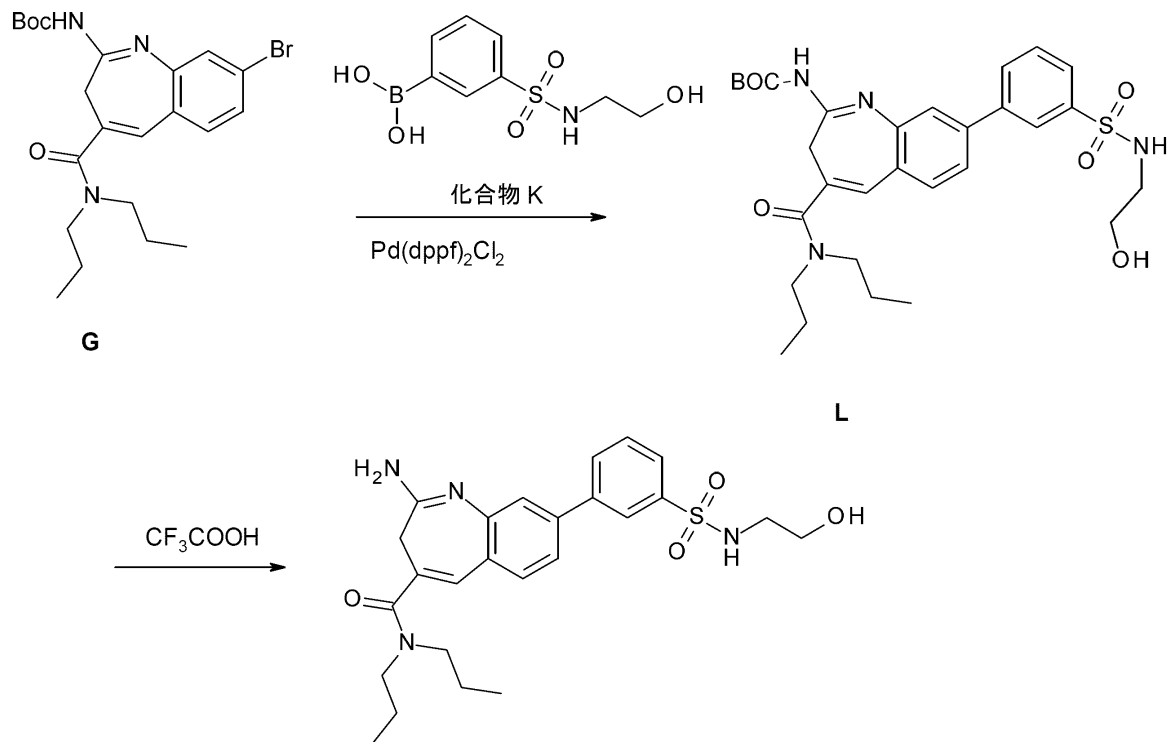
30

実施例2

2-アミノ-8-[3-(2-ヒドロキシエチルスルファモイル)フェニル]-N,N-ジプロピル-3H-1-ベンザゼピン-4-カルボキサミド

標題化合物を、スキーム1に示した一般的合成経路に従って調製した。詳細な合成経路をスキーム4に示す。

スキーム 4



10

20

実施例 2

【0136】

工程 1：化合物 L の調製

DMF (4.5 mL) と水 (0.9 mL) の混合物中、tert-ブチル N-[8-ブロモ-4-(ジプロピルカルバモイル)-3H-1-ベンザゼピン-2-イル]カルバメート (化合物 G、110 mg、0.215 mmol) と [3-(2-ヒドロキシエチルスルファモイル)フェニル]-ボロン酸 (化合物 K、70 mg、0.28 mmol) の混合物に対し、Pd(dppf)₂Cl₂ (12 mg) と Na₂CO₃ (113 mg、1.07 mmol) を加えた。反応物を脱気し、次いで3度窒素を充填した。反応混合物を、85~90 °C で2時間窒素下で撹拌した。溶解しない物質を濾過した後、水 (3 mL) と EtOAc (3 mL) を加えた。有機層を分離し、濃縮して粗製 tert-ブチル N-[4-(ジプロピルカルバモイル)-8-[3-(2-ヒドロキシエチルスルファモイル)フェニル]-3H-1-ベンザゼピン-2-イル]カルバメート (化合物 L、80 mg) を得た。MS: m/z = 585 (M+H)⁺。

30

【0137】

工程 2：実施例 2 の調製

DCM (2 mL) 中、tert-ブチル N-[4-(ジプロピルカルバモイル)-8-[3-(2-ヒドロキシエチルスルファモイル)-フェニル]-3H-1-ベンザゼピン-2-イル]カルバメート (化合物 L、80 mg) の溶液に対し、DCM (0.5 mL) 中 TFA (0.5 mL) を 0 °C で加えた。混合物を 25 °C で 1.5 時間撹拌した。溶媒を除去し、残留物を分取 HPLC により精製して明黄色の固体として 2-アミノ-8-[3-(2-ヒドロキシエチル-スルファモイル)]-N,N-ジプロピル-3H-1-ベンザゼピン-4-カルボキサミド (実施例 2) (19 mg、15%) を得た。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): ppm = 8.53 (s, 1H), 8.18 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.88 - 8.02 (m, 2H), 7.66 - 7.80 (m, 1H), 7.53 - 7.64 (m, 2H), 6.92 - 7.06 (m, 1H), 3.58 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.47 (br. s., 6H), 3.03 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.72 (dq, J = 14.9, 7.3 Hz, 4H), 0.97 (

40

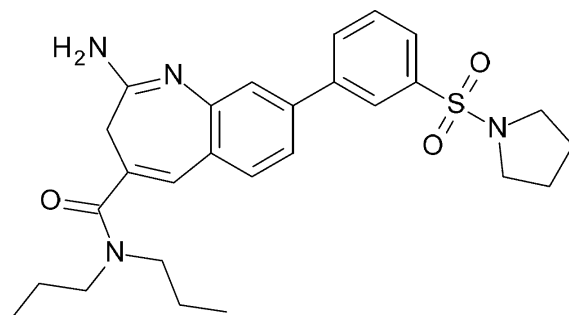
50

br. s., 6 H). MS: $m/z = 485 (M+H)^+$.

【0138】

実施例 3

2 - アミノ - N、N - ジプロピル - 8 - (3 - ピロリジン - 1 - イルスルホニルフェニル) - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド



10

標題化合物を、実施例 2 と同様に、但し [3 - (2 - ヒドロキシエチルスルファモイル) フェニル] - ボロン酸 (化合物 K) の代わりに (3 - ピロリジン - 1 - イルスルホニルフェニル) ボロン酸を使用することにより、二工程で調製した。実施例 3 が明黄色の固体 (36 mg) として得られた。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) : ppm = 8.53 (s, 1 H), 8.18 (t, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.87 - 8.02 (m, 2 H), 7.67 - 7.79 (m, 1 H), 7.50 - 7.63 (m, 2 H), 6.94 - 7.08 (m, 1 H), 3.58 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.05 - 3.47 (br., 8 H), 3.03 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 1.61 - 1.84 (m, 6 H), 0.97 (br. s., 6 H). MS: $m/z = 495 (M+H)^+$. 【0139】

20

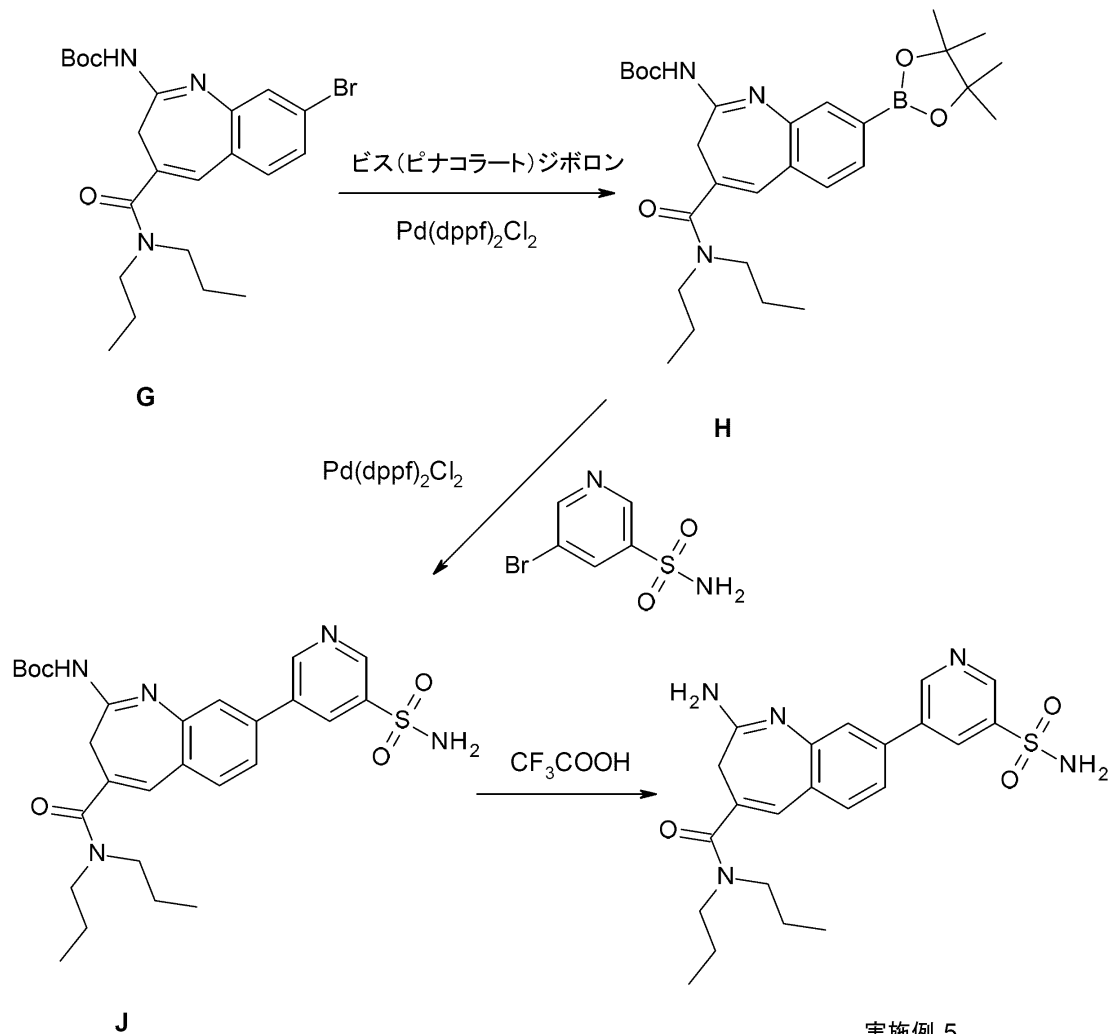
実施例 4

2 - アミノ - N、N - ジプロピル - 8 - (5 - スルファモイル - 3 - ピリジル) - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド

標題化合物を、スキーム 2 に示した一般的合成経路に従って調製した。詳細な合成経路をスキーム 5 に示す。

30

スキーム 5



10

20

実施例 5

30

【0140】

工程 1：化合物 H の調製

1,4-ジオキサソラン (3 mL) 中、tert-ブチル N-[8-ブromo-4-(ジプロピルカルバモイル)-3H-1-ベンザゼピン-2-イル]カルバメート (化合物 G、200 mg、0.42 mmol) の攪拌された溶液に対し、ビス(ピナコラート)ジボロン (112 mg、0.44 mmol)、酢酸カリウム (82 mg、0.84 mmol) 及び Pd(dppf)₂Cl₂ (61 mg、0.084 mmol) を N₂ 雰囲気下で加えた。次いで反応混合物を 80 °C で 3 時間攪拌し、さらに精製することなく次の工程に使用できる tert-ブチル N-[4-(ジプロピルカルバモイル)-8-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3H-1-ベンザゼピン-2-イル]カルバメート (化合物 H) の溶液を得た。MS: m/z = 512 (M+H)⁺。

40

【0141】

工程 2：化合物 J の調製

上記 tert-ブチル N-[4-(ジプロピルカルバモイル)-8-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3H-1-ベンザゼピン-2-イル]カルバメート (化合物 H) の 1,4-ジオキサソラン溶液に対し、5-ブロモピリジン-3-スルホンアミド (CAS Registry No. 62009-33-0、120 mg、0.51 mmol)、炭酸ナトリウム (89 mg、0.84 mmol)

50

、水 (1 mL) 及び Pd (dppf)₂ Cl₂ (61 mg、0.084 mmol) を N₂ 雰囲気下で加えた。反応混合物を 100 で 2 時間攪拌した後、溶解しない物質を濾過した。濾液を水 (3 mL) と EtOAc (3 mL) で希釈し、有機層を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。この粗生成物を分取 HPLC により精製して tert - ブチル N - [4 - (ジブロピルカルバモイル) - 8 - (5 - スルファモイル - 3 - ピリジル) - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 2 - イル] カルバメート (化合物 J、80 mg) を得た。MS : m / z = 542 (M + H)⁺ .

【 0142 】

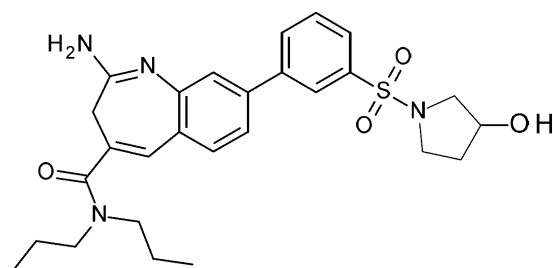
工程 3 : 実施例 4 の調製

DCM (2 mL) 中、tert - ブチル N - [4 - (ジブロピルカルバモイル) - 8 - (5 - スルファモイル - 3 - ピリジル) - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 2 - イル] カルバメート (化合物 J、80 mg、0.15 mmol) の溶液に対し、DCM (0.5 mL) 中 TFA (0.5 mL) を 0 で加えた。反応混合物を 25 で 1.5 時間攪拌した後、溶媒を除去し、残留物を分取 HPLC により精製して白色の固体として 2 - アミノ - N、N - ジブロピル - 8 - (5 - スルファモイル - 3 - ピリジル) - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド (実施例 4) (8.2 mg、13%) を得た。¹H NMR (CD₃CN, 400 MHz) ppm = 12.86 (br. s., 1H), 9.49 - 9.21 (m, 1H), 9.18 (br. s., 1H), 9.08 (s, 1H), 8.80 (br. s., 1H), 7.88 (s, 1H), 7.74 (br. s., 1H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.02 (br. s., 2H), 6.91 (s, 1H), 3.43 (br. s., 4H), 3.32 (br. s., 2H), 1.66 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 0.90 (br. s., 6H). MS : m / z = 442 (M + H)⁺ .

【 0143 】

実施例 5

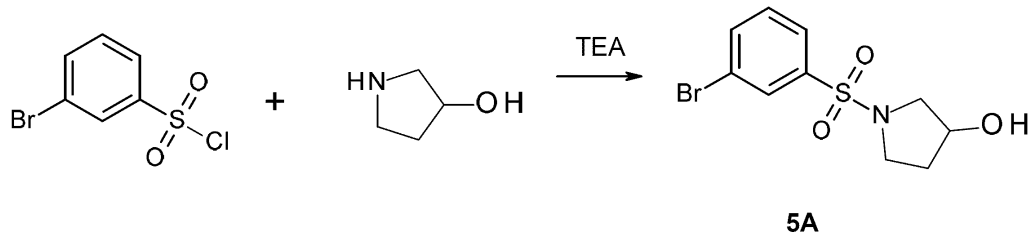
2 - アミノ - 8 - [3 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) スルホニルフェニル] - N、N - ジブロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド



標題化合物を、実施例 4 と同様に、但し 5 - プロモピリジン - 3 - スルホンアミドの代わりに 1 - (3 - プロモフェニル) スルホニルピロリジン - 3 - オール (化合物 5 A) を使用することにより、2 工程で調製した。実施例 5 を明黄色の固体 (45 mg) として得た。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) : ppm = 8.53 (br. s., 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.81 (m, 1H), 7.50 - 7.61 (m, 2H), 6.93 - 7.06 (m, 1H), 4.32 (dd, J = 4.5、2.5 Hz, 1H), 3.36 - 3.53 (m, 6H), 3.26 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.61 - 2.02 (m, 8H), 0.95 ppm (br. s., 6H). MS : m / z = 511 (M + H)⁺ .

【 0144 】

1 - (3 - プロモフェニル) スルホニルピロリジン - 3 - オール (化合物 5 A) の調製

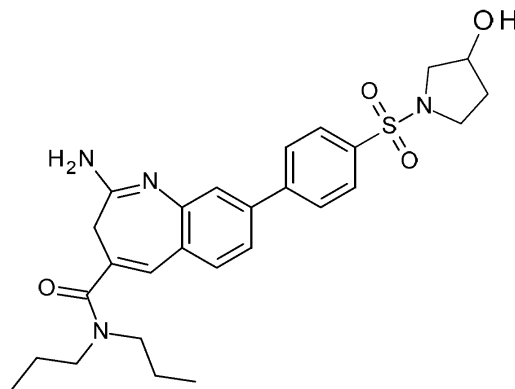


DCM (10 ml) 及び TEA (505 mg、5 mmol) の攪拌された溶液に対し、ピロリジン - 3 - オール (170 mg、2 mmol) を 25 で加えた後、DCM (2 mL) 中、3 - プロモベンゼンスルホニル クロリド (370 mg、1.5 mmol) を加えた。次いで混合物をさらに 2 時間室温で攪拌した。反応混合物をブライン (10 mL) で洗浄し、有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、さらに精製することなく次の工程で使用できる粗製 1 - (3 - プロモフェニル) スルホニルピロリジン - 3 - オール (化合物 5 - A、420 mg) を得た。MS: $m/z = 306 (M+H)^+$.

【0145】

実施例 6

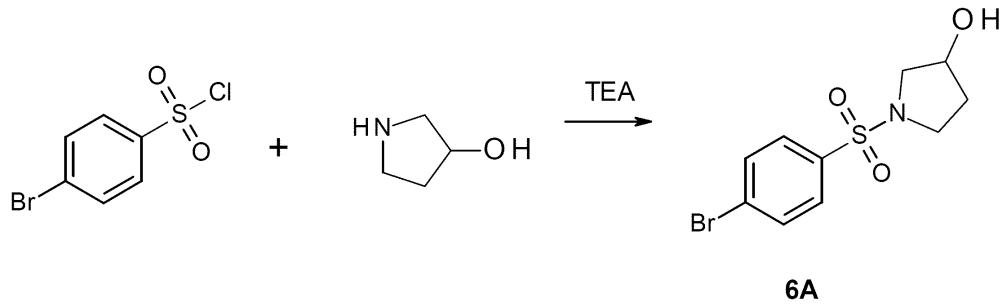
2 - アミノ - 8 - [4 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) スルホニルフェニル] - N、N - ジプロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド



標題化合物を、実施例 4 と同様に、但し 5 - プロモピリジン - 3 - スルホンアミドの代わりに 1 - (4 - プロモフェニル) スルホニルピロリジン - 3 - オール (化合物 6 A) を使用することにより、2 工程で調製した。実施例 6 を明黄色の固体 (55 mg) として得た。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): ppm = 8.55 (s, 1H), 7.84 - 8.01 (m, 4H), 7.43 - 7.58 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 4.33 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 3.35 - 3.55 (m, 6H), 3.24 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 1.58 - 2.00 (m, 8H), 0.95 (br. s., 6H). MS: $m/z = 511 (M+H)^+$.

【0146】

1 - (4 - プロモフェニル) スルホニルピロリジン - 3 - オール (化合物 6 A) の調製



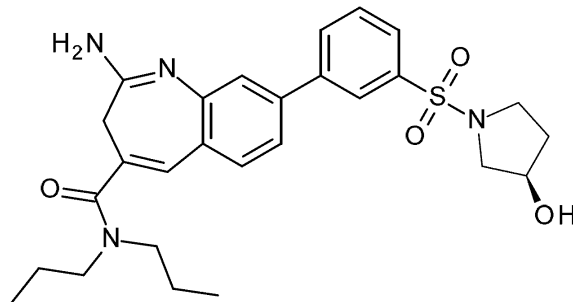
10

化合物 6 A を、実施例 5 の化合物 5 A と同様に、但し 3 - プロモベンゼンスルホニル クロリドの代わりに 4 - プロモベンゼンスルホニル クロリドを使用することにより、調製した。MS : $m/z = 306 (M+H)^+$.

【 0 1 4 7 】

実施例 7

2 - アミノ - 8 - [3 - [(3 R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル] スルホニルフェニル] - N、N - ジプロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド



20

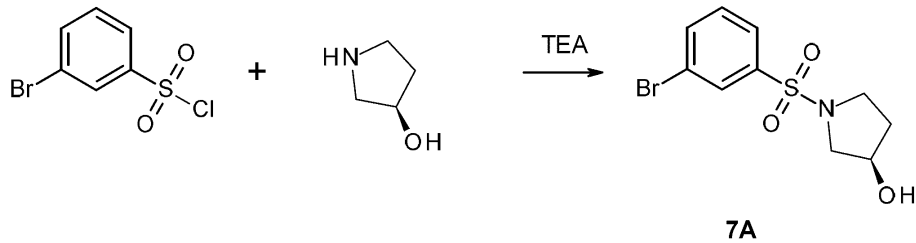
標題化合物を、実施例 4 と同様に、但し 5 - プロモピロリジン - 3 - スルホンアミドの代わりに (3 R) - 1 - (3 - プロモフェニル) スルホニルピロリジン - 3 - オール (化合物 7 A) を使用することにより、2 工程で調製した。実施例 7 が、明黄色の固体 (20 mg) として得られた。 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) : $\text{ppm} = 8.09$ (t , $J = 1.6 \text{ Hz}$, 1 H) , 7.98 (d , $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1 H) , $7.80 - 7.90$ (m , 1 H) , $7.65 - 7.77$ (m , 1 H) , $7.45 - 7.51$ (m , 2 H) , $7.35 - 7.43$ (m , 1 H) , 6.91 (s , 1 H) , 4.32 (dt , $J = 4.8$ 、 2.4 Hz , 1 H) , $3.36 - 3.53$ (m , 6 H) , 3.26 (d , $J = 11.3 \text{ Hz}$, 1 H) , $2.83 - 2.97$ (m , 1 H) , $1.61 - 2.03$ (m , 8 H) , 0.93 (br . s . , 6 H) . MS : $m/z = 511 (M+H)^+$.

30

【 0 1 4 8 】

(3 R) - 1 - (3 - プロモフェニル) スルホニルピロリジン - 3 - オール (化合物 7 A) の調製

40



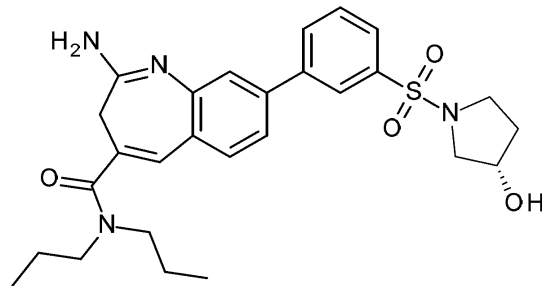
10

化合物7Aを、実施例5の化合物5Aと同様に、但しピロリジン-3-オール代わりに(3R)-ピロリジン-3-オールを使用することにより調製した。MS: $m/z = 306 (M+H)^+$.

【0149】

実施例8

2-アミノ-8-[3-[(3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]スルホニルフェニル]-N、N-ジプロピル-3H-1-ベンザゼピン-4-カルボキサミド



20

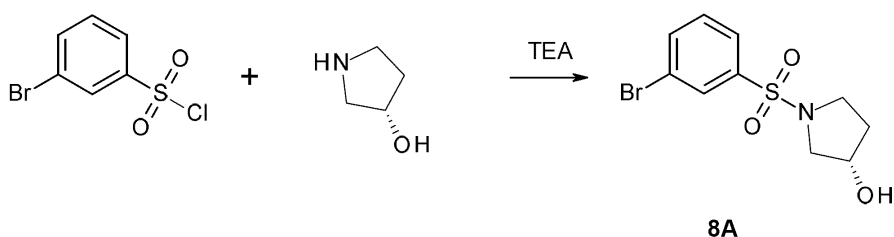
標題化合物を、実施例4と同様に、但し5-プロモピリジン-3-スルホンアミドの代わりに(3S)-1-(3-プロモフェニル)スルホニルピロリジン-3-オール(化合物8A)を使用することにより、二工程で調製した。実施例8が、明黄色の固体(35mg)として得られた。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz): ppm = 8.09 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.81 - 7.90 (m, 1H), 7.65 - 7.78 (m, 1H), 7.35 - 7.54 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 4.32 (t, J = 4.6, 2.6 Hz, 1H), 3.37 - 3.54 (m, 6H), 3.23 - 3.29 (m, 1H), 2.86 - 2.94 (m, 1H), 1.57 - 2.02 (m, 8H), 0.93 (br. s., 6H). MS: $m/z = 511 (M+H)^+$.

30

【0150】

(3S)-1-(3-プロモフェニル)スルホニルピロリジン-3-オール(化合物8A)の調製

40



化合物8Aを、実施例5の化合物5Aと同様に、但しピロリジン-3-オールの代わりに(3S)-ピロリジン-3-オールを使用することにより調製した。MS: $m/z = 3$

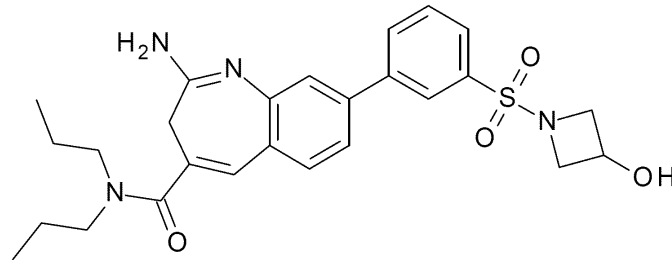
50

06 (M+H)⁺.

【0151】

実施例 9

2 - アミノ - 8 - [3 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) スルホニルフェニル]
- N、N - ジブロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド



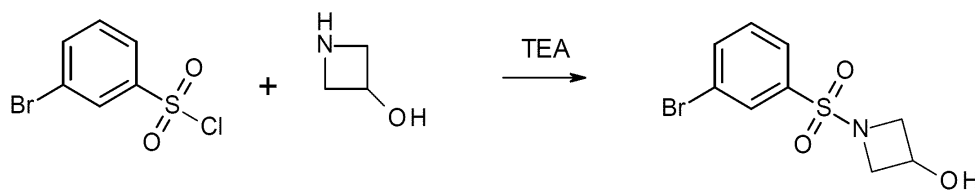
10

標題化合物を、実施例 4 と同様に、但し 5 - プロモピリジン - 3 - スルホンアミドの代
わりに 1 - (3 - プロモフェニル) スルホニルアゼチジン - 3 - オール (化合物 9 A) を
使用することにより、2 工程で調製した。実施例 9 が、明黄色の固体 (10 mg) として
得られた。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) : ppm = 8.00 - 8.1
2 (m, 2 H), 7.74 - 7.91 (m, 2 H), 7.35 - 7.55 (m, 3 H),
6.91 (s, 1 H), 4.34 - 4.50 (m, 1 H), 4.02 (dd, J = 8.9
、 6.7 Hz, 2 H), 3.39 - 3.61 (m, 6 H), 2.82 - 2.99 (m, 2
H), 1.59 - 1.81 (m, 4 H), 0.92 (br. s., 6 H). MS : m /
z = 497 (M + H)⁺.

20

【0152】

1 - (3 - プロモフェニル) スルホニルアゼチジン - 3 - オール (化合物 9 A) の調製



30

9A

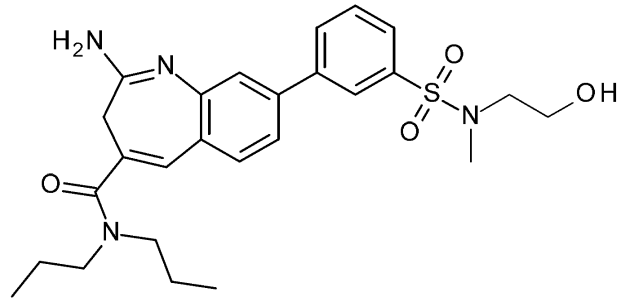
化合物 9 A を、実施例 5 の化合物 5 A と同様に、但しピロリジン - 3 - オールの代わり
にアゼチジン - 3 - オールを使用することにより調製した。MS : m / z = 292 (M +
H)⁺.

【0153】

実施例 10

2 - アミノ - 8 - [3 - [2 - ヒドロキシエチル (メチル) スルファモイル] フェニル]
- N、N - ジブロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド

40



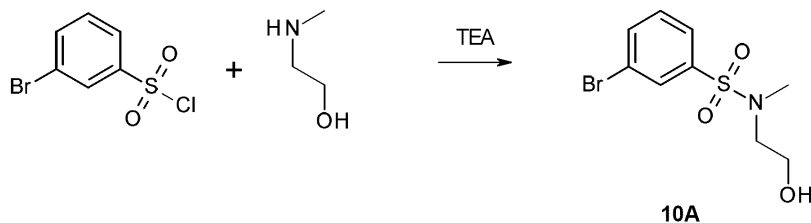
10

標題化合物を、実施例 4 と同様に、但し 5 - プロモピリジン - 3 - スルホンアミドの代わりに 3 - プロモ - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチル - ベンゼンスルホンアミド (化合物 10 A) を使用することにより、二工程で調製した。実施例 10 が、明黄色の固体 (35 mg) として得られた。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) : ppm = 8.06 (t, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.96 - 8.01 (m, 1 H), 7.83 (dt, J = 8.2, 1.2 Hz, 1 H), 7.66 - 7.77 (m, 1 H), 7.30 - 7.52 (m, 3 H), 6.91 (s, 1 H), 3.72 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 3.38 - 3.55 (m, 4 H), 3.09 - 3.24 (m, 4 H), 2.88 (s, 3 H), 1.55 - 1.84 (m, 4 H), 0.93 (br. s., 6 H). MS : m/z = 499 (M + H)⁺.

20

【 0 1 5 4 】

3 - プロモ - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチル - ベンゼンスルホンアミド (化合物 10 A) の調製



30

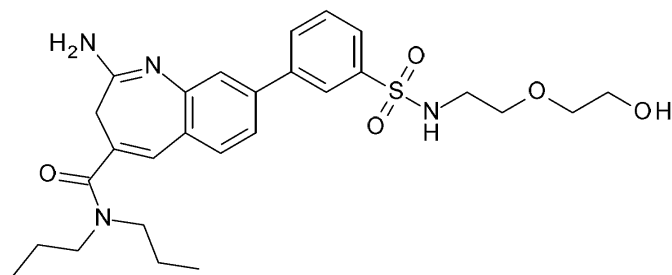
化合物 10 A を、実施例 5 の化合物 5 A と同様に、但しピロリジン - 3 - オールの代わりに 2 - (メチルアミノ) エタノールを使用することにより調製した。MS : m/z = 294 (M + H)⁺.

【 0 1 5 5 】

実施例 1 1

2 - アミノ - 8 - [3 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エチルスルファモイル] フェニル] - N, N - ジプロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド

40



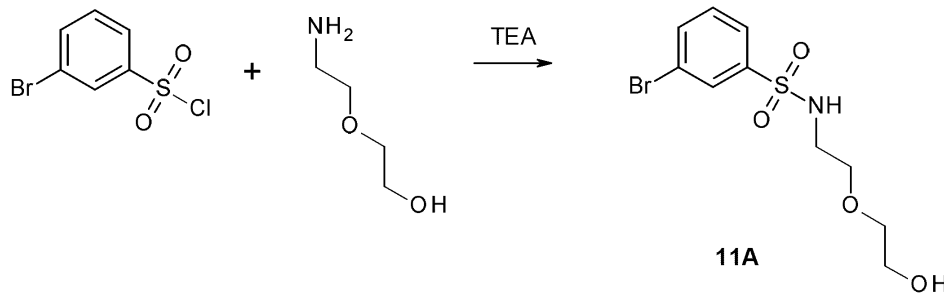
標題化合物を、実施例 4 と同様に、但し 5 - プロモピリジン - 3 - スルホンアミドの代

50

わりに 3 - ブロモ - N - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エチル] ベンゼンスルホンアミド (化合物 1 1 A) を使用することにより、二工程で調製した。実施例 1 1 が、明黄色の固体 (2 0 m g) として得られた。¹ H NMR (C D ₃ O D , 4 0 0 M H z) :
 p p m = 8 . 1 8 (t , J = 1 . 8 H z , 1 H) , 7 . 9 5 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 7 . 8 7 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 7 . 6 2 - 7 . 7 3 (m , 1 H) , 7 . 3 3 - 7 . 5 4 (m , 3 H) , 6 . 9 1 (s , 1 H) , 3 . 5 8 - 3 . 6 7 (m , 2 H) , 3 . 2 5 - 3 . 5 4 (m , 8 H) , 3 . 1 4 (t , J = 5 . 3 H z , 2 H) , 2 . 8 1 - 2 . 9 6 (m , 2 H) , 1 . 6 0 - 1 . 7 8 (m , 4 H) , 0 . 9 4 (b r . s . , 6 H) . M S : m / z = 5 2 9 (M + H) ⁺ .

【 0 1 5 6 】

3 - ブロモ - N - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エチル] ベンゼンスルホンアミド (化合物 1 1 A) の調製

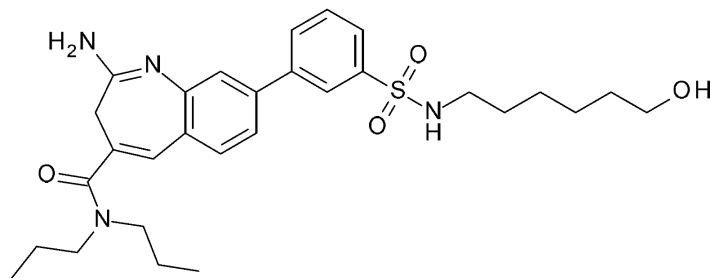


化合物 1 1 A を、実施例 5 の化合物 5 A と同様に、但しピロリジン - 3 - オールの代わりに 2 - (2 - アミノエトキシ) エタノールを使用することにより調製した。M S : m / z = 3 2 4 (M + H) ⁺ .

【 0 1 5 7 】

実施例 1 2

2 - アミノ - 8 - [3 - (6 - ヒドロキシヘキシルスルファモイル) フェニル] - N , N - ジプロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド

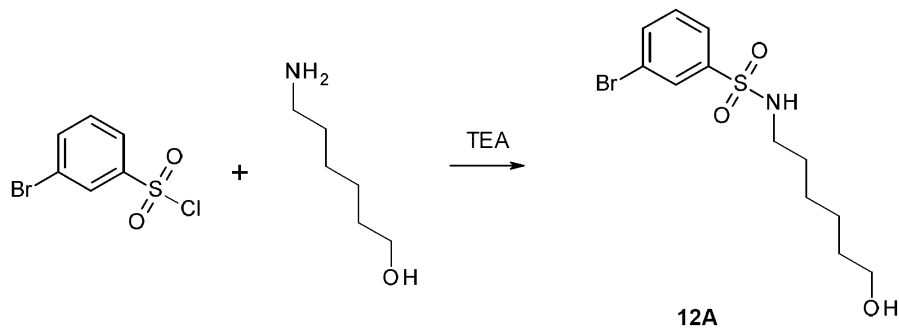


標題化合物を、実施例 4 と同様に、但し 5 - プロモピリジン - 3 - スルホンアミドの代わりに 3 - ブロモ - N - (6 - ヒドロキシヘキシル) ベンゼンスルホンアミド (化合物 1 2 A) を使用することにより、二工程で調製した。実施例 1 2 が、明黄色の固体 (1 5 m g) として得られた。¹ H NMR (C D ₃ O D , 4 0 0 M H z) : p p m = 8 . 5 5 (b r . s . , 1 H) , 8 . 1 5 (s , 1 H) , 7 . 8 3 - 8 . 0 2 (m , 2 H) , 7 . 6 1 - 7 . 7 6 (m , 1 H) , 7 . 4 2 - 7 . 5 8 (m , 2 H) , 6 . 9 8 (s , 1 H) , 3 . 3 5 - 3 . 6 5 (m , 8 H) , 2 . 9 2 (t , J = 6 . 9 H z , 2 H) , 1 . 5 6 - 1 . 8 5 (m , 4 H) , 1 . 2 1 - 1 . 5 5 (m , 8 H) , 0 . 5 0 - 1 . 1 4 (m , 6 H) . M S : m / z = 5 4 1 (M + H) ⁺ .

【 0 1 5 8 】

3 - ブロモ - N - (6 - ヒドロキシヘキシル) ベンゼンスルホンアミド (化合物 1 2 A)

の調製



10

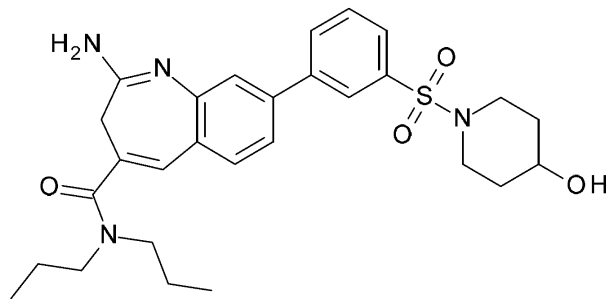
化合物 12A を、実施例 5 の化合物 5A と同様に、但しピロリジン - 3 - オールの代わりに 6 - アミノヘキサン - 1 - オールを使用することにより調製した。MS : $m/z = 336 (M+H)^+$.

【0159】

実施例 13

2 - アミノ - 8 - [3 - [(4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジル) スルホニル] フェニル] - N、N - ジプロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド

20



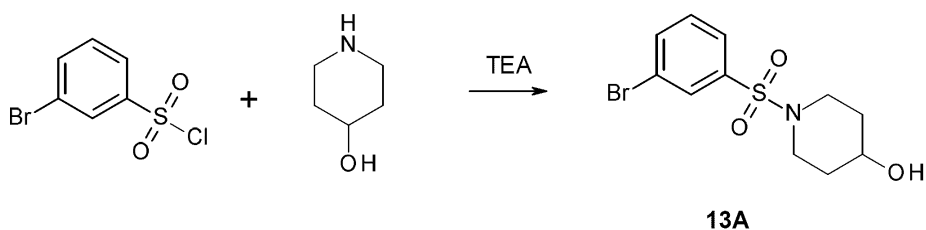
標題化合物を、実施例 4 と同様に、但し 5 - プロモピリジン - 3 - スルホンアミドの代わりに 1 - (3 - プロモフェニル) スルホニルピペリジン - 4 - オール (化合物 13A) を使用することにより、二工程で調製した。実施例 13 が、明黄色の固体 (17 mg) として得られた。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) : ppm = 7.98 - 8.12 (m, 2H), 7.84 - 7.92 (m, 1H), 7.62 - 7.82 (m, 4H), 7.09 (s, 1H), 3.68 (tt, J = 7.8, 3.6 Hz, 1H), 3.36 - 3.58 (m, 8H), 2.75 - 3.01 (m, 2H), 1.91 (ddd, J = 9.8, 6.7, 3.4 Hz, 2H), 1.50 - 1.81 (m, 6H), 0.97 (br. s, 6H). MS : $m/z = 525 (M+H)^+$.

30

【0160】

1 - (3 - プロモフェニル) スルホニルピペリジン - 4 - オール (化合物 13A) の調製

40



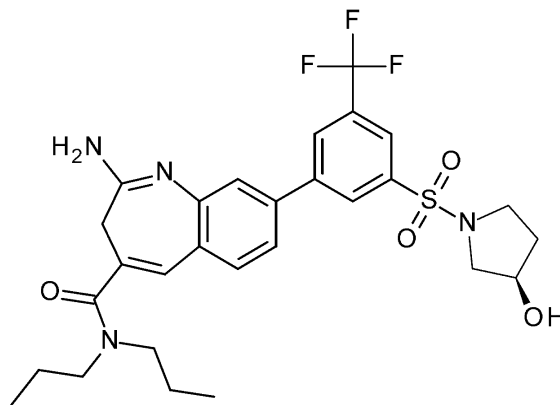
化合物 13A を、実施例 5 の化合物 5A と同様に、但しピロリジン - 3 - オールの代わ

50

りにピペリジン - 4 - オールを使用して調製した。MS : $m/z = 320 (M+H)^+$.
【0161】

実施例 1 4

2 - アミノ - 8 - [3 - [(3 R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル] スルホニル - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N、N - ジプロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド



10

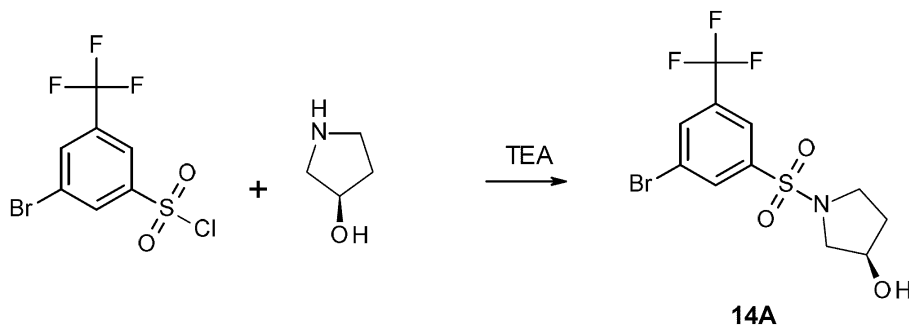
標題化合物を、実施例 4 と同様に、但し 5 - プロモピロリジン - 3 - スルホンアミドの代わりに tert - ブチル N - [4 - (ジプロピルカルバモイル) - 8 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 2 - イル] カルバメート及び (3 R) - 1 - [3 - プロモ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニルピロリジン - 3 - オール (化合物 1 4 A) を使用して、二工程で調製した。実施例 1 4 が、明黄色の固体 (20 mg) として得られた。¹H NMR (CD₃OD , 400 MHz) : ppm = 8 . 37 (s , 1 H) , 8 . 28 (s , 1 H) , 8 . 13 (s , 1 H) , 7 . 56 - 7 . 80 (m , 3 H) , 7 . 07 (s , 1 H) , 4 . 27 - 4 . 41 (m , 1 H) , 3 . 36 - 3 . 59 (m , 8 H) , 1 . 61 - 2 . 15 (m , 8 H) , 0 . 98 (br . s . , 6 H) . MS : $m/z = 579 (M+H)^+$.

20

30

【0162】

(3 R) - 1 - [3 - プロモ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニルピロリジン - 3 - オール (化合物 1 4 A) の調製



40

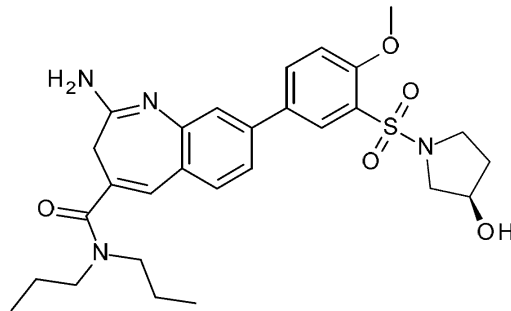
化合物 1 4 A を、実施例 5 の化合物 5 A と同様に、但しピロリジン - 3 - オール及び 3 - プロモ - ベンゼンスルホニル クロリドの代わりに (3 R) - ピロリジン - 3 - オール及び 3 - プロモ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホニル クロリドを使用して調製した。MS : $m/z = 374 (M+H)^+$.

【0163】

実施例 1 5

50

2 - アミノ - 8 - [3 - [(3 R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル] スルホニル
- 4 - メトキシ - フェニル] - N、N - ジプロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カル
ボキサミド

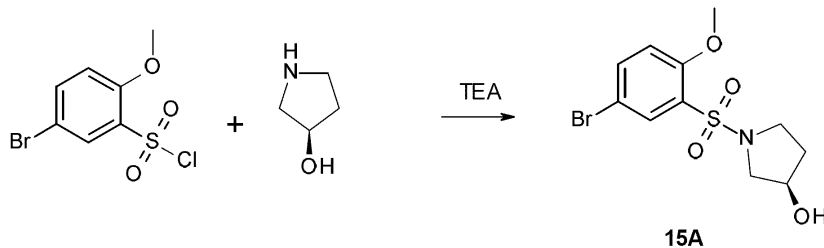


10

標題化合物を、実施例 4 と同様に、但し 5 - プロモピリジン - 3 - スルホンアミドの代
わりに (3 R) - 1 - (5 - プロモ - 2 - メトキシ - フェニル) スルホニルピロリジン -
3 - オール (化合物 1 5 A) を使用して、二工程で調製した。実施例 1 5 が、明黄色の固
体 (9 m g) として得られた。¹ H NMR (C D ₃ O D , 4 0 0 M H z) : p p m
= 8 . 1 9 (d , J = 2 . 3 H z , 1 H) , 7 . 9 5 (d d , J = 8 . 7 、 2 . 4 H z ,
1 H) , 7 . 4 9 - 7 . 6 0 (m , 3 H) , 7 . 3 5 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 7
20
. 0 0 (s , 1 H) , 4 . 3 4 - 4 . 4 6 (m , 1 H) , 3 . 9 4 - 4 . 1 2 (m , 3 H
) , 3 . 3 6 - 3 . 6 6 (m , 8 H) , 3 . 1 7 - 3 . 3 1 (m , 2 H) , 1 . 8 2 - 2
. 1 0 (m , 2 H) , 1 . 7 1 (d q , J = 1 4 . 9 、 7 . 5 H z , 4 H) , 0 . 9 6 (b r . s . , 6 H) .
M S : m / z = 5 4 1 (M + H) ⁺ .

【 0 1 6 4 】

(3 R) - 1 - (5 - プロモ - 2 - メトキシ - フェニル) スルホニルピロリジン - 3 - オール (化合物 1 5 A) の調製



30

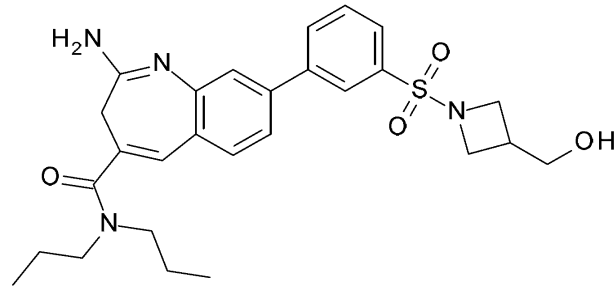
化合物 1 5 A を、実施例 5 の化合物 5 A と同様に、但しピロリジン - 3 - オール及び 3
- プロモ - ベンゼンスルホニル クロリドの代わりに (3 R) - ピロリジン - 3 - オール
及び 5 - プロモ - 2 - メトキシ - ベンゼンスルホニル クロリドを使用して調製した。M
S : m / z = 3 3 6 (M + H) ⁺ .

40

【 0 1 6 5 】

実施例 1 6

2 - アミノ - 8 - [3 - [3 - (ヒドロキシメチル) アゼチジン - 1 - イル] スルホニル
フェニル] - N、N - ジプロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド



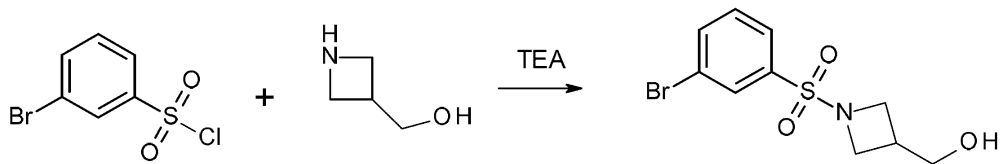
10

標題化合物を、実施例 4 と同様に、但し 5 - プロモピリジン - 3 - スルホンアミドの代わりに [1 - (3 - プロモフェニル) スルホニルアゼチジン - 3 - イル] メタノール (化合物 1 6 A) を使用して、二工程で調製した。実施例 1 6 が、明黄色の固体 (1 0 m g) として得られた。 ^1H NMR (CD_3OD , 4 0 0 \text{MHz}) : ppm = 8 . 0 2 - 8 . 1 8 (m , 2 \text{H}) , 7 . 7 8 - 7 . 9 8 (m , 2 \text{H}) , 7 . 6 0 - 7 . 7 6 (m , 3 \text{H}) , 7 . 0 7 (s , 1 \text{H}) , 3 . 7 7 - 3 . 9 7 (m , 3 \text{H}) , 3 . 3 6 - 3 . 6 9 (m , 8 \text{H}) , 2 . 4 2 - 2 . 7 4 (m , 2 \text{H}) , 1 . 7 2 (m , 4 \text{H}) , 0 . 9 6 (\text{br} . \text{s} . , 6 \text{H}) . MS : m / z = 5 1 1 (\text{M} + \text{H}) ^ + .

【 0 1 6 6 】

[1 - (3 - プロモフェニル) スルホニルアゼチジン - 3 - イル] メタノール (化合物 1 6 A) の調製

20



16A

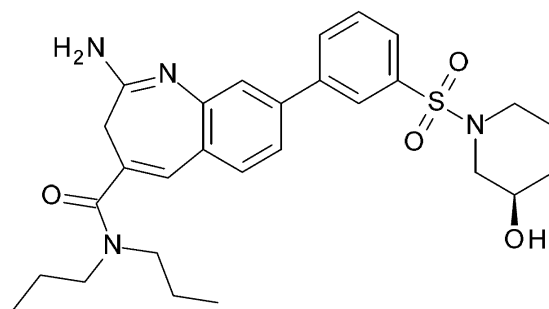
30

化合物 1 6 A を、実施例 5 の化合物 5 A と同様に、但しピロリジン - 3 - オールの代わりにアゼチジン - 3 - イルメタノールを使用して調製した。MS : m / z = 3 0 6 (\text{M} + \text{H}) ^ + .

【 0 1 6 7 】

実施例 1 7

2 - アミノ - 8 - [3 - [[(3 R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジル] スルホニル] フェニル] - N , N - ジプロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド



40

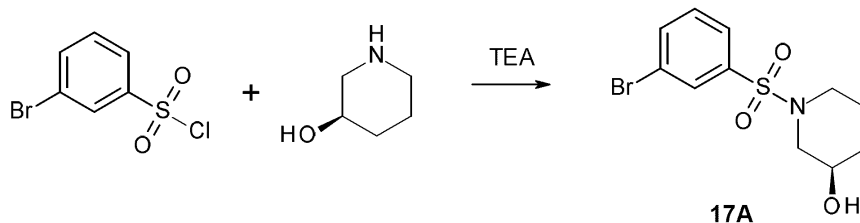
標題化合物を、実施例 4 と同様に、但し 5 - プロモピリジン - 3 - スルホンアミドの代

50

わりに (3R) - 1 - (3 - プロモフェニル) スルホニルピペリジン - 3 - オール (化合物 17A) を使用することにより、二工程で調製した。実施例 17 が、明黄色の固体 (12 mg) として得られた。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) : ppm = 7.97 - 8.09 (m, 2H), 7.70 - 7.89 (m, 2H), 7.45 - 7.64 (m, 3H), 6.93 - 7.06 (m, 1H), 3.66 - 3.83 (m, 1H), 3.36 - 3.64 (m, 8H), 2.52 - 2.63 (m, 1H), 2.43 (dd, J = 11.0, 8.8 Hz, 1H), 1.49 - 1.94 (m, 7H), 1.17 - 1.37 (m, 1H), 0.96 (br. s., 6H). MS : m/z = 525 (M+H)⁺.

【0168】

(3R) - 1 - (3 - プロモフェニル) スルホニルピペリジン - 3 - オール (化合物 17A) の調製

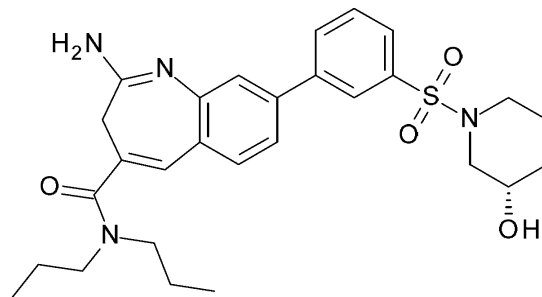


化合物 17A を、実施例 5 の化合物 5A と同様に、但しピロリジン - 3 - オールの代わりに (3R) - ピペリジン - 3 - オールを使用して調製した。MS : m/z = 320 (M+H)⁺.

【0169】

実施例 18

2 - アミノ - 8 - [3 - [[(3S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジル] スルホニル] フェニル] - N, N - ジプロピル - 3H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド



標題化合物を、実施例 4 と同様に、但し 5 - プロモピリジン - 3 - スルホンアミドの代わりに (3S) - 1 - (3 - プロモフェニル) スルホニルピペリジン - 3 - オール (化合物 18A) を使用することにより、二工程で調製した。実施例 18 が、明黄色の固体 (5 mg) として得られた。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) : ppm = 7.97 - 8.13 (m, 2H), 7.72 - 7.89 (m, 2H), 7.53 - 7.70 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 3.68 - 3.79 (m, 1H), 3.37 - 3.65 (m, 8H), 2.51 - 2.71 (m, 1H), 2.43 (dd, J = 11.0, 8.8 Hz, 1H), 1.51 - 1.94 (m, 7H), 1.17 - 1.39 (m, 1H), 0.96 (br. s., 6H). MS : m/z = 525 (M+H)⁺.

【0170】

(3S) - 1 - (3 - プロモフェニル) スルホニルピペリジン - 3 - オール (化合物 18A) の調製

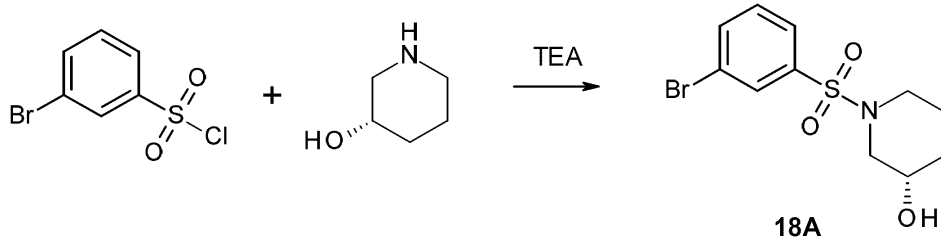
10

20

30

40

50



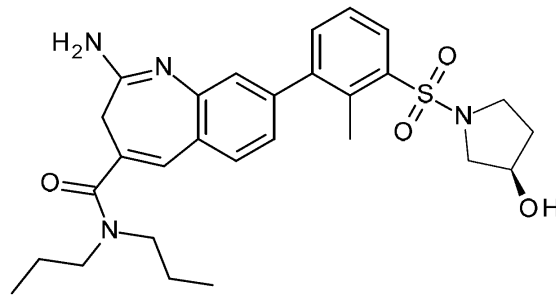
化合物 18 A を、実施例 5 の化合物 5 A と同様に、但しピロリジン - 3 - オールの代わりに (3 S) - ピペリジン - 3 - オールを使用して調製した。MS : m / z = 320 (M + H) ⁺ .

10

【0171】

実施例 19

2 - アミノ - 8 - [3 - [(3 R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル] スルホニル - 2 - メチル - フェニル] - N、N - ジブロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド



20

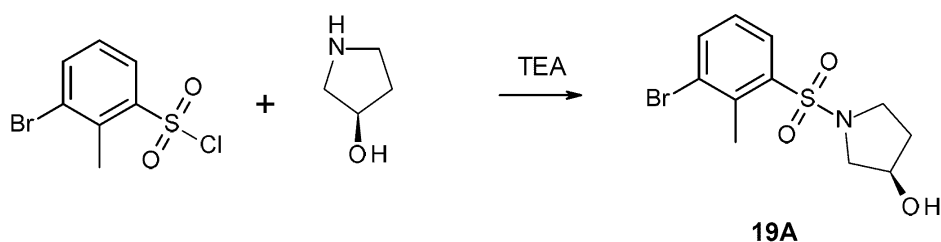
標題化合物を、実施例 4 と同様に、但し 5 - プロモピロリジン - 3 - スルホンアミドの代わりに (3 R) - 1 - (3 - プロモ - 2 - メチル - フェニル) スルホニルピロリジン - 3 - オール (化合物 19 A) を使用して、二工程で調製した。実施例 19 が、明黄色の固体 (12 mg) として得られた。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) : ppm = 8.02 (dd, J = 7.7、1.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.55 (m, 3H), 7.11 - 7.22 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 4.43 - 4.55 (m, 1H), 3.42 - 3.58 (m, 6H), 3.20 - 3.22 (m, 5H), 2.55 (s, 3H), 1.91 - 2.19 (m, 2H), 1.72 (dq, J = 14.9、7.3 Hz, 3H), 0.97 (br. s., 6H). MS : m / z = 525 (M + H) ⁺ .

30

【0172】

(3 R) - 1 - (3 - プロモ - 2 - メチル - フェニル) スルホニルピロリジン - 3 - オール (化合物 19 A) の調製

40



化合物 19 A を、実施例 5 の化合物 5 A と同様に、但しピロリジン - 3 - オール及び 3 - プロモ - ベンゼンスルホニル クロリドの代わりに (3 R) - ピペリジン - 3 - オール

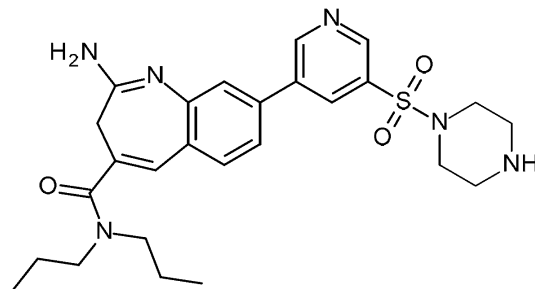
50

及び 3 - ブロモ - 2 - メチル - ベンゼンスルホニル クロリドにより調製した。MS : m / z = 320 (M + H) ⁺ .

【0173】

実施例 20

2 - アミノ - 8 - (5 - ピペラジン - 1 - イルスルホニル - 3 - ピリジル) - N、N - ジプロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド



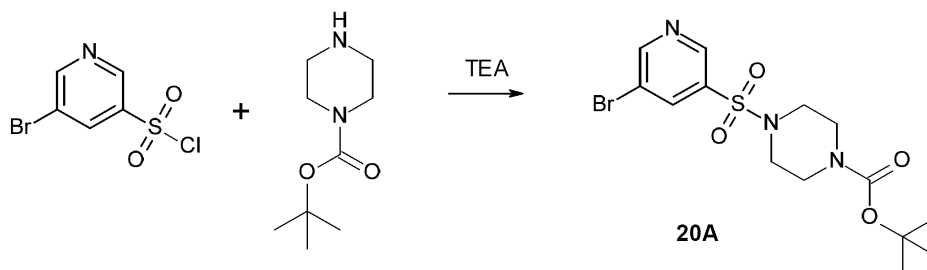
10

標題化合物を、実施例 4 と同様に、但し 5 - ブロモピリジン - 3 - スルホンアミドの代わりに tert - ブチル 4 - [(5 - ブロモ - 3 - ピリジル) スルホニル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (化合物 20 A) を使用することにより、二工程で調製した。実施例 20 が、褐色の固体 (22.9 mg) として得られた。¹H NMR (CD₃CN, 400 MHz) ppm = 9.16 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.48 - 7.36 (m, 3 H), 6.83 (s, 1 H), 5.72 (s, 2 H), 3.41 - 3.37 (m, 4 H), 3.01 - 2.98 (m, 4 H), 2.85 - 2.83 (m, 4 H), 2.78 (s, 2 H), 1.67 - 1.59 (m, 4 H), 0.89 (s, 6 H). MS : m / z = 511 (M + H) ⁺ .

20

【0174】

tert - ブチル 4 - [(5 - ブロモ - 3 - ピリジル) スルホニル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (化合物 20 A) の調製



30

DCM (3 mL) 中、1 - boc - ピペラジン (219 mg, 1.17 mmol) の攪拌された溶液に対し、TEA (157 mg, 1.56 mmol) 及び 5 - ブロモピリジン - 3 - スルホニル クロリド (200 mg, 0.78 mmol) を、N₂ 雰囲気下において 0 ° で連続して加えた。反応物を 25 ° で 1 時間攪拌した。水 (3 mL) を加え、DCM (3 mL) を用いて混合物を抽出した。分離した有機層を、1 M の塩酸、飽和 NaHCO₃ 溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、まったく精製せずに次の工程で使用できる tert - ブチル 4 - [(5 - ブロモ - 3 - ピリジル) スルホニル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (化合物 20 A, 250 mg) を得た。MS : m / z = 406 (M + H) ⁺ .

40

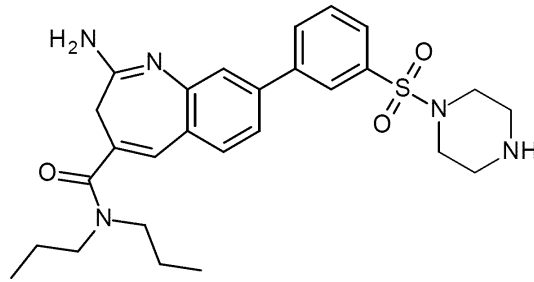
【0175】

実施例 21

2 - アミノ - 8 - (3 - ピペラジン - 1 - イルスルホニルフェニル) - N、N - ジプロピ

50

ル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド



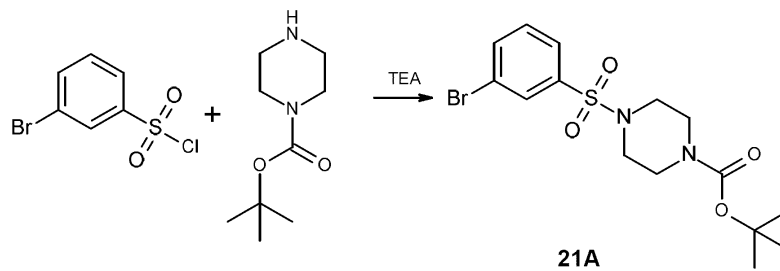
10

標題化合物を、実施例 4 と同様に、但し 5 - プロモピリジン - 3 - スルホンアミドの代わりに tert - ブチル 4 - (3 - プロモフェニル) スルホニルピペラジン - 1 - カルボキシレート (化合物 2 1 A) を使用することにより、二工程で調製した。実施例 2 1 が、明黄色の固体 (1 0 m g) として得られた。¹ H N M R (C D C 1 3 , 4 0 0 M H z) ppm = 8 . 0 4 (s , 1 H) , 7 . 8 9 (d , J = 7 . 7 8 H z , 1 H) , 7 . 7 4 (d , J = 7 . 9 1 H z , 1 H) , 7 . 5 9 - 7 . 6 6 (m , 1 H) , 7 . 5 2 (d , J = 1 . 6 3 H z , 1 H) , 7 . 3 7 - 7 . 4 3 (m , 1 H) , 7 . 3 1 (d d , J = 8 . 0 9 、 1 . 8 2 H z , 1 H) , 6 . 8 6 (s , 1 H) , 3 . 4 9 (b r . s . , 4 H) , 3 . 0 1 - 3 . 1 0 (m , 4 H) , 2 . 9 1 - 2 . 9 9 (m , 4 H) , 2 . 8 4 (s , 2 H) , 1 . 6 9 (d q , J = 1 5 . 0 0 、 7 . 3 8 H z , 4 H) , 0 . 9 6 (t , J = 7 . 2 8 H z , 6 H) . M S : m / z = 5 1 0 (M + H) ⁺ .

20

【 0 1 7 6 】

tert - ブチル 4 - (3 - プロモフェニル) スルホニルピペラジン - 1 - カルボキシレート (化合物 2 1 A) の調製



30

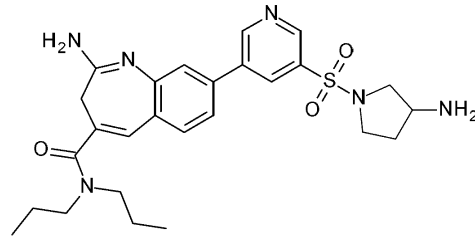
化合物 2 1 A を、実施例 2 0 の化合物 2 0 A と同様に、但し 5 - プロモピリジン - 3 - スルホニル クロリドの代わりに 3 - プロモベンゼンスルホニル クロリドを使用することにより調製した。M S : m / z = 4 0 5 (M + H) ⁺ .

【 0 1 7 7 】

実施例 2 2

2 - アミノ - 8 - [5 - (3 - アミノピロリジン - 1 - イル) スルホニル - 3 - ピリジル] - N 、 N - ジプロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボキサミド

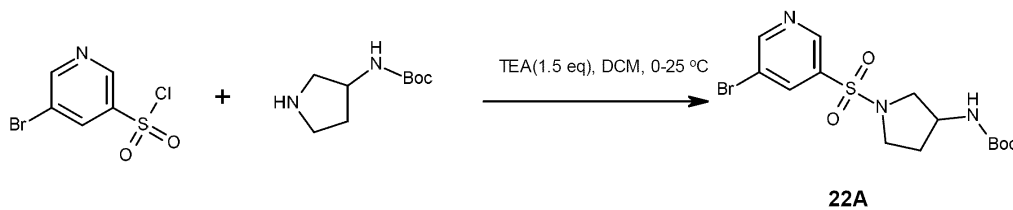
40



標題化合物を、実施例 4 と同様に、但し 5 - プロモピリジン - 3 - スルホンアミドの代
 わりに *tert* - ブチル *N* - [1 - [(5 - プロモ - 3 - ピリジル) スルホニル] ピロリジン
 - 3 - イル] カルバメート (化合物 2 2 A) を使用することにより、二工程で調製
 した。実施例 2 2 が、黄色の固体 (1 7 m g) として得られた。¹ H N M R (C D C l
 3 , 4 0 0 M H z) p p m = 8 . 9 5 - 9 . 1 9 (m , 2 H) , 8 . 3 7 (s , 1 H) , 7 . 4 9 - 7 . 5 7 (m , 1 H) , 7 . 3 9 - 7 . 4 9 (m , 1 H) , 7 . 3 0 - 7 . 3 7 (m , 1 H) , 6 . 8 2 - 6 . 9 1 (m , 1 H) , 4 . 9 3 - 5 . 4 0 (m , 2 H) , 3 . 2 3 - 3 . 7 2 (m , 8 H) , 2 . 9 8 - 3 . 1 0 (m , 1 H) , 2 . 8 3 (s , 2 H) , 1 . 9 9 - 2 . 1 3 (m , 1 H) , 1 . 6 8 - 1 . 9 0 (m , 5 H) , 0 . 9 6 (t , J = 7 . 1 6 H z , 6 H) . M S : m / z = 5 1 1 (M + H) ⁺ .

【 0 1 7 8 】

tert - ブチル *N* - [1 - [(5 - プロモ - 3 - ピリジル) スルホニル] ピロリジン
 - 3 - イル] カルバメート (化合物 2 2 A) の調製

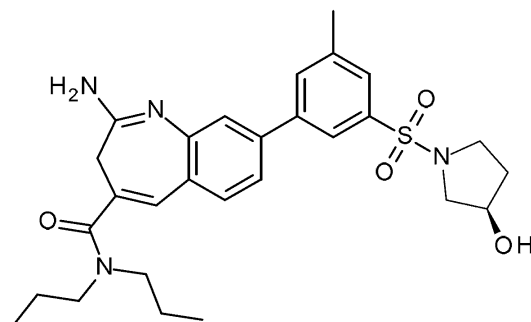


化合物 2 2 A を、実施例 2 0 の化合物 2 0 A と同様に、但し 1 - *boc* - ピペラジンの
 代わりに *tert* - ブチル ピロリジン - 3 - イルカルバメートを使用することにより調
 製した。M S : m / z = 4 0 6 (M + H) ⁺ .

【 0 1 7 9 】

実施例 2 3

2 - アミノ - 8 - [3 - [(3 R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル] スルホニル
 - 5 - メチル - フェニル] - *N*、*N* - ジプロピル - 3 H - 1 - ベンザゼピン - 4 - カルボ
 キサミド



10

20

30

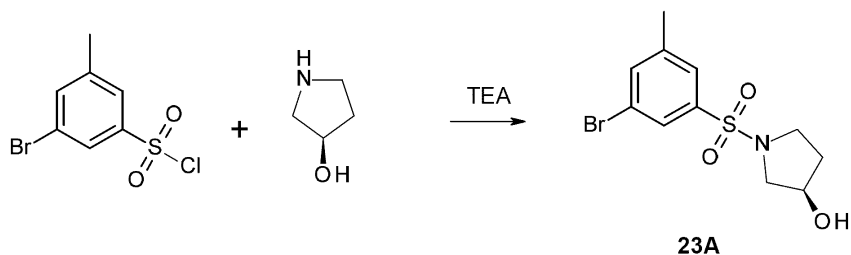
40

50

標題化合物を、実施例 4 と同様に、但し 5 - プロモピリジン - 3 - スルホンアミドの代わりに (3R) - 1 - (3 - プロモ - 2 - メチル - フェニル) スルホニルピロリジン - 3 - オール (化合物 23A) を使用して、二工程で調製した。実施例 23 が、明黄色の固体 (12 mg) として得られた。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) : ppm = 7.92 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.62 - 7.69 (m, 4H), 7.07 (s, 1H), 4.43 - 4.55 (m, 1H), 3.40 - 3.58 (m, 6H), 3.20 - 3.22 (m, 5H), 2.55 (s, 3H), 1.91 - 1.98 (m, 2H), 1.72 (m, 3H), 0.97 (br. s., 6H). MS : m/z = 525 (M + H)⁺.

【0180】

(3R) - 1 - (3 - プロモ - 5 - メチル - フェニル) スルホニルピロリジン - 3 - オール (化合物 23A) の調製



化合物 23A を、実施例 5 の化合物 5A と同様に、但しピロリジン - 3 - オール及び 3 - プロモ - ベンゼンスルホニル クロリドの代わりに (3R) - ピペリジン - 3 - オール及び 3 - プロモ - 5 - メチル - ベンゼンスルホニル クロリドを使用することにより調製した。MS : m/z = 320 (M + H)⁺.

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 P 31/04
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 37/04	(2006.01)	A 6 1 P 37/04
A 6 1 P 31/00	(2006.01)	A 6 1 P 31/00
A 6 1 K 31/55	(2006.01)	A 6 1 K 31/55
C 0 7 D 401/04	(2006.01)	C 0 7 D 401/04
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	C 0 7 D 401/12
C 0 7 D 401/14	(2006.01)	C 0 7 D 401/14

- (72)発明者 ワン, リーシャー
スイス国 4 1 2 5 リーエン, ケッテナッカーヴェーク 3 6
- (72)発明者 ユン, ホンイン
中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ, ツァイルン ロード, ナンバー 7 2 0, ビルディング 5
- (72)発明者 チュー, ウエイ
中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ, ツァイルン ロード, ナンバー 7 2 0, ビルディング 5
- (72)発明者 チャン, ウエイシン
中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ, ツァイルン ロード, ナンバー 7 2 0, ビルディング 5

審査官 伊藤 幸司

- (56)参考文献 特表2009-504763(JP,A)
特表2013-538859(JP,A)
特表2014-505692(JP,A)
特表2007-517848(JP,A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D
A 6 1 K
A 6 1 P
CAplus/REGISTRY(STN)